



HAL
open science

Ostéopénie chez l'adulte handicapé moteur : étude prospective sur un échantillon de 108 patients

Vanessa Philippe

► **To cite this version:**

Vanessa Philippe. Ostéopénie chez l'adulte handicapé moteur : étude prospective sur un échantillon de 108 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2011. hal-01732323

HAL Id: hal-01732323

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732323>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Vanessa PHILIPPE

le 22 février 2011

OSTÉOPÉNIE CHEZ L'ADULTE HANDICAPÉ MOTEUR **ÉTUDE PROSPECTIVE SUR UN ÉCHANTILLON DE 108 PATIENTS**

Examineurs de la thèse :

M. KAMINSKY	Professeur		
Président			
M. KLEIN	Professeur	}	
M. PAYSANT	Professeur	}	
M. RAPHAËL	Professeur	}	Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jacques BORRELLY

Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT

Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL Jean PREVOT

Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT

Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARACHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL
3^{ème} sous-section : (Immunologie)
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick
ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX
4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE
1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)
Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET
2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)
3^{ème} sous-section : (Néphrologie)
Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4^{ème} sous-section : (Urologie)
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME
2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)
Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**
1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER
2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)
Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO
4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)
Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ
3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRÉSSNOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

**44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET
NUTRITION**

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE
ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

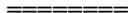
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel
BOULANGÉ Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-
Marie GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur
Michel STRICKER Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT -
Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET



DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Mr LE Pr P. KAMINSKY ET PRÉSIDENT DU JURY

PROFESSEUR DE MÉDECINE INTERNE

Vous nous avez fait l'honneur de nous proposer ce sujet de thèse.

Nous vous sommes très reconnaissants pour votre disponibilité et votre aide précieuse.

Vous nous faites l'honneur et le grand plaisir de présider notre jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

Mr LE Pr M. KLEIN

PROFESSEUR D'ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES MÉTABOLIQUES

Nous vous remercions d'avoir honoré de votre attention ce travail en acceptant de participer à notre jury de thèse.

Nous vous sommes reconnaissants pour votre enseignement et votre accueil.

Soyez assuré de notre très vive reconnaissance.

Mr LE Pr J. PAYSANT

PROFESSEUR DE MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer à notre jury de thèse, et de l'intérêt que vous portez à notre travail.

Nous vous témoignons notre plus grande considération.

Mr LE Pr F. RAPHAËL

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

ASSESEUR 3^e CYCLE, D.E.S SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Vous nous avez enseigné la médecine générale avec beaucoup de ferveur et nous vous en remercions.

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse.

Nous vous exprimons toute notre gratitude.

A mes parents, pour tout ce que vous m'avez apporté et pour votre patience tout au long de ces années. Merci d'avoir été à mes côtés et d'être toujours disponibles.

A Antoine, pour ton amour, ta patience et ta tendre présence près de moi.

A mon frère, Jérémy, pour son soutien, son aide dans toutes les circonstances, notre complicité, nos voyages.

A mes grands-parents, pour m'avoir encouragée et accompagnée pendant ces années.

A Oma, et Opa qui est toujours dans nos mémoires.

A Albert, mon parrain, pour sa présence.

A Jean et Christine, pour l'accueil au sein de votre famille,

Et François, notre virée (tant bien que mal) à Mulhouse.

A mes amis,

Anaïs, pour ton amitié et ta fidélité, nos stages d'externes inoubliables et nos années fac,

Fred, merci d'avoir contribué à ce travail par ton aide en informatique et merci surtout de ta grande générosité,

Dominique, Georges et Dom, pour votre accueil à l'hôpital Bon-Secours de Metz.

A Heathcliff et Aude, nos week-ends lillois et nos marchés de Noël,

Damien et Julie, nos (mémorables) vacances au ski,

David, un Englishman à Paris,

Olivier, mon relecteur, merci de m'avoir accordé un peu de temps,

Élodie, François le « frangin », Broki, Michel, et Oussama le futur pharmacien.

A Anne, la meilleure cointerne que j'aie pu avoir.

A toute l'équipe médicale et soignante du service de Pédiatrie de l'hôpital Marie-Madeleine de Forbach, pour votre accueil et votre sympathie,

Au Dr Riad HATAHET, pédiatre, pour son extrême gentillesse et sa générosité. Tu es un véritable modèle,

Aux médecins des urgences de l'hôpital Marie-Madeleine de Forbach, en particulier les Drs KAKEU, FOKAM, et BOSCH, merci pour votre grande sympathie et pour m'avoir appris la pratique clinique de la médecine.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	22
RAPPELS.....	24
1. Métabolisme phosphocalcique	
1.1. Le calcium.....	24
1.1.1. Distribution dans l'organisme.....	24
1.1.2. Absorption et élimination.....	25
1.1.3. Rôle.....	25
1.2. Le phosphore.....	26
1.2.1. Distribution dans l'organisme.....	26
1.2.2. Absorption et élimination.....	26
1.2.3. Rôle.....	26
1.3. Formation osseuse.....	27
1.3.1. Les cellules osseuses.....	27
1.3.1.1. Les ostéoblastes.....	27
1.3.1.2. Les ostéocytes.....	28
1.3.1.3. Les cellules bordantes.....	28
1.3.1.4. Les ostéoclastes.....	29

1.3.2. La matrice osseuse.....	29
1.3.3. Os spongieux et os compact.....	30
1.3.4. Le remodelage osseux.....	31
1.4. Régulation hormonale.....	32
1.4.1. La vitamine D.....	32
1.4.2. La parathormone.....	34
1.4.3. Autres hormones	35
2. Ostéoporose et maladies neuromusculaires.....	37
2.1. Masse osseuse et rôle des forces mécaniques.....	37
2.2. Ostéopénie.....	38
2.3. Ostéoporose.....	38
2.3.1. Epidémiologie.....	39
2.3.2. Ostéoporose de type I ou post-ménopausique.....	39
2.3.3. Ostéoporose de type II ou ostéoporose sénile.....	40
2.3.4. Bilan phosphocalcique.....	40
2.3.5. Ostéoporoses secondaires.....	40
2.3.6. Ostéoporose et handicap moteur.....	41
2.3.7. Traitement de l'ostéoporose.....	42

2.4. Les maladies neuromusculaires.....	44
2.4.1. Dystrophinopathies.....	44
2.4.1.1. Maladie de Duchenne et de Becker.....	44
2.4.1.2. Sarcoglycanopathies.....	46
2.4.2. Myopathie facio-scapulo-humérale.....	47
2.4.3. Myopathies des ceintures.....	47
2.4.4. Myotonie de Steinert.....	48
2.4.5. Myopathies métaboliques.....	50
2.4.5.1. Myopathies mitochondriales.....	50
2.4.5.2. Glycogénoses.....	51
2.4.5.2.1. Maladie de Pompe.....	52
2.4.5.2.2. Maladie de Mac Arde.....	53
2.4.6. Myopathies congénitales.....	54
2.4.7. Ataxie de Friedreich.....	55
 MATERIEL ET MÉTHODES.....	 57
1. L'étude.....	57
2. Critères d'inclusion.....	57
3. Critères d'exclusion.....	58
4. Objectifs de l'étude.....	59

5. Méthode.....	59
5.1. Classement des patients.....	59
5.2. Ostéodensitométrie.....	59
5.3. Définition densitométrique de l'ostéoporose.....	60
5.4. Méthode de dosage de la vitamine D.....	62
5.4.1. 25 hydroxyvitamine D et 1,25 dihydroxyvitamine D3.....	62
5.4.2. Prélèvement et préparation des échantillons.....	62
5.5. La PTH.....	63
5.6. Calcium, phosphore et marqueurs de formation osseuse.....	64
5.6.1. Calcium total et calcium ionisé.....	64
5.6.2. Phosphore.....	64
5.6.3. Marqueurs du remodelage osseux.....	65
5.7. Analyse statistique.....	66
 RÉSULTATS.....	 67
1. Population étudiée.....	67
2. Sévérité de l'atteinte musculaire.....	68
3. Dosages hormonaux, paramètres du métabolisme phosphocalcique et marqueurs du remodelage osseux.....	71
4. Ostéopénie.....	75
4.1. Ostéopénie trabéculaire.....	75

4.2. Ostéopénie corticale.....	78
4.3. Synthèse.....	83
DISCUSSION.....	85
1. Ostéopénie.....	85
2. Myotonie de Steinert.....	87
2. Le risque de fractures.....	88
3. Vitamine D et remodelage osseux.....	90
4. Supplémentation vitaminocalcique	91
5. Biais.....	92
5.1. Biais de sélection.....	92
5.2. Biais de mesure.....	92
CONCLUSION.....	93
BIBLIOGRAPHIE.....	95
ANNEXES.....	103
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	106

INTRODUCTION

L'ostéoporose est définie par l'OMS comme une maladie généralisée du squelette caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture de l'os, responsables d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture.

L'ostéoporose, les chutes et les fractures, sont un problème majeur de santé publique dans lequel le médecin généraliste est très impliqué.

Selon l'OMS, une déficience motrice est l'altération d'une structure ou fonction psychologique, physiologique ou anatomique. Le handicap moteur résulte d'une telle déficience, associée à des incapacités quotidiennes et à un désavantage social. Les maladies neurologiques, musculaires et ostéo-articulaires en sont les causes principales. Le handicap moteur constitue ainsi un autre problème de santé publique, où le médecin généraliste est au premier plan.

Le développement du squelette osseux, sous l'influence de facteurs génétiques, hormonaux, nutritionnels et environnementaux, dépend surtout des forces mécaniques qui s'appliquent sur l'os, par le biais principalement de la force musculaire qui se développe pendant la croissance. L'os et le muscle forment une unité fonctionnelle ; toute altération de la force musculaire affecte la formation osseuse [1].

Chez les patients handicapés moteur, la baisse de mobilité et la réduction de masse musculaire impliquent une diminution des forces exercées sur l'os, entraînant un trouble du métabolisme osseux. Le risque fracturaire augmente, majoré par l'ostéopénie. De plus, il existe un risque de chute élevé chez ces patients.

Cette diminution de mobilité implique en outre une exposition solaire plus limitée, avec par conséquent un possible déficit en vitamine D contribuant à la perte osseuse. L'ostéopénie reste cependant un sujet peu exploré chez les patients atteints d'un handicap moteur, les principales études ayant essentiellement concerné les enfants.

L'objet de ce travail repose sur l'étude de la densité minérale osseuse et de la concentration sérique de vitamine D chez des patients adultes présentant un handicap moteur. La population de patients myopathes représente un groupe relativement homogène de patients handicapés et constitue la population sur laquelle porte ce travail. La perspective de l'étude est de déterminer l'intérêt d'un dépistage et d'un traitement préventif de l'ostéoporose dans le handicap moteur.

Nous débuterons notre exposé par un bref rappel sur le métabolisme osseux et sur les diverses maladies neuromusculaires qui seront abordées dans notre travail.

RAPPELS

1. Métabolisme phosphocalcique

Le calcium et les phosphates forment les cristaux d'hydroxyapatite, qui assurent la texture du tissu osseux après dépôt sur la matrice de collagène.

1.1. Le calcium

1.1.1. Distribution dans l'organisme

Le calcium se distribue au niveau intracellulaire et plasmatique.

Dans le plasma, sa concentration est de 90 à 100 mg/L, soit 2.25 à 2.50 mmol/L. Il se trouve sous deux formes :

- une fraction non diffusible, liée aux protéines dont l'albumine
- une fraction diffusible :
 - ionisée, physiologiquement active : 1.14 à 1.32 mmol/L
 - formant des sels complexes de phosphates, citrates et bicarbonates

Le calcium intracellulaire total représente 1100 g, dont 99% se trouve au niveau du squelette osseux.

Le reste se distribue dans les mitochondries et le réticulum endoplasmique.

1.1.2. Absorption et élimination

Les besoins en calcium sont de 1g/j.

L'absorption a lieu dans le duodénum et le jéjunum. Elle est favorisée par la vitamine D, la parathormone (PTH) et l'hormone de croissance (GH). Elle est diminuée par le cortisol.

50 à 60 % du calcium ingéré est absorbé.

L'élimination se fait à deux niveaux :

- Intestinal : calcium non absorbé ou sécrété par les sucs digestifs.
- Urinaire, favorisée par la GH et le cortisol : filtration glomérulaire puis réabsorption au niveau tubulaire distal, sous l'influence de la vitamine D et de la PTH.

1.1.3. Rôle

Le calcium sous forme de sels complexes, a une action essentiellement mécanique.

Le renouvellement du squelette se fait par un échange entre le plasma et l'os, par l'intermédiaire de deux pools de calcium:

- rapidement échangeable : 1 à 4 % du calcium total.
- lentement échangeable, plus stable.

Sous sa forme ionisée Ca^{++} , il a de nombreuses actions métaboliques dont la transmission des influx nerveux, la régulation de la sécrétion hormonale et de l'activité enzymatique ainsi qu'un rôle dans la structure et les propriétés de perméabilité des membranes cellulaires et la contraction musculaire.

Ainsi les manifestations cardiaques et neuromusculaires visibles en cas d'hypocalcémie ou d'hypercalcémie, s'expliquent par les variations du calcium ionisé.

1.2. Le phosphore

1.2.1. Distribution dans l'organisme

Au niveau du plasma, il existe sous deux formes:

- forme ionisée : 25 à 45 mg/L (1 à 2 mmol/L)
- forme de phospholipides et de phosphoprotéines : 90 mg/L.

Au niveau du squelette : il représente 85% du phosphore de l'organisme, sous forme de cristaux d'hydroxyapatite.

1.2.2. Absorption et élimination

Les besoins sont de 800 à 1200 mg/j.

70 % des phosphates ingérés sont absorbés dans la partie moyenne de l'intestin. La vitamine D, la PTH et la GH augmentent l'absorption.

Au niveau urinaire, 85 % du phosphore filtré est réabsorbé dans le tube contourné proximal.

La PTH et la calcitonine augmentent l'excrétion, alors qu'elle est diminuée par la GH.

1.2.3. Rôle

Le phosphore exerce un rôle mécanique au niveau du squelette.

Les phosphates sont les principaux tampons intracellulaires et urinaires et entrent dans la composition de la membrane cellulaire. Ils sont une source d'énergie, ont un rôle dans l'activation enzymatique et participent à la régulation de la glycolyse et du métabolisme énergétique.

1.3. Formation osseuse

1.3.1. Les cellules osseuses

Il existe deux lignées de cellules osseuses [2]:

- la lignée ostéoblastique comprenant les ostéoblastes, les ostéocytes et les cellules bordantes, d'origine mésenchymateuse.
- la lignée ostéoclastique, provenant de cellules souches communes à la lignée monocyte-macrophage.

1.3.1.1. Les ostéoblastes

Ils sont situés en surface du tissu osseux non minéralisé, appelé tissu ostéoïde. Ils possèdent de nombreux prolongements cytoplasmiques qui pénètrent dans la matrice.

Ils synthétisent la matrice osseuse, et participent à sa minéralisation [3].

Ces cellules jointives ont une disposition pseudo-épithéliale et communiquent entre elles et avec les ostéocytes par des structures appelées jonctions gap ou jonctions communicantes, permettant le passage de certaines molécules comme le calcium intracellulaire, et la transmission de messages chimiques (annexe 1).

Leur membrane renferme une enzyme, la phosphatase alcaline, marqueur de la formation osseuse.

L'ostéoblaste peut évoluer de trois façons : se transformer en ostéocyte, être mis au repos sous forme de cellule bordante, ou mourir par apoptose.

1.3.1.2. Les ostéocytes

10 à 20 % des ostéoblastes deviennent des ostéocytes, lorsqu'ils sont « emmurés » dans la matrice minéralisée, au niveau de logettes ovalaires appelées ostéoplastes (annexe 2).

Les ostéocytes sont reliés entre eux et aux cellules de la surface osseuse par un réseau de canalicules contenant leurs prolongements cytoplasmiques (annexe 3). Ils communiquent par le biais de jonctions gap [3].

Ils synthétisent le collagène qui se minéralise secondairement mais leur niveau d'activité métabolique est inférieur à celui de l'ostéoblaste.

Du fait de leur situation dans le tissu osseux, ils jouent un rôle dans la transmission des variations de contraintes mécaniques qui y sont appliquées [3].

Ils ont également un rôle de « pompe calcique », avec mobilisation rapide du calcium osseux, qu'ils prélèvent et transportent vers le sang sous influence de la PTH.

1.3.1.3. Les cellules bordantes

Il s'agit d'ostéoblastes aplatis, au repos.

Leur activité métabolique est très réduite mais elles sont capables si elles sont sollicitées, de se multiplier et de se redifférencier en ostéoblastes actifs [3].

Seules 15% des surfaces trabéculaires sont recouvertes d'ostéoblastes actifs, le reste étant recouvert par ces cellules bordantes qui séparent l'espace osseux de l'espace médullaire, empêchant l'accès des ostéoclastes à la matrice.

Elles communiquent entre elles et avec les ostéocytes par des jonctions communicantes.

1.3.1.4. Les ostéoclastes

Ils interviennent dans la résorption et le remodelage osseux.

Ce sont des cellules très volumineuses, hautement mobiles qui se déplacent sur les travées osseuses et à l'intérieur des lacunes de résorption qu'elles créent, appelées "lacunes de Howship" [3].

Au pôle basal, en contact avec l'os, leur membrane plissée permet de nombreux échanges métaboliques (annexe 4).

Au pôle apical se différencie une bordure en brosse, où se trouve une pompe à protons qui grâce à l'activité de l'anhydrase carbonique II, sécrète des ions H⁺ responsables d'une dissolution de la phase minérale de la matrice par acidification. On y trouve également de nombreux lysosomes qui contiennent des enzymes, telles que des hydrolases acides (phosphatase acide), cathepsine, collagénases et métalloprotéinases, capables de détruire les constituants organiques de la matrice [3].

Les ostéoclastes matures sont caractérisés par l'existence d'un récepteur à la calcitonine dont l'effet se traduit par une rétraction cellulaire et une inhibition de la résorption, et par des récepteurs à la vitronectine, appelés intégrines, capables de se lier à l'ostéopontine, permettant l'adhésion de l'ostéoclaste sur la travée osseuse.

1.3.2. La matrice osseuse

Elle comporte une phase organique et une phase minérale.

La matrice organique est essentiellement constituée d'une glycoprotéine fibreuse rigide riche en proline et hydroxyproline : le collagène de type 1.

Les 10 à 15 % du contenu protéique osseux restant sont représentés par les protéoglycanes (glycosaminoglycanes), les protéines non collagéniques qui soit régulent la minéralisation osseuse (ostéocalcine, ostéonectine), soit assurent la jonction entre les cristaux d'hydroxyapatite et les cellules osseuses (ostéopontine), et les autres protéines d'adhésion (fibronectine, thrombospondine) [3].

