UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019 2019 TOU3 1583

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Laurence FERRIERES

Le 03/10/2019

STATUT OSSEUX ET ATHEROSCLEROSE CORONAIRE

Directeur de thèse : Pr Michel LAROCHE

JURY

Monsieur le Professeur Arnaud Constantin	Président
Monsieur le Professeur Michel LAROCHE	Assesseur
Monsieur le Professeur Ivan Tack	Assesseur
Madame le Professeur Adeline Ruyssen-Witrand	Assesseur
Monsieur le Docteur Yannick Degboe	Suppléant
Monsieur le Professeur Hervé Rousseau	Invité
Monsieur le Professeur Jean Ferrières	Invité

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier

Toulouse III au 1er septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTÉ Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur JOFFRE Francis
Professeur LARENG Louis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur MURAT
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE **Doyen : D. CARRIE**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

M. OUSTRIC Stéphane

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex **Doyen : E. SERRANO**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

Professeur Associé en Pédiatrie

Mme CLAUDET Isabelle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.

Remerciements

A tous ceux qui liront ces pages et à tous ceux qui ne les verront jamais, à ceux que j'ai cités et à ceux que j'ai pu oublier, merci d'avoir été là.

Aux membres du jury :

A mon président de jury, le Professeur Arnaud CONSTANTIN :

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre encadrement depuis le tout début de mon internat, ou j'ai eu le plaisir de découvrir la rhumatologie hospitalière à vos côtés. J'ai particulièrement apprécié le temps que vous nous avez consacré à chaque visite ; vos patientes explications étaient à chaque fois bienvenues pour une jeune interne qui se sentait un peu perdue devant sa nouvelle spécialité. Votre curiosité vis-à-vis de tous les aspects de la médecine m'a montré que nous n'étions pas obligés de nous enfermer dans notre seule spécialité. Merci pour vos corrections et conseils pour mon travail pour l'EULAR, une très belle expérience. Merci d'avoir pris le temps de me conseiller et pour les opportunités en post internat que vous m'avez offertes.

À mon directeur de thèse, le Professeur Michel LAROCHE :

Merci de m'avoir confié ce travail, qui s'est avéré passionnant. Merci pour votre encadrement et vos conseils. Vous m'avez transmis votre intérêt pour les pathologies osseuses, sujet vaste que j'ai eu le plaisir de découvrir avec vous. Vos enseignements m'ont permis de découvrir un autre aspect de la rhumatologie, au-delà des pathologies inflammatoires, que j'espère pouvoir continuer à étudier au cours de ma carrière. J'ai eu la chance d'écouter vos idées et hypothèses concernant le métabolisme osseux ; j'espère un jour pouvoir formuler les miennes. Merci d'avoir organisé nos cours mensuels de DES, pour lesquels vous avez toujours su choisir des sujets et professeurs pertinents et originaux. Dans un tout autre registre, merci de m'avoir fait découvrir l'Aveyron, cette très belle région, et sa gastronomie !

Au Professeur Adeline RUYSSEN WITRAND :

Un grand merci à ma directrice de mémoire, qui m'a offert un encadrement irréprochable. Merci pour tout le temps que tu m'as consacré pour ce mémoire, pour les multiples corrections en français comme en anglais et la vérification (indispensable !) de mes statistiques. J'ai pu grâce à cela participer à mon premier congrès européen, un souvenir fantastique. Merci de m'avoir aidé à formuler mes idées pour un master 2, qui, bien que celui-ci soit toujours à l'état de projet, m'ont aidé à y voir plus clair. Merci également pour les premières visites en rhumatologie de mon internat, qui se sont passées avec toi et Marine tout en douceur.

Au Professeur Ivan Tack :

Merci de m'avoir accueillie dans votre service, le temps d'un semestre. Merci pour toutes vos explications sur le métabolisme phosphocalcique, qui ont été essentielles pour la réalisation de cette thèse. Je sais que, comme tout professeur, vous devez souvent réitérer les mêmes informations et je vous suis reconnaissante pour votre patience à chaque fois que vous sentiez que certaines choses restaient assez floues. Je n'aurais jamais vos connaissances mais je suis partie de votre service un peu moins ignorante que je n'y suis entrée, et c'est déjà un bon début.

Au Professeur Hervé Rousseau :

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans la disponibilité et l'aide du service de radiologie du Pr Rousseau qui a mis à ma disposition les outils indispensables à la quasi-totalité de cette thèse. J'adresse tous mes remerciements au Pr Rousseau pour l'honneur qu'il me fait en acceptant d'être membre du jury de cette thèse. La part radiologique de cette thèse étant importante, je suis très heureuse d'avoir parmi mon jury une personne pouvant poser un regard critique sur ma démarche.

Au Docteur Yannick DEGBOE :

Un immense merci pour ton aide et ta disponibilité (à distance, en plus !) pendant cette thèse. Tes conseils et idées m'ont beaucoup apporté, en particulier arrivée à l'étape des tests statistiques, où je me suis sentie un peu dépassée. Ta compréhension à la fois de l'aspect recherche et du côté clinique a été cruciale pour la direction de cette thèse. J'ai eu enfin l'occasion de travailler avec toi ces dernières semaines et j'en ai été ravie. Après tous les efforts que tu as fournis, je te souhaite toute la réussite possible pour la suite de ta carrière.

A l'ensemble du service de rhumatologie :

Au Professeur Alain CANTAGREL :

Merci de m'avoir initié à la rhumatologie. Merci d'avoir pris le temps de nous accueillir, nouveaux internes, avant le début de notre internat (et de nous avoir offert un café !). Cette petite réunion pour nous présenter la rhumatologie m'a aidé à dédramatiser ce début d'internat, un peu stressant. Merci de m'avoir conseillé pour ma maquette de DES, et pour vos suggestions sur les opportunités pouvant s'offrir à un rhumatologue, au-delà de l'hôpital et du cabinet, vers lesquels nous nous enfermons parfois trop facilement. Je ne partirais sans doute pas au bout du monde sur un bateau mais l'ouverture d'esprit est quelque chose qui s'entretient.

Au Docteur Laurent ZABRANIECKI, au Docteur Bénédicte JAMARD, au Docteur Brigitte FAJADET :

Merci pour votre encadrement en hospitalisation de jour, les petits cours que vous avez pris le temps de faire devant des cas qui me posaient des difficultés. Laurent, grâce à toi je me sens légèrement moins incompétente quand je dois examiner les patients me disent « Oh fait Docteur, j'ai aussi une douleur au pied, là, quand je marche ». Je garde un étonnant bon souvenir des synoviorthèses isotopiques de mon début d'internat, même si j'ai fini par jeter la mauvaise seringue dans la mauvaise poubelle, après qu'on ait bien pris la peine de me prévenir (plusieurs fois…). Au moins je n'ai pas tapissé des isotopes radioactifs dans tout l'hôpital !

Bénédicte, tu m'as appris qu'on pouvait être à la fois douce et ferme, selon le patient. Apprendre à parler aux patients est un apprentissage continu, et plus facile quand on s'inspire de quelqu'un d'autre. Tu auras contrecarré mon objectif ultime : voir tous les patients de l'HDJ avant midi, mais au final je ne m'en porte pas plus mal. Tu resteras ma référence en termes de compétence échographique. Je suis heureuse de dire que depuis le début d'internat (une tache grise et une un peu moins grise là, à gauche), je pense avoir progressé (un tendon et un nerf là, à gauche…enfin sans doute), et c'est en partie grâce à toi.

Brigitte, je ne suis pas sûre que tous les patients de l'HDJ gravement atteints de « fajaditte » se remettent de ton départ. Nous essayerons de compenser, mais je ne pense pas que nous pourrons jamais te remplacer. J'ai toujours été surprise que les mêmes mots dans ta bouche et la mienne n'étaient pas du tout perçus de la même manière par les patients. J'espère pouvoir avoir la même relation avec le patient quand je serais à ta place.

Au Professeur Daniel ADOUE :

Je vous remercie pour votre disponibilité, gentillesse et accessibilité. Merci d'avoir toujours pris la peine de se souvenir du prénom de quelqu'un que vous aviez un jour croisé en tant qu'externe. Le fait que preniez la peine de remarquer chaque personne que vous avez un jour croisé est quelque chose dont les gens se souviennent et est d'autant plus remarquable dans ces grands hôpitaux ou nous nous connaissons tous de moins en moins. Des cours de sémiologie aux cours matinaux en salle BEN, vous n'avez jamais cessé d'accompagner et d'éduquer les étudiants en médecine. Vous aviez une façon de rendre stimulants les sujets semblant rébarbatifs au premier abord, et cela même aux heures les plus matinales.

A Delphine NIGON, pour toute son aide pour le côté statistique de cette thèse, qui m'a fait et refait des dizaines de tests sans jamais perdre patience.

A chacun des chefs de cliniques et assistants, Marine, Marijke, Marie, Magalie, Charlotte, Cécile, Sophie, Guillaume L et C, Richard, Stéphanie, merci à vous tous pour votre gentillesse, j'espère suivre votre modèle !

Merci particulièrement à Richard, qui m'a beaucoup conseillé pour Carcassonne. J'espère que la relève sera à la hauteur mais je parie déjà qu'une ribambelle de patient(es) vont passer une partie de leurs consultations à m'expliquer à quel point ce cher Dr Koch leur manque ! Je me suis inspirée de ton diaporama de thèse pour le mien donc toutes les erreurs sont globalement ta faute.

Guillaume L, tu auras sauvé mon DU ECRIN. Merci de m'avoir supportée tous les jeudi matins. Je suis quasiment sûre de ne toujours rien comprendre à l'épaule mais tu auras essayé. Je te souhaite le meilleur à toi et à ta famille. J'espère que tes dernières semaines au Chu de Toulouse se passeront le mieux possible. Garde en tête que le point positif de ton départ est que tu n'auras jamais, jamais plus à faire des photos avec un ventilateur te soufflant en pleine figure et une interne avec un fou rire nerveux.

Guillaume C, sans rancune (sincèrement). Te voir t'investir autant a mis en lumière les sacrifices que, moi, j'étais moins prête à faire. Tu mérites vraiment ce poste, et je sais que le dire ne change rien, mais je te souhaite de l'avoir. J'espère que dès quelques mois, je pourrais envoyer tous mes patients pour avis au Dr Couture, Ph (Tous. Absolument tous. Surtout ceux qui ont ces maladies bizarres aux os, qu'on trouve à peine sur orphanet. Bonne chance.)

Stéphanie, j'ai l'impression qu'on s'est beaucoup croisées au cours de nos internats respectifs sans vraiment se retrouver au même endroit. Je t'ai quand même vue te transformer d'interne à chef et gagner une assurance et des compétences qui m'ont impressionnée. J'espère pouvoir grandir autant. Et encore plus remarquable, tu as même pris l'avion ! Je te souhaite de voler aussi loin que tu le voudras.

Marine, Marie, Charlotte vous avez été mes chefs de salle pendant cet internat. Je pense que nous ne nous sommes mutuellement pas trop traumatisées. Cela devrait suffire pour décréter notre collaboration un franc succès.

Cécile, tu m'auras appris à faire ma première épidurale. Ce n'est pas quelque chose que j'oublierais. Sophie, c'est la ponction de genoux que tu m'auras enseigné ! Je suis heureuse que tu aies trouvé un endroit qui te corresponde.

Marijke, je t'aurais surtout croisée aux réunions chez le Pr Alric. Je me souviens de ce petit élan de satisfaction quand les rhumatologues étaient un peu moins en minorité. Je regrette de ne pas avoir pu plus travaillé avec toi.

A tous mes co-internes de rhumatologie, les nouveaux et les plus vieux, merci pour votre accueil et votre soutien lors des journées difficiles. Merci aux plus vieux (et aux plus jeunes !) pour vos conseils et vos enseignements.

Margaux, je suis contente que tu aies décidée de rester et que nous autres toulousains ne t'ayons pas fait fuir. Je ne compte pas te laisser disparaitre après que tu aies quitté l'hôpital, et tu as intérêt à me donner ton avis sur tous les remplacements que tu ferras ! Marion, nous nous sommes suivies depuis la deuxième année. Je sais que nous allons continuer à travailler ensemble et c'est une continuité qui me va très bien. Pierre, nous aurons tous les deux fini par tomber dans l'os (j'ai hâte

de voir les résultats de ta thèse !) et par migrer en périphérie. J'espère que l'on ne va pas uniquement se croiser de mi semaine en mi semaine ! Anaïs, je suis ravie que nous t'ayons volée aux neurologues. Les pauvres ne savent pas ce qu'ils perdent. Numa, j'aurais révisé un peu mon latin. Conclusion, 6 ans de latin et il ne m'en reste pas grand-chose. Bon courage pour ton début de clinicat, mais avant tout, bonnes vacances.

A tous les plus jeunes, Diane, Luc, Damien, Julia, Enzo, Yoann, Saïd, Léa, Marc et Quentin, merci pour cet internat dans la bonne humeur, et pour cette bonne ambiance. J'espère avoir l'occasion de pouvoir retravailler avec chacun de vous.

A l'ensemble de l'équipe paramédicale, en particulier les infirmier(e)s, Annabelle, Corinne, Laurence (nous sommes deux !), Patricia, Sonia, Stéphanie, Marie Pierre, Sabine, John, Claire, Bruno, Lucy, Fabienne, Valérie, Isabelle et Sophie, les aides-soignants et agents d'accueil, Bibi et Patricia, et les secrétaires, Brigitte, Nancy, Agnès et Florence pour toute leur aide au quotidien.

Aux autres équipes avec qui j'ai eu la chance de travailler :

Au Professeur Tremollieres : Je vous remercie pour vos avis précieux sur l'ostéoporose. Je vous suis très reconnaissante pour les conseils que vous m'avez donnés pour ma carrière. Je serais heureuse de pouvoir continuer à travailler avec vous dans le futur, et de profiter de vos enseignements et connaissances.

Au Professeur Laurent Alric :

Je vous remercie pour ce premier stage d'internat, où j'ai eu le plaisir de découvrir de multiples pathologies et prises en charge. J'ai beaucoup appris pendant ce stage, qui m'a beaucoup aidé par la suite. J'ai pu découvrir de nombreux gestes ; un stage en médecine interne me parait indispensable en rhumatologie. Savoir faire une ponction d'ascite s'est de plus avéré un atout inattendu dans d'autres stages ! Je n'oublierais pas vos visites hebdomadaires et le temps que vous avez passé à répondre à nos questions (parfois les mêmes que la semaine précédente !). Merci pour votre patience et votre gentillesse.

A l'équipe de Rhumatologie de Montauban, Eve, Elsa et Julie. Merci pour votre chaleureux accueil, votre gentillesse, et tout ce que vous m'avez appris. Je peux dire grâce à vous que je maitrise l'ostéodensitométrie, et comme le montre le sujet de cette thèse, l'os a fini par être une part importante de mon internat. Quant à la scopie, les arthrodistensions resteront mon geste préféré, car comme disait Julie, tellement satisfaisant !

A l'équipe médicale de l'Hôpital Joseph Ducuing, il me faudrait une page entière pour remercier chacun de vous. Merci à Francis pour sa gentillesse, sa générosité et son ouverture d'esprit. Sophie, Martin et Florian merci pour chaque moment que j'ai passé avec vous, pour votre soutien pour chaque cas difficile, pour votre énergie et votre motivation qui m'a fait retomber amoureuse de la médecine. Merci Marie-Jo pour chacun des trajets du matin. Les staffs du mercredi étaient une pause bienvenue dans la semaine et la preuve qu'une discussion sur dossier n'a pas forcément à être stressante.

A l'équipe des explorations fonctionnelles de Rangueil :

Au Docteur Pierre-Yves CHARLES : Merci pour ta grande gentillesse au cours du semestre que j'ai passé parmi les néphrologues. Merci pour ta patience et ta disponibilité pour une rhumatologue parfois un peu dépassée par la complexité de la néphrologie. Je te souhaite de ne plus jamais perdre d'ordinateur et que le cloud soit toujours avec toi.

Au Docteur Marion Vallet : Je te remercie pour toutes les explications que tu m'as données (et parfois redonnées !) et pour ton encadrement. Grâce à toi, les normes de calciurie des 24h resteront gravées dans ma mémoire !

Je vous souhaite bon courage à tous les deux pour tous les cours de physiologie qui vous restent à donner à tous les étudiants.

Au Dr Acil Jaafar, qui a eu la gentillesse de réaliser tous les tests biologiques de cette thèse. Cette thèse n'aurait pas pu se faire sans vous, merci pour votre disponibilité et votre aide.

A Jean-Bernard Ruidavets :

Merci pour tout le temps que vous avez consacré à cette thèse. Celle-ci n'aurait jamais pu se faire sans vous. Je suis très reconnaissante pour toute l'énergie que vous avez consacrée à donner du sens à mes données. Votre aide pour les statistiques m'a été indispensable, et les très belles figures de cette thèse existent grâce à vous. Le fait que vous soyez capable de relier le sens clinique aux données statistiques fait toute la différence. J'espère ne pas avoir fait de fautes d'incompréhension trop graves sur le côté statistique, celles qui existent sont uniquement de ma faute.

