



HAL
open science

Évaluation scanographique osseuse morphologique et du coefficient d'atténuation de la première vertèbre lombaire au seuil fracturaire de 145 UH dans une population de 70 patients atteints de sclérodermie

Marine Fauny

► To cite this version:

Marine Fauny. Évaluation scanographique osseuse morphologique et du coefficient d'atténuation de la première vertèbre lombaire au seuil fracturaire de 145 UH dans une population de 70 patients atteints de sclérodermie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932196

HAL Id: hal-01932196

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932196>

Submitted on 23 Nov 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-thesesexercice-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>

2017

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée en Rhumatologie

par

Marine FAUNY

Le 13 décembre 2017

Évaluation scanographique osseuse morphologique et du coefficient d'atténuation de la première vertèbre lombaire au seuil fracturaire de 145 UH dans une population de 70 patients atteints de sclérodémie

Membres du jury:

Présidente: Madame le Professeur CHARY-VALCKENAERE Isabelle

Juges: Monsieur le Professeur LOEUILLE Damien (directeur de thèse)

Madame le Professeur ALBUISSON Eliane

Monsieur le Professeur WERYHA Georges

Madame le Docteur BAUER Elodie

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER -
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE -
Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER -
Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude
HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT -
Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre
LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves
MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre
NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François
PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel
RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-
BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT -
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre
VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeure Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

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

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

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

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

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

Professeure Marie MACHOUART

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

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

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*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

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

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

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

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

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

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-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

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

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

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

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

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

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

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

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)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

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

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

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

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

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

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

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

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)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

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

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

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

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

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

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

Docteure Anne DEBOURGOGNE

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

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

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

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

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

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

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

Docteur Antoine KIMMOUN

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

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

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

Docteur Nicolas GIRERD

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

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

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

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

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

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

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

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

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre **Maître et Présidente de thèse**,

Madame le Professeur CHARY-VALCKENAERE

Professeur de Rhumatologie et chef de service,

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger notre travail.

Nous vous remercions de nous avoir fait partager vos connaissances tant sur le plan clinique que sur celui de l'imagerie. Nous vous sommes reconnaissants de la qualité de votre enseignement, de l'intérêt que vous portez à l'amélioration de nos travaux de présentations écrites, orales et de nous pousser à donner le meilleur de nous-mêmes.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A notre **Maître et Directeur de thèse,**

Monsieur le Professeur LOEUILLE
Professeur de Rhumatologie,

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail après l'avoir dirigé.

C'est un plaisir de travailler à vos côtés car vous êtes passionné et vous nous transmettez votre motivation pour la recherche. Nous avons apprécié votre générosité, votre humanité, votre simplicité et votre disponibilité (que ce soit pour ce travail de thèse mais également tout au long de ce cursus). Nous vous remercions pour le temps que vous nous avez octroyé afin de nous guider dans nos choix.

Nous aurions apprécié une rencontre dans d'autres circonstances mais nous vous sommes très reconnaissants pour votre investissement, votre écoute, vos encouragements et votre soutien à toute épreuve. Nous vous remercions également pour votre patience, votre compréhension envers nos doutes et hésitations !

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre très sincère reconnaissance.

A notre Maître et juge,

Madame le Professeur ALBUISSON,
Professeur de Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication,

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail, de votre professionnalisme et votre patience pour nous expliquer les statistiques en complément précieux des cours dont nous avons bénéficiés durant nos premières années de médecine.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur WERYHA,

Professeur d'Endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques et gynécologie médicale,

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail, de la qualité pédagogique de vos interventions tout au long de nos études.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre juge,

Madame le Docteur BAUER,
Docteur en Rhumatologie,

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail, de votre soutien et votre collaboration tout au long de celui-ci.

Nous avons apprécié votre dynamisme, votre enthousiasme. C'est un plaisir de travailler avec vous dans la bonne humeur !

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A nos maîtres d'internat :

Monsieur le Docteur	Stéphane RUCK
Monsieur le Docteur	Bernard HUTTIN
Madame le Docteur	Sylvie GUILLAUME
Monsieur le Professeur	Jean PAYSANT

Et leurs collaborateurs,

Notamment Raffik DIAB, Alexandrine LARUE, Nicolas CARPENTIER, François FASEKAS, Sébastien DELASSAUX, Claire VELLY-POUTEAU, Marie-Dominique PEDUZZI, Cécile FRENAY, Baptiste CLAUDON, Ange DATIE ...

Et toutes les **équipes administratives, paramédicales et médicales** des services d'oncologie, de soins palliatifs, de neurologie et de rééducation du centre hospitalier Emile Durkheim d'Epinal, de l'IRR de Nancy et du service de rhumatologie du CHU de Nancy.

Une dédicace toute particulière aux personnes (IDE, AS, secrétaires...Adeline, Elsa, Chantale, Véronique, Emilie...) qui sont devenues des amies, des confidentes et qui m'ont permis de passer des caps parfois difficiles, éprouvants émotionnellement comme surmonter les débuts de l'internat avec la confrontation directe à la maladie, au désespoir, à la mort, tout particulièrement lors de mon premier semestre en oncologie ! Merci pour votre soutien, vos mots, vos attentions !

A mes **co-internes** (de rhumato: Julia, Camille, Marie, Edem, Oriane, Nicolas, Julien, Alexandra, Sarah, Manon, Stéphane, Gaëlle, Benjamin, Pierre et de navarre : Morgane, Chaffic, Youssef...) **et mes chefs de clinique :**

Tous particulièrement à Julian qui a été à mes côtés durant une année complète de rhumatologie au CHU ! Je te remercie pour ton soutien indéfectible, ta disponibilité ainsi que ton partage sans limite de tes connaissances afin que je progresse dans cette spécialité.

A Remy pour sa légendaire pédagogie. A Carole. A Sophie pour sa gentillesse, son soutien et ses conseils.

A M. MAIRE Thierry, technicien DXA, pour son aide précieuse dans l'exploitation des DXA réalisées au CHU.

Aux amis de « galère » qui ont apporté de la bonne humeur durant les cours! A Anne, Doriane, Laura, Alex pour leur soutien et tous les bons moments de partage et de joie malgré la charge de travail !

A Xavier pour m'avoir réappris à me détendre, occuper les moments de repos et profiter à fond du moment présent ! Merci pour toutes les découvertes qui ont fait de la période de transition externat-internat un pur moment de bonheur et de ré-oxygénation ! Merci de m'avoir réappris la vraie vie à la sortie des ECN, celle où on ne bosse pas 7j/7 et 15h/24 ! Et merci pour la suite, pour le soutien qui résiste à toute épreuve, que ça soit sur le plan professionnel ou pour les épreuves de la vie, toutes tes petites attentions, ta gentillesse, ton écoute, ta tendresse, ta patience ainsi que ta compréhension... J'adore notre complicité! J'apprécie beaucoup ton souci constant de me rendre heureuse, ce que tu réussis à merveille. Bref Je t'aime de tout mon cœur !

A mes parents qui m'ont soutenue et supportée depuis le tout début sans jamais faillir ! Sans eux je ne serais jamais arrivée là où j'en suis ! C'est avec beaucoup d'émotions que j'écris ce paragraphe...

Toujours présents dans ces moments difficiles que peuvent être les études médicales mais aussi la vie. Vous m'avez toujours encouragée, réconfortée, félicitée sans faille, dans les moments les plus joyeux comme les plus difficiles, que ça soit dans la vie professionnelle ou dans la vie privée.

A ma maman, qui est toujours là pour me conseiller et me soutenir, attentive, à l'écoute et intuitive. Merci pour tout l'amour que tu me donnes. Je ne suis jamais très expressive mais sache que je n'en pense pas moins !

A mon père, merci pour ces moments de détente proposés depuis le début (acceptés ou parfois forcés mais toujours à bon escient !). Je sais par des sources sûres, combien tu peux être fier de moi... J'espère être à la hauteur de tes espérances ! Et sache que ça me touche énormément !

A mes parents, merci pour tout ! Je vous aime !!! Très fort et sincèrement !

A mon frère pour sa légèreté, sa façon de toujours positiver, son optimisme qui a eu sur moi un effet anxiolytique.

A Claire également, pour sa douceur, sa délicatesse.

Merci à tous les deux pour ces invitations que j'ai trop souvent déclinées pour travailler... Je ne vous aurai pas assez pas assez vus durant toutes ces études...

A ma famille (grand-mères toujours fières de leur petite-fille, Noël ou tonton Nono, Hélène...) pour ses encouragements et sa compréhension ! Même à distance les petites intentions comptent beaucoup !

A ma belle-famille (tout particulièrement Patricia, François, Marie Odile, Friedrich, les Bretons ainsi que Monique, Laurent... pour les sorties ou vacances) pour son soutien tout au long de ces études et pour tous les moments de détente !

A Pierre pour son soutien et surtout pour les week-ends ou vacances en totale coupure avec le monde médical et le travail !

A celles et ceux, qui de près ou de loin m'ont soutenue dans cette rude épreuve que sont les études de médecine, la rédaction d'un travail de thèse et au final l'accession au grade de Docteur en Médecine.

Il est rare de pouvoir avoir une occasion d'exprimer ce que l'on pense au fond de soi et qu'on n'ose pas forcément dire... Les remerciements de début de thèse en sont une, alors j'en profite pour dire ce que je pense depuis de nombreuses années ! Ces quelques mots, pas forcément faciles à trouver pour qu'ils soient justes et correspondent exactement à ma pensée et transmettent mes émotions, sortent réellement du cœur ! J'espère que vous verrez dans la citation de votre nom en début de cette thèse qui est un événement marquant très important dans la vie d'un médecin, une reconnaissance éternelle de ma part pour votre implication dans ma formation professionnelle et dans ma vie personnelle!

<3

SERMENT

« **A**u 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 MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	19
1^{ÈRE} PARTIE : MISE AU POINT	21
LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE.....	21
L'OSTEOPOROSE	36
OSTEOPOROSE ET SCLERODERMIE	48
BIBLIOGRAPHIE.....	49
2ÈME PARTIE: ETUDE PERSONNELLE.....	54
RÉSUMÉ.....	55
INTRODUCTION.....	57
PATIENTS ET MÉTHODE.....	59
RÉSULTATS	63
DISCUSSION.....	73
CONCLUSION	77
CONFLIT D'INTÉRÊT	78
MATÉRIEL COMPLÉMENTAIRE	79
BIBLIOGRAPHIE	82
3ÈME PARTIE: PERSPECTIVES	85

ABRÉVIATIONS

AAN: Anticorps Anti-Nucléaire

ACR/EULAR: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism

ARN: Acide Ribonucléique

BMPs: Bone Morphogenetic Proteins

C7 : 7^{ème} vertèbre cervicale

CAS-L1: Coefficient d'Atténuation Scanographique de la première vertèbre lombaire (L1)

CF: Chabot François

CHAID: Chi-square automatic interaction detection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRP : Protéine C Réactive

CSP: Cellules Souches Périphériques

CTGF : Connective Tissue Growth factor

DL : Damien Loeuille

DLCO/VA: Coefficient de diffusion du CO (diffusion libre du CO/volume alvéolaire)

DM: Damien Mandry

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

DMO : Densité Minérale Osseuse

DS: Déviation standard, écart-type

DXA: Dual Energy X-Ray ou absorptiométrie biphotonique aux rayons X

EFR: Explorations fonctionnelles Respiratoires

FGF: Facteur de croissance des Fibroblastes

FRAX: Fracture Risk Assessment

FRO: Formes réactives de l'oxygène

FV: Fracture Vertébrale

HRCT: High Resolution Computed Tomography

HTA: Hypertension Artérielle

HTAP: Hypertension Artérielle Pulmonaire

IC 95%: Intervalle de Confiance à 95%

ICC : Coefficient de Corrélation Intra-classe

IGF: Insuline Like Growth Factor

IL: Interleukine

IMC: Indice de Masse Corporelle
IQR : Intervalle Inter Quartile
JPC: Julia PERRIER-CORNET
L1/L2: 1^{ère} et 2^{ème} vertèbres lombaires
M-CSF: Macrophage Colony Stimulating Factor
MF: Marine FAUNY
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune
PID: Pneumopathie Infiltrante Diffuse
PINS: Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique
PTH: Hormone Para-Thyroïdienne
PTHrP: Parathormone related protein
RANKL / RANK / OPG: Receptor Activator of nuclear kappa-B ligand / Receptor Activator of nuclear kappa-B / Ostéoprotégérine
RGO: Reflux Gastro-Œsophagien
ROI: Région d'intérêt (Region Of Interest)
S1 : 1^{ère} vertèbre sacrée
ScS: Sclérodémie systémique
Se : Sensibilité
Sp : Spécificité
T6/T8/T10/T11 : 6^{ème}, 8^{ème}, 10^{ème} et 11^{ème} vertèbres thoraciques
TAP: Thoraco-Abdomino-Pelvien
TBS: Trabecular Bone Score
TGF-β: Transforming Growth factor β
TNF: Tumor Necrosis Factor
UH: Unité Hounsfield
VFA: Vertebral Fracture Assessment
VS: Vitesse de Sédimentation

1^{ÈRE} PARTIE : MISE AU POINT

LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

I. DEFINITION

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune, multi systémique rare et grave touchant les tissus conjonctifs. Elle associe des anomalies de la microcirculation (vasospasme) et une accumulation de collagène engendrant une fibrose et une oblitération vasculaire touchant principalement la peau, le poumon, le cœur et l'appareil digestif [1,2]. L'origine étymologique du mot sclérodermie vient de la conjonction de deux termes grecques: σκλήρωσις (sclérosis) qui signifie «durcissement» et δέρμα (derma) «la peau» [3].

La ScS est caractérisée par une extrême diversité dans son expression clinique et son pronostic. Elle peut se compliquer par des manifestations viscérales (atteintes interstitielles pulmonaires, cardiaques, gastro-intestinales ou rénales) ou d'hypertension artérielle pulmonaire.

Il existe deux formes principales de ScS [4]: la forme cutanée diffuse et la forme cutanée limitée (atteinte de la peau du visage et des extrémités des membres, en aval des coudes et des genoux). Une troisième forme appelée sclérose systémique limitée ou sclérodermie systémique sine scleroderma a également été observée.

II. EPIDEMIOLOGIE [1,3]

La prévalence varie de 30 à 240 cas par million d'habitants. En France, elle est estimée entre 6000 et 8000 patients (158/millions d'habitants). La description de foyers sporadiques de plus forte prévalence (Amérique du Nord, Australie) suggère le rôle de facteurs environnementaux. A l'inverse, en Asie la prévalence semble être moindre.

Cette maladie peut survenir à tout âge mais se déclare préférentiellement entre 45 et 64 ans et touche plus souvent les femmes (1 homme pour 3 à 8 femmes).

III. PHYSIOPATHOLOGIE [1,2,4,5,6,7]

La physiopathologie de la sclérodermie systémique reste mal élucidée, elle est multifactorielle: sur un terrain génétiquement prédisposé interviendraient des facteurs environnementaux ou professionnels ayant un rôle déclenchant, mais une cascade d'événements extrinsèques et intrinsèques semble nécessaire à son initiation et à son maintien. L'imputabilité de la silice est actuellement reconnue au tableau 25 bis des maladies professionnelles. Les solvants, comme d'autres toxiques (silicone, résines époxy, fumées de soudage), sont incriminés dans plusieurs études cas-témoins [8,9,10,11,12] mais les données actuelles ne permettent pas de conclure formellement à leur imputabilité. Ces constatations incitent donc à un renforcement de la vigilance en milieu professionnel avec la mise en place de mesures de prévention et d'un suivi plus strict des professionnels exposés.

Les lésions de fibrose et l'hyperactivité vasculaire mises en évidence dans la sclérodermie sont dues à un dysfonctionnement des cellules endothéliales, des fibroblastes et des lymphocytes associé à une extravasation de cellules inflammatoires. Tous ces phénomènes engendrent une surproduction de matrice extracellulaire par les fibroblastes et sont entretenus par la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

Tout d'abord, il existe un **dysfonctionnement des fibroblastes** à l'origine d'une **fibrose** par accumulation de **collagène**. Les fibroblastes, sous la dépendance de facteurs de croissance, engendreraient une **synthèse excessive de constituants de la matrice extracellulaire** (collagène de type IV, protéoglycanes, fibronectine) et de **protéines inhibant**

la dégradation de cette matrice (les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases 3). Il existe alors une activation incontrôlée de la voie du *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β), une synthèse excessive de *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF) et de radicaux libres, un échappement ou une résistance au phénomène d'apoptose des fibroblastes ainsi qu'une synthèse de cytokines pro-inflammatoires qui entretiennent ces anomalies. Ce sont des fibroblastes transformés en myo-fibroblastes qui sont à l'origine de cette synthèse anarchique de collagène.

Ces dysfonctionnements ne semblent pas limités aux zones de sclérose.

Ensuite, un **dysfonctionnement des cellules endothéliales** est à l'origine de l'**atteinte vasculaire**. Les lésions précoces de l'endothélium sont caractérisées par un remaniement des parois artériolaires (prolifération des cellules de l'intima, hypertrophie de la média et fibrose de l'adventice) engendrant un **rétrécissement de la lumière artériolaire** et donc une **ischémie en aval**. On retrouve également une **perméabilité** et une **vaso-réactivité** accrue.

Une synthèse excessive d'endothéline (vasoconstricteur puissant) stimule la production de collagène et la prolifération des fibroblastes à l'origine d'ischémies distales et d'HTAP par anomalie de régulation du tonus vasculaire. Ces dysfonctionnements ont pour conséquence un recrutement de cellules inflammatoires à l'origine d'une micro-angiopathie thrombotique, un défaut d'angiogenèse et une apoptose précoce. C'est l'incapacité de l'organisme à réparer ces dommages ou à réduire l'inflammation qui entretient le processus de fibrose et est à l'origine du remodelage vasculaire.