La fibre collagénique est un agrégat de fibrilles, constituées elles-mêmes par un assemblage régulier de microfibrilles.

Chez l'adulte, le tissu osseux est lamellaire : les fibres de collagène sont déposées par les ostéoblastes de façon très organisée, sous forme de lamelles parallèles qui s'interconnectent et confèrent à l'os sa résistance à l'étirement et à la pression (annexe 5).

La phase minérale représente 70 % du poids de l'os. Elle est constituée de cristaux d'hydroxyapatite qui se déposent entre les fibres de collagène, donnant à l'os sa résistance à la rupture et à l'étirement.

1.3.3. Os spongieux et os compact

Le tissu osseux ainsi constitué peut être spongieux ou compact.

L'os spongieux, riche en cellules adipeuses et vaisseaux sanguins, constitue les épiphyses et les métaphyses des os longs et l'intérieur des os plats et des os courts.

Il s'agit d'un lavis de trabécules ou travées, lamelles osseuses irrégulières ramifiées et anastomosées, délimitant des espaces intercommunicants occupés par la moelle osseuse et des vaisseaux [3].

La résistance mécanique est liée à la charge minérale, aux épaisseurs des lamelles et au nombre de nœuds permettant à plusieurs lamelles de se rejoindre. Dans l'ostéoporose, il y a une réduction de l'épaisseur des lamelles et une diminution du nombre de nœuds.

L'os compact ou cortical constitue la diaphyse des os longs et l'enveloppe des os plats.

Il est formé d'ostéons ou systèmes de Havers, unités structurales élémentaires formées de lamelles osseuses disposées de manière concentrique autour du canal de Havers, où se trouve un tissu conjonctivo-vasculaire et nerveux [3]. Entre les lamelles, se situent les ostéoplastes contenant le corps cellulaire des ostéocytes.

Les canaux de Havers sont reliés entre eux, avec la cavité médullaire et avec la surface de l'os par des canaux transversaux ou obliques, appelés canaux de Volkmann. Cette disposition confère à l'os compact un maximum de résistance (annexe 6).

Entre deux ostéons se trouvent les systèmes interstitiels, correspondant à des lamelles osseuses, vestiges d'ostéons anciens partiellement résorbés.

Près du périoste, les lamelles ne sont pas concentriques mais longent la surface, réalisant le système circonférentiel externe et interne [3].

Les os sont entourés de périoste, qui comporte une fine enveloppe conjonctive externe et une couche interne contenant les cellules ostéoprogénitrices.

1.3.4. Le remodelage osseux

Le tissu osseux est en constant renouvellement. La formation osseuse, activité ostéoblastique, et la résorption, d'origine ostéoclastique, sont couplées dans le temps et dans l'espace [3]. Ces deux activités constituent une même unité fonctionnelle de remodelage osseux, mobile, progressant dans le tissu osseux.

Un cycle de remodelage dure environ 4 mois chez l'adulte.

Le remodelage débute par une phase d'activation. Sous l'action d'hormones (PTH, vitamine D3) et de prostaglandines (PGE2), les cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes qui peuvent adhérer à la matrice osseuse.

La phase de résorption commence alors sous l'effet des ostéoclastes devenus actifs, au niveau des lacunes de Howship (annexe 2). La matrice est résorbée initialement par dissolution de la phase minérale (acidification), puis par l'intermédiaire d'enzymes protéolytiques lysosomales et de collagénases qui dégradent la matrice protéique [3].

Quand les ostéoclastes ont fini de creuser une lacune, ils meurent par apoptose et sont remplacés par des macrophages qui lissent le fond de la lacune, appelé ligne cimentante. C'est la phase d'inversion.

La phase de formation débute une fois la résorption osseuse terminée. Les cellules ostéoprogénitrices présentes au fond de la lacune se divisent et se différencient en ostéoblastes qui synthétisent une nouvelle matrice non encore minéralisée, appelée tissu ostéoïde, qui comble la lacune.

La minéralisation de la matrice se fait par l'intermédiaire de vésicules matricielles, émises par les ostéoblastes, contenant de fortes concentrations de minéraux et de phosphatases alcalines permettant la calcification en favorisant les concentrations locales en ions calcium et phosphates [3].

L'ostéocalcine augmente la concentration locale de calcium extra-cellulaire et le fixe sur le tissu ostéoïde.

La nucléation des cristaux se fait sur la trame collagénique.

En cas de déficit en vitamine D, le tissu ostéoïde ne se minéralise pas ou plus lentement. Son épaisseur augmente rendant l'os plus mou, plus fragile, donc à risque de fracture.

1.4. Régulation hormonale

1.4.1. La vitamine D

Il y a deux sources de vitamine D :

- l'apport alimentaire, rare : vitamine D2 ou D3.
- la synthèse cutanée, sous l'action des rayons UVB : vitamine D3.

La vitamine D3 ou cholécalciférol, joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et dans la minéralisation osseuse.

Les besoins sont de 400 UI par jour, augmentés chez les nouveaux nés et les personnes âgées (1200 UI/j).

Au niveau alimentaire, la vitamine D provient des œufs, du beurre, du foie, de poissons gras et d'huiles extraites du foie de certains poissons (morue).

Sa production au niveau cutané, se fait par l'intermédiaire des rayons UVB qui interagissent avec la provitamine D, le 7 déhydrocholestérol, pour produire la prévitamine D3, isomérisée en cholécalciférol.

Son activation débute par une hydroxylation hépatique en position 25, formant la 25-hydroxyvitamine D3, transportée dans le plasma par la protéine DBP (vitamin D binding protein) jusqu'au rein. La 1 α -hydroxylase produit alors la forme biologiquement active ou 1,25-dihydroxyvitamine D3, hypercalcémiant.

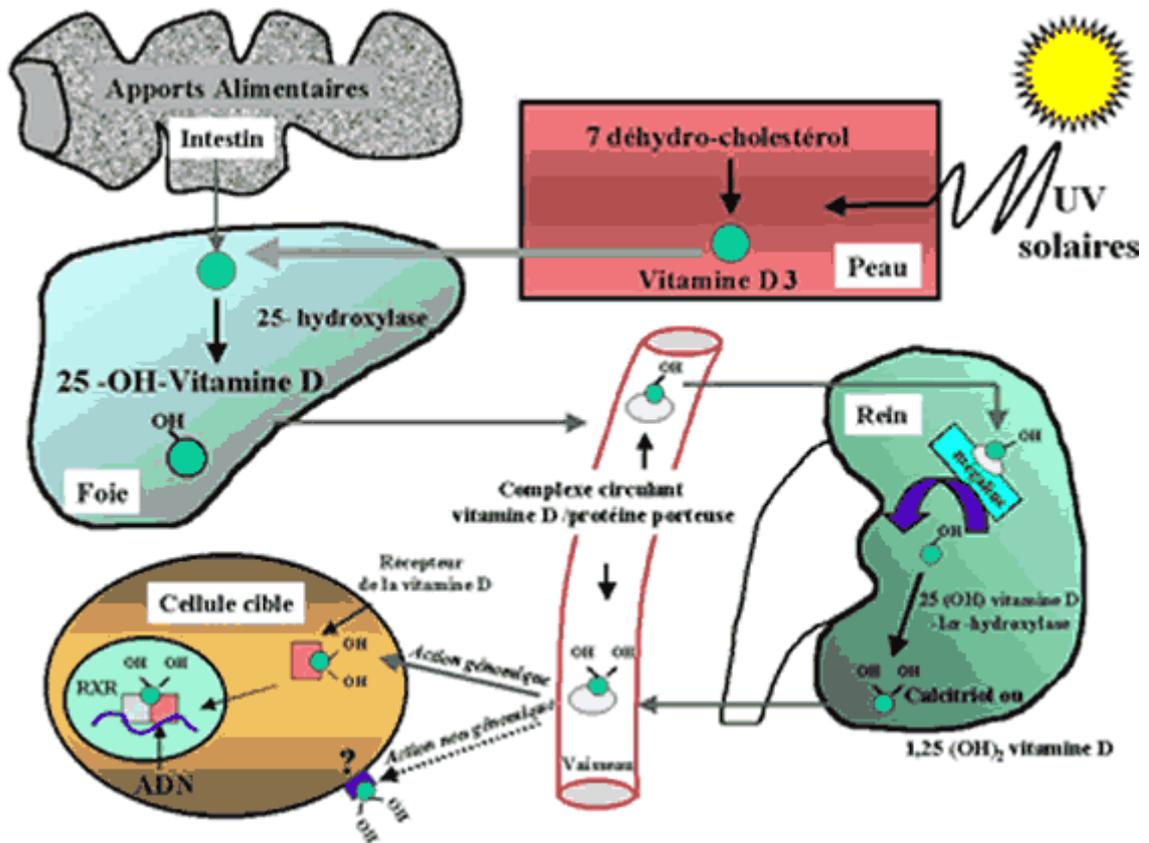
La vitamine D est absorbée dans le jéjunum, mise en réserve dans le foie, le muscle, le tissu adipeux. Elle est excrétée dans la bile et en partie réabsorbée.

Elle permet l'absorption intestinale du calcium alimentaire et des phosphates, mobilise le calcium osseux de façon synergique avec la PTH, et augmente la réabsorption rénale du calcium et des phosphates [4].

A faibles doses, elle réduit d'une part la résorption osseuse en inhibant la synthèse et la sécrétion de la PTH et augmente d'autre part la synthèse du collagène de type 1, de l'ostéocalcine et de l'ostéopontine, permettant ainsi la minéralisation osseuse [5]. En cas de carence, elle entraîne l'ostéomalacie chez l'adulte et le rachitisme chez l'enfant.

A fortes doses et en cas d'hypocalcémie, elle augmente la résorption, libérant calcium et phosphore à partir du tissu osseux en favorisant la production des ostéoclastes [4].

Elle a une action autocrine et paracrine, dont les effets sont en cours d'étude ; une concentration suffisante en 25-OH vitamine D diminuerait le risque relatif de maladies telles que le cancer ou les maladies auto-immunes [4, 5, 6].



La vitamine D [7]

1.4.2. La parathormone

La PTH est une hormone hypercalcémiant et hypophosphatémiant, sécrétée par les glandes parathyroïdes, assurant l'homéostasie du calcium sanguin et du squelette, mais inactive en l'absence de vitamine D.

Sa synthèse et sa sécrétion sont régularées par la calcémie (stimularées par l'hypocalcémie, freinées par l'hypercalcémie) [8].

Le catabolisme se fait dans le foie et le rein.

La PTH augmente la résorption osseuse, en stimulant l'activité des ostéoclastes et des ostéocytes et en freinant celle des ostéoblastes.

Le calcium est libéré, transféré du réservoir profond vers le réservoir rapidement échangeable.

Dans un second temps, elle augmente le pool des ostéoclastes en inhibant leur transformation en ostéoblastes et en stimulant les cellules souches.

Au niveau rénal, la PTH augmente la réabsorption du calcium et diminue celle des phosphates. Du fait de son action sur l'os, il en résulte une élévation de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie.

Au niveau intestinal, la PTH favorise l'absorption du calcium, par l'intermédiaire de la vitamine D puisqu'elle augmente sa conversion en 1,25 dihydroxycholécalférol [8].

1.4.3. Autres hormones

D'autres hormones influencent le remodelage osseux, d'une part par action directe sur l'os et d'autre part, par l'intermédiaire de la masse musculaire [9].

Les glucocorticoïdes à fortes doses diminuent la formation osseuse en déprimant l'activité des ostéoblastes. Ils gênent l'absorption intestinale de la vitamine D et du calcium, ce qui provoque une réaction d'hyperparathyroïdie et donc une hyperrésorption osseuse secondaire [9].

Les stéroïdes sexuels.

- Les androgènes stimulent la formation osseuse et augmentent la croissance et la contractilité musculaire.

- Les oestrogènes inhibent la résorption et augmentent la masse osseuse. Ils n'ont pas d'effet démontré sur le muscle. Il existe des récepteurs aux oestrogènes sur les cellules osseuses, qui augmentent la synthèse de la vitamine D au niveau rénal. En cas de carence, ils agissent dans la transformation des ostéoblastes en ostéoclastes [9].

L'hormone de croissance augmente l'absorption intestinale du calcium et son excrétion et diminue l'excrétion rénale des phosphates.

Elle augmente la synthèse du collagène, la masse totale de l'os, la croissance des cartilages ainsi que la croissance et la contractilité musculaire [9].

La calcitonine est une hormone hypocalcémisante et hypophosphatémisante, synthétisée par les cellules C de la glande thyroïde, liée aux protéines dans le sang [9].

Son rôle est d'abaisser le calcium sanguin lorsqu'il est trop élevé.

Elle diminue l'action des ostéoclastes et des ostéocytes donc la résorption osseuse et augmente l'excrétion urinaire du calcium.

Elle inhibe la conversion de la 25 hydroxycholécalférol en 1,25 dihydroxycholécalférol.

Les hormones thyroïdiennes sont nécessaires à la croissance osseuse mais, en excès, elles augmentent la résorption osseuse, l'élimination urinaire du calcium et des phosphates et diminuent l'absorption intestinale du calcium [9].

2. Ostéoporose et maladies neuromusculaires

2.1. Masse osseuse et rôle des forces mécaniques

La masse osseuse se constitue durant l'enfance, et atteint un pic chez l'adulte jeune, vers 18-20 ans. Ce pic est en partie génétiquement déterminé.

Un pic de masse osseuse élevé, favorisé principalement par l'activité physique [10], réduit le risque d'ostéoporose ultérieure ainsi que le risque fracturaire [9,11]. La puberté et les apports calciques sont d'autres déterminants fondamentaux de l'importance de ce pic.

Chez la femme, la perte osseuse débute quelques années avant la ménopause et s'accélère lorsque débute la carence oestrogénique. Elle est rapide, environ 2 % par an pendant une dizaine d'années, importante au niveau des sites riches en tissu trabéculaire, puis tend à s'atténuer [12].

Chez l'homme, la perte osseuse liée au vieillissement est linéaire.

Ainsi cette perte osseuse au cours du temps peut expliquer la survenue d'une ostéoporose en particulier si elle a été associée à l'acquisition d'un faible pic de masse osseuse au cours de la croissance.

La résistance mécanique des os dépend de la forme de l'os, de sa taille, de sa microarchitecture, mais surtout de la densité minérale osseuse [11].

Le contenu minéral osseux (CMO) est fonction des contraintes mécaniques appliquées sur les os. Si celles-ci diminuent, le CMO baisse [13].

Ce sont les contractions musculaires qui causent les tensions les plus importantes sur l'os, permettant d'augmenter la masse et la résistance osseuse ainsi que son développement [9, 14].

Toute altération de force musculaire ou de mobilité entraîne une perte de masse osseuse.

Le bon fonctionnement de l'unité « os-muscle » est donc essentiel pour le développement du squelette pendant l'enfance et sa stabilité à l'âge adulte.

2.2. Ostéopénie

L'ostéopénie n'est pas un état pathologique, elle correspond à la baisse de la densité osseuse avec l'âge [15].

L'os étant en perpétuel remaniement, les phases de résorption et de formation osseuse se succèdent. Physiologiquement, la résorption osseuse est supérieure à sa formation. Chaque séquence résorption-formation laisse donc persister un petit déficit osseux. La somme de ces déficits, cumulés au cours du temps, explique l'ostéopénie physiologique [16, 17].

La perte osseuse est de l'ordre de 30 % chez l'homme entre 20 et 80 ans. Elle atteint 50 % chez la femme [17].

Le tissu osseux est alors fragilisé, c'est un état précurseur d'ostéoporose.

2.3. Ostéoporose

Selon l'OMS, l'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture de l'os, responsables d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture.

La densité minérale osseuse (DMO) est le déterminant essentiel de la fragilité osseuse.

Les fractures constituent toute la gravité de la maladie ostéoporotique.

2.3.1. Epidémiologie

La prévalence de l'ostéoporose densitométrique augmente avec l'âge à partir de 50 ans. Chez la femme, elle est estimée à 39 % à 65 ans et autour de 70 % après 80 ans [16]. L'ostéoporose concerne environ 15 % des hommes après 50 ans. L'incidence des fractures augmente de façon exponentielle à partir de 50 ans. Elle est environ trois fois moindre chez l'homme mais avec un excès de mortalité trois fois plus important, en particulier en cas de fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

2.3.2. Ostéoporose de type I ou post ménopausique

L'ostéoporose de type I ou à prédominance trabéculaire, affecte le tissu osseux spongieux et se caractérise par un amincissement des travées osseuses, normalement minéralisées.

Elle touche préférentiellement la femme vers 60-65 ans du fait de la privation oestrogénique due à la ménopause, entraînant une accélération du remodelage osseux, notamment de la résorption. Il en résulte un amincissement des corticales et la perforation des travées osseuses avec perte de leurs connexions, aboutissant à une fragilité excessive.

Ces mécanismes expliquent la baisse de la DMO et l'altération de la microarchitecture trabéculaire et corticale.

Chez l'homme, la diminution progressive et non brutale de la sécrétion androgénique testiculaire liée au vieillissement, ainsi qu'un moindre amincissement des corticales, expliquent la perte osseuse trabéculaire linéaire et une moindre altération de la microarchitecture osseuse.

L'ostéoporose de type I se caractérise essentiellement par la survenue de tassements vertébraux, mais il peut survenir des fractures du poignet, de l'humérus, ou des autres os riches en tissu spongieux (sacrum, calcanéum, plateaux tibiaux, condyles fémoraux).

2.3.3. Ostéoporose de type II ou ostéoporose sénile

L'ostéoporose de type II ou à prédominance corticale, atteint particulièrement les sujets âgés, surtout les femmes.

Elle correspond à un amincissement et une augmentation de la porosité des corticales osseuses, responsable de fractures des os longs survenant pour des traumatismes minimes. Son expression caractéristique est la fracture du col du fémur.

2.3.4. Bilan phosphocalcique

Le bilan phosphocalcique est le plus souvent normal au cours de l'ostéoporose.

La découverte d'une hypercalcémie doit faire rechercher son étiologie, notamment une cause maligne, une hyperparathyroïdie primitive (souvent associée à une hypophosphatémie), ou un surdosage en vitamine D.

2.3.5. Ostéoporoses secondaires

Elles sont dues à des causes particulières.

- **Les maladies endocriniennes** : maladie de Cushing, hyperthyroïdie (hyper remodelage osseux), hyperparathyroïdie, hypogonadisme, anorexie mentale.

- **Les maladies digestives** : gastrectomie, résection intestinale étendue, entérocolopathies inflammatoires, maladie coeliaque, syndromes de malabsorption.

- **Les maladies inflammatoires chroniques rhumatismales** : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies.