À ma famille :

À mes parents, sans lesquels je ne serais jamais allée aussi loin. Merci pour votre soutien indéfectible au cours de toutes ces années. Merci à ma mère pour toute son aide depuis le tout début, pour tous les cours de première année qu'elle m'a fait réciter jusqu'à les connaitre par cœur elle aussi, pour tous les moments où elle m'a écouté après une mauvaise journée. Merci à mon père, pour tous ses conseils, pour sa présence, pour ne jamais m'avoir fait douter que je pourrais être la personne que je voulais et qu'il serait toujours fier de moi. Merci pour tout le temps que tu m'as consacré et pour l'enthousiasme que tu as développé pour la rhumatologie dès que tu as su que c'était ce que je voulais faire.

A mon petit frère François, merci de ton soutien au cours de ma première année ; je garde la vidéo que tu m'avais donné comme un des bon souvenir de cette année difficile. Je suis très fière de ce que tu as réussi à accomplir depuis, et je te souhaite le meilleur pour la suite. Je compte bien venir te voir au bout du monde.

A mes grands-parents d'Albi, merci d'avoir toujours été là pour moi, et de m'avoir écouté raconter mes journées. Merci pour votre optimisme et pour m'avoir poussée à me détendre et à profiter de la

vie. J'espère garder dans mon travail autant d'énergie et d'enthousiasme que vous en montrez chaque jour de votre vie.

A toute ma famille en Pologne, à ma babcia pour son amour, à mon dziadek pour m'avoir ouvert la voie vers la médecine. A mes oncles qui me manquent et à mes cousines Magda et Anna pour leur soutien malgré la distance. A tous leurs enfants que j'ai hâte de voir grandir. A tous les « oncles » et tantes » de là-bas qui agrandissent mon arbre généalogique.

A mon oncle et ma tante et leurs conjoint(e)s, Isabelle et Thierry, Philippe et Florence, présents et à l'écoute dès que j'en ai eu besoin. A ma (grande) tante Michèle, pour sa gentillesse et pour tous les anniversaires qu'elle n'a jamais oubliés.

A mes cousins et cousines côté français, Pauline et ses projets qui me font rêver, Fanny à qui je souhaite de continuer sur la lancée et avec qui je suis tellement heureuse de pouvoir parler « boutique » (on examinera les genoux de mamie à chaque fête de famille!), Justine qui j'espère ne perdra jamais son amour des chevaux, Paul débordant d'énergie qui réussit toujours à me faire rire, Alexia qui n'a peur de rien et qui parle mieux que moi.

A mes amis :

A tous mes amis de promotion, à ceux qui sont toujours là et ceux qui sont partis plus loin. A Inès pour toutes ces ronéos qu'elle m'a passées et à Laurie pour sa perpétuelle bonne humeur ; que Paris continue à vous réussir. Aux fidèles de Toulouse, les Marie(s), Mélanie, Anne Valérie, Audrey et Mathilde et à leurs chéris, merci pour toutes ces années, toutes ses soirées. J'espère que l'on ne se perdra jamais de vue. A Amandine et Ben, là-bas au soleil, continuez à profiter de la vie et à nous envoyer des photos de bouts de paradis. A Morgane qui m'a conseillée du haut de ses un an de différence tout au long de mes études.

A toute la bande du lycée, Alexia, Timothée, Agnès, Maylis, Anne Caroline, Cécile, Alizée, Sophie que je suis toujours ravie de retrouver malgré nos différences géographiques.

A mes amies d'enfance, Maha qui m'a supportée à travers les difficultés de mes longues études, Anne toujours détendue et pleine d'idées et Marie Amélie qui ne nous a pas laissé perdre contact malgré un océan de distance.

A tous les autres et ceux que j'oublie, Arthur pour ces vacances (malgré la pluie !), Ludivine pour ton courage (recommencer depuis le début, bravo !), Jonathan pour ton soutien dans la lutte anti-bruit, Julien qui ne s'est pas laissé abattre et qui m'a motivée à continuer, David pour toutes tes histoires.

Table des matières

I. Introduction 16
1) Etat actuel des connaissances 16
a) Définitions et rappels 16
b) Lien entre l'ostéoporose et risque cardiovasculaire : la plaque calcifiée 17
2) Hypothèses physiopathologiques 18
a) Rôle du FGF 23 20
b) Rôle de la sclérostine 21
3) Evaluation des calcifications coronaires 21
4) Evaluation du statut osseux : Intérêt de la tomodensitométrie quantitative (QCT) 22
5) Objectif du travail de thèse 22
II. Matériels et méthodes 23
1) Type d'étude 23
2) Critères d'inclusion et d'exclusion 23
a) Critères d'inclusion : 23
b) Critères de non-inclusion : 24
3) Intervention 24
a) Données d'interrogatoire 24
b) Evaluation du score calcique d'Agatston (cf. Annexe 1) 26
c) Evaluation scanographique de la densité osseuse 26
d) Dosages biologiques 28
4) Analyses statistiques 28
5) Critères de jugement 29
III. Résultats 30
1) Description de la population d'étude 30
2) Critère de jugement principal : corrélation entre densité minérale osseuse et score calcique d'Agatston. 32
a) Comparaison entre les deux groupes (score calcique inférieur et supérieur à 0) 33
b) Facteurs de confusion 34
3) Critères de jugement secondaires : taux sériques des marqueurs en fonction du score calcique et du statut osseux. 36
1) FGF 23 36
2) Sclérostine 36

IV. Discussion 37
1) Résultats principaux 37
2) Comparaison de nos résultats par rapport à la littérature 37
a) Corrélation entre densité minérale osseuse et score calcique d'Agatston. 37
b) Relation entre les taux sériques des marqueurs, le score calcique et le statut osseux. 41
3) Forces et limites 44
4) Perspectives 45
V. Conclusion 47
Liste des abréviations 48
Liste des tableaux et figures 50
Références bibliographiques 51
Annexes 68
Annexe 1: Protocole BIOCAC (Biological phosphocalcic metabolism and coronary artery calcifications): 68
Annexe 2 : Questionnaire de Fardellone [160] 70
Annexe 3 : Résumé du recueil de données 72

I. Introduction

1) Etat actuel des connaissances

a) Définitions et rappels

Les pathologies les plus courantes après la ménopause sont l'ostéoporose et l'athérosclérose.

L'ostéoporose est une maladie du squelette, caractérisée par une diminution de la masse de l'os et une détérioration de la micro architecture du tissu osseux[1].

L'ostéoporose est liée à un déséquilibre entre l'activité des cellules ostéo formatrices, (les ostéoblastes), et celle des cellules ostéo destructrices (les ostéoclastes), conduisant ainsi à une diminution de la densité de la densité minérale osseuse globale. De plus, l'activité des ostéoclastes est moins bien régulée, ce qui conduit à des anomalies de l'architecture trabéculaire.

Cette perte osseuse répond à deux déterminants physio pathogéniques essentiels. Tout d'abord, la carence en œstrogène, qui est la principale cause de l'ostéoporose post ménopausique, ou idiopathique de la femme. Cette carence oestrogénique provoque une hyperactivité des ostéoclastes. Ensuite, le vieillissement du squelette s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne, qui est la conséquence de l'hypocalcémie induite chez le sujet âgé par la carence d'apport calcique alimentaire et l'insuffisance vitaminique D (résultant d'un défaut d'exposition solaire et de l'altération de la fonction rénale). L'hormone parathyroïdienne stimule les ostéoclastes.

L'ostéoporose idiopathique est en enjeu de santé publique en raison du risque plus élevé de fractures, et des complications que celles-ci entrainent. Une fracture dans la population âgée entraine de manière indépendante une augmentation du risque de mortalité [2, 3, 4, 5].
Le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie dans les pays occidentaux implique un risque plus important de fracture, qui se majore avec l'âge.

L'athérosclérose se caractérise par le dépôt d'une plaque essentiellement composée de lipides sur la paroi des artères, pouvant entrainer à terme la lésion de la paroi artérielle, l'obstruction du vaisseau, ou encore se rompre [6, 7].

Des données récentes suggèrent une association possible entre les maladies ostéoporotiques et cardiovasculaires. [8, 9, 10, 11, 12]

L'ostéoporose idiopathique est ainsi un facteur de risque de mortalité à long terme, associée en particulier à un risque deux fois plus élevé de mortalité cardiovasculaire. [13] Les malades ostéoporotiques (fractures ou densité minérale osseuse (DMO) basse) ont plus de risque de présenter un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un infarctus du myocarde que les sujets non

ostéoporotiques et les malades ayant eu un infarctus du myocarde ou un AVC ont un risque accru de DMO basse ou de fracture ostéoporotique.

Les maladies cardiovasculaires et ostéoporose ont des facteurs de risque communs : l'âge, la sédentarité, le tabagisme, le diabète, la consommation d'alcool [14], l'hérédité (Table 1). La perte de l'effet protecteur des œstrogènes est également une des causes de l'augmentation du risque cardio vasculaire chez les femmes en post ménopause [15]. Cependant, ce lien semble exister indépendamment des facteurs de risques cardiovasculaires classiques (tabagisme, hypertension, diabète, antécédents familiaux). [16, 17]

Des facteurs de risques communs ne suffisent donc pas à expliquer les rapports entre ces deux maladies.

Tableau 1 : Facteurs de risque de l'ostéoporose (OP) et des maladies cardiovasculaires (MCV)

Table 1 : Facteurs de risque de l'ostéoporose et des maladies cardiovasculaires (MCV)
Facteurs de risque communs
Age
Ménopause précoce (avant 40 ans)
Antécédents familiaux/facteurs génétiques
Tabac
Diabète
Carence en vitamine D
Corticothérapie
Polyarthrite rhumatoïde
Facteurs de risques spécifiques à l'OP ou aux MCV
Stress (MCV)
Hypertension artérielle (MCV)
Dyslipidémies (MCV)
Faibles apports calciques (OP)
Consommation excessive d'alcool (OP)
Facteurs de risques ayant des effets opposés sur l'ostéoporose et les MCV
Sexe
Obésité

b) Lien entre l'ostéoporose et risque cardiovasculaire : la plaque calcifiée

En plus des facteurs de risques classiques, des mécanismes immunologiques et inflammatoires encore mal compris ont été reliés à l'athérosclérose [18], [19].

Des progrès récents [20] sur la physiopathologie de l'athérosclérose mettent en lumière l'existence de facteurs de risque encore mal connus, propre à chaque patient, comme l'inflammation et le système immunitaire [21]. Le processus inflammatoire jouerait ainsi un rôle clef en agissant sur les cellules intrinsèques de la paroi de l'artère (endothélium et muscle lisse) et en recrutant d'autres cellules

inflammatoires, favorisant ainsi la formation de lésions. Dans cette hypothèse, l'utilisation de marqueurs biologiques, comme la CRP, l'homocystéine, et le fibrinogène [20], présenterait un intérêt en tant que prédicteur du risque futur de complications athérosclérotiques. Cependant, notre compréhension de la relation causale entre ces marqueurs et l'athérosclérose reste incomplète [22].

Une autre hypothèse pouvant expliquer le lien entre ostéoporose et maladie cardio vasculaire se base sur la calcification des plaques d'athérosclérose [23]. Cette calcification est directement liée à la mortalité cardio vasculaire [24].

Dans l'athérosclérose, des lipides s'accumulent progressivement dans la paroi des vaisseaux [25], [26], [27] et forment des plaques qui se calcifieront dans plus de 90 % des cas. [28], [29]

Kiel et al [30] ont établi dans le cadre de l'étude de Framingham un score de calcification de l'aorte abdominale, permettant de suivre l'évolution de l'athérome et de corréler cette évolution avec les variations de la masse osseuse, ce qui a permis de montrer chez les femmes un lien entre la progression des calcifications aortiques et la perte osseuse. A partir de la même étude, Samelson et al [31] ont mis en évidence une relation inverse entre la densité osseuse métacarpienne et le risque de survenue d'accident coronarien.

Hak et al [32] ont retrouvé une association inverse entre l'étendue des calcifications aortiques et la densité osseuse métacarpienne chez les femmes ménopausées ; Schulz et al [33]ont décrit des résultats identiques chez 2348 femmes post ménopausées en utilisant la densité osseuse vertébrale.

Si le lien entre l'ostéoporose et l'athérosclérose semble bien exister ; il est difficile d'affirmer avec certitude une relation causale sans comprendre son mécanisme.

2) Hypothèses physiopathologiques

Le mécanisme de l'ostéoporose implique un relargage du calcium par l'os. Cependant, l'idée que ce calcium ainsi libéré vienne se déposer sur la paroi vasculaire n'est pas envisageable. L'extrême précision de la régulation de l'homéostasie calcique et la normalité habituelle de la calcémie et de la phosphorémie au cours de l'ostéoporose idiopathique, malgré la quantité massive de calcium libéré par l'os, imposent la recherche d'explications plus subtiles et probablement multifactorielles.

On pourrait également supposer, l'os étant un organe vascularisé, que l'altération chronique du débit vasculaire intra-osseux, secondaire à l'athérosclérose, puisse favoriser la déminéralisation.

Enfin, une dernière hypothèse, qui est celle de notre travail, est l'existence d'un mécanisme physiopathologique commun à l'ostéoporose et à l'athérosclérose.

La calcification vasculaire a longtemps été considérée comme un processus passif, et donc non régulé. Ces calcifications sont aujourd'hui mieux comprises ; leur processus implique des mécanismes passifs et actifs comme une minéralisation médiée par des cellules similaires aux ostéoblastes [34].

Ces « osteoblast like cells », ont un phénotype très similaire aux ostéoblastes du tissu osseux et ont une capacité innée à la minéralisation. Elles sont créées par différentiation de certaines cellules de la paroi vasculaire.

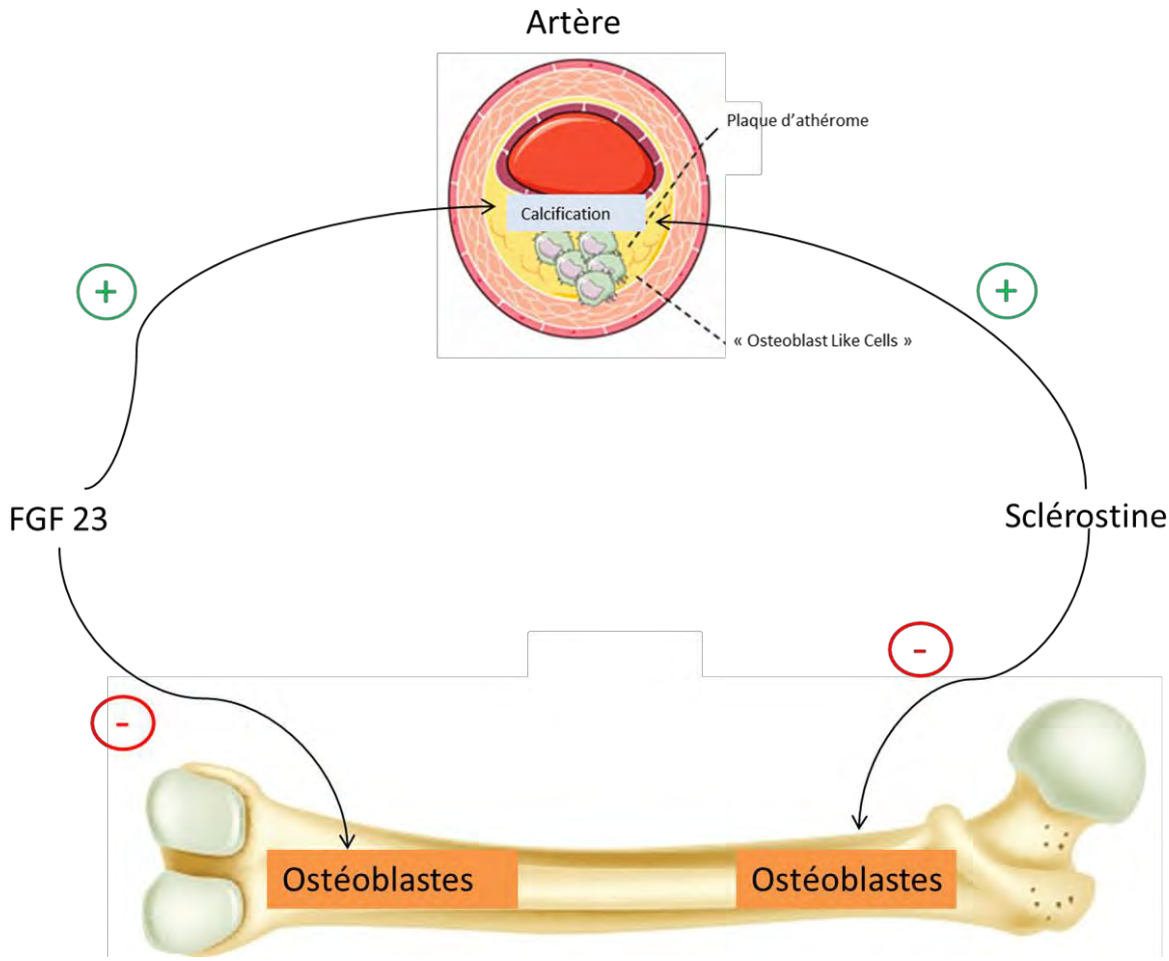
Il est légitime de supposer que certains facteurs régulant le métabolisme osseux puissent avoir un impact sur ces cellules.