On retrouve également un **dysfonctionnement du système immunitaire**, que ce soit concernant l'**immunité cellulaire** (lymphocytes T avec synthèse de TGF-β), l'**immunité humorale** (présence d'auto-anticorps, lymphocytes B anormalement activés) ou encore

l'immunité innée (extravasation d'un infiltrat inflammatoire constitué de **monocytes, macrophages et mastocytes** vers le derme et libération par les mastocytes d'IL-4 et d'histamine favorisant la fibrose).

Récemment, plusieurs travaux ont mis en évidence des formes réactives de l'oxygène (FRO) qui pourraient jouer un rôle essentiel dans le déclenchement et la progression de la maladie. Certaines avancées récentes dans la compréhension de la pathogénie de la sclérodémie systémique ouvrent des voies thérapeutiques nouvelles.

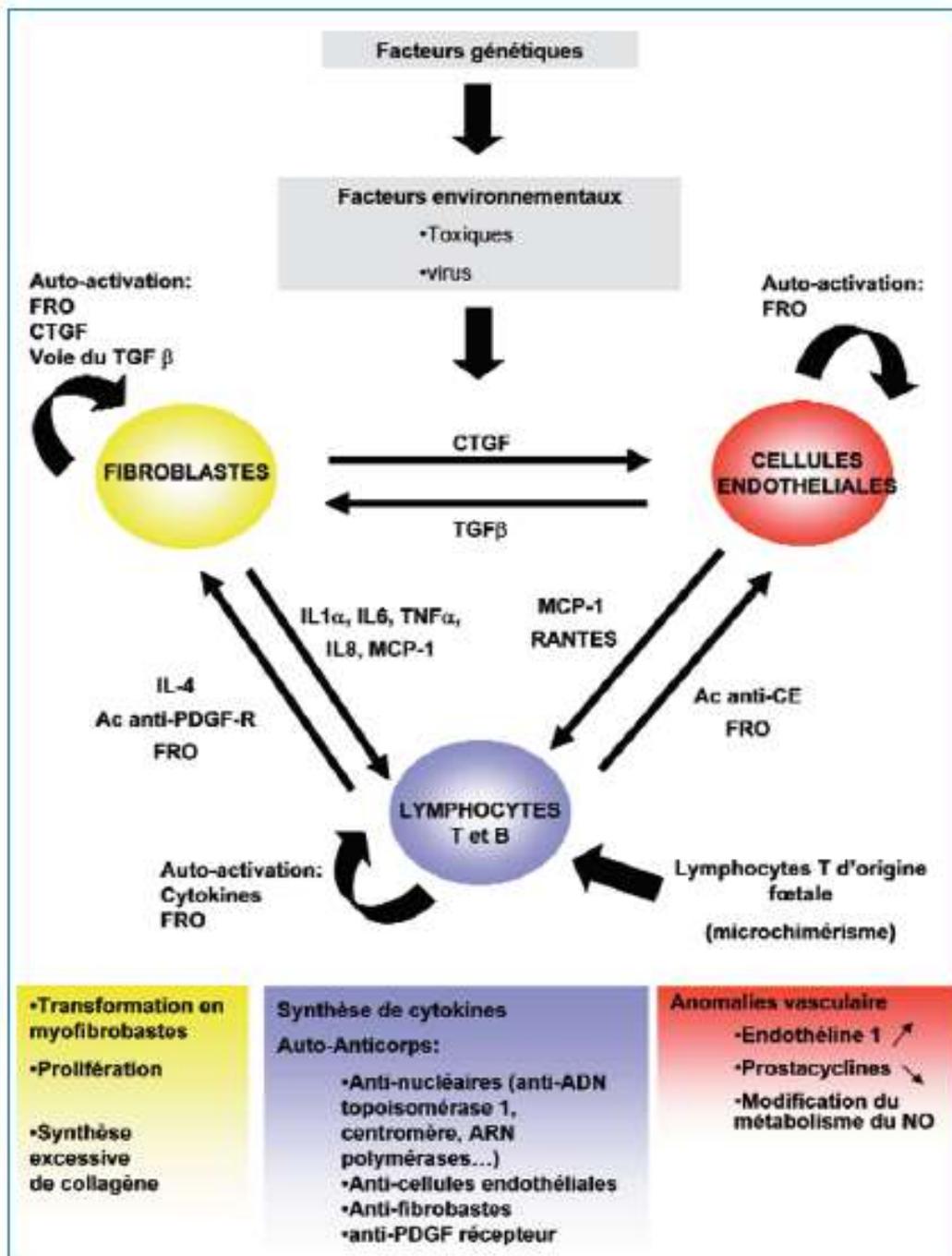


Figure 1 : Interactions entre fibroblastes, cellules endothéliales (CE) et lymphocytes

Ac Anti-CE: Anticorps anti cellules endothéliales. AC Anti-PDGF-R : anticorps anti Récepteur- Platelet Derived Growth Factor. CTGF : Connective Tissue Growth Factor. FRO : Formes réactives de l'Oxygène. IL-. : Interleukine. MCP : Macrophage Chemoattractant protein. NO: monoxide d'azote. RANTES : Regulated on Activation, normal T cell Expressed and Secreted. TGF β : Transforming Growth Factor β

IV. DESCRIPTION CLINIQUE [3,13,14]

ATTEINTE CUTANEE

- ✓ Le **phénomène de Raynaud** est souvent le premier signe de la maladie. Il précède habituellement de quelques mois voire plusieurs années les autres symptômes. Il est présent dans plus de 95% des cas. Il est dû à une vasoconstriction des vaisseaux des extrémités lorsqu'elles sont exposées au froid et est caractérisé par la succession de trois phases : blanche, bleue puis rouge. Il est le plus souvent bilatéral et peut toucher les pieds, les oreilles, le nez ou la langue. Il peut également se compliquer d'ulcères digitaux voire de gangrène digitale en cas d'ischémie pulpaire prolongée. C'est la première expression de l'atteinte vasculaire endothéliale.

- ✓ La **sclérose cutanée** prédomine initialement aux extrémités (acrosclérose, sclérodactylie). Dans la forme cutanée limitée, cette atteinte est limitée aux mains, visage, pieds et avant-bras alors que dans la forme cutanée diffuse, elle se généralise rapidement. Elle correspond à une infiltration cutanée scléreuse avec un aspect boudiné des doigts pouvant être à l'origine d'un flessum irréductible (signe de la prière). Elle s'évalue à l'aide du **score de Rodnan modifié** qui constitue un élément pronostique [15].

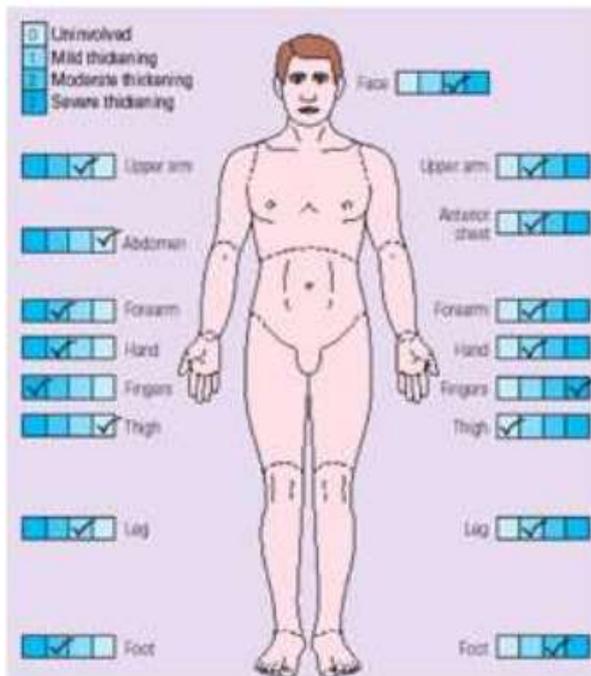


Figure 2 : Score de Rodnan modifié



Figure 3 : Signe de la prière [16]

- ✓ Les **cicatrices pulpaire**s « **pitting scare** » apparaissent dans les suites des ulcérations.
- ✓ Des **télangiectasies** peuvent être mises en évidence sur les mains, le visage et le décolleté. Elles témoignent d'une prolifération anarchique des cellules endothéliales.
- ✓ La **calcinose** (calcifications sous cutanées, nodules mobiles sur les plans profonds mais adhérents à la peau) est fréquente et touche préférentiellement les extrémités digitales. Ces lésions peuvent se fistuliser à la peau et être à l'origine d'ulcères digitaux.
- ✓ Des **troubles pigmentaires** à type de mélanodermie ou de dépigmentation peuvent aussi être rencontrés.

ATTEINTE SYSTEMIQUE

- ✓ Les manifestations **pulmonaires** telles que la **pneumopathie infiltrante diffuse** peuvent compliquer les sclérodermies systémiques. A l'examen clinique on retrouvera

des râles crépitants aux bases, une dyspnée d'effort, une toux sèche. Les radiographies pourront être normales ou mettre en évidence un syndrome interstitiel. L'examen le plus précis sera le scanner thoracique en coupes fines qui permettra de faire la différence entre une PINS (Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique) et une PIC (Pneumopathie Interstitielle Commune) [17,18,19,20]. Un aspect de rayon de miel ou de verre dépoli pourra être observé, de même que des bronchectasies ou des réticulations. Les EFR, utilisés en dépistage, mettent, quant à eux, en évidence un syndrome restrictif (diminution de la capacité pulmonaire totale < 80%, diminution de la capacité vitale forcée < 75%) ainsi qu'une altération du transfert du monoxyde de carbone (DLCO < 80%).

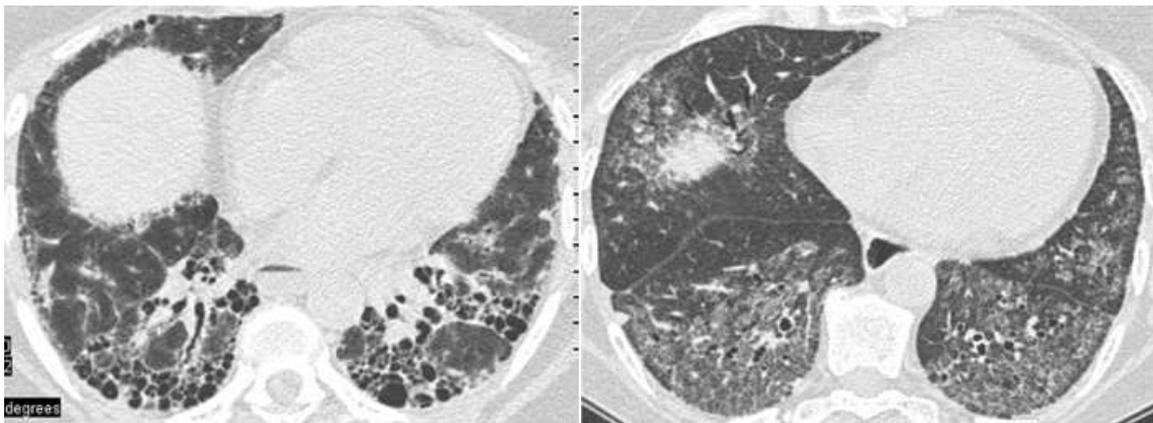


Figure 4 : HRCT (High resolution computed tomography) Pneumopathie interstitielle diffuse

- ✓ Les manifestations **cardiaques** sont fréquentes, souvent asymptomatiques mais peuvent engager le pronostic vital. On retrouve des troubles de la conduction ou du rythme, une atteinte péricardique ou endocardique, une myocardiopathie fibrosante ou des cardiopathies secondaires aux atteintes pulmonaire (HTAP [21]) et rénale.

- ✓ Les manifestations **vasculaires** sont bien connues en ce qui concerne l'atteinte microvasculaire. La macro angiopathie, quant à elle, est suspectée dans certaines études [22,23]. L'inflammation associée à la dysfonction endothéliale pourrait être impliquée dans l'initiation ou l'aggravation de l'athérosclérose.
- ✓ L'**HTAP** (Hypertension Artérielle Pulmonaire) est le plus souvent révélée par une dyspnée et a un pronostic dramatique. Elle survient dans 8 à 12% des sclérodermies systémiques. Les autres symptômes sont une asthénie inhabituelle, un éclat du B2 au foyer pulmonaire puis des douleurs thoraciques angineuses, des lipothymies voire des syncopes d'effort. Sa recherche systématique doit être envisagée avec la réalisation d'un écho-doppler cardiaque annuel chez tout patient sclérodermique symptomatique. La confirmation du diagnostic se fera à l'aide du cathétérisme cardiaque droit.
- ✓ Les manifestations **rénales** regroupent une protéinurie, une HTA maligne, une anémie hémolytique micro-angiopathique.
L'atteinte la plus redoutée est la **crise rénale aigüe sclérodermique** qui est due à un épaississement de l'intima des vaisseaux de petits et moyens calibres du parenchyme rénal, secondaire à la prolifération de myofibroblastes. Le risque est majoré en cas d'atteinte diffuse évoluant depuis moins de 4 ans, de présence d'anticorps antinucléaire anti ARN polymérase de type III, de corticothérapie avec une posologie supérieure à 15 mg/j [24].
- ✓ Les manifestations **digestives** sont très fréquentes, parfois peu symptomatiques et peuvent toucher l'ensemble du tube digestif. Elles sont dues à une neuropathie secondaire à la micro-angiopathie. On aura tout d'abord un reflux gastro œsophagien dû à un défaut de péristaltisme (pouvant aller jusqu'à l'atonie) associé à une béance sphinctérienne. L'atteinte plus distale, avec une parésie de l'ensemble du tube digestif,

peut être à l'origine de pullulation microbienne voir de syndrome pseudo-occlusif. On peut également retrouver des télangiectasies digestives pouvant engendrer des hémorragies extériorisées.

Le scanner met en évidence une béance de l'œsophage tandis que la fibroscopie digestive haute recherchera plus particulièrement les complications du RGO (ulcérations, sténose...)

- ✓ Les manifestations **rhumatologiques** [25,26,27,28,29,30] sont retrouvées à la fois dans les formes diffuses et limitées.

L'atteinte des mains est la plus fréquente et est à l'origine d'un handicap majeur, avec des atteintes tendineuses, articulaires ainsi que des rétractions cutanées irréductibles.

On peut également retrouver une polyarthrite symétrique périphérique parfois érosive, destructrice avec le plus souvent peu de signes objectifs (téno-synovite ou synovite), une ostéoporose ou une déminéralisation osseuse (23%), une acro-ostéolyse (29 à 80%), des ostéonécroses ischémiques multifocales (hanches et chevilles) ou des crissements tendineux.

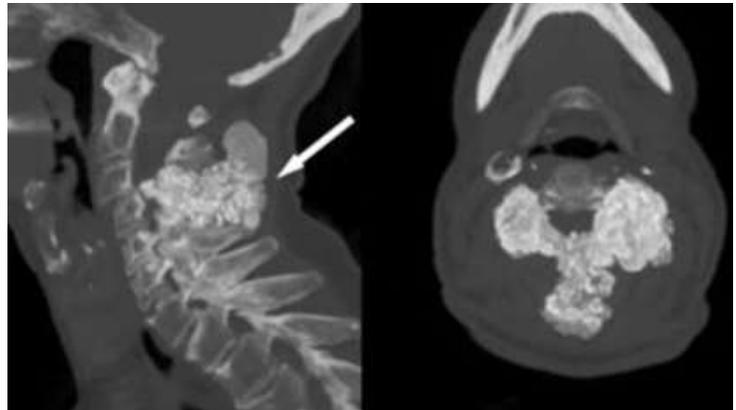
L'atteinte radiographique comprend la résorption des houppes phalangiennes, la calcinose, les érosions ou la déminéralisation osseuse. En cas d'érosions, il faut à tout prix éliminer le diagnostic différentiel de polyarthrite rhumatoïde (avec syndrome de chevauchement).

La calcinose correspond à des dépôts de sels calciques dans les tissus, le plus souvent d'hydroxyapatite de calcium. Elle concerne 10 à 30% des sclérodermies systémiques et se localise préférentiellement dans les zones de microtraumatismes ou de friction (mains, genoux, coudes, avant-bras) mais également parfois au niveau rachidien [31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46].



Figure 5 : Rétraction digitale associée à des lésions structurales (acro-ostéolyse, calcinose, calcifications péri-articulaires)

Figure 6 : Masse tumorale calcique foraminale et intracanaulaire C4-C5 dans le cadre d'une sclérodermie systémique



- ✓ Les manifestations **musculaires** sont similaires à celles de la dermatopolymyosite.
- ✓ Les manifestations **neurologiques** sont des neuropathies périphériques, des atteintes des paires crâniennes ou canalaire.
- ✓ Les manifestations **ophtalmologiques** peuvent concerner toutes les tuniques de l'œil (atteintes conjonctivales, cornéennes, troubles oculomoteurs, anomalies vasculaires rétiniennes, uvéites, anomalies de la pigmentation des paupières...).
- ✓ Les manifestations **psychiatriques** sont évocatrices d'un syndrome anxio-dépressif.

V. METHODE DIAGNOSTIQUE [3,13,14]

Le diagnostic repose sur les **signes cliniques** caractéristiques et sur la mise en évidence d'une micro angiopathie spécifique avec des **mégacapillaires** à la **capillaroscopie** [47,48]. Cette dernière est un examen simple, non invasif. Trois stades ont été décrits dans la sclérodémie systémique, selon **Cutolo** :

- Stade précoce : peu de mégacapillaires ou d'hémorragies, pas de perte de capillaire
- Stade actif : nombreux mégacapillaires et hémorragies sans perte capillaire
- Stade tardif : peu de mégacapillaires ou hémorragies mais plages désertes nombreuses et étendues, capillaires ramifiés avec néoangiogénèse.



Figure 7 : CAPILLAROSCOPIE, critères de Cutolo

La **biopsie cutanée**, quant à elle, n'est pas très utile au diagnostic car non spécifique et se complique de troubles majeurs de la cicatrisation.