- **Les causes médicamenteuses** : corticothérapie au long cours, héparinothérapie prolongée, agonistes de la LHRH, inhibiteurs de l'aromatase.

- **L'immobilisation prolongée.**

- **Les ostéoporoses génétiques** : ostéogénèse imparfaite.

- **Autres** : mastocytose osseuse, éthylo-tabagisme, hypercalciurie par tubulopathie rénale.

2.3.6. Ostéoporose et handicap moteur

Les patients handicapés moteur sont à haut risque d'ostéoporose, du fait de la réduction de mobilité et du déficit musculaire impliquant une baisse des contraintes mécaniques exercées sur l'os. Le contenu minéral osseux diminue, le gain de masse osseuse est faible et les anomalies du remodelage accélèrent l'ostéopénie. D'autre part, la faible exposition solaire induit une baisse de la synthèse de la vitamine D, contribuant à la fragilisation des os.

Le pic de masse osseuse n'est jamais atteint chez les enfants qui ont un handicap moteur [18]. Ils sont ainsi à risque de fracture pendant l'enfance mais aussi à l'âge adulte.

L'influence de facteurs non mécaniques, tels que le faible apport calcique ou la corticothérapie, aggrave l'ostéopénie. Ainsi, le traitement à base de corticoïdes, qui à court terme permet de retarder l'évolution du handicap en stabilisant la masse et la force musculaire, provoque à long terme une baisse de l'ostéof ormation et une augmentation de la résorption, par action directe sur les cellules osseuses [9].

2.3.7. Traitement de l'ostéoporose

En prévention primaire, la prise orale de calcium à 1 g/j et de vitamine D3 à 800 UI/j permettrait le ralentissement de la perte osseuse et réduirait le risque de fracture du col du fémur de 25 % [17].

En cas d'ostéoporose avérée, ces apports doivent être poursuivis, avec si nécessaire, la prescription d'une supplémentation médicamenteuse en calcium et en vitamine D.

Le maintien d'une activité physique régulière en charge est très important, de même que la prévention des chutes.

Le traitement substitutif oestroprogestatif empêche la perte osseuse et permet même un gain osseux (3 à 5 %). Il réduit l'incidence des fractures vertébrales et de l'extrémité supérieure du fémur de 30 à 40 % [17].

Ce dernier est indiqué s'il existe des troubles climateriques. En leur absence, il peut être prescrit en cas d'intolérance ou inefficacité des autres traitements. Sa prescription doit être limitée dans le temps en période post-ménopausique précoce uniquement [19].

Les traitements spécifiques de l'ostéoporose sont les **biphosphonates**, le **raloxifène** et le **ranélate de strontium**.

Les **biphosphonates** freinent les ostéoclastes donc la résorption osseuse. Ils empêchent la perforation des travées osseuses, et par conséquent leur perte de connexion, préservant ainsi la qualité mécanique de l'os.

Ils permettent d'augmenter la densité osseuse d'environ 5 % et de diminuer l'incidence des fractures extra-vertébrales et des tassements vertébraux de 50 % [17].

Le **raloxifène** est un modulateur sélectif des récepteurs oestrogéniques, sans effet direct sur le sein et l'endomètre, mais avec un effet sur l'os permettant un gain modéré de densité osseuse avec réduction significative du risque de fracture vertébrale de 30 à 50 %. Il freine le remodelage osseux et augmente la DMO.

Il n'a pas d'efficacité démontrée pour la prévention des fractures extra-vertébrales.

Le **ranélate de strontium** stimule la formation osseuse et diminue sa résorption. Il réduit l'incidence des fractures vertébrales de 41 % et des fractures non vertébrales de 16%.

Dans les formes sévères d'ostéoporose avec fractures vertébrales, on peut utiliser la parathormone en injection sous-cutanée quotidienne pour une durée de 18 mois, ceci ayant pour effet de stimuler la formation osseuse. L'efficacité est très marquée pour la réduction de l'incidence des fractures vertébrales, diminuée de 65 % [17].

L'intérêt de ce médicament n'est pas établi en cas de faibles risques de fracture ou pour la prévention des fractures de l'extrémité supérieure du fémur.

2.4. Les maladies neuromusculaires

2.4.1. Dystrophinopathies

Elles regroupent les dystrophies musculaires de Duchenne (DMD), de Becker (DMB), ainsi que les sarcoglycanopathies.

2.4.1.1. Maladie de Duchenne et de Becker

Ces maladies d'hérédité récessive liée à l'X, sont dues à une mutation du gène DMD situé au niveau du locus 21.2 du chromosome X. Il en résulte un déficit en dystrophine dans les muscles cardiaque et squelettiques, qui entraîne une nécrose progressive responsable d'atrophie et de faiblesse musculaires.

Les anomalies géniques correspondent à des délétions ou duplications dans 70 % des cas, des mutations ponctuelles pour le tiers restant. Dans un tiers des cas, il s'agit d'une néomutation.

La sévérité de l'atteinte musculaire n'est pas corrélée à la taille ou au siège de la mutation mais à la conservation ou non du cadre de lecture. Dans le cas de la maladie de Duchenne, un décalage du cadre de lecture produit un arrêt prématuré de la traduction. La protéine n'est pas fonctionnelle et est rapidement dégradée. En revanche, dans la myopathie de Becker, un respect du cadre de lecture permet la production d'une dystrophine diminuée ou tronquée.

Le dépistage des femmes conductrices dans la famille est indispensable.

La DMD est plus fréquente, plus précoce et plus sévère que la DMB, avec une incidence de 1 pour 3300 nouveaux-nés masculins [20]. C'est la plus fréquente des myopathies chez l'enfant.

Elle est diagnostiquée vers l'âge de 5 ans avec retard d'acquisition de la marche, qui est dandinante et en équin avec une hypertrophie des mollets. Il en résulte des chutes et des difficultés à la montée des escaliers.

La faiblesse musculaire est symétrique touchant surtout la musculature proximale. La perte de la marche survient vers l'âge de 10 ans.

Une scoliose, une cardiomyopathie dilatée et une insuffisance respiratoire restrictive apparaissent progressivement.

L'évolution est sévère avec une insuffisance cardiorespiratoire terminale chez le jeune adulte.

L'espérance de vie était en moyenne de 25 ans en 2002.

La DMB débute plus tardivement, entre 5 et 15 ans avec un déficit moteur proximal d'évolution variable. Son incidence varie de 1 pour 18000 à 1 pour 31000 [20]. La perte de la marche est retardée, survenant vers l'âge de 16 ans. L'atteinte cardiaque est moins constante mais peut être révélatrice. L'évolution est plus lente que dans la DMD avec une espérance de vie subnormale ou normale.

Les fils des patients atteints de myopathie de Becker seront indemnes mais toutes les filles seront conductrices obligatoires.

Parfois ces maladies se révèlent sous d'autres formes cliniques telles qu'une cardiomyopathie isolée, une intolérance à l'effort. Il peut également exister une forme symptomatique chez la femme conductrice.

Le diagnostic repose sur l'analyse moléculaire qui montre le plus fréquemment des délétions du gène DMD.

2.4.1.2. Sarcoglycanopathies

Il s'agit d'un groupe de dystrophies musculaires d'origine génétique, de transmission autosomique récessive, appartenant au groupe des myopathies des ceintures.

Elles sont dues à une mutation sur un des quatre gènes codant pour les sarcoglycanes, complexe tétramérique de protéines membranaires, spécifique du muscle [21].

Les sarcoglycanopathies représentent 20 % des cas de myopathies [22].

Elles se traduisent par un déficit moteur progressif des muscles des ceintures pelviennes et scapulaires. Une cardiomyopathie et une insuffisance respiratoire peuvent survenir au cours de l'évolution, aggravant le pronostic de la maladie.

Il en existe plusieurs formes, selon le gène muté.

Les alpha-sarcoglycanopathies sont les plus fréquentes, avec une distribution géographique universelle, mais plus fréquemment retrouvées dans les familles d'origine caucasienne.

La bêta-sarcoglycanopathie affecte surtout les populations d'origine caucasienne, mais on la retrouve aussi dans la communauté amish et au Maghreb.

La delta-sarcoglycanopathie n'a été décrite que dans sept familles d'origine brésilienne, turque et italienne [23].

La gamma-sarcoglycanopathie est particulièrement répandue dans le bassin méditerranéen et chez les populations tziganes vivant en Europe. L'atteinte musculaire débute généralement avant l'âge de 10 ans, avec perte de la marche dès la puberté.

Le diagnostic associe l'analyse immunocytochimique de la biopsie musculaire, et une analyse génétique.

L'évolution est lente et très variable.

2.4.2. Myopathie facio-scapulo-humérale

La myopathie facio-scapulo-humérale (FSH), appelée aussi maladie de Landouzy-Déjerine, se transmet selon le mode autosomique dominant. L'incidence est de 1 sur 20000, c'est la troisième myopathie par ordre de fréquence. Elle est due à une délétion génétique située sur le bras long du chromosome 4 [24].

Les symptômes musculaires, atrophie et faiblesse des muscles du visage et des membres supérieurs, apparaissent à l'adolescence ou à l'âge adulte et sont variables d'une personne à l'autre, y compris au sein d'une même famille [25].

L'atteinte des muscles proximaux des membres inférieurs entrave la marche, l'atteinte des muscles jambiers antérieurs entraîne un steppage et des chutes.

La faiblesse des muscles abdominaux contribue à l'apparition d'une hyperlordose lombaire souvent douloureuse [25].

Il peut exister une atteinte auditive discrète, des anomalies rétinienne, des troubles de déglutition et une atteinte cardiaque.

Les déficits apparaissent progressivement et de façon nettement asymétrique.

Le diagnostic de certitude repose sur un test génétique.

L'évolution de la maladie est lente avec des périodes de stabilisation de durée variable.

2.4.3. Myopathies des ceintures

Les dystrophies musculaires des ceintures ("Limb Girdle Muscular Dystrophy" ou LGMD) sont un groupe hétérogène de maladies musculaires d'origine génétique dont le mode de transmission est autosomique récessif ou plus rarement dominant [26].

Leur expression clinique est très variable.

Elles se manifestent par une perte progressive de la force musculaire des ceintures scapulaire et pelvienne. La marche devient difficile, les chutes sont fréquentes. Il peut exister une hypertrophie des mollets.

Le déficit des muscles des membres inférieurs s'accompagne souvent d'une hyperlordose et de rétractions tendineuses (tendons d'Achille).

Dans les formes récessives, les premiers signes apparaissent généralement avant 20 ans. Dans les formes dominantes, le début peut être plus tardif.

Une atteinte cardiaque et respiratoire est possible dans certaines formes [27].

Le diagnostic repose sur l'analyse moléculaire du gène codant la protéine suspecte.

L'évolution est très variable, lente ou rapide.

Le bilan annuel est pluridisciplinaire : musculaire, orthopédique, cardiaque et respiratoire. La prise en charge orthopédique (kinésithérapie, appareillage) doit être précoce, régulière et adaptée à chaque situation personnelle.

2.4.4. Myotonie de Steinert

La dystrophie myotonique de Steinert est une maladie génétique de transmission autosomique dominante dont la prévalence en Europe est de 1/25000. C'est la plus fréquente des myopathies héréditaires chez l'adulte.

Le gène DMPK, responsable de la maladie, localisé sur le bras long du chromosome 19, code pour la myotonine, une protéine-kinase c-AMP dépendante, dont le rôle précis est inconnu [28].

Sur le plan génétique, la maladie se caractérise par une expansion anormale de la répétition des triplets CTG, l'allèle étant pathologique au-delà de 50 répétitions. L'instabilité de cette expansion anormale explique le phénomène d'anticipation, avec des symptômes plus précoces, plus sévères au fil des générations.

Sa sévérité est très variable allant des formes asymptomatiques aux formes congénitales de pronostic très sévère.

La forme classique se caractérise par des atteintes multiples de plusieurs organes ou fonctions.

Il est décrit une faiblesse musculaire avec atrophie axiale et distale, des crampes, ainsi qu'une myotonie prédominant au niveau des mains, correspondant à un trouble du tonus musculaire avec lenteur et difficulté à la décontraction après une contraction volontaire. L'atteinte de la musculature du visage donne un aspect « inexpressif », associée à un ptôsis. La musculature pharyngo-laryngée est parfois touchée entraînant une dysphonie et des troubles de la déglutition

Les atteintes cardiaques sont marquées par des troubles du rythme ou de la conduction, un prolapsus valvulaire mitral.

L'atteinte respiratoire se manifeste par une hypercapnie chronique, un syndrome d'apnées du sommeil, une hypersomnie diurne.

La calvitie précoce est quasi constante chez l'homme. Chez la femme, les cheveux sont anormalement fins.

Les autres manifestations sont une cataracte bilatérale et précoce, une atteinte endocrinienne avec hypogonadisme, un diabète de type 2 et une hypothyroïdie, une atteinte du système nerveux central avec hypersomnie diurne, un retard mental modéré, une lenteur de l'idéation et un syndrome dépressif. Il peut s'y associer une atteinte digestive avec constipation, lithiase biliaire, et une sensibilité à certains agents anesthésiants.

La forme congénitale est uniquement observée en cas de transmission maternelle indépendamment du degré de gravité de l'atteinte chez la mère. Elle se manifeste en anténatal par la réduction des mouvements actifs fœtaux et un hydramnios. Le nouveau-né est très hypotonique, avec des troubles de la succion et de la déglutition, et parfois une détresse respiratoire. Le pronostic est très sévère avec décès dans près d'un quart des cas. En cas de survie, un retard mental existe chez deux tiers des enfants.

Le diagnostic est confirmé par l'analyse génétique moléculaire directe.

2.4.5. Myopathies métaboliques

Elles sont dues à des déficits enzymatiques, perturbant le métabolisme à l'origine de la production d'énergie par le muscle.

2.4.5.1. Myopathies mitochondriales

Elles sont induites par des anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale et peuvent être héréditaires.

Leur transmission est complexe. Les formes liées à une altération primitive de l'ADN mitochondrial ne sont pas transmises selon les lois de l'hérédité mendélienne mais de l'hérédité dite maternelle.

Dans d'autres cas, il peut s'agir d'anomalies de gènes de l'ADN nucléaire contrôlant indirectement la chaîne respiratoire et se transmettant sur le mode autosomique dominant ou récessif [29].

L'atteinte d'un organe par anomalie de l'ADN mitochondrial est variable selon ses besoins énergétiques et selon la proportion de mitochondries atteintes.

Chez l'enfant, l'atteinte musculaire avec hypotonie et acidose lactique, peut s'associer à des signes neurologiques centraux (ataxie, crise comitiale), ainsi qu'à des atteintes hépatiques, rénales, cardiaques et sensorielles (rétinopathie, surdité).

Chez l'adulte, l'atteinte se manifeste essentiellement par une fatigue, une dyspnée ou une intolérance à l'effort avec myalgies. La faiblesse musculaire est proximale, et concerne essentiellement les membres supérieurs. Une amyotrophie peut apparaître au cours de l'évolution [29]. Une ophtalmoplégie et un ptôsis sont souvent associés.

La biopsie musculaire permet l'étude de la chaîne respiratoire et montre la présence de fibres rouges déchiquetées (ragged red fibers) correspondant à l'accumulation de mitochondries anormales [29].

La recherche de l'anomalie génétique se fait par analyse moléculaire.

Le diagnostic précoce permet de mettre en route un traitement par le coenzyme-Q ou par certaines vitamines mais avec des résultats inconsistants.

2.4.5.2. Glycogénoses

Il s'agit d'un groupe de maladies génétiques rares, dues à un déficit enzymatique dans le métabolisme du glycogène, entraînant son accumulation dans certains organes. Elles sont héréditaires, le plus souvent de transmission autosomique récessive.

Elles se manifestent fréquemment par une intolérance à l'effort, des myalgies ou des crampes et des épisodes hypoglycémiques. Il peut exister une atteinte hépatique, cardiaque, ou une myoglobulinurie.

L'évolution est variable selon les formes.

Le diagnostic comporte la réalisation d'un test d'effort. La biopsie musculaire montre la surcharge glycogénique dans les fibres musculaires et/ou le déficit enzymatique responsable de cette accumulation.

2.4.5.2.1. Maladie de Pompe

La maladie de Pompe ou glycogénose de type II, est due à un déficit en alpha-glucosidase acide ou maltase acide. Sa transmission est autosomique récessive. Le gène est localisé sur le chromosome 17 [30].

C'est une maladie de surcharge lysosomale responsable d'une accumulation de glycogène dans les tissus. Elle se traduit notamment par une atteinte des muscles squelettiques et respiratoires de gravité variable à laquelle s'associe une cardiomyopathie hypertrophique dans la forme infantile [30].

La prévalence est estimée à environ 1/57 000 pour la forme adulte et 1/138 000 pour la forme infantile [31].

La forme classique infantile a été décrite par Pompe en 1932. Elle débute avant l'âge de 3 mois, et se manifeste par des difficultés de succion et déglutition, une hypotonie majeure, des infections respiratoires, une cardiomyopathie hypertrophique, puis progressivement une hépatomégalie [30]. Le déficit enzymatique est total.

Les formes de l'adulte se traduisent par une myopathie des ceintures progressive débutant aux membres inférieurs et par une atteinte respiratoire qui peut être inaugurale. L'atteinte cardiaque est possible mais plus rare lorsqu'il existe une activité enzymatique résiduelle. Les symptômes peuvent débuter dès l'enfance ou plus tardivement [30].

Un large spectre de formes intermédiaires existe entre ces deux extrêmes.

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique, par dosage de l'activité de l'alpha glucosidase acide.

Un traitement utilisant une thérapie enzymatique substitutive est disponible depuis mars 2006 : l'alpha-glucosidase alfa (MYOZYME®) [30].

En l'absence de traitement, dans la forme infantile, le décès survient avant 2 ans par défaillance cardiorespiratoire. Dans les formes plus tardives, l'évolution peut nécessiter l'utilisation d'un fauteuil roulant et une assistance respiratoire.

2.4.5.2.2. Maladie de Mac Ardle

La glycogénose de type 5 ou maladie de Mac Ardle, est due à un déficit en phosphorylase musculaire, dont la prévalence est inconnue. Le gène se localise sur le chromosome 11q13 [32].

La maladie débute dans l'enfance avec une intolérance musculaire à l'effort, des myalgies, des crampes, une fatigue et une faiblesse musculaire.

Dans la moitié des cas, une élévation massive de la créatine-kinase et une rhabdomyolyse avec myoglobinurie sont observées après l'effort pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë [32].

Après quelques minutes de repos, un phénomène de "second souffle" survient pour la plupart des patients avec un soulagement des myalgies et de la fatigue [32].

Certains patients peuvent avoir des formes très modérées. Parfois la maladie peut débiter très précocement avec hypotonie, faiblesse musculaire généralisée et insuffisance respiratoire progressive.

