



Année 2016

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Clara QUINTEN

Né(e) le 21/12/1988 à Nancy (54)

TITRE

**DETERMINANTS DE LA DENSITE MINERALE OSSEUSE VOLUMETRIQUE AU TIBIA
ET AU RADIUS ET SA RELATION AVEC LES FRACTURES OSTEOPOROTIQUES
DANS LA MALADIE DE PARKINSON IDIOPATHIQUE (étude DOPPA)**

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2016 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Philippe GOUPILLE, Rhumatologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury : Professeur Thierry THOMAS, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Saint Etienne

Professeur Denis MULLEMAN, Rhumatologie, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Canan OZSANCAK, Neurologie, PH – Orléans

Docteur Eric LESPESSAILLES, Rhumatologie, PA – Orléans

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
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, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COSNAY Pierre	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
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
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie

MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médical, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien..... Soins palliatifs
POTIER Alain..... Médecine Générale
ROBERT Jean..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David..... Physiologie
BARBIER Louise..... Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne..... Cardiologie
BERTRAND Philippe..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle..... Biologie cellulaire
BLASCO Hélène..... Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume..... Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane..... Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie..... Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe..... Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie
GUILLON Antoine..... Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille..... Immunologie
HOURIOUX Christophe..... Biologie cellulaire
IVANES Fabrice..... Physiologie
LE GUELLEC Chantal..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent	Physiologie
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

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

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	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 Philippe GOUPILLE
Professeur de rhumatologie
Président du Jury

Merci de me faire l'honneur de présider le jugement de cette thèse,
Merci de votre soutien et de votre enseignement
Veuillez accepter l'expression de ma respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Professeur Thierry THOMAS
Professeur de rhumatologie

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse

Merci de votre présence et de vos précieux avis

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect

A Monsieur le Professeur Denis MULLEMAN
Professeur de rhumatologie

Merci de votre participation à ce jury
Merci pour l'enseignement que vous m'avez dispensé
et de votre présence permanente
de mon premier stage d'externat à mon dernier semestre d'internat
Veuillez accepter l'expression de ma respectueuse gratitude

A Madame le Docteur Canan OZSANCAK
Docteur en neurologie

Merci pour votre soutien et vos conseils dans l'élaboration de cette thèse

Merci de m'avoir accueillie dans votre service avec tant de gentillesse

Merci d'avoir accepté de juger ce travail

Veillez accepter l'expression de ma respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Docteur Eric LESPESSAILLES
Docteur en rhumatologie

Merci de m'avoir confié ce projet, et soutenue pendant sa réalisation
Merci de m'avoir permis de découvrir et apprécier le travail de recherche!
Merci des précieux enseignements que vous m'avez dispensés
Veuillez accepter l'expression de ma respectueuse gratitude

Au Docteur Thierry SOISSON, sans qui rien n'aurait été possible ! Merci de votre efficacité dans le recrutement des patients, et de m'avoir accordé votre confiance dans ce projet, qui n'est pas prêt de s'arrêter !

A Antoine VALERY: Merci de vos précieux conseils pour la réalisation de ce protocole!

A Isabelle, Delphine, Saloua : Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné, merci de votre sourire, de votre soutien toujours total, et de votre aide dans ce travail. Mais avant tout merci de m'avoir fait apprécier la rhumatologie depuis mon externat, et de m'avoir guidée vers cette voie que j'aime tant !

A Julien et Mathilde : J'espère que tout ce passe bien dans ce monde sauvage hors de l'hôpital... Merci pour tout ce que vous m'avez appris, et de votre présence même dans les moments difficiles !

A Carine : Merci de votre aide et de votre disponibilité, et dans l'attente de travailler enfin avec vous !

A Stéphanie, Emilie, Virginie, Saliha, Piera : Un grand merci pour le temps passé à m'apprendre mon métier dans la bonne humeur, et à très bientôt pour de nouvelles aventures...

A Sylvie : Merci de votre aide précieuse pour la réalisation de ce projet, rien n'aurait été possible sans votre présence !

A Corinne, Christelle, Evelyne, Farida, Nathalie, Sabrina, De tout cœur merci de vous être investies à 100% dans le projet, qui aurait coulé à pic si vous n'aviez pas été là ! J'espère avoir d'autres occasions de travailler avec vous !

A Nada, Sarah, Fred, mes chers ex co-internes devenus grands, merci de m'avoir soutenue et supportée tout ce temps...

Aux infirmier(e)s, aides-soignant(e)s et secrétaires de rhumato Tours et Orléans, dermato, neuro... de m'avoir accueillie sans jamais me juger, de votre bonne humeur et de votre soutien, même si des internes, c'est pas toujours (et très souvent pas) facile à vivre !

A mes parents, ma sœur, mon frère, mes grands-mères, pour leur soutien dans tout ce que j'entreprends, en espérant que vous pourrez toujours être fiers de ce que j'accomplirai !

A Aina, mon amie et ma confidente, merci d'être toujours là quand j'en ai besoin.

A Christiane et Jean François, parce que je savais qu'au moindre soucis vous étiez là !

A Florence et Alex, Julia et Olivier, Maud, Perrine, Sarah, Tatiana, une des plus belles choses que la médecine m'aura apportées, c'est bien de vous avoir rencontrés ! Je vous souhaite tout le bonheur du monde dans vos contrées plus ou moins éloignées !

A Julien, merci d'avoir été avec moi et de m'avoir gardé motivée, même pendant la dernière ligne droite!

A Céline : Mon binôme, toujours là, toujours (ou presque) de bonne humeur, dans les bons et les mauvais moments ! De tout cœur merci d'avoir partagé ces années d'internat sans jamais me faire défaut. Merci de ton humour, de ta gentillesse, et (parfois...) de ton sale caractère qui ont égayé mes journées ! Et encore félicitations pour l'heureux évènement !

A Pauline : Pour tous les bons moments passés ! Merci de ton amitié et de ton soutien !

A Fréd, sa chérie et ses loupiots : Plein de bonheur pour toute la petite famille !

A Faustine (et son hachis parmentier...), Lucie, Elsa, Sophie, Romain, Guillaume² : Les meilleurs co-rhumatologues du monde !

Yanis, Sarah, Julien, Guillaume, Sophie, Astrid, et tous mes supers co-internes, pour ces belles années de boulot et de folies !

Aux externes, bah oui, faut bien quelqu'un pour faire les IPD...

Et aux patients, pour leur confiance, rien n'aurait été possible sans eux !!

Ne vous embêtez pas à faire durer la thèse !

M.A. Bigard

DETERMINANTS DE LA DENSITE VOLUMETRIQUE OSSEUSE AU TIBIA ET RADIUS ET SA RELATION AVEC LES FRACTURES OSTEOPOROTIQUES DANS LA MALADIE DE PARKINSON IDIOPATHIQUE (étude DOPPA)

Mots clés : Ostéoporose, Parkinson, HR-pQCT, microarchitecture, risque fracturaire

Introduction: La maladie de Parkinson Idiopathique (MPI) est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente. Son association avec l'ostéoporose et les fractures de fragilité osseuse a été démontrée, mais les déterminants de cette ostéoporose restent mal connus. Notre objectif était d'étudier les facteurs associés à la densité osseuse volumétrique (DMOV) et à la microarchitecture osseuse au radius et au tibia dans la MPI.

Patients et méthodes: Dans cette étude transversale monocentrique, des patients atteints de MPI ont été inclus lors d'une consultation neurologique hospitalière ou ambulatoire. Ont été recueillis : les caractéristiques de la maladie (durée d'évolution, stade de Hoehn et Yahr, score Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) III, dose cumulée de L-DOPA), le degré d'activité physique (International Physical Activity Questionnaire) et les antécédents de fracture. Une analyse biologique, une acquisition par microscanner (High Resolution-peripheral Quantitative Computed Tomography, HR-pQCT) au tibia et au radius, une ostéodensitométrie (rachis lombaire, hanche totale et col fémoral) et une mesure de la force de poigne (FDP) ont été réalisés.

Resultats: 70 patients ont été inclus (28 femmes, 42 hommes) entre janvier et juillet 2016. La prévalence d'ostéoporose densitométrique selon les critères de l'OMS était de 17,4% au rachis et 4,3% au col fémoral. Il n'y avait pas de corrélation significative entre les caractéristiques de la MPI et la DMOV. Les critères de sévérité de la maladie étaient en revanche significativement corrélés à des paramètres microarchitecturaux : le score de Hoehn et Yahr et l'UPDRS étaient corrélés positivement au Mean Trabecular Area au tibia ($p = 0.337$ et 0.237) et inversement au Tb.Th au tibia ($p = -0.343$ et -0.237). Le score de Hoehn et Yahr était significativement corrélé négativement au Tb.Sp et Tb1/N.SD ($p = -0.279$ et -0.248) et positivement au TbN ($p = 0.317$). La FDP était corrélée à la densité volumétrique trabéculaire au radius et corticale au tibia ($p = 0.306$ et 0.299).

Conclusion: Les déterminants de l'ostéoporose dans la MPI sont multiples et complexes. Dans ce travail, nous montrons pour la première fois qu'il est possible chez des patients ayant une MPI d'évaluer la DMOV et les paramètres microarchitecturaux de l'os trabéculaire et cortical sur des sites périphériques. Cette étude préliminaire a montré des corrélations significatives entre les caractéristiques de la MPI et la microarchitecture osseuse, et apporte des bases d'évaluation par HR-pQCT dans cette pathologie. Elle sera complétée par des analyses multivariées, tenant compte par ailleurs de l'âge et du poids mais aussi par la confrontation à un groupe de témoin.

DETERMINANTS OF TIBIA AND RADIUS VOLUMETRIC BONE MINERAL DENSITY AND ITS RELATIONSHIP WITH OSTEOPOROTIC FRACTURES IN IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE (the DOPPA study)

Key Words : Osteoporosis, Parkinson, HR-pQCT, bone microarchitecture, fracture risk

Introduction: Idiopathic Parkinson's disease (IPD) is the second most frequent neurodegenerative disease. It's association with osteoporosis and fragility fracture is now clearly demonstrated, but the determinants of this osteoporosis are yet to be explained. Our aim was to study factors associated with volumetric bone mineral density (vBMD) and bone microarchitecture at the tibia and radius in IPD.

Patients and methods: In this cross-sectional monocentric study, patients with IPD were recruited during a consultation with a neurologist (hospital or private practitioner), and the disease was evaluated: duration of disease, severity (with Hoehn and Yahr scale and Unified Parkinson's Disease Rating Scale III), cumulative dose of L-DOPA. We also screened self-evaluated physical activity (International Physical Activity Questionnaire) and history of fracture. A biological analysis, a High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-pQCT) acquisition, a lumbar spine, hip and femoral neck bone densitometry, and a measure of Grip strength.

Results: 70 patients were included (28 women, 42 men) from January to July 2016. Osteoporosis prevalence according to the World Health Organization criteria was 17.4% for lumbar spine and 4.3% for femoral neck. There was no significant correlation between IPD characteristics and vBMD. In contrast, severity scores were correlated with bone microarchitecture parameters: Hoehn and Yahr scale and UPDRS III were correlated with tibia Mean Trabecular Area ($p = 0.337$ et 0.237), and inversely correlated to tibia Tb.Sp ($p = -0.343$ et -0.237). Hoehn and Yahr was also inversely correlated with Tb.Sp and Tb1/N:SD ($p = -0.279$ et -0.248) and correlated to TbN ($p = 0.317$). Grip strength was correlated with radius trabecular volumetric density and tibia cortical volumetric density ($p = 0.306$ et 0.299).

Conclusion: The determinants of osteoporosis in IPD are multiple and complex. This study is, to our knowledge, the first to perform vBMD and bone microarchitecture measurements at peripheral sites in patients with IPD. It showed significant correlations between IPD severity scores and bone microarchitecture, and brought the basis for HR-pQCT evaluation in IPD. We will complete this work with multivariate analyses, with adjustments for age and weight, and the data will be used for a case-control study.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations

Lexique HR-pQCT

- 1. Introduction**
- 2. Patients et méthodes**
 - a. Type d'étude**
 - b. Laboratoire I3MTO /IPROS**
 - c. Population**
 - d. Variables d'intérêt**
 - e. Déroulement de l'étude**
 - f. Outils de mesure**
 - g. Tolérance**
 - h. Statistiques**
- 3. Résultats**
 - a. Données de population, résultats biologiques, densitométriques, HR-pQCT**
 - b. Densité minérale osseuse volumétrique**
 - c. Paramètres microarchitecturaux**
 - d. DMO, biologie**
- 4. Discussion**

Bibliographie

Annexes :

- 1. Critères de l'United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank**
- 2. Echelle de Hoehn et Yahr**
- 3. Score Unified Parkinson' Disease Rating Scale (UPDRS)**
- 4. International Physical Activity Questionnaire, short form (IPAQ court)**
- 5. Cahier d'observation**
- 6. Lettre d'information au patient**
- 7. Autorisation du CPP Tours Ouest**
- 8. Autorisation de l'ANSM**

LISTE DES ABREVIATIONS

CHRO : Centre Hospitalier Régional d'Orléans

CPP : Comité de Protection des Personnes

CTX : Telopectide C terminal du collagène de type 1

DMO : Densité Minérale Osseuse

DS : Déviation Standard

DXA : Absorptiométrie biphotonique de photons X

ESF : Extrémité Supérieure du Fémur

FRAX : Fracture Risk Assessment Tool

GLOW : Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women

GRIO : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses

HAS : Haute Autorité de Santé

I3MTO : Imagerie Multimodale Multi échelle et Modélisation du Tissu Osseux et Articulaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IPAQ : International Physical Activity Questionnaire

IPROS : Institut de Prévention et Recherche sur l'Ostéoporose

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

L-DOPA : Levodopa

HR-pQCT : High resolution peripheral quantitative computed tomography

mSv : MilliSievert

MPI : Maladie de Parkinson Idiopathique

OC : Ostéocalcine

PTH : Parathormone

SNC : Système nerveux central

UKPDSBB : UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria

UPDRS III : Unified Parkinson's Disease Rating Scale III

VFA : Vertebral Fracture Assessment

LEXIQUE : HR-pQCT

vBMD : volumetric Bone Mineral Density (densité minérale osseuse volumétrique)

MAS : Mean Area of Slice (surface de coupe moyenne)

MTA : Mean Trabecular Area (surface trabéculaire moyenne)

MCA : Mean Cortical Area (surface corticale moyenne)

BV/TV : Bone Volume/Trabecular Volume (Volume osseux/Volume trabéculaire)

TbN : Trabecular Number (Nombre de travées)

Tb,Th : Trabecular Thickness (Épaisseur des travées)

Tb,Sp : Trabecular space (Espace inter-trabéculaire)

Tb.1/N.SD : Inhomogeneity of the trabecular network (Inhomogénéité du réseau trabéculaire)

C.Th : Cortical Thickness (épaisseur corticale)

1. Introduction

La maladie de Parkinson idiopathique (MPI) est une maladie neurodégénérative fréquente. Sa prévalence augmente avec l'âge. Elle est estimée à 150 cas pour 100 000 habitants en population générale, alors qu'elle est de 1% chez les plus de 65 ans (1) .

Elle se manifeste par des signes moteurs et non moteurs, avec notamment le classique syndrome extra-pyramidal (triade akinésie-rigidité-tremblement), mais aussi des troubles posturaux, une dysarthrie et des troubles cognitifs. Elle est liée à une perte progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striatale (2,3). Son étiologie précise n'est pas connue, mais plusieurs facteurs génétiques et environnementaux ont été identifiés. La 1,25(OH)₂ vitamine D est également évoquée dans la physiopathologie de la MPI (4), du fait de la présence abondante de son récepteur sur les cellules du locus niger (5), de la mise en évidence de certaines mutations du gène de ce récepteur dans certains phénotypes de MPI, et de la présence dans certaines cellules du système nerveux central (SNC) de 1 α -hydroxylase cytosolique (5–9). Des publications récentes suggèrent son implication dans la croissance neuronale (10).

L'ostéoporose correspond à une altération du tissu osseux (qualitative et quantitative) pouvant conduire à des fractures parfois sévères, avec un impact fort sur la morbi-mortalité (11). Elle est définie par une baisse de la densité minérale osseuse (DMO) surfacique mesurée par absorptiométrie biphotonique de photons X (DXA) et des anomalies de la qualité osseuse compromettant sa résistance et induisant un risque élevé de fracture. De multiples facteurs peuvent contribuer au développement d'une ostéoporose : âge, sexe féminin, indice de masse corporelle (IMC) <19, antécédents familiaux de fragilité osseuse, tabac, carence en vitamine D, corticothérapie (11,12)...

Dans la littérature, on trouve de plus en plus de preuves d'une association entre les maladies neuro-dégénératives (MPI notamment), la baisse de la DMO et le risque de fracture par insuffisance osseuse. La *Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women* (GLOW) a identifié la MPI comme le principal facteur de risque de fracture ostéoporotique parmi tous ceux étudiés (13). Des études récentes, dont 3 méta-analyses (14–16), ont montré une forte association entre MPI, ostéoporose densitométrique par DXA (17–27) et fractures de fragilité, notamment de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) (16,28–39). Devant ces constatations, au Royaume-Uni, un algorithme d'estimation du

risque de fracture a été récemment proposé spécifiquement pour la maladie de Parkinson, basé sur le score Qfracture (40). La force de cette association n'est pas liée à un facteur physiopathologique unique. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le risque fracturaire et la baisse de DMO : l'hypokinésie et la perte musculaire, les facteurs nutritionnels (IMC bas ou au contraire obésité sarcopénique) et métaboliques sont les plus décrits (41,42). La gravité et la durée de la MPI seraient potentiellement impliquées dans le risque de fragilité osseuse, mais la littérature reste discordante sur ce point (20–22,24,25,27). Outre une prévalence élevée de carence en 25(OH) vitamine D, il a été évoqué la participation de carences en vitamine B12 et folates ainsi qu'une hyper-homocystéinémie.

La iatrogénicité est également un déterminant possible. La Levodopa (L-DOPA), les antidépresseurs fréquemment associés et les anti-psychotiques (théoriquement seule la clozapine est autorisée en cas de MPI) sont les plus incriminés. La L-DOPA est un acteur important à plusieurs niveaux : elle induit directement une hyper-homocystéinémie par son métabolisme dépendant de la Co Méthyl-transférase, et elle augmente le risque de chute par ses effets indésirables directs (hypotension orthostatique, hallucinations) et indirects (inefficacité sur l'atteinte axiale et induction de fluctuations motrices avec hypermobilité relative) (24,43–48).