Des taux de calcémie [35] et phosphore [36] élevés ont ainsi été associés aux calcifications coronaires, et des facteurs de croissances et cytokines impliquées dans la régulation du métabolisme osseux ont été retrouvées dans les plaques d'athérome.

Certaines études suggèrent que les liens entre ostéoporose et calcifications vasculaires pourraient donc résulter d'anomalies de sécrétions de facteurs identiques potentiellement impliquées à la fois dans le remodelage osseux et dans la formation de la plaque calcifiée vasculaire. [37], [38], [39], [40]

Les facteurs mis en cause sont entre autres le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) et la sclérostine (Cf figure 1).

Figure 1 : Représentation schématique de l'effet osseux et vasculaire des cytokines et facteurs de croissance



a) Rôle du FGF 23

Le FGF23 a initialement été identifié chez des patients présentant des diabètes phosphorés para néoplasiques. Il est synthétisé par les ostéocytes et est impliqué dans la régulation du métabolisme du phosphore : il en augmente l'excrétion tubulaire et inhibe l'hydroxylation de la 25 OH vitamine D en 1-25 OH vitamine D (Calcitriol). [41, 42]

Le FGF 23 a comme corécepteur la protéine klotho, présente dans le rein, le plexus choroïde, les cellules germinales et dans la paroi des artères, qui est essentielle à son activité. [43], [44]

La 1-25 OH vitamine D stimule la synthèse de klotho.

Dans les modèles animaux, un défaut d'expression du gène klotho induit un vieillissement prématuré, une diminution de l'espérance de vie, une transformation des cellules endothéliales en cellules similaires à des ostéoblastes, qui initient la calcification et donc l'athérosclérose. [45] Une surexpression de Klotho, liée à une stimulation du récepteur par la 1-25 OH vitamine D, entraîne au contraire une inhibition de la calcification vasculaire.

Chez les animaux, l'activité du FGF 23 semble donc être inversement corrélée au risque de calcification vasculaire.

De manière surprenante, le FGF 23 paraît avoir un effet inverse chez les humains.

Les patients insuffisants rénaux ont un défaut d'expression du klotho. Les patients en insuffisance rénale terminale, hémodialysés, ont une hyperphosphorémie qui entraîne une augmentation du taux de FGF 23 sérique, afin de réguler cette hyperphosphorémie par hyper excrétion tubulaire.

L'association entre une élévation du FGF 23 et du phosphore et un klotho bas est associé à une augmentation de la mortalité cardio vasculaire [46, 47] et des calcifications vasculaires, sans que l'on puisse préciser si cet effet est lié directement à la toxicité vasculaire du phosphore (suspectés de stimuler la transformation des cellules musculaires lisses vasculaires en « osteoblast like cells ») [48], [49], [50], ou au dysfonctionnement du système FGF 23/klotho.

Le taux de FGF23 pourrait aussi être lié à l'ostéoporose. Une étude Suédoise de 2011 sur 2868 hommes âgés de 75.4±3.2 ans, a montré un risque de fracture vertébrale multiplié par 2.3 chez les patients présentant un taux de FGF 23 plus élevé (> 55.7 pg/ml). [51] Cette relation persiste après ajustement pour l'indice de masse corporelle, la DMO, le DFG, le taux de 25 OH vitamine D et de PTH. Une autre étude de 2013 a trouvé des taux de FGF 23 significativement plus élevés chez des femmes ayant une ostéoporose post ménopausique comparées à des femmes post ménopausiques non ostéoporotiques. [52]

En résumé, un taux élevé de FGF 23 est lié à la survenue d'événements cardiovasculaires, mais les mécanismes physio pathologiques sont mal compris. Du point de vue osseux, un taux élevé de FGF 23 pourrait être lié à l'ostéoporose.

b) Rôle de la sclérostine

La sclérostine est une protéine, principalement produite par les ostéocytes, qui inhibe la voie WNT (responsable entre autres de la différenciation des ostéocytes en ostéoblastes).

La voie WNT stimule l'activité ostéoblastique ; la sclérostine est donc un inhibiteur de l'ostéoformation. [53], [54], [55]

Un déficit en sclérostine est une cause de sclérostose (densité minérale osseuse très élevée). Elle est également négativement corrélée à la densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes. [56], [57], [58], [59], [60]

Du point de vue cardio vasculaire, la sclérostine pourrait être un marqueur de mortalité cardiovasculaire chez les patients hémodialysés [61], et un facteur de risque de calcification carotidienne [62] et aortique [63], [64].

La sclérostine est donc un inhibiteur puissant de la formation osseuse via l'inhibition de l'activité et de la différentiation ostéoblastique. On peut émettre l'hypothèse qu'à l'image de l'os, la sclérostine fait partie au niveau de la paroi vasculaire des mécanismes protecteurs contre la calcification. La diminution de la progression des calcifications vasculaires peut être une explication des effets bénéfiques sur la survie des patients présentant un taux plus élevé de sclérostine.

En résumé, une augmentation de la sclérostine est corrélée à une fragilité osseuse et à une augmentation du risque cardio vasculaire.

3) Evaluation des calcifications coronaires

Les calcifications coronaires sont un marqueur de risque d'évènement cardiovasculaire et de mortalité chez les patients symptomatiques et asymptomatiques. [65], [66], [67], [68], [69]

L'examen des artères coronaires se fait en pratique courante par la coronographie. Cependant, il s'agit d'un examen invasif, ayant quelques risques, en particulier chez les patients les plus sévères [70].

Des méthodes non invasives ont donc été développées avec le calcul du score calcique d'Agatston [71], [72], [73], [74]. Il est déterminé à partir d'un scanner cardiaque sans administration de produit de contraste (SPC). La valeur du score calcique est ensuite calculée à l'aide d'un logiciel spécifique, de manière semi automatisée. Le score d'Agatston dépend de l'étendue et de la densité des calcifications et est exprimé en unité arbitraire.

Le niveau de ce score calcique est corrélé aux évènements cardiovasculaires et à la mortalité à 5 ans chez les patients coronariens et asymptomatiques en prévention primaire. Un score d'Agatston

supérieur à 100 prédit un haut risque d'évènements dans les 2 à 5 ans, avec un risque annuel supérieur à 2% par an.

4) Evaluation du statut osseux : Intérêt de la tomodensitométrie quantitative (QCT)

La définition de la masse osseuse est histologique et correspond à la quantité de tissu osseux par unité de volume, déterminée par analyse histomorphométrique d'une biopsie osseuse transiliaque.

En pratique clinique, l' ostéodensitométrie à rayon X ou DXA est l'examen de référence utilisé pour évaluer la densité minérale osseuse et prédire ainsi le risque fracturaire [75], [76], [77].

La tomodensitométrie quantitative (QCT), ou scanner, peut également être utilisée pour mesurer la densité osseuse. L'utilisation de cet examen en pratique courante est en cours de discussion [78], [79], [80], [81], les principaux obstacles étant l'irradiation délivrée et un accès plus difficile comparé à l'ostéodensitométrie.

Plusieurs études ont montré une corrélation étroite entre la densité minérale osseuse mesurée par la DXA et la densité minérale osseuse tridimensionnelle évaluée par scanner [82], [83], [84], [85], [86].

La reproductibilité de ces mesures tomodensitométriques est de 1 à 3 %. [87], [88]

Budoff et al [89] ont établi que la mesure scanographique de la densité osseuse (via un scanner cardiaque ou pulmonaire) est hautement reproductible, montre une bonne corrélation densitométrique entre les vertèbres thoraciques et lombaires (mais pas cervicales) et est particulièrement intéressant au vu de la réduction du nombre d'examen pour les larges cohortes.

Lenchik et al [90], Li et al [91] et Wong et al [92] ont également montré qu'il était possible d'utiliser un scanner thoracique ou un scanner de score calcique pour mesurer la densité osseuse des vertèbres thoraciques de manière fiable.

La corrélation entre les mesures scanographiques de densité osseuse lombaire et thoracique étant correcte [90], [93], cette dernière, bien que non utilisée en pratique courante, peut donc être exploitée.

5) Objectif du travail de thèse

L'objectif principal de ce travail et de mettre en évidence une corrélation inverse entre densité minérale osseuse et score calcique coronarien. Une densité minérale osseuse basse correspondrait ainsi à un risque cardio vasculaire plus élevé et inversement.

Les objectifs secondaires sont la mise en évidence de différences des taux sériques de FGF23 et de sclérostine en fonction du score calcique et du statut osseux.

II. Matériels et méthodes

1) Type d'étude

Notre étude a été réalisée à partir de la population du protocole BIOCAC (Biological phosphocalcic metabolism and coronary artery calcifications, Numéro ID RCB : 2015-A00853-46) (annexe 1).

Le protocole BIOCAC est une étude transversale, observationnelle, monocentrique dont les inclusions sont terminées. La population d'étude comprenait des patients du Centre de Dépistage et de Prévention de l'Athérosclérose du CHU de Toulouse, recrutés sur une période d'environ 16 semaines.

Dans le cadre de ce protocole, ces sujets ont bénéficié d'un scanner thoracique afin de calculer le score calcique coronarien et d'un prélèvement sanguin pour dosage de la calcémie, de la phosphatémie, de la créatininémie, du calcium ionisé et du FGF23.

L'objectif principal de ce protocole était de comparer le taux de FGF23 selon le score calcique coronarien.

Nous avons choisi d'inclure à partir de cette population 94 patients, correspondant aux patients ayant réalisé tous les examens du protocole initial et ayant du sérum disponible permettant de faire des dosages biologiques complémentaires.

Ce protocole a été approuvé par le CPP de Limoges.

2) Critères d'inclusion et d'exclusion

a) Critères d'inclusion :

Ont initialement été inclus dans protocole BIOCAC les patients présentant les caractéristiques suivantes :

- Patient de plus de 18 ans,
- Hospitalisé (hospitalisation de jour) pour un bilan cardiovasculaire au Centre de Détection et de Prévention de l'Athérosclérose (CHU Rangueil),
- En prévention primaire de la pathologie coronarienne (n'ayant jamais présenté de syndrome coronaire aigu, et ne présentant aucune sténose coronaire documentée de plus de 50%),
- Présentant un risque cardiovasculaire intermédiaire d'après l'équation européenne SCORE, c'est-à-dire un risque de décès cardiovasculaire à 10 ans supérieur ou égal à 1% et inférieur à 5%,

- Ayant signé le consentement éclairé,
- Affilié à un régime de sécurité sociale.

b) Critères de non-inclusion :

Ont initialement été exclus dans le protocole BIOCAC les patients présentant les caractéristiques suivantes :

- Les patients insuffisants rénaux chroniques avec un DFG estimé inférieur à 60 ml/min/1.73m2, du fait des modifications de leur métabolisme phosphocalcique,
- Les patients sous traitement hypoglycémiant,
- Les patients présentant une glycémie à jeun capillaire supérieure ou égale à 1.10 g/l, confirmée par une glycémie plasmatique supérieure ou égale à 1.10g/l.
- Les patients sous traitement diurétique (du fait d'une modification de l'ionogramme urinaire),
- Les patients séropositifs pour le VIH, sous antirétroviraux (du fait d'une modification de l'ionogramme urinaire),
- Les femmes enceintes,
- Les patients sous sauvegarde de justice, tutelle, ou curatelle.

Dans notre étude, nous avons inclus tous les patients ayant réalisé tous les examens du protocole initial et ayant du sérum disponible permettant de faire des dosages biologiques complémentaires.

3) Intervention

a) Données d'interrogatoire

Nous avons recueilli, à partir de la base de données de BIOCAC, le sexe, l'âge, le poids et la taille (avec calcul de l'IMC), et les facteurs de risques cardiovasculaires.

Des données complémentaires, non disponibles dans le recueil de données de BIOCAC, ont été recueillies soit à partir du dossier médical, soit par contact direct auprès des patients, correspondant aux facteurs de risque de l'ostéoporose, présentés dans le tableau 2.

Ce questionnaire a été établi à partir des recommandations du Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose (GRIO) [94], de l'International Osteoporosis Fundation (IOF) [95] et de la Haute Autorité de Santé (HAS) [96].

Tableau 2 : Questionnaire : Facteurs de risque d'ostéoporose

Facteurs de risque d'ostéoporose (Grio, HAS, IOF) :
Non modifiables : **- Sexe féminin** **- Age > 60 ans** **- antécédent personnel de fracture par fragilité** **- antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez un parent du premier degré** **- ménopause précoce (avant 40 ans)** **- antécédent de corticothérapie systémique (≥7,5 mg/jour d'équivalent prednisone pendant au moins trois mois)** **- Aménorrhée primaire ou secondaire** **- maladies chroniques favorisantes : hyperthyroïdie ; polyarthrite rhumatoïde ; spondylarthrite ankylosante, hyperparathyroïdie, lithiases rénales, hémochromatose, diabète, bronchite chronique, dépression, MICI, hypogonadisme primaire ou secondaire chez l'homme** **- faibles apports calciques durant l'enfance**
Modifiables : **- Maigreur, définie par un indice de masse corporelle < 19 kg/m2** **- tabagisme ;** **- Consommation excessive d'alcool (seuils limite de consommation pour un adulte, soit : pour les femmes, 2 verres standard par jour ; pour les hommes, 3 verres par jour ; 4 verres pour les événements particuliers, soit 20 à 40 g d'alcool par jour pour les femmes et de 40 à 60 g par jour pour les hommes)** **- Immobilisation prolongée (plus d'un mois)** **- Faibles apports calciques < 800 mg/jr (cf Annexe 2 : Questionnaire de Fardellone)** **- Carence en vitamine D : < 10 ng/ml et Insuffisance en vitamine D : entre 10-30 ng/ml /Défaut d'ensoleillement (moins d'une heure par jour en short, jupe, bras nus de Mai à Octobre)** **- Activité physique (profession, pratique sportive occasionnelle, régulière, nulle)**

b) Evaluation du score calcique d'Agatston (cf. Annexe 1)

L'évaluation des calcifications coronaires a été réalisée par tomodensitométrie avec calcul du score calcique d'Agatston, comme décrit ci-dessus.

Un appareil Siemens (Définition 64 barrettes) du service de radiologie du CHU de TOULOUSE (Pr ROUSSEAU) a été utilisé. La durée de l'examen était de deux minutes et celle de l'interprétation de huit minutes. L'irradiation était d'environ 1,49 mSv.

c) Evaluation scanographique de la densité osseuse

Dans notre cohorte, les coupes de scanner réalisés de l'évaluation des calcifications coronariennes ont été retravaillées pour pouvoir déterminer la densité minérale osseuse volumique (DMOv) sur la 5ème vertèbre thoracique, comme décrit dans le travail de Schreiber et al [97]. Cette vertèbre a été choisie en raison de la meilleure qualité d'image comparée aux autres étages thoraciques disponibles sur les coupes de scanner.

Le volume d'intérêt pour l'évaluation de la densité osseuse correspond à l'ensemble du corps vertébral (compartiment trabéculaire uniquement), en excluant les processus transversaux et postérieurs et le compartiment cortical.

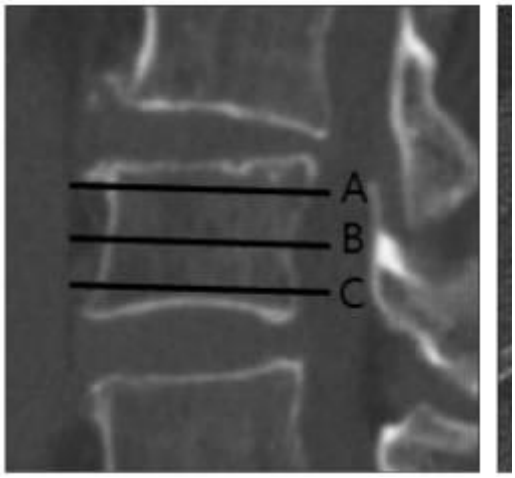
Le volume d'intérêt pour les mesures trabéculaires comprend une région elliptique englobant le corps vertébral antérieur, centrée au niveau médial et englobant 70% du volume entre les plaques vertébrales.

Les mesures densitométriques ont été réalisées par Laurence Ferrières, avec l'aide du Dr Olivier Mérignac, CCA dans le service du Pr Rousseau, à l'aide du logiciel Mc Kesson et des consoles disponibles dans le service d'imagerie.