Le diagnostic se fait par dosage de l'activité de la phosphorylase musculaire, mettant en évidence le déficit enzymatique.

Le traitement repose sur un entraînement physique dirigé pour développer le rendement de l'oxydation mitochondriale des muscles, et sur l'ingestion de glucose rythmée par les périodes d'exercice. Les régimes hyperprotéiques apportent des résultats variables.

Le pronostic reste favorable en l'absence d'une myoglobinurie pouvant entraîner une insuffisance rénale mettant en jeu le pronostic vital [32].

2.4.6. Myopathies congénitales

Elles sont présentes dès la naissance mais peuvent se manifester plus tardivement.

On distingue la myopathie à bâtonnets avec mise en évidence de bâtonnets sur la biopsie musculaire, la myopathie à central core, à multi-minicores, la myopathie avec disproportion des types de fibres, la myopathie centronucléaire et la myopathie myotubulaire.

La myopathie centronucléaire se caractérise par une localisation des noyaux au centre de la fibre musculaire, au lieu d'être normalement disposés en périphérie. La transmission est variable selon le gène muté. La forme classique se transmet sur le mode autosomique dominant. Il existe de nombreux cas sporadiques [34].

La myopathie myotubulaire correspond à une accumulation de fibres musculaires en formation (myotubes), à la place de fibres musculaires complètement formées. Cette forme récessive liée à l'X met en jeu le gène *MTMI* localisé en Xq28, codant la myotubularine. L'incidence en France est de 2/100000 naissances de garçons [34].

Sur le plan clinique, on distingue un tableau d'hypotonie infantile avec détresse respiratoire et ultérieurement un retard d'acquisition de la marche et une atteinte des muscles du visage. La forme de l'enfant ou de l'adulte jeune se manifeste par une atteinte progressive des deux ceintures pouvant s'associer à une atteinte oculomotrice externe et un ptôsis [34].

Le diagnostic se fait sur l'examen histologique de la biopsie musculaire. Un diagnostic génétique est possible.

L'évolution est en générale assez lente, nettement moins grave que celle des dystrophies musculaires. La prise en charge orthopédique doit être précoce, régulière et adaptée.

2.4.7. Ataxie de Friedreich

L'ataxie de Friedreich est une maladie neurologique évolutive caractérisée par une dégénérescence spino-cérébelleuse, décrite en 1881 par le neurologue allemand Nicolas Friedreich.

C'est une maladie héréditaire, transmise sur un mode autosomique récessif.

Le gène en cause est situé sur le bras long du chromosome 9, et comporte normalement moins de 40 répétitions d'un nucléotide GAA. L'anomalie génétique se caractérise par une expansion de la répétition de ces triplets GAA (100 à 2000 triplets), dans plus de 95 % des allèles. Plus rarement, il s'agit d'une mutation ponctuelle [35].

La mutation de ce gène empêche la production normale de frataxine, ce qui perturbe le métabolisme du fer, avec génération de radicaux libres toxiques, altérant le métabolisme énergétique mitochondrial et provoquant la mort cellulaire [36]. Les membranes des nerfs et des muscles sont particulièrement touchées.

La maladie affecte les deux sexes, avec une fréquence d'environ 1/50 000 personnes en Europe, et atteint 1300 personnes en France [35, 36].

Elle débute le plus souvent à l'adolescence au moment de la puberté, vers 13-14 ans, parfois plus tôt, se manifeste par des troubles de la marche, de l'équilibre et par une incoordination des membres supérieurs avec des gestes lents et imprécis. Il existe également des difficultés d'élocution.

Les différentes atteintes associées surviennent progressivement et sont marquées par :

- un syndrome cérébelleux
- une fatigabilité des membres inférieurs puis un déficit moteur par atteinte du faisceau pyramidal
- une atteinte des cordons postérieurs de la moelle entraînant des troubles de la sensibilité profonde
- une atteinte des nerfs périphériques

- des déformations non spécifiques: pieds creux, scoliose
 - un diabète, rare mais plus fréquent que dans la population générale (30 % des cas)
- [36].

Des troubles cardiaques compliquent l'évolution, notamment la myocardiopathie obstructive avec insuffisance cardiaque progressive, faisant la gravité particulière de la maladie.

L'évolution peut être totalement différente d'un sujet à l'autre, y compris au sein d'une même famille. Elle conduit généralement à une invalidité importante à l'âge de 35-40 ans.

Le diagnostic précoce est très important pour la prise en charge de la maladie, l'analyse génétique est possible par un test de biologie moléculaire.

Il n'existe actuellement aucun traitement susceptible d'enrayer l'évolution de la maladie, mais le coenzyme Q10 ou son dérivé, l'idébénone, améliore les anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale et la cardiomyopathie [37].

De nouveaux traitements visant à restaurer la fonction mitochondriale sont en cours d'évaluation.

La **rééducation** est indispensable pour limiter au maximum les pertes fonctionnelles, les exercices étant adaptés en tenant compte de l'atteinte cardiaque.

La vaccination contre la grippe fait partie de la prévention des complications en raison du risque cardio-respiratoire associé.

MATERIEL ET METHODES

1. L'étude

Nous avons mené une étude longitudinale prospective.

Les patients ont été suivis dans le service des Maladies Orphelines et Systémiques, au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy-Brabois, depuis janvier 2008.

2. Critères d'inclusion

Ont été inclus les patients adultes de plus de 18 ans, porteurs d'une affection musculaire ou neuromusculaire :

- Dystrophie musculaire

- Dystrophinopathie :
 - myopathie de Duchenne
 - myopathie de Becker
 - sarcoglycanopathie
- Myopathie facio-scapulo-humérale
- Myopathie des ceintures

- Dystrophie myotonique

- Maladie de Steinert

- Myopathie métabolique :

- Myopathie mitochondriale
- Glycogénose
- Maladie de Mac Ardle

- Myopathie congénitale :

- Myopathie centronucléaire
- Myopathie myotubulaire

- Myopathie d'origine indéterminée

- Maladie neurologique :

- Ataxie de Friedreich

3. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude :

- Les enfants
- Les patients porteurs de myopathie inflammatoire
- Les patients sévèrement handicapés, difficilement mobilisables, chez lesquels la mesure de la densitométrie osseuse n'était pas réalisable
- Les patients porteurs de matériel orthopédique suite à une fracture.

4. Objectifs de l'étude

Objectif principal :

- mesurer la densité minérale osseuse afin de rechercher une ostéopénie, qui nécessitera un traitement en raison du risque élevé de chutes et de fractures chez ces patients.

Objectif secondaire :

- étudier la concentration sérique de la vitamine D, à la recherche d'une hypovitaminose, et proposer éventuellement un traitement substitutif.

5. Méthode

5.1. Classement des patients

Les patients ont été répartis dans trois groupes en fonction de la sévérité de leur atteinte musculaire :

- stade 1 : atteinte peu sévère, patients ambulants
- stade 2 : atteinte intermédiaire avec difficultés à la marche
- stade 3 : atteinte sévère des ceintures dont perte de la marche

5.2. Ostéodensitométrie

L'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA : dual energy X-ray absorptiometry) est la technique de référence pour la mesure de la densité minérale osseuse, mesurant l'atténuation par le corps humain de deux faisceaux de rayons X d'énergie différente.

L'examen est de courte durée, faiblement irradiant (5 à 20 μ sieverts), reproductible, et comporte seulement 5 à 8 % d'erreurs de mesure [38].

Il permet la mesure de la densité minérale osseuse, habituellement réalisée sur deux sites différant par leur contenu en os cortical et en os trabéculaire, où les fractures ostéoporotiques sont les plus fréquentes [38].

Cet examen présente toutefois certaines limites :

- la valeur absolue de DMO varie selon le type d'appareil, l'opérateur et la position du patient
- les références auxquelles est comparée la DMO changent selon l'appareil
- les mesures peuvent varier chez un même individu, selon le site étudié
- la précision des mesures du rachis lombaire est réduite en cas d'ostéophytose, de calcifications extrasquelettiques, de scoliose ou de déformation vertébrale.

Dans notre étude, les patients myopathes adultes ont bénéficié de mesures de la DMO au niveau du rachis lombaire (L1 à L4) pour l'étude de l'os trabéculaire, et au niveau du col fémoral pour l'os cortical, à l'aide d'un ostéodensitomètre HOLOGIC®.

5.3. Définition densitométrique de l'ostéoporose

L'OMS a établi en 1994, une classification de l'ostéoporose basée sur les résultats de la densitométrie osseuse, exprimés par le score T ou Z. Une unité de T-score ou de Z-score correspond à un écart-type.

T-score : différence en écarts types entre la DMO mesurée et la valeur moyenne de l'adulte jeune de même sexe.

Z-score : différence en écarts types entre la DMO mesurée et la valeur moyenne de l'adulte du même âge et du même sexe.

Ces scores sont exprimés en déviation standard afin de pallier aux problèmes de différence d'étalonnage entre les appareils de mesure de DMO.

Pour prendre en compte la définition densitométrique de l'ostéoporose, il est nécessaire d'éliminer les autres causes d'ostéopathie fragilisante, telles que l'ostéomalacie et les affections malignes osseuses, qui peuvent entraîner une diminution de la DMO. D'autre part, cette définition s'applique théoriquement exclusivement aux femmes ménopausées caucasiennes.

Pour les hommes jeunes, comme pour les femmes non ménopausées, on utilise le Z-score. Chez l'homme de plus de cinquante ans, on peut utiliser le seuil diagnostique T-score $\leq -2,5$ pour l'ostéoporose, à condition de se référer à des valeurs normales masculines.

Les catégories diagnostiques définies par l'OMS sont les suivantes:

- Normalité : **T-score > -1**

o la valeur de DMO diffère de moins d'un écart-type de la moyenne de référence de l'adulte jeune

- Ostéopénie : **-2.5 < T-score < -1**

o la valeur de DMO diffère de plus d'un écart-type de la moyenne de l'adulte jeune mais de moins de 2.5 écarts-types de cette valeur

- Ostéoporose : **T-score < -2.5**

- Ostéoporose sévère ou confirmée : **T-score < -2.5 avec présence d'une ou plusieurs fractures**

5.4. Méthode de dosage de la vitamine D

5.4.1. 25 hydroxyvitamine D et 1,25 dihydroxyvitamine D3

La 25-OH vitamine D est le substrat pour la formation du métabolite actif de la vitamine D, la 1,25 dihydroxyvitamine D3.

Son activité directe sur l'absorption intestinale du calcium est environ 500 fois plus faible que la 1,25 dihydroxyvitamine D3, mais avec des concentrations circulantes 1000 fois plus importantes.

Un déficit modéré en vitamine D entraîne une diminution de l'absorption intestinale du calcium et une tendance à l'hypocalcémie, compensée par une élévation de la PTH.

Cette hyperparathyroïdie secondaire stimule le remodelage osseux, diminuant à long terme la DMO en particulier au niveau de l'os cortical, et stimule la 1 α -hydroxylase, augmentant la concentration sérique de la 1,25 dihydroxyvitamine D3.

Celle-ci pouvant donc être normale, élevée, ou basse en cas d'insuffisance en vitamine D, sa mesure n'est pas appropriée.

Pour évaluer le statut vitaminique D, on utilise le dosage de la 25-OH vitamine D qui permet d'évaluer indirectement les réserves [39].

5.4.2. Prélèvement et préparation des échantillons

Chaque patient a bénéficié d'un dosage de 25-OH vitamine D au laboratoire de Biochimie de l'hôpital Central (CHU de Nancy).

La technique utilisée au laboratoire correspond à un test automatique utilisant la chimiluminescence et des microparticules magnétiques enrobées d'anticorps de la 25-OH vitamine D. Il a été développé par le fabricant DiaSorin.

Ce dosage, le test LIAISON® 25-OH-vitamine D Total, fournit avec une bonne sensibilité (≤ 4 ng/ml), un outil rapide et précis pour la détermination de la 25-OH vitamine D et permet un dosage équimolaire à 100 % de la 25-OH vitamine D2 et de la 25-OH vitamine D3. La spécificité est de 100 %.

5.5. La PTH

La dégradation de la PTH circulante donne naissance aux fragments N-terminaux, biologiquement actifs et à brève durée de vie, et aux fragments C-terminaux, inactifs à durée de vie plus longue.

La méthode de dosage de la PTH intacte 1-84 dans le sérum ou le plasma, utilise deux anticorps dont l'un est dirigé vers la partie C terminale de la PTH et l'autre vers la partie N-terminale. Cette méthode est dite immunométrique en sandwich et utilise comme marqueurs soit un isotope, en ce qui concerne le dosage IRMA (Immunoradiometric assay), soit une réaction de chimiluminescence, à savoir la méthode ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent assay) [40].

Le dosage a été réalisé par immunoenzymologie de type sandwich une étape, au laboratoire de Biochimie de l'hôpital de Brabois (CHU Nancy), à l'aide d'un analyseur radio immunologique de chimiluminescence modèle Access 2, développé par le fabricant Beckman Coulter.

Les valeurs usuelles sont comprises entre 12 et 88 pg/ml.

5.6. Calcium, phosphore et marqueurs de formation osseuse

5.6.1. Calcium total et calcium ionisé

Le calcium total est dosé par une technique colorimétrique utilisant un réactif, l'Arsenazo III ou acide 2,2'-[1,8-dihydroxy-3,6-disulphonaphtylène-2,7-bisazo] bisbenzène-arsonique. Cette procédure de mesure du calcium est basée sur la réaction des ions calcium avec l'Arsenazo III, qui forme un complexe de couleur violette intense. Cette méthode mesure l'absorbance du complexe Ca-Arsenazo III par méthode bichromatique à 660/700 nm. L'augmentation de l'absorbance du mélange réactionnel obtenue est directement proportionnelle à la concentration en calcium de l'échantillon.

L'intervalle de référence est de 2.20 à 2.65 mmol/l chez l'adulte, soit 8,8 - 10,6 mg/dL.

Le dosage du calcium ionisé se fait par méthode électrochimique avec des électrodes spécifiques. Le pH sérique du patient doit être mesuré simultanément afin de corriger ou d'interpréter le calcium ionisé par rapport au pH physiologique de 7.4 ± 0.2 . Les valeurs usuelles sont 1.16-1.3 mmol/l, soit 47 à 52 mg/l.

5.6.2. Phosphore

Le principe du dosage utilise une technique colorimétrique à 340 nm, avec réduction du phosphomolybdate. En présence d'acide sulfurique, le phosphore minéral réagit avec le molybdate d'ammonium pour former un complexe de phosphomolybdate coloré, que l'on mesure à 340 nm.

Les valeurs usuelles sont 2.5 à 4.6 mg/dl, soit 0.83 à 1.48 mmol/l.

5.6.3. Marqueurs du remodelage osseux

Le turnover osseux peut être évalué par divers marqueurs sériques.

Les marqueurs de la formation :

- Les phosphatases alcalines osseuses : reflètent l'activité des ostéoblastes matures. Le dosage immunologique est un marqueur sensible de l'augmentation du remodelage osseux.

- L'ostéocalcine : synthétisée par les ostéoblastes, c'est une protéine spécifique du tissu osseux, incorporée en partie dans la matrice. Elle se trouve dans la circulation sous forme libre, et est dosée en radio-immunologie. L'analyseur KRYPTOR compact (B.R.A.H.M.S), utilise la technologie TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission), qui est une mesure de fluorescence de la réaction antigène-anticorps en phase homogène.

- Les peptides d'extension du collagène de type I : les ostéoblastes actifs produisent une molécule de collagène de type I incorporée dans la masse osseuse et libèrent en même temps une molécule d'un propeptide d'extension aminoterminal (PINP) et C terminale (PICP).

Un dosage immunologique de ces marqueurs est possible mais manque de sensibilité.

5.7. Analyse statistique

La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel EXCEL. L'analyse statistique a utilisé le logiciel XLSTAT®. Les comparaisons statistiques ont utilisé des tests non paramétriques : test U de Mann Whitney pour la comparaison de 2 moyennes, test de Kruskal-Wallis pour des comparaisons multiples. Le test du chi2 a été utilisé pour comparer les données qualitatives ainsi que les proportions. Enfin une régression linéaire a été utilisée pour étudier la liaison entre deux variables quantitatives. Une valeur p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

RÉSULTATS

1. Population étudiée

108 patients myopathes ont été inclus dans l'étude depuis janvier 2008, dont 65 hommes et 43 femmes, soit respectivement 60.2 % et 39.8 % de l'effectif total.

Les patients étaient âgés en moyenne de 38.7 ans.

Nous avons classé les pathologies en 5 groupes.

Les résultats sont résumés dans le tableau 1.

Ainsi 15 hommes étaient porteurs de dystrophie musculaire de Duchenne. L'âge moyen était de 26.2 ans. Cette population constituait le groupe 1.

Le groupe 2 était composé de 3 femmes et 17 hommes. Nous avons classé dans ce groupe les myopathies de Becker (7 patients), les myopathies des ceintures (7 patients) et les myopathies congénitales (6 patients). L'âge moyen était de 39.2 ans.

Les patients atteints de myopathie facio-scapulo-humérale étaient les plus âgés, avec un âge moyen de 44.6 ans. Ce groupe se composait de 12 patients, 5 femmes et 7 hommes.

17 personnes constituaient le groupe 4, majoritairement des femmes (10 femmes), d'âge moyen de 40 ans. Il comprenait 4 ataxies de Friedreich, 5 mitochondriopathies, 2 glycoséses de type II, 3 myopathies diverses et 3 atteintes neurogènes.

Le dernier groupe concernait la dystrophie myotonique. 44 personnes composaient ce groupe, essentiellement des femmes, d'âge moyen de 43.7 ans.

Tableau 1 : population et effectifs

Groupe	Pathologies	n	Sexe ratio F/M	Age (ans)
1	Myopathie de Duchenne	15	0/15	26,2 ± 6,1
2	Myopathie de Becker Myopathie des ceintures Myopathies congénitales	7 7 6	3/17	39,2 ± 15,0
3	Myopathie facio-scapulo-humérale	12	5/7	44,6 ± 13,6
4	Ataxie de Friedreich Mitochondriopathies Glycogénoses Myopathies diverses Atteintes neurogènes	4 5 2 3 3	10/7	40,0 ± 14,9
5	Dystrophie myotonique	44	25/19	43,7 ± 12,6

2. Sévérité de l'atteinte musculaire

Les patients atteints de myopathie de Duchenne avaient une atteinte sévère dans 100 % des cas.

Dans le groupe 2, les patients avaient le plus fréquemment une atteinte intermédiaire, qui concernait 9 patients, soit 45 % de l'effectif. 35 % des patients présentaient une atteinte peu sévère et seuls 20 % avaient une atteinte sévère.