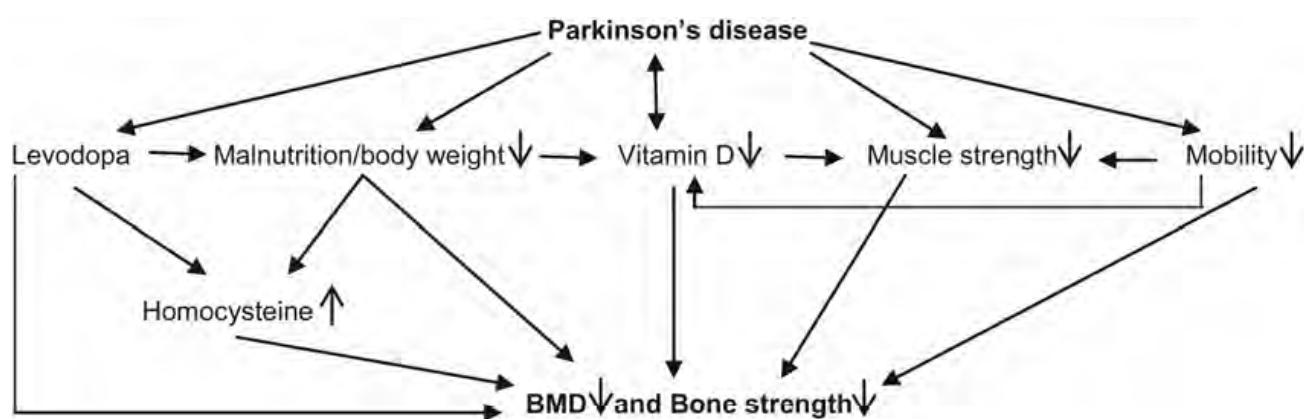
Le risque de chute est élevé dans la MPI par rapport à la population générale (38,49–52). 50% des patients atteints de MPI rapportent une chute dans les 3 mois (53), avec implication de l'instabilité posturale (ataxie par atteinte axiale, dopa-résistante), des fluctuations motrices, de l'hypotension orthostatique, d'une démence associée et du déconditionnement physique (16). Pour mémoire, la notion de chute dans l'année est également une des indications à la réalisation d'une DMO dans la population de femmes ménopausées, car elle représente une majoration nette du risque fracturaire, notamment au fémur (54).

L'ostéoporose et la MPI sont donc deux affections liées sur le plan épidémiologique, car touchant une population similaire, mais sont également associées par des mécanismes multiples et variés (figure 1) sur lesquels une intervention pourrait être possible. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'ostéoporose des patients parkinsoniens conduirait à des moyens de prévention plus efficaces, à un diagnostic plus précoce et à un traitement mieux adapté.

Des techniques récentes permettent une analyse fine du tissu osseux, notamment l'utilisation du micro-scanner périphérique à haute résolution ou *High Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography* (HR-pQCT). Ses apports sont multiples : DMO volumétrique (DMOV) globale, trabéculaire et corticale (3D) au tibia et au radius, analyse de la microarchitecture corticale et trabéculaire (55–60), estimation de la fonction mécanique osseuse par des analyses biomécaniques en éléments finis (FEA) (57,61). L'intérêt de certains de ces paramètres a été décrit pour identifier chez les femmes ménopausées, indépendamment de la DMO (62–68), les patientes avec antécédent de fracture de celles sans antécédent de fracture : vBMD total, cortical et trabéculaire, nombre de travées (TbN), espacement des travées (Tb.Sp), épaisseur corticale (Tb.Th). Ces données ont été confirmées par une étude multicentrique récente sur 1379 femmes caucasiennes ménopausées (63).

L'objectif de cette étude était de déterminer les facteurs associés à la mesure de la DMOV et des paramètres microarchitecturaux au tibia et au radius évalués par HR-pQCT chez des patients atteints de MPI. Les objectifs secondaires étaient de rechercher les facteurs associés au risque fracturaire et à la DMO surfacique.

Figure 1 : Mécanismes de la fragilité osseuse dans la MPI



Bos F van den, Speelman AD, Samson M, Munneke M, Bloem BR, Verhaar HJJ. Parkinson's disease and osteoporosis. Age Ageing. 2013 Mar 1;42(2):156–62.

2. Matériel et méthodes :

a. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte transversale, interventionnelle et monocentrique, conduite au laboratoire de recherche Imagerie Multimodale Multiéchelle et Modélisation du Tissu Osseux et Articulaire (I3MTO) / Institut de PRévention, de diagnostic et de traitement sur l'Ostéoporose (IROS) au sein du Centre Hospitalier Régional d'Orléans (CHRO). Nous avons obtenu pour ce projet l'accord du comité de protection des personnes Tours Ouest le 27/10/2015 (dossier n°2015-R29, annexe 7), de l'Agence nationale de sécurité du médicament le 09/10/2015 (n°151257B-3, annexe 8), et l'approbation de la Commission Recherche et Enseignement du CHRO.

b. Laboratoire I3MTO /IROS

L'IROS dispose de deux appareils de densitométrie osseuse (Hologic 4500 W et Discovery), d'un appareil de radiographie à haute résolution et numérisation directe (BMA, D3A Medical Systems), d'un appareil HR-pQCT (Xtreme CTII Scanco©) et de plusieurs plateformes informatiques pour le traitement des données. La présence médicale y est permanente.

c. Population

La population de l'étude était composée de malades atteints de MPI de deux files actives : consultation de neurologie au CHRO et ville (file active du Dr Soisson), en région Centre-Val de Loire.

Nous avons fixé arbitrairement un objectif de recrutement de 200 patients : en effet, les données de la littérature sont inexistantes pour expliquer le degré de corrélation attendu entre la DMO volumétrique au tibia et les différents paramètres étudiés. Il existe des données très hétérogènes concernant les degrés de corrélation attendus entre la densité minérale osseuse au rachis et à la hanche ainsi que les liens avec de possibles facteurs associés en analyse univariée. La justification de l'objectif a donc reposé sur les capacités de recrutement du centre. Un effectif de cette taille devait permettre d'obtenir la puissance statistique satisfaisante pour effectuer

d'éventuelles analyses en sous-groupe notamment en fonction du sexe des patients, de la sévérité, de l'ancienneté de la maladie, des traitements associés, etc...

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients ayant une MPI selon les critères de l' *United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank* (UKPDSBB: Annexe 1), sévérité de MPI modérée (Stade de Hoehn et Yahr < 5 en état « on » : Annexe 2), hommes ou femmes âgés de 35 à 85 ans, patients capables de répondre aux questionnaires avec ou sans aidant, patients ayant donné un consentement éclairé après avoir lu et compris la lettre d'information, avec ou sans aidant. Ont été exclus les patients souffrant de pathologies psychiatriques évolutives empêchant la réalisation des examens, d'une MPI sévère (Hoehn et Yahr ≥ 5 en état « on »), de comorbidités lourdes (notamment insuffisance cardiaque NYHA >3 , insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale sévère terminale ou dialysée connue) et les patientes en situation de grossesse.

d. Variables d'intérêt

La variable principale d'intérêt était la DMOv au tibia et radius mesurée par HR-pQCT. Les variables secondaires comprenaient : les caractéristiques micro-architecturales au radius et au tibia (Voir paragraphe Outils de mesure), la mesure de la DMO par DXA à la hanche totale, col fémoral et au rachis lombaire, la recherche de fracture vertébrale prévalente par Vertebral Fracture Assessment (VFA) du rachis et le dosage des téléopeptides C terminaux du collagène de type 1 sériques (CTX).

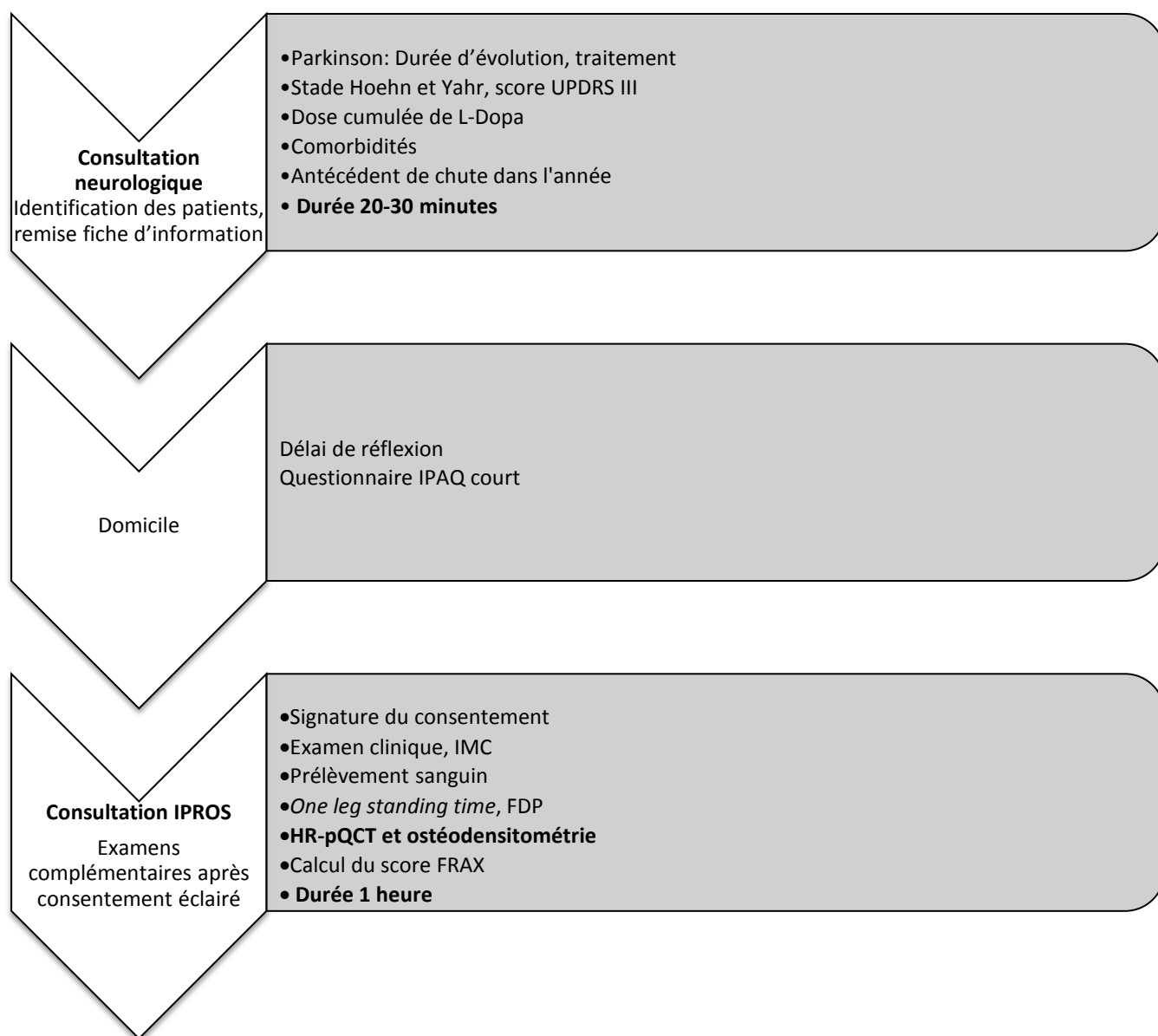
e. Déroulement de l'étude (figure 2) :

Les inclusions ont débuté dès janvier 2016, pour une durée d'un an.

Les patients ont été vus dans un premier temps en consultation de suivi par leur neurologue référent, qui a identifié les patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion. Les caractéristiques de la maladie de Parkinson ont été recueillies à ce moment par le neurologue, qui a informé les patients de l'étude et leur a remis la lettre d'information. Après un délai de réflexion d'un mois, les patients ont été recontactés par le service de rhumatologie pour leur proposer de participer à l'étude. En cas d'accord du patient, une visite unique à l'IPROS était alors organisée pour réaliser la consultation rhumatologique, la signature du consentement éclairé de participation, la remise d'un

formulaire de consentement spécifique à la collection de données biologiques et la réalisation des différents examens complémentaires.

Figure 2 : Déroulement de l'étude :



f. Outils de mesure :

Nous avons utilisé les scores standardisés d'évaluation de la sévérité de la MPI : Le score de Hoehn et Yahr et le score *Unified Parkinson's Disease Rating Scale III* (UPDRS III); voir annexes 2 et 3. Le niveau d'activité physique sur 7 jours a été évalué par le test *International Physical Activity Questionnaire Short Form* (IPAQ court : Annexe 4)(69) avec également estimation par le patient du temps passé assis sur 7 jours, et du nombre de chute dans l'année.

Le Fracture Risk Assessment Tool (score FRAX®) permet de calculer le risque individuel de fracture majeure (FRAX majeur) et de fracture du col fémoral (FRAX ESF) à 10 ans. Il a été déterminé via le calculateur FRAX® disponible en ligne (70) (© World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK).

Le poids a été mesuré sur une balance unique (SECA 709, Hamburg, Germany). La taille (cm) a été mesurée en position debout au millimètre le plus proche par un stadiomètre mural de laboratoire (Holtain, Ltd, Cry-Mych, UK).

Le one leg standing time a été réalisé par le médecin responsable de la consultation : il était demandé au patient de se tenir debout sur chaque membre inférieur, avec chronométrage de chaque temps (norme >5s).

Les prélèvements biologiques ont été réalisés à jeun entre 8h30 et 9h selon les protocoles du laboratoire du CHRO, par une infirmière diplômée d'Etat de l'IPROS, afin d'assurer la comparabilité des dosages. Les analyses réalisées étaient les suivantes (la méthode d'analyse de laboratoire est détaillée entre parenthèses) : calcémie plasmatique totale et ionisée (spectrophotométrie de complexes calcium colorés par l'arsenazo III), phosphatémie totale et créatininémie (spectrophotométrie après réaction avec le molybdate d'ammonium), PTH 1-84 (2ème génération : LIAISON® NTACT® PTH gen II), TSH ultrasensible (dosage immunologique micro particulaire par chimioluminescence), 25(OH) vitamine D3 (dosage par chimioluminescence CLIA LIAISON®), CTX sérique (par un laboratoire extérieur, chimioluminescence), homocystéine plasmatique totale circulante (ARCHITEC® dosage immunologique microparticulaire par chimioluminescence). Les contenants pour les dosages vitaminiques ont été transportés à l'abri de la lumière, et les contenants pour les dosages de l'homocystéine ont été acheminés rapidement dans

de la glace. Toutes les analyses ont été réalisées au CHRO en dehors du CTX sérique, acheminé vers un laboratoire partenaire. Une collection biologique a été réalisée.

Les examens complémentaires suivants ont été pratiqués par une manipulatrice de radiologie et une attachée de recherche clinique formées spécifiquement à leur réalisation.

La force de la poigne (FDP, Grip Strength) a été mesurée sur un dynamomètre Jamar© sur le bras dominant et non dominant. En l'absence de protocole standardisé officiellement validé en France, nous avons utilisé les protocoles de L'American Society of Hand Therapists et de Southampton (basé sur une revue de la littérature de 2011) (71,72). A été retenue la meilleure valeur de 3 essais de chaque côté (la valeur la plus élevée sans tenir compte de la dominance a été utilisée dans les analyses statistiques).

La mesure de DMOv et des paramètres microarchitecturaux (figure 3) a été réalisée sur Extreme-CT Scanco© / HR-pQCT (SCANCO Medical AG Fabrikweg 2 8306 Brüttisellen Switzerland) ; (résolution nominale = 82 μ m, dose effective < 3 milliSievert (mSv) par mesure). Le côté le moins affecté par le tremblement a été analysé au radius et au tibia pour des raisons techniques de faisabilité. Les patients étaient positionnés le membre fixé par bande élastique afin d'éviter les mouvements parasites. Après détermination des régions d'intérêt les paramètres suivants ont été acquis (60): *Mean Cortical Area*, *Mean Trabecular Area (mm²)*, *Global density (mg HA /ccm)*, *Trabecular density (mg HA /ccm)*, *Compact (cortical) density (mg HA /ccm)*, *Bone Volume / Trabecular Volume (BV/TV)*, *Trabecular Number (Tb.N / mm)*, *Trabecular Space (Tb.Sp, mm)*, *Trabecular Thickness (Tb.Th, mm)*, *Cortical Thickness (C.Th, mm)*.

Les mesures de DMO surfacique au rachis et à la hanche et la VFA ont été réalisées selon les protocoles du constructeur, sur un appareil Hologic Discovery©, avec acquisition des paramètres suivants : DMO rachis, hanche totale et col fémoral, et T-score au rachis, hanche et col fémoral.

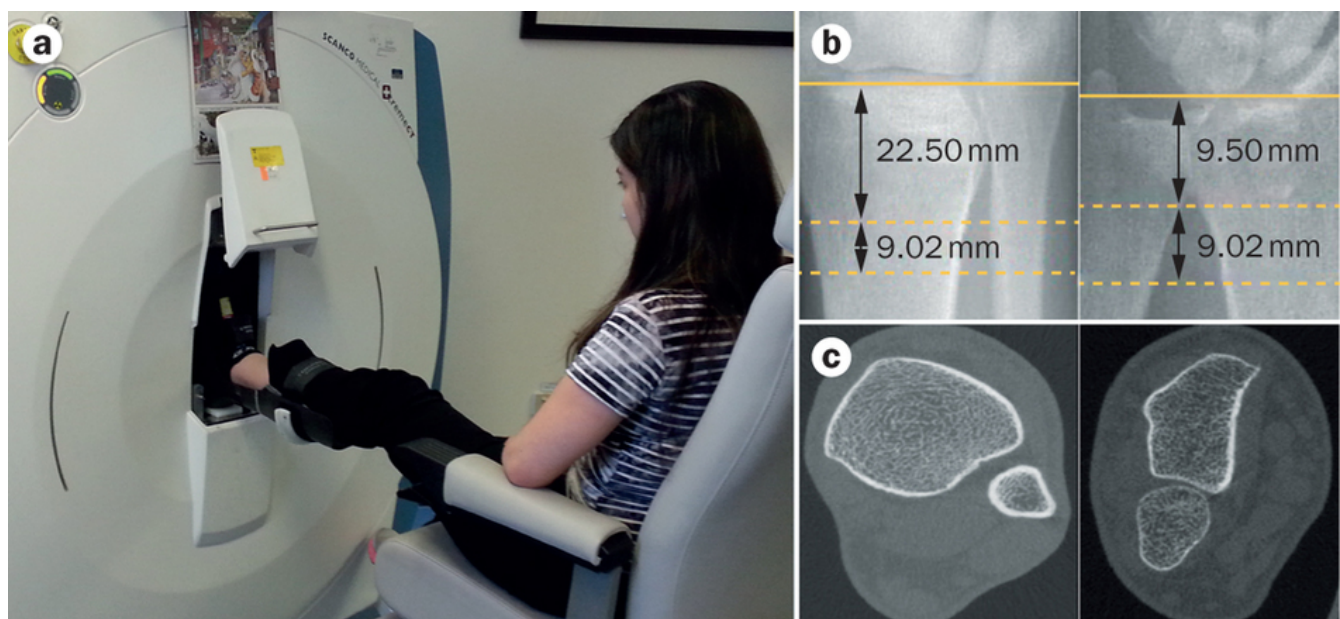
g. Tolérance :

Les examens réalisés étaient non vulnérants, en dehors du prélèvement sanguin. Les taux d'irradiation des examens étaient faibles. La mesure densitométrique classique selon le protocole du

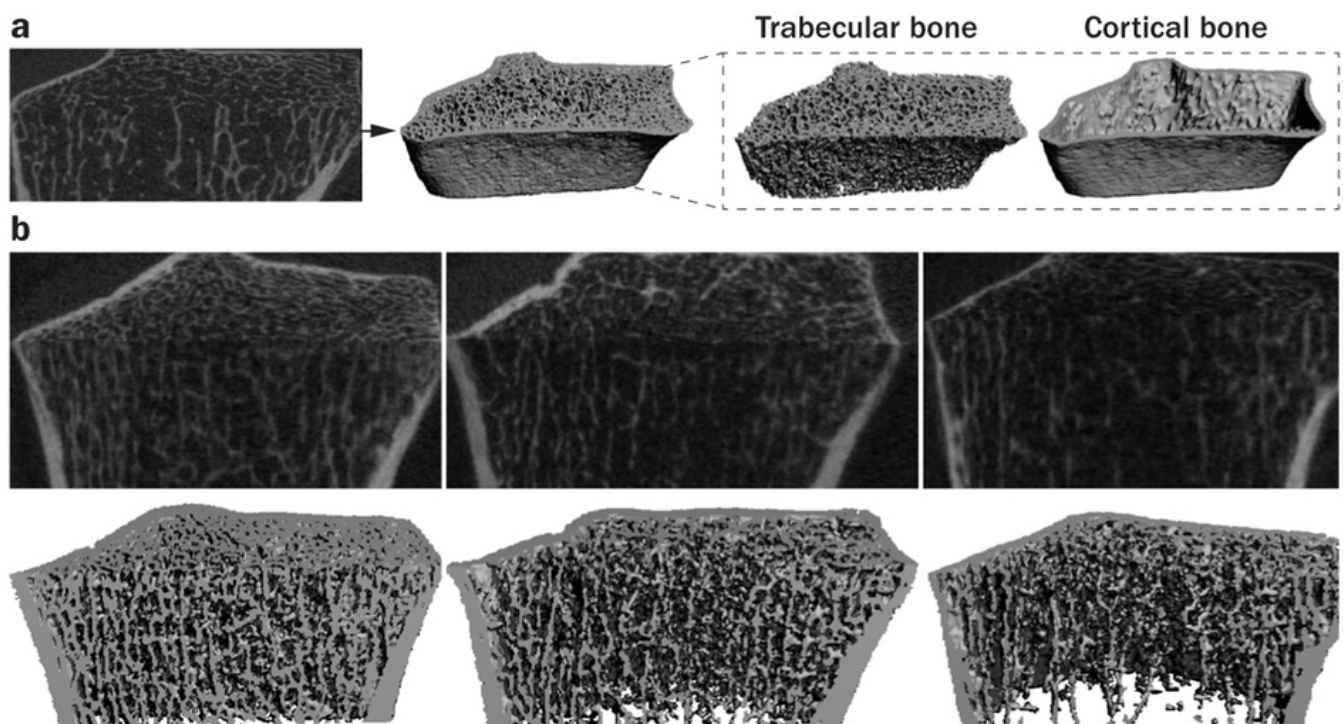
constructeur a exposé à moins de 0,012 mSv, soit environ 1 jour équivalent d'exposition naturelle. L'acquisition par HR-pQCT a exposé à moins de 0.03mSv. A titre comparatif, une radiographie de thorax standard expose à 0.02 mSv, un scanner lombaire à 6 mSv. Sachant que l'irradiation naturelle selon les régions est en France de 1,825 à 3.7 mSv par an, la dose effective totale estimée au à 0.018 mSV maximum correspond donc à moins d'une semaine d'irradiation naturelle (selon la région), et à moins d'1/10 de l'irradiation lors d'un vol long-courrier Paris-New-York (sources : www.irs.fr et www.sfrnet.org).

Figure 3 : Extreme-CT Scanco© / HR-pQCT

Exemple d'acquisition par HR-pQCT (à droite : Scout view)



Exemple de reconstruction 3D



Source : www.scanco.ch©

h. Statistiques

La population a été décrite par des effectifs et des pourcentages associés. Pour les variables continues, nous avons utilisé les moyennes et écart-types, ou médianes et intervalles interquartiles. Selon les variables, la description des patients a compris les caractéristiques cliniques (ostéoporose et MPI), les caractéristiques épidémiologiques et les caractéristiques des traitements.

Toutes les statistiques ont été effectuées pour un risque de première espèce alpha de 5%. Nous avons utilisé le logiciel XLSTAT 2016 pour les analyses.

L'analyse statistique a suivi le plan suivant : devant une distribution non normale des différentes variables explicatives, nous avons utilisé le test de corrélation des rangs de Spearman pour rechercher une corrélation entre la densité volumétrique osseuse, les caractéristiques de la population et les paramètres biologiques. Puis nous avons utilisé le même modèle pour les paramètres microarchitecturaux et densitométriques. Les données manquantes ont été remplacées par l'estimation de la moyenne.

Nous avons ensuite effectué des analyses de groupes. Pour les variables continues nous avons recherché une différence significative entre les groupes en utilisant un test de Mann et Whitney. Pour rechercher une différence significative entre groupes pour les variables catégorielles, nous avons utilisé le test du χ^2 . Pour ces analyses, en cas de données manquantes, l'observation était supprimée.

Les groupes analysés étaient décrits comme suit :

- Fracturés et non fracturés,
- Femmes et hommes,
- Patients avec un score de H et Y ≤ 2 (groupe Yahr 1) ou > 2 (groupe Yahr 2),
- Patients ayant une dose cumulée de L-DOPA $< 100g$ ou $> 1000g$,
- Patient ayant un One leg standing time normal ou anormal.

3. Résultats

a. Données de population, résultats biologiques, densitométriques, HR-pQCT

70 patients respectant les critères d'inclusion et d'exclusion ont été inclus dans cette étude . Le **tableau 1** résume les caractéristiques de la population. L'âge moyen était de 68,4 ans, l'IMC moyen de 25,7. Parmi les patients, il y avait 42,9% de stade Hoehn et Yahr 1 (n=30), 18,6% de stade 1,5 (n = 13) ; 22,9% de stade 2 (n = 16) ; 8,6 % de stade 2,5 = 6 ; 7,1% de stade 3 (n = 5). La durée d'évolution moyenne de la MPI était de 7,5 ans et l'UPDRS III moyen était de 8,2. La médiane de dose cumulée de L-DOPA était de 344g. Il y avait 18,6% de chuteurs dans l'année (n = 13) dont 6 patients rapportaient plus de 3 chutes par an et 1 patiente neurostimulée avec des chutes quotidiennes. Au total : 11 patients étaient fracturés (6 hommes, 5 femmes) pour 17 évènements fracturaires. 7 fractures concernaient 2 patients dont la patiente neurostimulée avec 4 fractures. La prévalence de fractures sévères à l'anamnèse était de 8,6% (n = 6) et 10% de fractures non sévères (n = 7). Le FRAX majeur moyen était de 6% et le FRAX ESF moyen de 2,1%. 8 patients (18,6%) avaient reçu un traitement anti-ostéoporotique, dont 5 traitements hormonaux substitutifs terminés, 1 traitement par denosumab, 2 traitements par biphosphonates dont 1 pendant 1 an puis arrêté. 8 patients (11,4%) étaient supplémentés en 25(OH)vitamine D3 et 4 (5,7%) étaient traités par inhibiteurs sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Le **tableau 2** résume les résultats biologiques et densitométriques. La concentration moyenne de 25(OH) vitamine D3 était de 21 µg/L, 42 patients étaient en insuffisance (60%) et 10 étaient carencés (14,3%). Parmi les 8 patients supplémentés en 25(OH) vitamine D3, 2 étaient toujours en insuffisance. La concentration moyenne de PTH était 53,7 pg/mL, 7 patients étaient en hyper-parathyroïdie (10%). Ces 7 patients étaient également carencés en vitamine D3, n'avaient pas d'hypercalcémie associée, et avaient parfois une hypophosphatémie, ce qui est en faveur d'une hyper-parathyroïdie secondaire à la carence en 25(OH) vitamine D3. La concentration moyenne d'homocystéine sérique était de 13 µmol/L avec une prévalence d'hyper-homocystéinémie de 17% (n = 12), et le CTX sérique moyen était de 0,36 avec une prévalence de CTX bas de 18,6% (n = 13).

Le **tableau 3** rassemble les résultats de l'ostéodensitométrie. La prévalence d'ostéoporose densitométrique selon les critères de l'OMS (T-score < -2.5 DS) était de 17,4% au rachis et 4.3% au col fémoral. Le **tableau 4** résume les données obtenues par l'acquisition HR-pQCT.

Tableau1 : Démographie et caractéristiques des patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique

Variable	Cohorte MPI (n=70)
Age	68,4 ($\pm$ 8,061)
Sexe (%)	H = 42 (60%) F = 28 (40%)
IMC	25,7 ($\pm$ 3,2)
Durée d'évolution en années	7,5 ($\pm$ 6,3)
Hoehn et Yahr (%)	1 = 30 (42,9%) 1,5 = 13 (18,6%) 2 = 16 (22,9%) 2,5 = 6 (8,6%) 3 = 5 (7,1%)
UPDRS III	8,2 ($\pm$ 5,3)
Dose cumulée de L-DOPA (g) médiane (intervalle interquartile)	344 (988)
Chute (%)	13 (18,6%)
Fracture à l'âge adulte (%)	11 (15,7%)
Fracture sévère	6 (8,6%)
Fracture non sévère	7 (10%)
FRAX fracture majeure en % risque à 10 ans	6 ($\pm$ 4)
FRAX extrémité supérieure du fémur	2,1 ($\pm$ 2,6)
Traitement anti-ostéoporotique	13 (18,6%)
Supplémentation vitamine D	8 (11,4%)
Traitement par ISRS	4 (5,7%)

Les variables continues sont exprimées par moyenne et écart-type, les variables catégorielles par des effectifs et pourcentages associés.

IMC : Indice de masse corporelle, UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale, IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

Fracture sévère : Vertèbre, extrémité supérieure du fémur ou humérus, 3 côtes simultanées, fémur distal, tibia proximal, bassin.

Tableau 2 : Résultats biologiques des patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique

Variable	Cohorte MPI (n=70)
Calcium ionisé mmol/L	1,196 ($\pm 0,042$)
Phosphore mmol/L	0,966 ($\pm 0,221$)
Hypophosphatémie (n et %)	6 (8,6%)
25(OH) vitamine D3 $\mu\text{g/L}$	21 ($\pm 10,4$)
Insuffisance (%)	42 (60%)
Carence (%)	10 (14,3%)
Insuffisance + carence (%)	Total : 52 (74,3%)
PTH pg/mL	53,7 ($\pm 22,7$)
Hyperparathyroïdie (%)	7 (10%)
B12 pmol/L	297 (± 164)
Folates (nmol/L)	13,5 ($\pm 7,2$)
Homocystéine $\mu\text{mol/L}$	13 ($\pm 3,5$)
Hyper-homocystéinémie (%)	12 (17%)
CTX sérique $\mu\text{g/L}$	0,36 ($\pm 0,2$)
CTX bas (n et %)	13 (18,6%)

Les variables continues sont exprimées par moyenne et écart-type, les variables catégorielles par des effectifs et pourcentages associés.

PTH : Parathormone ; CTX = Télopeptide C-terminal du collagène de type 1

Données manquantes : 5 pour l'homocystéinémie, 1 pour le CTX sérique, 2 pour la PTH

Tableau 3 : DMO surfacique des patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique

Variable	Cohorte MPI N = 69
DMO rachis (g/cm ²)	1,013 (±0,22)
DMO hanche totale (g/cm ²)	0,902 (±0,142)
DMO col fémoral (g/cm ²)	0,758 (±0,133)
Ostéoporose densitométrique rachis (T score < -2,5)	12 (17,4)
Ostéoporose densitométrique col (T score < -2,5)	3 (4,3)

Les variables continues sont exprimées par moyenne et écart-type, les variables catégorielles par des effectifs et pourcentages associés.

DMO : Densité Minérale Osseuse

Données manquantes : 1 patient (non faisabilité du fait de la rigidité)

Tableau 4: Densité minérale osseuse volumétrique et microarchitecture au tibia et au radius (High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography HR-pQCT)

Variable (écart-type)	HR-pQCT Radius N = 68	HR-pQCT Tibia N = 70
Mean Area of Slice	322,8 (±80)	745,8 (±191)
Mean Cortical area (mm ²)	60,4 (±17,5)	121 (±37,8)
Mean trabecular Area (mm ²)	250,8 (±76,5)	624,1 (±155,1)
Global vBMD (mg HA /ccm)	314,6 (±58,6)	287,7 (±58,9)
Trabecular vBMD (mg HA /ccm)	70,9 (±40,6)	185,7 (±83,4)
Cortical vBMD (mg HA /ccm)	822,9 (±65,7)	810,2 (±69,7)
BV/TV	0,142 (±0,033)	0,15 (±0,03)
Tb,N (/mm)	1,9 (±0,3)	4,8 (±23,8)
Tb,Th (mm)	0,075 (±0,11)	0,09 (±0,09)
Tb.Sp (mm)	0,47 (±0,14)	0,46 (±0,12)
Tb.1/N.SD (mm)	0.210 (±0.095)	0.207 (±0.079)
C,Th (mm)	0,78 (±0,20)	1,11 (±0,34)

Les variables continues sont exprimées par moyenne et écart-type, les variables catégorielles par des effectifs et pourcentages associés.

Les acquisitions ont été réalisées du côté le moins sujet aux tremblements.

DMO: Densité minérale osseuse ; vBMD: volumetric Bone Mineral Density : densité minérale osseuse volumétrique; BV/TV: Bone Volume / Trabecular Volume ; TbN: Trabecular Number ; Tb,Th: Trabecular Thickness ; Tb,Sp: Trabecular space ; Tb.1/N.SD : inhomogeneity of the trabecular network ; C.Th : Cortical Thickness.

Données manquantes : 2 patients au radius (1 avec fracture des 2 poignets, 1 non faisabilité du fait des tremblements)

a. Densité minérale osseuse volumétrique

Les résultats des tests de corrélation des rangs de Spearman pour la **densité volumétrique au radius et au tibia** sont consignés dans les **tableaux 5 et 6**. Nous avons détaillé ci-après les corrélations significatives ($p < 0.05$), en distinguant les corrélations positives (exemple : lorsque le poids augmente, la densité trabéculaire au radius augmente) et les corrélations inverses (exemple : lorsque l'âge augmente, la densité volumétrique globale au tibia diminue).

Il n'y avait pas de corrélation significative entre les caractéristiques de la maladie de Parkinson, les doses cumulées de L-DOPA et les paramètres de densité volumétrique.

La densité volumétrique globale au radius était inversement corrélée à l'âge ($\rho = -0,264$), au FRAX majeur ($\rho = -0,352$), au FRAX ESF ($\rho = -0,365$), à la PTH ($\rho = -0,241$) et au CTX sérique ($\rho = -0,350$). La densité trabéculaire au radius était inversement corrélée au temps assis ($\rho = -0,266$), au FRAX majeur ($\rho = -0,358$), au FRAX ESF ($\rho = -0,237$), au taux de PTH ($\rho = -0,256$) et positivement corrélée au poids ($\rho = 0,361$) et à la FDP ($\rho = 0,309$). La densité volumétrique corticale au radius était inversement corrélée à l'âge ($\rho = -0,327$), au FRAX majeur ($\rho = -0,356$) au FRAX ESF ($\rho = -0,442$), au taux de PTH ($\rho = -0,243$) et au CTX sérique ($\rho = -0,344$).

La densité volumétrique globale au tibia était inversement corrélée au FRAX majeur ($\rho = -0,452$) FRAX ESF ($\rho = -0,363$) et au taux de CTX sérique ($\rho = -0,314$). La densité volumétrique trabéculaire au tibia était inversement corrélée au FRAX majeur ($\rho = -0,291$), au temps passé assis ($\rho = -0,266$) à la PTH ($\rho = -0,301$) et au CTX sérique ($\rho = -0,258$), et positivement corrélée au poids ($\rho = 0,346$). La densité volumétrique compacte au tibia était inversement corrélée à l'âge ($\rho = -0,276$), au FRAX majeur ($\rho = -0,467$) FRAX ESF ($\rho = -0,438$), et au CTX sérique ($\rho = -0,268$), et positivement corrélé à la FDP ($\rho = 0,299$).

Tableau 5 : Coefficient de corrélation de Spearman de la densité osseuse volumétrique au radius en fonction des caractéristiques démographiques, activité physique, caractéristiques de la MPI et de la biologie,

n = 70	DMOv moyenne (mg HA /ccm)	DMOv trabéculaire (mg HA /ccm)	DMOv corticale (mg HA /ccm)
Age	-0,264 (p=0,028)	-0,002 (p=0,984)	-0,327 (p=0,006)
IPAQ (MET/min/sem)	-0,040 (p=0,740)	-0,014 (p=0,908)	-0,132 (p=0,274)
Temps assis	-0,220 (p=0,068)	-0,266 (p=0,026)	-0,085 (p=0,481)
FRAX F majeure	-0,352 (p=0,003)	-0,358 (p=0,002)	-0,356 (p=0,003)
FRAX F ESF	-0,365 (p=0,002)	-0,237 (p=0,048)	-0,442 (p=0)
Poids	0,068 (p=0,576)	0,361 (p=0,002)	-0,002 (p=0,988)
IMC	0,134 (p=0,269)	0,188 (p=0,119)	0,077 (p=0,527)
Force de Poigne (kg)	0,234 (p=0,051)	0,309 (p=0,009)	0,160 (p=0,184)
Durée d'évolution de la MPI (années)	0,140 (p=0,247)	0 (p=0,999)	0,108 (p=0,375)
Hoehn et Yahr	-0,125(p=0,301)	0,141 (p=0,245)	-0,121 (p= 0,319)
UPDRS III	-0,084 (p=0,486)	0,082 (p=0,500)	-0,036 (p=0,770)
Dose cumulée de L-DOPA (g)	0,110 (p=0,362)	-0,012 (p=0,921)	0,079 (p=0,513)
25(OH) vitamine D3 (µg/L)	0,182 (p=0,131)	0,080 (p=0,507)	0,0123 (p=0,310)
PTH 1-84 (pg/mL)	-0,241 (p=0,044)	-0,256 (p=0,032)	-0,243 (p=0,042)
CTX sérique (µg/L)	-0,350 (p=0,003)	-0,140 (p=0,248)	-0,344 (p=0,004)
Homocystéine sérique (µmol/L)	-0,097 (p=0,422)	0,028 (p=0,820)	-0,178 (p=0,141)

Les corrélations sont exprimées par ρ = coefficient de corrélation de Spearman. Les valeurs statistiquement significatives avec un $p < 0,05$ sont représentées en gras

Les autres paramètres biologiques ne présentaient aucune corrélation significative, ils n'ont pas été inclus dans ce tableau pour des raisons de lisibilité,

DMOv: Densité Minérale Osseuse Volumétrique

FRAX F majeure : FRAX fracture majeure ; FRAX F ESF : FRAX fracture de l'extrémité supérieure du fémur ; IPAQ : International Physical Activity Questionnaire (MET/min/sem) ; IMC : Indice de masse Corporelle ; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PTH ; Parathormone ; CTX : Télopeptide C-terminal du collagène de groupe I.

Tableau 6 : Coefficient de corrélation de Spearman de la densité osseuse volumétrique au tibia en fonction des caractéristiques démographiques, activité physique, caractéristiques de la MPI et de la biologie,

n = 70	DMOv moyenne (mg HA /ccm)	DMOv trabéculaire (mg HA /ccm)	DMOv corticale (mg HA /ccm)
Age	-0,097 (p=0,423)	0,079 (p=0,516)	-0,276 (p=0,021)
IPAQ (MET/min/sem)	0,077 (p=0,528)	0,025 (p=0,838)	-0,028 (p=0,815)
Temps assis	-0,183 (p=0,128)	-0,060 (p=0,621)	-0,141 (p=0,245)
FRAX F majeure	-0,452 (p<0,0001)	-0,291 (p=0,015)	-0,467 (p=<0,0001)
FRAX F ESF	-0,363 (p=0,002)	-0,231 (p=0,055)	-0,438 (p=<0,0001)
Poids	0,201 (p=0,096)	0,346 (p=0,003)	0,100 (p=0,409)
IMC	0,170 (p=0,158)	0,337 (p=0,005)	0,067 (p=0,580)
Force de Poigne (kg)	0,212 (p=0,078)	-0,001 (p=0,994)	0,299 (p=0,012)
Durée d'évolution MPI (années)	0,019 (p=0,878)	-0,138 (p=0,254)	0,064 (p=0,599)
Hoehn et Yahr	-0,143 (p=0,238)	0,020 (p=0,871)	-0,165 (p=0,173)
UPDRS III	-0,075 (p=0,535)	-0,039 (p=0,748)	-0,031 (p=0,801)
Dose cumulée de L- DOPA (g)	0,020 (p=0,866)	-0,030 (p=0,807)	-0,026 (p=0,831)
25(OH) vitamine D3 (µg/L)	0,180 (p=0,137)	0,084 (p=0,490)	0,123 (p=0,308)
PTH 1-84 (pg/mL)	-0,231 (p=0,055)	-0,301 (p=0,012)	-0,088 (p=0,469)
CTX sérique (µg/L)	-0,314 (p=0,008)	-0,258 (p=0,031)	-0,268 (p=0,025)
Homocystéine sérique (µmol/L)	-0,054 (p=0,658)	0,032 (p=0,790)	-0,101 (p=0,403)

Les corrélations sont exprimées par ρ = coefficient de corrélation de Spearman. Les valeurs statistiquement significatives avec un $p < 0,05$ sont représentées en gras,

Les autres paramètres biologiques ne présentaient aucune corrélation significative, ils n'ont pas été inclus dans ce tableau pour des raisons de lisibilité,

DMOv: Densité Minérale Osseuse Volumétrique

FRAX F majeure : FRAX fracture majeure ; FRAX F ESF : FRAX fracture de l'extrémité supérieure du fémur ; IPAQ : International Physical Activity Questionnaire (MET/min/sem) ; IMC : Indice de masse Corporelle ; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PTH ; Parathormone ; CTX : Telopectide C-terminal du collagène de groupe I.

b. Paramètres microarchitecturaux

Les coefficients de Spearman des **paramètres microarchitecturaux** au radius et au tibia sont reportés dans les **tableaux 7 et 8**. Les variables explicatives ayant montré les corrélations significatives avec le plus de paramètres sont le poids, le FRAX majeur et la FDP. Cette dernière était corrélée à tous les paramètres au radius, et au Mean Cortical Area ($p = 0,299$) et C.Th ($p = 0,414$) au tibia.

Au tibia, le score de Hoehn et Yahr et l'UPDRS étaient corrélés positivement au Mean Trabecular Area ($p = 0,337$ et $0,237$) et inversement corrélés au Tb.Th ($p = -0,343$ et $-0,237$). Le score de Hoehn et Yahr était également inversement corrélé au Tb.Sp et Tb1/N ($p = -0,279$ et $-0,248$) et positivement au TbN ($p = 0,317$). Cette corrélation restait significative dans le groupe homme MPI pour le Tb.Th ($p = -0,429$ $p = 0,05$), mais n'était pas significative dans le groupe femme MPI.

Il n'y avait pas de variables associées à la dose cumulée de L-DOPA ou à l'IPAQ court, mais l'estimation du temps passé assis était inversement corrélé avec le BV/TV et Tb.Th au radius ($p = -0,266$ et $-0,319$) et avec le C.Th au tibia ($p = -0,245$).

c. DMO, biologie

L'étude des paramètres densitométriques (tableau 9) en termes de DMO quantitative ou de T-score n'a pas montré d'association significative avec les caractéristiques de la MPI ou la dose cumulée de L-DOPA. La DMO au rachis était corrélée positivement avec le poids et l'IMC ($0,397$ et $0,347$), la DMO au col était corrélée négativement au temps passé assis ($p = -0,282$), et positivement au poids ($p = 0,403$). Le dépistage par VFA a mis en évidence une fracture vertébrale non connue.

Concernant les paramètres biologiques, la concentration de 25(OH) vitamine D3 était inversement corrélée à l'UPDRS 3 ($p = -0,316$), au poids et à l'IMC ($p = -0,248$ et $-0,416$), la concentration de vitamine B12 et la calcémie ionisée inversement corrélés avec la durée d'évolution ($p = -0,277$ et $-0,292$). La PTH était inversement corrélée avec le BV/TV au radius ($p = -0,256$) et au tibia ($p = -0,276$). Le CTX était inversement corrélé au C.Th au radius ($p = -0,395$) et au tibia ($p = -0,240$), à la DMO au col ($p = -0,247$).

Tableau 7 : Coefficient de corrélation de Spearman des paramètres microarchitecturaux au radius en fonction des caractéristiques démographiques, activité physique, caractéristiques de la MPI et de la biologie,

n = 68	MAS (mm ³)	MCA (mm ³)	MTA (mm ³)	BV/TV	Tb.N (/mm)	Tb.Th (mm)	Tb.Sp (mm)	Tb1/N.SD (mm)	C.Th (mm)
Age	0,141 (p=0,243)	-0,090 (p=0,456)	0,167 (p=0,166)	-0,009 (p=0,958)	-0,73 (p=0,545)	-0,017 (p=0,891)	0,056 (p=0,642)	0,059 (p=0,629)	-0,224 (p=0,063)
IPAQ	0,165 (p=0,171)	0,015 (p=0,905)	0,195 (p=0,107)	-0,14 (p=0,909)	-0,041 (p=0,738)	0,093 (p=0,443)	0,035 (p=0,770)	0,026 (p=0,815)	-0,044 (p=0,720)
Temps assis	-0,021 (p=0,861)	-0,144 (p=0,232)	0,009 (p=0,942)	-0,266 (p=0,026)	-0,064 (p=0,596)	-0,319 (p=0,007)	0,102 (p=0,402)	0,162 (p=0,179)	-0,136 (p=0,260)
FRAX F majeure	-0,328 (p=0,006)	-0,489 (p<0,0001)	-0,240 (p=0,046)	-0,359 (p=0,002)	-0,471 (p<0,0001)	-0,064 (p=0,598)	0,469 (p<0,0001)	0,501 (p<0,0001)	-0,414 (p=0)
FRAX F ESF	-0,074 (p=0,540)	-0,325 (p=0,006)	0,001 (p=0,992)	-0,240 (p=0,045)	-0,320 (p=0,007)	-0,069 (p=0,597)	0,312 (p=0,009)	0,359 (p=0,002)	-0,379 (p=0,001)
Poids	0,523 (p=0,0001)	0,349 (p=0,003)	0,491 (p<0,0001)	0,360 (p=0,002)	0,456 (p<0,0001)	0,106 (p=0,568)	-0,465 (p<0,0001)	-0,401 (p=0,001)	0,098 (p=0,417)
IMC	0,015 (p=0,006)	0,094 (p=0,440)	-0,002 (p=0,989)	0,191 (p=0,113)	0,285 (p=0,017)	0,056 (p=0,381)	-0,28 (p=0,017)	-0,226 (p=0,060)	0,079 (p=0,515)
Force de Poigne	0,573 (p=0,003)	0,598 (p<0,0001)	0,507 (p<0,0001)	0,303 (p=0,011)	0,266 (p=0,027)	0,256 (p=0,642)	-0,273 (p=0,022)	-0,310 (p=0,009)	0,372 (p=0,002)
Durée d'évolution MPI	0,103 (p=0,395)	0,242 (p=0,044)	0,025 (p=0,838)	-0,003 (p=0,982)	0,032 (p=0,794)	0,016 (p=0,894)	-0,005 (p=0,969)	-0,020 (p=0,868)	0,234 (p=0,051)
Hoehn et Yahr	0,255 (p=0,033)	0,051 (p=0,673)	0,205 (p=0,089)	0,137 (p=0,258)	0,172 (p=0,153)	-0,113 (p=0,351)	-0,147 (p=0,223)	-0,091 (p=0,452)	-0,080 (p=0,508)
UPDRS III	0,192 (p=0,111)	0,124 (p=0,306)	0,153 (p=0,206)	0,079 (p=0,512)	0,009 (p=0,938)	-0,016 (p=0,897)	0,013 (p=0,916)	-0,014 (p=0,908)	0,019 (p=0,876)
Dose cumulée de L-DOPA	-0,077 (p=0,527)	0,124 (p=0,307)	-0,125 (p=0,303)	-0,014 (p=0,911)	-0,064 (p=0,600)	-0,004 (p=0,973)	0,083 (p=0,493)	0,131 (p=0,281)	0,170 (p=0,159)
25(OH) vitamine D3 µg/L	-0,020 (p=0,872)	0,099 (p=0,416)	-0,054 (p=0,656)	0,078 (p=0,518)	-0,031 (p=0,801)	0,049 (p=0,685)	0,006 (p=0,959)	0,025 (p=0,835)	0,171 (p=0,156)
PTH 1-84 pg/mL	0,122 (p=0,315)	-0,106 (p=0,380)	0,185 (p=0,126)	-0,256 (p=0,032)	-0,121 (p=0,319)	-0,141 (p=0,242)	0,138 (p=0,254)	0,167 (p=0,167)	-0,199 (p=0,098)
CTX sérique µg/L	0,077 (p=0,526)	-0,289 (p=0,016)	0,100 (p=0,410)	-0,139 (p=0,249)	-0,168 (p=0,163)	-0,044 (p=0,719)	0,158 (p=0,190)	0,137 (p=0,259)	-0,395 (p=0,001)
Homocystéine sérique	0,186 (p=0,123)	-0,028 (p=0,820)	0,178 (p=0,140)	0,024 (p=0,842)	0,030 (p=0,808)	0,056 (p=0,645)	-0,033 (p=0,788)	-0,034 (p=0,781)	-0,094 (p=0,439)

Les corrélations sont exprimées par ρ = coefficient de corrélation de Spearman. Les valeurs statistiquement significatives avec $p < 0,05$ sont représentées en gras. Les autres paramètres biologiques ne présentent aucune corrélation significative, ils n'ont pas été inclus dans ce tableau pour des raisons de lisibilité.

Les significations des abréviations pour les paramètres microarchitecturaux sont listées ci-après dans l'ordre : MAS: Mean Area of slice, MCA: Mean Cortical Area, MTA: Mean Trabecular Area, BV/TV: Bone Volume/ Trabecular Volume, Tb.N: Trabecular Number, Tb.Th: Trabecular Thickness, Tb.Sp: Trabecular Space, Tb1/N.SD: Trabecular*1/Number,SD, C.Th: Cortical Thickness. FRAX F majeure : FRAX fracture majeure ; FRAX F ESF : FRAX fracture de l'extrémité supérieure du fémur ; IPAQ : International Physical Activity Questionnaire (MET/min/sem) ; IMC : Indice de masse Corporelle ; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PTH ; Parathormone ; CTX : Telo peptide C-terminale du collagène de groupe I.

Tableau 8: Coefficient de corrélation de Spearman des paramètres microarchitecturaux au tibia en fonction des caractéristiques démographiques, activité physique, caractéristiques de la MPI et de la biologie

n = 70	MA S (mm ²)	MCA (mm ²)	MTA (mm ²)	BV/TV	Tb.N (/mm)	Tb.Th (mm)	Tb.Sp (mm)	Tb1/N.SD (mm)	C.Th (mm)
Age	0,146 (p=0,226)	-0,007 (p=0,957)	0,192 (p=0,112)	0,092 (p=0,446)	0,134 (p=0,269)	-0,043 (p=0,724)	-0,149 (p=0,217)	-0,129 (p=0,288)	-0,111 (p=0,358)
IPAQ	0,13 (p=0,269)	0,134 (p=0,269)	0,016 (p=0,893)	0,033 (p=0,784)	-0,082 (p=0,498)	0,175 (p=0,146)	0,033 (p=0,787)	0,030 (p=0,807)	0,140 (p=0,245)
Temps assis	-0,061 (p=0,616)	-0,233 (p=0,052)	-0,034 (p=0,780)	-0,073 (p=0,545)	-0,033 (p=0,788)	-0,129 (p=0,285)	0,026 (p=0,833)	0,058 (p=0,634)	-0,245 (p=0,041)
FRAX F majeure	-0,159 (p=0,188)	-0,511 (p<0,0001)	-0,046 (p=0,707)	-0,308 (p=0,010)	-0,278 (p=0,020)	-0,088 (p=0,468)	0,280 (p=0,019)	0,302 (p=0,011)	-0,496 (p<0,0001)
FRAX F ESF	0,015 (p=0,902)	-0,307 (p=0,010)	0,083 (p=0,494)	-0,230 (p=0,056)	-0,172 (p=0,155)	-0,089 (p=0,464)	0,164 (p=0,174)	0,198 (p=0,1)	-0,366 (p=0,002)
Poids	0,525 (p<0,0001)	0,374 (p=0,002)	0,466 (p<0,0001)	0,368 (p=0,002)	0,491 (p<0,0001)	-0,077 (p=0,526)	-0,499 (p<0,0001)	-0,479 (p<0,0001)	0,187 (p=0,120)
IMC	0,029 (p=0,812)	0,080 (p=0,508)	0,101 (p=0,404)	0,330 (p=0,005)	0,431 (p=0)	-0,022 (p=0,853)	-0,432 (p=0)	-0,428 (p=0)	0,031 (p=0,798)
Force de Poigne	0,394 (p=0,001)	0,536 (p<0,0001)	0,280 (p=0,019)	0,014 (p=0,910)	0,020 (p=0,869)	0,063 (p=0,605)	-0,004 (p=0,972)	0,023 (p=0,849)	0,414 (p=0)
Durée d'évolution MPI	0,040 (p=0,739)	0,059 (p=0,626)	0,049 (p=0,68)	-0,148 (p=0,222)	-0,019 (p=0,879)	-0,132 (p=0,274)	0,062 (p=0,608)	0,102 (p=0,401)	0,074 (p=0,544)
Hoehn et Yahr	0,198 (p=0,100)	-0,021 (p=0,863)	0,377 (p=0,004)	0,042(p=0,728)	0,317 (p=0,008)	-0,343 (p=0,004)	-0,279 (p=0,020)	-0,248 (p=0,038)	-0,156 (p=0,198)
UPDRS III	0,072 (p=0,555)	0,010 (p=0,936)	0,237 (p=0,048)	-0,022 (p=0,856)	0,211 (p=0,079)	-0,237 (p=0,049)	-0,157 (p=0,195)	-0,164 (p=0,175)	-0,023 (p=0,851)
Dose cumulée de L-DOPA	-0,060 (p=0,620)	-0,049 (p=0,689)	0,008 (p=0,947)	-0,049 (p=0,687)	-0,013 (p=0,918)	-0,062 (p=0,607)	0,052 (p=0,667)	0,072 (p=0,555)	-0,023 (p=0,849)
25(OH) vitamine D3 µg/L	0,012 (p=0,921)	0,094 (p=0,440)	-0,178 (p=0,141)	0,056 (p=0,646)	-0,216 (p=0,072)	0,173 (p=0,151)	0,186 (p=0,124)	0,188 (p=0,119)	0,155 (p=0,201)
PTH 1-84 pg/mL	0,046 (p=0,705)	-0,170 (p=0,159)	0,102 (p=0,400)	-0,276 (p=0,021)	-0,037 (p=0,760)	-0,199 (p=0,098)	0,055 (p=0,651)	0,088 (p=0,470)	-0,206 (p=0,087)
CTX sérique µg/L	0,185 (p=0,125)	-0,201 (p=0,095)	0,161 (p=0,183)	-0,228 (p=0,057)	-0,186 (p=0,124)	-0,040 (p=0,743)	0,213 (p=0,077)	0,239 (p=0,047)	-0,240 (p=0,046)
Homocystéine sérique	0,229 (p=0,057)	-0,031 (p=0,799)	0,116 (p=0,340)	0,029 (p=0,809)	-0,032 (p=0,792)	0,126 (p=0,298)	0,049 (p=0,685)	0,061 (p=0,615)	-0,093 (p=0,442)

Les corrélations sont exprimées par ρ = coefficient de corrélation de Spearman. Les valeurs statistiquement significatives avec un risque $\alpha = 0,05$ sont représentées en gras.
 Les autres paramètres biologiques ne présenteraient aucune corrélation significative, ils n'ont pas été inclus dans ce tableau pour des raisons de lisibilité.
 Les significations des abréviations pour les paramètres microarchitecturaux sont listées ci-après dans l'ordre : MAS: Mean Area of slice, MCA: Mean Cortical Area, MTA: Mean Trabecular Area, BV/TV: Bone Volume/ Trabecular Volume, Tb.N: Trabecular Number, Tb.Th: Trabecular Thickness, Tb1/N.SD: Trabecular*1/Number,SD, C.Th: Cortical Thickness.
 FRAX F majeure : FRAX fracture majeure ; FRAX F ESF : FRAX fracture de l'extrémité supérieure du fémur ; IPAQ : International Physical Activity Questionnaire (MET/min/sem) ; IMC : Indice de masse Corporelle ; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PTH ; Parathormone ; CTX : Telopectide C-terminale du collagène de groupe I.

Tableau 9 : Coefficient de corrélation de Spearman des paramètres densitométriques en fonction des caractéristiques démographiques, activité physique, et des caractéristiques de la MPI,

N = 70	DMO rachis (g/cm²)	DMO col fémoral (g/cm²)	Tscore rachis	Tscore col fémoral
Age	0,090 (p=0,456)	-0,104 (p=0,390)	0,030 (p=0,807)	-0,191 (p=0,113)
Durée d'évolution	-0,056 (p=0,646)	-0,061 (p=0,617)	-0,049 (p=0,687)	-0,061 (p=0,613)
Sévérité (Hoehn et Yahr)	0,085 (p=0,483)	0,117 (p=0,334)	0,067 (p=0,583)	0,059 (p=0,630)
UPDRS III	0,131 (p=0,277)	0,078 (p=0,522)	0,135 (p=0,265)	0,066 (p=0,589)
IPAQ (MET/min/sem)	-0,084 (p=0,486)	0,086 (p=0,476)	-0,094 (p=0,438)	0,057 (p=0,640)
Temps assis (min)	-0,106 (p=0,384)	-0,282 (p=0,018)	-0,091 (p=0,452)	-0,284 (p=0,017)
Dose cumulée L-dopa (g)	-0,045 (p=0,709)	-0,035 (p=0,773)	-0,020 (p=0,871)	0,045 (p=0,712)
FRAX fracture majeure	-0,363 (p=0,002)	-0,662 (p=< 0,0001)	-0,333 (p=0,005)	-0,602 (p=< 0,0001)
FRAX ESF	-0,356 (p=0,003)	-0,693 (p=< 0,0001)	-0,384 (p=0,001)	-0,735 (p=< 0,0001)
Poids	0,397 (p=0,001)	0,403 (p=0,001)	0,314 (p=0,008)	0,312 (p=0,009)
IMC	0,347 (p=0,003)	0,184 (p=0,128)	0,326 (p=0,006)	0,194 (p=0,107)
Force de Poigne (kg)	0,105 (p=0,387)	0,276 (p=0,021)	0,020 (p=0,872)	0,132 (p=0,274)

Les corrélations sont exprimées par ρ = coefficient de corrélation de Spearman, Les valeurs statistiquement significatives avec un risque $p < 0,05$ sont représentées en gras,

DMO : Densité Minérale Osseuse ; IPAQ : International Physical Activity Questionnaire ; IMC : Indice de masse Corporelle ; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

d. Comparaison de groupes

Les résultats des comparaisons entre groupes pour les variables continues sont résumés ci-après. Le **tableau 10** résume les différences significatives entre groupe fracturé et non fracturé.

Entre groupe fracturé et non fracturé : nous avons retrouvé une différence significative pour le FRAX majeur ($p = 0,009$), le FRAX ESF ($p = 0,048$), la FDP ($p = 0,008$), le CTX ($p = 0,006$), le Mean Cortical Area au tibia ($p = 0,047$) et le C.Th au tibia ($p = 0,035$). Il n'y avait pas de différence significative pour la DMO surfacique (continue ou en termes de T-score) au col ou au rachis. Devant un nombre important de données manquantes pour l'IPAQ et le temps assis, la comparaison n'a pas été effectuée pour ces paramètres.

Les comparaisons entre groupe Yahr 1 (≤ 2) et Yahr 2 (> 2) ont montré une différence significative pour le temps assis ($p = 0,043$), le taux de vitamine 25(OH) vitamine D3 (Tb/Th ($p = 0,021$), le TbN au tibia ($p = 0,007$), le Tb.Th au tibia ($p = 0,013$), le Tb.Sp au tibia ($p = 0,026$) et le Tb1/N au tibia ($p = 0,042$).

Les comparaisons entre hommes et femmes : ont montré une différence significative pour les paramètres suivants : DMO rachis ($p = 0,05$), DMO col ($p = 0,02$), poids ($p < 0,0001$), le Mean Trabecular Area au radius ($p < 0,0001$), la densité trabéculaire au radius ($p < 0,0001$), BV/TV radius ($p < 0,0001$), TbN radius ($p < 0,0001$), C.Th radius ($p = 0,039$), Mean Cortical Area et Mean Trabecular Area au tibia ($p < 0,0001$), Densité volumétrique globale au tibia ($p = 0,010$), densité trabéculaire eu tibia ($p = 0,19$), BV/TV tibia ($p = 0,019$), TbN tibia ($p = 0,01$), Tb.Sp tibia ($p = 0,01$), C.Th tibia ($p < 0,0001$).

Les comparaisons entre groupe L-DOPA $< 100g$ et L-DOPA $> 1000g$ n'ont pas montré de différence significative.

Les comparaisons de groupes pour les variables catégorielles sont résumées ci-après :

Pour le groupe fracturé / non fracturé : il existait une différence significative pour l'appartenance au groupe Yahr 1 ou 2 ($p = 0,04$), la présence d'une chute dans l'année ($p = 0,013$).

Pour la comparaison groupe Yahr 1 et 2 : il existait une différence significative en matière d'antécédent de fracture non sévère ($p = 0,001$), il n'y avait pas de différence significative pour l'antécédent de chute dans l'année.

Pour le groupe One leg standing time normal/anormal : il existait une différence significative en termes de présence d'une chute dans l'année ($p = 0,001$), mais pas avec les antécédents fracturaires.

Tableau 10 : Comparaison entre groupe fracturé et non fracturé

n = 70	FRAX fracture majeure	FRAX fracture ESF	CTX sérique $\mu\text{g/L}$	Force de poigne	Mean Cortical Area au tibia
Fracturé n = 11 Non-fracturé n = 59	p=0,009	p=0,048	p=0,006	p=0,008	p=0,047

Pour des raisons de lisibilité, sont présentées ici uniquement les variables pour lesquelles la différence entre les 2 groupes était significative avec $p < 0,05$

Pour les variables continues, nous avons utilisé le test de Mann et Whitney, Pour les variables catégorielles, nous avons utilisé le test du Chi 2

Groupe Yahr 1 : Stade de Hoehn et Yahr ≤ 2 ; groupe Yahr 2 : Stade de Hoehn et Yahr > 2

Groupe chute : Absence ou présence de chute dans l'année

4. Discussion :

Notre travail n'a pas mis en évidence d'association entre les caractéristiques de la MPI ou le traitement par L-DOPA et la densité osseuse volumétrique. Cependant, nous rapportons pour la première fois chez des sujets atteints de MPI les relations entre les paramètres de densité volumique et de microarchitecture évalués par HR-pQCT et les caractéristiques de la MPI. Nous avons montré que plus la maladie était sévère, plus certains paramètres microarchitecturaux au tibia étaient modifiés (Mean Trabecular Area, Tb.Th, Tb.Sp, Tb1/N.SD, TbN), notamment chez les hommes. Plus la sévérité de la maladie augmente, plus l'aire trabéculaire augmente (MTA), et plus l'épaisseur des travées (Tb.Th) diminue. Il y a paradoxalement une tendance à l'augmentation du nombre des travées (Tb.N) et une diminution de l'espacement (Tb.Sp) et de l'hétérogénéité du réseau trabéculaire (Tb ;1/N.SD). En résumé, l'évolution se fait vers des travées plus fines, mais plus nombreuses et moins espacées. Un complément par analyse par FEA permettrait de tester les modifications des propriétés mécaniques liées à cette perturbation du réseau trabéculaire.

D'autres paramètres (C.Th au tibia) étaient significativement différents dans le groupe de patients fracturés par rapport aux non fracturés, alors qu'il n'y avait pas de différence significative en matière de DMO surfacique. Des études récentes sur population générale (surtout chez les femmes ménopausées) ont montré que la DMO volumétrique au radius et au tibia (notamment trabéculaire), l'épaisseur trabéculaire (Tb.Th), l'espacement inter-trabéculaire (Tb.Sp) et aussi dans certaines études l'épaisseur corticale au radius (C.Th), étaient significativement différents entre les groupes avec et sans antécédent de fracture (62–64,66–68). La différence restait significative avec ajustement sur la DMO surfacique (63,64,66). Il s'agit d'une piste intéressante pour mieux comprendre et prévoir les événements fracturaires dans la MPI.

Dans notre population, le sex-ratio de 1,5 en faveur des hommes correspond au sex-ratio de la MPI dans la population générale (60% d'hommes, 40% de femmes) (1,2). Le taux de chuteurs de notre cohorte était un peu inférieur à ceux décrits dans la MPI : 41 à 46% (53,73). Cela pourrait témoigner d'une population MPI avec une autonomie motrice relativement conservée. Cependant, bien que les chutes soient un des principaux facteurs de risque de fracture (49,51,73), une étude rétrospective a suggéré que le risque de fracture restait plus élevé chez les patients atteints de MPI même après ajustement pour les chutes multiples (38). Ainsi, dans notre travail, le taux de patient

fracturé est concordant avec la littérature (entre 10 et 15% selon le sexe et le site de fracture)(13,28,30,31,33,36,74). Notre étude n'était pas conçue pour étudier séparément les différents sites de fracture. La DMO moyenne au rachis, hanche et col fémoral sont concordants avec la littérature(14), avec des valeurs plus basses au col fémoral.

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre les caractéristiques de la MPI ou la dose cumulée de L-DOPA et la densité osseuse volumétrique. De même, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre ces paramètres et la DMO surfacique. La littérature est discordante sur l'existence d'une corrélation directe entre la densité osseuse surfacique et la sévérité de la MPI : certaines études rétrospectives mettaient en évidence une corrélation, mais pour la plupart, elles ne prenaient pas en compte les possibles covariables en analyse multivariée ou par des ajustements (poids, taille)(20,22,25,27). Il est intéressant de noter que, dans l'étude cas-témoins de Bos *et al.*, comparant 186 patients atteints de MPI et 802 témoins, l'association entre les caractéristiques de la MPI et la DMO disparaissait après ajustement sur poids, âge et sexe (75). Par ailleurs, dans plusieurs études, le diagnostic de MPI était uniquement déclaratif, notamment dans GLOW et dans 2 des principales études prospectives : MrOS et SOF (13,19,26), les caractéristiques de la MPI n'étaient donc pas disponibles. Deux autres études ont été publiées : la seule autre étude prospective, de faible effectif, cas-témoins avec suivi à 1 an (21) et une autre étude rétrospective (24). Aucune association significative n'a été décrite dans ces deux travaux.

Dans notre étude, les facteurs suivants étaient significativement différents entre les groupes fracturés et non fracturés : la FDP, le CTX, le MCA et le C.Th, mais pas par la DMO volumétrique ou surfacique. Il y avait également une différence significative en matière d'antécédent de fracture entre les groupe Yahr 1 et 2, ce qui pourrait évoquer un risque fracturaire plus élevé chez les patients avec un score de Yahr > 2. La force de poigne est un moyen validé pour évaluer une « faiblesse » clinique (71,76–79), elle est un témoin de la perte de fonction musculaire et de mobilité. Son association avec les troubles de l'équilibre et le risque de chute a été démontrée (76,79,80). L'étude de Cheung *et al.* la positionne même comme un facteur prédictif des fractures ostéoporotiques (82). De nombreuses études ont mis en avant l'impact du syndrome de fragilité et de la sarcopénie, sur le risque de chute, de perte d'autonomie et de morbi-mortalité dans la population générale (77,79,81,83). L'effet de l'hypokinésie sur le tissu osseux est complexe. Elle est responsable d'une diminution directe de la contrainte mécanique, avec un découplage du métabolisme osseux en faveur des ostéoclastes (OC)

par rapport aux ostéoblastes (OB) (84). L'impact d'un contrôle direct du système nerveux central et sympathique, et des facteurs endocriniens (IGF1, adiponectine, leptine) participent également au découplage OC/OB (75,85). L'hypokinésie et la perte de fonction musculaire est un des principaux facteurs explicatifs de la fragilité osseuse dans la MPI. Dans 2 études sur des patients atteints de MPI, la force musculaire des membres et du tronc expliquait 10% de la variation de DMO à l'ESF, après ajustement notamment sur l'IMC et le score de Hoehn et Yahr (86,87). Notre travail, en plus de positionner la FDP comme un facteur permettant de distinguer groupe fracturé et non-fracturé, a montré une corrélation avec la densité osseuse volumétrique, mais aussi avec de nombreux paramètres microarchitecturaux au radius comme au tibia. Cela concorde avec une participation de l'hypokinésie et de la sarcopénie dans la fragilité osseuse des patients parkinsoniens. Les corrélations que nous avons mises en évidence entre le temps passé assis, la DMO au col et les paramètres microarchitecturaux vont également dans ce sens.

L'évaluation individuelle subjective du niveau d'activité physique n'a par contre pas montré d'association avec les différents paramètres étudiés, mais il y avait de nombreuses données manquantes. La littérature est discordante sur les associations entre niveau d'activité physique et DMO surfacique dans la MPI, et les moyens d'évaluation étaient variables : score, estimation d'activité par l'entourage sans calcul de score, simple question posée au patient... (18,19,75,88). Un travail complémentaire par une étude dédiée à l'évaluation subjective (questionnaire) et objective (FDP, *Timed up and go test*, *30sec Sit-to-stand test*, *Gait speed* (89)) des capacités physiques serait d'un grand intérêt dans ce contexte.

Une autre constatation intéressante sont les différences entre hommes et femmes atteints de MPI, que ce soit sur la DMO au rachis, au col fémoral, et les paramètres microarchitecturaux. Une étude cas témoin récente (90) a comparé pour la première fois séparément chez les hommes et les femmes (MPI et témoins) la densité minérale osseuse au rachis, col et hanche totale. Il y avait une différence significative entre femmes atteintes de MPI et témoins, mais pas chez les hommes. La littérature est globalement concordante, avec une prévalence d'ostéoporose plus élevée chez les femmes atteintes de MPI (16,26,91). Une seule méta-analyse récente est discordante, montrant une prévalence d'ostéoporose plus élevée chez les hommes (14), mais les critères de sélection des articles étaient différents (articles anglais et non-anglais, sélection sur abstract).

L'importante prévalence de la carence en 25(OH) vitamine D3 dans notre population de patients parkinsoniens est concordante avec la littérature. La carence en 25(OH) vitamine D3 est l'un des facteurs les plus fortement associé à la maladie ostéoporotique de la MPI, d'autant plus que sa prévalence est élevée dans cette population (75,92–95). Dans notre cohorte, la concentration de 25(OH) vitamine D3 était par ailleurs corrélée à la sévérité de la maladie (score UPDRS III), mais l'effet lié aux covariables (poids, âge) reste à déterminer. Nous avons également mis en évidence une prévalence élevée d'hyperparathyroïdie et d'hypophosphatémie dans notre cohorte. Ces deux anomalies étaient presque dans tous les cas (sauf 1) associées avec une carence en 25(OH) vitamine D3 plus ou moins profonde. Un contrôle à distance d'une supplémentation et un bilan complémentaire seront réalisés en cas de persistance. Il n'existe pas dans la littérature de notion de tendance à l'hypophosphatémie dans la MPI, mais une petite cohorte prospective étudiant les facteurs de risque de fracture dans la MPI avait mis en évidence une augmentation de la PTH dans le sous-groupe des patients fracturés (37). Une concentration plus élevée de PTH chez les MPI semble explicable vu la prévalence de la carence en 25(OH) vitamine D3. Le possible impact direct sur la physiopathologie de la MPI fait de l'hypovitaminose D un déterminant majeur de l'ostéopathie dans la MPI.

Aucune association du traitement par L-DOPA sur les caractéristiques osseuses et la présence de fracture prévalente n'a été mis en évidence dans notre travail. La littérature est en faveur d'un impact négatif sur la DMO : une étude sur base de données a montré une association entre utilisation de L-DOPA sur le précédent mois et le risque de fracture de l'ESF (43), avec disparition de l'association quand le traitement avait été arrêté depuis plus d'1 an. Une étude rétrospective danoise a mis en évidence une association avec la prise de traitement antiparkinsonien (pas de calcul de dose cumulée) avec le risque fracturaire (46). Nous avons choisi d'évaluer ce traitement par la dose cumulée totale de L-DOPA, ce qui participe certainement à cette discordance avec la littérature. Une étude utilisant le calcul de dose cumulée totale (24) suggérait un possible « effet dose » sur la DMO, notamment à l'ESF (mais la dose cumulée était déterminée uniquement sur le mois passé, et la variable principale étudiée était l'homocystéinémie). Notre comparaison de sous-groupe des patients avec les doses les plus faibles (<100g) par rapport à ceux avec des doses cumulées très élevées (>1000g) n'a pas mis en évidence d'impact de la dose de L-DOPA. Une hypothèse pour expliquer ces discordances avec la littérature pourrait être d'une part la faible

puissance de notre travail, d'autre part la faiblesse de l'impact potentiel du traitement par L-DOPA sur les caractéristiques osseuses par rapport aux autres covariables. Une autre hypothèse intéressante, et suggérée par le travail d'Arbouw *et al.* (43) (bien qu'il s'agisse d'une étude cas-témoin sans ajustement), serait l'absence d'effet « prolongé » de la dose L-DOPA (et de ses conséquences, notamment l'hyper-homocystéinémie, voir paragraphe suivant) sur le métabolisme osseux.

L'hyper-homocystéinémie, et plus généralement l'environnement oxydatif (carence en folates et vitamine B12) ont également été documentés (96–101). Notre travail a mis en évidence une corrélation inverse de la concentration en vitamine B12 et la durée d'évolution de la maladie. Nous n'avons pas retrouvé, pour l'homocystéinémie ou la concentration en B12 et folates, d'association avec la densité volumétrique, les paramètres microarchitecturaux ou l'antécédent de fracture. Les mécanismes évoqués sont un trouble de la vascularisation de l'os (médié par le NO), une altération directe des propriétés mécaniques du tissu osseux, du turn-over osseux avec stimulation des ostéoclastes, altération des propriétés biomécaniques du tissu osseux, et une altération directe de la matrice osseuse (synthèse mitochondriale de métalloprotéinases MMP)(99). La littérature reste discordante : certaines études ne retrouvent aucune association significative entre les dosages vitaminiques et la DMO, notamment chez l'homme (100–103). L'impact sur le risque fracturaire n'a pas été démontré.

Le dosage du CTX prendra sa valeur lors de la confrontation à un groupe témoin, étant donné que nous ne disposons pas de littérature sur ce dosage dans la MPI. La tendance au CTX bas, si elle était confirmée, serait en faveur d'un métabolisme osseux ralenti. La concentration de CTX n'était pas corrélée avec les caractéristiques de la MPI. Dans notre cohorte, parmi les CTX bas, 1 seule patiente avait un antécédent de traitement hormonal substitutif.

Cette étude a un certain nombre de forces. Tout d'abord, il s'agit de la première étude sur une population parkinsonienne intégrant des paramètres osseux obtenus par HR-pQCT (densité volumétrique et microarchitecture). Nous avons à disposition des données inédites, avec de nouveaux éléments de réflexion sur le plan physiopathologique. Ensuite, il a été décidé de limiter les inclusions aux deux files actives de neurologie hospitalière et ambulatoire. La MPI a ainsi été diagnostiquée par un neurologue chez tous nos patients, selon les critères diagnostiques de

référence, contrairement à un grand nombre d'études actuelles dans lesquelles le diagnostic est déclaratif sans notion de gravité de la maladie ou de durée d'évolution (13,19,26). Il s'agit donc d'une cohorte de patients parkinsoniens selon les critères de l'UKPDSBB, avec exclusion des autres étiologies de tremblements et des syndromes parkinsoniens atypiques, et avec évaluation fiable de la sévérité et de la durée de la maladie. Enfin, les examens complémentaires ont été réalisés selon un protocole précis, à horaire fixe pour tous les patients. Les intervenants étaient formés de façon spécifique à chaque technique. Cela a permis d'une part de limiter les problèmes liés aux difficultés de mobilisation et à la fluctuation clinique (ON/OFF) inhérentes à la MPI, et d'autre part d'assurer la comparabilité des prélèvements biologiques et des examens d'imagerie. Nous avons ainsi à disposition une base de données de qualité, qui pourra servir de point de départ à d'autres travaux de recherche.

Plusieurs limites cependant sont à prendre en compte. Tout d'abord, il s'agit d'une étude monocentrique de faible effectif, ce qui pourrait expliquer l'absence de mise en évidence des associations recherchées par manque de puissance statistique. Le caractère rétrospectif conduit des données manquantes et un biais de mémoire concernant les données médicales (notamment les antécédents de fracture, les comorbidités et les traitements associés). Afin de limiter les biais de mémoire et les données déclaratives, nous avons travaillé en association avec les neurologues. Ainsi toutes les informations concernant la maladie de Parkinson et les traitements étaient obtenus directement au moment de la consultation. Par ailleurs, le recrutement des patients se poursuit, et un projet de cohorte prospective est en cours de réalisation sur la base de cette population. Ensuite, nous avons, pour des raisons techniques, décidé d'exclure les patients ayant un score de Yahr > 4. En effet, la faisabilité technique des examens semblait difficile chez des patients grabataires. Les résultats de cette étude ne sont donc pas extrapolables à l'ensemble de la population de patients parkinsoniens. Par ailleurs, il s'agit d'une étude non contrôlée. En effet, au moment de la conception du protocole de cette étude, dans un contexte de changement de locaux avec nécessité de renouvellement des autorisations de recherche, il n'a pas été possible d'inclure des volontaires sains. Une collaboration avec une équipe de recherche clinique disposant d'une base de données HR-pQCT et DXA sur une population féminine et masculine nous permettra de réaliser la première étude cas-témoins comprenant des données de densité volumétrique et de microarchitecture dans la

maladie de Parkinson. Ensuite, les degrés de corrélation (exprimés par le coefficient de Spearman) étaient tous peu élevés (inférieurs à 0.5) : il convient donc de rester prudents dans l'interprétation et la généralisation de ces résultats. Enfin, cette étude préliminaire ne comprend pas d'analyse en éléments finis (Finite Element Analysis FEA), que nous pourrions réaliser dans un second temps grâce à la base de données d'images 3D que nous avons conçue.

Cet article rapporte une analyse intermédiaire des données : Elle sera complétée par des analyses multivariées tenant compte par ailleurs de l'âge et du poids, mais aussi par la confrontation à un groupe témoin.

Conclusion

Dans ce travail, nous montrons pour la première fois qu'il est possible chez des patients ayant une MPI d'évaluer la DMOv et les paramètres microarchitecturaux de l'os trabéculaire et cortical sur des sites périphériques.

Il est établi que les patients ayant une MPI ont un risque plus élevé d'ostéoporose que les sujets sains ; dans ce travail préliminaire, certains paramètres microarchitecturaux sont associés significativement à des caractéristiques de la MPI, comme la sévérité de la maladie et la force de la poigne, témoignant sans doute de la complexité des paramètres explicatifs de la fragilité osseuse dans la MPI. L'étude actuelle sera complétée par des analyses multivariées, tenant compte par ailleurs de l'âge et du poids mais aussi par la confrontation à un groupe de témoin.

BIBLIOGRAPHIE

1. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):525–35.
2. Lew M. Overview of Parkinson's Disease. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2007 Dec 1;27(12P2):155S–160S.
3. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2004 May;363(9423):1783–93.
4. Shen L, Ji H-F. Associations between Vitamin D Status, Supplementation, Outdoor Work and Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis Assessment. *Nutrients*. 2015 Jun 15;7(6):4817–27.
5. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005 Jan;29(1):21–30.
6. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, Murakami M, Kawasaki K, Noya M, et al. 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Feb 1;27(2):264–71.
7. Peterson AL. A review of vitamin D and Parkinson's disease. *Maturitas*. 2014 May;78(1):40–4.
8. Kim J-S, Kim Y-I, Song C, Yoon I, Park J-W, Choi Y-B, et al. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Parkinson's Disease in Koreans. *J Korean Med Sci*. 2005;20(3):495.
9. Newmark HL, Newmark J. Vitamin D and Parkinson's disease—A hypothesis. *Mov Disord*. 2007;22(4):461–8.
10. Shirazi HA, Rasouli J, Ciric B, Rostami A, Zhang G-X. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation. *Exp Mol Pathol*. 2015 Apr;98(2):240–5.
11. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2012 May;79(3):304–13.
12. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jun 1;359(9321):1929–36.
13. Dennison EM, Compston JE, Flahive J, Siris ES, Gehlbach SH, Adachi JD, et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: Findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*. 2012 Jun 1;50(6):1288–93.
14. Zhao Y, Shen L, Ji H-F. Osteoporosis risk and bone mineral density levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *Bone*. 2013 Jan 1;52(1):498–505.
15. Bos F van den, Speelman AD, Samson M, Munneke M, Bloem BR, Verhaar HJJ. Parkinson's disease and osteoporosis. *Age Ageing*. 2013 Mar 1;42(2):156–62.
16. Torsney KM, Noyce AJ, Doherty KM, Bestwick JP, Dobson R, Lees AJ. Bone health in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Oct 1;85(10):1159–66.
17. Wood B, Walker R. Osteoporosis in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(12):1636–40.
18. Lam K, Li M, Mok V, Hui A, Woo J. A case control study on bone mineral density in Chinese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Aug 1;16(7):471–4.
19. Fink HA, Kuskowski MA, Orwoll ES, Cauley JA, Ensrud KE, for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Association Between Parkinson's Disease and Low Bone Density and Falls in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(9):1559–64.

20. Abou-Raya S, Helmii M, Abou-Raya A. Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2009 Nov 1;38(6):675–80.
21. Lorefält B, Toss G, Granérus A-K. Bone mass in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2007 Oct 1;116(4):248–54.
22. Kamanli A, Ardicoglu O, Ozgocmen S, Yoldas TK. Bone mineral density in patients with Parkinson's Disease. *Aging Clin Exp Res*. 2008 Jun;20(3):277–9.
23. Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology*. 1997 Nov 1;49(5):1273–8.
24. Lee SH, Kim MJ, Kim B-J, Kim SR, Chun S, Kim H-K, et al. Hyperhomocysteinemia Due to L-DOPA Treatment as a Risk Factor for Osteoporosis in Patients with Parkinson's Disease. *Calcif Tissue Int*. 2010 Jan 5;86(2):132–41.
25. Bezza A, Ouzzif Z, Naji H, Achemlal L, Mounach A, Noujjai M, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with Parkinson's disease. *Rheumatol Int*. 2008 Jul 1;28(12):1205–9.
26. Schneider JL, Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Cummings SR, Group for the S of OF (SOF) R. The association of Parkinson's disease with bone mineral density and fracture in older women. *Osteoporos Int*. 2008 Feb 27;19(7):1093–7.
27. Song I-U, Kim J-S, Lee S-B, Ryu S-Y, An J-Y, Jeong D, et al. The relationship between low bone mineral density and Parkinson's disease in a Korean population. *J Clin Neurosci*. 2009 Jun 1;16(6):807–9.
28. Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Orwoll ES, Ensrud KE, et al. Association of Parkinson's disease with accelerated bone loss, fractures and mortality in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int*. 2008 Feb 27;19(9):1277–82.
29. Jørgensen TSH, Hansen AH, Sahlberg M, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Andersson C, et al. Falls and comorbidity: the pathway to fractures. *Scand J Public Health*. 2014 May;42(3):287–94.
30. Pouwels S, Bazelier MT, de Boer A, Weber WEJ, Neef C (Kees), Cooper C, et al. Five-year fracture risk estimation in patients with Parkinson's disease. *Bone*. 2013 Oct 1;56(2):266–70.
31. Genever RW, Downes TW, Medcalf P. Fracture rates in Parkinson's disease compared with age- and gender-matched controls: a retrospective cohort study. *Age Ageing*. 2005 Jan 1;34(1):21–4.
32. Johnell O, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Kurland LT. Fracture risk in patients with parkinsonism: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Age Ageing*. 1992 Jan;21(1):32–8.
33. Walker RW, Chaplin A, Hancock RL, Rutherford R, Gray WK. Hip fractures in people with idiopathic Parkinson's disease: Incidence and outcomes. *Mov Disord*. 2013 Mar 1;28(3):334–40.
34. Benzinger P, Rapp K, Metzler W, König H, Bleibler F, Büchele G. Increased risk for femoral fractures in persons with Parkinson's disease. *Eur Geriatr Med*. 2013 Sep;4:S52.
35. Tan L, Wang Y, Zhou L, Shi Y, Zhang F, Liu L, et al. Parkinson's Disease and Risk of Fracture: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS ONE* [Internet]. 2014 Apr 8 [cited 2016 Feb 24];9(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3979831/>
36. Chen Y-Y, Cheng P-Y, Wu S-L, Lai C-H. Parkinson's disease and risk of hip fracture: An 8-year follow-up study in Taiwan. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jun 1;18(5):506–9.
37. Sato Y, Kaji M, Tsuru T, Oizumi K. Risk factors for hip fracture among elderly patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2001 Jan 1;182(2):89–93.
38. Pouwels S, Bazelier MT, Boer A de, Weber WEJ, Neef C, Cooper C, et al. Risk of fracture in patients with Parkinson's disease. *Osteoporos Int*. 2013 Feb 22;24(8):2283–90.
39. Schneider JL, Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Cummings SR, Group for the S of OF (SOF) R. The association of Parkinson's disease with bone mineral density and fracture in older women. *Osteoporos Int*. 2008 Feb 27;19(7):1093–7.

40. Lyell V, Henderson E, Devine M, Gregson C. Assessment and management of fracture risk in patients with Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2015 Jan 1;44(1):34–41.
41. Thomas T. Ostéoporose et maladie de Parkinson. *Rev Rhum Monogr*. 2013 Apr;80(2):126–30.
42. Malochet-Guinamand S, Durif F, Thomas T. Parkinson's disease: A risk factor for osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2015 Dec;82(6):406–10.
43. Arbouw MEL, Movig KLL, van Staa TP, Egberts ACG, Souverein PC, de Vries F. Dopaminergic drugs and the risk of hip or femur fracture: a population-based case–control study. *Osteoporos Int*. 2011 Jul;22(7):2197–204.
44. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Brain*. 2000 Nov 1;123(11):2297–305.
45. Hu X-W, Qin S-M, Li D, Hu L-F, Liu C-F. Elevated homocysteine levels in L-DOPA-treated idiopathic Parkinson's disease: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2013 Aug;128(2):73–82.
46. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture Risk Associated with Parkinsonism and Anti-Parkinson Drugs. *Calcif Tissue Int*. 2007 Aug 20;81(3):153–61.
47. Greenberg J. L-dopa treatment too successful. *N Engl J Med*. 1969 Sep 11;281(11):621.
48. Brand MWM van den, Samson MM, Pouwels S, Staa TP van, Thio B, Cooper C, et al. Use of anti-depressants and the risk of fracture of the hip or femur. *Osteoporos Int*. 2009 Feb 24;20(10):1705–13.
49. Koller WC, Glatt S, Vetere-Overfield B, Hassanein R. Falls and Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1989 Apr;12(2):98–105.
50. Cheng K-Y, Lin W-C, Chang W-N, Lin T-K, Tsai N-W, Huang C-C, et al. Factors associated with fall-related fractures in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan;20(1):88–92.
51. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Apr;77(4):468–73.
52. Latt MD, Lord SR, Morris JGL, Fung VSC. Clinical and physiological assessments for elucidating falls risk in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2009 Jul 15;24(9):1280–9.
53. Pickering RM, Grimbergen YAM, Rigney U, Ashburn A, Mazibrada G, Wood B, et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Oct 15;22(13):1892–900.
54. Blain H, Rolland Y, Beauchet O, Annweiler C, Benhamou C-L, Benetos A, et al. Usefulness of bone density measurement in fallers. *Joint Bone Spine*. 2014 Oct;81(5):403–8.
55. Wong AKO, Beattie KA, Min KKH, Merali Z, Webber CE, Gordon CL, et al. A Trimodality Comparison of Volumetric Bone Imaging Technologies. Part II: 1-Yr Change, Long-Term Precision, and Least Significant Change. *J Clin Densitom [Internet]*. [cited 2015 Apr 12];0(0). Available from: <http://www.clinicaldensitometry.com/article/S1094695014001966/abstract>
56. Geusens P, Chapurlat R, Schett G, Ghasem-Zadeh A, Seeman E, de Jong J, et al. High-resolution in vivo imaging of bone and joints: a window to microarchitecture. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 May;10(5):304–13.
57. Zhou B, Wang J, Yu YE, Zhang Z, Nawathe S, Nishiyama KK, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) can assess microstructural and biomechanical properties of both human distal radius and tibia: Ex vivo computational and experimental validations. *Bone*. 2016 Feb 26;86:58–67.
58. Liu XS, Zhang XH, Sekhon KK, Adams MF, McMahon DJ, Bilezikian JP, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomography can assess microstructural and mechanical properties of human distal tibial bone. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2010 Apr;25(4):746–56.
59. Boutroy S, Buxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6508–15.

60. Laib A, Häuselmann HJ, Rüegsegger P. In vivo high resolution 3D-QCT of the human forearm. *Technol Health Care Off J Eur Soc Eng Med*. 1998 Dec;6(5-6):329-37.
61. Boutroy S, Van Rietbergen B, Sornay-Rendu E, Munoz F, Buxsein ML, Delmas PD. Finite element analysis based on in vivo HR-pQCT images of the distal radius is associated with wrist fracture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2008 Mar;23(3):392-9.
62. Iii LJM, Christen D, Riggs BL, Achenbach SJ, Müller R, Lenthe GH van, et al. Assessing forearm fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2009 Aug 28;21(7):1161-9.
63. Boutroy S, Khosla S, Sornay-Rendu E, Zanchetta MB, McMahon DJ, Zhang CA, et al. Microarchitecture and Peripheral BMD are Impaired in Postmenopausal White Women With Fracture Independently of Total Hip T-Score: An International Multicenter Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2016 Jun;31(6):1158-66.
64. Dennison EM, Jameson KA, Edwards MH, Denison HJ, Aihie Sayer A, Cooper C. Peripheral quantitative computed tomography measures are associated with adult fracture risk: The Hertfordshire Cohort Study. *Bone*. 2014 Jul 1;64:13-7.
65. Stein EM, Liu XS, Nickolas TL, Cohen A, McMahon DJ, Zhou B, et al. Microarchitectural abnormalities are more severe in postmenopausal women with vertebral compared to nonvertebral fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):E1918-1926.
66. Nishiyama KK, Macdonald HM, Hanley DA, Boyd SK. Women with previous fragility fractures can be classified based on bone microarchitecture and finite element analysis measured with HR-pQCT. *Osteoporos Int*. 2012 Nov 20;24(5):1733-40.
67. Vico L, Zouch M, Amirouche A, Frère D, Laroche N, Koller B, et al. High-resolution pQCT analysis at the distal radius and tibia discriminates patients with recent wrist and femoral neck fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2008 Nov;23(11):1741-50.
68. Stein EM, Liu XS, Nickolas TL, Cohen A, Thomas V, McMahon DJ, et al. Abnormal microarchitecture and reduced stiffness at the radius and tibia in postmenopausal women with fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2010 Dec;25(12):2572-81.
69. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Re... : *Medicine & Science in Sports & Exercise* [Internet]. LWW. [cited 2016 Sep 15]. Available from: http://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2003/08000/International_Physical_Activity_Questionnaire_.20.aspx
70. [cited 2016 Sep 13]. Available from: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=12>
71. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011 Jul;40(4):423-9.
72. Sallinen J, Stenholm S, Rantanen T, Heliövaara M, Sainio P, Koskinen S. Hand-Grip Strength Cut-Points to Screen Older Persons at Risk for Mobility Limitation. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Sep;58(9):1721-6.
73. Hiorth YH, Larsen JP, Lode K, Pedersen KF. Natural history of falls in a population-based cohort of patients with Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Oct;20(10):1059-64.
74. Shribman S, Torsney KM, Noyce AJ, Giovannoni G, Fearnley J, Dobson R. A service development study of the assessment and management of fracture risk in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2014 Apr 10;261(6):1153-9.
75. Bos F van den, Speelman AD, Nimwegen M van, Schouw YT van der, Backx FJG, Bloem BR, et al. Bone mineral density and vitamin D status in Parkinson's disease patients. *J Neurol*. 2012 Oct 9;260(3):754-60.
76. Fragala MS, Alley DE, Shardell MD, Harris TB, McLean RR, Kiel DP, et al. Comparison of Handgrip and Leg Extension Strength in Predicting Slow Gait Speed in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Jan;64(1):144-50.

77. McLean RR, Shardell MD, Alley DE, Cawthon PM, Fragala MS, Harris TB, et al. Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: the foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 May;69(5):576–83.
78. Alley DE, Shardell MD, Peters KW, McLean RR, Dam T-TL, Kenny AM, et al. Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 May;69(5):559–66.
79. Chainani V, Shaharyar S, Dave K, Choksi V, Ravindranathan S, Hanno R, et al. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2016 Jul 15;215:487–93.
80. Karlsson MK, Ribom E, Nilsson J-Å, Ljunggren Ö, Ohlsson C, Mellström D, et al. Inferior physical performance tests in 10,998 men in the MrOS study is associated with recurrent falls. *Age Ageing*. 2012 Nov;41(6):740–6.
81. Ilich JZ, Inglis JE, Kelly OJ, McGee DL. Osteosarcopenic obesity is associated with reduced handgrip strength, walking abilities, and balance in postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2015 Nov;26(11):2587–95.
82. Cheung C-L, Tan KCB, Bow CH, Soong CSS, Loong CHN, Kung AW-C. Low handgrip strength is a predictor of osteoporotic fractures: cross-sectional and prospective evidence from the Hong Kong Osteoporosis Study. *Age Dordr Neth*. 2012 Oct;34(5):1239–48.
83. Everson-Rose SA, Paudel M, Taylor BC, Dam T, Cawthon PM, Leblanc E, et al. Metabolic syndrome and physical performance in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Aug;59(8):1376–84.
84. Alexandre C, Vico L. Pathophysiology of bone loss in disuse osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2011 Dec;78(6):572–6.
85. Bikle DD. Integrins, insulin like growth factors, and the skeletal response to load. *Osteoporos Int*. 2008 Mar 29;19(9):1237–46.
86. Pang M, Mak M. Muscle strength is significantly associated with hip bone mineral density in women with Parkinson's disease: A cross-sectional study. *J Rehabil Med*. 2009;41(4):223–30.
87. Pang MYC, Mak MKY. Trunk muscle strength, but not trunk rigidity, is independently associated with bone mineral density of the lumbar spine in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(8):1176–82.
88. Lorefält B, Toss G, Granérus A-K. Weight loss, body fat mass, and leptin in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(6):885–90.
89. Bennell K, Dobson F, Hinman R. Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task. *Arthritis Care Res*. 2011 Nov 1;63(S11):S350–70.
90. Ozturk EA, Gundogdu I, Tonuk B, Kocer BG, Tombak Y, Comoglu S, et al. Bone mass and vitamin D levels in Parkinson's disease: is there any difference between genders? *J Phys Ther Sci*. 2016;28(8):2204–9.
91. Invernizzi M, Carda S, Viscontini GS, Cisari C. Osteoporosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Jun 1;15(5):339–46.
92. Evatt ML, DeLong MR, Kumari M, et al. High prevalence of hypovitaminosis d status in patients with early parkinson disease. *Arch Neurol*. 2011 Mar 1;68(3):314–9.
93. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with parkinson disease and alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008 Oct 1;65(10):1348–52.
94. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Sääksjärvi K, Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2010 Jul;67(7):808–11.

95. Lv Z, Qi H, Wang L, Fan X, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2014 Nov;35(11):1723–30.
96. Herrmann M, Tami A, Wildemann B, Wolny M, Wagner A, Schorr H, et al. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone. *Bone*. 2009 Mar;44(3):467–75.
97. Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Drevon CA, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Intern Med*. 2006 Jan 9;166(1):88–94.
98. Ouzzif Z, Oumghar K, Sbati K, Mounach A, Derouiche EM, Maghraoui AE. Relation of plasma total homocysteine, folate and vitamin B12 levels to bone mineral density in Moroccan healthy postmenopausal women. *Rheumatol Int*. 2010 Jul 31;32(1):123–8.
99. Vacek TP, Kalani A, Voor MJ, Tyagi SC, Tyagi N. The role of homocysteine in bone remodeling. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC*. 2013 Mar 1;51(3):579–90.
100. Akpolat V, Bilgin HM, Celik MY, Erdemoglu M, Isik B. An evaluation of nitric oxide, folate, homocysteine levels and lipid peroxidation in postmenopausal osteoporosis. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. 2013 Jun;22(3):403–9.
101. Cagnacci A, Baldassari F, Rivolta G, Arangino S, Volpe A. Relation of homocysteine, folate, and vitamin B12 to bone mineral density of postmenopausal women. *Bone*. 2003 Dec;33(6):956–9.
102. Rumbak I, Zizić V, Sokolić L, Cvijetić S, Kajfež R, Colić Barić I. Bone mineral density is not associated with homocysteine level, folate and vitamin B12 status. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Apr;285(4):991–1000.
103. El Maghraoui A, Ghazlani I, Mounach A, Rezqi A, Oumghar K, Achemlal L, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B12 levels and vertebral fracture risk in postmenopausal women. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2012 Sep;15(3):328–33.

Annexe 1: Critères de l'UKPDSBB

UK PARKINSON'S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA

Step 1. Diagnosis of Parkinsonian Syndrome

- Bradykinesia
- At least one of the following
 - Muscular rigidity
 - 4-6 Hz rest tremor
 - postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction

Step 2 Exclusion criteria for Parkinson's disease

- history of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- history of repeated head injury
- history of definite encephalitis
- oculogyric crises
- neuroleptic treatment at onset of symptoms
- more than one affected relative
- sustained remission
- strictly unilateral features after 3 years
- supranuclear gaze palsy
- cerebellar signs
- early severe autonomic involvement
- early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- presence of cerebral tumor or communication hydrocephalus on imaging study
- negative response to large doses of levodopa in absence of malabsorption
- MPTP exposure

Step 3 supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease in combination with step one

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting side of onset most
- Excellent response (70-100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of ten years or more

**From: Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. JNNP 1992;55:181-184.*

Annexe 2 : Stade de Hoehn et Yahr

Modified Hoehn and Yahr scale
1.0: Unilateral involvement only
1.5: Unilateral and axial involvement
2.0: Bilateral involvement without impairment of balance
2.5: Mild bilateral disease with recovery on pull test
3.0: Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent
4.0: Severe disability; still able to walk or stand unassisted
5.0: Wheelchair bound or bedridden unless aided

Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967;17:427– 442.

Annexe 3 : Score UPDRS III

Examen moteur

(D : droite, G : gauche, "On" ou "Off")

18. Parole : /4

0 = Normale.

1 = Légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal.

2 = Voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée.

3 = Altération marquée, difficile à comprendre.

4 = Incompréhensible

19. Expression faciale : /4

0 = Normale.

1 = Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible.

2 = Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale.

3 = Hypomimie modérée : lèvres souvent entrouvertes.

4 = Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus).

20. Tremblement de repos :

Menton - Lèvres

/4

Bras

D : /4 G : /4

Jambes

D : /4 G : /4

0 = Absent.

1 = Léger et rarement présent.

2 = Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée, mais présent seulement de façon intermittente.

3 = Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps.

4 = Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps.

21. Tremblement d'action ou postural des mains : D : /4 G : /4

0 = Absent.

1 = Léger : présent lors de l'action.

2 = Modéré en amplitude, présent lors de l'action.

3 = Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action.

4 = Amplitude marquée : gêne l'alimentation.

22. Rigidité :

Cou

/4

Bras

D : /4 G : /4

Jambes

D : /4 G : /4

0 = Absente.

1 = Minimale ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation.

2 = Légère à modérée.

3 = Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.

4 = Sévère, les mouvements sont effectués difficilement.

23. Tapotement des doigts (Pince pouce / index) : D : /4 G : /4

0 = Normal.

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.

2 = Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement.

3 = Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement.

4 = Peut à peine effectuer le mouvement.

24. Mouvements des mains (Ouverture / fermeture) : D : /4 G : /4

0 = Normaux.

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.

2 = Modérément perturbés. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement.

3 = Sévèrement perturbés, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.

4 = Peut à peine effectuer la tâche.

25. Mouvements alternatifs rapides (Marionnettes) : D : /4 G : /4

0 = Normaux.

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.

2 = Modérément perturbés. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement.

3 = Sévèrement perturbés, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.

4 = Peut à peine effectuer la tâche.

26. Agilité de la jambe : D : /4 G : /4

0 = Normale.

1 = Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude.

2 = Modérément perturbée. Se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts dans le mouvement.

3 = Sévèrement perturbée, hésitation fréquente au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement.

4 = Peut à peine effectuer la tâche.

27. Se lever d'une chaise : /4

0 = Normal.

1 = Lentement ou a besoin de plus d'un essai.

2 = Pousse sur les bras du siège.

3 = Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide.

4 = Incapable de se lever sans aide.

28. Posture : /4

0 = Normalement droite.

1 = Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie : cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée.

2 = Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penché d'un côté.

3 = Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté.

4 = Flexion marquée avec posture très anormale.

29. Stabilité posturale : /4

0 = Normale.

1 = Rétropulsion mais rétablit l'équilibre sans aide.

2 = Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur.

3 = Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément.

4 = Incapable de se tenir debout sans aide.

30. Démarche : /4

0 = Normale.

1 = Marche lentement, mais traîne les pieds et fait de petits pas, mais sans festination, ni propulsion.

2 = Marche avec difficulté, mais nécessite peu ou pas d'aide : festination, petits pas ou propulsion possibles.

3 = Perturbation sévère de la marche, nécessitant une aide.

4 = Ne peut pas marcher du tout, même avec une aide.

31. Bradykinésie corporelle et hypokinésie : /4

0 = Aucune.

1 = Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude.

2 = Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, il existe une certaine réduction d'amplitude.

3 = Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.

4 = Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement.

TOTAL sur 108

Fahn S, Elton RL. UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. Recent Developments in Parkinson's Disease. 2nd edn Macmillan Healthcare Information; Florham Park, NJ: 1987. pp. 153–163. pp. 293–304

Annexe 4: IPAQ court

IPAQ Court International Physical Activity Questionnaire

Nous nous intéressons aux différents types d'activités physiques que vous faites dans votre vie quotidienne. Les questions suivantes portent sur le temps que vous avez passé à être actif physiquement au cours des **7 derniers jours**. Répondez à chacune de ces questions même si vous ne vous considérez pas comme une personne active. Les questions concernent les activités physiques que vous faites au travail, lorsque vous êtes chez vous, pour vos déplacements, et pendant votre temps libre.

Bloc 1 : Activités intenses des 7 derniers jours

1. Pensez à toutes les activités intenses que vous avez faites au cours des 7 derniers jours.

Les activités physiques intenses font référence aux activités qui vous demandent un effort physique important et vous font respirer beaucoup plus difficilement que normalement. Pensez seulement aux activités que vous avez effectuées pendant **au moins 10 minutes d'affilée**.

1-a. Au cours des 7 derniers jours, combien y a-t-il eu de jours au cours desquels vous avez fait des **activités physiques intenses** comme porter des charges lourdes, bêcher, faire du VTT ou jouer au football ?

|__| **Jour(s)**

☐ Je n'ai pas eu d'activité physique intense

➡ **Passez au bloc 2**

1-b. Au total, combien de temps avez-vous passé à faire des **activités intenses au cours des 7 derniers jours** ?

|__| **Heure(s)** |__| **minutes**

☐ Je ne sais pas

Bloc 2 : Activités modérées des 7 derniers jours

2. Pensez à toutes les activités modérées que vous avez faites au cours des 7 derniers jours.

Les activités physiques modérées font référence aux activités qui vous demandent un effort physique modère et vous font respirer un peu plus difficilement que normalement. Pensez seulement aux activités que vous avez effectuées pendant **au moins 10 minutes d'affilée.**

2-a. Au cours des 7 derniers jours, combien y a-t-il eu de jours au cours desquels vous avez fait des **activités physiques modérées** comme porter des charges légères, passer l'aspirateur, faire du vélo? Ne pas inclure la marche.

| ____ | Jour(s)

☐ Je n'ai pas eu d'activité physique modérée

➞ **Passez au bloc**

3

2-b. Au total, combien de temps avez-vous passé à faire des activités modérées au cours des 7 derniers jours ?

| ____ | Heure(s) | ____ | Minutes

☐ Je ne sais pas

Bloc 3 : La marche des 7 derniers jours

3. Pensez au temps que vous avez passé à marcher au moins 10 minutes d'affilée au cours des

7 derniers jours.

Cela comprend la marche au travail et à la maison, la marche pour vous rendre d'un lieu à un autre, et tout autre type de marche que vous auriez pu faire pendant votre temps libre pour la détente, le sport ou les loisirs.

3-a. Au cours des 7 derniers jours, combien y a-t-il eu de jours au cours desquels vous avez marché pendant au moins 10 minutes d'affilée.

| ____ | **Jour(s)**

☐ Je n'ai pas fait de marche

➞ **Passez au bloc**

4

3.b. Au total, combien d'épisodes de marche d'au moins 10 minutes d'affilée, avez-vous effectuée au cours des 7 derniers jours ?

| ____ | **Nombres d'épisodes de 10 minutes d'affilée**

Exemples :

Lundi : 1 marche de 60 minutes	6 épisodes
Mardi : 1 marche de 20 minutes et 3 marches de 5 minutes	2 épisodes
Mercredi : 1 marche de 35 minutes	3 épisodes
Jeudi : 1 marche de 8 minutes	0 épisode
Vendredi : 1 marche de 6 minutes puis 3 marches de 4 minutes	0 épisode
Samedi : 1 marche de 18 minutes	1 épisode
Dimanche : 1 marche de 10 minutes et 3 marches de 5 minutes	1 épisode

Total 13

☐ Je ne sais pas

Bloc 4 : Temps passe assis au cours des 7 derniers jours

4. La dernière question porte sur **le temps que vous avez passé assis** pendant les jours de semaine, au cours des **7 derniers jours**. Cela comprend le temps passe assis au travail, à la maison et pendant votre temps libre. Il peut s'agir par exemple du temps passe assis à un bureau, chez des amis, à lire, à être assis ou allongé pour regarder la télévision, devant un écran.

4-a. Au cours des **7 derniers jours**, pendant les jours de semaine, **combien de temps**, en moyenne, avez-vous passe **assis** ?

| ____ | **Heure(s)**

| ____ | **Minutes**

☐ Je ne sais pas

**DETERMINANTS DE LA DENSITE MINERALE OSSEUSE
VOLUMETRIQUE AU TIBIA ET AU RADIUS ET SA RELATION
AVEC LES FRACTURES OSTEOPOROTIQUES CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE DE PARKINSON
IDIOPATHIQUE**

Etude DOPPA

Cahier d'observation

INSTRUCTIONS POUR REMPLIR LES CAHIERS D'OBSERVATION

1. Le cahier d'observation est à remplir en utilisant **un stylo bille noir** pour une bonne lisibilité.
2. N'inscrivez qu'un caractère par case.
3. Lorsque le résultat doit être reporté dans des cases ouvertes, remplir les cases à partir de la droite.

Ex : 30 | 0 | 3 | 0 |

4. Lorsque le résultat doit être reporté dans des cases fermées, cochez la case appropriée :

Ex : 1 ☒ Masculin 2 ☐ Féminin

5. **Chaque erreur doit être barrée d'un trait** de manière à la laisser visible, **corrigée, paraphée et datée**. N'utilisez pas de correcteur.
6. Quand une donnée est manquante, mettez :
 - soit NF pour un examen / bilan non fait
 - soit NA quand ce n'est pas applicable
 - soit DM pour une donnée non disponible
7. En cas **d'évènements indésirables**, de modification de **traitements** concomitants au cours d'une visite de suivi, **remplir les pages spécifiques correspondantes en fin de cahier**.
8. **Tout événement indésirable grave (EIG) doit être, dans les plus brefs délais et impérativement sous 48 heures, notifié au Promoteur, en adressant par fax (au 02 38 74 43 64) et courrier le bordereau de déclaration des EIG.**

DEROULEMENT DE L'ETUDE

**Consultation
neurologique:**
Identification des
patients, remise
fiche d'information

- Parkinson: Durée d'évolution, traitement
- Dose cumulée de L-Dopa
- Traitements concomitants
- Score Hoehn et Yahr, échelle UPDRS
- Facteurs de risque d'ostéoporose
- ➔ **20-30 minutes**

Domicile

Délai de réflexion
IPAQ court à compléter avec un aidant

Consultation IPROS
Examens
complémentaires
après consentement
éclairé

Signature du consentement
Examen clinique, IMC
Calcul du score FRAX
One leg standing test
**Mesure de densitométrie osseuse et évaluation de la
microarchitecture par HRpQCT**
Mesure d'ostéodensitométrie par DXA,
Evaluation du Grip Strength
Prélèvement sanguin
➔ **1 heure**

--	--

**DETERMINANTS DE LA DENSITE MINERALE OSSEUSE
VOLUMETRIQUE AU TIBIA ET AU RADIUS ET SA RELATION
AVEC LES FRACTURES OSTEOPOROTIQUES CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE DE PARKINSON
IDIOPATHIQUE**

Etude DOPPA

Visite d'INCLUSION

Etude DOPPA	N° d'identification du patient				
-------------	--------------------------------	--	--	--	--

CRITERES D'ELIGIBILITE

Critères d'inclusion	OUI	NON
Patient ayant une MPI selon les critères de l'UKPDSBB		STOP
Sévérité de maladie de Parkinson modérée (HOEHN et YAHR < 5 en état « on »)		STOP
Hommes ou femmes âgés de 35 à 85 ans		STOP
Patient capable de répondre aux questionnaires, avec ou sans aidant		STOP
Patient ayant donné un consentement éclairé, avec ou sans aidant		STOP
Patient affilié ou ayant droit à un régime de sécurité sociale		STOP

Critères de non inclusion	OUI	NON
Pathologie psychiatrique évolutive empêchant la réalisation des examens	STOP	
Maladie de Parkinson sévère (HOEHN et YAHR ≥ 5 en état « on »)	STOP	
Comorbidité lourde notamment insuffisance cardiaque NYHA >3 ou insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale sévère terminale ou dialysée connue	STOP	
Refus de participer et de signer le consentement éclairé	STOP	
Grossesse	STOP	

Si une case est cochée dans la colonne des STOP, le(la) patient(e) ne peut pas être inclus(e) dans l'étude.

Inclusion : ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
N° patient

Signature de l'investigateur :

Date : ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Etude DOPPA	N° d'identification du patient
-------------	--------------------------------

Consultation neurologique

- Date de la visite : |_|_|_| / |_|_|_| / |_|_|_|_|_|
- Date de naissance : |_|_|_| / |_|_|_| / |_|_|_|_|_|

Présence d'un aidant : ☐ OUI ☐ NON
 Lien de parenté :

1. ANAMNESE

Durée d'évolution de la MPI |_|_|_|_| ans |_|_|_|_| mois

Traitements :

<u>Traitement de la MPI</u>	<u>Posologie</u>
<u>Autres traitements</u>	<u>Posologie</u>

Dose cumulée de L-DOPA :

Facteurs de risque d'ostéoporose :

Antécédent de chute dans l'année : ☐ OUI ☐ NON Nombre : |_|_|_|
 Antécédent personnel de fracture à l'âge adulte ☐ OUI ☐ NON

Taille à 20 ans :

Maladie systémique :

Hypogonadisme chirurgical ou médicamenteux (agoniste LHRH) ☐ OUI ☐ NON

Hyperthyroïdie non traitée ☐ OUI ☐ NON

Hypercorticisme ☐ OUI ☐ NON

Ostéogénèse imparfaite ☐ OUI ☐ NON

Antécédent familial au premier degré de fracture de l'extrémité supérieure du fémur: ☐ OUI ☐ NON

Corticoides > 7.5mg/j pendant plus de 3 mois : ☐ OUI ☐ NON

Pour les femmes

Age de la ménopause :

2. CLINIQUE

Score Hoehn et Yahr :

Echelle UPDRS :

Après recueil du consentement éclairé

1. CLINIQUE

Récupérer le questionnaire d'activité physique (IPAQ court) rempli au domicile.

Age : ans

Poids :

--	--	--

 Kg

Taille :

--	--	--

 cm

BMI (Body Mass Index = Poids / (taille²): |__| Kg/
 m²

Consommation de tabac : ☐ OUI

☐ NON

Nombre de PA :

Consommation d'alcool ☐ OUI

☐ NON

Nombre d'unités de boisson alcoolisées consommées actuellement par jour:

Score FRAX : |_|_|_|%

One leg standing test (norme > 5s)

D : secondes

G : secondes

INCLUSION – CONSULTATION IPROS

- Date des examens : / /

1°) ABSORPTIOMETRIE (DXA)

☐ Oui

☐ Non

DMO Rachis L1 L4

Total BMD (g/cm²)

.

T-scores .

Hanche :

☐ Oui

☐ Non

côté : ☐ Gauche / ☐ Droit

DMO Col fémoral :

Total BMD (g/cm²)

.

T-scores .

DMO Hanche totale :

Total BMD (g/cm²)

.

T-scores .

☐

2°) SCANNER PERIPHERIQUE HR-pQCT :

Radius :

☐ Oui

☐ Non

côté : ☐ Gauche / ☐ Droit

Tibia :

☐ Oui

☐ Non

côté : ☐ Gauche / ☐ Droit

3°) GRIP STRENGTH

Force mesurée ☐ Oui

☐ Non

si oui :

☐ un côté

☐ deux côtés

Main droite force maximale . Kg

Main gauche force maximale . Kg

4°) BILAN SANGUIN

Date : / /

EVENEMENTS INDESIRABLES

Le patient a-t-il présenté des événements indésirables lors de la visite?

OUI ☐

NON ☐

Si oui, remplir la page correspondante en annexe

ATTENTION : s'il s'agit d'un Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

Je soussigné, _____ (prénom, NOM de l'investigateur)

certifie que les données recueillies dans ce cahier d'observation sont exactes et que les corrections ont été faites conformément aux données du dossier médical.

Fait à : _____

Le : _____

Signature de l'investigateur :

--	--

**DETERMINANTS DE LA DENSITE MINERALE OSSEUSE
VOLUMETRIQUE AU TIBIA ET AU RADIUS ET SA RELATION
AVEC LES FRACTURES OSTEOPOROTIQUES CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE DE PARKINSON
IDIOPATHIQUE**

Etude DOPPA

EVENEMENTS INDESIRABLES

--	--

FICHE EVENEMENTS INDESIRABLES

	Evénement n°	Evénement n°	Evénement n°
Nature de l'événement (Diagnostic principal)			
Date d'apparition	jour mois année	jour mois année	jour mois année
Date de disparition	jour mois année	jour mois année	jour mois année
Durée (si moins de 24 h)	h min	h min	h min
Fréquence : - Episode unique - Intermittent - Continu	oui non oui non oui non	oui non oui non oui non	oui non oui non oui non
Intensité	Légère Modérée Sévère Non applicable	Légère Modérée Sévère Non applicable	Légère Modérée Sévère Non applicable
Evolution	Guérison Sujet non encore rétabli Décès	Guérison Sujet non encore rétabli Décès	Guérison Sujet non encore rétabli Décès
Evaluation de la relation avec le protocole	oui non	oui non	oui non
Traitement spécifique de l'événement ?	oui non Si oui, compléter le formulaire des traitements concomitants	oui non Si oui, compléter le formulaire des traitements concomitants	oui non Si oui, compléter le formulaire des traitements concomitants
Gravité	Grave Non grave	Grave Non grave	Grave Non grave
Si EI graves :			
Date	jour mois année	jour mois année	jour mois année
Signature de l'investigateur			

--	--

**DETERMINANTS DE LA DENSITE MINERALE OSSEUSE
VOLUMETRIQUE AU TIBIA ET AU RADIUS ET SA RELATION
AVEC LES FRACTURES OSTEOPOROTIQUES CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE DE PARKINSON
IDIOPATHIQUE**

Etude DOPPA

EVENEMENTS INDESIRABLES

GRAVES

MESURES PRISES – TRAITEMENTS CORRECTEURS :

.....

.....

.....

.....

.....

EVOLUTION DE L'ÉVENEMENT :

☐ RESOLU SANS SEQUELLES	}	Date de résolution :
☐ RESOLU AVEC SEQUELLES :		
☐ EN COURS DE RESOLUTION (AMELIORATION)*	}	*Une déclaration de suivi devra être complétée
☐ NON RESOLU (ETAT INCHANGE OU AGGRAVE) *		
☐ EVOLUTION INCONNUE*		
☐ DECES		

PATIENT DECÉDÉ : DATE : CAUSE : EN LIEN AVEC L'ÉVIG ? ☐ OUI ☐ NON

ETUDE

 N° DE PATIENT : -

 EVIG N°
3- TRAITEMENTS

NOTER TOUS LES MÉDICAMENTS PRIS PAR LE PATIENT AVANT LA SURVENUE DE L'ÉVENEMENT.

INDiquer, SI APPLICABLE, LES MODIFICATIONS DE TRAITEMENT SUITE À L'ÉVENEMENT.

DONNER VOTRE AVIS SUR LE LIEN DE CAUSALITÉ ENTRE L'ÉVENEMENT ET CHAQUE MÉDICAMENT.

MÉDICAMENTS ET VOIES D'ADMINISTRATION	INDICATION	POSOLOGIE	DATE DE DÉBUT	ACTION PRISE 0 : POURSUITE 1 : ARRÊT 2 : ↘ POSOLOGIE 3 : ↗ POSOLOGIE 4 : NE SAIT PAS	DATE DE L'ACTION	APRÈS L'ACTION, L'ÉVIG : 0 : A DISPARU 1 : S'EST AMÉLIORÉ 2 : EST INCHANGE/AGGRAVÉ 3 : INCONNU	CAUSALITÉ DE L'ÉVIG 0 : NON LIÉ AU MÉDICAMENT 1 : LIÉ AU MÉDICAMENT 2 : NE SAIT PAS
MÉDICAMENTS CONCOMITANTS							

 L'ÉVENEMENT EST-IL REAPPARU EN CAS DE REINTRODUCTION D'UN MÉDICAMENT ARRÊTÉ ? ☐ OUI ☐ NON ☐ NON

APPLICABLE

SI OUI, DE QUEL(S) MÉDICAMENT(S) S'AGIT-IL ? :

.....

4- CONCLUSION INVESTIGATEUR

AU TOTAL, SELON VOUS, L'ÉVÉNEMENT INDESIRABLE SEMBLE PLUTÔT LIÉ :

☐ A UN MÉDICAMENT CONCOMITANT (PRÉCISER LEQUEL) :

☐ AUX PROCÉDURES DE L'ESSAI CLINIQUE (PRÉCISER) :

☐ A UNE AUTRE MALADIE INTERCURRENTÉ :

☐ AUTRE :

5- IDENTIFICATION INVESTIGATEUR

NOM - PRÉNOM :

DATE DE DÉCLARATION :

SIGNATURE :

PROMOTEUR

DATE DE RÉCEPTION PROMOTEUR :

NUMÉRO SAFETY EASY :

Fiche d'information

Etude DOPPA

Investigateur principal:

Dr. Eric LESPESSAILLES
CHR Orléans, IPROS
14 avenue de l'hôpital - CS 86 709
45067 Orléans cedex 2.
eric.lespessailles@chr-orleans.fr

Promoteur:

Direction de la recherche clinique
CHR Orléans
14 avenue de l'hôpital - CS 86 709
45067 Orléans cedex 2.

Titre de l'étude :

Déterminants de la densité minérale Osseuse volumétrique au tibia et au radius et sa relation avec les fractures ostéoporotiques chez les patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique (étude DOPPA)

Madame, Monsieur,

Les médecins du service de rhumatologie (Dr LESPESSAILLES, Dr SALLIOT) et de neurologie (Dr OZSANCAK, Dr LANOISELEE) de l'hôpital d'Orléans vous proposent de participer à une étude concernant la recherche des facteurs de risque d'ostéoporose et de fractures dans la maladie de Parkinson.

Nous vous proposons de lire attentivement cette fiche d'information, afin de répondre aux questions que vous seriez susceptibles de vous poser avant de décider de votre participation. A tout moment, durant l'étude, vous pourrez contacter votre médecin référent en cas de question complémentaire. Si vous le souhaitez, vous pouvez, durant toute la durée de votre participation, être accompagné d'un aidant.

Pourquoi cette étude ?

L'ostéoporose est une maladie fréquente de l'os, notamment chez les personnes de plus de 50 ans. Cette maladie peut être grave : elle fragilise les os, et les personnes qui en souffrent ont un risque plus élevé de fracture, notamment des vertèbres et du col du fémur. Des recherches récentes ont montré que la maladie de Parkinson pourrait augmenter le risque d'ostéoporose, mais

nous ne comprenons pas bien à l'heure actuelle comment et pourquoi ces deux maladies sont liées. De nombreux facteurs ont été évoqués (carence en vitamine D, gravité de la maladie de Parkinson, perte de poids, chutes...). Le but de cette étude est d'analyser la densité et l'architecture de vos os, et de rechercher les raisons qui pourraient modifier ces examens.

Comment va se dérouler l'étude ?

Pour participer à cette étude vous devez être affilié ou bénéficiaire d'un régime de la sécurité sociale, et ne pas participer à une autre étude.

L'étude se déroulera sur 2 temps :

- Consultation neurologique
- Consultation rhumatologique et examens complémentaires.

L'étude vous a été proposée par votre neurologue. En cas d'accord de votre part après un délai de réflexion, il vous sera remis un questionnaire à compléter, et en cas de besoin, une radiographie du dos sera prescrite. Votre dossier sera transmis à un rhumatologue responsable de l'étude, et la date de rendez-vous pour la visite sera fixée (à partir de janvier 2016).

Les examens se dérouleront lors d'une visite unique à l'Institut de Prévention et Recherche des Ostéoporoses (au nouvel hôpital d'Orléans la Source, point Orange 2^{ème} étage) : vous devrez être à jeun depuis 6 heures. Vous serez alors interrogé et examiné par un médecin du service. Il sera réalisé :

- une prise de sang,
- une mesure de la densité minérale osseuse
- un microscanner de la jambe et de l'avant-bras.

Il s'agit d'appareils d'imagerie ouverts : la densité minérale osseuse est mesurée en position couchée par l'appareil, au niveau du dos et de la hanche. Pour le microscanner, seuls votre bras et votre jambe seront placés dans l'appareil pour permettre la mesure.

La durée totale de cette visite est estimée à 1 heure.

Y'aura-t-il des médicaments à prendre ?

Non, vous devrez simplement continuer vos médicaments habituels. Aucun traitement supplémentaire ne sera à prendre.

Quels sont les bénéfices attendus ?

En participant à cette étude, vous bénéficierez d'une consultation rhumatologique et d'un dépistage précoce de l'ostéoporose, qui pourrait justifier d'un suivi et d'un traitement si besoin.

Vous contribuerez également à l'avancée de la recherche pour permettre un meilleur traitement de l'ostéoporose pour des futurs malades de Parkinson.

Y a-t-il des risques et des coûts à prévoir ?

Les examens réalisés sont indolores et non-vulnérants (en dehors du prélèvement sanguin). Cette étude ne vous expose à aucun risque ni complication médicale en dehors de celles, rares, de la prise de sang (malaise, ecchymose locale, douleur au point de ponction, allergie aux antiseptiques ou sparadrap).

Les examens d'imagerie étant pratiqués en milieu ouvert, il n'y a pas de risque de claustrophobie ou de malaise. L'irradiation produite par ces examens est très faible (environ identique à 5 jours d'irradiation naturelle pour une personne résidant en France, et environ 100 fois moins qu'un scanner lombaire par exemple) ; elle interdit toutefois la participation en cas de grossesse.

Votre participation ou non n'influencera d'aucune façon votre suivi ultérieur.

Tous les examens sont au frais du centre de recherche de l'IPROS et du CHRO, et ne susciteront donc aucune dépense pour vous. Dans le cadre de cette étude, vos frais de déplacements pourront être remboursés par le promoteur.

Comment seront gérées vos données personnelles ?

Dans le cadre de la recherche biomédicale, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie seront transmises au Promoteur de la recherche (l'hôpital d'Orléans). Ces données seront identifiées par un numéro de code anonyme. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères, à d'autres entités du CHR d'Orléans. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

L'étude correspond à la méthodologie de référence MR001, pour laquelle le CHR d'ORLEANS a fait une déclaration de conformité à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Elle a reçu un avis favorable du comité de protection des personnes du CPP TOURS ouest 1 le et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le,

Le promoteur de l'étude, le CHR Orléans, a contracté une assurance conformément aux dispositions législatives, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant hospitalier de cette étude. Dans le cas où votre état de santé serait altéré du fait de votre participation, conformément à la loi de santé publique N° 2004-806 du 9 août 2004, vous seriez en droit de recevoir des dédommagements dans le cadre de ce contrat d'assurance spécifique.

Vous pouvez décider de participer ou d'arrêter cette étude à tout moment, sans avoir à vous justifier et sans conséquence pour vous.

Lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Concernant le devenir des prélèvements sanguins :

Une partie sera analysée dans le cadre de l'étude : il s'agit de prélèvements de routine sans caractère génétique.

Le reste du prélèvement sera conservée sous forme congelée sous la responsabilité du Dr Lespesailles pour une possible utilisation ultérieure dans le cadre de la recherche, sauf opposition de votre part, dans le respect de la confidentialité et pour une période maximum de 5 ans à l'issue de cette étude. Aucun prélèvement à visée génétique ne sera réalisé à partir de la collection biologique. Vous pouvez exprimer votre opposition à tout moment auprès du médecin investigateur. Conformément à la loi (Art 16-1 et 16-6 du code civil), ces prélèvements ne pourront être cédés à titre commercial ni donner lieu à une rémunération à votre bénéfice. Ils pourront être utilisés pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés. En cas de changement des modalités de conservation ou d'utilisation des prélèvements, une nouvelle information vous sera délivrée afin d'exprimer votre possible opposition.

Pour toute autre question concernant l'étude, n'hésitez pas à contacter le service de l'IPROS au 02 38 74 40 25. Lorsque vous aurez obtenu toutes les réponses à vos questions, il vous sera proposé de donner votre consentement écrit avec signature.



Comité de Protection des Personnes TOURS - Région Centre - Ouest 1

<http://cpp.med.univ-tours.fr>

CPP agréé FDA IRB n° IORG0008143 OMB : 0990-0279

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 Gaëlle BENHARRAT
Tél. : 02-47-47-82-21
Fax : 02-47-47-84-39
E-Mail : cpp@med.univ-tours.fr

Madame Aurélie DESPUJOLS
Recherches Cliniques – Essais Cliniques
Direction des affaires médicales et de la
recherche – Pôle ressources humaines
CHR ORLÉANS – Hôpital Porte Madeleine
1, rue Porte Madeleine
BP 2439
45032 ORLÉANS Cedex 1

Tours, le 08 Décembre 2015

Dossier CPP n° 2015-R29

Réf. étude : CHRO 2015-05

N° EudraCT/ID RCB : 2015-003927-72

CG : ANSM (520)

Madame,

Le Comité de TOURS, dans sa séance du 27 Octobre 2015, a étudié le protocole de recherche biomédicale intitulé :

◆ **Déterminants de la densité minérale osseuse volumétrique au tibia et au radius et sa relation avec les fractures ostéoporotiques dans la maladie de Parkinson idiopathique : étude DOPPA.**

Le Comité donne un Avis Favorable.

Respectueusement.

Madame Bettina MALIVOIR

Vice-Présidente



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE (ESSAI-HPS)

Nombre de pages : 1

(Incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 09 DEC. 2015

Identifiants de l'essai clinique

Titre	Déterminants de la densité osseuse volumétrique au tibia et sa relation avec les fractures chez les patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique				
Promoteur	CH Orléans	Réf. CPP	Non disponible		
Réf. Promoteur	doppa	N° ID RCB	2015-A01522-47	Réf. ANSM	151257B-31

Expéditeur

ANSM / Direction Produit NEURHO/ Equipe SYNAPS

Dossier suivi par : Lucie Chabrol

Tél : 33 (0) 1 55 87 36 08 / Fax : 33 (0) 1 55 87 33 32

Mel : lucie.chabrol@ansm.sante.fr

Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)

Marie Muller
CH Orléans

Fax 02 38 74 43 64

CPP destinataire en copie Ouest I (Tours)

Fax 02 47 47 84 39

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, R. 1123-32 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Cette autorisation est délivrée, considérant que les examens complémentaires mis en œuvre pour les besoins de la recherche doivent être effectués avec les mêmes mesures de sécurité que celles habituellement recommandées en pratique clinique. Il revient donc aux investigateurs et intervenants de se conformer aux usages en vigueur.

En outre, je vous rappelle notamment que pendant le déroulement de la recherche et pour ce qui concerne l'ANSM :

- toute modification substantielle du dossier initialement soumis doit faire l'objet d'une demande d'autorisation en vertu des articles L. 1123-9 et R. 1123-35 du code de la santé publique ;
- les effets indésirables graves inattendus ainsi que les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes doivent être déclarés en vertu des articles L. 1123-10 et R. 1123-46 du code de la santé publique.

Direction des médicaments en neurologie,
psychiatrie, analgésie, rhumatologie, pneumologie,
ORL, ophtalmologie, stupéfiants

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr. Je vous précise qu'il est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Ansm pour information : MSI/ Réf ANSM du dossier
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA/ Réf ANSM du dossier

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit NEURHO / Equipe SYNAPS au : 33 (0) 1 55 8733 41.

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier.

Merci.

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél, +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

code : Q16CDO004 v01

Page 1 sur 1

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Quinten Clara

94 pages – 9 tableaux – 4 figures

Résumé :

La maladie de Parkinson Idiopathique (MPI) est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente. Son association avec l'ostéoporose et les fractures de fragilité a été démontrée, mais les déterminants de cette ostéoporose restent mal connus. Notre objectif était d'étudier les facteurs associés à la densité osseuse volumétrique (DMOV) et à la microarchitecture osseuse au radius et au tibia dans la MPI. Dans cette étude transversale monocentrique, des patients atteints de MPI ont été inclus lors d'une consultation neurologique hospitalière ou ambulatoire. Les caractéristiques de la maladie ont été recueillies : durée d'évolution, sévérité (stade de Hoehn et Yahr, score UPDRS III), dose cumulée de L-DOPA. Nous avons également recueilli le niveau d'activité physique et les antécédents fracturaires. Une analyse biologique, une acquisition tibiale et radiale par microscanner (High Resolution-peripheral Quantitative Computed Tomography, HR-pQCT), une ostéodensitométrie et une mesure de la force de poigne (FDP) ont été réalisés. 70 patients ont été inclus (28 femmes, 42 hommes) entre janvier et juillet 2016. Il n'y avait pas de corrélation significative entre caractéristiques de la MPI et la DMOV. Les critères de sévérité de la maladie étaient significativement corrélés à des paramètres microarchitecturaux : stade de Hoehn et Yahr et UPDRS étaient corrélés au Mean Trabecular Area au tibia ($p = 0.337$ et 0.237) et inversement au Tb.Th au tibia ($p = -0.343$ et -0.237). Le score de Hoehn et Yahr était inversement corrélé au Tb.Sp et Tb1/N.SD ($p = -0.279$ et -0.248) et positivement au TbN ($p = 0.317$). La FDP était corrélée à la densité volumétrique trabéculaire au radius et corticale au tibia ($p = 0.306$ et 0.299). En conclusion : les déterminants de l'ostéoporose dans la MPI sont multiples et complexes. Cette étude a montré des corrélations significatives entre des caractéristiques de la MPI et la microarchitecture osseuse, et a apporté des bases d'évaluation par HR-pQCT dans cette pathologie. Elle sera complétée par une analyse multivariée et par la confrontation à un groupe témoin.

Mots clés :

Ostéoporose, Parkinson, HR-pQCT, fracture
Ostéoporosis, Parkinson, HR-pQCT, fracture

Jury :

Président du Jury : Professeur Philippe GOUPILLE, Rhumatologie, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Thierry THOMAS, Rhumatologie, Faculté de Médecine – Saint Etienne
Professeur Denis MULLEMAN, Rhumatologie, Faculté de Médecine - Tours
Docteur Canan OZSANCAK, Neurologie, PH – Orléans

Directeur de thèse : Docteur Eric LESPESSAILLES, Rhumatologie, PA - Orléans