Le **bilan biologique** sanguin peut montrer la présence d'anticorps anti-nucléaires typiques. La présence d'anti-Scl 70 est plus particulièrement retrouvée dans les formes diffuses alors que les anti-centromères concernent préférentiellement les formes cutanées limitées.

Le **scanner** thoracique et/ou abdomino-pelvien, **l'électrocardiogramme**, **l'échocardiographie**, les **radiographies** des mains et la **fibroscopie digestive** haute permettent de mettre en évidence les atteintes systémiques éventuelles.

Les **critères de classification de l'ACR EULAR 2013** [49] permettent d'aider le praticien. Un score supérieur ou égal à 9 permet de définir un patient sclérodermique. La sensibilité est évaluée à 91-92%.



Item	Sous-item	Points
Épaississement de la peau des deux mains s'étendant en proximal des articulations métacarpophalangiennes (<i>critère suffisant</i>)	—	9
Épaississement de la peau des doigts (<i>compter seulement le pointage le plus élevé</i>)	Doigts gonflés	2
	Sclérodactylie digitale (distale aux articulations métacarpophalangiennes, mais proximale à l'interphalangienne proximale)	4
Lésions des bouts des doigts (<i>compter seulement le pointage le plus élevé</i>)	Ulcères digitaux	2
	Cicatrices pulpaire	3
Télangiectasies	—	2
Anomalies des capillaires du pli de l'ongle	—	2
Hypertension artérielle pulmonaire et/ou maladie pulmonaire interstitielle (<i>le pointage maximal est 2</i>)	Hypertension artérielle pulmonaire	2
	Maladie pulmonaire interstitielle	2
Phénomène de Raynaud	—	3
Anticorps particuliers (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-SCL70], anti-RNA polymerase III) (<i>le pointage maximal est 3</i>)	Anticentromere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	

Figure 8 : Critères de classification de la sclérodermie systémique de l'ACR/EULAR

2013

VI. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS [14,50]

Les diagnostics différentiels sont les autres pathologies auto-immunes ayant des symptômes en commun comme le syndrome de Sharp, le lupus érythémateux systémique, le syndrome des antiphospholipides, la périartérite noueuse, la polymyosite, la polyarthrite rhumatoïde... Mais également les autres connectivites ou syndromes sclérodermiformes (fasciite de Shulman, dermopathie néphrogénique fibrosante...).

VII. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT [2,3,51]

La prise en charge est surtout symptomatique. Il n'existe pas de traitement curatif ni même de traitement global agissant sur l'ensemble des mécanismes physiopathogéniques.

HTAP: Oxygénothérapie Anticoagulants Diurétiques Analogues de la prostacycline Antagoniste des récepteurs de l'endothéline: Bosentan Inhibiteur de la 5-phosphodiesterase (Sildénafil) Transplantation cardiopulmonaire Vasodilatateur systémique: Epoprosténol	ATTEINTE CARDIAQUE Inhibiteurs calciques Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Anti-arythmiques Diurétiques Anticoagulants	ATTEINTE CUTANEE <u>Raynaud</u> : mesures de protection, inhibiteurs calciques <u>UD</u> : analogues de la prostacycline Antagoniste des récepteurs de l'endothéline <u>Poussée inflammatoire de calcinose</u> : AINS ou Colchicine	ATTEINTE RHUMATOLOGIQUE AINS Corticothérapie à faible dose (10 mg/j) Methotrexate Hydroxychloroquine
	ATTEINTE PULMONAIRE Cyclophosphamide Corticothérapie à faible dose Oxygénothérapie Transplantation	ATTEINTE DIGESTIVE IPP Prokinétiques, Octréotide, Erythromycine Alimentation entérale voire parentérale	ATTEINTE RENALE: CRISE RENALE Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine Inhibiteurs calciques parentéraux Épuration extra-rénale Transplantation rénale

Aucun traitement de fond n'a, jusqu'à présent, permis de prolonger la survie. Chez les malades ayant une forme diffuse avec atteinte viscérale de survenue précoce, des traitements agressifs pouvant aller jusqu'à une autogreffe de CSP (Cellules souches périphériques) peuvent être proposés. Le traitement des atteintes viscérales est l'objectif principal. Certaines avancées récentes dans la compréhension de la pathogénie de la ScS ouvrent des voies thérapeutiques nouvelles. Des molécules anti-fibrosantes comme les anticorps anti-TGF β , anti-CTGF, l'Imatinib, des molécules anti-inflammatoires et/ou immunosuppressives comme

les anti-TNF α , le Rituximab, le Tacrolimus ou le Sirolimus sont étudiées. D'autres inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline-1 sont actuellement en cours d'évaluation. Les antioxydants pourraient également constituer une option. Les perspectives thérapeutiques reposent donc sur les immunothérapies ou thérapies ciblées (anti CD20, anti IL6) agissant sur l'ensemble des composantes de la maladie [52,53].

VIII. PRONOSTIC [50]

Le pronostic dépend de la forme de ScS. Il est à la fois vital et fonctionnel.

En cas de ScS cutanée limitée, le pronostic vital est relativement bon (taux de survie à 10 ans de 80-90%). En cas de ScS cutanée diffuse, le pronostic est plus sévère (taux de survie à 10 ans de 60-80%) en raison du risque élevé de complications menaçant le pronostic vital : crise rénale, atteinte digestive sévère, fibrose pulmonaire et parfois atteinte cardiaque sévère et hypertension artérielle pulmonaire.

70% des décès sont secondaires à une défaillance cardio-pulmonaire avec HTAP et fibrose pulmonaire.

L'OSTEOPOROSE

I. DEFINITION [54]

L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette correspondant à une perte progressive du capital osseux et à une altération de la microarchitecture de l'os avec une augmentation du risque de fractures. Sa définition ostéodensitométrique est un T-score ≤ -2.5 DS (déviation standard) et l'ostéopénie (ou masse osseuse faible) correspond à un T-score compris entre -1 et -2.5 DS.

II. EPIDEMIOLOGIE

Cette pathologie touche préférentiellement les femmes ménopausées. Avec l'allongement de l'espérance de vie, l'ostéoporose représente un problème de santé publique important : **on estime que plus de 30% des femmes blanches de plus de 50 ans souffrent d'ostéoporose [54].** Chez celles âgées de plus de 80 ans, cette proportion atteint les 70% [54]. L'ostéoporose est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme [55,56].

La principale complication de cette pathologie est la survenue de fractures pour des traumatismes de faible énergie. Les fractures sévères concernent les vertèbres, l'extrémité supérieure du fémur ou de l'humérus, le fémur distal, le tibia proximal, les côtes (plus de 3 consécutives) ou le bassin. Leur prévalence chez les femmes de plus de 50 ans serait de 39.7% sur au moins site parmi le rachis, l'extrémité supérieur du fémur ou le poignet [57]. Pas moins de 377 000 nouvelles fractures dues à l'ostéoporose sont à déplorer chaque année en France : 74 000 fractures de la hanche, 56 000 fractures symptomatiques des vertèbres et 56 000 fractures du poignet [58]. Elles peuvent altérer le pronostic fonctionnel et parfois engager le pronostic vital, en fonction du terrain du patient et leur localisation.

III. PHYSIOPATHOLOGIE [54,59,60]

L'os est en constant renouvellement (10% par an chez l'adulte) avec une balance entre ostéof ormation (par les ostéoblastes) et dégradation (par les ostéoclastes), c'est le remodelage osseux. Dans l'ostéoporose, cette balance est déséquilibrée et tant à favoriser la dégradation au dépend de la formation, à l'origine d'une perte de densité osseuse et d'une altération de la microarchitecture. Cette balance est régulée par un réseau complexe d'interactions entre les cellules osseuses, les hormones systémiques, les facteurs de croissance et des cytokines.

Les hormones les plus importantes sont l'**hormone parathyroïdienne (PTH)** qui augmente la résorption osseuse (par stimulation de la différenciation et de la prolifération des ostéoclastes) mais qui a également des effets anaboliques sur la croissance osseuse en inhibant l'apoptose des ostéoblastes ; la **vitamine D** qui active la différenciation et la maturation des ostéoblastes en présence de PTH (à doses physiologiques, l'effet est anabolique alors qu'à doses importantes, l'effet est inverse), les hormones sexuelles en particulier les **œstrogènes** qui sont avant tout des inhibiteurs de la résorption osseuse (effets directs et indirects sur les ostéoblastes, effets anti-apoptotiques sur les ostéoblastes) et les **glucocorticoïdes** qui stimulent l'apoptose des ostéoblastes (contrairement aux œstrogènes, les glucocorticoïdes stimulent l'expression de RANKL et réduisent celle de l'OPG par les ostéoblastes induisant de ce fait une augmentation de la différenciation des ostéoclastes).

Concernant les facteurs de croissance, on notera les rôles importants de l'**IGF-1** qui active la prolifération ostéoblastique ; du **TGF β** qui stimule la formation osseuse avec un effet anti-apoptotique sur les ostéoblastes et qui favorise la synthèse d'OPG ; des **BMPs** (bone morphogenetic proteins, produites par les ostéoblastes) avec des propriétés ostéo-inductives in vivo et des **FGF** (facteur de croissance des fibroblastes) stimulant la formation osseuse.

Pour ce qui est des cytokines : l'**IL6** active la résorption osseuse alors que l'**IL11** stimule la formation d'ostéoblastes. L'**interleukine 1** et le **TNF α** stimulent la destruction de l'os par les ostéoclastes et inhibent la formation osseuse.

Le **système RANKL/RANK/OPG** représente le contrôle des ostéoclastes. Toutes les hormones et les facteurs agissant sur les ostéoclastes ont une action sur ce système en favorisant soit la synthèse de RANKL (résorption osseuse) ou d'OPG (formation osseuse). RANKL et OPG sont les clés du système agoniste/antagoniste qui régule les ostéoclastes. RANKL (receptor activator of nuclear factor (NF- κ B ligand) stimule la différenciation des ostéoclastes, leur maturation et en inhibe l'apoptose. La différenciation des ostéoclastes par RANKL ne peut se réaliser qu'en présence de M-CSF. Le récepteur de RANKL est RANK (protéine transmembranaire qui appartient à la famille des récepteurs du TNF uniquement exprimé dans les ostéoclastes). Il est essentiel à la différenciation et à la survie des ostéoclastes. Enfin, l'ostéoprotégérine (OPG, famille des récepteurs du TNF) se lie à RANKL et empêche son action. Dans l'os, elle est synthétisée par les cellules de la lignée ostéoblastique et inhibe la différenciation et la survie des ostéoclastes et accélère leur apoptose. OPG et RANKL ont donc des effets inverses sur l'ostéoclastogénèse.

A partir de 40 ans, la masse osseuse baisse progressivement, d'environ 3% tous les 10 ans. Ce phénomène prédomine sur l'os trabéculaire et s'accélère à la ménopause (2% par an environ) durant une dizaine d'année puis ralenti.

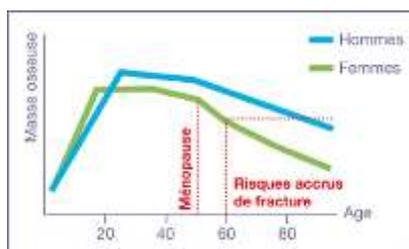


Figure 9: Evolution de la masse osseuse au cours de la vie

La carence oestrogénique favorise le remodelage osseux, en particulier la résorption avec pour conséquence un amincissement des corticales et des travées osseuses. Chez l'homme, c'est la diminution de la sécrétion androgénique qui est responsable de l'altération osseuse.

Les facteurs de risque classiques d'ostéoporose ou de fractures sont la ménopause précoce non substituée, l'éthylotabagisme, la corticothérapie ($\geq 7,5$ mg par jour durant plus de 3 mois), les hormonothérapies (cancers de la prostate ou du sein), les antécédents familiaux au premier degré de fracture du col fémoral, la carence vitamino-calcique, un IMC faible (≤ 19 kg/m²), une sédentarité accrue et certaines endocrinopathies (hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, hypogonadisme). Certaines pathologies sont également reconnues à risque d'ostéoporose, c'est le cas de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres sont suspectées compte tenu de l'état d'inflammation générale (spondyloarthrite, sclérodermie, MICI...).

IV. DESCRIPTION CLINIQUE [54,56]

Les **ostéoporoses primaires (ou primitives)** sont les formes les plus fréquentes. La principale d'entre elle est l'**ostéoporose liée à l'âge**. Les **formes secondaires** apparaissent **dans le cadre d'autres pathologies ou de traitements**.

Les principales complications de l'ostéoporose sont les fractures qui engagent le pronostic fonctionnel et vital.

V. METHODE DIAGNOSTIQUE [54,61,62,63,64,65]

- ✓ **L'ostéodensitométrie par DXA** (dual energy absorptiometry ou absorptiométrie biphotonique aux rayons X)

C'est l'outil de référence. Il permet d'obtenir le T-score qui correspond au nombre d'écart-types entre la valeur du patient et la valeur moyenne des adultes jeunes de même sexe et de même ethnie. On peut également disposer du Z-score utilisé pour les femmes non ménopausées ou les jeunes hommes qui correspond au nombre d'écart-types entre les valeurs du patients et la valeur moyenne pour des adultes de même âge, même sexe et même ethnie. La DXA mesure l'atténuation des rayons X par la structure osseuse et permet de déterminer la densité minérale osseuse en g/cm².

Ses indications et remboursement en population générale sont :

- En cas de signe d'ostéoporose (découverte d'une fracture vertébrale ou périphérique sans traumatisme ou de faible cinétique, sauf crâne, orteils, doigts et rachis cervical)
- En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose (corticothérapie systémique durant plus de 3 mois à une posologie supérieure à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone ; un hypogonadisme prolongé ; une hyperthyroïdie non traitée ; une hyperparathyroïdie ou une ostéogénèse imparfaite)

Pour les femmes ménopausées, il existe des indications supplémentaires en cas de :

- Antécédents au premier degré de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur
- IMC < 19 kg/m²
- Ménopause avant 40 ans quel qu'en soit la cause
- Antécédent de corticothérapie

Mais la DMO n'évalue que l'atteinte quantitative de l'os et pas l'atteinte qualitative ou structurale. De plus, cette technique a des limites en particulier chez les patients atteints d'arthrose rachidienne, de calcifications vasculaires, des ganglions mésentériques ou des lithiases rénales... Dans ces situations, la DMO sera alors faussement surestimée.

✓ Le **FRAX** (Fracture Risk Assessment)

Développé par l'OMS, ce modèle informatique permet d'évaluer les risques de fractures des patients de plus de 40 ans. Il intègre divers paramètres (DMO du col fémoral, âge, sexe, IMC, antécédents de fractures chez le patient ou de fractures de la hanche chez ses parents, éthylotabagisme, consommation de corticoïdes, polyarthrite rhumatoïde ou ostéoporose secondaire) pour calculer la probabilité qu'une fracture survienne dans les dix ans à venir. Il facilite l'**identification des patients devant recevoir un traitement préventif de l'ostéoporose**. A noter que l'utilisation du FRAX est inutile quand l'indication de traiter est évidente (antécédent de fracture sévère ou antécédent fracture non sévère et T score ≤ -2 DS ou en l'absence de fracture: T score ≤ -3 DS à l'un des 2 sites).

✓ **La VFA** (Vertebral Fracture Assessment)

Cette technique utilise les images rachidiennes obtenue par la DXA pour diagnostiquer des fractures. Elle permet, sur un même examen, de mesurer la densité minérale osseuse et de rechercher des fractures vertébrales.

✓ **Le TBS** (Trabecular Bone Score)

Cette méthode n'est pas recommandée de façon systématique dans la pratique quotidienne pour assurer le suivi des traitements ou évaluer le risque fracturaire. Elle permet, à partir des images de DXA, d'évaluer la microarchitecture osseuse et de mieux appréhender sa fragilité.

Elle utilise une analyse mathématique des variations du niveau de gris des pixels d'une image densitométrique (le variogramme).

✓ **Les marqueurs biologiques** du remodelage osseux

(Télopeptides C terminaux du collagène de type I CTX ou Propeptides N terminaux du procollagène de type I NTX)

Leur utilisation n'est pas recommandée en pratique courante.

✓ La **morphologie vertébrale** avec la détection des fractures le plus souvent évaluée sur les **radiographies standards**. Ces fractures peuvent être spontanées ou secondaires à des traumatismes de basse énergie, symptomatiques ou de découverte fortuite. Parfois le seul signe clinique est une perte de taille. Une analyse semi-quantitative de ces fractures est possible grâce à la classification de Genant.

Les fractures considérées comme majeures sont : les fractures vertébrales, de l'extrémité supérieure du fémur, du tibia et de l'humérus, de l'extrémité distale du fémur, du bassin ou de 3 côtes consécutives.

✓ **L'évaluation scanographique** :

Le **scanner « simple »** permet de réaliser une analyse morphologique (recherche de fractures vertébrales) ainsi qu'une analyse densitométrique à partir d'une région d'intérêt (ROI) dessinée sur la coupe axiale de L1 passant par les pédicules.

Le **QCT** (scanner quantitatif) permet d'obtenir, sur une coupe ou un volume de coupe, la densité en fonction de l'absorption du faisceau de rayon X mais une calibration par fantôme avec cylindres d'hydroxyapatite est nécessaire. Il permet d'étudier l'architecture et la géométrie osseuse.

Le **HRpQCT** (scanner périphérique haute résolution) est moins irradiant que les examens scanographiques précédents et permet une analyse densitométrique et micro-architecturale. En revanche son utilisation est actuellement limitée aux extrémités (tibia et radius distal) en raison du faible nombre de coupes réalisées (110 coupes) et de la nécessité d'une immobilisation parfaite.