La moitié des patients atteints de myopathie facio-scapulo-humérale avaient une atteinte peu sévère. 5 patients soit 41.7 %, avaient une atteinte intermédiaire et seul 1 patient avait une atteinte sévère (8.3 % de l'effectif).

Dans le groupe 4, plus de la moitié des patients étaient concernés par une atteinte intermédiaire, à savoir 52.9 % de l'effectif. Le reste des patients était réparti de manière égale dans chaque groupe de sévérité, avec 23.5 % atteints peu sévèrement et 23.5 % sévèrement atteints.

Dans la dystrophie myotonique, la répartition était la même dans les groupes de sévérité 2 et 3 (31.8 % des patients). L'atteinte était le plus souvent légère, dans 36.4 % des cas.

Les patients les plus sévèrement touchés étaient donc les patients atteints de myopathie de Duchenne, tous en fauteuil roulant. Les autres groupes étaient surtout concernés par une atteinte intermédiaire, sauf le groupe 3 où un patient sur 2 était autonome. Dans la myotonie de Steinert, chaque groupe de sévérité était à peu près équivalent.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : nombre et proportion de patients dans chaque groupe en fonction de la sévérité de l'atteinte musculaire

1	Myopathie de Duchenne	15	1 2 3	0 (0%) 0 (0%) 15 (100%)
2	Myopathie de Becker Myopathie des ceintures Myopathies congénitales	7 7 6	1 2 3	7 (35%) 9 (45%) 4 (20%)
3	Myopathie facio-scapulo-humérale	12	1 2 3	6 (50%) 5 (41.7%) 1 (8.3%)
4	Ataxie de Friedreich Mitochondriopathies Glycogénoses Myopathies diverses Atteintes neurogènes	4 5 2 3 3	1 2 3	4 (23.5%) 9 (52.9%) 4 (23.5%)
5	Dystrophie myotonique	44	1 2 3	16 (36.4%) 14 (31.8%) 14 (31.8%)

3. Dosages hormonaux, paramètres du métabolisme phosphocalcique et marqueurs du remodelage osseux

Les dosages de vitamine D ont été réalisés chez 87 patients, les dosages de PTH chez 90 patients. Nous avons mesuré également les paramètres du métabolisme phosphocalcique et certains marqueurs du remodelage osseux.

Le tableau 3 montre les valeurs moyennes obtenues.

Le dosage de 25-OH vitamine D montrait des valeurs basses avec une moyenne de 37.5 ± 25.4 nmol/L. Cette carence en vitamine D concernait 93.8 % des patients dans notre étude. Elle était significativement plus fréquente ($p < 0.001$) que dans la population générale lorraine, où le déficit en vitamine D touchait 80 % des personnes (données non publiées, fournies par le laboratoire de Biochimie de l'hôpital Central de Nancy).

53.4 % de nos patients avaient une carence profonde, définie par un taux de 25-OH vitamine D inférieur à 30 nmol/L.

Le dosage de la PTH était normal, la moyenne étant de 46.9 ± 19.8 pg/mL.

Les paramètres du métabolisme phosphocalcique étaient normaux avec une valeur moyenne de calcémie totale à 96.1 ± 3.7 mg/L, de calcémie ionisée à 1.28 ± 0.04 mmol/L et de phosphorémie à 35.5 ± 6.6 mg/L.

L'étude des marqueurs du remodelage osseux montrait également des valeurs moyennes normales :

- phosphatases alcalines : 11.3 ± 4.6 g/L
- ostéocalcine : $17,4 \pm 9,2$ ng/mL
- propeptide N-terminal du procollagène de type I : $33,6 \pm 15,1$ ng/mL.

Tableau 3 : dosages biologiques : vitamine D et PTH, paramètres du métabolisme phosphocalcique et marqueurs du remodelage osseux.

Paramètres	nombre de mesures	moyenne \pm écart-type	extrêmes
Vitamine D (25OHD3) (N : 75-200 nmol/L)	87	$37,5 \pm 25,4$	0 - 106
Parathormone (N : 12-88 pg/mL)	90	$46,9 \pm 19,8$	14,3 – 128,2
Calcémie totale (N : 88-106 mg/L)	104	$96,1 \pm 3,7$	88 - 106
Calcémie ionisée (N : 1.16-1.30 mmol/L)	85	$1,28 \pm 0,04$	1,19 – 1,36
Phosphorémie (N : 25-45 mg/L)	98	$35,5 \pm 6,6$	17 - 53
Phosphatases alcalines (N < 14 g/L)	43	$11,3 \pm 4,6$	3,5 – 23,8
Ostéocalcine (N : 8.5-38 ng/mL)	51	$17,4 \pm 9,2$	5,3 – 42,7
P1NP (N : 15.1-58.6 ng/mL)	32	$33,6 \pm 15,1$	8,3 – 74,5

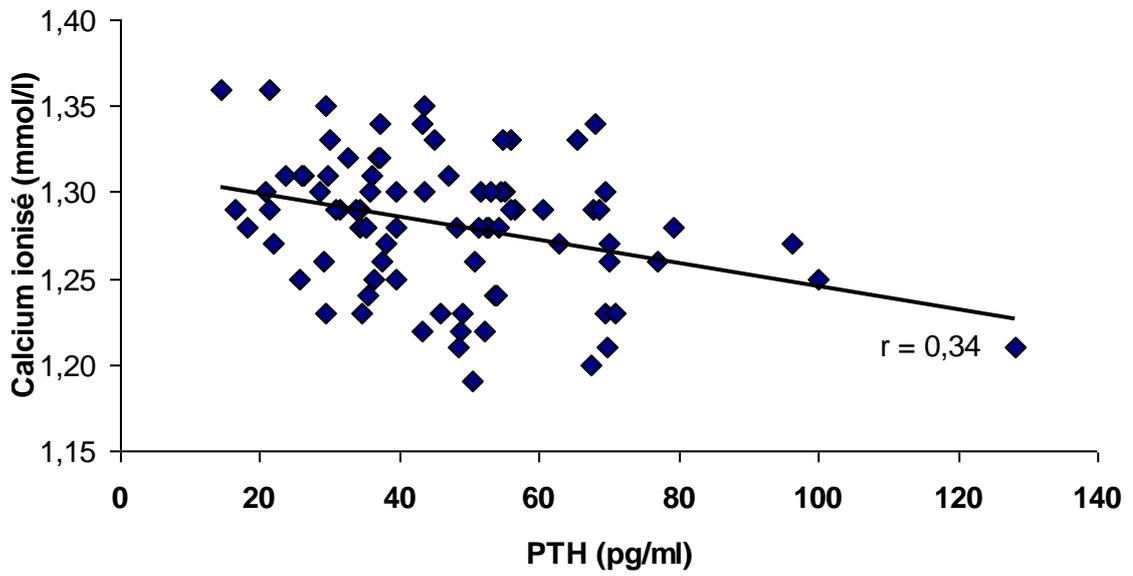


Figure 1 : Relation entre la concentration en PTH et la calcémie ionisée ($p < 0.01$)

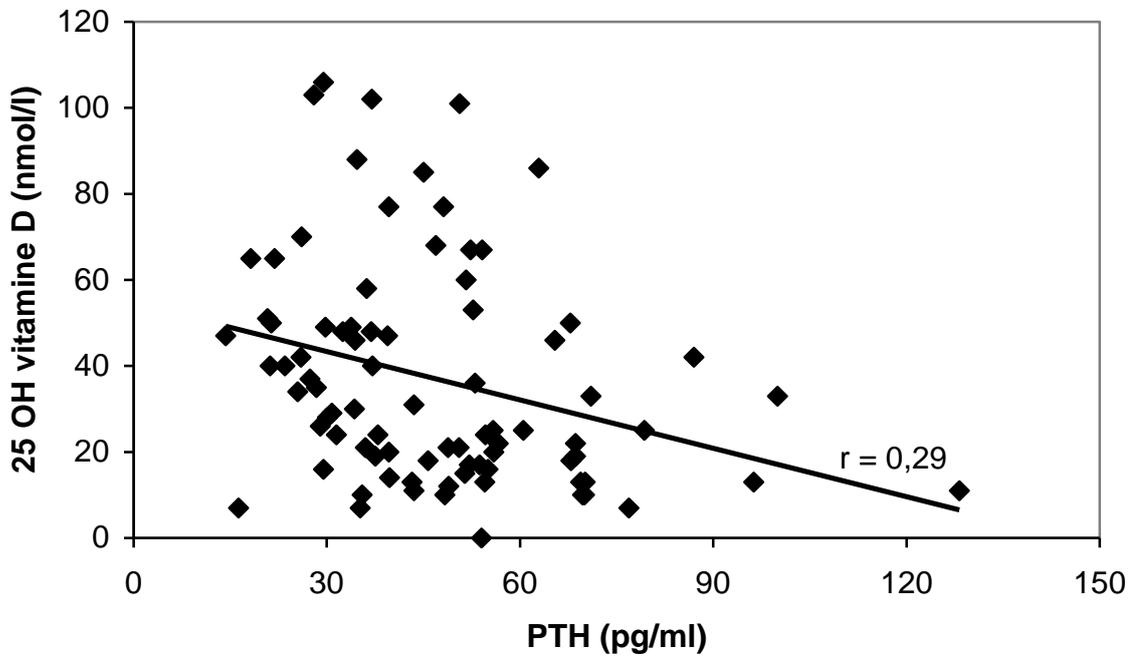


Figure 2 : Relation entre la concentration en PTH et la 25 OH vitamine D ($p < 0.05$)

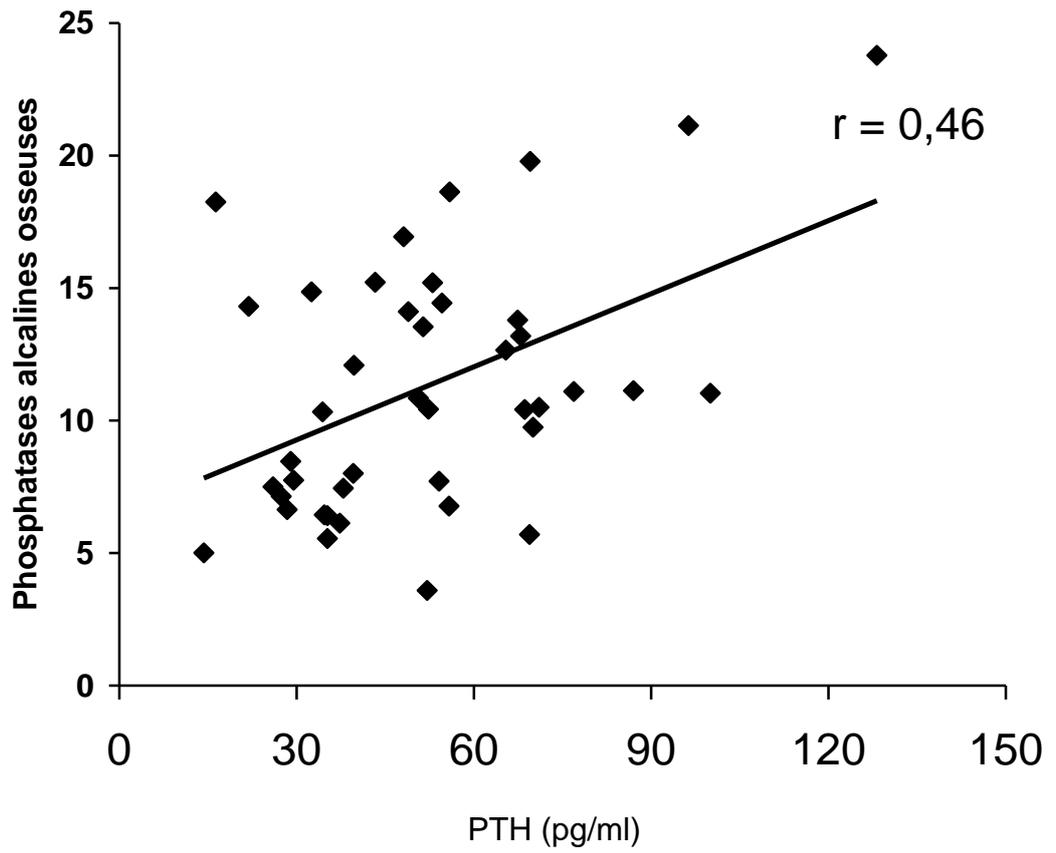


Figure 3 : Relation entre la concentration en PTH et les phosphatases alcalines osseuses ($p < 0.05$)

4. Ostéopénie

La proportion de patients présentant une ostéopénie est illustrée dans les tableaux 4 (ostéopénie trabéculaire) et 5 (ostéopénie corticale). Les mesures ont été faites dans l'ensemble de la population et dans chaque groupe de pathologie.

Le T-score et le Z-score moyens étaient respectivement de $-0,32 \pm 2,12$ et $-0,05 \pm 2,20$ au niveau de l'os trabéculaire, et de $-0,99 \pm 1,55$ et $-0,42 \pm 1,62$ au niveau de l'os cortical. Une ostéopénie trabéculaire était relevée chez 20.4 % des patients et une ostéopénie corticale chez 36.3 % des patients.

Ainsi, l'ostéopénie corticale était plus importante que l'ostéopénie trabéculaire dans notre échantillon de patients.

4.1. Ostéopénie trabéculaire

L'ostéopénie trabéculaire touchait essentiellement les patients porteurs de myopathie de Duchenne (81.8 %), avec un T-score moyen effondré ($-3.69 \pm 1,90$), de même pour le Z-score moyen ($-3,60 \pm 1,97$) (tableau 4). Dans ce groupe, 100 % des patients avaient une atteinte musculaire sévère (tableau 2).

Dans le groupe 2 (myopathie de Becker, myopathie des ceintures et myopathie congénitale), seuls 15 % des patients étaient concernés par cette ostéopénie avec un T-score et un Z-score dans la moyenne (tableau 4, figure 4). L'atteinte était majoritairement intermédiaire ou peu sévère.

Dans le groupe 3 (myopathie FSH), il n'y avait que 25 % d'ostéopénie trabéculaire. L'atteinte était essentiellement peu sévère (50 %) et intermédiaire (41.7 %).

Le pourcentage d'ostéopénie trabéculaire dans le groupe 4 (atteintes neurologiques, myopathies métaboliques et diverses) était de 37.5 %. La majorité des patients avait une atteinte intermédiaire (52.9 %).

Ainsi, l'ostéopénie trabéculaire était plus marquée chez les patients dont l'atteinte musculaire était la plus sévère (groupes 1 et 4).

Cette ostéopénie semble dépendre également de la topographie du déficit musculaire. En effet, les patients porteurs de myopathie FSH, dont l'atteinte concerne surtout la musculature faciale et des membres supérieurs, avaient un faible pourcentage d'ostéopénie.

Enfin, dans le cas de la myopathie de Steinert, il n'y avait pas d'ostéopénie trabéculaire. A l'inverse, on observait une hyperdensité osseuse, avec un T-score moyen de $0,95 \pm 1,30$ et un Z-score moyen de $1,26 \pm 1,28$ (tableau 4, figures 4 et 5).

La proportion de patients dont le T-score lombaire était positif était de 75 % ($p < 0.001$; par rapport à la population où la proportion théorique est de 50%). Le Z-score lombaire était positif chez 86 % des patients ($p < 0.0001$).

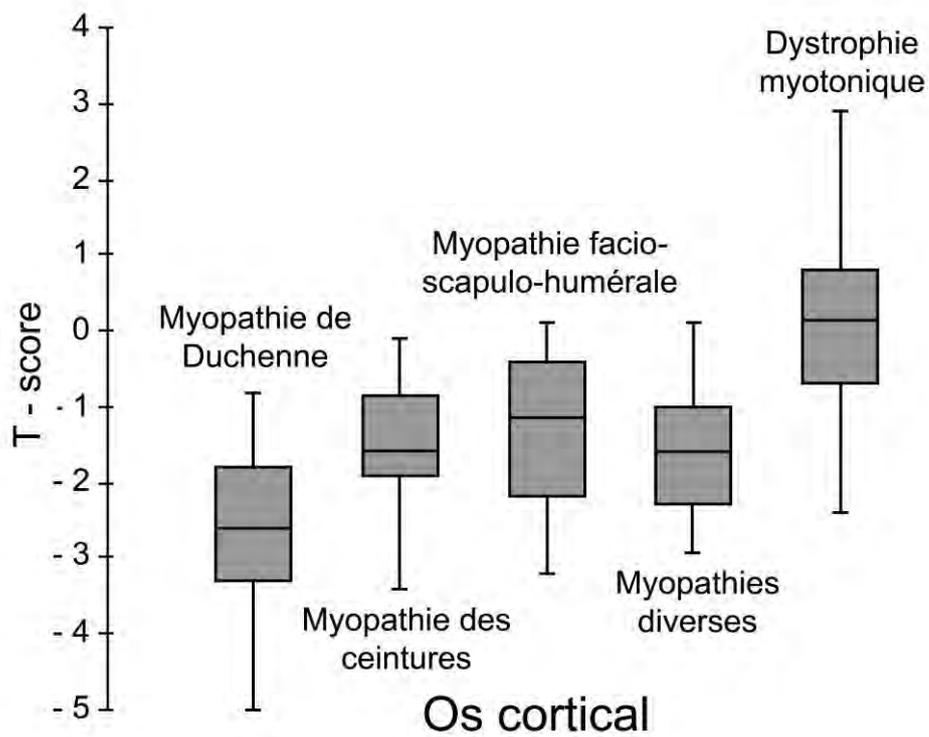
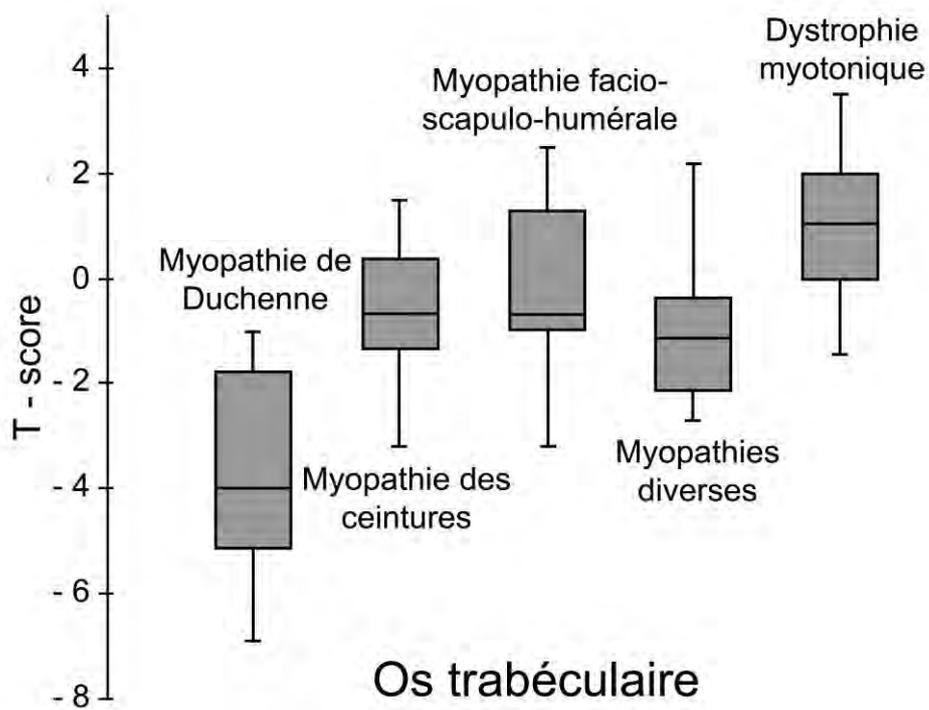


Figure 4: valeurs des T scores observées dans les 5 groupes de patients.