La vertèbre d'intérêt a d'abord été travaillée sur une coupe de scanner sagittale, permettant d'inclure l'ensemble du corps vertébral sur l'axe vertical.

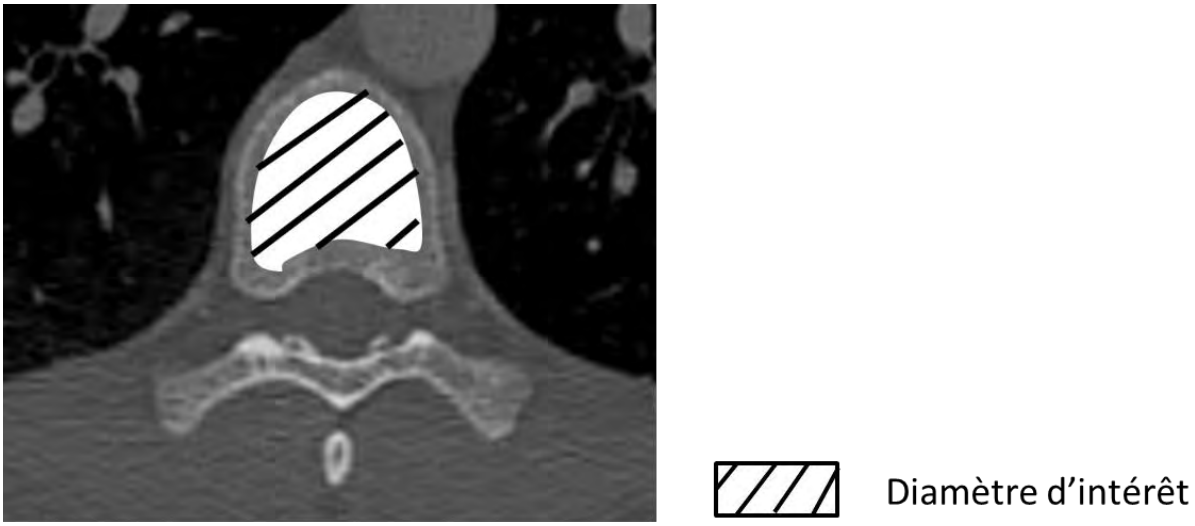
Des points de repères ont ainsi été pris sur la partie supérieure, médiane et inférieure de la vertèbre, permettant d'étudier l'ensemble du corps vertébral (Figure 2 : Repères pris sur les lignes A, B, C).

Figure 2 : Mesure de la densité minérale osseuse volumique : Points de repère en sagittal



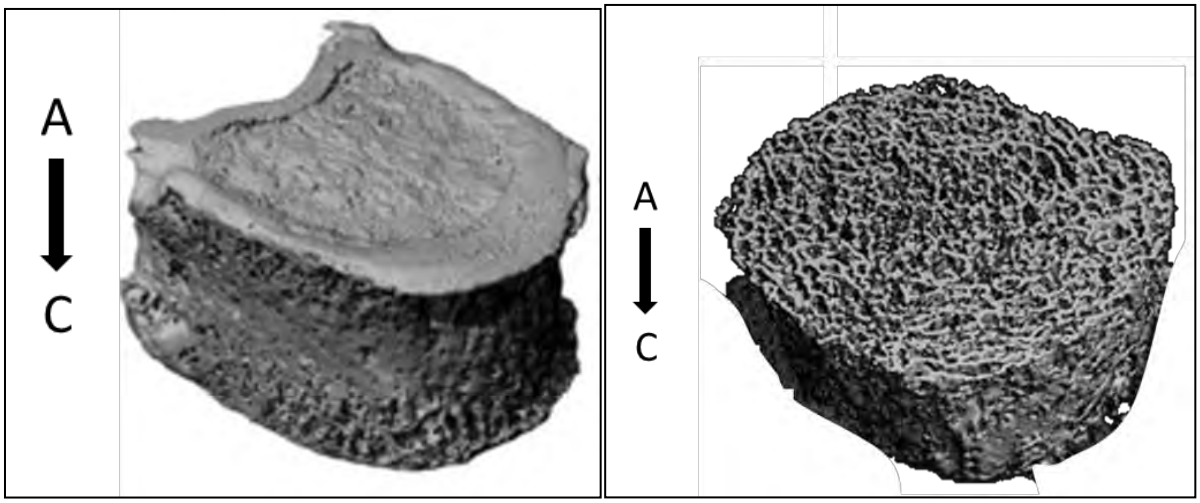
La vertèbre a ensuite été travaillée sur une coupe de scanner axiale, permettant d'inclure l'ensemble du corps de la vertèbre sur l'axe horizontal (Figure 3). Le diamètre du corps vertébral a ainsi été sélectionné à chaque niveau de la vertèbre (A : supérieur, B : médian, C : inférieur).

Figure 3 : Mesure de la densité minérale osseuse volumique : Points de repère en axial



Le logiciel a à partir de ces repères permit de construire un volume en 3 dimensions (de A à C) correspondant au corps vertébral (Figure 4).

Figure 4 : Mesure de la densité minérale osseuse volumique : Volume vertébral d'intérêt schématique et réel



Enfin, ce volume a été étudié, permettant d'obtenir le volume de la vertèbre en cm3, la moyenne de la densité, et son écart type en Unité Hounsfield (UH).

Chacune de ses mesures a été faite à deux reprises à quelques semaines d'intervalle ; la moyenne des deux mesures a été conservée.

d) Dosages biologiques

Des dosages complémentaires comprenant les marqueurs du remodelage osseux (sclérostine) ont été effectués à partir des sérums prélevés initialement dans le protocole BIOCAC.

Ces dosages ont été réalisés par le Dr JAAFAR Acil (Biologiste spécialiste des explorations fonctionnelles physiologiques dans le service du Pr Tack) à partir de Kits ELISA avec détection finale fluorimétrique. La collection des données biologiques a été réalisée par Laurence Ferrieres.

L'ensemble des données recueillies est résumé dans l'annexe 3.

4) Analyses statistiques

La DMOv vertébrale moyenne, le score calcique, les marqueurs biologiques ont tout d'abord été comparés à l'aide de la corrélation de Spearman.

Les patients ont ensuite été séparés en deux groupes : ceux ayant un score calcique à zéro (risque cardio vasculaire nul) et ceux ayant un score calcique strictement supérieur à zéro (risque cardiovasculaire présent).

La distribution de la DMOv selon le score calcique a été évaluée à l'aide du test du chi2 et celle des caractéristiques de la population à l'aide du test de Fisher.

Ces facteurs étant des potentiels facteurs de confusion, nous avons réalisé un ajustement à l'aide de deux modèles différents afin de confirmer notre hypothèse de travail.

Nous avons tout d'abord utilisé un modèle continu, de régression linéaire multiple puis nous avons ensuite utilisé un modèle de régression logistique multinomiale.

La relation entre les marqueurs biologiques (FGF 23, sclérostine), la DMOv vertébrale moyenne, et le score calcique a été évaluée par le test de Student.

5) Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la recherche d'une corrélation entre densité minérale osseuse et score calcique d'Agatston.

Les critères de jugement secondaires sont la mise en évidence de différences des taux sériques de FGF23 et de sclérostine en fonction du score calcique et du statut osseux.

III. Résultats

1) Description de la population d'étude

La population d'étude comprenait 94 patients, ayant un âge moyen de 64.6 ans, avec 47 femmes et hommes (Cf Tableau 3). 4 (4.8%) patients avaient un antécédent de fracture à basse cinétique.

En ce qui concerne les facteurs de risque d'ostéoporose, le principal était l'âge (supérieur à 60 ans : 77.7%). 13 patients (15.5%) étaient fumeurs actifs, 14 (16.7%) avaient une faible consommation de calcium, 7 (8.3%) une carence profonde en vitamine D, 2 (2.4%) une consommation excessive d'alcool et 6 (7.1%) une activité physique faible ou nulle. Enfin, 7 (8.3%) patients avaient une maladie chronique favorisante (une hyperparathyroïdie, quatre diabétiques, une spondylarthropathie, une maladie de Crohn).

En ce qui concerne les facteurs de risque cardiovasculaires, 83 (98.8%) patients avaient une dyslipidémie ou une hypercholestérolémie familiale, 32 (34.0%) une hypertension artérielle, 25 (29.8) une hérédité familiale cardiovasculaire et 4 (4.8%) un diabète.

Les dosages biologiques complémentaires ont été faits pour 86 de ces 94 patients.

Tableau 3 : Description de la population d'étude

	N =94
Données démographiques	
Age moyen (min-max)	64.6 (28-86)
Sexe (hommes, %)	47 (50)
IMC moyen en kg/m2 (min-max)	25.4 (17.5-43.1)
Facteurs de risque d'ostéoporose (nombre de patient, %)	
Age > 60 ans	73 (77.7)
Antécédents de fracture à basse cinétique	4 (4.8)
Antécédents familiaux	0 (0)
Aménorrhée	0 (0)
Ménopause précoce	0 (0)
Maladie chronique favorisante	7 (8.3)
Immobilisation prolongée	0 (0)
Corticothérapie	1 (1.2)
IMC < 19 kg/m2	0 (0)
Tabagisme actif	13 (15.5)
Consommation excessive d'alcool	2 (2.4)
Faibles apports calciques (<800 mg/j)	14 (16.7)
Vitamine D	
Carence (Vitamine D < 10 ng/ml)	7 (8.3)
Insuffisance (Vitamine D=10-30 ng/ml)	51 (60.7)
Activité physique faible ou nulle	6 (7.1)
Facteurs de risque cardiovasculaires * (nombre de patient, %)	
Hérédité familiale	25 (29.8)
Dyslipidémie et hypercholestérolémie familiale	83 (98.8)
Diabète	4 (4.8)
HTA	**32 (34.0)**
Score calcique d'Agatston	
Moyenne	272,7
Médiane	8
Ecart type	692,2
Minimum-Maximum	0-4717
Score calcique d'Agatston, distribution par classes de risque (nombre de patient, %)	
0	34 (36.2%)
> 0	60 (63.8%)
Mesure de la densité minérale osseuse par tomographie en UH	
Moyenne	171,3
Médiane	163
Minimum-Maximum	87.2-309
Ecart type	52,6
Dosage biologiques	
FGF-23, pg/ml (moyenne, écart type)	49.1 (15.1)
Sclérostine, ng/ml (moyenne, écart type)	0.71 (0.22)

2) Critère de jugement principal : corrélation entre densité minérale osseuse et score calcique d'Agatston.

34 patients avaient un score calcique à 0 (36.2%) et 60 patients avaient un score calcique strictement supérieur à 0 (63.8%). La DMOv vertébrale moyenne était de 171,3 UH (minimum-maximum : 87.2-309 UH et écart type : 52,6 UH).

Comme montré dans le tableau 4, cette DMOv était négativement corrélée au score calcique (-0.14209).

Tableau 4 : Corrélation de Spearman entre les différentes caractéristiques de la population

	DMOv moyenne (UH)	Age (années)	IMC ((kg/m2)	Facteurs de risque d'ostéoporose	FGF23 (pg/ml)	Sclérostine (ng/ml)
Score calcique	-0.14209 0.1719 94	0.39220 **<.0001** 94	-0.03879 0.7105 94	0.21979 **0.0333** 94	-0.15927 0.1430 86	-0.01587 0.8847 86
DMOv moyenne (UH)	1.00000	-0.17122 0.0989 94	-0.00854 0.9349 94	-0.02159 0.8363 94	0.03237 0.7674 86	-0.06818 0.5328 86
Age (années)		1.00000	-0.02128 0.8387 94	0.19723 **0.0567** 94	0.20441 **0.0590** 86	0.14326 0.1882 86
IMC (kg/m2)			1.00000	-0.04106 0.6944 94	0.04106 0.7074 86	0.06434 0.5561 86
Facteurs de risque d'ostéoporose				1.00000	-0.25268 0.0189 86	0.05442 0.6187 86
FGF23 (pg/ml)					1.00000	0.33543 **0.0027** 78
Sclérostine (ng/ml)						1.00000
						ρ (rho) **p value** **n**

(Facteurs de risque d'ostéoporose: présence d'au moins un facteur de risque d'ostéoporose)

a) Comparaison entre les deux groupes (score calcique inférieur et supérieur à 0)

Les patients ayant un score calcique à 0 et donc un risque cardiovasculaire nul avaient une DMOv significativement plus élevée que les patients ayant un score calcique élevé (187.7 vs 162.1, p 0.03).

En observant la distribution de la DMOv selon le score calcique, on note que 55.9% des sujets ayant un score calcique nul a une DMOv supérieure à 182 UH (cf. Tableau 5). Chez les patients ayant un score calcique plus élevés, la majorité des sujets ont une DMOv entre 137-182 UH 41.7%) ou inférieure à 137 UH (36.7%).

Tableau 5 : Distribution de la DMOv selon le score calcique

	Score calcique = 0 n=34 (%)	**Score calcique > 0 n=60 (%)**	**p**
DMOv moyenne (UH)			0.0025
< 137	26.5	36.7	
137 - 182	17.6	41.7	
>182	55.9	21.6	

Test du Chi2

En comparant les caractéristiques de ces deux groupes, on notait une différence significative entre chaque groupe pour l'âge, le sexe, l'IMC et l'activité physique (cf Tableau 6).

Le groupe « score calcique à 0 » comprenait significativement plus de patients âgés de plus de 60 ans que le groupe « score calcique supérieur à 0 » (35.3% vs 15%, p 0.023), moins d'hommes (35.3% vs 67.2%, p 0.032) et avait un IMC en moyenne plus élevé (26.7 kg/m2 vs 24.7 kg/m2, p 0.03)

Les patients sédentaires avaient de plus un score calcique significativement plus bas (14% vs 1.7%, p 0.03).

En revanche, la répartition totale des facteurs de risque d'ostéoporose n'était pas significativement différente entre les 2 groupes (11.8% vs 11.7%, p 0.99).

Tableau 6 : Caractéristiques de la population selon le score calcique

	Score Calcique = 0 n=34 (%)	Score Calcique > 0 n=60 (%)	p
DMOv moyenne	187.7 (59.6)	162.1 (46.2)	**p=0.03**
Données démographiques			
Age	60.1 (11.8)	67.2 (9.0)	**0.002**
Sexe (hommes)	35.3	58.3	**0.032**
IMC (kg/m2)	26.7 (5.5)	24.7 (31)	**0.03**
Facteurs de risque d'ostéoporose (nombre de patient, %)	11.8	11.7	0.99*
Age > 60 ans	35.3	15.0	**0.023**
Antécédents de fracture à basse cinétique	0	6.7	0.29*
Antécédents familiaux	0	0	
Aménorrhée	0	0	
Ménopause précoce	0	0	
Maladie chronique favorisante	4.4	2.2	0.99*
Immobilisation prolongée	0	0	
Corticothérapie	0	1.7	0.99*
IMC < 19 kg/m2	0	3.3	0.53*
Tabagisme actif	20.6	10.0	0.14*
Consommation excessive d'alcool	0	3.3	0.75*
Faibles apports calciques	14.7	15.0	0.97
Vitamine D			
Carence (Vitamine D < 10 ng/ml)	11.3	5.5	0.24*
Insuffisance (Vitamine D=10-30 ng/ml	60.0	60.0	1
Activité physique faible ou nulle	14.7	1.7	**0.03***
Facteurs de risque cardiovasculaires (nombre de patient, %)			
Hérédité familiale	20.6	30.0	0.32
Dyslipidémie	70.6	86.7	0.06
Hypercholestérolémie familiale	8.8	6.7	0.71*
Diabète	0	5.0	0.55*
HTA	12	20	0.44 *

* Test de Fisher

b) Facteurs de confusion

Ces facteurs étant des potentiels facteurs de confusion, nous avons réalisé un ajustement à l'aide de deux modèles différents afin de confirmer notre hypothèse de travail.

Nous avons tout d'abord utilisé un modèle continu, de régression linéaire multiple (cf. Tableau 7) ; la relation entre la DMOv et le score calcique persistait après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC et la

sédentarité (p 0.036). Il est à noter que cette relation restait sensiblement stable après ajustement, l'impact de ces trois facteurs de confusion est donc probablement faible.

Tableau 7 : Relation selon un modèle de régression linéaire multiple entre le score calcique et la DMOv moyenne :

		Estimation du score calcique (>0 vs 0)	SE	p
DMOv moyenne (UH)	**Non ajusté**	-25.6	11.1	0.022
	Ajustement [(1)]	-26.8	12.2	0.029
	Ajustement [(2)]	-29.9	12.8	0.022
	Ajustement [(3)]	-27.8	13.1	0.036

[(1)] Ajustement sur l'âge et le sexe
[(2)] Ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC
[(3)] Ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC et la sédentarité
SE= Standard Error

Nous avons ensuite utilisé un modèle de régression logistique multinomiale (cf. Tableau 8).