✓ **L'évaluation échographique** ou **QUS** (Quantitative Ultra Sound)

C'est une analyse indirecte de la densité et de la qualité osseuse. La vitesse des ultrasons (US) dépend de la densité, de la microarchitecture et de l'élasticité osseuse. La pente d'atténuation du faisceau d'US reflète donc la perte d'énergie acoustique liée aux propriétés et la qualité de l'os traversé. Cette méthode peut être réalisée sur les phalanges, le tibia ou le calcaneum. Elle a l'avantage de ne pas être irradiante, d'analyser la densité et la qualité osseuse de manière synchrone mais on note une mauvaise reproductibilité des mesures. Seule la mesure du calcaneum est validée et est un facteur prédictif, indépendamment de la DMO, du risque de fracture mais elle ne permet pas le diagnostic d'ostéoporose et ne peut être envisagée dans le suivi.

VI. PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS [63]

LES TRAITEMENTS SPECIFIQUES DISPONIBLES:

- La supplémentation vitamino-calcique : systématiquement envisagée en cas d'apports alimentaires insuffisants
- Les **Bisphosphonates** qui freinent l'activité des ostéoclastes. Par voie orale (ALENDRONATE ou RISEDRONATE) ou par voie parentérale (ACIDE ZOLEDRONIQUE) pendant une durée de 3 à 5 ans

- Le TERIPARATIDE : analogue de la parathormone, seul traitement ayant des propriétés anabolisantes sur l'os
- Le DENOSUMAB (anticorps monoclonal ciblant le RANKL)
- Le RALOXIFENE (SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator) pour les femmes de moins de 65 ans
- Le traitement hormonal substitutif (pour les femmes de moins de 60 ans avec troubles climatiques)
- Le RANELATE DE STRONTIUM (arrêt de commercialisation depuis le 31 août 2017)

LEURS INDICATIONS (traitements mis par ordre alphabétique)

En fonction du T score (au site le plus bas)	Fractures sévères (fémur, vertèbres, humérus, bassin)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose ou de chutes multiples
T > -1	Avis du spécialiste	Pas de traitement	Pas de traitement
T ≤ -1 et > -2	Traitement	Avis du spécialiste	Pas de traitement
T ≤ -2 et > -3	Traitement	Traitement	Avis du spécialiste
T ≤ -3	Traitement	Traitement	Traitement

Figure 10 : Tableau récapitulatif des indications thérapeutiques dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique en fonction du T-score

✓ Si fracture sévère non vertébrale :

ALENDRONATE, DENOSUMAB, RISEDRONATE ou ACIDE ZOLEDRONIQUE

(Si fracture de l'extrémité supérieure du fémur : ACIDE ZOLEDRONIQUE en première intention)

✓ Si fracture sévère vertébrale :

ALENDRONATE, DENOSUMAB, RALOXIFENE (si risque de fracture périphérique faible), RISEDRONATE, TERIPARATIDE, Traitement hormonal substitutif ou ACIDE ZOLEDRONIQUE

Tériparatide en première intention si plus de 2 fractures vertébrales

✓ Si fracture non sévère ou absence de fracture :

ALENDRONATE, DENOSUMAB, RALOXIFENE, RISEDRONATE, Traitement hormonal substitutif, ACIDE ZOLEDRONIQUE

Les traitements par voie parentérale sont à privilégier si fracture de l'extrémité supérieure du fémur, DMO initiale faible ou risque de défaut d'observance ou poly-médication.

Le DENOSUMAB est remboursé en deuxième intention après les bisphosphonates.

LEUR OBJECTIF

L'objectif du traitement est de réduire le risque fracturaire.

L'objectif minimal est l'absence de perte osseuse (variation de la DMO $\leq 0,03\text{g/cm}^2$). Chez les patientes avec une DMO fémorale très basse, l'objectif est une augmentation significative de la DMO, au minimum au-dessus de T score > -2.5 DS voire > -2 DS au site fémoral.

LEUR SUIVI ET ARRÊT

L'effet bénéfique du traitement anti-ostéoporotique doit être évalué 2 à 3 ans après son initiation par un examen clinique et une DMO. La poursuite d'un traitement dépend du risque initial et des résultats de la réévaluation. Une mesure de la DMO peut être proposée dans les 2 à 3 ans après le début du traitement et en fin de séquence de traitement. Les objectifs de cette surveillance est de vérifier l'absence de perte osseuse (\downarrow de plus de $0,03\text{g/cm}^2$) et d'évaluer la

réponse osseuse aux traitements. La DMO en fin de traitement permet d'évaluer le risque de fracture dans les années qui suivent.

Une interruption du traitement après 3 à 5 ans est recommandée s'il n'y a pas de fracture sous traitement, pas de nouveaux facteurs de risque, pas de diminution significative de la DMO ou si le T-score fémoral est supérieur à -2.5, voire -2 DS.

Une réévaluation après 2 ans d'arrêt du traitement est recommandée.

(A noter que pour le tériparatide, la durée théorique de traitement est de 18 mois.)

LES MESURES ASSOCIEES

Il faut également prévenir les chutes. Une évaluation utilisant des tests simples tels que le « Get up and go » test, le test de l'appui unipodal ou le test de la poussée sternale doit être envisagée en consultation.

La correction des facteurs de risque réversibles doit également être réalisée (environnement adapté, éviction de la poly-médication, correction des troubles visuels...).

Une éducation thérapeutique est également à envisager pour favoriser l'observance au long cours des traitements.

L'AVENIR

De nouveaux agents anaboliques sont en cours de développement. L'**Abaloparatide** donne des résultats prometteurs. En stimulant le remodelage osseux, cet analogue de la PTHrP (Parathormone related Protein) semble efficace dans la prévention des fractures vertébrales et non vertébrales.

De nouvelles biothérapies sont également en cours de développement, tels que le **Romosozumab** (Anticorps monoclonal anti-sclérostine : protéine synthétisée par les ostéocytes, qui inhibe la différenciation ostéoblastique). Les résultats de premiers essais montrent qu'en bloquant l'activité de cette protéine, le Romosozumab augmente la DMO des femmes ménopausées dont la masse osseuse initiale est basse. Des études évaluant l'efficacité anti-fracturaire de cette molécule mettent en évidence des résultats satisfaisants mais il reste à évaluer le risque cardiovasculaire de ce nouveau traitement.

VII. PRONOSTIC

L'ostéoporose est asymptomatique tant qu'il n'y a pas de complication. En revanche le pronostic fonctionnel voir vital peut être engagé lorsqu'il existe des fractures. Les traitements bien conduits permettent de prévenir leur survenue.

OSTEOPOROSE ET SCLERODERMIE

Certaines études tendent à mettre en évidence un sur-risque d'ostéoporose dans les populations de sclérodermies. Cela pourrait s'expliquer par le processus inflammatoire chronique généralisé ainsi que la tendance à modifier la répartition corporelle du stock calcique avec la formation de calcifications ectopiques et de calcinose. De plus, l'atteinte sévère de cette maladie engendre une sédentarité accrue et pourrait être à l'origine d'une malabsorption digestive (engendrant des carences) [66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81].

Mais la recherche d'ostéoporose dans cette population ne fait pas encore partie des recommandations. D'autant plus que le DXA, gold standard pour diagnostic de l'ostéoporose, présente également des limites en particulier dans cette population avec de nombreuses calcifications ectopiques pouvant surestimer ses résultats.

Il nous est donc paru intéressant d'étudier un moyen alternatif de dépistage du risque fracturaire et osseux dans cette population afin de pouvoir prévenir les complications d'une éventuelle fragilité osseuse et ce, avec un coût économique contrôlé et sans irradiation supplémentaire. Le dépistage utilisant les scanners réalisés pour le suivi des atteintes systémiques de la sclérodermie permet de répondre à ces deux exigences.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Magnant J, Diot E. [Systemic sclerosis: epidemiology and environmental factors]. *Presse Med.* déc 2006;35(12 Pt 2):1894-901
- ² Mouthon L. Sclérodémie systémique : de la physiopathologie au traitement. *La Revue de Médecine Interne.* décembre 2007;28, Supplement 4:S266-72.
- ³ Sclérodémie systémique | SNFMI [Internet]. [cité 24 août 2017]. Disponible sur: <http://www.snfmi.org/content/sclerodemie-systemique>
- ⁴ Servettaz A, Agard C, Tamby MC, Guilpain P, Guillevin L, Mouthon L. Physiopathologie de la sclérodémie systémique: état des lieux sur une affection aux multiples facettes. *La Presse Médicale.* déc 2006;35(12):1903-15.
- ⁵ Dumoitier N, Lofek S, Mouthon L. Pathophysiology of systemic sclerosis: state of the art in 2014. *Presse Médicale* 2014;43(10 Pt 2):e267-78.
- ⁶ Elhai M, Avouac J, Kahan A et al. Systemic sclerosis: Recent insights. *Joint Bone Spine* 2015;82(3):148-53.
- ⁷ Hua-Huy T, Dinh-Xuan AT. Cellular and molecular mechanisms in the pathophysiology of systemic sclerosis. *Pathol Biol* 2015;63(2):61-8.
- ⁸ Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(6):520-6.
- ⁹ Bovenzi M, Barbone F, Pisa FE et al. A case-control study of occupational exposures and systemic sclerosis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004;77(1):10-6.
- ¹⁰ Maître A, Hours M, Bonnetterre V et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol.* déc 2004;31(12):2395-401.
- ¹¹ Magnant J. *La Presse Médicale* 2006| Vol 35, Iss 12, Part 2, Pgs 1860-1984
- ¹² Mora GF. Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol* 2009;36(11):2383-96.
- ¹³ Abdessemed A. Critères de diagnostic et de classification de la sclérodémie systémique. [en ligne]. Algérie : Alger. Consulté le 29 août 2017. 32 p. Disponible : <http://sclerodemie.net/wp-content/uploads/2016/06/Classifications-scl%C3%A9rodemie-syst%C3%A9mique.pdf>
- ¹⁴ Laffitte E. Scléroses cutanées : diagnostic, diagnostic différentiel. [En ligne]. Suisse: Lausanne. Consulté le 29 août 2017. 72 p. Disponible: http://www.immunologyresearch.ch/files/ial_laffitte.pdf
- ¹⁵ Clements P, Lachenbruch P, Siebold J et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22(7):1281-5.
- ¹⁶ Cours [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio11/site/html/8_5.html
- ¹⁷ Diot E, Valat C, Boissinot E et al. [Strategy for early diagnosis of lung involvement in systemic scleroderma]. *Rev Mal Respir* 2000;17(6):1073-80.
- ¹⁸ Mouthon L, Berezné A, Brauner et al. [Interstitial lung disease in systemic sclerosis]. *Rev Mal Respir* 2007;24(8):1035-46.

- ¹⁹ Wagner M, Chang Chien KC et al. [CT imaging of chronic interstitial lung diseases: from diagnosis to automated quantification]. *Rev Mal Respir* 2011;28(10):1207-15.
- ²⁰ Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(11):1248-54
- ²¹ Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1088-93.
- ²² Au K, Singh MK, Bodukam V et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2011;63(7):2078-90.
- ²³ Ungprasert P, Charoenpong P, Ratanasrimetha P et al. Risk of coronary artery disease in patients with systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2014;33(8):1099-104.
- ²⁴ Denton CP, Lapadula G, Mouthon L et al. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology* 2009;48(suppl 3):iii32-5.
- ²⁵ Pope JE. Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(2):391-408.
- ²⁶ La Montagna G, Sodano A, Capurro V et al. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal Radiol* 2005;34(1):35-41.
- ²⁷ Baron M, Lee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 1982;41(2):147-52.
- ²⁸ Catoggio LJ, Evison G, Harkness JA et al. The arthropathy of systemic sclerosis (scleroderma); comparison with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983;1(2):101-12.
- ²⁹ Erre GL, Marongiu A, Fenu P et al. The « sclerodermic hand »: a radiological and clinical study. *Jt Bone Spine* 2008;75(4):426-31.
- ³⁰ Misra R, Darton K, Jewkes RF et al. Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995;34(9):831-7.
- ³¹ Bluett J, Davies C, Harris J et al. Cervical spine calcinosis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013;40(9):1617-8
- ³² Weerakoon A, Sharp D, Chapman J et al. Lumbar canal spinal stenosis due to axial skeletal calcinosis and heterotopic ossification in limited cutaneous systemic sclerosis: successful spinal decompression. *Rheumatol Oxf Engl* 2011;50(11):2144 -6.
- ³³ Shoji A, Tahara K, Hayashi H et al. Severe headache complicated by vertical atlantoaxial subluxation in diffuse systemic sclerosis with crowned dens pattern calcification. *Rheumatol Int* 2011;31(9):1247-50.
- ³⁴ Durant C, Farge-Bancel D. Clinical images: Voluminous ectopic tumoral calcinosis of the spine in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011;63(2):411.
- ³⁵ Bassett LW, Blocka KL, Furst DE et al. Skeletal findings in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *AJR Am J Roentgenol* 1981;136(6):1121-6.
- ³⁶ Olsen KM, Pike EJ, Chew FS. Progressive systemic sclerosis with massive paraspinal soft-tissue calcinosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(3):634.

- ³⁷ Ward M, Curé J, Schabel S et al. Symptomatic spinal calcinosis in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1892-5.
- ³⁸ Manelfe C, Catalaâ I, Sévely A. [Case no.3. Diagnosis: cervical vertebral calcinosis associated with systemic scleroderma]. *J Radiol* 1999;80(12):1704-6.
- ³⁹ Arginteanu MS, Perin NI. Paraspinal calcinosis associated with progressive systemic sclerosis. Case report. *J Neurosurg* 1997;87(5):761-3.
- ⁴⁰ Comi D, Ferrara A, Valcamonica E et al. Calcinosi paravertebrale in sclerosi sistemica: descrizione di un caso. *Arch Ortop E Reumatol* 2011;121(2-3):47-8.
- ⁴¹ Teng AL, Robbin MR, Furey CG, Easley SE, Abdul-Karim FW, Bohlman HH. Tumoral calcinosis in the cervical spine in a patient with CREST syndrome. A case report. *J Bone Joint Surg Am. janv* 2006;88(1):193-7.
- ⁴² Bracard S, Thomas E, Braun M et al. Cervical cord compression in scleroderma. One case. *J Neuroradiol J Neuroradiol.* 1991;18(1):12-7.
- ⁴³ Onishi S, Homma Y, Hasegawa H, Yasukawa M. Multiple tumoral calcinosis in systemic sclerosis. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2013;52(23):2689.
- ⁴⁴ Van de Perre S, Vanhoenacker FM, Op de Beeck B et al. Paraspinal cervical calcifications associated with scleroderma. *JBR-BTR Organe Société R Belge Radiol SRBR Orgaan Van K Belg Ver Voor Radiol KBVR* 2003;86(2):80-2.
- ⁴⁵ Daumas A, Grob A, Faucher B et al. [Unusual cause of neck pain in systemic sclerosis]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne* 2013;34(11):719-20.
- ⁴⁶ Ogawa T, Ogura T, Hayashi N et al. Tumoral Calcinosis of Thoracic Spine Associated with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2009;36(11):2552-3.
- ⁴⁷ Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27(2):237-48.
- ⁴⁸ K. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C et al. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27(1):155-60.
- ⁴⁹ Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2737-47.
- ⁵⁰ RESERVES IU--TD. Orphanet: Sclérodémie systémique [Internet]. [cité 24 août 2017]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=90291
- ⁵¹ Mouthon L, Berezné A, Poiraudau S, Guillevin L. Prise en charge thérapeutique de la sclérodémie systémique. *La Presse Médicale.* décembre 2006;35(12):1975-82.
- ⁵² Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015;14(11):1072-8. 40
- ⁵³ Avouac J, Allanore Y. Targeted immunotherapies in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(2 Suppl 81):165-72.
- ⁵⁴ Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.

- ⁵⁵ Melton LJ, Cummings SR. Heterogeneity of age-related fractures: implications for epidemiology. *Bone Miner.* juill 1987;2(4):321-31.
- ⁵⁶ Comprendre l'ostéoporose [Internet]. [cité 29 août 2017]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/comprendre-osteoporose>
- ⁵⁷ Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *JBMR Anniversary Classic. JBMR*, Volume 7, Number 9, 1992. *J Bone Miner Res.* mai 2005;20(5):886-92.
- ⁵⁸ Ostéoporose [Internet]. [cité 29 août 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/osteoporose>
- ⁵⁹ Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem.* août 1999;45(8 Pt 2):1353-8.
- ⁶⁰ Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 2 févr 1995;332(5):305-11.
- ⁶¹ Bonjour P, Clark P, Cooper C, WHO Technical Report Series. WHO, Geneva; 2007. Assessment of Osteoporosis at the Primary Care Level.
- ⁶² Cann CE, Genant HK. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* août 1980;4(4):493-500.
- ⁶³ Briot K. Actualisation 2016/2017 des recommandations du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. France : GRIIO. Consulté le 29 août 2017. 43p. Disponible : <http://www.griio.org/documents/page500/recommandations-opm-griio-2016-2017.pdf>
- ⁶⁴ Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med.* 16 avr 2013;158(8):588-95.
- ⁶⁵ Hollaender R, Hartl F, Krieg M-A, Tyndall A, Geuckel C, Buitrago-Tellez C, et al. Prospective evaluation of risk of vertebral fractures using quantitative ultrasound measurements and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women: results of the Basel Osteoporosis Study. *Ann Rheum Dis.* mars 2009;68(3):391-6.
- ⁶⁶ Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* déc 2012;64(12):1871-8.
- ⁶⁷ Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol Int.* oct 2012;32(10):3143-8.
- ⁶⁸ Marot M, Valéry A, Esteve E, Bens G, Müller A, Rist S, et al. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: a case-control study. *Oncotarget.* 20 juin 2015;6(17):14865-73.
- ⁶⁹ Omair MA, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Bone disease in systemic sclerosis: outcomes and associations. *Clin Exp Rheumatol.* déc 2014;32(6 Suppl 86):S-28-32.
- ⁷⁰ Mok CC, Chan PT, Chan KL, Ma KM. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in

Chinese patients with systemic sclerosis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. févr 2013;52(2):296-303.

⁷¹ Yuen SY, Rochweg B, Ouimet J, Pope JE. Patients with scleroderma may have increased risk of osteoporosis. A comparison to rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal conditions. *J Rheumatol*. juin 2008;35(6):1073-8.

⁷² Souza RBC, Borges CTL, Takayama L, Aldrighi JM, Pereira RMR. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol*. oct 2006;35(5):384-7.

⁷³ Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, et al. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. mars 2004;63(3):326-7.

⁷⁴ Marot M. Etude de la prévalence et des facteurs prédictifs d'ostéoporose chez des patientes atteintes de sclérodémie systémique: une étude cas Témoins [Thèse d'exercice]. [France]: Université François Rabelais (Tours). UFR de médecine; 2013.

⁷⁵ Di Munno O, Mazzantini M, Massei P, Ferdeghini M, Pitaro N, Latorraca A, et al. Reduced bone mass and normal calcium metabolism in systemic sclerosis with and without calcinosis. *Clin Rheumatol*. juill 1995;14(4):407-12.

⁷⁶ Carbone L, Tylavsky F, Wan J, McKown K, Cheng S. Bone mineral density in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. avr 1999;38(4):371-2.

⁷⁷ Da Silva HC, Szejnfeld VL, Assis LS, Sato EI. [Study of bone density in systemic scleroderma]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. mars 1997;43(1):40-6.

⁷⁸ Loucks J, Pope JE. Osteoporosis in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2005;34(4):678-82.

⁷⁹ Wan Y-N, Zhang L, Wang Y-J, Yan J-W, Wang B-X, Wang J. The association between systemic sclerosis and bone mineral density- a meta-analysis of observational studies. *Int J Rheum Dis*. nov 2014;17(8):845-55.

⁸⁰ Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 1 avr 2016;19(4):405-11.

⁸¹ Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, et al. Clinical determinants of bone mass and bone ultrasonometry in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. juin 2004;22(3):313-8.

2ÈME PARTIE: ETUDE PERSONNELLE

Evaluation scanographique osseuse morphologique et du coefficient d'atténuation de la première vertèbre lombaire au seuil fracturaire de 145 UH dans une population de 70 patients atteints de sclérodermie

Marine Fauny¹, Elodie Bauer¹, Eliane Albuisson^{2,3,4}, Julia Perrier-Cornet¹, Joëlle Deibener⁵, François Chabot⁶, Damien Mandry⁷, Olivier Huttin⁸, Isabelle Chary-Valckenaere¹, Damien Loeuille¹

¹ Service de Rhumatologie, Hôpitaux de Brabois, CHRU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre cedex, France

² Pôle S²R, PARC, CHRU Nancy, Vandoeuvre lès Nancy, France

³ Université de Lorraine, Faculté de Médecine, InSciDens, Vandoeuvre lès Nancy, France

⁴ CNRS, Institut Elie Cartan de Lorraine, UMR 7502, Vandoeuvre-lès-Nancy, F-54506, France

⁵ Service de Médecine Interne, Hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre cedex, France

⁶ Service de Pneumologie, Hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre cedex, France

⁷ Service de Radiologie, Hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre cedex, France

⁸ Service de Caridologie, Hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre cedex, France

Auteur correspondant :

Marine FAUNY

Service de Rhumatologie (service du Pr Chary-Valckenaere)

Hôpital de Brabois, CHU de Nancy, 54511 Vandoeuvre les Nancy Cedex, France

marine.fauny@aliceadsl.fr

03 83 15 32 03

Mots clés :

Sclérodermie, ostéoporose, fracture vertébrale, densité minérale osseuse, coefficient d'atténuation, scanner

RÉSUMÉ

Introduction

L'objectif est d'étudier la prévalence des fractures vertébrales (FV) et le coefficient d'atténuation scanographique de la première vertèbre lombaire (CAS-L1) sur des scanners de 70 patients atteints de sclérodermie systémique.

Patients et méthode

Cette étude mono centrique rétrospective a inclus tous les patients, suivis entre 2000 et 2014, répondant aux critères ACR/EULAR 2013 de sclérodermie systémique ayant bénéficié d'un scanner thoracique et/ou abdomino-pelvien. Les facteurs de risque d'ostéoporose, les données DXA (absorptiométrie biphotonique aux rayons X) ainsi que les caractéristiques cliniques disponibles ont été recueillis. Une évaluation scanographique des FV d'après la classification de Genant ainsi qu'une mesure du CAS-L1 en unités Hounsfield (UH) et sa reproductibilité (intra et inter-lecteurs) ont été réalisées. Une valeur seuil de 145 UH (seuil fracturaire) permettait de classer les patients en 2 catégories: patients à risque de FV (CAS-L1 \leq 145 UH) et patients non à risque (CAS-L1 $>$ 145 UH). Les facteurs prédictifs de la survenue d'une FV et/ou d'un CAS-L1 \leq 145 UH ont été recherchés.

Résultats

70 patients sont inclus (âge moyen de 62.4 ans (\pm 15.6); femmes 88.6%; forme diffuse 22.9% (n=16)) dont 85.7% (n=60) présentent au moins un facteur de risque clinique d'ostéoporose. 30 patients (42.8%) ont bénéficié d'une ostéodensitométrie par DXA dont 5 (16.7%) présentent un T-score \leq 2.5 DS (Déviation Standard). Sur ces 70 patients, 18 (25.7%) ont bénéficié d'une supplémentation vitamino-calcique et 10 (14.3%) d'un médicament anti-résorbeur. Trois patients (4.3%) présentent une FV au scanner. La moyenne du CAS-L1 dans la population est de 157.3 UH (\pm 52.2) et 35 patients (50%) ont un CAS-L1 \leq 145 UH. La

reproductibilité intra et inter-lecteurs des CAS-L1 est excellente (Cohen's Kappa > 0.9). En analyse univariée, le CAS-L1 \leq 145 UH est significativement associé à l'âge (OR=1.09, IC 95%: 1.04-1.13), à la calcinose (OR=6.30, IC 95%: 1.61-24.75) et aux calcifications péri articulaires (OR=3.22, IC 95%: 1.06-9.77). En analyse multivariée, l'âge avec un seuil à 63 ans, la calcinose et l'acro-ostéolyse sont également associés à CAS-L1 \leq 145 UH.

Conclusion

Dans une large population de sclérodermies à faible prévalence scanographique de FV (4.3%) et où le dépistage de l'ostéoporose est insuffisamment mené (42.8%) malgré la présence de nombreux facteurs de risque clinique, le CAS-L1 est une mesure reproductible et disponible permettant d'identifier 50 % de patients au seuil fracturaire. La présence d'une calcinose, de calcifications péri-articulaires ou d'acro-ostéolyse devrait conduire le clinicien à réaliser un bilan complet de dépistage de l'ostéoporose en particulier chez les patients de moins de 63 ans.

INTRODUCTION

La **sclérodermie systémique** est une maladie multi-systémique dont le pronostic dépend des atteintes cardiaques, pulmonaires et vasculaires. L'amélioration de l'espérance de vie (survie à 10 ans de 80% à 90% pour les formes cutanées limitées et de 60 à 80% pour les formes diffuses) [1,2,3] nécessite une amélioration de la prise en charge des comorbidités, en particulier du risque ostéoporotique dans une population majoritairement féminine (3 à 8 femmes pour un homme) dont le pic de fréquence se situe entre 45 et 64 ans [4]. Les études précédemment menées pour étudier le risque osseux dans la sclérodermie ont été réalisées avec des populations ayant bénéficié de DXA (Dual Energy X-Ray ou absorptiometrie biphotonique aux rayons X) et retrouvent une prévalence de l'ostéoporose comprise entre 3 et 60% [5,6,7]. En comparaison avec la population générale, certains auteurs mettent en évidence un sur risque d'ostéoporose dans la sclérodermie alors que d'autres auteurs ne confirment pas ce sur risque [5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22]. Certaines études comparant les patients sclérodermiques aux polyarthrites rhumatoïdes permettent de mettre en évidence un risque d'ostéoporose similaire dans les deux populations après appariement [5,11,21]. Concernant les fractures ostéoporotiques radiographiques, la prévalence est nettement moins étudiée, comprise entre 0 et 38% [5,7,18,20,23] avec un risque relatif de fracture vertébrale (FV) calculé à 1.78 et à 1.86 pour les fractures de hanche [23]. Les différentes hypothèses avancées pour expliquer l'ostéoporose dans cette population sont un surcroît de sédentarité associé à une perte d'autonomie liés à l'activité de la maladie [6,10,11,15,19,20,21,22], un déplacement du stock calcique du compartiment osseux au profit de calcifications ectopiques [11,19] ainsi que la présence d'une malabsorption digestive et d'une diminution de l'activité de la vitamine D [6,10,11,15,19,21,22].

Le scanner thoracique ou thoraco-abdomino-pelvien (TAP) permet une évaluation des FV et du coefficient d'atténuation scanographique de la première vertèbre lombaire (CAS-L1) [24].

Selon Pickhardt and al., un CAS-L1 \leq 145 UH (Unités Hounsfield) permet d'identifier 96.6% des patients présentant une FV ostéoporotique alors que la DXA avec un T-score \leq -2.5 DS (déviatiion standard) n'en identifie que 39%. Le scanner thoracique et/ou TAP s'inscrit généralement dans le suivi du patient sclérodermique afin d'évaluer l'atteinte pulmonaire.

L'objectif principal de cette étude, menée sur une large population de patients sclérodermiques ayant bénéficié ou non d'une DXA, est d'évaluer la prévalence des FV scanographiques, de mesurer le CAS-L1 et sa reproductibilité (intra et inter-lecteurs) et de déterminer la proportion de patients ayant un CAS-L1 \leq au seuil fracturaire de 145 UH. Les objectifs secondaires sont de déterminer la prévalence des facteurs de risque cliniques d'ostéoporose et d'identifier les facteurs associés aux FV ou à un CAS-L1 \leq 145 UH.

PATIENTS ET MÉTHODE

Population

Il s'agit d'une étude descriptive analytique rétrospective réalisée sur des patients suivis au CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Nancy entre janvier 2000 et avril 2014 pour une sclérodémie systémique cutanée limitée ou diffuse. Les dossiers de patients codés M34.0, M34.1, M34.8 et M34.9 de la Classification Internationale des Maladies et répondant aux critères de classification de sclérodémie systémique ACR/EULAR 2013 (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) ont été sélectionnés. Les patients devaient avoir bénéficié d'un scanner thoracique ou TAP.

Les caractéristiques démographiques (âge, sexe, durée d'évolution), cliniques (antécédents, arthralgies, score de Rodnan modifié, syndrome de Raynaud...), biologiques (vitesse de sédimentation (VS), protéine C réactive (CRP), Anticorps Anti-Nucléaire (AAN), bilan phospho-calcique) et les données thérapeutiques concernant la sclérodémie ont été recueillies sur l'ensemble du dossier disponible. Les examens complémentaires retenus (radiographie des mains, Exploration Fonctionnelle Respiratoire EFR, échographie cardiaque), effectués dans le cadre du suivi habituel du patient, devaient être réalisés avec un délai qui n'excédait un an par rapport au scanner. La sévérité de l'atteinte structurale de la sclérodémie a été étudiée sur les radiographies des mains et évaluée selon le score d'Erre [25] par un rhumatologue senior rompu aux lectures et aux méthodes de scoring (DL). L'atteinte pulmonaire a été évaluée sur le plan fonctionnel (EFR) et morphologique à partir des scanners thoraciques ou TAP (lésions de type PINS (Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique)), PIC (Pneumopathie Interstitielle Commune), PID (Pneumopathie Infiltrante Diffuse)) par un radiologue sénior (DM). Le dépistage d'une HTAP (Hypertension Artérielle Pulmonaire) a été réalisé sur l'échographie cardiaque et le diagnostic devait être confirmé par le cathétérisme droit (CF).

Concernant l'évaluation de l'ostéoporose, les facteurs de risque cliniques (sexe, âge, inflammation biologique, tabagisme, corticothérapie), les données densitométriques des DXA et les données thérapeutiques ont été recueillies. Seules les ostéodensitométries (DXA) réalisées dans les deux ans encadrant le scanner ont été retenues pour l'analyse de la corrélation avec le scanner, considérant que la perte de masse osseuse dans ce délai correspond à la variabilité de la mesure et non à une perte osseuse réelle. L'ostéoporose est classiquement définie par un T-score ≤ -2.5 DS et une masse osseuse faible par un T-score > -2.5 et ≤ -1 DS.

Evaluation osseuse scanographique : morphologique et densitométrique (Coefficient d'atténuation scanographique de L1 : CAS-L1)

Tous les examens scanographiques ont été réalisés dans le service de radiologie du CHU de Nancy. Pour 43 patients, nous avons utilisé un scanner TAP, pour 26 patients un scanner thoracique et pour un patient un scanner rachidien lombaire. Les scanners ont été lus avec le logiciel Osirix (v6.5.1-64 bits).

L'étude des FV a été réalisée sur les reconstructions sagittales de ces scanners dans le segment rachidien disponible, soit de C7 à L1 pour un scanner thoracique et de C7 à S1 pour un scanner TAP. Les FV ont été évaluées en s'inspirant de la classification radiographique de Genant [26].

L'étude du CAS-L1 a été menée sur les coupes axiales en fenêtrage osseux de la première vertèbre lombaire dont la coupe retenue passait par les pédicules. Une région d'intérêt (ROI) ovale, correspondant à la plus importante surface osseuse trabéculaire de L1, a été dessinée. Elle permettait d'obtenir une mesure de la densité osseuse moyenne en UH. L'évaluation de

la reproductibilité intra-lecteur à deux semaines d'intervalle (MF) sur l'ensemble de la population et de la reproductibilité inter-lecteurs sur 30 examens (MF, JPC) a été réalisée.

Un seuil de 145 UH a été utilisé car il identifie 96.6% des patients ayant une FV [24] et permet un compromis entre la sensibilité et la spécificité dans cette population non officiellement reconnue comme à risque d'ostéoporose mais dont la relation est suspectée. Nous avons également étudié deux autres seuils: 110 UH considérant une population non à risque d'ostéoporose (se de 52.1% et sp de 91.3%) et 160 UH considérant une population à risque (se de 90% et sp de 52.3%) [24].

Analyse statistique

L'analyse statistique, tant descriptive que comparative, a été réalisée en tenant compte de la nature et de la distribution des variables. Les variables qualitatives sont décrites avec effectif et pourcentage, les variables quantitatives soit avec moyenne \pm écart type (DS), soit avec médiane et Intervalle interquartile (IQR). Le test de Kolmogorov-Smirnov a montré que, parmi les variables continues démographiques et cliniques, seul l'âge suivait une loi normale. Dans les comparaisons, le test de Student a été utilisé pour l'âge et le test de Mann et Whitney pour les autres variables. Pour les variables qualitatives, le test du khi deux avec si nécessaire le calcul exact de Fisher ont été utilisés. Le rho de Spearman a permis d'analyser les corrélations et le test de Student de tester les différences à 0. Les résultats significatifs sont présentés avec le calcul de l'odds ratio (OR) et de son intervalle de confiance. Une régression logistique a été réalisée pour les variables significativement associées au seuil CAS-L1 et non corrélées entre elles. Afin de hiérarchiser les variables significativement associées au seuil CAS-L1, la méthode CHAID (Chi-square automatic interaction detection) a été utilisée. La concordance entre les mesures, d'une part pour celles concernant le même lecteur (intra-lecteur) et d'autre part pour celles provenant de deux lecteurs (inter-lecteurs), ont été étudiées

avec le coefficient de corrélation intra-classe (ICC) et la méthode de Bland et Altman (Bland-Altman limits of agreement (LOA)). Pour analyser la concordance dans le contexte plus précis de cette étude, nous avons également utilisé le test Kappa pour analyser la répartition des valeurs mesurées pour le seuil reconnu dans la littérature de 145 UH. Le risque de première espèce est $\alpha=0.05$ sauf pour l'étude de reproductibilité de la mesure où il est pris à 0.01 compte tenu de la répétition des tests. Le logiciel utilisé est IBM SPSS Statistics V22.

RÉSULTATS

Données démographiques et cliniques

Sur un total de 100 dossiers obtenus après requête, 70 patients répondent aux critères ACR/EULAR 2013 et disposent également d'une exploration scanographique. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le **Tableau 1**. Seize patients (22.9%) présentent une forme diffuse et 54 (77.1%) une forme cutanée limitée. Concernant les facteurs de risque connus d'ostéoporose, 47 femmes (67.1%) sont ménopausées (âge \geq 50 ans), 17 patients sont fumeurs (24.3 %), 20 (28.6%) présentent un syndrome inflammatoire biologique et 28 (40%) sont traités par corticothérapie avec une dose moyenne de 3.8 ± 6.6 mg/jour. Les différences entre les deux formes cliniques de sclérodermies (diffuse et limitée) sont également présentées dans le **Tableau 1**.

Evaluation du risque ostéoporotique : clinique, biologique et DXA

Soixante patients (85.7%) ont au moins un facteur de risque clinique ou biologique d'ostéoporose. Le bilan phosphocalcique est normal chez tous les patients. Au cours de leur suivi, 30 patients (42.8%) ont bénéficié d'une ostéodensitométrie par DXA : 5 (16.7%) ont une ostéoporose, 8 (26.7%) une masse osseuse faible et 17 (56.7%) une densité osseuse normale. Parmi ces 30 patients, 16 (22.8%) ont réalisé leur DXA dans les 2 ans encadrant le scanner : 4 (25%) ont une ostéoporose, 6 (37.5%) une masse osseuse faible et 6 (37.5%) une densité osseuse normale. Sur l'ensemble de la population, 18 patients (25.7%) ont reçu une supplémentation vitamino-calcique et 10 (14.3%) un traitement anti-résorbeur au cours de deux années précédant la réalisation du scanner ou de la DXA.