4.2. Ostéopénie corticale

L'ostéopénie concernait surtout les groupes 1, 2 et 4, avec respectivement 88.9 %, 60 % et 52.9 % de patients atteints (tableau 5).

Moins de la moitié des patients porteurs de FSH avaient une ostéopénie corticale (41.7 %).

Le T-score et le Z-score moyen les plus bas étaient relevés dans la myopathie de Duchenne (respectivement : $-2,76 \pm 1,29$ et $-2,66 \pm 1,52$) (tableau 5, figure 4).

La profondeur et la fréquence de ce type d'ostéopénie sont donc fonction de la sévérité de l'atteinte musculaire. Elle dépend également de la topographie du déficit musculaire. Elle est plus marquée que l'ostéopénie trabéculaire chez nos patients myopathes.

Dans la dystrophie myotonique, les T-scores et Z-scores moyens étaient supérieurs à -1 (tableau 5, figures 4 et 6).

La proportion de patients dont le T-score était positif était de 59 % ($p = 0.2$). Le Z-score était positif chez 75 % des patients ($p < 0.01$).

Ces résultats sont en faveur d'une hyperdensité corticale.

Tableau 4 : pourcentage d'ostéopénie trabéculaire dans chaque groupe de pathologie. T-scores et Z-scores.

	Pathologies	n	Os trabéculaire T -score	Os trabéculaire Z - score	% ostéopénie
1	Myopathie de Duchenne	11	- 3,69 ± 1,90	- 3,60 ± 1,97	81,8
2	Myopathie de Becker Myopathie des ceintures Myopathies congénitales	20	-0,56 ± 1,17	- 0,34 ± 1,30	15,0
3	Myopathie facio-scapulo- humérale	12	- 0,27 ± 1,75	0,08 ± 1,76	25,0
4	Ataxie de Friedreich Mitochondriopathies Glycogénoses Myopathies diverses Atteintes neurogènes	16	- 1,23 ± 2,18	- 1,00 ± 2,25	37,5
5	Dystrophie myotonique	44	0,95 ± 1,30	1,26 ± 1,28	0
	Tous	103	- 0,32 ± 2,12	- 0,05 ± 2,20	20,4

**Tableau 5 : pourcentage d'ostéopénie corticale dans chaque groupe de pathologie.
T-scores et Z-scores.**

Groupe	Pathologies	n	Os cortical T -score	Os cortical Z - score	% ostéopénie
1	Myopathie de Duchenne	9	- 2,76 ± 1,29	- 2,66 ± 1,52	88,9
2	Myopathie de Becker Myopathie des ceintures Myopathies congénitales	20	- 1,56 ± 1,03	- 1,15 ± 1,08	60,0
3	Myopathie facio-scapulo- humérale	12	- 1,29 ± 1,04	- 0,53 ± 0,98	41,7
4	Ataxie de Friedreich Mitochondriopathies Glycogénoses Myopathies diverses Atteintes neurogènes	17	- 1,54 ± 1,53	- 1,09 ± 1,55	52,9
5	Dystrophie myotonique	44	0,14 ± 1,18	0,65 ± 1,20	6,8
	Tous	102	- 0,99 ± 1,55	- 0,42 ± 1,62	36,3

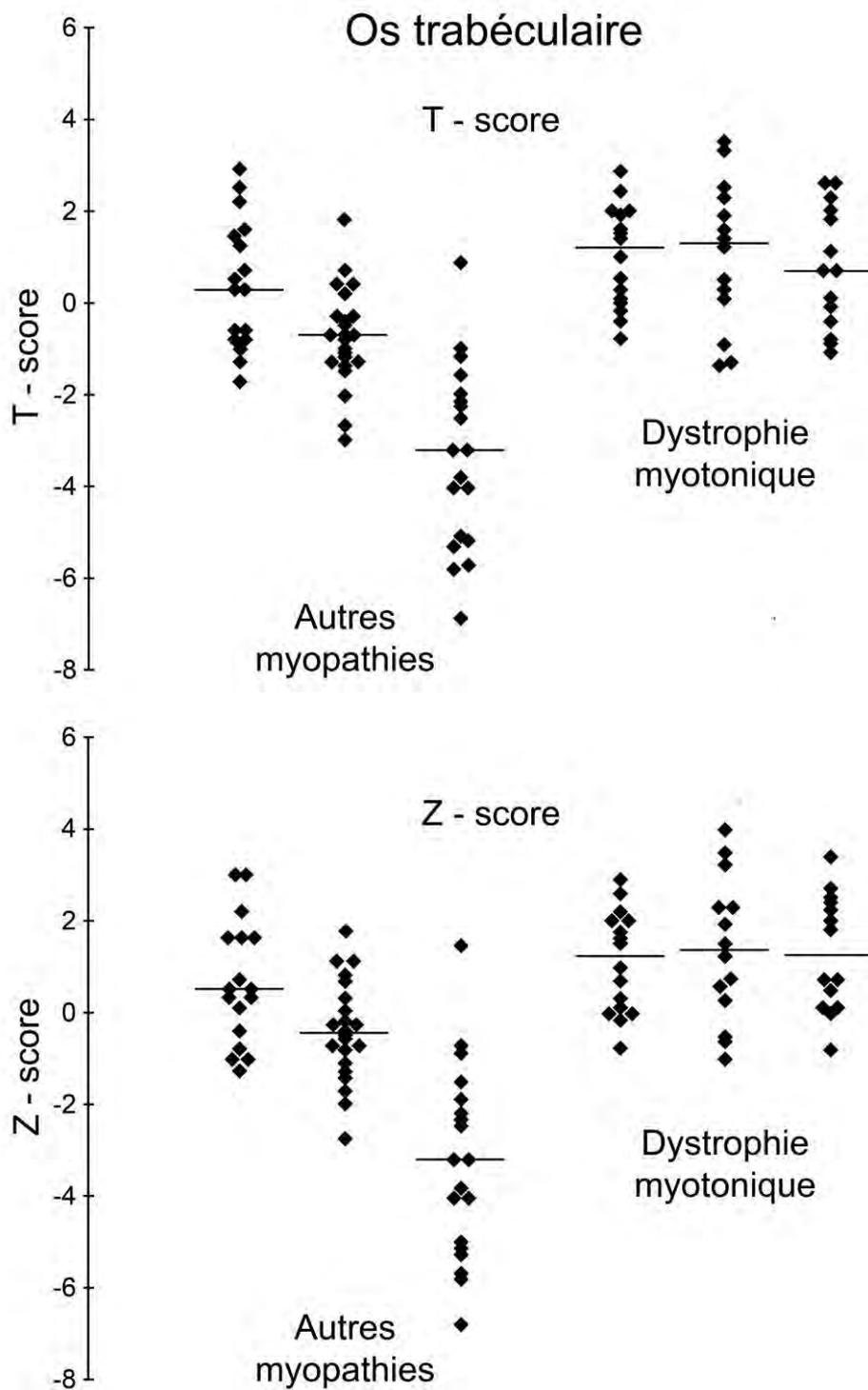


Figure 5 : valeurs des T scores et Z scores observées dans la dystrophie myotonique et dans les autres myopathies au niveau de l'os trabéculaire

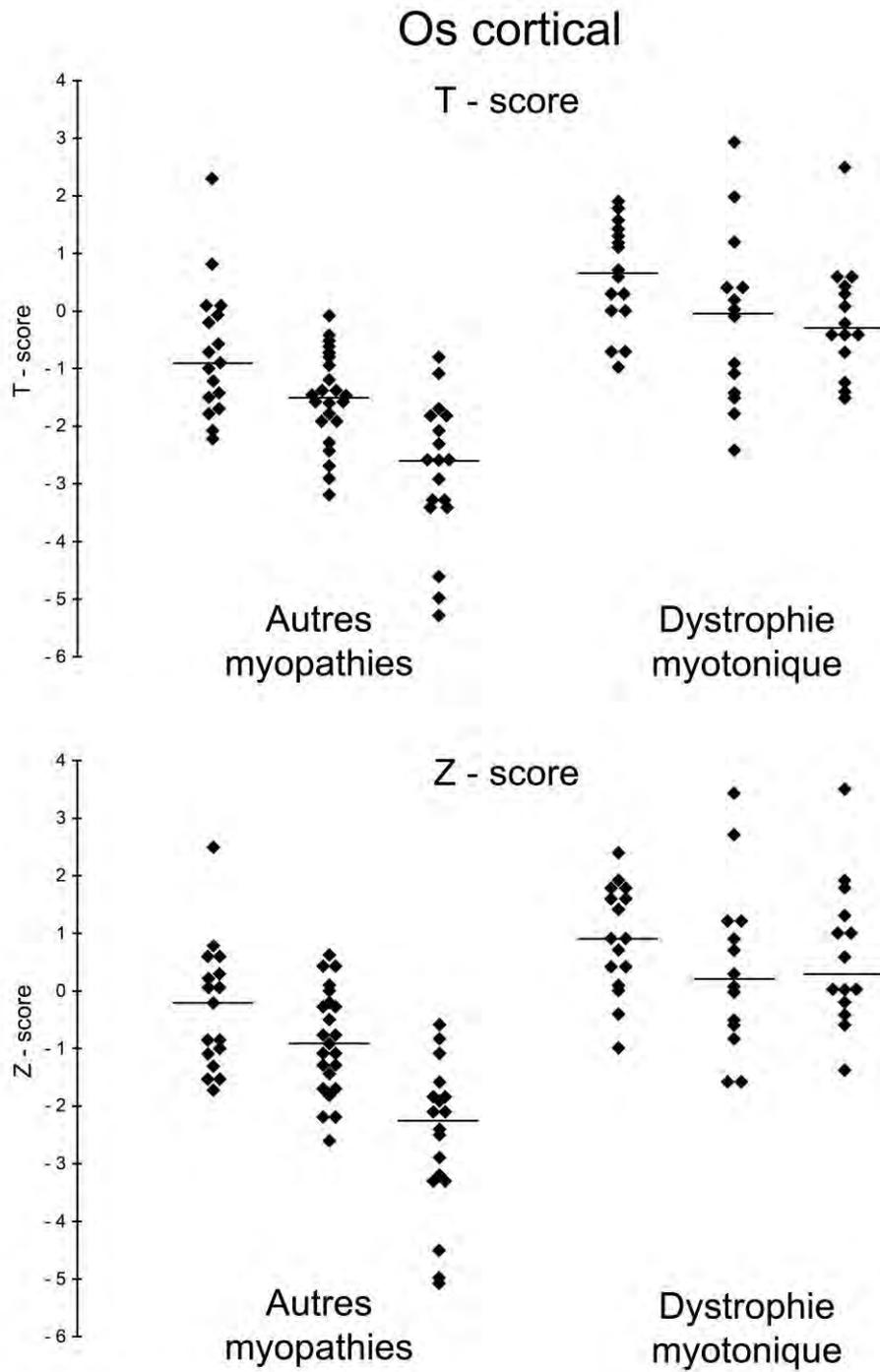


Figure 6 : valeurs des T scores et Z scores observées dans la dystrophie myotonique et dans les autres myopathies au niveau de l'os cortical

4.2. Synthèse

Une ostéopénie, majoritairement corticale, était constatée chez nos patients adultes myopathes.

Elle était importante chez les patients les plus sévèrement atteints (> 80 % dans la myopathie de Duchenne avec des T-scores et Z-scores < -2.5 DS), mais également dans les groupes 2 et 4 concernés par une atteinte de sévérité intermédiaire.

Cette ostéopénie dépendait également de la topographie du déficit musculaire : l'atteinte des membres supérieurs (myopathie FSH) était associée à un plus faible pourcentage d'ostéopénie, qui était aussi moins importante.

L'hyperdensité osseuse mise en évidence dans la dystrophie myotonique faisait diminuer la proportion d'ostéopénie dans la population totale.

Lorsque l'on ne tenait pas compte de la dystrophie myotonique, le pourcentage d'ostéopénie trabéculaire augmentait (35.6 %) alors qu'il était seulement de 20.4 % dans la population totale. De même pour l'ostéopénie corticale, qui passait de 36.3 % à 58.6 %. Les T-scores et Z-scores étaient inférieurs à -1 (tableaux 6 et 7).

Tableau 6 : pourcentage d'ostéopénie trabéculaire en fonction de la sévérité de l'atteinte musculaire. T-scores et Z-scores.

Sévérité	n	Os trabéculaire T -score	Os trabéculaire Z - score	% ostéopénie
1	17	0,41 ± 1,36	0,64 ± 1,31	5,9
2	23	- 0,76 ± 1,05	- 0,41 ± 1,07	17,4
3	24	- 3,37 ± 1,4	- 3,28 ± 2,04	84,2
Tous	64	- 1,26 ± 2,12	- 1,04 ± 2,22	35,6

Tableau 7 : pourcentage d'ostéopénie corticale en fonction de la sévérité de l'atteinte musculaire. T-scores et Z-scores.

Sévérité	n	Os cortical T -score	Os cortical Z – score	% ostéopénie
1	11	- 0,71 ± 1,11	- 0,29 ± 1,07	29,4
2	20	- 1,52 ± 0,80	- 0,90 ± 0,88	56,5
3	12	- 2,81 ± 1,21	- 2,56 ± 1,29	88,9
Tous	103	- 1,68 ± 1,32	- 1,23 ± 1,42	58,6

DISCUSSION

Notre travail a été réalisé chez des patients adultes myopathes, qui nous paraissent représenter un bon modèle du handicap moteur dans une population.

Nous avons pour but d'évaluer la densité minérale osseuse à la recherche d'une ostéopénie, et d'étudier la concentration sérique de la vitamine D.

1. Ostéopénie

Les résultats des examens ostéodensitométriques pratiqués chez nos patients montrent une ostéopénie, à l'exception des malades atteints de myotonie de Steinert qui présentent au contraire une tendance à l'hyperdensité osseuse, essentiellement trabéculaire (tableau 4, figures 4 et 5).

Peu d'études ont été réalisées chez des patients adultes porteurs de maladies neuromusculaires. Quelques études ont été menées chez des enfants atteints de myopathie de Duchenne [11,13, 41, 42].

Ainsi, Larson et al. en 2000, avaient identifié la présence d'une densité minérale osseuse très abaissée au niveau du col fémoral, et qui diminuait principalement après la perte de la marche au niveau du rachis [41].

Nous obtenions des résultats semblables chez nos patients adultes. La myopathie de Duchenne était associée à une ostéopénie marquée, essentiellement corticale, corrélée à l'atteinte musculaire sévère. Les T-scores et Z-scores moyens étaient inférieurs à -2.5 déviations standard pour l'os cortical.

De même, Bianchi et al. avaient montré que l'ostéopénie chez les enfants atteints de DMD se majorait progressivement avec l'aggravation du déficit musculaire [42]. Les auteurs avaient mis en évidence une DMO basse due à une diminution du stress mécanique sur l'os. La baisse de force musculaire et d'activité physique pendant la période de croissance n'avait pas permis un gain suffisant de masse osseuse.

Dans l'étude de Douvillez et al. en 2005, le CMO était significativement plus bas aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs, en particulier chez les enfants ayant perdu la marche. Ceci confirmait le rôle des contraintes mécaniques dans la survenue de l'ostéoporose et le rôle du déficit musculaire dont la sévérité aggravait l'ostéopénie [13]. Comme dans l'étude de Larson et al., le CMO diminuait précocement bien avant la perte de la marche et continuait à baisser avec l'âge et l'aggravation de l'insuffisance musculaire.

Une étude réalisée en 2008 chez des enfants présentant une amyotrophie spinale montrait une DMO très basse, significativement plus abaissée chez les enfants qui ne marchaient plus [43].

Van den Berg et al. ont évalué le statut minéral osseux chez 46 patients, adultes et enfants, atteints de maladie de Pompe [44].

Ils ont été les premiers à démontrer une baisse de la DMO dans la maladie de Pompe. 31 patients soit 67 % de leur échantillon avaient une DMO diminuée, dont 8 adolescents sur 10. Le pic de masse osseuse n'était pas atteint. La DMO totale était corrélée de manière significative à la force musculaire totale et proximale.

Dans notre étude, nous avons inclus 2 patients atteints de glycoséose de type II. Tous deux avaient une DMO très abaissée avec un Z-score au niveau du col fémoral de -5.1 pour l'un et de -2.3 pour l'autre. Ces deux patients avaient perdu la marche, cette atteinte musculaire sévère était en rapport avec la profondeur de l'ostéopénie qu'ils présentaient.

Ainsi, plus l'atteinte motrice est importante chez nos patients, plus l'ostéopénie est marquée. Il y a en effet une baisse des contraintes mécaniques exercées sur l'os notamment au niveau des membres inférieurs. L'importance de l'ostéopénie est faible chez les patients porteurs de myopathie FSH puisque leur atteinte musculaire concerne essentiellement les membres supérieurs.

2. Myotonie de Steinert

Il existe très peu de publications dans la littérature, concernant le métabolisme osseux chez ces malades.

Dans notre étude, les patients avaient une hyperdensité osseuse, alors qu'il existait un déficit musculaire et une carence en vitamine D.

De plus, certains patients avaient un hypogonadisme et auraient dû par conséquent voir diminuer leur masse osseuse, par déficit des hormones stéroïdes sexuelles.

Cette hyperdensité osseuse avait été rapportée dans l'étude de Rodriguez et al., dont l'objectif était la recherche d'anomalies osseuses dans la dystrophie myotonique, et leur éventuelle relation avec des anomalies du métabolisme du calcium [45].

Il s'agissait de la première étude à avoir démontré une augmentation significative de la DMO au niveau du rachis lombaire. Les dosages du calcium et des marqueurs du turnover osseux étaient normaux.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Rodriguez et al., puisque nos patients présentaient une élévation de la DMO au niveau de l'os cortical et trabéculaire avec des T-scores et Z-scores supérieurs à -1 (figure 5 et 6). Les dosages de calcium ionisé et de la PTH étaient normaux.