La DMOv était divisée en 3 classes, correspondant aux tertiles : <137 UH ; 137-182 UH ; ≥183 UH. Le score calcique était toujours divisé en deux classes : =0 et >0.

La relation entre le score calcique et la DMOv restait significative. Les patients ne présentant pas de risque cardiovasculaire (score calcique = 0) avaient 4.23 (1.25-10.2) fois plus de chance d'avoir une DMOv élevée (supérieure à 182 UH).

Autrement dit, lorsque le score calcique augmente, le risque d'avoir une DMOv basse augmente et lorsque la DMOv augmente, le risque d'avoir un score calcique élevé diminue.

Tableau 8 : Relation entre score calcique et DMOv moyenne après ajustement : Modèle de régression logistique multinomiale

	Score calcique = 0 vs score calcique >0					
	Sans ajustement			Après ajustement		
DMOv moyenne en UH (tertiles)	**OR (95% CI)**	**SE**	**p**	**OR (95% CI)**	**SE**	**p**
[137-182] vs <137	0.59 (0.18-1.91)	0.353	0.38	1.63 (0.38-6.89)	1.198	0.51
>182 vs <137	3.57 (1.25-10.2)	1.911	0.017	4.23 (1.24-14.5)	2.66	0.022

Ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC, la sédentarité
SE= Standard error

3) Critères de jugement secondaires : taux sériques des marqueurs en fonction du score calcique et du statut osseux.

1) FGF 23

Le dosage du FGF 23 était disponible pour 86 patients.

Comme montré dans le tableau 4, le FGF23 n'était pas significativement lié ni au score calcique (p=0.14), ni à la DMOv moyenne (p=0.76). On peut en revanche noter que le FGF23 était significativement associé à la présence d'au moins un facteur de risque d'ostéoporose (p=0.0189 cf Tableau 4))

Cette absence de relation significative persiste après avoir séparé le score calcique en classes (p=0.71, cf. Tableau 9).

Tableau 9 : Relation entre le FGF 23 (pg/ml) et le score calcique :

	Score Calcique		
	0	**> 0**	**p**
	n=31	n=55	
FGF 23 (pg/ml)	49.9 (13.6)	48.6 (15.9)	0.71
	Test de Student		

2) Sclérostine

Le dosage de la sclérostine était disponible pour 86 patients.

Comme montré dans le tableau 4, la sclérostine n'était pas significativement liée ni au score calcique (p=0.88), ni à la DMOv moyenne (p=0.53).

Cette absence de relation significative persiste après avoir séparé le score calcique en classes (p=0.74, cf. Tableau 10).

Tableau 10 : Relation entre la sclérostine (ng/ml) et le score calcique :

	Score calcique		
	0	**> 0**	**p**
	n=28	n=58	
Sclérostine (ng/ml)	0.703 (0.21)	0.720 (0.23)	0.74
	Test de Student		

IV. Discussion

1) Résultats principaux

La population d'étude comprenait 94 patients, ayant un âge moyen de 64.6 ans, avec 47 femmes et hommes (Cf Tableau 3).

Les dosages biologiques complémentaires ont été faits pour 86 de ces 94 patients.

34 patients avaient un score calcique à 0, 60 (36.2%) et 60 patients avaient un score calcique strictement supérieur à 0 (63.8%). La DMOv vertébrale moyenne était de 171,3 UH.

La DMOv était négativement corrélée au score calcique (- 0.14209, tableau 4).

Les patients ayant un score calcique à 0 et donc un risque cardiovasculaire nul avaient une DMOv significativement plus élevée que les patients ayant un score calcique élevé (187.7 vs 162.1, p 0.03).

La relation entre la DMOv et le score calcique persistait après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion (l'âge, le sexe, l'IMC et la sédentarité). Il est à noter que cette relation restait sensiblement stable après ajustement, l'impact de ces trois facteurs de confusion était donc probablement faible.

Un risque cardiovasculaire plus élevé (un score calcique plus haut) était donc significativement associé au risque d'avoir une densité minérale osseuse basse, et inversement.

Concernant les marqueurs biologiques, il n'existait pas de relation significative entre les taux de FGF23, sclérostine et le score calcique ou la DMOv.

2) Comparaison de nos résultats par rapport à la littérature

a) Corrélation entre densité minérale osseuse et score calcique d'Agatston.

1) Fiabilité de la mesure de la DMOv

Dans notre étude la DMOv vertébrale moyenne était de 171,3 UH (minimum-maximum : 87.2-309 UH et écart type : 52,6 UH). Les patients ayant un score calcique à zéro avaient une DMOv à 187.7 UH et ceux ayant un score calcique supérieur à zéro avaient une DMOv à 162.1 UH, soit un delta entre nos deux groupes de 25.6 UH.

Lim et al [98] ont montré au niveau fémoral chez 271 patients des densités moyennes de 65.9 ± 55.1 UH chez les ostéoporotiques et de 209.1 ± 91.5 UH chez les non ostéoporotiques.

Au niveau lombaire (L1 à L4), Schreiber et al [97] ont retrouvé chez 25 sujets des valeurs moyennes de 133.0 UH (IC 95% [118.4-147.5]), 100.8 UH (IC 95% [93.1-108.8]), et 78.5 UH (IC 95% [61.9 to 95.1]), pour les patients normaux, ostéopéniques, ostéoporotiques et Hendrickson et al [99] chez 252 patients des valeurs moyennes de 153 UH et 129.6 UH pour les ostéopéniques et les ostéoporotiques. Toujours au niveau lombaire, Lee et al [100] ont établi sur 571 patients des valeurs moyennes au niveau de L1 à 122.1 UH pour les patients normaux et ≤110 UH pour les ostéoporotiques.

Enfin, au niveau thoracique (T6), Marinova et al [101] ont retrouvé chez 234 patients des valeurs moyennes de 160-200 UH chez les patients normaux, 130-160 UH chez les ostéopéniques et 60-130 UH chez les ostéoporotiques.

Les valeurs moyennes en UH apparaissent plus élevées en thoracique ; les valeurs semblent comparables aux nôtres. Notre delta de 25.6 UH apparait de plus cohérent.

2) Relation entre densité osseuse et calcifications vasculaires dans la littérature

De multiples articles dans la littérature montrent un lien inverse entre densité osseuse et calcifications vasculaires ; ils sont résumés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Relation entre densité osseuse et calcifications vasculaires dans la littérature

Auteur, Année de publication (Nom de l'étude), Journal	Patients	Objectif principal	Résultats principaux
Chan et al , 2015 (Framingham), J Bone Miner Res [102]	1 317	DMOv/CC/CA/CVv	-↘DMO/↗CC femmes (p = 0.04) mais pas hommes (p = 0.92) - ↘DMO/↗CA hommes (p = 0.01) et femmes (p = 0.01)
Shen et al, 2007, Calcif Tissue Int [111]	682	DMOv-f/CC/CA	Pas de lien significatif
Hyder et al, 2008 (MESA Abdominal Aortic Calcium Study), J Bone Miner Res [103]	1 909	DMOv/CC/CA	↘DMO/↗CC hommes (p < 0.01) et femmes (p = 0.05)
Bakhireva et al, 2005 (Rancho Bernardo Study), Menopause [105]	366	DMOf/CC	↘DMO/↗CC (OR = 0.60, 95% CI, 0.41-0.86)
Chen et al, 2019, BMC Nephrol [109]	174	DMOt/CC	↘DMO/↗CC femmes (p = 0.021) mais pas hommes (p = 0.134)
Farhat et al, 2006 (SWAN), J Bone Miner Res [104]	490	DMOv/CC/CA	↘DMO/↗CA (OR= 1.68 (1.06, 2.68)) Mais pas CC (OR= 1.19 (0.81, 1.74))
Schulz et al, 2004, J Clin Endocrinol Metab [33]	2348 Femmes	DMOv/CA	↘DMO/↗CA (p < 0.001)
Kiel et al, 2001 (Framingham), Calcif Tissue Int [107]	554	DMOp/CA	↘DMO/↗CA femmes (p = 0.01) mais pas hommes (p = 0.5)
Hak et al, 2000, Arterioscler Thromb Vasc Biol [32]	720 Femmes	DMOp/CA	↘DMO/↗CA (p < 0.05)
Boukhris et al, 1972, JAMA [108]	589	DMOp/CA	↘DMO/↗CA (p < 0.05)
Jørgensen et al, 2004, Am J Epidemiol [106]	5 269	DMOp/CCa	↘DMO/↗CCa (p=0.007)
Chow et al, 2008, J Bone Miner Res [110]	693	DMOv/CA	↘DMO/↗CA disparaissant après ajustement

CA: Calcifications aortiques, CC : Calcifications coronaires, CCa: Calcifications carotidiennes, CV : Cardiovasculaire, CVv : Calcifications valvulaires, DMO: Densité minérale osseuse, DMOp : Densité minérale osseuse du poignet, DMOf : Densité minérale osseuse fémorale, DMOt : Densité minérale osseuse totale, DMOv : Densité minérale osseuse volumétrique

L'étude de Framingham par Chan et al [102], ayant pour objectif d'établir le lien entre la densité minérale osseuse vertébrale volumique et les calcifications coronaires, aortiques et valvulaires, a montré que les calcifications coronaires étaient inversement proportionnelles à la densité osseuse chez les femmes mais pas chez les hommes et que les calcifications aortiques étaient inversement proportionnelles à la densité minérale osseuse chez les hommes comme chez les femmes. Il n'existait pas de relation notable pour les calcifications valvulaires.

Une autre étude, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) de Hyder et al [103], ayant également pour objectif de déterminer l'association entre la densité minérale osseuse volumique vertébrale lombaire et les calcifications coronaires et aortiques a montré une relation inverse entre les calcifications coronaires et la densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes.

Deux autres études, l'étude SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) de Farhat et al [104] et l'étude de Schulz et al [33](réalisées uniquement chez les femmes) ont aussi montré que les femmes

avec une densité minérale osseuse volumique basse vertébrale avaient un risque plus élevé de calcifications aortiques (mais pas coronaires).

Ces résultats ont aussi été montrés pour des mesures de densité osseuse à partir d'autres sites osseux.

Dans l'étude « the Rancho Bernardo Study « de Bakhireva et al [105], il existait également une association significative entre la densité minérale osseuse fémorale et les calcifications coronaires, et dans celle de Jørgensen et al [106], le même lien existe pour la densité minérale osseuse du poignet et les calcifications carotidiennes.

Une étude par Kiel et al [107] a montré chez les femmes mais pas chez les hommes, que la perte osseuse au niveau de la corticale du métacarpe (mesuré par radiographies des mains) était associée aux calcifications aortiques. Hak et al [32], ainsi que Boukhris et al [108] ont montré une relation identique chez des femmes ménopausées.

L'étude de Chen et al [109], a retrouvé chez les femmes mais pas chez les hommes une corrélation significative entre une densité minérale osseuse totale basse et un score calcique élevé (>100).

La relation entre les calcifications vasculaires et la densité minérale osseuse paraît donc concerner une maladie osseuse globale du squelette, comme l'ostéoporose, et non être lié à des artefacts ou pathologies locales.

Cependant, d'autres études montrent des résultats différents; l'étude de Chow et al [110] et celle de Shen et al [111] n'ont pas montré de lien entre le densité minérale osseuse volumique et les calcifications vasculaires.

Les résultats discordants entre ces différentes études peuvent s'expliquer par des différences entre les populations, de méthodologie et les modalités d'imagerie.

Certains résultats apparaissent différents selon le sexe ; ce qui peut indiquer des différences de physiopathologie des calcifications vasculaires et de la déminéralisation osseuse entre les hommes et les femmes. Chez les femmes, la perte osseuse trabéculaire rapide au début de la ménopause se fait en parallèle à un développement plus important de l'athérosclérose au niveau de l'aorte [112], [113], [114].

Des analyses par sexe devraient pourrait être réalisées afin d'obtenir des résultats cohérents.

Ces résultats ne cependant sont pas modifiés, hormis pour l'âge, qui dans certaines de ces études peut atténuer partiellement la relation entre la densité osseuse et les calcifications vasculaire, après ajustement sur les facteurs de risques cardiovasculaires et d'ostéoporose.

Le maintien de cette relation peut donc être expliqué soit par 1) l'existence de facteurs confondants (par exemple les hormones sexuelles, les lipides, l'inflammation) non mesurés dans ces études 2) l'existence de facteurs non pris en compte, comme le génotype, entrainant une association non causale ou 3) le fait que l'athérosclérose et la perte osseuse soient effectivement des processus liés.

b) Relation entre les taux sériques des marqueurs, le score calcique et le statut osseux.

Comme expliqué précédemment, des facteurs de croissances et cytokines impliquées dans la régulation du métabolisme osseux ont été retrouvées dans les plaques d'athérome.

Il est légitime de chercher des anomalies de sécrétions de facteurs potentiellement impliquées à la fois dans le remodelage osseux et dans la formation de la plaque calcifiée vasculaire, comme le FGF23 et la sclérostine [37], [38], [39], [40], afin de déterminer le lien entre ces deux processus.

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé de relation significative entre les taux de FGF23, de sclérostine, et le score calcique ou la DMOv.

1) FGF 23

La revue de la littérature est résumée dans le tableau 12.

Tableau 12 : Relation entre les taux sériques des marqueurs, le score calcique et le statut osseux : FGF 23

Auteur, Année de publication (Nom de l'étude), Journal	Patients	Objectif principal	Résultats principaux
Jean et al, 2009, Nephrol Dial Transplant Off Publ *120*	161 IR	CV/FGF23	↗FGF23-↗CC (p=0.01)
Turan et al, 2016, Int Urol Nephrol *123*	229 IR	CC/FGF23	↗FGF23-↗CC (p = 0.001)
Kestenbaum et al, 2014 (MESA), Circ Heart Fail *135*	6 814	CC/CCA/FGF23	↗FGF23-↗CC (p = 0.001) FGF23≠CCa (p=0.045)
Roos et al, 2008, Clin Endocrinol *134*	64	CC/FGF23	Pas de lien significatif
Nasrallah et al, 2010, Nephrol Dial Transplant Off Publ *121*	65 IR	CA/FGF23	↗FGF23-↗CA (p < 0.0001)
Nitta et al , 2018, Kidney Blood Press Res *122*	389 IR	CA/FGF23	↗FGF23-↗CA (p=0.0175)
Schoppet et al, 2012 (STRAMBO Study), J Clin Endocrinol Metab *139*	1 130	CA/FGF23	↗FGF23-↗CA (p<0.005)
Scialla et al, 2013 (CRIC), Kidney Int *128*	1501 IR	CC/CA/FGF23	Pas de lien significatif
Brandenburg et al, 2014, Atherosclerosis *136*	2 974	Mortalité cardiovasculaire / FGF23	↗FGF23-↗mortalité CV (p < 0.001)
Arnlov et al, 2013, Clin J Am Soc Nephrol *137*	973	Evénements cardiovasculaires /FGF23	↗FGF23-↗ événements CV (p<0.05)
Di Giuseppe et al, 2015 (EPIC), Eur J Epidemiol *138*	1 978	Evénements cardiovasculaires/FGF23	↗FGF23-↗ événements CV (p<0.05)

CA: Calcifications aortiques, CC : Calcifications coronaires, CCa: Calcifications carotidiennes, CV : Cardiovasculaire, CVv : Calcifications valvulaires, IR : Insuffisance rénale

La relation entre le FGF 23 et les calcifications vasculaires a principalement été étudiée chez le sujet insuffisant rénal.

Le FGF 23 a tout d'abord été relié à la survenue d'événements cardiovasculaires [115], [116], [117], [118], [119], puis plus précisément aux calcifications vasculaires.

Jean et al [120] ont montré que le FGF23 était associé aux calcifications vasculaires périphériques et Nasrallah et al [121] et Nitta et al [122]qu'il était lié aux calcifications aortiques.

Dans l'étude de Turan et al [123], le FGF 23 était ainsi positivement associé aux calcifications coronaires chez le patient hémodialysé indépendamment des autres facteurs de risque.

Plusieurs autres études ont montré chez les insuffisants rénaux un lien entre le FGF 23 et le score coronaire établi par coronarographie [124], les calcifications coronaires [125], la progression des calcifications coronaires [126], [127].

Il existe cependant des études négatives, n'ayant pas montre de lien entre le FGF 23 et les calcifications vasculaires, comme celle de Scialla et al [128], sur 1501 patients de la cohorte CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort).

Chez les sujets non insuffisants rénaux, la corrélation est moins évidente. Ceci peut être lié au fait que les perturbations du métabolisme phosphocalcique, les calcifications vasculaires et le taux de FGF 23 se majorent en parallèle de l'aggravation de la fonction rénale [129], [130], [131], [132], [133].

Roos et al [134], sur une population de 64 patients, n'ont pas démontré de lien entre le FGF 23 et les calcifications coronaires.

Une étude sur la population MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) par Kestenbaum et al [135], prospective, incluant 6 814 patients, a rapporté une association significative entre des taux élevés de FGF 23 et les calcifications coronaires.

L'étude de Brandenburg et al [136], incluant 2974 patients allemands a également montré un lien significatif entre le taux de FGF 23 et la mortalité cardiovasculaire, après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaires.

Une étude suédoise de 973 patients de Arnlov et al [137] et une étude allemande de 1978 patients de Di Giuseppe et al [138] ont établi une association entre le taux de FGF 23 et le risque d'événement cardiovasculaire.

Une étude française sur 1130 hommes de Schoppet et al [139] a montré un lien entre les taux élevés de FGF 23 et les calcifications aortiques.

2) Sclérostine

En ce qui concerne la sclérostine, les résultats sont contradictoires dans la littérature (tableau 13).

Tableau 13 : Relation entre les taux sériques des marqueurs, le score calcique et le statut osseux : Sclérostine

Auteur, Année de publication (Nom de l'étude), Journal	Patients	Objectif principal	Résultats principaux
Corrélation positive			
Jørgensen et al, 2018, Clin Nephrol *142*	157 IR	CC/Scl	↗Scl-↗ CC (p=0.001)
Paccou et al, 2014, J Clin Endocrinol Metab *63*	150 (75 PR-75 contrôles)	CA/Scl	↗Scl-↗CA (p=0.02)
Goncalves et al, 2014, BMC Nephrol *140*	91	Mortalité CV/Scl	↗Scl-↗Mortalité CV (p=0.0001)
Kanbay et al, 2014, J Clin Endocrinol Metab *141*	220	Evénements CV/ Mortalité CV/Scl	↗Scl-↗Mortalité CV (p=0.03) ↗Scl-↗ Evénements CV (p<0.001)
Corrélation inverse			
Evenopoel et al, 2015, J Clin Endocrinol Metab *148*	268 IR	CC/CA/Scl	↗Scl-↘CC (p=0.0001) ↗Scl-↘CA (p=0.03)
Register et al, 2014, J Clin Endocrinol Metab *149*	450 Diabétiques, hommes	CCa/Scl	↗Scl-↘CCa (p=0.03)
Yang al, 2015, Nephrol Dial Transplant *144*	125 IR	CA/Scl	↗Scl-↘CA (p=0.035)
Lips L et al, 2017 (CONTRAST study), Nephrol Dial Transplant Off Publ *143*	396 IR	Mortalité CV/Scl	↗Scl-↘Mortalité CV (p=0.01)
Drechsler al, 2015 (NECOSAD), Nephrol Dial Transplant *147*	673 IR	Mortalité CV/Scl	↗Scl-↘ Mortalité CV (HR=0.29, 95% CI 0.13-0.62)
Jean et al, 2016, Nephron *145*	207 IR	Mortalité CV/Scl	↗Scl-↘Mortalité CV (p=0.03)
Viaene et al, 2013, Nephrol Dial Transplant Off Publ *146*	100 IR	Mortalité CV/Scl	↗Scl-↘Mortalité CV (p=0.06)

CA: Calcifications aortiques, CC : Calcifications coronaires, CCa: Calcifications carotidiennes, CV : Cardiovasculaire, CVv : Calcifications valvulaires, IR : Insuffisance rénale, PR : Polyarthrite rhumatoïde, Scl : Sclérostine

D'une part, certaines études montrent une association positive entre le taux de sclérostine et le risque cardiovasculaire.

Deux études [140], [141] ont montré que des taux plus élevés de sclérostine étaient associés à un risque de mortalité et à un risque cardiovasculaire augmenté. Chez les 91 patients dialysés de l'étude de Goncalves et al [140], la sclérostine était un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire. Kanbay et al [141] ont montré chez 173 insuffisants rénaux et 47 contrôles que les taux plus élevés de sclérostine étaient positivement associés aux événements cardiovasculaires, incluant les décès. Jørgensen et al [142] ont trouvé chez 157 patients insuffisants rénaux des taux de sclérostine significativement plus élevés chez les patients présentant plus de calcifications coronaires mais pas aortiques.

Chez les patients présentant un rhumatisme inflammatoire, une relation similaire est retrouvée. Paccou et al [63] a montré dans une étude de 150 patients (75 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde contre 75 contrôles) une association significative entre un taux élevé de sclérostine et les calcifications aortiques.

A l'opposé, d'autres études retrouvent une association inverse entre le taux de sclérostine et le risque cardiovasculaire.

Six études [143], [144], [145], [146], [147] ont montré une diminution de la mortalité et/ou des événements cardiovasculaires chez les insuffisants rénaux ayant des taux plus élevés de sclérostine. Parmi celles-ci, l'étude " Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis" (NECOSAD) [147], incluant 673 patients hémodialysés, a montré que des taux plus élevés de sclérostine étaient associés à un risqué de mortalité cardio vasculaire moindre.

Chez 268 patients insuffisants rénaux de l'étude de Evenopoel et al [148], le taux de sclérostine était inversement associé à la présence et sévérité des calcifications vasculaires coronaires et de l'aorte.

Chez les 450 patients non insuffisants rénaux mais diabétiques de l'étude de Register et al [149], le taux sclérostine était inversement associé à l'importance des plaques calcifiées carotidiennes.

La sclérostine est peu étudiée en pratique courante ; son effet cardiovasculaire et sur les calcifications vasculaires est surtout étudié chez les insuffisants rénaux ; il est donc difficile de généraliser à la population générale.

Les résultats des diverses études, comme montré ci-dessus, sont souvent inconsistants.

Ceci peut s'expliquer par des causes méthodologiques : études de petite taille, cohorte de patients hétérogènes, disparité des structures anatomiques examinées (aorte, artères coronaires) et des méthodes utilisées pour doser la sclérostine et mesurer les calcifications vasculaires.

Une autre explication serait que la sclérostine pourrait non pas avoir un effet non linéaire sur les calcifications vasculaires mais plutôt avoir un effet en « U » (effet maximal dans les fourchettes de doses les plus faibles et les plus élevées).

3) Forces et limites

Cette étude a pour principale limite son caractère monocentrique.

Une autre limite est la mesure de la densité minérale osseuse sur un seul étage vertébral, au niveau thoracique, à l'aide du scanner ; ce type de mesure ne se fait pas en pratique courante et est surtout retrouvée dans des études récentes. Il n'existe donc pas pour l'instant de recommandations claires pour l'interprétation de ce type de mesure. La limite de la technique est également à relever, un appareil scanographique avec plus de 64 barrettes permettrait sans doute d'obtenir des résultats

plus précis. Enfin, la variabilité des mesures de la DMOv a été vérifiée en intra observateur mais pas en inter-observateur.

Il existe un biais de sélection potentiel, les patients de l'étude correspondant aux patients ayant donné leur accord pour participer à BIOCAC, et non à l'ensemble des patients ayant eu un coroscanner.

Un suivi plus long et/ou sur une population plus importante aurait également pu permettre de mettre en évidence une différence significative.

Cette étude a pour principales forces le nombre de patients, le peu de données manquantes, la réalisation des dosages biologiques dans un laboratoire spécialisé expert.

Toutes les données d'intérêt connues pouvant fausser l'analyse de la DMOV (par exemple un antécédent d'irradiation thoracique [150]) étaient disponibles, limitant le risque de biais d'information.

4) Perspectives

En pratique clinique, la mise en évidence d'une association entre ostéoporose et maladie coronarienne impliquerait la réalisation d'un dépistage d'ostéoporose chez les malades ayant une insuffisance coronarienne et inversement d'un dépistage de l'athérosclérose chez les patients ostéoporotiques. L'objectif serait de dépister ses maladies à un stade précoce.

Il serait intéressant de faire le même protocole mais en réalisant chez ces patients une ostéodensitométrie à rayon X, qui reste l'examen de référence. Ceci permettrait de plus de comparer les résultats obtenus grâce au scanner. Cet examen, réalisé de manière fréquente pour de multiples indications, pourrait ainsi permettre en parallèle un dépistage systématique, voire précoce, de l'ostéoporose.

Il pourrait également être intéressant de chercher d'autres marqueurs biologiques pouvant expliquer le lien entre maladie cardiovasculaire et ostéoporose, comme la « bone morphogenetic protein 2 », l'ostéopontine, l'ostéoprotégérine, la « GLA protein » (autres protéines osseuses retrouvées dans la plaque d'athérome). Nous avons ainsi prévu de compléter ce travil par le dosage de l'ostéoprotégérine, en cours.

Du point de vue thérapeutique, ces molécules, avec le FGF23 et la sclérostine pourraient constituer de nouvelles cibles thérapeutiques [151].

De fait, des essais thérapeutiques sont déjà en cours.

Concernant le FGF23, un essai clinique dans l'hypophosphatémie liée à l'X du KRN23 (un anticorps humain recombiné monoclonal IgG1 qui se lie au FGF 23, inhibant ainsi son activité) versus placebo

chez 38 patients suivis pendant 50 jours, n'a pas relevé d'effets cardiovasculaires notables. Il est bien sûr possible que la durée du traitement soit dans ce contexte trop courte [152].

Pour la sclérostine, on peut en particulier relever le romosozumab (un anticorps humanisé monoclonal IgG2, ayant une spécificité élevée pour la sclérostine humaine) et le blosozumab (un anticorps IgG4 monoclonal anti sclérostine) [153].

L'essai de phase 3« FRAME » (The Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis trial) évaluait l'efficacité du romosozumab 210 mg mensuel contre placebo pendant 12 mois, suivi pendant 12 mois de plus de traitement par denosumab tous les 6 mois chez 7180 femmes ayant une ostéoporose post ménopausique [154]. 85% des patientes ont suivi les 12 premiers mois de traitement et 83.9% ont complété l'étude. Pendant les 12 premiers mois, 0.8% des patientes sous romosozumab ont présenté une nouvelle fracture vertébrale contre 1.8% sous placebo soit une diminution du risque relatif de 73% (IC 95% 5–84% ; $p < 0.001$).

L'essai de phase 3 ARCH (A second phase III fracture endpoint trial) évaluait l'efficacité du romosozumab 210 mg mensuel contre l'alendronate 70 mg hebdomadaire pendant 12 mois, suivi pendant 12 mois de plus de traitement par alendronate chez 4 093 femmes ayant une ostéoporose post ménopausique. Le traitement par romosozumab diminuait significativement le risque de fracture vertébrale comparé à l'alendronate [155].

Une autre étude de phase 3 a été réalisée chez 245 hommes ostéoporotiques (BRIDGE study, placeBo-contRolled study evaluatIng the efficacy anD safety of romosozumab in treatinG mEn with osteoporosis), avec un traitement de 12 mois par romosozumab versus placebo ; les résultats étaient similaires à ceux observés chez les femmes [156].

Concernant le blosozumab, un essai de phase 2 chez 120 femmes ménopausées ayant une densité osseuse inférieure à -2 DS a montré une augmentation significative de la densité minérale osseuse comparée au placebo au fémur et en vertébral (+ 6.2% et + 17.7% $p < 0.001$)

Du point de vue cardio vasculaire, il n'a pas été relevé de différence significative entre les deux groupes dans l'étude FRAME. Aucun effet cardio vasculaire notable n'a pour l'instant été relevé sous blosozumab.

En revanche, un rapport préliminaire rapportait une alerte de sécurité dans l'étude ARCH, avec une augmentation du risque de survenue d'effets indésirables cardiovasculaires sévère (50 sur 2040 patients soit 2.5 % sous romosozumab contre 38 sur 2014 patients soit 1.9% sous alendronate à 12 mois), avec en particulier un nombre plus élevé de syndromes coronaires aigus (16 patients soit 0.8% dans le groupe romosozumab et 6 patients soit 0.3% dans le groupe alendronate OR 2.65; 95% CI, 1.03-6.77) et d'accidents vasculaires cérébraux (16 patients soit 0.8% dans le groupe romosozumab et 7 patients soit 0.3% dans le groupe alendronate OR 2.27; 95% CI, 0.93-5.22) [157].

L'étude BRIDGE relevait également un déséquilibre de survenue des événements cardiovasculaires sévères entre les groupes romosozumab (4.9%) et placebo (2.5%) [158].

Cet effet cardiovasculaire, inverse, à celui attendu illustre notre mauvaise compréhension de ces mécanismes et la nécessité de continuer à les explorer.

V. Conclusion

Notre étude montre que le score calcique, et donc le risque cardiovasculaire est significativement associé à une baisse de la densité minérale osseuse vertébrale. Cette relation étant retrouvée dans la littérature, il est légitime de penser que cette relation est d'ordre physiopathologique. En revanche, en considérant les limites de notre travail, il n'existait pas de relation significative entre les taux de FGF23, de sclérostine, et le score calcique ou la densité minérale osseuse.

Ce travail a été l'occasion de montrer que le scanner est fiable pour évaluer le statut osseux. Par conséquent, cet examen, réalisé pour de multiples indications, pourrait ainsi dans le même temps permettre un dépistage systématique et précoce de l'ostéoporose.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO
9/9/2019

Professeur Arnaud CONSTANTIN
RPPS 10002875630
Rhumatologie
Hôpital Pierre-Paul Riquet
Place du Docteur Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

A. CONSTANTIN
05/09/2019

Liste des abréviations

BIOCAC: Biological phosphocalcic metabolism and coronary artery calcifications

CA : Calcifications aortiques

CC : Calcifications coronaires

CCa: Calcifications carotidiennes

CV : Cardiovasculaire

CVv : Calcifications valvulaires

CRP : protéine C réactive

CTX : C -terminal cross-linking telopeptide of type I collagen ou Crosslaps sériques

DMO : Densité minérale osseuse

DMOp : Densité minérale osseuse du poignet

DMOf : Densité minérale osseuse fémorale

DMOt : Densité minérale osseuse totale

DMOv : Densité minérale osseuse volumique

DXA : Ostéodensitométrie à rayon X

FGF 23 : Fibroblast Growth Factor 23

GRIO : Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose

HAS : Haute Autorité de Santé

IOF : International Osteoporosis Fundation

IR : Insuffisance rénale

MVC : Maladie cardiovasculaire

OP : Ostéoporose

OPG : Ostéoprotégérine

PTH : Parathormone

PR : Polyarthrite rhumatoïde

QCT : Tomodensitométrie quantitative

RANKL : activateur du récepteur du ligand du facteur nucléaire κB

Scl : Sclérostine

UH : Unité Hounsfield

Liste des tableaux et figures

Tableau 1 : Facteurs de risque de l'ostéoporose et des maladies cardiovasculaires (MCV)

Tableau 2 : Questionnaire : Facteurs de risque d'ostéoporose (Grio, HAS, IOF)

Tableau 3 : Description de la population d'étude

Tableau 4 : Corrélation de Spearman entre les différentes caractéristiques de la population

Tableau 5 : Distribution de la DMOv selon le score calcique

Tableau 6 : Caractéristiques de la population selon le score calcique

Tableau 7 : Relation entre score calcique et DMOv moyenne après ajustement : Modèle de régression linéaire multiple

Tableau 8 : Relation entre score calcique et DMOv moyenne après ajustement : Modèle de régression logistique multinomiale

Tableau 9 : Relation entre le FGF 23 (pg/ml) et le score calcique

Tableau 10 : Relation entre la sclérostine (ng/ml) et le score calcique

Tableau 11 : Relation entre densité osseuse et calcifications vasculaires dans la littérature

Tableau 12 : Relation entre les taux sériques des marqueurs, le score calcique et le statut osseux : FGF 23

Tableau 13 : Relation entre les taux sériques des marqueurs, le score calcique et le statut osseux : Sclérostine

Figure 1 : Représentation schématique de l'effet osseux et vasculaire des cytokines et facteurs de croissance

Figure 2 : Mesure de la densité minérale osseuse volumique : Points de repère en sagittal

Figure 3 : Mesure de la densité minérale osseuse volumique : Points de repère en axial

Figure 4 : Mesure de la densité minérale osseuse volumique : Volume vertébral d'intérêt schématique et réel

Références bibliographiques

1. Cawston, H. *et al.* Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in France from 2010 to 2020: estimations from a disease model. *Arch. Osteoporos.* **7**, 237–246 (2012).
2. Bliuc, D. *et al.* Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men. *Osteoporos. Int.* **26**, 1331–1339 (2015).
3. Hauger, A. V. *et al.* Osteoporosis and osteopenia in the distal forearm predict all-cause mortality independent of grip strength: 22-year follow-up in the population-based Tromsø Study. *Osteoporos. Int.* **29**, 2447–2456 (2018).
4. Tran, T. *et al.* Persistence of Excess Mortality Following Individual Nonhip Fractures: A Relative Survival Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **103**, 3205–3214 (2018).
5. Chang, C.-Y., Tang, C.-H., Chen, K.-C., Huang, K.-C. & Huang, K.-C. The mortality and direct medical costs of osteoporotic fractures among postmenopausal women in Taiwan. *Osteoporos. Int.* **27**, 665–676 (2016).
6. Ferrières, J. Effects on coronary atherosclerosis by targeting low-density lipoprotein cholesterol with statins. *Am. J. Cardiovasc. Drugs Drugs Devices Interv.* **9**, 109–115 (2009).
7. Mozaffarian, D. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* **133**, (2016).
8. Anagnostis, P. *et al.* Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? *Osteoporos. Int.* **20**, 197–207 (2009).
9. McFarlane, S. I., Muniyappa, R., Shin, J. J., Bahtiyar, G. & Sowers, J. R. Osteoporosis and Cardiovascular Disease: Brittle Bones and Boned Arteries, Is There a Link? *Endocrine* **23**, 01–10 (2004).
10. Lampropoulos, C. E., Papaioannou, I. & D'Cruz, D. P. Osteoporosis--a risk factor for cardiovascular disease? *Nat. Rev. Rheumatol.* **8**, 587–598 (2012).