Evaluation scanographique des fractures vertébrales (FV)

La prévalence des FV est de 3 (4.3%). Elles sont observées chez 3 femmes avec des localisations dorsales (T10, T11) et lombaire (L2). Deux fractures vertébrales sont de grade 2 selon la classification de Genant et une de grade 3. Ces patientes sont plus âgées (71.7 ans versus 62.3 ans) avec une durée d'évolution plus courte de la maladie (7 ans versus 10.2 ans). Seule une de ces patientes a bénéficié d'une évaluation ostéodensitométrique par DXA qui ne retrouve ni ostéoporose ni masse osseuse faible.

Tableau 1 : Caractéristiques des 70 patients atteints de sclérodémie systémique (Scl) en fonction de la forme clinique (limitée ou diffuse)

		Population totale	Scl Limitée	Scl Diffuse	P
		n=70	n=54	n=16	
Démographie et clinique	Age	62.4 ± 15.6	62.9 ± 14.9	60.4 ± 18	0.57
	Durée d'évolution	10 (5-13)	10 (5-13)	10 (5-13.8)	0.81
	Femmes	62 (88.6)	50 (92.6)	12 (75)	0.07
	Tabac	17 (24.3)	11 (20.4)	6 (37.5)	0.19
	Obésité (IMC>30Kg/m2)	9 (12.9)	8 (14.8)	1 (6.3)	0.67
	Ulcères digitaux	36 (51.4)	26 (48.1)	10 (62.5)	0.31
	Capillaroscopie (n=52)	46 (65.7)	35 (64.8)	11 (68.8)	0.99
	Arthralgies	58 (82.9)	44 (81.5)	14 (87.5)	0.72
	Score de Rodnan	6 (2-11)	4.5 (0-8)	13.5 (7.3-25.8)	0.0001
	Dyspnée Stade III-IV	28 (40)	23 (42.6)	5 (31.3)	0.42
	Décès	9 (12.9)	7 (13)	2 (12.5)	0.99
	Dyslipidémie	29 (41.4)	21 (39)	8 (50)	0.43
	RGO	42 (60)	32 (59.3)	10 (62.5)	0.82
	Biologie	Vitesse de Sédimentation (mm)	16.5 (10-32)	15 (10.0-30.0)	24.5 (10.0-48.0)
CRP (mg/L)		4.4 (1.6-7.1)	4.5 (1.5-6.7)	3.6 (1.8-8.8)	0.99
Anti-centromère (n=63)		38 (54.3)	37 (68.5)	1 (6.3)	0.0001
Anti-SCL-70 (n=63)		11 (15.7)	2 (3.7)	9 (56.3)	0.0001
Radiographie et scanner		16 (22.9)	13 (24.1)	3 (18.8)	0.75
Calcifications péri-articulaires	20 (28.6)	17 (31.5)	3 (18.8)	0.53	
Acro-ostéolyse	14 (20)	10 (18.5)	4 (25)	0.72	
Atteinte pulmonaire	PINS	9 (12.9)	6 (11.1)	3 (18.8)	0.42
	PIC certaine	5 (7.1)	3 (5.6)	2 (12.5)	0.32
	Pneumopathie Infiltrante Diffuse	18 (25.7)	11 (20.4)	7 (43.8)	0.10
	DLCO/VA (n=66)	18 (25.7)	14 (25.9)	4 (25)	0.99
	Syndrome restrictif aux EFR (n=66)	6 (8.6)	3 (5.6)	3 (18.8)	0.15
	Syndrome obstructif aux EFR (n=66)	14 (20)	13 (24.1)	1 (6.3)	0.16
HTAP (n=66)	8 (11.4)	6 (11.1)	2 (12.5)	0.68	
Traitements	Corticothérapie	28 (40)	20 (37)	8 (50)	0.39
	DMARD	19 (27.1)	14 (25.9)	5 (31.3)	0.75
	Immunosuppresseurs	6 (8.6)	3 (5.6)	3 (18.8)	0.13
Ostéoporose	≥1 Facteur de risque	60 (85.7)	46 (85.2)	14 (87.5)	0.85
	Nombre de DXA	30 (42.8)	23 (42.6)	7 (43.8)	0.93
	Ostéoporose DXA	5 (7.1)	3 (5.6)	2 (12.5)	0.57
	FV	3 (4.3)	3 (5.6)	0 (0)	0.99
	CAS-L1	145.6 (120.9-189)	144.2 (120.9-177)	155.4 (114.7-219.3)	0.36
	Supplémentation vitamino Récalcique (n=40)	18 (25.7)	16 (29.6)	2 (12.5)	0.15
	Traitement spécifique anti-ostéoporotique (n=40)	10 (14.3)	8 (14.8)	2 (12.5)	0.99

Tableau 1 : Les variables qualitatives sont décrites avec effectif (pourcentage), les variables quantitatives soit avec moyenne ± écart type (DS) pour l'âge (distribution normale), soit avec médiane et Intervalle interquartile (IQR). L'atteinte pulmonaire a été précisée par une évaluation scanographique spécifique de la Pneumopathie Infiltrante Diffuse en deux catégories : Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC) certaine et Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (PINS). La durée d'évolution correspond à la durée entre la date du diagnostic et la date des examens d'imagerie effectués lors du suivi. Scl : Sclérodémie, IMC : Indice de Masse Corporelle, RGO : Reflux gastro-œsophagien, CRP : Protéine C réactive, DLCO/VA : Coefficient de transfert du CO, EFR : exploration fonctionnelle respiratoire, HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire, DMARD : disease-modifying antirheumatic drugs, DXA : Absorptiométrie biphotonique par rayons X, FV : Fracture Vertébrale, CAS-L1 : Coefficient d'atténuation Scanographique de la 1^{ère} vertèbre lombaire.

Reproductibilité de la mesure du CAS-L1

L'étude de la reproductibilité intra-lecteur (n=70) et inter-lecteurs (n=30) est représentée respectivement dans la **Figure 1a et 1b**. Pour chacune de ces deux analyses, la moyenne des différences entre les deux mesures ne diffère pas significativement de 0 soit respectivement : -0.79 UH (n=70 ; t=-1.07, p=0.29) et 0.20 UH (n=30 ; t=0.11, p=0.91). La méthode de Bland et Altman montre des intervalles de confiance à 95% de la moyenne des différences dont les limites peuvent être considérées comme acceptables dans le contexte étudié et il n'apparaît aucune tendance associant les moyennes des deux mesures et leurs différences. Les observations situées hors des limites des intervalles de confiance à 95% de la moyenne des différences sont respectivement : 4 sur 70 observations (5.7 %) et 2 sur 30 observations (6.7 %).

En tenant compte du seuil à 145 UH, le Kappa de Cohen donne respectivement : en intra-lecteur 0.94 (p=0.0001) avec 68 observations concordantes sur 70 et en inter-lecteurs 0.93 (p=0.0001) avec 29 observations concordantes sur 30. Pour les mesures disponibles pour les trois lectures (n=30), le coefficient de corrélation intra-classe est égal à 0.997 (IC 95%: 0.995-0.998, p<0.0001).

Figure 1-a

Reproductibilité **intra-lecteur**

(n=70)

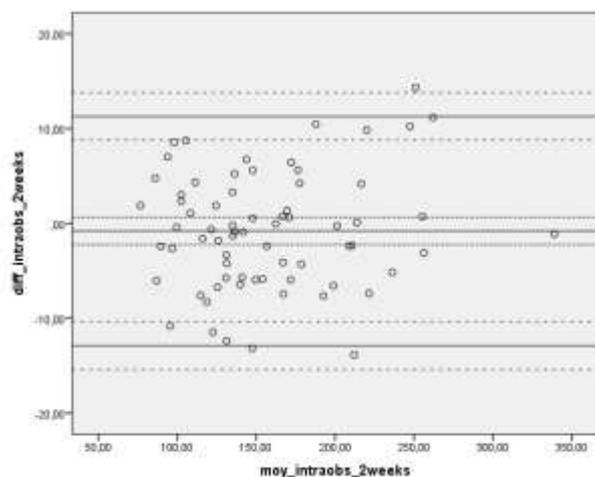


Figure 1-b

Reproductibilité **inter-lecteur**

(n=30)

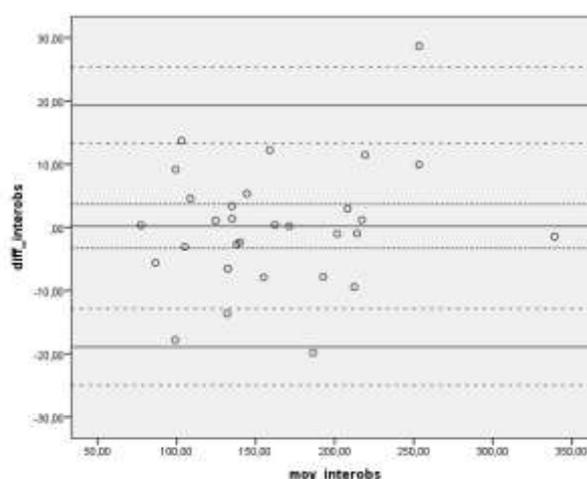


Figure 1 : Méthode de Bland et Altman pour la reproductibilité intra (1-a) et inter-lecteurs (1-b): Différence des deux mesures pour chaque observation sur l'axe y (UH); moyenne des deux mesures pour chaque observation sur l'axe x (UH) ; moyenne des différences entre les deux mesures avec son intervalle de confiance à 95% en traits pleins ; intervalles de confiance à 95% correspondant à ces trois valeurs (moyenne des différences et ses deux limites associées) en traits pointillés.

Evaluation du coefficient d'atténuation scanographique de L1 (CAS-L1)

Compte tenu des bons résultats de reproductibilité intra-lecteur ($Kappa > 0.9$), nous avons utilisé la moyenne des deux mesures du même lecteur (n=70) pour calculer la valeur du CAS-L1. Dans notre population, la valeur moyenne du CAS-L1 est de 157.3 ± 52.2 UH. Trente-cinq patients (50%) présentent une valeur ≤ 145 UH. Les valeurs de CAS-L1 des 3 patientes présentant une fracture vertébrale sont de : 102.5, 131.4 et 171 UH. Une seule DXA était disponible pour ces patientes fracturées, elle était normale alors que le CAS-L1 était à 102.5 UH.

Facteurs de risque associés à un CAS-L1 \leq 145 UH

En analyse univariée (**Tableau 2**), la forme diffuse de sclérodermie n'est pas significativement associée à un CAS-L1 \leq 145 UH par rapport à la forme localisée, de même que les facteurs de risque classiques d'ostéoporose, tels que le sexe, le tabagisme ou la corticothérapie. En revanche l'âge est le seul facteur clinique significativement associé à un CAS-L1 \leq 145 UH ($p=0.0001$). L'âge moyen est de 70 ans pour les patients ayant un CAS-L1 \leq 145 UH contre 54.7 ans dans le groupe $>$ 145 UH. L'odds ratio associé à l'âge pour CAS-L1 est de 1.09 (IC 95%: 1.0-1.1) soit une augmentation du risque d'avoir un CAS-L1 \leq 145 UH de 9% pour chaque année supplémentaire. La calcinose et les calcifications péri-articulaires sont les lésions structurales radiographiques significativement associées à un CAS-L1 \leq 145 UH ($p=0.004$ et $p=0.03$ respectivement). La présence de calcinose multiplie par 6.30 (IC 95%: 1.61-24.75) le risque de CAS-L1 \leq 145 UH et la présence de calcifications péri-articulaires par 3.22 (IC 95%: 1.06-9.77). La présence d'une VS plus élevée est également significativement associée à un CAS-L1 \leq 145 UH ($p=0.05$) bien qu'en limite de signification avec un OR de 1.01 (IC 95%: 0.99-1.03). D'autres facteurs tendent à être associés à un CAS-L1 \leq 145 UH: une durée d'évolution de la sclérodermie plus longue ($p=0.06$), la présence d'ulcères digitaux ($p=0.06$), d'un RGO (Reflux Gastro-Œsophagien) ($p=0.06$), d'HTAP ($p=0.06$), d'une dyslipidémie ($p=0.09$) et d'acro-ostéolyse ($p=0.073$). Inversement la présence d'arthralgies ($p=0.06$) ou de méga capillaires à la capillaroscopie ($p=0.08$) tendent à être associés à un CAS-L1 $>$ 145UH.

La présence de relation hautement significative entre calcinose et calcifications péri-articulaires d'une part (75% de ceux qui présentent une calcinose (12/16) ont aussi des calcifications péri articulaires (12/20) $p=0.0001$) et entre calcifications péri-articulaires et âge d'autre part (moyenne 58.5 ± 14.2 ans en l'absence de calcifications péri-articulaires vs 72.1 ± 14.9 ans : $p=0.001$) ne permet pas de réaliser une régression logistique les associant. L'âge et

la calcinose ne présentent pas de relation significative (moyenne 60.9 ± 15.7 ans en l'absence de calcinose vs 67.3 ± 14.8 ans : $p=0.2$). Une régression logistique avec les variables âge et calcinose, la variable binaire à expliquer étant le CAS-L1 ≤ 145 UH, montre un résultat globalement significatif ($p= 0.0001$; Hosmer-Lemshow $p=0.3$; 71.4% de bien classés) avec l'âge et la calcinose qui restent significatifs lorsqu'ils sont considérés ensemble (âge:OR=1.08 (IC 95%: 1.04-1.13) $p=0.001$) ; calcinose : OR=6.04 (IC 95%: 1.27-28.70) $p=0.02$). L'arbre CHAID montre que l'âge est la première variable discriminante entre les deux groupes définis par le seuil de 145 UH avec un seuil à 63 ans (83% (29/35) des CAS-L1 ≤ 145 UH ont plus de 63 ans avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 80%) (**Matériel complémentaire 1 et 2**). Pour les 6 CAS-L1 ≤ 145 UH des moins de 63 ans, on constate que 50% (3/6) d'entre eux présentent une calcification péri articulaire et une acro-ostéolyse.

Tableau 2 : Facteurs de risque spécifiques de coefficient d'atténuation scanographique de L1 (CAS-L1) au seuil de 145 Unités Hounsfield : analyse univariée.

CAS-L1 n=70		> 145 UH n=35 (50%)	≤ 145 UH n=35 (50%)	p	OR (IC 95%)		
Démographie et clinique	Age	54.7 ± 15	70 ± 12.2	0.0001	1.09 (1.04-1.13)/an		
	Durée d'évolution	9 (5-11)	10 (8-14.5)	0.06			
	Femmes	32 (91.4)	30 (85.7)	0.71			
	Tabac	8 (22.9)	9 (25.7)	0.78			
	Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	5 (14.3)	4 (11.4)	0.99			
	Forme diffuse	8 (22.9)	8 (22.9)	0.99			
	Ulcères digitaux	14 (40)	22 (62.9)	0.06			
	Capillaroscopie (n=52)	28 (80.0)	18 (51.4)	0.08			
	Arthralgies	32 (91.4)	26 (74.3)	0.06			
	Score de Rodnan	8 (2-12)	6 (2-10)	0.30			
	Dyslipidémie	11 (31)	18 (51.4)	0.09			
	RGO	17 (49)	25 (71.4)	0.06			
	Biologie	VS	10 (10-29)	24 (11-34)		0.05	1.01 (0.99-1.03)
		Anti-centromère (n=63)	20 (57.1)	18 (51.4)		0.96	
Anti-Scl70		6 (17.1)	5 (14.3)	0.87			
Radiographie et scanner	Calcinose	3 (8.6)	13 (37.1)	0.004	6.30 (1.61-24.75)		
	Calcifications péri-articulaires	6 (17.1)	14 (40.0)	0.03			
	Acro-ostéolyse	4 (11)	10 (28.6)	0.073			
Atteinte pulmonaire	PINS	5 (14.3)	4 (11.4)	0.99			
	PIC certaine	2 (5.7)	3 (8.6)	0.61			
	DLCO/VA (n=66)	8 (22.9)	10 (28.6)	0.69			
	Syndrome restrictif aux EFR (n=66)	3 (8.6)	3 (8.6)	0.99			
	Syndrome obstructif aux EFR (n=66)	5 (14.3)	9 (25.7)	0.28			
	HTAP (n=66)	1 (2.9)	7 (20)	0.06			
Traitement	Corticothérapie	15 (42.9)	13 (37.1)	0.63			
	DMARD	11 (31.4)	8 (22.9)	0.42			
Ostéoporose	≥1 Facteur de risque	25 (71.4)	35 (100)	0.001			
	Nombre de DXA	12 (34.3)	18 (51.4)	0.15			
	Ostéoporose rachidienne DXA	0 (0)	5 (14.3)	0.05			
	FV	1 (2.9)	2 (5.7)	1			
	Supplémentation vitamino Récalcique (n=40)	3 (8.6)	15 (42.9)	0.03		5.0 (1.12-22.30)	
Traitement spécifique anti-ostéoporotique (n=40)	0 (0)	10 (28.6)	0.02				

Tableau 2 : Les données sont rapportées en moyennes et déviation standard m (DS) pour l'âge ou médiane et Interquartile Range médiane (IQR) pour les variables continues ou en nombre et pourcentages n(%) pour les variables qualitatives. La durée d'évolution correspond à la durée entre la date du diagnostic et la date des examens d'imagerie effectués lors du suivi. L'âge et la durée d'évolution sont exprimés en années. CAS-L1 : Coefficient d'Atténuation Scanographique de la première vertèbre lombaire ; IMC : Indice de Masse Corporelle, RGO : Reflux Gastro-œsophagien, VS : Vitesse de Sédimentation, PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique, PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune, DLCO/VA : Coefficient de transfert du CO, EFR : exploration fonctionnelle respiratoire, HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire, DMARD : disease-modifying antirheumatic drugs, DXA : Absorptiométrie biphotonique par rayons X, FV : Fracture Vertébrale

Evaluation du CAS –L1 aux seuils de 160 UH et 110 UH

Quarante et un (58.6%) patients ont un CAS-L1 \leq au seuil de 160 UH, valeur privilégiant la sensibilité dans une population à risque, et 2 cas de fractures vertébrales sont toujours observés. Treize (18.6%) patients ont un CAS-L1 \leq au seuil de 110 UH, valeur favorisant la spécificité dans une population normale. Mais ce dernier seuil ne permet de mettre en évidence qu'un cas de fracture vertébrale.

La distribution des CAS-L1 en fonction de ces 3 seuils est présentée dans la **Figure 2**. Lorsqu'on regarde la répartition des coefficients en fonction de l'âge, on remarque qu'il existe une baisse de la valeur de CAS-L1 avec le vieillissement.

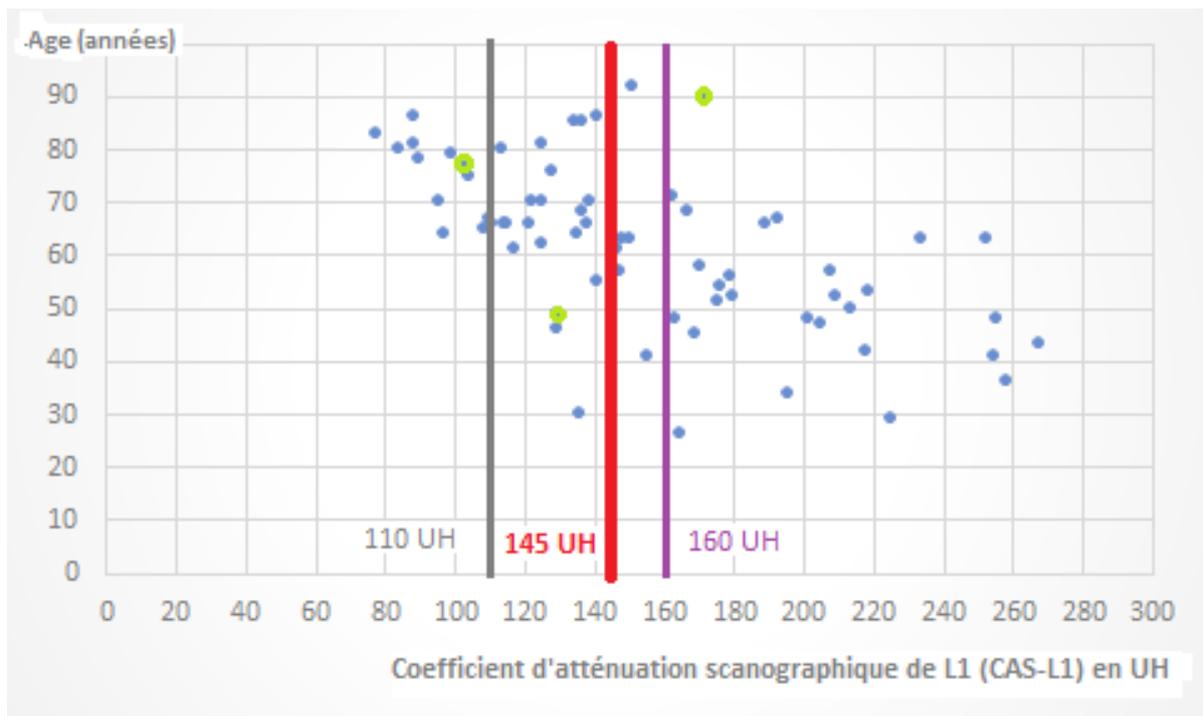


Figure 2 : Coefficient d'atténuation scanographique de L1 (CAS-L1) en fonction de l'âge avec les trois seuils.

Les seuils sont présentés en lignes verticales continues (ligne grise pour une population « normale » : seuil de 110 UH, ligne rouge pour le seuil de 145 UH et ligne violette pour une population à risque : seuil de 160 UH). Les trois patients ayant une fracture vertébrale sont présentés avec les points verts.

Corrélation entre l'ostéodensitométrie par DXA et le CAS-L1

Sur 16 patients ayant bénéficié d'une ostéodensitométrie par DXA dans les 2 ans encadrant le scanner, 4 (25%) ont une ostéoporose densitométrique et 6 (37.5%) une masse osseuse faible. Quinze de ces patients ont un CAS-L1 ≤ 145 UH. La valeur moyenne de CAS-L1 dans cette population est de 137 ± 37.4 UH et celle de l'ostéodensitométrie au rachis lombaire de 0.86 ± 0.16 g/cm². Le Rho de Spearman ne montre pas de corrélation (0.2, p=0.5).

DISCUSSION

Cette étude s'est intéressée aux facteurs de risque classiques d'ostéoporose (clinico-biologiques et densitométriques) mais également à une évaluation scanographique morphologique (prévalence des FV) et quantitative de la masse osseuse trabéculaire (CAS-L1 en UH) dans une population représentative [4,27] et conséquente de sclérodermies. Nous mettons en évidence, dans notre population présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (85.7% des patients présentent au moins un facteur de risque), que le dépistage par DXA de cette complication est insuffisant: seulement 30 patients (42.8%) en ont bénéficié. Ce pourcentage est plus bas que celui observé dans des populations au risque osseux reconnu telles que la polyarthrite rhumatoïde (58.2%) [28]. Sur ces 30 patients, 16.7% (n=5) sont considérés comme ostéoporotiques densitométriquement (T-score \leq -2.5 DS). Ce résultat est en accord avec ceux retrouvés dans la littérature avec une prévalence de l'ostéoporose variant de 3 à 60% dans cette population spécifique [5,6,7]. Une supplémentation vitamino-calcique est prescrite pour 25.7% des patients et un traitement anti-résorbeur pour 14.3%. Nous retrouvons des résultats cohérents par rapport aux données de la littérature qui sont disparates : de 0 à 69% pour la prescription de supplémentation vitamino-calcique et de 6 à 36.4% pour les traitements anti-résorbeurs [8,10,14,18,21]. Ces résultats soulignent que la prise en charge multidisciplinaire de la sclérodermie relègue le dépistage de l'ostéoporose au second plan.

Concernant les FV scanographiques, trois patients (4.3%) présentent une FV. Cette prévalence est également cohérente avec celle décrite dans la littérature, allant de 0 à 38% [5,7,18,20,23]. L'examen morphologique porte sur les vertèbres disponibles soit de C7 à L1 pour les explorations thoraciques et de C7 à S1 pour les acquisitions TAP. Pour 26 patients, l'étude porte donc uniquement sur le rachis thoracique (segment lombaire non disponible au-delà de L1). En revanche, nous savons qu'une grande partie des FV ostéoporotiques

surviennent sur le rachis thoracique moyen (T6 à T8) ou la charnière thoraco-lombaire (T11 à L1) [29,30] ce qui est le cas pour deux de nos fractures. Le risque d'avoir sous-estimé la prévalence des FV lombaires est à prendre en compte et peut expliquer en partie cette faible prévalence de FV.

Concernant le CAS-L1, Pickhardt and al. [24] ont montré qu'un CAS-L1 \leq 145 UH (Unités Hounsfield) permet d'identifier 96.6% des patients présentant une FV ostéoporotique alors que la DXA avec un T-score \leq -2.5 DS (déviation standard) n'en identifie que 39%. Les auteurs proposent également deux autres seuils : un de 110 UH, plus spécifique mais moins sensible, pour une population sans sur-risque osseux et un de 160 UH, plus sensible mais moins spécifique, pour une population à risque d'ostéoporose [24]. Nous montrons, pour la première fois dans une large population de patients sclérodermiques, que la mesure du CAS-L1 est facilement réalisable et très reproductible (aussi bien en intra qu'en inter-lecteurs) et que 50% de la population présente un CAS-L1 au seuil fracturaire de 145 UH suggérant un risque sous-estimé de FV dans cette population. Burns et al. [30] ont même envisagé une détection et classification automatique des fractures vertébrales (avec une sensibilité de 95.7% et un taux de faux positifs évalué à 0.29 par patient) ainsi qu'une mesure automatique de l'atténuation osseuse de T12 à L4 sur des scanners.

Les prévalences de patients ayant un CAS-L1 inférieur aux seuils de 110, 145 et 160 UH sont respectivement de 18.6, 50 et 58.6%. Pour être pertinent, le seuil dépend à la fois du risque ostéoporotique de la population considérée et de la prévalence des FV dans cette même population. Avec seulement 3 cas de FV, le calcul de seuil optimal, présentant le meilleur compromis sensibilité/spécificité, est impossible. Le seuil de 110 UH n'identifie qu'un seul patient fracturé alors que les seuils de 145 et 160 UH en identifient deux. La patiente fracturée qui présente un CAS-L1 élevé (171 UH) étant décédée, les circonstances de survenue de la FV et la notion du niveau d'énergie du traumatisme n'ont pu être précisées. Cette étude

suggère donc que le seuil de 145 UH permet d'obtenir un bon compromis pour un dépistage du risque fracturaire dans une population de sclérodermies où le risque ostéoporotique est débattu [5-23,31].

Le CAS-L1 bas est fortement associé avec l'âge (OR=1.09), et ce principalement pour les patients de plus de 63 ans, mais également à la calcinose (OR=6.30), aux calcifications péri-articulaires (OR=3.22) et, dans une moindre mesure, à l'acro-ostéolyse. L'hypothèse physiopathologique avancée pour expliquer les dépôts calciques ectopiques serait un déplacement du pool calcique osseux vers les tissus mous [11,19]. Dans notre population, ces dépôts calciques ne sont pas associés à des anomalies du bilan phosphocalcique. Il est intéressant de noter que l'association de l'âge, de la calcinose, des calcifications péri-articulaire et de l'acro-ostéolyse est également décrite avec l'ostéoporose densitométrique (DXA) dans d'autres études sur les patients sclérodermiques [7,17,19,22,31]. En revanche, dans notre travail, le CAS-L1 \leq 145 UH n'est pas associé à la forme diffuse de la maladie. Dans la littérature, la forme diffuse est tantôt considérée comme facteur de risque [7,13,15,20,21,22], tantôt non associée [5,6,10,14,17,19] à l'ostéoporose densitométrique. De nombreux facteurs de risque spécifiques de la sclérodermie sont proches du seuil de significativité en raison d'un manque de puissance. Les arthralgies et la présence de mégacapillaires à la capillaroscopie tendent à être protecteurs alors que la durée d'évolution, l'acro-ostéolyse, l'HTAP, le RGO et les ulcères digitaux tendent à favoriser la présence d'un CAS-L1 \leq 145 UH. Dans la littérature, la présence d'une atteinte cardiaque ou pulmonaire [7,13,20,21,22], d'ulcères digitaux [8,14,21] ou d'anticorps anti-centromères [8,14] est parfois associée à un risque accru d'ostéoporose densitométrique et parfois non retrouvée [5,6,10,13,14,17,22,32]. Des facteurs de risque généraux tels que le sexe, la corticothérapie ou le tabagisme ne sont, ici, pas significatifs mais cette absence de significativité est également observée dans d'autres travaux [5,8,9,10,18,32].

Dans la pratique, la DXA est l'examen de référence pour le dépistage de l'ostéoporose, mais notre étude, conformément aux données de la littérature, suggère que ce dépistage est insuffisamment mené chez les patients sclérodermiques. L'étude du CAS-L1 se présente donc comme une alternative pour explorer spécifiquement l'os trabéculaire en s'affranchissant de l'os cortical ainsi qu'en évitant les artéfacts dus à la projection 2D de la DXA (atteintes dégénératives ou associées aux sclérodermies [33,34,35,36,37] : ostéophytes, condensations osseuses ou calcifications discales, rachidiennes, vasculaires, adénopathies mésentériques ou lithiases rénales), d'autant plus que les scanners sont quasiment toujours disponibles dans cette population.

CONCLUSION

Dans un effectif conséquent et représentatif de sclérodermies, nous montrons une faible prévalence scanographique de FV. La mesure du CAS-L1 est une donnée quantitative, reproductible, disponible pour un grand nombre de ces patients et permet d'identifier un patient sur deux à risque de fracture vertébrale pour une valeur seuil de 145 UH. La présence d'une calcinose, de calcifications péri-articulaires ou d'acro-ostéolyse au cours d'une sclérodermie devrait conduire le clinicien à réaliser un bilan complet de dépistage de l'ostéoporose en particulier chez les plus jeunes et chez tous patients sclérodermiques de plus de 63 ans.

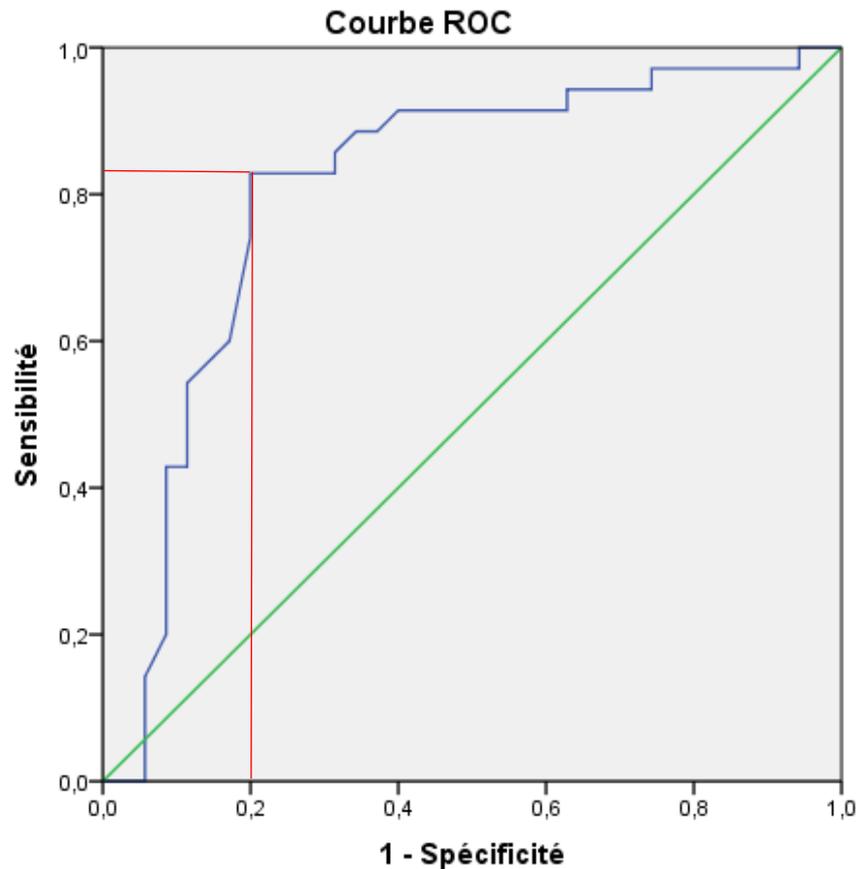
CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

MATÉRIEL COMPLÉMENTAIRE

1) Courbe ROC pour l'âge

Cette courbe ROC permet de confirmer les résultats de la régression logistique et de l'arbre CHAID pour l'âge en mettant en évidence un seuil aux alentours de 63 permettant le meilleur compromis de sensibilité (83%) et de spécificité (80%).



Les segments diagonaux sont générés par les liens.

Zone sous la courbe

Variable(s) de résultats tests: Age

Zone	Erreur standard ^a	Sig. asymptotique ^b	Intervalle de confiance asymptotique à 95 %	
			Borne inférieure	Borne supérieure
,808	,056	,000	,698	,918

Les variables de résultats tests : Age comportent au moins une liaison entre le groupe d'état réel positif et le groupe d'état réel négatif. Les statistiques peuvent être déformées.

a. Dans l'hypothèse non-paramétrique

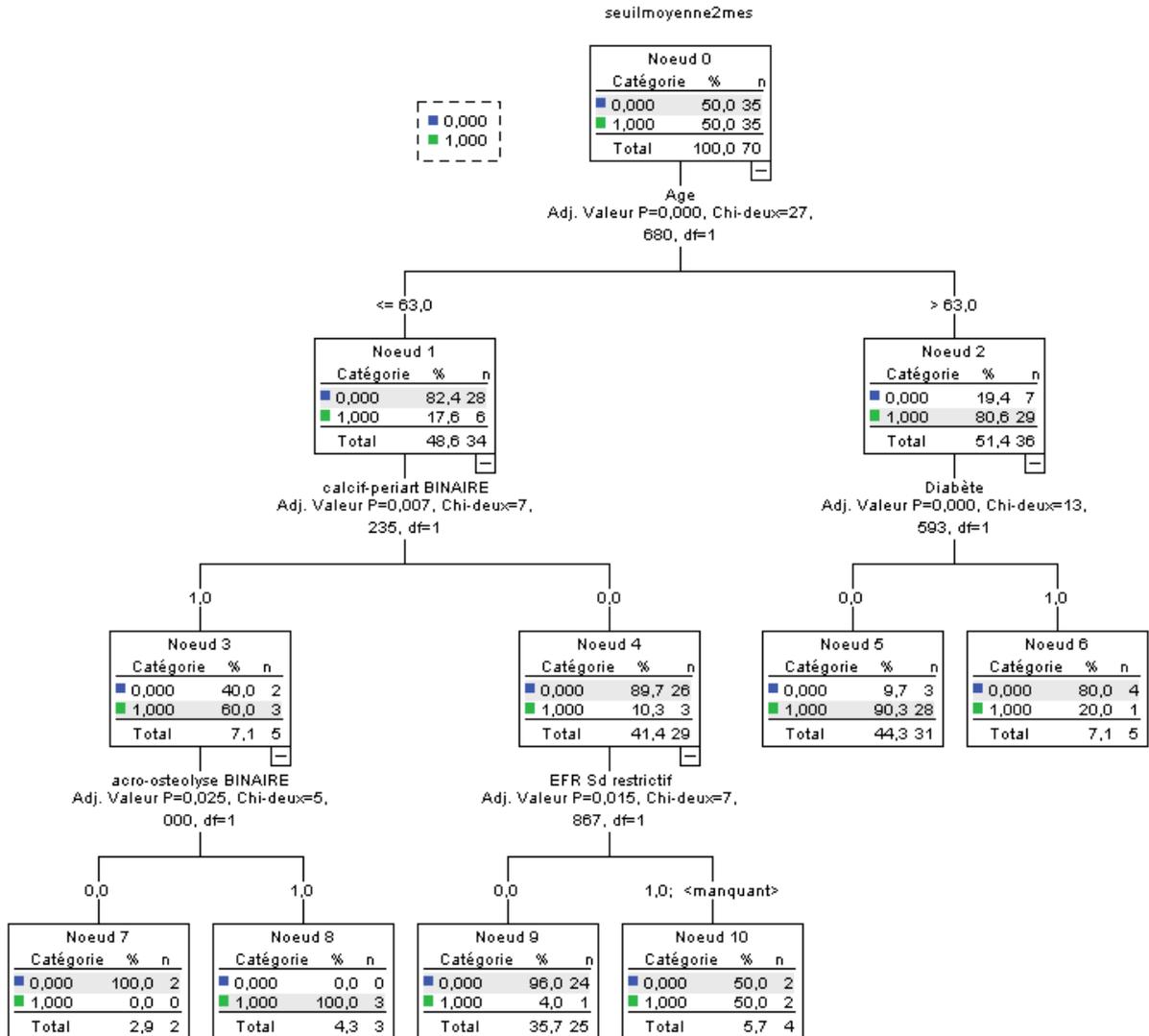
b. Hypothèse nulle : zone vraie = 0.5

Coordonnées de la courbe

Variable(s) de résultats tests: Age

Positif si supérieur ou égal à ^a	Sensibilité	1 - Spécificité
55,50	,914	,429
56,50	,914	,400
57,50	,886	,371
59,50	,886	,343
61,50	,857	,314
62,50	,829	,314
63,50	,829	,200
64,50	,771	,200
65,50	,743	,200
66,50	,600	,171
67,50	,571	,143
69,00	,543	,114
70,50	,429	,114

2) Arbre CHAID de la régression logistique



BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld J-P, Roussin A, Rich E, Goulet J-R, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)*. mars 2002;81(2):154-67.
- ² Allanore Y, Avouac J, Kahan A. Systemic sclerosis: an update in 2008. *Joint Bone Spine*. déc 2008;75(6):650-5.
- ³ Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. oct 2010;69(10):1809-15.
- ⁴ Haute Autorité de Santé - ALD n° 21 - Sclérodémie généralisée évolutive [Internet]. [cité 9 juill 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_717292/fr/ald-n-21-sclerodermie-generalisee-evolutive
- ⁵ Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. déc 2012;64(12):1871-8.
- ⁶ Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol Int*. oct 2012;32(10):3143-8.
- ⁷ Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*. nov 2013;40(11):1881-90.
- ⁸ Marot M, Valéry A, Esteve E, Bens G, Müller A, Rist S, et al. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: a case-control study. *Oncotarget*. 20 juin 2015;6(17):14865-73.
- ⁹ Omair MA, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Bone disease in systemic sclerosis: outcomes and associations. *Clin Exp Rheumatol*. déc 2014;32(6 Suppl 86):S-28-32.
- ¹⁰ Mok CC, Chan PT, Chan KL, Ma KM. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in Chinese patients with systemic sclerosis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. févr 2013;52(2):296-303.
- ¹¹ Yuen SY, Rochweg B, Ouimet J, Pope JE. Patients with scleroderma may have increased risk of osteoporosis. A comparison to rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal conditions. *J Rheumatol*. juin 2008;35(6):1073-8.
- ¹² Souza RBC, Borges CTL, Takayama L, Aldrighi JM, Pereira RMR. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol*. oct 2006;35(5):384-7.
- ¹³ Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, et al. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. mars 2004;63(3):326-7.

- ¹⁴ Marot M. Etude de la prévalence et des facteurs prédictifs d'ostéoporose chez des patientes atteintes de sclérodémie systémique: une étude cas Témoins [Thèse d'exercice]. [France]: Université François Rabelais (Tours). UFR de médecine; 2013.
- ¹⁵ Di Munno O, Mazzantini M, Massei P, Ferdeghini M, Pitaro N, Latorraca A, et al. Reduced bone mass and normal calcium metabolism in systemic sclerosis with and without calcinosis. *Clin Rheumatol*. juill 1995;14(4):407-12.
- ¹⁶ Carbone L, Tylavsky F, Wan J, McKown K, Cheng S. Bone mineral density in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. avr 1999;38(4):371-2.
- ¹⁷ Da Silva HC, Szejnfeld VL, Assis LS, Sato EI. [Study of bone density in systemic scleroderma]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. mars 1997;43(1):40-6.
- ¹⁸ Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, Miceli G, Sangari D, Morgante S, et al. Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers and Fractures in Patients with Systemic Sclerosis: A Case Control Study. *PLoS One* [Internet]. 20 juin 2013 [cité 9 juill 2016];8(6).
- ¹⁹ Loucks J, Pope JE. Osteoporosis in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2005;34(4):678-82.
- ²⁰ Wan Y-N, Zhang L, Wang Y-J, Yan J-W, Wang B-X, Wang J. The association between systemic sclerosis and bone mineral density- a meta-analysis of observational studies. *Int J Rheum Dis*. nov 2014;17(8):845-55.
- ²¹ Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 1 avr 2016;19(4):405-11.
- ²² Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, et al. Clinical determinants of bone mass and bone ultrasonometry in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. juin 2004;22(3):313-8.
- ²³ Lai C-C, Wang S-H, Chen W-S, Liu C-J, Chen T-J, Lee P-C, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. juill 2015;74(7):1347-52.
- ²⁴ Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med*. 2013;158(8):588-95.
- ²⁵ G.L. Erre, A. Marongiu, P. Fenu and al. The "sclerodermic hand": A radiological and clinical study. *J Bone Spine* 2009; 426-431
- ²⁶ Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. sept 1993;8(9):1137-48.
- ²⁷ Ould Barikalla A. Sclérodémie systémique : prévalence et suivi de la pneumopathie interstitielle chronique d'une cohorte de 180 patients. [Mémoire DES de Radiologie].

[Maroc] : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah (Fes). Faculté de médecine et de pharmacie de Fes ; 2015.

²⁸ Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. janv 2014;73(1):62-8.

²⁹ Rajasekaran S, Kanna RM, Schnake KJ, Vaccaro AR, Schroeder GD, Sadiqi S, et al. Osteoporotic Thoracolumbar Fractures-How Are They Different?-Classification and Treatment Algorithm. *J Orthop Trauma*. sept 2017;31 Suppl 4:S49-56.

³⁰ Burns JE, Yao J, Summers RM. Vertebral body compression fractures and bone density: automated detection and classification on CT images. *Radiology*. Sept 2017;284(3):788-797.

³¹ Valenzuela A, Baron M, Herrick AL et al. Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis: A Scleroderma Clinical Trials Consortium study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. déc 2016;46(3):344-9.

³² Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, Sachetto Z, Samara AM, Marques-Neto JF. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2005;23(2):180-4.

³³ Bassett LW, Blocka KL, Furst DE et al. Skeletal findings in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *AJR Am J Roentgenol* 1981;136(6):1121-6.

³⁴ Ogawa T, Ogura T, Hayashi N et al. Tumoral Calcinosis of Thoracic Spine Associated with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2009;36(11):2552-3.

³⁵ Ward M, Curé J, Schabel S et al. Symptomatic spinal calcinosis in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1997;40(10):1892-5.

³⁶ Durant C, Farge-Bancel D. Clinical images: Voluminous ectopic tumoral calcinosis of the spine in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011;63(2):411.

³⁷ Weerakoon A, Sharp D, Chapman J et al. Lumbar canal spinal stenosis due to axial skeletal calcinosis and heterotopic ossification in limited cutaneous systemic sclerosis: successful spinal decompression. *Rheumatol Oxf Engl* 2011;50(11):2144-6.

3ÈME PARTIE: PERSPECTIVES

L'amélioration de l'espérance de vie des patients sclérodermiques grâce au meilleur dépistage des complications systémiques sous-entend la nécessité d'optimiser la prise en charge des comorbidités, en particulier du risque d'ostéoporose dans une population féminine avec un pic de fréquence de la maladie situé entre 45 et 64 ans. Les études précédemment menées mettent en évidence une tendance en faveur d'un risque accru d'ostéoporose, voire de fractures vertébrales, dans la sclérodermie. En revanche, le dépistage systématique, ne serait-ce que par l'interrogatoire, n'est pas réalisé dans la pratique quotidienne alors que la plupart de ces patients présente des facteurs de risque cliniques connus d'ostéoporose. Il faudrait, au minimum, réaliser un interrogatoire orienté avec la recherche des facteurs de risques connus (âge de la ménopause, prise de corticothérapie, tabagisme, consommation régulière d'alcool, antécédents familiaux de fractures ostéoporotiques...) afin de prévenir les complications fracturaires à l'origine d'une majoration de la morbi-mortalité. Et ce d'autant plus qu'il existe une inflammation généralisée dans la sclérodermie et que certaines pathologies inflammatoires, comme la polyarthrite rhumatoïde, sont, quant à elles, reconnues comme un facteur de risque osseux à part entière en raison de l'interaction des molécules de l'inflammation dans le remodelage osseux. L'IL6, l'IL-1 ainsi que le TNF α stimulent la résorption osseuse par les ostéoclastes alors qu'ils inhibent la formation osseuse. Ces interactions font intervenir le système RANK-L/RANK/OPG qui contrôle les ostéoclastes. Mais dans la sclérodermie systémique, on note également une hyper activation du TGF- β qui a, quant à lui, plutôt un rôle de protection osseuse. Les autres hypothèses pour expliquer un éventuel sur-risque dans cette population sont la sédentarité accrue en cas de maladie sévère, les troubles digestifs en cas d'atteinte systémique qui peuvent être à l'origine d'une malabsorption et une baisse de l'activité de la vitamine D. Enfin un déplacement du stock

calcique pourrait également expliquer le lien entre calcinose et baisse du CAS-L1. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que la présence de calcifications ectopiques est à l'origine d'une consommation du stock corporel calcique engendrant alors une déminéralisation osseuse. Nous avons également mis en évidence dans cette population, que la présence de calcifications vasculaires et rachidiennes ectopiques est également significativement associée à un CAS-L1 abaissé, ce qui conforte cette hypothèse physiopathologique. De plus amples études sur le mécanisme physiopathologique de cette relation ainsi que sur l'atteinte macrovasculaire des sclérodermies seraient intéressantes.

Notre étude envisage une méthode d'évaluation osseuse innovante qui permet de ne pas imposer au patient de nouvel examen en utilisant de manière "opportuniste" les scanners réalisés pour d'autres motifs (recherche d'atteintes systémiques en particulier pulmonaire) afin de dépister les fractures vertébrales et de mesurer le CAS-L1, ce qui n'engendre aucun coût ou irradiation supplémentaire. De plus, nous avons mis en évidence une excellente reproductibilité de la mesure du CAS-L1, que ce soit en intra ou en inter-lecteurs. Le CAS-L1 n'étudie que l'os trabéculaire, contrairement à la DXA qui évalue à la fois l'os trabéculaire et la corticale et s'affranchit également des éventuels artéfacts pouvant surestimer les résultats DXA (atteintes dégénératives rachidiennes avec ostéophytose, syndesmophytes ou ankylose rachidienne dans les spondyloarthrites, calcifications vasculaires ou autre projection en raison de l'acquisition 2D).

Cette méthode de screening osseux pourrait également s'appliquer dans d'autres pathologies. En effet, en rhumatologie, de nombreuses pathologies (polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrites, vascularites, autres pathologies auto-immunes..) engendrent une inflammation systémique chronique pouvant être à l'origine d'une réduction de la densité minérale osseuse. Son utilisation dans la population générale pourrait également être

intéressante car de nombreux scanners sont réalisés et pourraient être utilisés pour dépister les sujets à risque fracturaire élevé chez qui l'exploration du capital osseux devra être poursuivie.

Concernant l'ostéoporose et son dépistage dans les sclérodermies, il serait intéressant de poursuivre les études afin de confirmer ou non cette tendance à la fragilité osseuse et d'incorporer le bilan de dépistage de l'ostéoporose dans le bilan « standard » initial des patients sclérodermiques. En effet, afin de mieux cibler les facteurs de risque spécifiques à cette maladie, il faudrait réaliser des études sur de plus grandes populations de sclérodermies, probablement multicentriques. La recherche de facteurs de risque spécifiques à la sclérodermie est intéressante car elle permet de sélectionner les patients les plus à risque pour lequel le dépistage paraît alors indispensable et à réaliser précocement dans leur suivi. En effet, le dépistage « classique » avec la réalisation d'une ostéodensitométrie n'est pas un réflexe dans la prise en charge multidisciplinaire des sclérodermies et le risque osseux est n'est que rarement évalué. Cette évaluation scanographique pourrait permettre d'identifier les patients ayant un CAS-L1 faible et d'envisager chez eux un bilan avec DXA et calcul du FRAX pour affirmer le diagnostic d'ostéoporose et envisager un traitement spécifique dans la sclérodermie.

De plus, l'utilisation couplée de la DXA et du scanner, sur des populations plus importantes, permettrait de vérifier la corrélation des deux outils et proposer une prise en charge codifiée pour ne pas passer à côté de cette comorbidité. En réalisant des études sur de plus grands effectifs avec la DXA comme gold standard, on pourrait également envisager de mettre en évidence un seuil de diagnostic d'ostéoporose ou de risque fracturaire spécifique à chaque population avec la meilleure sensibilité et spécificité possible.

Enfin, afin d'envisager le risque osseux des patients atteints de sclérodermie, il serait intéressant de comparer les résultats des CAS-L1 ainsi que la prévalence des fractures vertébrales scanographiques aux valeurs retrouvées dans des populations reconnues comme à risque d'ostéoporose, telles que les polyarthrites rhumatoïdes, ou à celles d'une population témoin composée de patient sans pathologie inflammatoire chronique. Les patients seraient alors appariés pour les facteurs confondants connus et majeurs tels que le sexe, l'âge ainsi que la corticothérapie et le tabagisme.

VU

NANCY, le **30 octobre 2017**

Le Président de Thèse

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE

NANCY, le **08 novembre 2017**

Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10112

NANCY, le **23 novembre 2017** LE PRÉSIDENT DE

L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : L'objectif est d'étudier la prévalence des fractures vertébrales (FV) et le coefficient d'atténuation scanographique de la première vertèbre lombaire (CAS-L1) sur des scanners de 70 patients suivis pour une sclérodermie systémique.

Patients et méthode : Cette étude mono centrique rétrospective a inclus tous les patients, suivis entre 2000 et 2014, répondant aux critères ACR/EULAR 2013 de sclérodermie systémique ayant bénéficié d'un scanner thoracique et/ou abdomino-pelvien. Les facteurs de risque d'ostéoporose, les données DXA (absorptiométrie biphotonique aux rayons X) ainsi que les caractéristiques cliniques disponibles ont été recueillis. Une évaluation scanographique des FV d'après la classification de Genant ainsi qu'une mesure du CAS-L1 en unités Hounsfield (UH) et sa reproductibilité (intra et inter-lecteurs) ont été réalisées. Une valeur seuil de 145 UH (seuil fracturaire) permet de classer les patients en 2 catégories: patients à risque de FV (CAS-L1 \leq 145 UH) et patients non à risque (CAS-L1 $>$ 145 UH). Les facteurs prédictifs de la survenue d'une FV et/ou d'un CAS-L1 \leq 145 UH ont été recherchés.

Résultats : 70 patients sont inclus (âge moyen de 62.4 ans (\pm 15.6); femmes 88.6%; forme diffuse 22.9% (n=16)) dont 85.7% (n=60) présentent au moins un facteur de risque clinique d'ostéoporose. 30 patients (42.8%) ont bénéficié d'une ostéodensitométrie par DXA dont 5 (16.7%) présentent un T-score \leq 2.5 DS. Sur ces 70 patients, 18 (25.7%) ont bénéficié d'une supplémentation vitamino-calcique et 10 (14.3%) d'un médicament anti-résorbeur. Trois patients (4.3%) présentent une FV au scanner. La moyenne du CAS-L1 dans la population est de 157.3 UH (\pm 52.2) et 35 patients (50%) ont un CAS-L1 \leq 145 UH. La reproductibilité intra et inter-lecteurs des CAS-L1 est excellente (Cohen's Kappa $>$ 0.9). En analyse univariée, le CAS-L1 \leq 145 UH est significativement associé à l'âge (OR=1.09, IC 95%: 1.04-1.13), à la calcinose (OR=6.30, IC 95%: 1.61-24.75) et aux calcifications péri articulaires (OR=3.22, IC 95%: 1.06-9.77). En analyse multivariée, l'âge avec un seuil à 63 ans, la calcinose et l'acro-ostéolyse sont également associés à CAS-L1 \leq 145 UH ;

Conclusion : Dans une large population de sclérodermies à faible prévalence scanographique de FV (4.3%) et où le dépistage de l'ostéoporose est insuffisamment mené (42.8%) malgré la présence de nombreux facteurs de risque clinique, le CAS-L1 est une mesure reproductible et disponible permettant d'identifier 50% de patients au seuil fracturaire. La présence d'une calcinose, de calcifications péri-articulaires ou d'acro-ostéolyse devrait conduire le clinicien à réaliser un bilan complet de dépistage de l'ostéoporose en particulier chez les patients de moins de 63 ans.

TITRE EN ANGLAIS : Vertebral fracture prevalence and scanographic bone attenuation coefficient measure on CT in 70 patients with systemic scleroderma

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2017

MOTS CLEFS : Sclérodermie, ostéoporose, fracture vertébrale, densité minérale osseuse, coefficient d'atténuation, scanner

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