Nous ignorons le mécanisme physiopathologique qui explique cette hyperdensité osseuse. Selon nous, il serait possible que la myotonie, par des tensions importantes sur l'os, intervienne dans l'augmentation de la masse osseuse, et ceci malgré le déficit musculaire.

Cependant les patients dont la myotonie était sévère auraient dû avoir des T-scores et Z-scores plus élevés que ceux ayant une atteinte légère. Or, ces scores restaient homogènes.

Pour Rodriguez et al., l'hyperdensité pourrait être d'origine génétique, ou due aux anomalies endocriniennes pouvant influencer le processus de remodelage osseux, lui-même potentiellement altéré dans la dystrophie myotonique.

D'autres études sont nécessaires afin d'expliquer les résultats.

3. Le risque de fractures

Nous n'avons pas étudié la survenue des fractures dans notre population. Cependant il est nécessaire de prendre en compte ce risque, parce que ces patients ont une ostéopénie et un risque de chute élevé.

Une étude prospective réalisée en 2006 par Clark et al. avait mis en évidence une relation inverse entre la DMO et le risque fracturaire chez des enfants non handicapés moteur: ce risque augmentait lorsque le CMO diminuait [46].

Ceci était également discuté par Söderpalm et al. en 2007 chez des enfants atteints de DMD [11]. Les fractures survenaient le plus souvent aux membres inférieurs, où la faiblesse musculaire apparaissait le plus tôt.

Douvillez et al. avaient montré que ce risque de fracture augmentait avec le risque de chutes, élément majeur à prendre en compte chez nos patients [13]. En effet, leur atteinte musculaire a pu être responsable de l'acquisition d'un faible pic de masse osseuse et provoquer une perte osseuse accélérée ; leur os est donc plus fragile. Les patients ambulants sont à risque de chute du fait du déficit musculaire, et ceux qui sont en fauteuil peuvent chuter lors des transferts.

De même, Quinlivan et al. dans leur revue de la littérature en 2004, rappelaient que la baisse de mobilité dans les dystrophies musculaires augmentait le risque de fracture des os longs du fait de la baisse de la DMO et des chutes [47].

Dans l'étude de Van den Berg et al., les fractures survenant chez les enfants touchaient les os longs, en particulier en cas de mobilité très réduite ou d'alitement [44].

Dans la myotonie de Steinert, le risque de fractures n'est pas négligeable. D'une part, ces myopathes sont sujets aux chutes du fait du déficit musculaire et de la réduction de mobilité. D'autre part, l'augmentation de la densité osseuse induit une baisse de la résistance de l'os, déterminée normalement par sa taille, sa forme, sa microarchitecture, et la DMO [11].

Si un facteur génétique intervient pour expliquer l'hyperdensité osseuse, il existerait des anomalies structurelles de l'os. Ce dernier serait donc plus fragile.

Ainsi, ces anomalies pourraient être du même ordre que celles existant dans l'ostéopétrose, trouble du métabolisme osseux d'origine génétique caractérisé par une ostéosclérose avec défaut de résorption ostéoclastique, responsable d'une fragilité osseuse avec hyperdensité.

Waguespack et al. dans leur étude de l'ostéopétrose autosomique dominante, expliquaient la survenue des fractures par le trouble du remodelage osseux secondaire au défaut de résorption, avec une accumulation de « micro-dégâts » dans l'os, mais aussi par l'augmentation de la quantité d'os. Le squelette était ainsi moins flexible, avec une moindre capacité à absorber l'énergie causée par les forces qui lui étaient appliquées, avant de se rompre [48].

Nous ignorons s'il existe une anomalie du remodelage dans la dystrophie myotonique, les paramètres du remodelage osseux étant normaux dans notre étude.

Dans le cas où l'hyperdensité osseuse serait expliquée par la myotonie, nous n'avons pas d'explication à cette augmentation du risque fracturaire, en dehors de la baisse de résistance osseuse due à l'augmentation de la DMO.

4. Vitamine D et remodelage osseux

Nos résultats objectivent une carence en vitamine D chez 93.8 % des patients. Elle s'explique en partie par le manque d'exposition solaire chez ces patients à mobilité réduite, en particulier dans notre région où l'ensoleillement est faible.

Toutefois, cette hypovitaminose D concernait tous les patients, y compris ceux dont la maladie peu évoluée n'était pas un obstacle aux sorties et permettait ainsi une exposition solaire normale. Les mêmes résultats étaient mis en évidence par Bianchi et al. qui ont été les premiers à avoir mesuré les taux de PTH, vitamine D et les marqueurs du remodelage osseux. Les enfants dans leur étude, avaient un déficit en vitamine D malgré une exposition solaire correcte [42]. Nous n'avons pas d'explication à ces résultats.

Ce déficit en vitamine D contribue à l'ostéopénie. Il en résulte une diminution de l'absorption intestinale du calcium. L'élévation secondaire de la sécrétion de PTH dans l'étude de Bianchi et al., favorisait le relargage du calcium par l'os, responsable d'une fragilisation osseuse.

De même dans notre étude, les taux de PTH étaient normaux ou élevés, ce qui peut être en rapport avec un état d'hyperparathyroïdisme secondaire. En effet, plus la concentration sérique de la vitamine D ou du calcium ionisé était basse, plus les valeurs de PTH étaient élevées (figures 1 et 2).

L'élévation des phosphatases alcalines osseuses avec la concentration de PTH traduisait l'augmentation de remodelage osseux (figure 3).

Dans leur étude Bianchi et al. identifiaient une augmentation du turnover osseux (ostéocalcine et PINP élevés), alors que Söderpalm et al. montraient une baisse de ce turnover (diminution du PICP, marqueur d'une baisse de l'activité ostéoclastique). Ils expliquaient cette discordance par une correction inexacte de la valeur de l'ostéocalcine, dans l'étude de Bianchi et al.

Des études ultérieures seraient utiles pour rechercher des anomalies du remodelage osseux dans ces pathologies.

5. Supplémentation vitaminocalcique

L'hypovitaminose D est responsable d'une baisse de l'absorption intestinale du calcium. La supplémentation en calcium permet l'augmentation de la DMO de 3-4 % [49]. Le respect des apports recommandés permettrait d'augmenter le pic de masse osseuse et de diminuer le risque de fractures ultérieures [47, 49]. La prise de vitamine D permet la prévention des fractures [50].

La prévention de l'hypovitaminose D consisterait à privilégier une alimentation riche en calcium et en vitamine D. Cet apport aurait un meilleur effet sur la DMO que les traitements médicamenteux [47]. En effet les suppléments à base de carbonate de calcium et de citrate de calcium réduiraient l'absorption du phosphore, pouvant provoquer un défaut de minéralisation osseuse et une augmentation de la résorption [49].

L'alimentation lactée en revanche, permet l'augmentation de la biodisponibilité du calcium du fait de la présence de nutriments et de protéines [49]. Elle permet en outre d'éviter les effets secondaires ou gênants liés à la prise de calcium médicamenteux, tels que l'hypercalcémie, la néphrocalcinose ou le mauvais goût.

Dans l'étude de Chan et al., l'apport de calcium et de vitamine D sous forme de produits laitiers était associé à une augmentation significative de la DMO au niveau de la colonne lombaire, du CMO total ainsi que de la minéralisation osseuse [51]. Dans l'étude de Cadogan et al., l'augmentation de la consommation de lait chez des adolescentes permettait un gain de masse osseuse [52].

En cas de carence avérée en vitamine D, un traitement de substitution par ampoules buvables est préconisé, associé à une supplémentation orale en calcium et vitamine D. Il est nécessaire également de favoriser l'exposition solaire.

L'administration de calcium et vitamine D constitue le traitement de choix de l'ostéopénie, en prévenant l'activation de la résorption osseuse ainsi que la perte de DMO [49].

6. Biais

6.1. Biais de sélection

Les biais de sélection constituent une limite à la généralisation des résultats. La population n'est pas représentative de la population générale des myopathes. L'échantillon d'enquête n'est qu'une sélection de la population d'étude.

La taille de l'échantillon (108 patients), et surtout des sous échantillons (groupes) réduit la puissance statistique.

Le biais de recrutement concerne le choix de la population en milieu hospitalier, les sujets ont été sélectionnés parce qu'ils étaient disponibles, présents au moment de l'étude. Un biais de recrutement existe également du fait du choix de la région (Lorraine), avec un faible ensoleillement, ce qui influence les résultats des dosages de vitamine D.

6.2. Biais de mesure

La mesure de la DMO à l'aide de l'ostéodensitomètre est une limite. Dans notre étude, les mesures ont été réalisées avec le même appareil chez l'ensemble des patients mais la valeur absolue de la DMO varie selon l'opérateur et la position du patient. La précision des mesures est réduite en cas d'ostéophytose, de calcifications extra squelettiques, ou de déformation vertébrale.

CONCLUSION

Ce travail a montré que les patients adultes handicapés moteur, ont pour la plupart une ostéopénie, en particulier corticale, corrélée à la sévérité de l'atteinte musculaire et à la topographie du déficit musculaire.

Le déficit moteur augmente le risque de chute et par conséquent de fractures, survenant sur un os fragilisé par l'ostéopénie.

La diminution de mobilité limite les sorties, l'exposition solaire est plus faible induisant une carence en vitamine D, mise en évidence chez 93.8 % de nos patients, qui contribue à la fragilisation osseuse.

Dans la dystrophie myotonique, les patients n'ont pas d'ostéopénie malgré un déficit musculaire, une carence en vitamine D et parfois, un hypogonadisme. Leur os est au contraire caractérisé par une hyperdensité trabéculaire avec un risque de fracture, dont nous ignorons tous les mécanismes. D'autres études sur la myotonie de Steinert sont nécessaires afin d'expliquer ces résultats.

La recherche d'une ostéopénie est fondamentale chez les handicapés moteurs, comme le montre notre travail chez les myopathes. Plus généralement, le problème de la qualité osseuse se pose chez tout patient présentant une mobilité réduite, quelle qu'en soit la cause, qui cumule les facteurs de risque d'ostéopénie, de carence vitaminique et de chutes. La prise en charge de ces patients devrait comporter la réalisation d'une densitométrie osseuse. Le dépistage pourrait être fait lors du bilan annuel en milieu spécialisé ou par le médecin généraliste, confronté plus particulièrement à ces problèmes de santé publique et qui prend en charge ce type de patient. Cette démarche doit cependant être confortée par des études complémentaires chez des patients présentant des handicaps d'autre nature.

Des apports alimentaires riches en calcium et vitamine D sont essentiels, ainsi que le maintien d'une exposition solaire correcte.

Une hypovitaminose D doit être recherchée, et un traitement substitutif associé à une supplémentation calcique doit être débuté en cas de déficit.

Notre travail ouvre enfin de nouvelles perspectives telle que l'analyse approfondie du métabolisme phosphocalcique à la recherche d'anomalies du remodelage osseux.

BIBLIOGRAPHIE

[1] SCHOENAU E., FROST H.M. The “Muscle-Bone unit” in Children and Adolescents. *Calcif Tissue Int* 2002;70: 405-407.

[2] COHEN-SOLAL M., DE VERNEJOL M.C. Régulation du remodelage osseux. Bases physiologiques. *Arch Pédiatr* 2002 ; 9 Suppl 2 : 92-94.

[3] SAFADI F.F., BARBE M.F, ABDELMAGID S.M., RICO M.C., ASWAD R.A., LITVIN J., POPOFF S.N. Bone structure, development and bone biology. In: KHURANA J.S editor. *Bone pathology*, 2nd édition. New York: Humana Press, 2009: 1-51.

[4] TISSANDIE E., GUEGUEN Y., LOBACCARO J.M, AIGUEPERSE J., SOUIDI M.. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. *Médecine/Sciences* 2006 Déc; 22 (12): 1095-1100.

[5] BROWN AJ, DUSSO AS, SLATOPOLSKY E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999; 277 (2): F157-175.

[6] VIETH R., BISCHOFF-FERRARI H., BOUCHER B.J, DAWSON-HUGUES B., GARLAND C.F., HEANEY R.P., et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649 –50.

[7] La vitamine D : le calcitriol. [consulté le 7 décembre 2010]. Disponible à partir de URL: <http://www.chambon.ac-versailles.fr/science/bioch/calcium.htm>.

[8] SNEVE M., EMAUS N., JOAKIMSEN R.M., JORDE R. The association between serum parathyroid hormone and bone mineral density, and the impact of smoking: the Tromso study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158 (3): 401-409.

[9] ZOFKOVA I. Hormonal Aspects of the Muscle-Bone Unit. *Physiol Res* 2008; 57(suppl. 1): 159-169

[10] SLEMENDA C.W, MILLER J.Z, HUI S.L, REISTER T.K, JOHNSTON C.C Jr. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1227–1233.

[11] SÖDERPALM A.C, MAGNUSSON P., AHLANDER A.C, KARLSSON J., KROKSMARK A.K., TULINIUS M., et al. Low bone mineral density and decreased bone turnover in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 919-928.

[12] HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS). Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose – Synthèse. Juillet 2006 : 19 p. Disponible à partir de URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf

[13] DOUVILLEZ B., BRAILLON P., HODGKINSON I., BERARD C. Douleur, ostéopénie et composition corporelle chez 22 patients atteints de dystrophie musculaire progressive de Duchenne. Étude descriptive. *Ann Readapt Med Phys* 2005; 48: 616-622.

[14] SCHOENAU E., FRICKE O. Mechanical influences on bone development in children. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 27-31.

[15] KARAGUZEL G., HOLICK M.F. Diagnosis and treatment of osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11 (4): 237-251.

[16] MEUNIER P.J., BRANTUS J.F., CHAPURLAT R., CHEVREL G., FONTANGES E., VIGNOT E. *L'ostéoporose*. 3^e édition. Paris, Masson. 2005: 6-20.

[17] KUNTZ J.L., JAVIER RM. Ostéoporose. 23.01.2007. [consulté le 22 novembre 2010]. Disponible à partir de URL: http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/vieillissement/osteoporose.pdf

[18] APKON S.D. Osteoporosis in children who have disabilities. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2002; 13: 839–55.

[19] AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ (AFSSAPS). Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique - recommandations de bonne pratique. Janvier 2006. [consulté le 7 décembre 2010]. Disponible à partir de URL: [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/Traitement-medicamenteux-de-l-osteoporose-post-menopausique-recommandations-de-bonne-pratique/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/Traitement-medicamenteux-de-l-osteoporose-post-menopausique-recommandations-de-bonne-pratique/(language)/fre-FR)

[20] CHABROL B., BOULAY C. Dystrophie musculaire de Duchenne et Becker. Août 2007. [consulté le 22 novembre 2010]. Disponible à partir de URL: http://orphanet.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=262

[21] SHARMA M.C., MANNAN R., SINGH N.G., GULATI S., KALRA V., SARKAR C. Sarcoglycanopathies: An enigmatic form of muscular dystrophy - A report of 7 cases. *Neurol India* 2004; 52: 446-449.

[22] SONAN-DOUAYOUA T., AKANI F., ASSI B., COWPLI-BONI P., AKA-ANGHUI DIARRA E., DOUMBIA-OUATTARA M. Myopathie maghrébine due à une sarcoglycanopathie. *African Journal of Neurological Sciences* 2007 ; vol 26;1 :82-86.

[23] Myopathies des ceintures avec déficit en sarcoglycane. AFM. [consulté le 22 novembre 2010]. Disponible à partir de URL: <http://www.afm-telethon.fr/disease/myopathies-des-ceintures-avec-deficit-en-sarcoglycane>

[24] GILGENKRANTZ H. La myopathie facio-scapulo-humérale : un défaut de répression ? *Med Sci* 2003 ; 19 (1) : 27-28.

[25] KOTTLORS M., KRESS W., MENG G., GLOCKER F.X. Facioscapulohumeral muscular dystrophy presenting with isolated axial myopathy and bent spine syndrome. *Muscle nerve* 2010; 42: 273-275.

[26] MATHEWS K.D., MOORE S.A. Limb-Girdle Muscular Dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3 (1) : 78-85.

[27] POPPE M., BOURKE J., EAGLE M., FROSK P., WROGEMANN K., GREENBERG C., et al. Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 2I. *Ann Neurol* 2004; 56 (5): 738-741.

[28] MOERMAN A., MANOUVRIER S. La myotonie de Steinert. Avril 1997, mise à jour juillet 2001. [consulté le 22 novembre 2010]. Disponible à partir de URL: <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-steinert.pdf>

[29] NARDIN R.A., JOHNS D.R. Mitochondrial dysfunction and neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2001; 24 (2): 170-191.

[30] VAN DER PLOEG A.T., REUSER A.J. Pompe's disease. *Lancet* 2008 ; 372 (9646): 1342-1353.

[31] MAIRE I., FROISSARD R. Glycogénose type 2. Juillet 2007. [consulté le 22 novembre 2010]. Disponible à partir de URL: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=365.0

[32] QUINLIVAN R., MARTINUZZI A., SCHOSER B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V) (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD003458.

[34] JUNGBLUTH H., WALLGREN-PETTERSSON C., LAPORTE J. Centronuclear (myotubular) myopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 25: 3-26.

[35] BRICE A. Ataxie de Friedreich. [consulté le 22 novembre 2010]. Disponible à partir de URL: <http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Friedreich-FRfrPro45.pdf>

[36] COSSEE M., DÜRR A., SCHMITT M., DAHL N., TROUILLAS P., ALLINSON P., et al. Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. *Ann Neurol* 1999; 45 (2): 200-206.

[37] RUSTIN P., VON KLEIST-RETZOW J.C., CHANTREL-GROUSSARD K., SIDI D. MUNNICH A., RÖTIG A. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet* 1999; 354 (9177): 477-479.

[38] HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS). Ostéodensitométrie [absorptiométrie osseuse] sur 2 sites, par méthode biphotonique. Juin 2006 : 105 p. Disponible à partir de URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteodensitometrie_rapport.pdf

[39] SOUBERBIELLE JC. Intérêt du dosage de la 25-OH D2/D3. *Biologiste infos* Janvier-Février 2007: 13. Disponible à URL : <http://www.biologiste-infos.eu/pdf/1171900646.pdf>

[40] CONTE-DEVOLX B., HENRY J.F. Traitement de l'hyperparathyroïdie primitive. *Médecine Thérapeutique Endocrinologie & Reproduction* 2000, Vol 2 (4) : 335-339.

[41] LARSON C.M., HENDERSON R.C. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 71-74.

[42] BIANCHI M.L., MAZZANTI A., GALBIATI E., SARAIFOGER S., DUBINI A., CORNELIO L., et al. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2003. 14:761-767.