11. Tasić, I. *et al.* Osteoporosis--a risk factor for cardiovascular diseases: a follow-up study. *Srp. Arh. Celok. Lek.* **143**, 28–34 (2015).

12. Laroche, M. *et al.* Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* **84**, 427–432 (2017).

13. von der Recke, P., Hansen, M. A. & Hassager, C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am. J. Med.* **106**, 273–278 (1999).

14. Ferrieres, J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart* **90**, 107–111 (2004).

15. Agrinier, N., Cournot, M., Ruidavets, J.-B., Ahluwalia, N. & Ferrières, J. Causal mechanism for atherosclerosis or coronary heart disease in women: A constellation of components. *Maturitas* **65**, 404–405 (2010).

16. Marcovitz, P. A. *et al.* Usefulness of Bone Mineral Density to Predict Significant Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiol.* **96**, 1059–1063 (2005).

17. Laroche, M. *et al.* [Lower limb arteriopathy and male osteoporosis]. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* **59**, 95–101 (1992).

18. Libby, P. *et al.* Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **72**, 2071–2081 (2018).

19. Lu, H. & Daugherty, A. Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **35**, 485–491 (2015).

20. Esquirol, Y. *et al.* Shift work and cardiovascular risk factors: New knowledge from the past decade. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **104**, 636–668 (2011).

21. Gallone, G. *et al.* Medical Therapy for Long-Term Prevention of Atherothrombosis Following an Acute Coronary Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* **72**, 2886–2903 (2018).

22. Libby, P., Ridker, P. M. & Hansson, G. K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* **473**, 317–325 (2011).

23. Panh, L. *et al.* Association between serum alkaline phosphatase and coronary artery calcification in a sample of primary cardiovascular prevention patients. *Atherosclerosis* **260**, 81–86 (2017).

24. Johnson, R. C., Leopold, J. A. & Loscalzo, J. Vascular Calcification: Pathobiological Mechanisms and Clinical Implications. *Circ. Res.* **99**, 1044–1059 (2006).

25. Ferrières, J. Hypercholesterolaemia and coronary artery disease: A silent killer with several faces. *Arch. Cardiovasc. Dis.* (2018). doi:10.1016/j.acvd.2018.11.007

26. Tabas, I. 2016 Russell Ross Memorial Lecture in Vascular Biology: Molecular–Cellular Mechanisms in the Progression of Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **37**, 183–189 (2017).

27. Fisher, E. A. Regression of Atherosclerosis: The Journey From the Liver to the Plaque and Back. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **36**, 226–235 (2016).

28. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* **362**, 801–809 (1993).

29. Perrins, C.-J. & Bobryshev, Y. V. Current advances in understanding of immunopathology of atherosclerosis. *Virchows Arch.* **458**, 117–123 (2011).

30. Kiel, D. P. *et al.* Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif. Tissue Int.* **68**, 271–276 (2001).

31. Samelson, E. J. *et al.* Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* **159**, 589–595 (2004).

32. Hak, A. E., Pols, H. A., van Hemert, A. M., Hofman, A. & Witteman, J. C. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **20**, 1926–1931 (2000).

33. Schulz, E., Arfai, K., Liu, X., Sayre, J. & Gilsanz, V. Aortic Calcification and the Risk of Osteoporosis and Fractures. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 4246–4253 (2004).

34. Panh, L. *et al.* Coronary artery calcification: From crystal to plaque rupture. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **110**, 550–561 (2017).

35. Grønhøj, M. H. *et al.* Associations between calcium-phosphate metabolism and coronary artery calcification; a cross sectional study of a middle-aged general population. *Atherosclerosis* **251**, 101–108 (2016).

36. Cancela, A. L. *et al.* Phosphorus Is Associated with Coronary Artery Disease in Patients with Preserved Renal Function. *PLoS ONE* **7**, e36883 (2012).

37. Staude, H., Jeske, S., Schmitz, K., Warncke, G. & Fischer, D.-C. Cardiovascular risk and mineral bone disorder in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.* **37**, 68–83 (2013).

38. Covic, A. *et al.* Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol.* (2017). doi:10.1016/S2213-8587(17)30310-8

39. Lello, S., Capozzi, A. & Scambia, G. Osteoporosis and cardiovascular disease: an update. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* **31**, 590–594 (2015).

40. Veronese, N. *et al.* Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* **32**, 1126–1135 (2017).

41. Moe, S. M. Klotho: A Master Regulator of Cardiovascular Disease? *Circulation* **125**, 2181–2183 (2012).

42. Turner, C. *et al.* Effect of a 300 000-IU loading dose of ergocalciferol (Vitamin D2) on circulating 1,25(OH)2-vitamin D and fibroblast growth factor-23 (FGF-23) in vitamin D insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 550–556 (2013).

43. Yuan, Q. *et al.* FGF-23/Klotho signaling is not essential for the phosphaturic and anabolic functions of PTH. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* **26**, 2026–2035 (2011).

44. Prié, D. The couple fibroblast growth factor 23 (FGF23)/Klotho. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 299–304 (20155-6). doi:10.1684/abc.2015.1048

45. Kuro-o, M. *et al.* Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* **390**, 45–51 (1997).

46. Brandenburg, V. M. *et al.* Fibroblast growth factor 23 (FGF23) and mortality: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* **237**, 53–59 (2014).

47. Kestenbaum, B. *et al.* Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Disease in the General Population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ. Heart Fail.* **7**, 409–417 (2014).

48. Mathew, S. *et al.* The Mechanism of Phosphorus as a Cardiovascular Risk Factor in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **19**, 1092–1105 (2008).

49. Giachelli, C. M. *et al.* Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **38**, S34-37 (2001).

50. Goodman, W. G. *et al.* Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **43**, 572–579 (2004).

51. Lane, N. E. *et al.* Association of serum fibroblast growth factor 23 (FGF23) and incident fractures in older men: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study: ASSOCIATION OF FGF23 AND INCIDENT FRACTURES. *J. Bone Miner. Res.* **28**, 2325–2332 (2013).

52. Celik, E. *et al.* The relationship between fibroblast growth factor 23 and osteoporosis in postmenopausal women. *Minerva Med.* **104**, 497–504 (2013).

53. Shaw, N. & Högler, W. Biochemical Markers of Bone Metabolism. in *Pediatric Bone* 361–381 (Elsevier, 2012). doi:10.1016/B978-0-12-382040-2.10015-2

54. Kline, G., Orton, D. & Sadrzadeh, H. Bone metabolism. in *Endocrine Biomarkers* 157–180 (Elsevier, 2017). doi:10.1016/B978-0-12-803412-5.00004-5

55. Bullock, W. A. & Robling, A. G. WNT-mediated Modulation of Bone Metabolism: Implications for WNT Targeting to Treat Extraskeletal Disorders. *Toxicol. Pathol.* **45**, 864–868 (2017).

56. Register, T. C. *et al.* Sclerostin Is Positively Associated With Bone Mineral Density in Men and Women and Negatively Associated With Carotid Calcified Atherosclerotic Plaque in Men From the African American-Diabetes Heart Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, 315–321 (2014).

57. Kalem, M. N., Kalem, Z., Akgun, N. & Bakırarar, B. The relationship between postmenopausal women's sclerostin levels and their bone density, age, body mass index, hormonal status, and smoking and consumption of coffee and dairy products. *Arch. Gynecol. Obstet.* **295**, 785–793 (2017).

58. Morse, L. R. *et al.* Sclerostin: a candidate biomarker of SCI-induced osteoporosis. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* **24**, 961–968 (2013).

59. Hay, E., Bouaziz, W., Funck-Brentano, T. & Cohen-Solal, M. Sclerostin and Bone Aging: A Mini-Review. *Gerontology* **62**, 618–623 (2016).

60. Thorson, S. *et al.* Sclerostin and bone strength in women in their 10th decade of life. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* **28**, 2008–2016 (2013).

61. Gonçalves, F. L. C. *et al.* Serum sclerostin is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* **15**, (2014).

62. Kuipers, A. L. *et al.* Association of circulating sclerostin with vascular calcification in Afro-Caribbean men. *Atherosclerosis* **239**, 218–223 (2015).

63. Paccou, J. *et al.* The relationships between serum sclerostin, bone mineral density, and vascular calcification in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, 4740–4748 (2014).

64. Wang, X.-R., Yuan, L., Zhang, J.-J., Hao, L. & Wang, D.-G. Serum sclerostin values are associated with abdominal aortic calcification and predict cardiovascular events in patients with chronic kidney disease stages 3-5D. *Nephrol. Carlton Vic* **22**, 286–292 (2017).

65. Agatston, A. S. *et al.* Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **15**, 827–832 (1990).

66. Keelan, P. C. *et al.* Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation* **104**, 412–417 (2001).

67. Ostrom, M. P. *et al.* Mortality Incidence and the Severity of Coronary Atherosclerosis Assessed by Computed Tomography Angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **52**, 1335–1343 (2008).

68. Budoff, M. J. *et al.* Long-Term Prognosis Associated With Coronary Calcification. *J. Am. Coll. Cardiol.* **49**, 1860–1870 (2007).

69. Tota-Maharaj, R. *et al.* Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults 75 years old. *Eur. Heart J.* **33**, 2955–2962 (2012).

70. Arbab-Zadeh, A. & Fuster, V. The Risk Continuum of Atherosclerosis and its Implications for Defining CHD by Coronary Angiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* **68**, 2467–2478 (2016).

71. Agatston, A. S. *et al.* Ultrafast computed tomography-detected coronary calcium reflects the angiographic extent of coronary arterial atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* **74**, 1272–1274 (1994).

72. Budoff, M. J. *et al.* Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and

Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* **114**, 1761–1791 (2006).

73. Mieres, J. H. *et al.* Role of Noninvasive Testing in the Clinical Evaluation of Women With Suspected Coronary Artery Disease: Consensus Statement From the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* **111**, 682–696 (2005).
74. Bluemke, D. A. *et al.* Noninvasive Coronary Artery Imaging: Magnetic Resonance Angiography and Multidetector Computed Tomography Angiography: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* **118**, 586–606 (2008).
75. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* **843**, 1–129 (1994).
76. Baim, S. *et al.* Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J. Clin. Densitom.* **11**, 75–91 (2008).
77. Lewiecki, E. M. *et al.* Report of the International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult Position Development Conference and Official Positions: *South. Med. J.* **101**, 735–739 (2008).
78. Engelke, K. *et al.* Clinical Use of Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions—Part I. *J. Clin. Densitom.* **18**, 338–358 (2015).

79. Zysset, P. *et al.* Clinical Use of Quantitative Computed Tomography–Based Finite Element Analysis of the Hip and Spine in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions—Part II. *J. Clin. Densitom.* **18**, 359–392 (2015).

80. Engelke, K. *et al.* Clinical Use of Quantitative Computed Tomography–Based Advanced Techniques in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions—Part III. *J. Clin. Densitom.* **18**, 393–407 (2015).

81. Shepherd, J. A., Schousboe, J. T., Broy, S. B., Engelke, K. & Leslie, W. D. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *J. Clin. Densitom.* **18**, 274–286 (2015).

82. Mao, S. S., Li, D., Luo, Y., Syed, Y. S. & Budoff, M. J. Application of quantitative computed tomography for assessment of trabecular bone mineral density, microarchitecture and mechanical property. *Clin. Imaging* **40**, 330–338 (2016).

83. Soliman, H. A. G., Mac-Thiong, J.-M., Levasseur, A., Parent, S. & Petit, Y. Assessment of Regional Bone Density in Fractured Vertebrae Using Quantitative Computed Tomography. *Asian Spine J.* **11**, 57–62 (2017).

84. Fink, H. A. *et al.* Association of High-resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-pQCT) bone microarchitectural parameters with previous clinical fracture in older men: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Bone* (2018). doi:10.1016/j.bone.2018.05.005

85. Wu, S. *et al.* Densitometric and geometric measurement of the proximal femur in elderly women with and without osteoporotic vertebral fractures by volumetric quantitative multi-slice CT. *J. Bone Miner. Metab.* **28**, 682–689 (2010).

86. Schwaiger, B. J. *et al.* Vertebral and femoral bone mineral density and bone strength in prostate cancer patients assessed in phantomless PET/CT examinations. *Bone* **101**, 62–69 (2017).

87. Amstrup, A. K. *et al.* Association between bone indices assessed by DXA, HR-pQCT and QCT scans in post-menopausal women. *J. Bone Miner. Metab.* **34**, 638–645 (2016).

88. Link, T. M. & Lang, T. F. Axial QCT: Clinical Applications and New Developments. *J. Clin. Densitom.* **17**, 438–448 (2014).

89. Budoff, M. J. *et al.* Trabecular bone mineral density measurement using thoracic and lumbar quantitative computed tomography. *Acad. Radiol.* **19**, 179–183 (2012).

90. Lenchik, L. *et al.* Measurement of trabecular bone mineral density in the thoracic spine using cardiac gated quantitative computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **28**, 134–139 (2004).

91. Li, D. *et al.* ++ Noncontrast cardiac computed tomography image-based vertebral bone mineral density: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Acad. Radiol.* **20**, 621–627 (2013).

92. Wong, M. *et al.* Validation of thoracic quantitative computed tomography as a method to measure bone mineral density. *Calcif. Tissue Int.* **76**, 7–10 (2005).

93. Weishaupt, D., Schweitzer, M. E., DiCuccio, M. N. & Whitley, P. E. Relationships of cervical, thoracic, and lumbar bone mineral density by quantitative CT. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **25**, 146–150 (2001).

94. http://www.grio.org/espace-gp/test-risque-osteoporose.php.

95. https://www.iofbonehealth.org/whos-risk.

96. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf.

97. Schreiber, J. J., Anderson, P. A., Rosas, H. G., Buchholz, A. L. & Au, A. G. Hounsfield Units for Assessing Bone Mineral Density and Strength: A Tool for Osteoporosis Management: *J. Bone Jt. Surg.-Am. Vol.* **93**, 1057–1063 (2011).

98. Lim, H. K., Ha, H. I., Park, S.-Y. & Lee, K. Comparison of the diagnostic performance of CT Hounsfield unit histogram analysis and dual-energy X-ray absorptiometry in predicting osteoporosis of the femur. *Eur. Radiol.* (2018). doi:10.1007/s00330-018-5728-0

99. Hendrickson, N. R., Pickhardt, P. J., Del Rio, A. M., Rosas, H. G. & Anderson, P. A. Bone Mineral Density T-Scores Derived from CT Attenuation Numbers (Hounsfield Units): Clinical Utility and Correlation with Dual-energy X-ray Absorptiometry. *Iowa Orthop. J.* **38**, 25–31 (2018).

100. Lee, S. J. *et al.* Opportunistic screening for osteoporosis using the sagittal reconstruction from routine abdominal CT for combined assessment of vertebral fractures and density. *Osteoporos. Int.* **27**, 1131–1136 (2016).

101. Marinova, M. *et al.* Use of routine thoracic and abdominal computed tomography scans for assessing bone mineral density and detecting osteoporosis. *Curr. Med. Res. Opin.* **31**, 1871–1881 (2015).

102. Chan, J. J. *et al.* QCT Volumetric Bone Mineral Density and Vascular and Valvular Calcification: The Framingham Study: BONE DENSITY AND VASCULAR AND VALVULAR CALCIFICATION. *J. Bone Miner. Res.* **30**, 1767–1774 (2015).

103. Hyder, J. A. *et al.* Association of Coronary Artery and Aortic Calcium With Lumbar Bone Density: The MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am. J. Epidemiol.* **169**, 186–194 (2008).

104. Farhat, G. N. *et al.* Volumetric BMD and Vascular Calcification in Middle-Aged Women: The Study of Women's Health Across the Nation. *J. Bone Miner. Res.* **21**, 1839–1846 (2006).

105. Bakhireva, L. N., Barrett-Connor, E. L., Laughlin, G. A. & Kritz-Silverstein, D. Differences in association of bone mineral density with coronary artery calcification in men and women: the Rancho Bernardo Study: *Menopause* **12**, 691–698 (2005).

106. Jorgensen, L. Low Bone Mineral Density Is Related to Echogenic Carotid Artery Plaques: A Population-based Study. *Am. J. Epidemiol.* **160**, 549–556 (2004).

107. Kiel, D. P. *et al.* Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif. Tissue Int.* **68**, 271–276 (2001).

108. Boukhris, R. & Becker, K. L. Calcification of the aorta and osteoporosis. A roentgenographic study. *JAMA* **219**, 1307–1311 (1972).

109. Chen, Z. *et al.* Differences in association of lower bone mineral density with higher coronary calcification in female and male end-stage renal disease patients. *BMC Nephrol.* **20**, (2019).

110. Chow, J. T. *et al.* Abdominal Aortic Calcification, BMD, and Bone Microstructure: A Population-Based Study. *J. Bone Miner. Res.* **23**, 1601–1612 (2008).

111. Shen, H. *et al.* Relationship between Vascular Calcification and Bone Mineral Density in the Old-Order Amish. *Calcif. Tissue Int.* **80**, 244–250 (2007).

112. Riggs, B. L. *et al.* Population-Based Study of Age and Sex Differences in Bone Volumetric Density, Size, Geometry, and Structure at Different Skeletal Sites. *J. Bone Miner. Res.* **19**, 1945–1954 (2004).

113. Parfitt, A. M. *et al.* Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *J. Clin. Invest.* **72**, 1396–1409 (1983).

114. Vogt, M. T., San Valentin, R., Forrest, K. Y., Nevitt, M. C. & Cauley, J. A. Bone mineral density and aortic calcification: the Study of Osteoporotic Fractures. *J. Am. Geriatr. Soc.* **45**, 140–145 (1997).

115. Gutiérrez, O. M. *et al.* Fibroblast Growth Factor 23 and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease. *Circulation* **119**, 2545–2552 (2009).

116. Yilmaz, M. I. *et al.* Comparison of Calcium Acetate and Sevelamer on Vascular Function and Fibroblast Growth Factor 23 in CKD Patients: A Randomized Clinical Trial. *Am. J. Kidney Dis.* **59**, 177–185 (2012).

117. Hsu, H. J. & Wu, M.-S. Fibroblast Growth Factor 23: A Possible Cause of Left Ventricular Hypertrophy in Hemodialysis Patients. *Am. J. Med. Sci.* **337**, 116–122 (2009).

118. Yilmaz, M. I. *et al.* FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* **78**, 679–685 (2010).

119. Kirkpantur, A. *et al.* Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 1346–1354 (2011).

120. Jean, G. *et al.* Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **24**, 948–955 (2009).

121. Nasrallah, M. M. *et al.* Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **25**, 2679–2685 (2010).

122. Nitta, K. *et al.* Association Between Risk Factors Including Bone-Derived Biomarkers and Aortic Arch Calcification in Maintenance Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press. Res.* **43**, 1554–1562 (2018).

123. Turan, M. N. *et al.* FGF-23 levels are associated with vascular calcification, but not with atherosclerosis, in hemodialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.* **48**, 609–617 (2016).

124. Kanbay, M. *et al.* Fibroblast growth factor 23 and fetuin A are independent predictors for the coronary artery disease extent in mild chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **5**, 1780–1786 (2010).

125. Masai, H., Joki, N., Sugi, K. & Moroi, M. A preliminary study of the potential role of FGF-23 in coronary calcification in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis* **226**, 228–233 (2013).

126. Ozkok, A. *et al.* FGF-23 associated with the progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* **14**, 241 (2013).

127. Khan, A. M., Chirinos, J. A., Litt, H., Yang, W. & Rosas, S. E. FGF-23 and the Progression of Coronary Arterial Calcification in Patients New to Dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **7**, 2017–2022 (2012).

128. Scialla, J. J. *et al.* Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int.* **83**, 1159–1168 (2013).

129. Barreto, F. C. *et al.* Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: A new insight into an old problem. *Kidney Int.* **69**, 1852–1857 (2006).

130. Miller, P. D. The Role of Bone Biopsy in Patients with Chronic Renal Failure. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, S140–S150 (2008).

131. Malluche, H. H. & Monier-Faugere, M. C. Renal osteodystrophy: what's in a name? Presentation of a clinically useful new model to interpret bone histologic findings. *Clin. Nephrol.* **65**, 235–242 (2006).

132. Levin, A. *et al.* Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* **71**, 31–38 (2007).

133. Gutiérrez, O. M. *et al.* Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* **359**, 584–592 (2008).

134. Roos, M. *et al.* Relation between plasma fibroblast growth factor-23, serum fetuin-A levels and coronary artery calcification evaluated by multislice computed tomography in patients with normal kidney function. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **68**, 660–665 (2008).

135. Kestenbaum, B. *et al.* Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Disease in the General Population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ. Heart Fail.* **7**, 409–417 (2014).

136. Brandenburg, V. M. *et al.* Fibroblast growth factor 23 (FGF23) and mortality: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* **237**, 53–59 (2014).

137. Arnlov, J. *et al.* Serum FGF23 and Risk of Cardiovascular Events in Relation to Mineral Metabolism and Cardiovascular Pathology. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 781–786 (2013).

138. di Giuseppe, R. *et al.* Plasma fibroblast growth factor 23 and risk of cardiovascular disease: results from the EPIC-Germany case-cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* **30**, 131–141 (2015).

139. Schoppet, M. *et al.* Serum Level of the Phosphaturic Factor FGF23 Is Associated with Abdominal Aortic Calcification in Men: The STRAMBO Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, E575–E583 (2012).

140. Gonçalves, F. L. C. *et al.* Serum sclerostin is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* **15**, (2014).

141. Kanbay, M. *et al.* Serum Sclerostin and Adverse Outcomes in Nondialyzed Chronic Kidney Disease Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, E1854–E1861 (2014).

142. Jørgensen, H. S. *et al.* Sclerostin is not associated with cardiovascular event or fracture in kidney transplantation candidates. *Clin. Nephrol.* **90**, 18–26 (2018).

143. Lips, L. *et al.* Serum sclerostin: relation with mortality and impact of hemodiafiltration. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **32**, 1217–1223 (2017).

144. Yang, C.-Y. *et al.* Circulating Wnt/β-catenin signalling inhibitors and uraemic vascular calcifications. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **30**, 1356–1363 (2015).

145. Jean, G., Chazot, C., Bresson, E., Zaoui, E. & Cavalier, E. High Serum Sclerostin Levels Are Associated with a Better Outcome in Haemodialysis Patients. *Nephron* **132**, 181–190 (2016).

146. Viaene, L. *et al.* Sclerostin: another bone-related protein related to all-cause mortality in haemodialysis? *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **28**, 3024–3030 (2013).

147. Drechsler, C. *et al.* High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **30**, 288–293 (2015).

148. Evenepoel, P. *et al.* Sclerostin Serum Levels and Vascular Calcification Progression in Prevalent Renal Transplant Recipients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, 4669–4676 (2015).

149. Register, T. C. *et al.* Sclerostin is positively associated with bone mineral density in men and women and negatively associated with carotid calcified atherosclerotic plaque in men from the African American-Diabetes Heart Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, 315–321 (2014).

150. Jacob, S. & Ferrières, J. Breast cancer radiotherapy: A case of double jeopardy. *Arch. Cardiovasc. Dis.* **109**, 587–590 (2016).

151. McClung, M. R. Sclerostin antibodies in osteoporosis: latest evidence and therapeutic potential. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* **9**, 263–270 (2017).

152. Carpenter, T. O. *et al.* Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J. Clin. Invest.* **124**, 1587–1597 (2014).

153. Lewiecki, E. M. Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential as a therapeutic target in bone diseases. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* **6**, 48–57 (2014).

154. Cosman, F. *et al.* Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1532–1543 (2016).

155. Amgen Inc. Amgen and UCB announce top-line phase 3 data from active-comparator study of EVENITY™ (Romosozumab) in postme.

156. Lewiecki, E. M. *et al.* A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **103**, 3183–3193 (2018).

157. Saag, K. G. *et al.* Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1417–1427 (2017).

158. Lewiecki, E. M. *et al.* A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **103**, 3183–3193 (2018).

159. Fardellone, P. *et al.* [Evaluation of the calcium content of diet by frequential self-questionnaire]. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* **58**, 99–103 (1991).

Annexes

Annexe 1: Protocole BIOCAC (Biological phosphocalcic metabolism and coronary artery calcifications):

Métabolisme phosphocalcique et calcifications coronaires (2015-09)

Numéro ID RCB : 2015-A00853-46

RESUME de la recherche

1. SITUATION DU SUJET DE RECHERCHE

Actuellement, les pathologies cardiovasculaires restent une des premières causes de décès, et ce malgré l'attention portée au contrôle des facteurs de risques habituels. Les perturbations du métabolisme phosphocalcique sont à l'origine d'une majoration des évènements cardiovasculaires. Le mécanisme physiopathologique n'est cependant pas connu. Un nouveau système de régulation de l'homéostasie phosphocalcique a récemment été décrit, le système KLOTHO/FGF23. Ces deux corécepteurs ont pour principal rôle la régulation de la phophatémie, via entre autres actions un effet hyperphophaturiant. L'inactivation du gène KLOTHO chez la souris entraîne une mort prématurée, par sénescence accélérée et calcifications vasculaires majeures.

Parallèlement à ceci, les calcifications coronaires sont un marqueur de risque d'évènement coronarien et plus globalement de mortalité. Leur mesure est actuellement recommandée dans l'évaluation du risque cardiovasculaire en prévention primaire, par la réalisation d'un score calcique.

Notre hypothèse est que certains patients ont une régulation déficiente de ce système KLOTHO/FGF23, en regard de leurs apports en phosphates, et ont donc un retard à la normalisation de la phosphatémie. Ceci aurait pour effet une majoration des dépôts phosphocalciques sur les parois vasculaires et notamment coronaires.

2. BUT DE LA RECHERCHE

L'objectif principal est de comparer le taux de FGF23 entre deux groupes : les patients avec un score calcique supérieur à 100 et les patients avec un score calcique inférieur à 100.

3. DESCRIPTION RÉSUMÉE DU PROJET

Nous allons étudier un échantillon de patients en prévention primaire, à risque cardiovasculaire modéré (n=98 patients), ayant une fonction rénale normale et non diabétiques. Nous quantifierons les apports phophocalciques et leur excrétion, en réalisant un interrogatoire alimentaire et un recueil urinaire des 24h notamment. Nous mesurerons le taux plasmatique du FGF23, la calcémie, la phophatémie, nous calculerons la réabsorption tubulaire du phosphate. Nous effectuerons une évaluation quantitative des calcifications coronaires par un examen tomodensitométrique non injecté, en mesurant de manière semi automatisée le score calcique d'Agatston. Il sera procédé à une

analyse de colinéarité. Un ajustement sera réalisé sur les variables de confusion dans un modèle de régression linéaire généralisé.

4. RESULTATS ATTENDUS ET PERSPECTIVES

Les anomalies phosphocalciques sont épidémiologiquement associées à un sur-risque cardiovasculaire et notamment un sur-risque d'infarctus du myocarde. Comprendre leur lien physiopathologique est nécessaire afin de pouvoir corriger ces anomalies et tenter de réduire ce risque. Il est également nécessaire de mieux identifier les patients avec un risque résiduel, et de faire émerger de nouveaux marqueurs de risque.

Annexe 2 : Questionnaire de Fardellone [159]

Autoquestionnaire fréquentiel d'évaluation de la ration calcique journalière.

1- Buvez-vous du lait tous les jours ?

Si oui combien en buvez-vous par jour?

- nombre de verres/tasses :	
- nombre de bols :	

Si non combien en buvez-vous par semaine?

- nombre de verres/tasses :	
- nombre de bols :	

2- Mangez-vous des yaourts ou des crèmes dessert?

Si oui combien par semaine ?

3- Mangez-vous du fromage blanc? Si oui :

- Combien de pots de 100 g par semaine?	
- Combien de pots de 500 g par semaine?	
- Combien de pots de 1 kg par semaine?	

4- Mangez-vous des petits suisses? Si oui :

- Combien de petits modèles par semaine?	
- Combien de grands modèles par semaine?	

5- Mangez-vous du fromage à pate dure?

Si oui : Combien de fois par semaine? Vos portions sont-elles : ○petites ○moyennes ○grandes

6- Mangez-vous du fromage à pate molle?

Si oui : Combien de fois en mangez-vous par semaine? Vos portions sont-elles : ○petites ○moyennes ○grandes

7- Mangez vous de la charcuterie ou du poisson tous les jours?

Les apports nutritionnels calciques conseillés selon l'âge (en mg/j)

source : AFSSA-CNERNA-CNRS

Apports conseillés pour la population française, 3ème édition ; Tec et Doc, 2001

enfants de 1 à 3 ans	500
enfants de 4 à 6 ans	700
enfants de 7 à 9 ans	900
adolescent(e)s de 10 à 18 ans	1200
adultes (femmes et hommes)	900
femmes de plus de 55 ans	1200
hommes de plus de 65 ans	1200
femmes enceintes et allaitantes	1200

Annexe 3 : Résumé du recueil de données

Résumé du recueil de données :
Données démographiques :
Date de naissance
Age
Sexe
Poids, taille et IMC
Facteurs de risque d'ostéoporose :
Age > 60 ans
Antécédents de fracture
Antécédents familiaux
Aménorrhée
Ménopause précoce
Maladie chronique favorisante
Corticothérapie
IMC < 19 kg/m2
Tabac
Alcool
Faibles apports calciques
Carence en vitamine D
Activité physique
Facteurs de risque cardiovasculaires :
Hérédité familiale
Dyslipidémie et hypercholestérolémie familiale
Diabète
Tabagisme
Consommation d'alcool
Dosages biologiques :
FGF 23
Sclérostine
Score calcique :
<100
> 100
Mesure de la densité minérale osseuse par tomographie :
Volume en cm3
Moyenne, minimum, maximum et écart type en unité Hounsfield

FERRIERES Laurence 2019 TOU3 1583

BONE AND CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Résumé en anglais:

Recent evidence suggests an independent relationship between cardiovascular disease. One of the hypotheses that can explain this link is the existence of a common pathophysiological mechanism to osteoporosis and atherosclerosis. We conducted a retrospective study in 94 patients who underwent a thoracic CT scan to assess coronary risk by calculating the coronary artery calcium score. The CT scan were reworked to obtain the volumic bone mineral density (BMDv). We measured two bone markers, FGF23 and sclerostine, suspected to have a cardiovascular effect to explore the inverse relationship between bone density and vascular calcification.

Patients with a coronary artery calcium score strictly less than 1 and thus a zero cardiovascular risk had a significantly higher BMDv than patients with a high calcium score (187.7 vs 162.1, p 0.03). This relationship persisted after adjusting for age, sex, BMI and sedentary lifestyle (p 0.036). There was no significant relationship between FGF23, sclerostine, and coronary artery calcium score or BMDv.

Our study shows that coronary artery calcium score and therefore cardiovascular risk is significantly associated with a decrease in bone mineral density. This work was an opportunity to show that the CT scan is reliable for assessing bone status. Therefore, this exam, carried out for multiple indications, could at the same time allow a systematic and early screening of osteoporosis

FERRIERES Laurence 2019 TOU3 1583

STATUT OSSEUX ET ATHEROSCLEROSE CORONAIRE

RESUME EN FRANÇAIS :

Des données récentes semblent suggérer une relation indépendante entre les maladies cardiovasculaires, et l'ostéoporose. Une des hypothèses pouvant expliquer ce lien est l'existence d'un mécanisme physiopathologique commun à l'ostéoporose et à l'athérosclérose. Nous avons mené une étude chez 94 patients ayant bénéficié d'un scanner thoracique, permettant d'évaluer le risque coronaire par le calcul du score calcique. Les coupes de scanners ont été retravaillées afin d'obtenir la densité minérale osseuse volumique (DMOv), et nous avons dosé deux marqueurs osseux, le FGF23 et la sclérostine, suspectés d'avoir un effet cardiovasculaire, pouvant permettre d'expliquer la relation inverse entre densité osseuse et calcification vasculaire.

Les patients ayant un score calcique strictement inférieur à 1 et donc un risque cardiovasculaire nul avaient une DMOv significativement plus élevée que les patients ayant un score calcique élevé (187.7 vs 162.1 UH, p 0.03). Cette relation persistait après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC et la sédentarité (p 0.036). Il n'existait pas de relation significative entre les taux de FGF23 ou de sclérostine, et le score calcique ou la DMOv.

Notre étude montre que le score calcique, et donc le risque cardiovasculaire est significativement associé à une baisse de la densité minérale osseuse vertébrale. Ce travail a de plus été l'occasion de montrer que le scanner est fiable pour évaluer le statut osseux. Par conséquent, cet examen, réalisé pour de multiples indications, pourrait ainsi dans le même temps permettre un dépistage systématique et précoce de l'ostéoporose.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : rhumatologie, ostéoporose, densité osseuse volumique, score calcique, calcifications coronaires, sclérostine, FGF-23.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Michel Laroche