[43] KHATRI I.A., CHAUDHRY U.S., SEIKALY M.G., BROWNE R.H., IANNACCONE S.T. Low Bone Mineral Density in Spinal Muscular Atrophy. *J Clin Neuromuscular Dis* 2008; 10 (1):11-17.

[44] VAN DEN BERG L., ZANDBERGEN A., VAN CAPELLE C., DE VRIES J., HOP W., VAN DEN HOUT J., et al. Low bone mass in Pompe disease. Muscular strength as a predictor of bone mineral density. *Bone* 2010; 47: 643-649.

[45] RODRIGUEZ J.R, CASTILLO J., LEIRA R., PARDO J., LEMA M., NOYA M. Bone anomalies in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand* 1991; 83: 360-363.

[46] CLARK E.M., NESS A.R., BISHOP N.J., TOBIAS J. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2006;21: 1489–95.

[47] QUINLIVAN R., ROPER H., DAVIE M., SHAW N.J., MCDONAGH J., BUSHBY K. Osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy; its prevalence, treatment and prevention. *Neuromuscular Disorders* 2005; 15: 72-79.

[48] WAGUESPACK S.G., HUI S.L, DIMEGLIO L.A, ECONS M.J. Autosomal dominant osteopetrosis : clinical severity and natural history of 94 subjects with a chloride channel 7 gene mutation. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (3): 771-778.

[49] IULIANO-BURNS S., SAXON L., NAUGHTON G., GIBBONS K., BASS S.L. Regional specificity of exercise and calcium during skeletal growth in girls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18: 156–62.

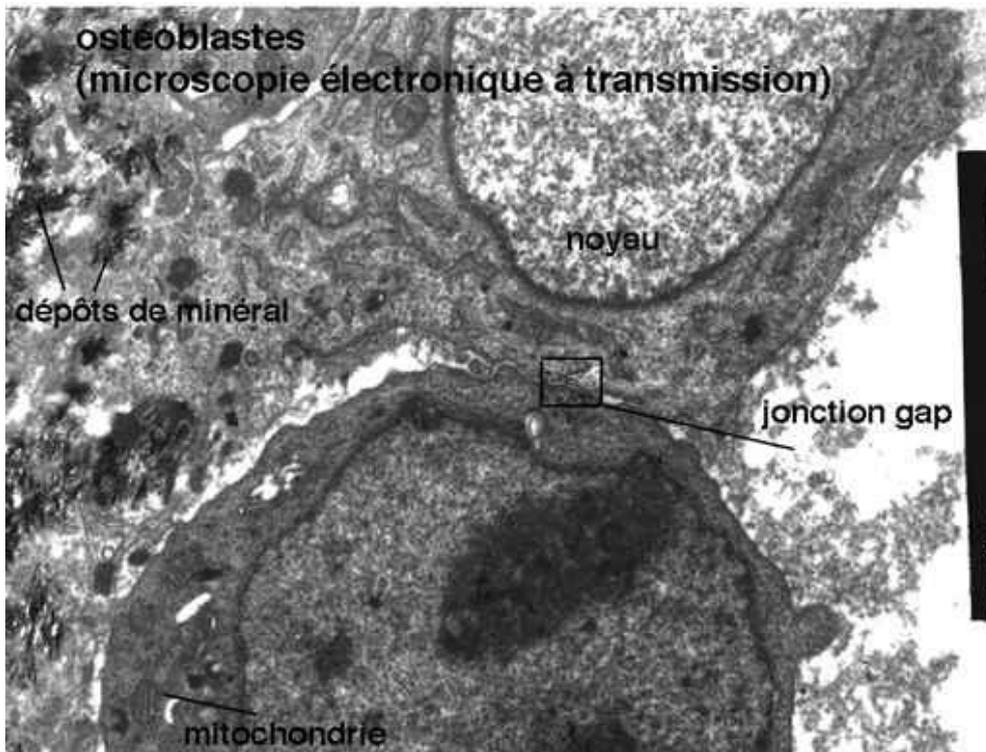
[50] DAWSON-HUGUES B., HEANEY R.P, HOLICK M.F., LIPS P., MEUNIER P.J., VIETH R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16: 713– 6.

[51] CHAN G.M, HOFFMAN K., Mc MURRY M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. *J Pediatr* 1995; 126 (4): 551-556.

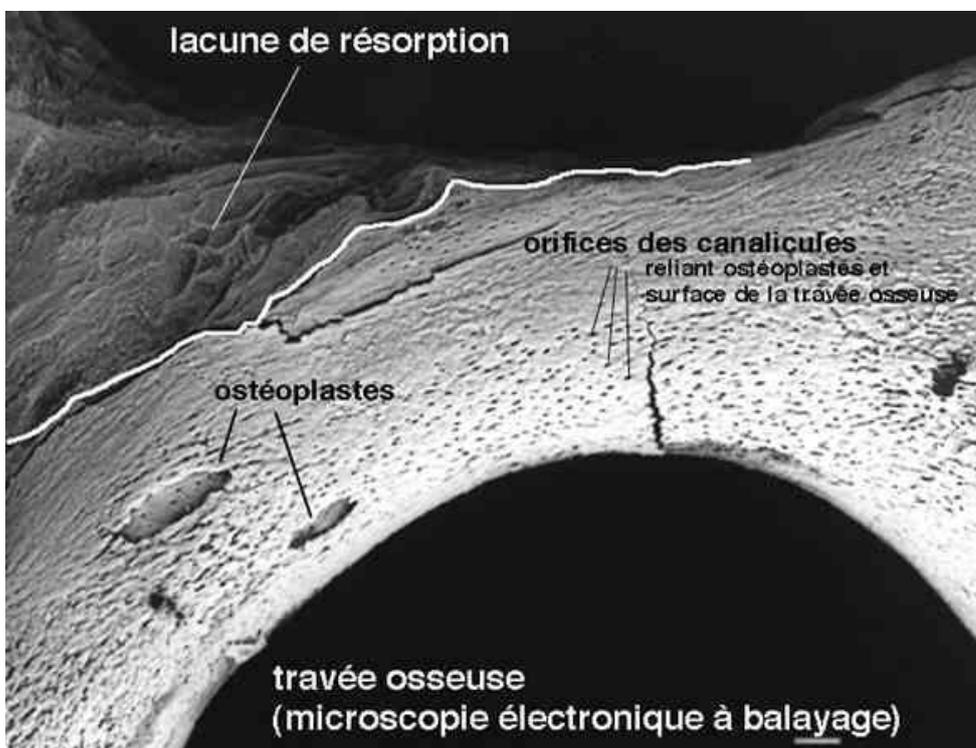
[52] CADOGAN J., EASTELL R., JONES L., BARKER M.E. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomized, controlled intervention trial. *Br Med J* 1997; 315: 1255-1260.

[53] LAFAGE – PROUST M.H. Le tissu osseux. Données morphologiques. 6 septembre 2001. [consulté le 22 novembre 2010]. Disponible à partir de URL: <http://dossier.univ-st-etienne.fr/lbto/www/tissu-osseux/chapitres/3morfo.htm>.

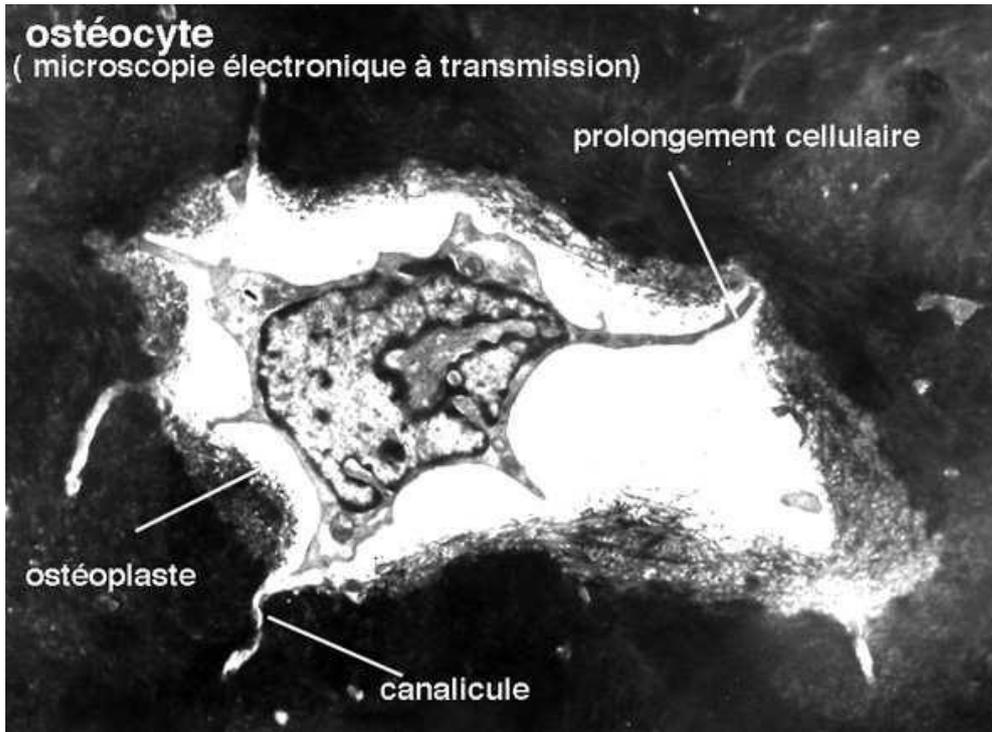
ANNEXES



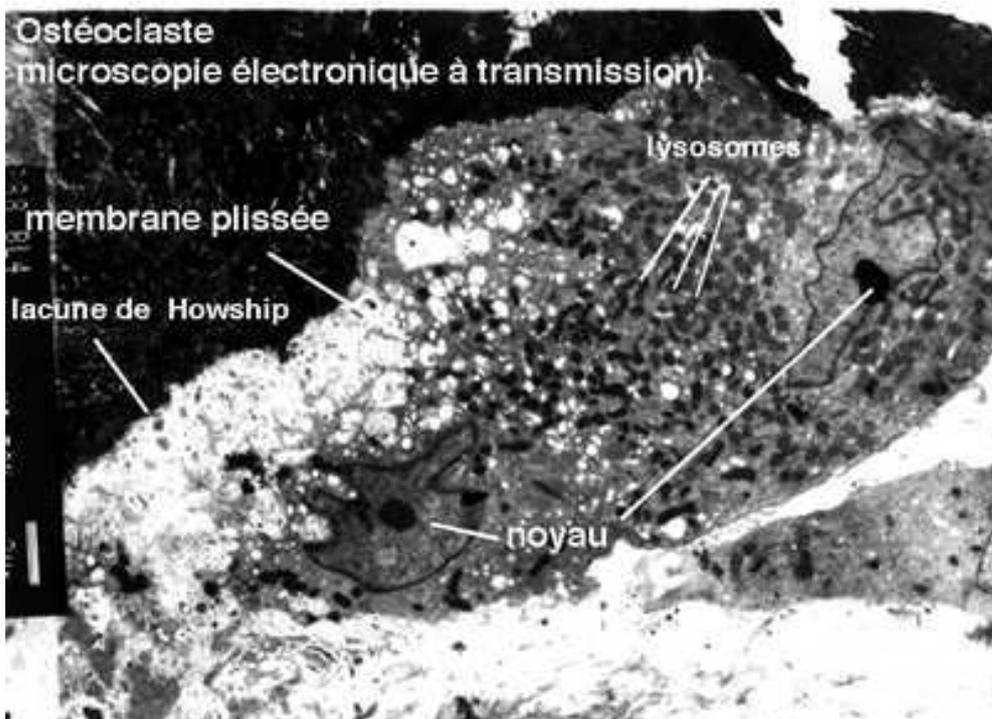
ANNEXE 1 [53].



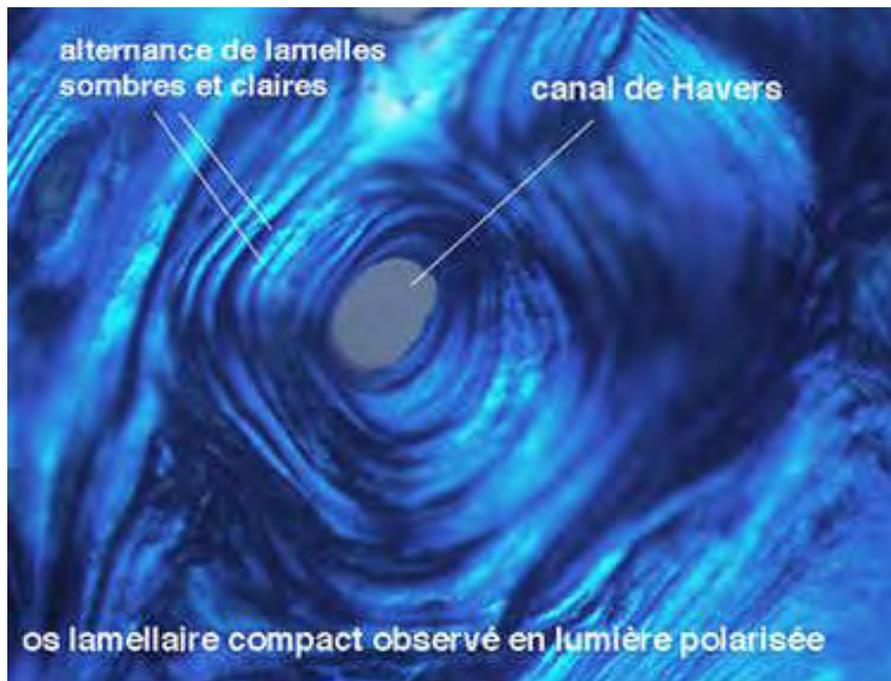
ANNEXE 2 [53]



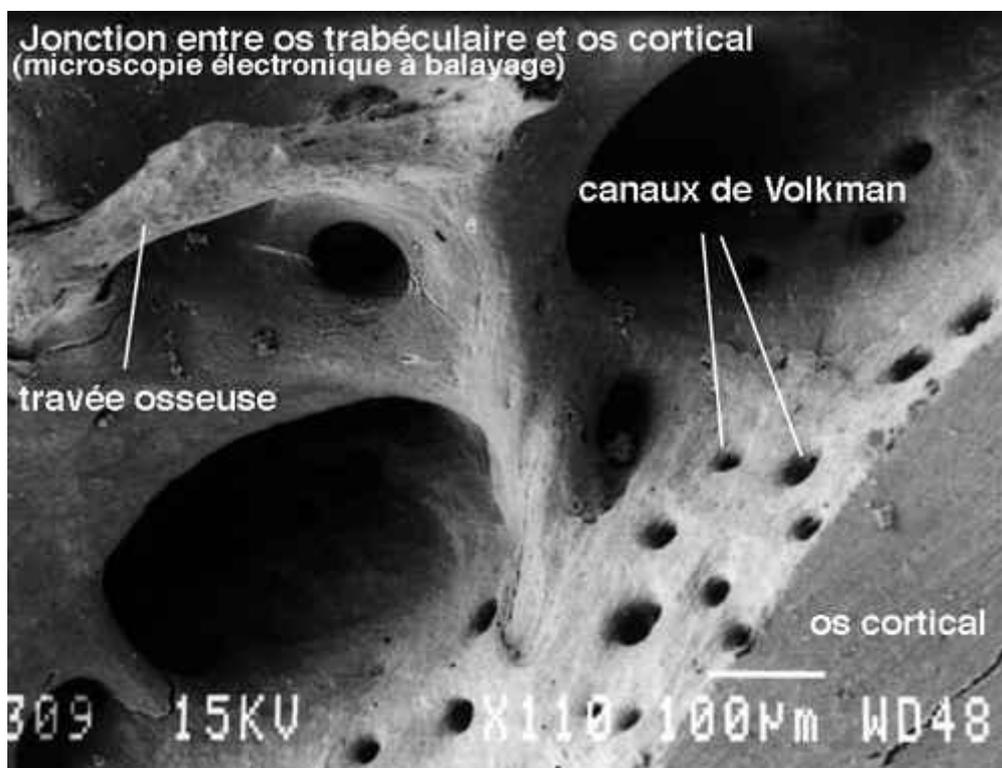
ANNEXE 3 [53]



ANNEXE 4 [53]



ANNEXE 5 [53]



ANNEXE 6 [53]

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CMO: Contenu Minéral Osseux

DEXA : Dual Energy X-ray Absorptiometry

DMB : Dystrophie Musculaire de Becker

DMD : Dystrophie Musculaire de Duchenne

DMO : Densité Minérale Osseuse

FSH: Facio-Scapulo-Humérale

GH : Growth Hormone

LGD: Limb Girdle Dystrophy

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PINP: Propeptide N-terminal du procollagène de type I

PICP : Propeptide C-terminal du procollagène de type I

PTH: Parathormone

25-OH vitamine D: 25-hydroxyvitamine D

VU

NANCY, le 20/01/2011

Le Président de Thèse

NANCY, le 21/01/2011

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. KAMINSKY

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/3528

NANCY, le 27/01/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RÉSUMÉ :

INTRODUCTION : La réduction de mobilité et l'atrophie musculaire chez les patients handicapés moteur sont des facteurs de risque d'ostéopénie. Le déficit moteur entraîne un risque de chute et de fracture, mais aussi une limitation des sorties et donc de l'exposition solaire avec risque de déficit en vitamine D. Notre travail avait pour objectifs l'étude de la densité minérale osseuse et de la concentration sérique de vitamine D chez des patients adultes handicapés moteurs.

MATERIEL ET METHODES : 108 patients myopathes âgés de plus de 18 ans ont été étudiés par une densitométrie osseuse (DEXA) sur 2 sites, lombaire (os trabéculaire) et au col fémoral (os cortical). Les dosages de vitamine D ont été réalisés chez 87 patients. L'ostéopénie était définie par un T-score ou Z-score compris entre -1 et -2.5.

RÉSULTATS : 20.4 % des patients avaient une ostéopénie trabéculaire et 36.3 % une ostéopénie corticale, d'autant plus fréquente et profonde que l'atteinte musculaire était sévère. L'ostéopénie était corrélée également à la topographie du déficit musculaire. Une hyperdensité osseuse trabéculaire était mise en évidence dans la dystrophie myotonique. 93.8 % des patients avaient une hypovitaminose D, profonde dans 53.4 % des cas.

CONCLUSION : La recherche d'une ostéopénie et d'une carence en vitamine D est indispensable chez les patients handicapés moteurs. La supplémentation vitaminocalcique constitue le traitement de choix en raison du risque de chutes et de fractures. La dystrophie myotonique se caractérise par une hyperdensité trabéculaire.

OSTEOPENIA IN ADULTS WITH MOTOR DISABILITY

THÈSE: MÉDECINE GÉNÉRALE – 2011

MOTS-CLEFS: Ostéopénie ; Handicap moteur ; Myopathies ; Vitamine D ; Densitométrie osseuse ; Médecine générale.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-1
Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex