

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DE MEDECINE



THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT
EN SCIENCES MEDICALES

**Evaluation de la masse osseuse et du risque
fracturaire chez les patients atteints de
diabète type 2**

Soutenu par

Dr HANOUCHE NASSIMA

MAITRE ASSISTANTE EN RHUMATOLOGIE

DIRECTRICE DE THESE : PROFESSEUR DAHOU-MAKHLOUFI CHAFIA

Président du jury : Pr Bouali Fayçal

Membres du jury : Pr Abi Ayad Abdellatif

Pr Aderkichi Mourad

Pr Ait Abderrahmane Samir

ANNEE 2019

INTRODUCTION	20
REVUE DE LA LITTERATURE	22
I- L'OSTEOPOROSE	23
I-1- Définition	23
I-2- Epidémiologie	23
I-2-1- Epidémiologie de l'ostéoporose	23
I-2-2- Epidémiologie des fractures ostéoporotiques	25
I-2-3- Epidémiologie des chutes	26
I-2-4- Retentissement sur la qualité de vie	26
I-2-5- Mortalité au cours de l'ostéoporose	26
I-3- Physiopathologie de l'osteoporose	26
I-3-1- Rappel de la physiologie osseuse	26
I-3-2- Physiopathologie	27
I-3-2-1- Une acquisition osseuse insuffisante pendant la phase de croissance	28
I-3-2-2- Perte excessive pendant la phase de plateau	28
I-3-2-3- Perte osseuse liée au vieillissement	28
I-3-2-3-1- Chez la femme	28
I-3-2-3-2- Chez l'homme	29
I-3-2-3-3- Chez le sujet âgé	29
I-3-2-3-4- Facteur génétique	29
I-4- Diagnostic de l'ostéoporose	29
I-4-1- Les examens biologiques	29
I-4-2- Osteodensitométrie et autres techniques	30
I-4-3- Vertébral Fracture Assessment (VFA)	33
I-4-4- Le FRAX	36
I-4-5- Trabecular Bone Score (TBS)	37
I-5- Les traitements de l'osteoporose	39
I-5-1- Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)	39
I-5-2- Les SERMs (Specific Estradiol Receptor Modulator)	39

I-5-3- Les SERMs (Specific Estradiol Receptor Modulator) bisphosphonates	39
I-5-4- La Parathormone (PTH) 1-34 ou Téréparatide	40
I-5-5- Le Ranélate de Strontium	40
I-5-6- Calcium et vitamine D	40
I-5-7- Denosumab	40
II- LE DIABETE TYPE 2	41
II-1- Définition	41
II-2- Classification	41
II-3- Epidémiologie	42
II-3-1- Prévalence du diabète	42
II-3-2- Mortalité chez les diabétiques	43
II-4- Stratégie de diagnostic	43
II-4-1- Dosage du glucose sanguin	43
II-4-2- Hyperglycémie provoquée par voie orale : HGPO	43
II-4-3- Hémoglobine glyquée	43
II-5- Evolution du diabète de type 2	44
II-5-1- Complications aiguës du diabète de type 2	44
II-5-2- Complications chroniques du diabète de type 2	44
II-5-2-1- Néphropathie diabétique	44
II-5-2-2- Rétinopathie diabétique	44
II-5-2-3- Neuropathie diabétique	45
II-5-2-4- Complications vasculaires coronariennes	45
II-5-2-5- Complications vasculaires cérébrales	45
II-5-2-6- Complications vasculaires périphériques	45
II-5-2-7- Complications ostéo articulaires	45
II-6- Traitement du diabète type 2	46
III- RELATION ENTRE LE DIABETE ET L'OS	48
III-1- Rappel sur le métabolisme osseux	48
III-1-1- Organisation du tissu osseux	48
III-1-1-1- Organisation structurale	48

III-1-1-1-1- Structure primaire	48
III-1-1-1-2- Structure secondaire.....	48
III-1-1-2- Organisation architecturale	48
III-1-1-2-1- Os cortical	48
III-1-1-2-2- Os trabéculaire	49
III-1-2- Composition du tissu osseux	49
III-1-2-1- La matrice osseuse	50
III-1-2-1-1- Les fibres de collagène	50
III-1-2-1-2- Les protéines non collagéniques (PNC)	50
III-1-2-1-3- La fraction minérale	51
III-1-2-2- Les cellules osseuses	51
III-1-2-2-1- La lignée ostéoclastique	51
III-1-2-2-2- La lignée ostéoblastique	52
III-1-2-2-2-1- L'ostéoblaste	52
III-1-2-2-2-2- L'ostéocyte	52
III-1-2-2-3- Les cellules bordantes	52
III-1-3- Le remodelage osseux	53
III-1-2- Les facteurs locaux contrôlant le remodelage	54
III-1-2-1- Le système RANK-L/OPG	54
III-1-2-2- Le Transforming Growth Factor β (TGF β)	55
III-1-2-3- Les Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)	55
III-1-2-4- Les Insulin Growth Factors (IGFs)	56
III-1-2-5- Les prostaglandines	56
III-1-3- Les facteurs systémiques du contrôle du remodelage	56
III-1-3-1- Les hormones calcitropes	56
III-1-3-2- Les autres hormones influençant le remodelage osseux	58
III-1-3-3- Les cytokines pro-inflammatoires	59
III-2- Le métabolisme osseux au cours du diabète type 2	60
III-2-1- L'hyperglycémie	60
III-2-2- Insuline et autres facteurs de croissance	61
III-2-3- Calcium, vitamine D et parathormone	62

III-2-3-1- Calcium	62
III-2-3-2- Vitamine D	62
III-2-3-3- La PTH	63
III-2-4- La graisse médullaire	63
III-2-5- Produits de sécrétion de la moelle osseuse	64
III-2-5-1- Hormones dérivées d'adipocyte	64
III-2-5-1-1- Adiponectine	64
III-2-5-1-2- Leptine	64
III-2-5-1-3- Visfatine et Resistine	64
III-2-5-2- Les hormones dérivées d'ostéoblastes : l'ostéocalcine	64
III-2-6- Les cytokines pro inflammatoires au cour du diabete	65
III-2-7- La vasculopathie	65
III-3- Le remodelage osseux et diabète type 2	66
III-4- Microarchitecture osseuse et diabète type 2	67
III-5- Effets du diabète type 2 sur la densité minérale osseuse et le risque fracturaire	68
III-6- Diabète et risque de chute	71
III-7- Impact des traitements du DT2 sur le risque de fracture	71
PARTIE PRATIQUE	73
I- PROBLEMATIQUE	74
II- OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	75
II-1- Objectif principal	75
II-2- Objectifs secondaires.....	75
III- MATERIEL ET METHODE	76
III-1- Type d'étude	76
III-2- La taille de l'échantillon.....	76
III-3- Population d'étude	78
III-4- Variables étudiées	78

III-5- Les critères de jugement	80
III-6- Recueil, saisie et enregistrement des données	82
III-7- Analyse des données et application des tests statistiques	82
III-8- Analyse graphique	83
III-9- Détermination des performances diagnostiques des tests	83
IV- RESULTATS	87
IV-1- ETUDE DESCRIPTIVE	87
IV-1-1- Caractéristiques descriptives de la population diabétique	87
IV-1-1-1- Répartition selon l'âge	87
IV-1-1-2- Répartition selon le sexe	88
IV-1-1-3- Répartition selon l'IMC	88
IV-1-1-4- Les antécédents pathologiques	89
IV-1-1-5- Répartition selon la durée d'évolution du diabète	89
IV-1-1-6- Répartition selon la glycémie moyenne	90
IV-1-1-7- Répartition selon l'HbA1c moyenne	90
IV-1-1-8- Traitement	91
IV-1-1-9- Répartition selon les complications du diabète	91
IV-1-1-10- Le taux moyen de la vitamine D	92
IV-1-1-11- La ration calcique	93
IV-1-1-12- Le TBS moyen	93
IV-1-1-13- Répartition selon la DMO	94
IV-1-1-14- Les fractures vertébrales VFA	95
IV-1-1-15- Répartition selon le siège des fractures vertébrales	95
IV-1-1-16- Répartition selon le degré des fractures vertébrales	95
IV-1-1-17- Les fractures vertébrales à la radiographie standard	95
IV-1-1-18- Le nombre de fractures vertébrales à la radiographie standard	96
IV-1-1-19- Les fractures périphériques	96
IV-1-2- Caractéristiques descriptives des non diabétiques	96
IV-1-2-1- Répartition selon le sexe	96
IV-1-2-2- Répartition selon l'âge	96

IV-1-2-3- Répartition selon l'IMC	97
IV-1-2-4- Les antécédents pathologiques	97
IV-1-2-5- Répartition selon la valeur moyenne du TBS	97
IV-1-2-6- Répartition selon la DMO	97
IV-1-2-7- Répartition selon les fractures vertébrales à la VFA	98
IV-1-2-8- Répartition selon la présence de fractures périphériques	98
IV-1-2-9- Répartition selon les taux de la vitamine D	98
IV-1-2-10- Répartition selon la ration calcique	98
IV-1-3- Comparaison entre les patients avec DT2 et les non diabétiques	98
IV-1-3-1- Répartition selon l'âge	98
IV-1-3-2- Répartition selon le sexe	99
IV-1-3-3- Répartition selon l'IMC	99
IV-1-3-4- Comparaison selon les valeurs moyennes du TBS	100
IV-1-3-5- Comparaison selon la qualité du TBS	101
IV-1-3-6- Comparaison selon la DMO	101
IV-1-3-7- Comparaison selon les fractures vertébrales à la VFA	101
IV-1-3-8- Comparaison selon la présence de fractures périphériques	102
IV-1-3-9- Comparaison selon les taux de la vitamine D	102
IV-1-3-10- Comparaison selon la ration calcique	103
IV-2- ÉTUDE ANALYTIQUE	105
IV-2-1- La validité des tests	105
IV-2-2- Analyse des variables	113
V- DISCUSSION	132
CONCLUSION	153
RECOMMANDATIONS	156
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	159
ANNEXES	189
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	197

ABBREVIATIONS

Å :	Angstrom
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
ADA :	American Diabetes Association
AGEs :	Advanced glycosylation end-products
ARNm :	Acide ribonucléique messenger
ASQ :	Analyse Semi Quantitative de Genant
AUC :	Area Under the Curve
BMPs :	Bone Morphogenetic Proteins
BMU :	Basal Multicellular Unit
Ca ⁺ :	Calcium
CaMos :	Canadian Multicentre Osteoporosis Study
CRP :	Protéine C réactive
DMO :	Densité minérale osseuse
DPP-4 :	Dipeptidyl Peptidase-4
DS :	Déviations standards
DT2 :	Diabète de type 2
DXA:	Dual X Ray Absorptiometry
EPH :	Etablissement Publique Hospitalier
EPSP :	Etablissement Publique Sante de Proximité
ET :	Ecart Type
FESF :	Fracture l'extrémité supérieure du fémur
GH :	Hormone de croissance
GM-CSF :	Granulocyte macrophage colony stimulating factor

H ⁺ :	Hydrogène
HbA1c :	Hémoglobine glyquée
HGPO :	Hyperglycémie provoquée par voie orale
IC :	Intervalle de confiance
IGF-1 :	Insulin-like Growth Factor-1
IGFs :	Insulin -like Growth Factors
IL-1 :	Interleukine-1
IL-6 :	Interleukine-6
IMC :	Indice de Masse Corporelle
INSP :	Institut national de santé publique algérien
IOF :	InternationalOsteoporosis Foundation
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
LEC :	Liquides extracellulaires
m :	Moyenne
µm :	Micromètre
ND:	Non Diabétique
OC :	Osteocalcine
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OPG :	Ostéoprotégérine
OR :	Odds Ratio
P1NP :	Pro peptide N-terminal du pro collagène de type 1
PDT2 :	Patient Diabétique type 2
PGE :	Prostaglandines
PNC :	Protéines non collagéniques
PO ₄ ⁻³ :	Phosphate
PPAR _γ :	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ

PTH:	Parathormone
RANK:	Receptor Activator of Nuclear factor KappaB
RANK-L:	RANK Ligand
RHD :	Règles Hygiéno-Diététiques
ROC :	Receiver Operating Characteristic
TBS:	Trabecular bone score
TGF β :	Transforming Growth Factor β
TNF:	Tumor Necrosis Factor
TNF α :	Tumor Necrosis Factor alpha
UVB :	Ultra-violets B
VFA :	Vertébral Fracture Assessment
Vit D :	25 OH vitamine D



REMERCIEMENTS



**A ma directrice de thèse Madame le Professeur DAHOU-
MAKHLOUFI CHAFIA**

Maitre,

Vous m'avez tant appris, qu'il est difficile de vous remercier par quelques mots. Ce travail est autant le vôtre que le mien et il représente une occasion pour moi de vous exprimer ma gratitude et ma haute considération. Vous m'avez fait apprécier la spécialité de rhumatologie et vous m'avez fait partager votre passion pour ce métier. Vous avez été toujours disponible et vous m'avez soutenue dans mes projets professionnels.

Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont d'égale que votre compétence qui mérite toute admiration. Soyez assurée de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur BOUALI FAYÇAL

C'est un honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse. Votre compétence, votre sens profond de l'humanité ainsi que votre modestie sont connus de tous. Vous avez toujours fait preuve de disponibilité et de compréhension. Je vous remercie du fond de mon cœur pour tout.

A Monsieur le Professeur ABI AYAD ABDELLATIF

Votre présence au sein du jury est un grand honneur pour moi. Je vous remercie pour avoir suscité mon intérêt pour la spécialité de rhumatologie, pour votre enseignement et soutien au long des années et pour m'avoir encouragée à la réalisation de cette thèse. Vos qualités humaines et professionnelles font de vous un homme remarquable. Trouvez ici, l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur ADERKICHI MOURAD

Hier encore j'étais votre étudiante, aujourd'hui vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Vous êtes un modèle et un exemple pour toute une génération de médecins. Veuillez recevoir mes sincères remerciements et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur AIT ABDERRAHMANE SAMIR

Vous me faite un grand honneur en acceptant de juger ce travail. Je vous remercie pour vos précieux conseils et pour m'avoir encouragée à aller de l'avant et à finaliser ce travail. Votre modestie et humilité est le chemin qui conduit à la plus haute perfection. Soyez rassuré de ma gratitude et de ma haute considération.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance et mes sincères remerciements au docteur Ouhadj Salah qui m'a introduite dans le monde des biostatistiques et de la méthodologie, merci pour ta générosité, pour tout ce que tu m'as appris et pour ta grande contribution à la réalisation de ce travail.

Je remercie ma chère amie dr Oulebsir pour le soutien qu'elle m'a apporté et pour sa très grande contribution scientifique, ainsi que le docteur Allaoua Fateh.

Un très grand merci à tous ceux qui m'ont aidée à recruter les malades en l'occurrence Dr Benaïssa, Dr Houd, Dr Aouas, Dr Hameg, Dr Bechkir, Dr Ait aoudia, Dr Aouissi, Dr Benamane, Dr Amellal, Dr Tareb, Dr Touat, Dr Youb, Dr Berchiche, Dr Oubrahem, Dr Hamga, Dr Saoudi, et mon aîné le docteur Halit ahcene.

Je remercie tout le personnel médical et para médical du service de rhumatologie et le service de réanimation polyvalente de l'unité Belloua du CHU Tizi-Ouzou.

Je remercie l'équipe du laboratoire de biochimie du CHU Tizi-Ouzou, et à leur tête le docteur Dahmani sans oublier Dr Dahmouh, Dr Djennane Nabila, Dr Belkaid, Dr Yata et madame Babassi.

Et l'équipe du laboratoire de biochimie de Balloua Dr Cheriet, Dr Smadhi, madame Kaced, Mr Khadraoui.

Merci au docteur Maacha et Dr Afir.

Merci au docteur Yaker.

Mes remerciements et ma reconnaissance au docteur Belabiod qui m'a encouragée à réaliser cette thèse.

Un grand merci au professeur Serge Ferrari pour ses conseils.

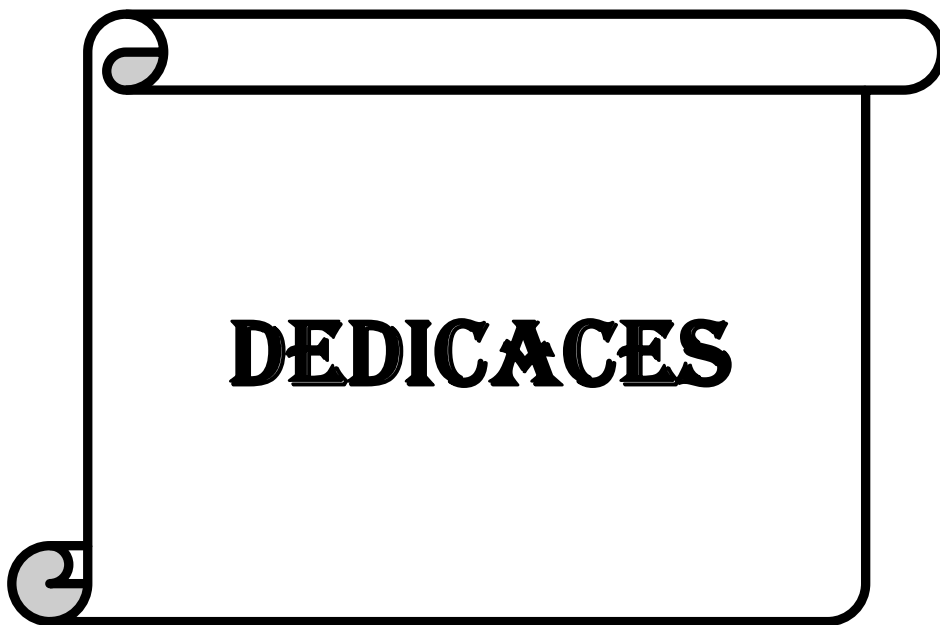
Merci au professeur Ziri pour son aide dans les moments difficiles.

Merci à Monsieur Mouzaoui pour sa contribution.

Merci à monsieur le doyen : Pr Messaoudi.

Merci au professeur Daoudi smail pour son soutien et ses encouragements.

Un grand merci à mes amis qui ont participé plus ou moins directement à ce parcours.



Je dédie ce travail

A mes chers parents avec tout mon amour

A mon père, merci de m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour ta persévérance et ton perfectionnisme. Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération. Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

A ma mère, Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin. Tu as toujours été ma source de réconfort de soutien et d'encouragements.

A mon chère épouse Yacine,

Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi. Dans tes yeux, j'ai toujours pu lire de la tendresse, tu es une étoile dans ma vie. Tu m'as toujours soutenue, comprise et réconfortée tu es et restera toujours ma source d'inspiration. Je remercie chaque jour le bon Dieu d'avoir croisé nos chemins.

A mes chers enfants Yanis, Amine, Adam, et Lina-Sophia,

J'espère que ma thèse sera pour vous source de fierté et qu'elle sera un exemple à suivre. Votre joie de vivre et vos sourires ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir. Que Dieu vous garde et vous protège.

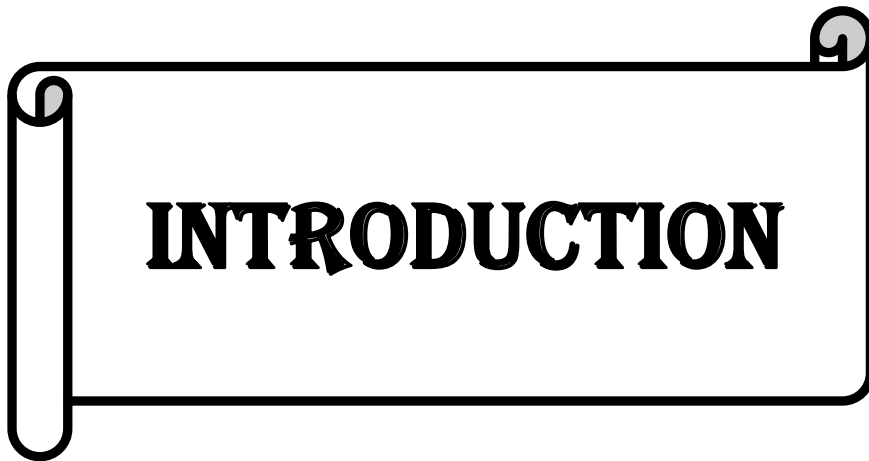
A mes chers frères et sœurs, Kahina, Hamid, Lilia, Yacine, Tinhinane, Massinissa, Jugurta. Je tiens à vous exprimer tout mon amour et mon bonheur de vous avoir eu à mes côtés toutes ces années.

A mes beaux-parents,

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A ma belle sœur Aziza, mon beau-frère Nourredine et leur fille Sarah.

A mes tantes, mes oncles et ma grand-mère.



INTRODUCTION

L'ostéoporose et le diabète représentent deux maladies chroniques, qui constituent un problème de santé publique, et dont la prévalence ne cesse d'augmenter, touchant ainsi des centaines de millions d'individus à travers le monde. Leur coexistence a été rapportée depuis 1948 par Albright et Reifenstein mais jusque là la relation entre ces deux affections demeure inconnue. Plusieurs études sont venues expliquer cette relation et plusieurs hypothèses ont été émises.

L'environnement, les habitudes nutritionnelles sont des conditions qui exposent à ces deux maladies mais entièrement différentes, cependant il pourrait y avoir des facteurs génétiques communs à l'origine de ces deux désordres.

Le tissu osseux est particulièrement affecté au cours du diabète. Les patients diabétiques présentent une augmentation du risque de fractures (avec toutes les conséquences socio-économiques), non expliquée par les variations de la masse osseuse, ni par leur morphotype (l'excès pondéral) qui est censé les protéger des fractures.

Ce risque survient en dépit d'une densité minérale osseuse normale, suggérant que d'autres déterminants sont en jeu, et notamment une détérioration de la microarchitecture et de la qualité du tissu osseux secondaire à l'hyperglycémie chronique, soit en exerçant des effets directs sur la formation osseuse ou par l'intermédiaire de produits de glycation finale de certaines protéines dits AGEs (Advanced glycosylation end-products) qui jouent un rôle clé en créant des ponts entre les fibres de collagène (par voie non enzymatique) réduisant ainsi la cohésion osseuse, s'y ajoute les cytokines inflammatoires produites par la graisse abdominale qui ont un effet délétère sur la matrice osseuse.

La prévention de ces complications osseuses, notamment les fractures, nécessite de disposer d'outils de diagnostic autre que la mesure de la densité minérale osseuse (DMO), qui ne reflète pas le véritable risque fracturaire chez les diabétiques type 2, ceci implique l'étude de la microarchitecture, qui sous-entend la réalisation de biopsie osseuse qui est un examen très invasif, mais désormais il est possible d'avoir des informations sur la microarchitecture osseuse d'une façon non invasive grâce au Trabecular Bone Score (TBS), un indice de texture osseuse dérivé à partir d'une image de densitométrie osseuse de la colonne lombaire. Il est fortement corrélé avec des paramètres de microarchitecture osseuse. C'est un facteur de risque de fracture indépendant des autres facteurs connus dont la DMO. Il permet d'améliorer la prédiction du risque fracturaire en complément de la DMO. Il devient donc un outil incontournable en routine clinique, et voit ses indications s'élargir dans les ostéoporoses secondaires, notamment celles qui sont dues au diabète type 2 où les études sont en faveur d'une diminution du TBS alors que parallèlement la DMO est habituellement augmentée.



REVUE DE LA LITTERATURE

I- L'OSTEOPOROSE

I-1- DEFINITION

L'ostéoporose est définie, selon la conférence internationale de consensus de Hong Kong en 1993 et la conférence d'Amsterdam en 1996, comme une affection diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la masse osseuse et des altérations micro architecturales du tissu osseux conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et du risque fracturaire [1].

D'après cette définition la fragilité osseuse reflète la qualité osseuse et la quantité de la masse osseuse.

La qualité de l'os dépend de certains paramètres en particulier la microarchitecture, le degré de minéralisation osseuse, le niveau du remodelage osseux, la qualité du cristal et du collagène. Son étude fait appel à la biopsie osseuse qui est une technique invasive.

La masse osseuse est évaluée par plusieurs techniques de mesure non invasives en particulier l'ostéodensitométrie. Dans ce cadre, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé une définition l'ostéoporose basée sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA : Dual X Ray Absorptiometry).

Quatre catégories diagnostiques ont été ainsi établies selon la valeur du T-score. Ce dernier représente l'écart type entre la valeur de densité osseuse du patient et la valeur moyenne de la population jeune de même sexe. Ainsi on définit :

- 1- La normalité (T-score > -1).
- 2- L'ostéopénie ($-2,5 < \text{T-score} \leq -1$).
- 3- L'ostéoporose (T-score $\leq -2,5$).
- 4- L'ostéoporose sévère (T-score $\leq -2,5$ avec une ou plusieurs fractures).

I-2- EPIDEMIOLOGIE :

I-2-1- Epidémiologie de l'ostéoporose :

L'ostéoporose représente un problème de santé publique.

Selon l'OMS, en Europe, aux États-Unis et au Japon, 75 millions de personnes souffrent d'ostéoporose.

Selon un rapport de l'International Osteoporosis Foundation (IOF), plus de 22 millions de femmes âgées de 50 à 84 ans sont touchées par l'ostéoporose en Europe [3].

En France, la prévalence globale de l'ostéoporose diagnostiquée dans la population générale est de 9,7% [4].

Au Canada, 2 millions de Canadiens sont atteints d'ostéoporose, 1 femme sur 4 de plus de 50 ans et 1 homme sur 8 au même âge en souffrent. La plus importante cohorte prospective canadienne a permis de déterminer la prévalence de l'ostéoporose dans la population canadienne âgée de plus de 50 ans, à 15,8% chez les femmes et 6,6% chez les hommes [5].

Au Japon, le nombre estimé de personnes souffrant d'ostéoporose est de 13 millions selon l'Institut National de Recherches sur la Population et la Sécurité Sociale de Tokyo [6].

Dans les pays arabes :

En Jordanie : la prévalence de l'ostéoporose est de 29,6% [7].

En Arabie saoudite une analyse épidémiologique a montré que 34% des femmes et 30,7% des hommes âgés entre 50 et 79 ans sont ostéoporotiques [8].

Dans le Maghreb et tout particulièrement au Maroc, une étude rétrospective sur des données cliniques et densitométriques concernant 2603 patients recrutés sur deux ans au centre d'ostéodensitométrie a rapporté 31% d'ostéoporose [9].

Deux autres études menées dans le même pays, l'une réalisée chez des femmes saines et l'autre chez des hommes sains notent une moyenne de 18% d'ostéoporose [10,11].

En Tunisie : une étude faite chez des femmes saines conclut à 23,4% d'ostéoporose [12].

En Algérie la prévalence exacte n'est pas connue, cependant plusieurs études ont été réalisées dans le cadre de thèses rapportent des chiffres avoisinant 34% chez les femmes ménopausées [13].

Enfin, l'ostéoporose masculine est moins fréquente que l'ostéoporose post-ménopausique. Chez les hommes de plus de 50 ans, sa prévalence est évaluée à 15% [14].

Contrairement à la pathologie féminine, l'ostéoporose masculine est, dans 60% des cas, secondaire.

Chez les hommes entre 30 et 60 ans, la pathologie est idiopathique dans 40% des cas [15].

L'importance de l'ostéoporose sur le plan clinique comme sur le plan de la santé publique est liée à la survenue de fractures.

I-2-2- Epidémiologie des fractures ostéoporotiques

L'indicateur le plus représentatif de cette pathologie est la présence de fractures ostéoporotiques. Les fractures reflètent le poids de la pathologie elle-même et de ses conséquences directes sur la société en termes de morbi-mortalité, de handicap et de coût.

L'incidence des fractures est diversement appréciée.

Le nombre de fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) est mesurable car cet évènement donne souvent lieu à une hospitalisation [16].

Le nombre des autres fractures, en particulier les fractures vertébrale est souvent sous-estimé. Ceci peut être lié à la nature asymptomatique des fractures vertébrales, à la difficulté de détecter les fractures modérées et au fait que la radiographie de la colonne vertébrale n'est pas faite de manière systématique.

Au-delà de 50 ans, 1 femme ménopausée sur 2, et 1 homme sur 5 aura une fracture de fragilité au cours de leur vie [17].

Toutes les 30 secondes, un Européen est victime d'une fracture ostéoporotique [18].

Les données canadiennes rapportent que 80% des fractures chez les sujets âgés de 60 ans et plus sont attribuables à l'ostéoporose [19].

En France, on estime 150 000 à 200000 fractures de fragilité chaque année. Après 80 ans, 70% des femmes sont ostéoporotiques et 60 % ont eu une ou plusieurs fractures [19].

La population masculine est moins fréquemment touchée par les fractures ostéoporotiques. Elles sont estimées à 15% des hommes de plus de 50 ans mais elles sont plus graves, avec une mortalité dans les suites d'une FESF 3 fois plus important chez l'homme que chez la femme.

Après l'âge de 50 ans, le risque de fracture est estimé à 21% pour la hanche, 41% pour les vertèbres et 13% pour le poignet [20].

I-2-3- Epidémiologie des chutes

Un tiers des femmes après 65 ans est victime de chutes. Qui occasionnent des fractures chez 5%, dont 1% de FESF [19].

I-2-4- Retentissement sur la qualité de vie

Le retentissement de l'ostéoporose sur la vie quotidienne a fait l'objet de plusieurs études, dont une menée par Fechtenbaum en 2005 a évalué l'impact de l'ostéoporose et des fractures vertébrales sur la qualité de vie en utilisant le QUALEFFO chez 629 femmes ménopausées (âgées entre 60 et 80 ans). Les patientes ostéoporotiques ont une qualité de vie inférieure à celle des patientes ostéopéniques et à celle des patientes à DMO normale.

Les fractures vertébrales détérioraient significativement la qualité de vie de ces femmes [21].

I-2-5- Mortalité au cours de l'ostéoporose

Au cours de l'ostéoporose, le risque de mortalité est augmenté.

La mortalité est majorée de 31% chez les hommes ayant fait une fracture de la hanche et de 17% chez les femmes ayant fait une fracture de la hanche par rapport à une population témoin [22].

Pour une femme de plus de 50ans, le risque de mortalité suite à une fracture de l'extrémité supérieure du fémur est égal à celui d'un cancer du sein, soit 2,8% et supérieur au risque de mortalité lié au cancer de l'endomètre qui est de 0,7% [23,24].

I-3- PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTEOPOROSE

I-3-1-Rappel de la physiologie osseuse

Le squelette est composé d'os cortical et d'os trabéculaire. En plus de sa fonction de soutien, de protection de l'organisme et de support pour les muscles, il a une fonction métabolique qui permet de maintenir l'homéostasie calcique.

Le tissu osseux est constitué de trois types de cellules : les chondrocytes, les ostéoclastes, les ostéoblastes.

L'os est le siège de remaniement permanent, il se résorbe et se forme, c'est le remodelage osseux. La résorption osseuse est assurée par les ostéoclastes, et la formation du tissu ostéoïde est assurée par les ostéoblastes qui se charge ensuite de la minéralisation. A l'état normal, il existe un équilibre parfait entre la résorption et la formation osseuse, dès que cet équilibre est rompu, l'ostéoporose peut s'installer.

I-3-2- Physiopathologie

On distingue l'ostéoporose primitive, qui est plus fréquente chez la femme (capital osseux plus faible, ménopause), et les ostéoporoses secondaires, plus fréquentes chez l'homme.

Le tissu osseux se renouvelle tout au long de la vie grâce au remodelage osseux qui ne s'effectue pas en même temps sur l'ensemble des surfaces osseuses mais sur des foyers minuscules. Le remodelage commence, dans ces foyers, par une phase de résorption osseuse qui donne lieu à la formation d'une cavité, suivie d'une phase de formation osseuse au cours de laquelle la cavité est remplie par de l'os nouveau.

L'ostéoporose correspond à un déficit du remodelage, la formation est moins importante que la résorption osseuse. Ce déséquilibre en faveur de la résorption explique la perte osseuse progressive liée à l'âge et l'installation ultérieure de l'ostéoporose.

Donc une masse osseuse basse peut s'expliquer par différents mécanismes étiopathogéniques durant les trois grandes phases du cycle osseux humain (Figure 1) :

- Une acquisition osseuse insuffisante pendant la phase de croissance.
- Une perte excessive pendant la phase de plateau.
- Une perte osseuse liée au vieillissement [1].

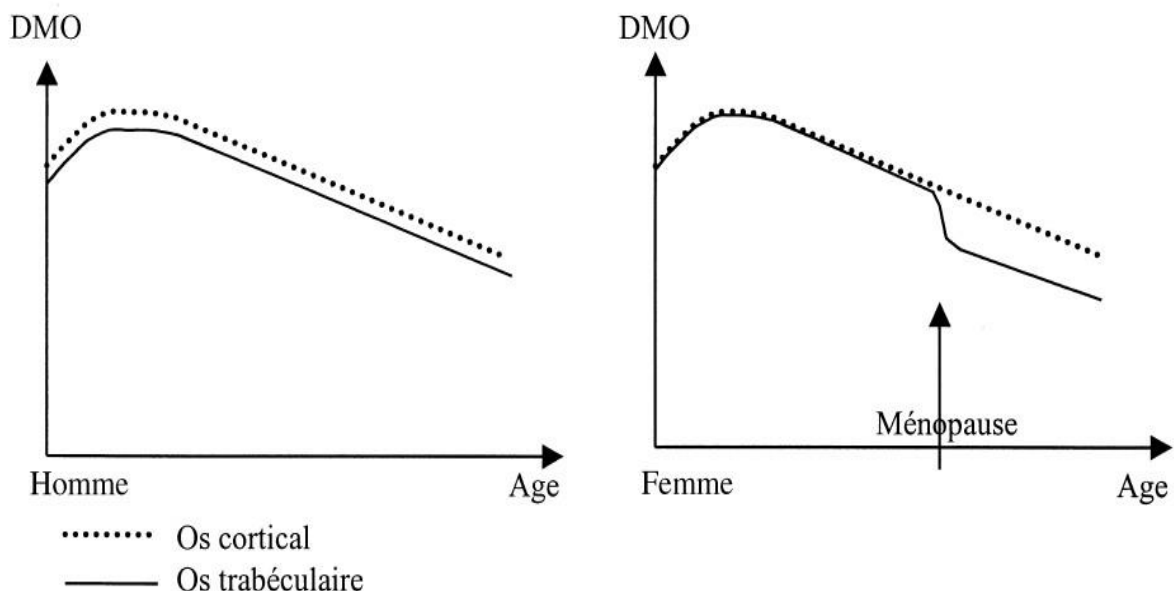


Figure 1 : L'évolution de la masse osseuse chez l'homme et la femme en fonction de l'âge

Source internet : campus.cerimes.fr

I-3-2-1- Une acquisition osseuse insuffisante pendant la phase de croissance

Le capital osseux se constitue dans la période prépubertaire. Le gain de la masse osseuse dépend de l'activité physique, des apports calciques, mais il est également génétiquement déterminé [25].

Une activité physique régulière, augmente le gain de la masse osseuse au cours de la croissance et aide à préserver le capital osseux à l'âge adulte.

Une mauvaise acquisition de ce capital osseux pourrait engendrer la survenue précoce de l'ostéoporose.

I-3-2-2- Perte excessive pendant la phase de plateau

La résorption osseuse commence par l'activation des ostéoclastes par le biais des récepteurs RANK (Receptor Activator of Nuclear factor KappaB) activés par leur ligand produit par les ostéoblastes ; le RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor KappaB Ligand) et qui est inhibés par l'ostéoprotégérine (OPG). Il existe une régulation locale au niveau d'une unité de remodelage BMU : (Basic Multicellular Unit) en réponse au signal des ostéoblastes pour recruter des ostéoclastes [25].

Un déséquilibre peut engendrer une perte de la masse osseuse par dépression de l'activité ostéoblastique et l'augmentation de la résorption osseuse dans certaines situations pathologiques telles que ; une ménopause précoce, un traitement par les corticoïdes au long cours, l'hyperthyroïdie et l'hyperparathyroïdie,

I-3-2-3- Perte osseuse liée au vieillissement

A partir de 40 ans, il existe une perte osseuse minime et égale dans les deux sexes, prédominant en secteur trabéculaire, d'environ 3 % tous les 10 ans.

I-3-2-3-1- Chez la femme

Dès la ménopause, la perte osseuse s'accélère du fait de la carence estrogénique initialement d'une façon rapide d'environ 2 % par an pendant une dizaine d'années. Cette perte osseuse débute quelques années avant la ménopause mais s'accélère nettement au début de la carence oestrogénique. Après la ménopause, Cette perte osseuse rapide, qui est de l'ordre de 2 à 3 % par an au rachis, persiste 3 à 5 ans, puis tend à s'atténuer. La baisse du taux d'estrogènes entraîne une hyper-résorption ostéoclastique non compensée par la formation ostéoblastique ce qui conduit à l'amincissement des corticales et des travées osseuses et diminution de leurs connexions, ce qui entraîne une baisse de la DMO et une altération de la microarchitecture corticale et trabéculaire [25,26].

I-3-2-3-2- Chez l'homme

La diminution progressive de la sécrétion des androgènes testiculaire liée au vieillissement, entraîne une perte osseuse trabéculaire linéaire, avec un amincissement moindre des corticales et une altération moins importante de la microarchitecture osseuse.

I-3-2-3-3- Chez le sujet âgé (à partir de 75 ans)

Dans les deux sexes, la carence en vitamine D secondaire à une diminution de la capacité de synthèse liée au vieillissement induit un hyperparathyroïdisme secondaire qui stimule anormalement la résorption osseuse avec une augmentation du remodelage osseux qui se traduit par une perte osseuse corticale et trabéculaire [25,26].

I-3-2-3-4- Facteur génétique

L'héritabilité de la variabilité du pic de masse osseuse est de l'ordre de 80 %, et le risque de survenue d'une ostéoporose est élevé chez les descendants d'un sujet ostéoporotique.

I-4- DIAGNOSTIC DE L'OSTEOPOROSE

L'ostéoporose est une maladie silencieuse, qui ne se manifeste que par ses complications dominées par les fractures, ces dernières peuvent être évitées par un diagnostic précoce, qui se fait à la DMO qui doit être réalisée devant la présence de facteurs de risque.

I-4-1- Les examens biologiques

Les examens biologiques sont demandés pour éliminer les autres ostéopathies déminéralisantes : hémogramme, électrophorèse des protéines, la protéine C réactive(CRP), la vitesse de sédimentation, la calcémie, la phosphorémie, les phosphatases alcalines plasmatiques, la créatininémie, la concentration plasmatique de 25 OH vitamine D, et chez l'homme avant 50ans faire la testostéronémie totale. Les marqueurs Biologiques du remodelage osseux sont utilisés pour améliorer le diagnostic et la prise en charge de l'ostéoporose.

Ils permettent d'évaluer, de façon directe ou indirecte, l'activité de formation ou de résorption osseuse. Ces marqueurs sont évalués à partir du sérum, du plasma ou de l'urine [27].

L'ostéocalcine plasmatique, la phosphatase alcaline osseuse et le **PINP** (propeptide N-terminal du procollagène de type 1) sont des marqueurs spécifiques de la formation osseuse.

Les télopeptides C et N terminaux du collagène de type 1 sont des marqueurs spécifiques de la résorption osseuse.

Ces marqueurs permettent d'évaluer la vitesse de la perte osseuse mais aussi l'efficacité des traitements.

I-4-2- Osteodensitométrie et autres techniques

L'ostéoporose présente deux aspects : un aspect quantitatif (diminution de la densité minérale osseuse (DMO), et un aspect qualitatif (détérioration de la micro-architecture).

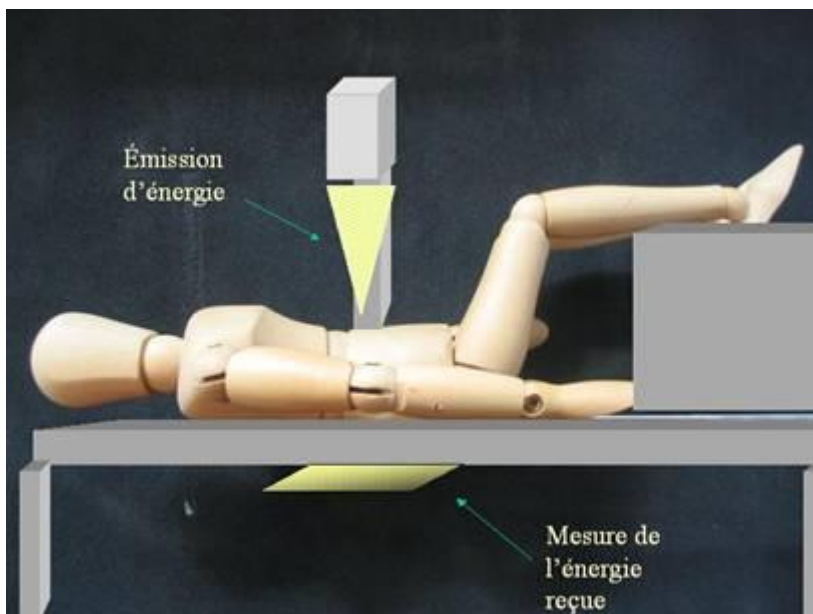


Figure 2 : Principes de l'ostéodensitométrie biphotonique

Source internet : rhumatologie.asso.fr

La mesure de la DMO est actuellement l'approche diagnostique la plus précise de l'ostéoporose, en effet le risque de fracture est inversement proportionnel à la DMO [28,29].

Plusieurs techniques d'imagerie existent mais ne sont pas utilisées en routine clinique pour des raisons de non applicabilité des seuils de l'OMS, de coût, de rayonnement, de disponibilité ou de spécificité du site anatomique (tomodensitométrie quantitative, l'IRM, le scanner périphérique haute résolution ...).

L'examen par absorptiométrie à double énergie radiologique (DXA) est à présent la technique de référence pour mesurer la densité minérale osseuse.

Les sites de mesure privilégiés sont la colonne lombaire, le fémur proximal et le tiers inférieur du radius.

Le principe de l'ostéodensitométrie biphotonique est la mesure de l'atténuation de deux rayonnements par le corps humain. Il s'agit de rayons X. La valeur obtenue est Proportionnelle au contenu minéral osseux du segment osseux considéré (Figure 2). Les appareils de DXA mesurent le contenu minéral osseux (hydroxyapatite) par rapport à une surface, il s'agit d'une densité surfacique (exprimée en g/cm^2).

Le temps de mesure est d'environ 2 minutes pour la colonne vertébrale et la hanche [30] (Figure 3,4).

L'irradiation est de l'ordre de 5 à 20 microsieverts par examen [30].

La DXA permet de mesurer la DMO du squelette axial et périphérique.

La reproductibilité des appareils de DXA est habituellement évaluée par le coefficient de variation obtenu par des mesures répétées de sujets sains .

Elle varie de 1 à 2 % selon le site mesuré [30]. Elle présente certaines limites [31] :

- la valeur absolue d'une DMO varie avec le type d'appareil, l'opérateur et le positionnement du patient [30] ;
- les populations de sujets sur lesquelles ont été faites les mesures de références diffèrent selon la marque de l'appareil
- La mesure de la DMO au rachis lombaire est majorée par la présence éventuelle d'ostéophytes, de calcifications extra-squelettiques, de scoliose et de déformation vertébrale, notamment chez les sujets âgés ;
- Des différences de DMO peuvent exister selon le site mesuré chez un même sujet.



Figure 3 : Technique d'ostéodensitométrie au niveau du rachis

Source internet : <https://www.radiologie-bordeaux.fr>



Figure 4 : Technique d'ostéodensitométrie au niveau de la hanche

Source internet : futura-sciences.com

Des experts de l'OMS ont proposé en 1994 une classification densitométrique de l'ostéoporose qui repose sur des T-scores de DMO.

Le T-score de DMO représente le nombre de déviations standards (DS) entre une valeur individuelle de DMO mesurée et la moyenne de la DMO maximale mesurée chez des adultes jeunes et en bonne santé entre 20 - 40 ans.

Quatre catégories ont été définies :

Normal : T-score > -1

Ostéopénie : $-2,5 < \text{T-score} \leq -1$

Ostéoporose : T-score $\leq -2,5$

Ostéoporose sévère : T-score $\leq -2,5$ et présence de fracture(s) de fragilité

En plus du T-score, le Z-score est occasionnellement utilisé. Il indique l'écart entre la valeur du patient et la valeur moyenne de sujets normaux de même âge, sexe, et ethnie exprimé en déviation standard. Il est particulièrement utilisé chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte ou les femmes non ménopausées.

I-4-3- Vertebral Fracture Assessment (VFA)

L'analyse de la morphologie vertébrale est possible sur des images de profil obtenues avec les appareils d'absorptiométrie biphotonique, en décubitus dorsal si bras rotatif (Hologic : QDR 4500 A, QDR Delphi), soit en positionnant le patient en décubitus latéral (Hologic Discovery, Lunar Prodigy). Les images obtenues sont de qualité suffisante pour permettre de détecter les fractures vertébrales.

Plusieurs appellations ont été données à cette technique : instant vertébral assessment (IVA), latéral vertebral assessment (LVA), dual-energy vertebral assessment (DVA), morphometric X-ray absorptiometry MXA]), mais sa dénomination actuelle internationale est vertébral fracture assessment (VFA) (Figure 5) [30].



Figure 5 : Principe de la VFA

Source internet : www.medecine.lavoisier.fr

Les deux éléments clés du diagnostic et du pronostic de l'ostéoporose : la densitométrie osseuse et la présence de fracture vertébrale prévalente sont obtenus sur le même appareil et simultanément [32].

L'irradiation est faible 3 micro-Sieverts (Sv) comparée à une radiographie de profil du rachis dorsal et lombaire qui est de 600 Sv [32].

L'image obtenue peut être analysée en utilisant l'ASQ (Analyse Semi Quantitative de Genant) (Figure 6). [32].

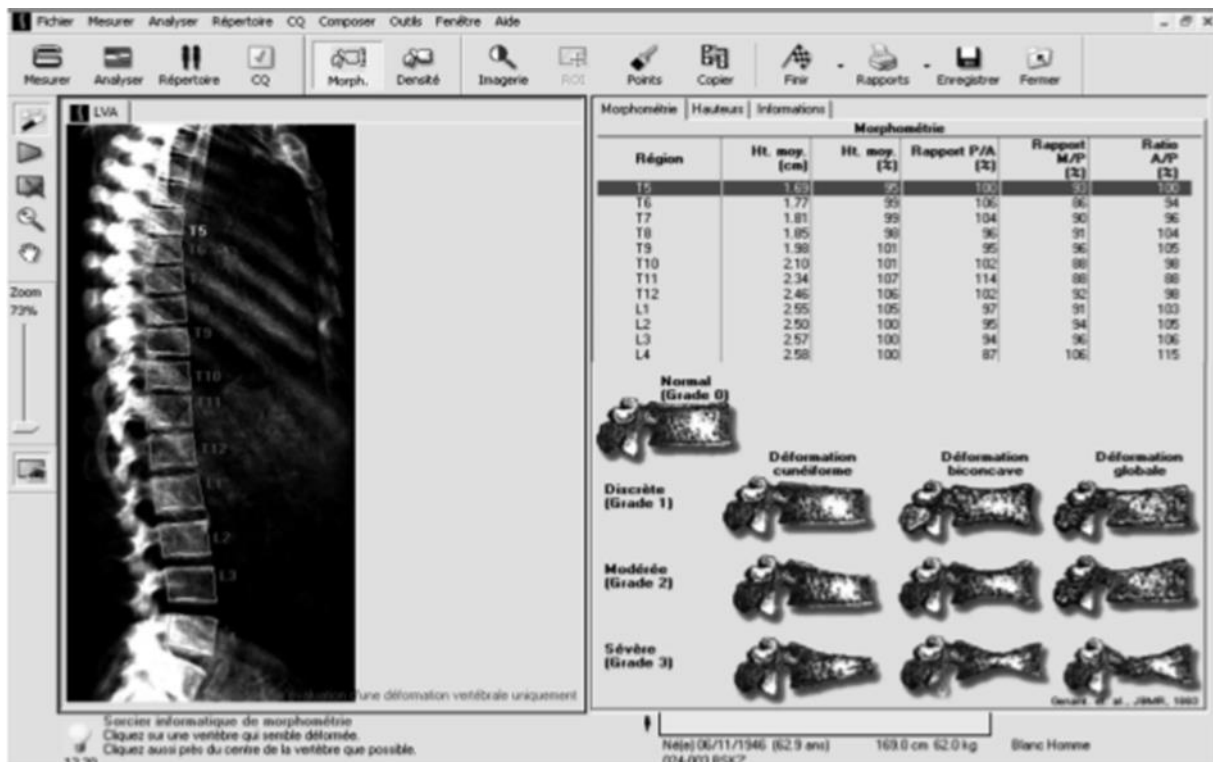


Figure 6 : L'analyse semi quantitative de Genant

Source internet : www.medecine.lavoisier.fr

La concordance est assez bonne entre VFA et radio morphométrie [33].

La VFA pourrait contribuer à dépister les fractures vertébrales qui passent cliniquement inaperçues dans environ deux tiers des cas [34] et devenir complémentaire de la densitométrie osseuse qui, utilisée seule, n'est pas suffisante pour dépister les sujets à risque de fracture vertébrale [35,36].

La VFA est utile actuellement en pratique clinique car elle permet la découverte d'une fracture vertébrale méconnue en faisant une densitométrie osseuse, chez des personnes asymptomatiques sans antécédent connu de fracture avec un T score < -1 [37,38].

Les mesures de radioprotection sont les mêmes que pour la mesure de la densité minérale osseuse. Les images sont obtenues en quelques minutes.

La VFA permet la reconnaissance des formes des vertèbres et le diagnostic de fracture mais elle ne peut être utilisée comme outil pour tous les diagnostics. Au moindre

doute, une radiographie standard est nécessaire. En cas de scoliose importante les résultats sont faussés. Elle visualise mal le rachis thoracique supérieur.

Il existe un logiciel qui aide au diagnostic par ma mesurr des hauteurs vertébrales soit de façon manuelle, soit de façon automatique.

Le logiciel propose un positionnement de 6 points par vertèbre (Figure 7), qui permettent la mesure des hauteurs antérieure, moyenne et postérieure de chaque vertèbre. L'opérateur peut modifier manuellement le positionnement de ces points.

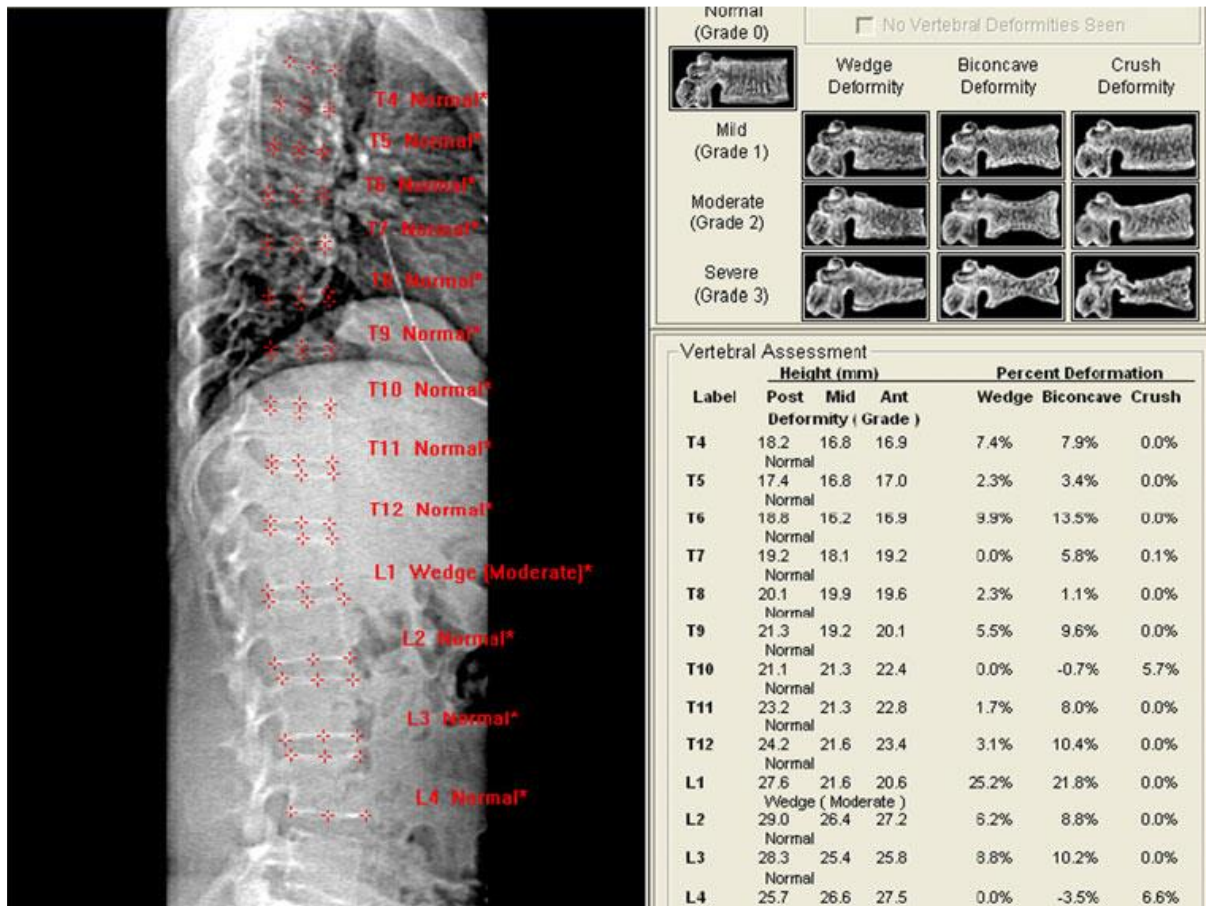


Figure 7 : Logiciel d'aide au diagnostic : principe des 6 points

Source : [Osteoporos Int \(2011\) 22 :1059–1068](#)

A côté de la DMO, plusieurs facteurs cliniques de fracture ostéoporotique ont été identifiés dans la littérature. Ces facteurs de risque de fracture ostéoporotique sont pour certains réversibles, quantifiables et indépendants de la DMO.

Les plus connus sont : l'âge, le sexe féminin, une fracture de fragilité prévalente après 50 ans, des antécédents familiaux de fractures ostéoporotiques au premier degré, la prise de corticoïdes au long cours, une ménopause précoce, l'alcoolisme, le tabagisme,

un IMC inférieur à 19kg/m², la carence en VIT D ou en calcium, ou certaines maladies comme la polyarthrite rhumatoïde, le diabète et l'hyperparathyroïdie. [39]
Ces facteurs cliniques de risque de fracture sont communément utilisés et combinés aux données de DMO et/ou de marqueurs biologiques de remodelage pour le diagnostic, le suivi et la prise en charge des patients.

I-4-4- Le FRAX

Pour faciliter la combinaison de ces données cliniques et radiologiques, le **Frax** [40] a été développé pour calculer la probabilité de fractures majeures à 10 ans. Mais certains facteurs pris en considération ne sont pas adaptés à tous les pays.

En plus, cet outil ne tient pas compte du diabète de type 2 comme facteur de risque indépendant de fracture (Figure 8).

Une sous-évaluation du risque de fracture de hanche par FRAX a été démontrée chez les patients diabétiques traités ou non par insuline, avec un risque de fracture jusqu'à deux fois plus élevé [41].

La même conclusion avec une étude canadienne faite sur 3518 sujet diabétiques et 36085 témoins [42].

The image shows a screenshot of the FRAX questionnaire. It is titled "Questionnaire :" in red. The form contains 12 numbered questions. Questions 1-4 are input fields for age, sex, weight, and height. Questions 5-9 are radio button questions about previous fractures, family history, smoking, glucocorticoids, and rheumatoid arthritis. Questions 10-12 are radio button questions about secondary osteoporosis, alcohol consumption, and femoral neck DEXA scan. At the bottom right, there are "Effacer" and "Calculer" buttons.

Questionnaire :

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance
Âge : Date de Naissance : A M J

2. Sexe Masculin Féminin

3. Poids (kg)

4. taille (cm)

5. Fracture Précédente Non Oui

6. Parent fracture de la hanche Non Oui

7. Actuellement Fumeur Non Oui

8. Glucocorticoïdes Non Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde Non Oui

10. Ostéoporose secondaire Non Oui

11. Alcool 3 unités ou plus par jour Non Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm²)
Choisissez DXA

Effacer Calculer

Figure 8 : Le score FRAX

Source internet : <https://www.bluegyn.com>

I-4-5- Trabecular bone score (TBS)

Malgré la prise en compte de la DMO, des marqueurs biologiques et des facteurs cliniques de risque de fracture, de nombreux patients à risque ne sont pas détectés et de nombreuses fractures ne sont pas expliquées. La DMO ne fournit pas d'information sur la qualité osseuse (la microarchitecture), qui est un paramètre important dans les propriétés de l'os.

La perte de masse osseuse s'accompagne souvent d'une détérioration de l'architecture osseuse, traduite par une diminution du nombre des travées d'os spongieux par amincissement, un accroissement des distances inter trabéculaires, et également une perte de connectivité du réseau trabéculaire ,ceci peut être détecté par un autre outil qui est le **TBS** (Trabecular bone score),ce dernier est fortement corrélé au nombre de travées et à leur connectivité et négativement à l'espace séparant deux travées [43,44]. Il est calculé par le logiciel TBS iNsight®, installé directement sur les ostéodensitomètres, à partir de l'examen DMO du rachis.

La mesure du TBS consiste à appliquer un traitement informatique à une image 2D de densitométrie, basé sur la quantification des variations locales de niveaux de gris. Cette quantification est exprimée par le paramètre TBS, calculé comme la pente à l'origine du variogramme expérimental. [45]. Cette analyse des niveaux de gris est basée sur les constats suivants :

- Une structure osseuse ayant une architecture trabéculaire dense (figure 9a) donne une grande quantité de variations de niveaux de gris de faible amplitude induisant une forte pente à l'origine du variogramme et donc une forte valeur de TBS.
- Par contre une structure osseuse ayant une architecture trabéculaire trouée (figure 9b) donne une faible quantité de variations de niveaux de gris mais de forte amplitude induisant une faible pente à l'origine du variogramme et donc une faible valeur de TBS.

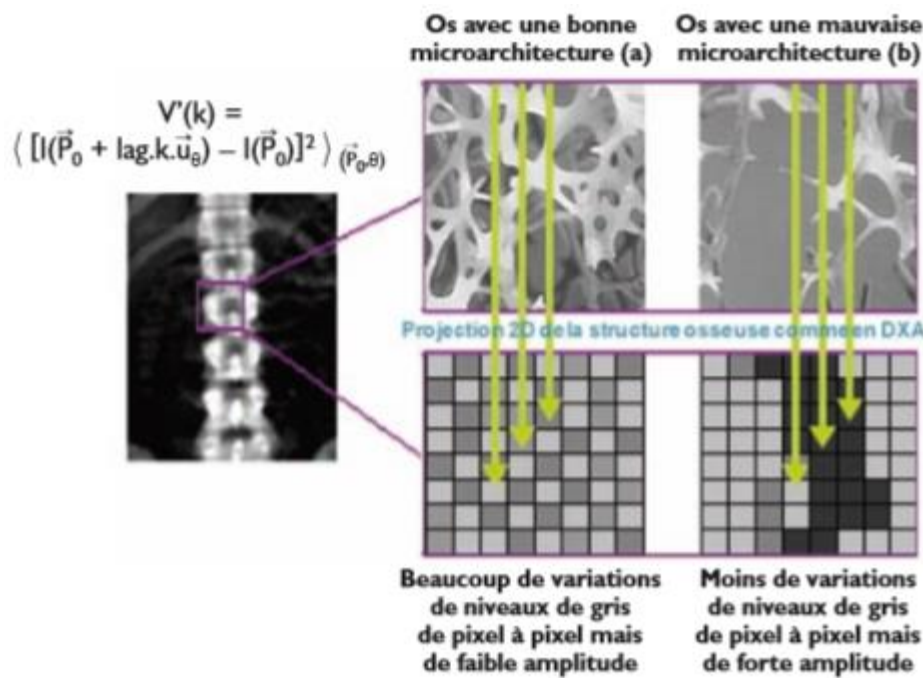


Fig 9a : Os avec une bonne microarchitecture

Fig 9b : Os avec une mauvaise microarchitecture

Source internet : <https://www.revmed.ch>

L'interprétation du TBS se fait selon le tableau suivant :

Tableau 1 : Qualité du TBS selon les valeurs

Valeur TBS	Classification
≤ 1.200	Altération de la texture osseuse
$1.200 < \text{TBS} < 1.350$	Texture osseuse partiellement altérée
≥ 1.350	Texture osseuse normale

Le TBS est le reflet de l'état de la microarchitecture osseuse [43,46]. Il est réversible, quantitatif et donne une information indépendante de la DMO [46]. C'est un facteur de risque de fracture ostéoporotique. Des valeurs basses du TBS lombaire sont associées aux fractures vertébrales, du fémur, et les autres fractures ostéoporotiques chez les femmes ménopausées [44, 47-55], et même une étude américaine chez 521 hommes âgés de plus de 40 ans a montré la forte corrélation du TBS aux fractures chez l'homme [56].

I-5- LES TRAITEMENTS DE L'OSTEOPOROSE

Le traitement a pour but d'éviter les fractures

I-5-1- Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)

Il réduit l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales (- 30 % dans l'étude WHI). Le THS a d'autres actions bénéfiques : amélioration des bouffées de chaleur et action trophique cutanéomuqueuse. En revanche, il majore le risque thrombo-embolique et augmente le risque de cancer du sein. Cet effet négatif (risque du cancer du sein) dépend de la voie d'administration et des produits administrés.

Les contre-indications absolues sont les antécédants de cancer du sein, les antécédants thrombo-emboliques et les néoplasies de l'endomètre.

I-5-2- Les SERMs (Specific Estradiol Receptor Modulator)

Ils peuvent représenter une alternative au THS. Le Raloxifène 60 mg/jour en 1 prise. Cette molécule a été développée pour conserver les actions bénéfiques des oestrogènes sur l'os, sur le métabolisme lipidique et écarter les effets néfastes sur le tissu mammaire et les récepteurs utérins. Les SERMs n'ont pas d'action sur les manifestations climatériques et le risque thrombo-embolique est identique à celui des oestrogènes. Ils réduisent de 30 % le risque de fractures vertébrales sans réduire les fractures périphériques. Il diminue de 50 % l'incidence du cancer du sein.

I-5-3- Les bisphosphonates

Plusieurs molécules sont disponibles.

- **Alendronate** ; cp à 70 mg : 1 cp par semaine, diminue de près de 50 % le risque de fracture vertébrale et du col fémoral. Il est contre indiqué chez l'insuffisant rénal et les sujets atteints de pathologies oesophagiennes retardant le transit. Parmi les effets indésirables (les oesophagites et les ulcérations oesophagiennes).

- **Risédrionate** : mieux toléré sur le plan digestif. (35 mg/semaine)

- **Ibandronate** : est administré à la dose de 150 mg une fois par mois. Il réduit de 62 % le risque de fracture vertébrale mais l'effet sur les fractures périphériques n'est pas démontré.

En pratique : Ces médicaments sont associés au calcium (1 gr/j) et à des doses physiologiques de vitamines D dès que les apports alimentaires sont inférieurs à 1g/J.

Les bisphosphonates doivent être pris à distance des repas pour être absorbés. En raison de leur toxicité digestive potentielle doivent être pris avec 1 verre d'eau, sans que le malade ne se couche après la prise.

I-5-4- La Parathormone (PTH) 1-34 ou Téréparatide

Administrée par injection sous-cutanée, la PTH stimule la formation. Avec une action bénéfique sur l'architecture osseuse.

Le gain densitométrique est de l'ordre de 10 % par an au rachis. La PTH prévient les fractures vertébrales et périphériques. L'efficacité est peut-être supérieure à celle des autres molécules (- 65% pour les fractures vertébrales, - 53 % pour les fractures du col).

Les effets secondaires sont des céphalées, des nausées, des hypotensions orthostatiques. Une hypercalcémie asymptomatique transitoire survient dans 20% des cas dans les heures qui suivent l'injection.

S'administre à la dose de 20 micro-grammes par jour, par voie sous cutanée. La durée de traitement est, au maximum, de 24 mois.

Les contre-indications sont : maladie de Paget, antécédents de radiothérapie, hypercalcémie.

I-5-5- Le Ranélate de Strontium

Il réduit de 41 % l'incidence des fractures vertébrales et de 36 % l'incidence des fractures du col chez des malades de plus de 74 ans. Les effets secondaires sont rares et bénins (diarrhée). L'augmentation du nombre de phlébites par rapport au groupe placebo le contre indique en cas d'antécédents thrombo emboliques graves. Pour une meilleure absorption, il doit être pris 2 heures avant ou après les repas à la dose de 2g par jour.

I-5-6- Calcium et vitamine D

Calcium et vitamine D ne sont pas des traitements de l'ostéoporose. Administrés isolément ils n'ont démontré d'efficacité, sur la prévention des fractures du col du fémur, que dans une population de femmes de plus de 80 ans en institution.

Ils doivent être associés aux traitements de l'ostéoporose si les apports alimentaires sont déficients. Il faut donner 1g de Calcium par jour et 800 UI de Vitamine D3.

I-5-7- Denosumab

Anticorps entièrement humain, inhibiteur de la résorption ostéoclastique, par son action anti- Rank ligand, il est dosé à 60 mg, on donne une injection en sous cutané tous les six mois.

II- LE DIABETE TYPE 2

II-1- DEFINITION

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le diabète comme étant un trouble métabolique d'étiologies multiples, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines dues à des désordres dans la sécrétion et/ou l'action de l'insuline (insulino-résistance) [57,58].

Le diabète de type 2 (DT2) résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline produite par le pancréas. Elle entraîne au long terme des lésions et des dysfonctionnements des différents organes [57].

Sur le plan biologique, les critères proposés par la Société américaine de diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont [59] :

- une glycémie $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) après 8 heures de jeûne et vérifiée à deux reprises ;
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- ou une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (HGPO).

Des niveaux intermédiaires d'hyperglycémie (Glycémie à jeun entre 1,1 et 1,25 g/l, HGPO entre 1,4 et 1,99 g/l et HbA1c entre 5.7 et 6.4%) existent. C'est le stade de pré-diabète avec un risque élevé de progresser vers le diabète de type 2 [59].

L'OMS recommande de ne pas exclure un diabète diagnostiqué au moyen du test au glucose pour des valeurs d'HbA1c < 6.4 %, car le dosage de l'HbA1c peut être influencé par certains facteurs analytiques ou physiologiques [60].

II-2- CLASSIFICATION

Le diabète est marqué par divers troubles métaboliques dont la caractéristique principale est l'hyperglycémie. A partir de 1997, la Société Américaine de Diabétologie (ADA) a publié ses recommandations relatives à un nouveau schéma de classification pour le diabète [61].

Cette classification répartit le diabète selon l'étiologie. Elle a écarté les notions d'insulinodépendant et de non insulino-dépendant (tableau 2).

Tableau 2 : Classification étiologique du diabète et niveau de désordre glycémique [62,63].

Stade clinique	Type	Glycémie normale	Hyperglycémie		Distri-bution (%)		
		Régulation normale du glucose	Prédiabète	Diabète sucré			
			Altération de la tolérance au glucose Ou altération de la glycémie à jeun	Besoin en insuline non exprimé	Insuline pour contrôle	Besoin en insuline exigé pour la survie	
Type 1 (<i>autoimmune ou idiopathique</i>)		—	—	—	—	—	5
Type 2 (<i>insulinorésistance et/ou défaut de sécrétion insuline</i>)		—	—	—	—	—	90*
Autres types spécifiques		—	—	—	—	—	2,5
Diabète gestationnelles		—	—	—	—	—	2,5

* : dont 27 % sont traités par insuline (moyenne calculée sur l'Allemagne, l'Espagne, les Etats unis, l'Italie, le Japon, le Royaume-Uni)

II-3- EPIDEMIOLOGIE

II-3-1- Prévalence du diabète

Dans son dernier rapport intitulé : Diabètes Atlas 2015 Edition 7, la FID a estimé que 415 millions d'individus vivent avec le diabète dans le monde, ce qui représente 8,8 % de la population adulte âgée de 20 à 79 ans.

Ces chiffres atteindraient 642 millions (10 %) en 2040, soit 227 millions de diabétiques en plus.

En 2015, 6,7 % de la population adulte (318 millions) avtaient un pré-diabète avec un risque élevé de développer un diabète de type 2.

Il est prévu que 482 millions d'individus, soit 7,8 % de la population mondiale, seraient atteints par l'intolérance au glucose dans les 25 ans à venir. En considérant les différentes classes d'âge, celle de 20-39 ans comporte près d'un tiers (29,8%) des personnes concernées par l'intolérance au glucose [64].

En Algérie, une enquête réalisée en 1990 par l'Institut national de santé publique algérien (INSP), montre que le diabète occupe la quatrième place des maladies non

transmissibles, sa prévalence a été estimée à 8,2 % [65] et 8,78% selon l'enquête TAHINA [66].

Une étude dans la région de Tlemcen (Ouest algérien) sur un échantillon de 7656 individus a révélé une prévalence du diabète de type 2 de 10,5 % [67].

Selon la dernière enquête du ministère de la santé, qui rentre dans le cadre de l'approche STEPwise de l'OMS, la prévalence du diabète est passée en 2017 à 14,4% chez la population âgée de 18 à 69ans, et dans la population âgée de 35 ans et plus, un diabétique sur deux est méconnu [68].

II-3-2- Mortalité chez les diabétiques

Le diabète et ses complications sont des causes majeures de mortalité précoce dans le monde. Les maladies cardiovasculaires sont une des causes principales de décès chez les personnes atteintes de diabète [64].

Dans son approche visant à estimer le nombre de décès imputés au diabète, la FID a rapporté 5 millions de décès durant l'année 2015 (soit 14,5 % du nombre total de décès) contre 5,1 millions rapportés pour 2013 (8,4 %) [64].

II-4- STRATEGIE DE DIAGNOSTIC

II-4-1- Dosage du glucose sanguin

Le dosage glycémique se caractérise par sa fiabilité, sa reproductibilité, sa facilité de réalisation et son coût modéré.

La constatation d'une élévation de la glycémie à jeun impose la réalisation d'un deuxième dosage pour confirmer ce résultat et éliminer une éventuelle erreur de mesure.

II-4-2- Hyperglycémie provoquée par voie orale : HGPO

Pour réaliser le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), le patient prend 75g de glucose dilué dans 200 à 300 ml d'eau en 5 minutes.

La glycémie est mesurée toutes les demi heures pendant 2 heures. L'interprétation des résultats prend en considération essentiellement les valeurs de la glycémie trouvées à l'état initial et celles trouvées après 2 heures [69].

II-4-3- HbA1c "hémoglobine glyquée"

L'hémoglobine glyquée regroupe toutes les formes d'hémoglobines comportant des valines et/ou des lysines glyquées par le glucose, le fructose, le glucose 6-phosphate et/ou le fructose 1,6 diphosphate.

Pour le diagnostic et la surveillance du diabète de type 2, c'est l'HbA1c qui est recommandée. Il s'agit d'une forme moléculaire bien spécifique, caractérisée par des hémoglobines sur lesquelles les radicaux NH₂ de la valine terminale localisée au niveau de la chaîne β, sont fixées et de façon irréversible des molécules de glucose [70-73].

II-5- EVOLUTION DU DIABETE DE TYPE 2

Le diabète de type de type 2 entraîne silencieusement des complications dégénératives micro-angiopathiques et macro-angiopathiques.

Ces complications et plus particulièrement dans les pays pauvres sont responsables de l'augmentation de la morbidité et la mortalité [74].

II-5-1- Complications aiguës du diabète de type 2

Tout diabétique de type 2 sont exposés à des désordres métaboliques constituant souvent une urgence thérapeutique l'hospitalisation devient indispensable [75]. Certaines de ces complications sont en rapport direct avec la maladie comme l'acidocétose et le coma hyperosmolaire.

Les malades sont aussi exposés aux risques d'hypoglycémies et à l'acidose lactique qui peuvent êtres dûs aux traitements pharmacologiques [76].

II-5-2- Complications chroniques du diabète de type 2

II-5-2-1- Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale. Environ 15% des diabétiques de type 2 développent une insuffisance rénale après 10 à 25 ans d'évolution pouvant altérer ainsi le métabolisme de la vitamine D avec toutes ses complications osseuses. Lorsque la fonction rénale est perdue, la dialyse ou la transplantation rénale peuvent être indiquées [77].

II-5-2-2- Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est caractérisée par des lésions des petits vaisseaux qui irriguent la rétine. C'est la première cause de de cécité chez les diabétiques de moins de 60 ans. Le risque croît avec l'évolution du diabète [77]. Globalement, 2% des diabétiques deviennent aveugles [78].

Le mauvais contrôle de la glycémie contribue à la sévérité de cette complication. Le contrôle ophtalmologique doit être au moins annuel, selon les recommandations, pour pouvoir adapter la prise en charge [79].

II-5-2-3- Neuropathie diabétique

L'hyperglycémie chronique altère le fonctionnement du système nerveux. Elle atteint les grandes fibres myélinisées de type A α et β (responsable de la sensibilité proprioceptive et vibratoire) et aussi les petites fibres A α et β (responsables de la sensibilité thermo-algésique) [80].

La neuropathie augmente la probabilité d'infection et empêche la cicatrisation des plaies qui peuvent générer des ulcères difficiles à traiter. Selon l'OMS [81], Le risque d'amputation est dix fois plus élevé chez les diabétiques [77]. Plus de la moitié des amputations localisées au niveau des membres inférieurs sont la conséquence des ulcérations liée au diabète [82].

II-5-2-4- Complications vasculaires coronariennes

Le risque de développer une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque est plus élevé chez les diabétiques. Environ deux tiers des personnes atteintes de diabète de type 2 meurent de maladies cardiaques ou d'un AVC [83].

Le risque relatif pour les diabétiques de développer une complication coronarienne est de 2 à 4. Ce risque est plus élevé chez les femmes [84].

II-5-2-5- Complications vasculaires cérébrales

Le risque de développer un AVC est d'autant plus élevé que le diabète est mal contrôlé et ancien [85].

II-5-2-6- Complications vasculaires périphériques

Les diabétiques ont un risque accru de développer une maladie vasculaire périphérique [85-87]. Les artères durcissent et se rétrécissent au niveau des jambes, des pieds et des orteils. La circulation sanguine se réduit, avec risque d'ischémie. Le risque relatif pour l'artérite des membres inférieurs est entre 5 et 10 avec une prédisposition masculine prédominante [88].

II-5-2-7- Complications ostéo articulaires

Sont fréquentes et polymorphes [89].

Elles comportent plusieurs entités :

- Complications péri ou abarticulaires, souvent directement liées à l'hyperglycémie chronique, donc à l'ancienneté et au mauvais équilibre du diabète.
- Les complications ostéo-articulaires dont l'ostéo-arthropathie nerveuse.

- Les complications osseuses métaboliques et particulièrement l'ostéoporose avec son risque de fracture qui représente l'objet principal de notre travail.

II-6- Traitement du diabète type 2

1- les règles hygiéno-diététiques :

1. Intérêt de l'exercice physique régulier :

- Diminue l'incidence du diabète de type 2 dans une population à risque.
- Améliore l'insulinorésistance et les paramètres métaboliques.

2. Type d'exercice physique :

- Privilégier les activités d'endurance : marche, cyclisme, natation, golf, jogging, ski de fond...

3. Alimentation :

- Régime diabétique hypocalorique (en cas d'excès pondéral), équilibré, sans sucres d'absorption rapide.
- Objectifs : perte de 5 à 10 % du poids au diagnostic de la maladie en cas de surcharge pondérale.

2 - Les traitement médicamenteux

1. Antidiabétiques oraux

Insulino-sensibilisateurs

- Biguanides : réduction de l'insulino- résistance surtout au niveau hépatique
- Glitazones : agonistes des récepteurs nucléaires PP AR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ) : diminution de l'insulino résistance surtout au niveau adipocytaire et indirectement musculaire.

Insulino-sécréteurs

- Sulfamides : stimulent l'insulino-sécrétion.
- Glinides stimulent l'insulino secretion, durée d'action courte couvre le repas.

Inhibiteurs de l'alpha glucosidases :

Empêchent l'hydrolyse des glucides complexes (amidon).

Retardent l'absorption du glucose.

Atténuent le pic post prandial.

2. L'Insulinothérapie

- En cas de signes d'insulinorequérance (amaigrissement, asthénie, amyotrophie),
- En cas d'échec du traitement oral
- Lorsque l'HbA1c reste supérieure à 8 % malgré un traitement oral maximal, et lorsque la diététique, l'activité physique ne sont pas possibles.

Nouveaux médicaments Incrétines

- ✓ Incrétinomimétiques.
 - GLP1 (glucagon like peptide-1) stimulent la sécrétion d'insuline et inhibe celle du glucagon.
 - Diminuent la glycémie post-prandiale.
 - Pas d'hypoglycémie
 - Perte de poids.
- ✓ Inhibiteurs de la DPP4 (dipeptidyl peptidase-4)
 - Même effets mais moins puissants, neutre sur le poids.

III- RELATION ENTRE LE DIABETE ET L'OS

III-1- RAPPEL SUR LE METABOLISME OSSEUX

III-1-1- ORGANISATION DU TISSU OSSEUX

III-1-1-1- Organisation structurale

III-1-1-1-1- Structure primaire

Os lamellaire

Il est constitué de lamelles, de 3 à 7 microns d'épaisseur, parallèles entre elles. Il renferme des ostéocytes ovoïdes, réguliers, dont le grand axe est parallèle aux lamelles

Os tissé ou fibreux

Il est caractérisé par une trame collagénique peu ordonnée et irrégulièrement minéralisée. Les fibres de collagène y sont de calibre inégal et les ostéocytes volumineux et nombreux. Il est synthétisé rapidement et il est mécaniquement peu résistant. C'est le seul type de tissu osseux qui se forme de novo sans matrice préalable [90]. Il est caractéristique de l'os fœtal, au fur et à mesure de la maturation des pièces osseuses il est remplacé par l'os lamellaire.

III-1-1-1-2- Structure secondaire

Le tissu osseux est constitué de la juxtaposition d'unités de base appelées ostéons centrées sur des vaisseaux sanguins associés à des fibres nerveuses dont la forme dépend du type d'os auxquels elles appartiennent (cortical ou spongieux).

III-1-1-2- Organisation architecturale

III-1-1-2-1- Os cortical

Il représente environ 80% du squelette et constitue la paroi externe de toutes les pièces osseuses et les diaphyses des os longs [91] (Figure 10). Ses ostéons sont cylindriques (200 à 300 µm de diamètre) [90] et centrés par un canal de Havers. Ils sont reliés par des canaux transversaux de Volkmann.

La résistance de l'os cortical dépend de plusieurs paramètres : extrinsèques (direction et vitesse d'application des contraintes exercées) ou intrinsèques (géométrie de la pièce osseuse et propriétés de la matrice minéralisée).

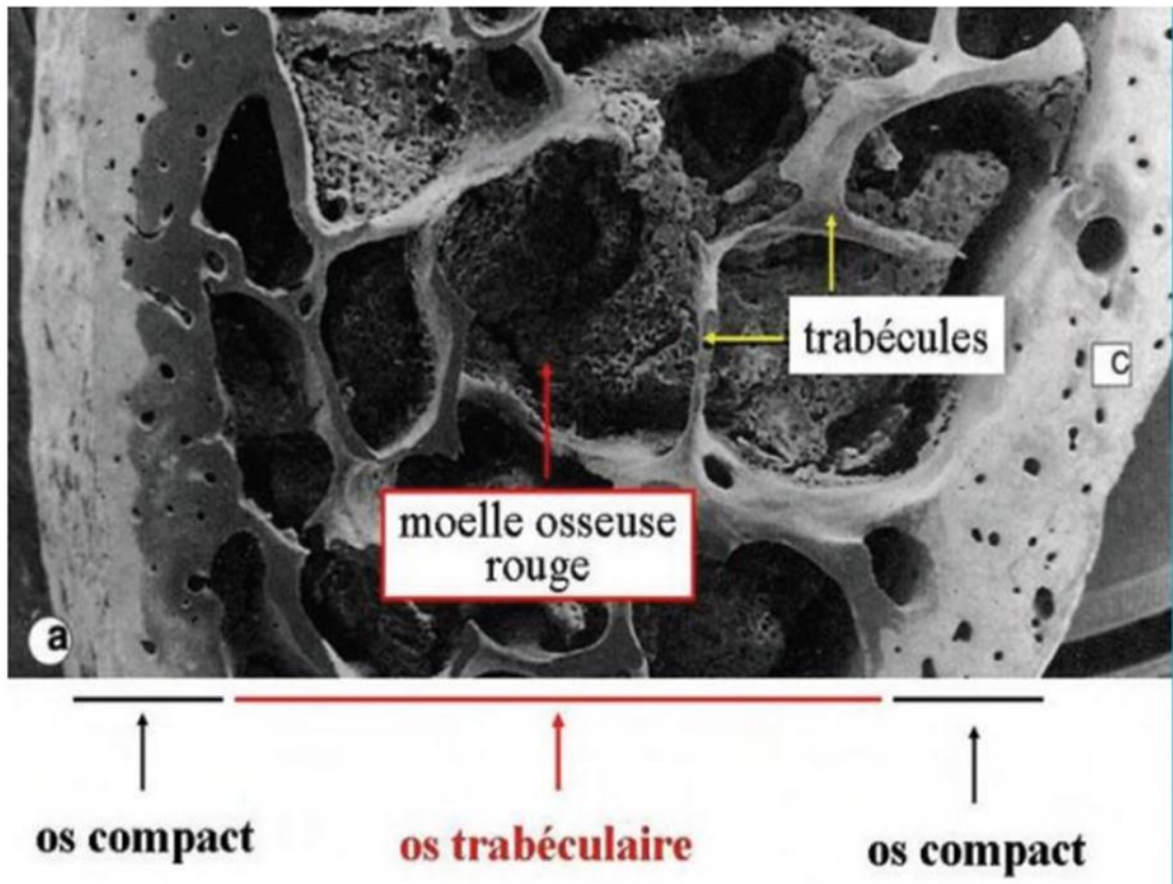


Figure 10 : Organisation architecturale du tissu osseux.

Source internet : dumas.ccsd.cnrs.fr

III-1-1-2-2- Os trabéculaire

Représente 20% du squelette adulte (Figure 10). Il est constitué de travées en forme de plaques ou de colonnes reliées entre elles et entourées par du tissu adipeux et hématopoïétique richement vascularisé.

L'unité de base est un héli-ostéon en forme de croissant ouvert sur la moelle. Il représente une surface d'échange considérable avec les liquides interstitiels, avec un renouvellement plus rapide que celui de l'os cortical, jouant ainsi un rôle majeur dans l'équilibre phosphocalcique. Il participe d'autre part à la résistance aux contraintes mécaniques, notamment en compression, des épiphyses et des métaphyses des os longs et des corps vertébraux qu'il compose principalement.

III-1-2- Composition du tissu osseux

Le tissu osseux est un tissu conjonctif hautement spécialisé composé d'une substance organique minéralisée. Il comprend une matrice osseuse, constituée d'une fraction organique et d'une fraction minérale, qui confère à l'os sa dureté et sa résistance, ainsi que des cellules osseuses des lignées ostéoblastiques et ostéoclastiques.

III-1-2-1- La matrice osseuse

C'est l'ostéoblaste qui synthétise la matrice osseuse et régule sa minéralisation [92].

La fraction organique de cette matrice est composée de collagène de type I auquel est liée la fraction minérale constituée essentiellement de cristaux d'hydroxyapatite de calcium.

III-1-2-1-1- Les fibres de collagène

Le collagène représente 90% de la matrice organique. C'est une glycoprotéine fibreuse, rigide, formant une triple hélice (2 chaînes $\alpha 1$ et une chaîne $\alpha 2$), riche en proline et hydroxyproline. Le déploiement des fibres de collagène dans l'espace extracellulaire s'accompagne d'un arrangement spatial spécifique et du clivage des peptides d'extension au niveau des extrémités amino et carboxy-terminales, ainsi que de la formation de pontages.

Les fibres de collagène formées sont associées à des protéines non collagéniques secrétées par les ostéoblastes ainsi qu'à des protéines plasmatiques et des facteurs de croissance. Cette matrice nouvellement formée, appelée tissu ostéoïde, est minéralisée dans un second temps.

III-1-2-1-2- Les protéines non collagéniques (PNC)

Elles ne constituent que 10% du tissu organique de l'os et 2% du poids total de l'os. Elles sont classées en trois groupes

- **Les PNC osseuses proprement dites**, les plus importantes en quantité, elles font partie intégrante de la matrice osseuse. Certaines sont spécifiques du tissu osseux comme l'ostéocalcine qui est un indice de la formation osseuse.

- **Les protéines plasmatiques**, synthétisées dans d'autres organes et qui s'accumulent dans l'os à partir du plasma et des liquides interstitiels. L' $\alpha 2$ -HS glycoprotéine et l'albumine sont les plus répandues de ces protéines.

- **Les facteurs de croissance**, comme le TGF- β ou certains analogues des Insulin-Like-Growth factors (IGFs).

Les PNC interviennent aussi dans de nombreux processus : la minéralisation, chimiotactisme cellulaire, phénomènes de couplage entre résorption et formation osseuses, etc...

Ostéocalcine

La synthèse de cette protéine, spécifique du tissu osseux, dépend de la vitamine K, qui est un cofacteur de la c-glutamyl carboxylase. Cette enzyme catalyse la carboxylation

des résidus d'acide glutamique (Gla) sur de nombreuses protéines dont l'ostéocalcine, ce qui lui confère une affinité particulière pour l'hydroxyapatite de calcium. In vitro, l'hormone parathyroïdienne (PTH), la prostaglandine E2 et l'insuline sont sans effet sur sa synthèse, alors que les corticoïdes ont un effet inhibiteur [93] tandis que la vitamine D a un puissant effet inducteur [94]. La délétion génique (KO) de l'ostéocalcine induit, chez la souris adulte, une augmentation de la formation ostéoblastique [95]. Elle a également un rôle dans la régulation locale du métabolisme osseux. L'ostéocalcine a des propriétés chimiotactiques pour les monocytes, qui sont des précurseurs des ostéoclastes [96].

III-1-2-1-3- La fraction minérale

La minéralisation nécessite des concentrations adéquates en minéraux et l'existence de sites de nucléation localisés au niveau de zones particulières des fibres de collagène de type I, permettant la formation des cristaux d'hydroxyapatite. Parmi les enzymes associées à la différenciation ostéoblastique, la phosphatase alcaline est responsable du clivage des liaisons organophosphates qui libère le phosphate inorganique dans le milieu. Elle participe au processus de minéralisation. Elle est localisée dans la membrane plasmique des ostéoblastes et son site actif est accessible à partir de la surface extracellulaire. Cette enzyme est également libérée dans la circulation sanguine et l'augmentation de sa concentration sérique est un marqueur de l'activité ostéoblastique.

III-1-2-2- Les cellules osseuses

Les cellules osseuses ont pour origine la moelle qui produit deux grands groupes de cellules souches :

- **Les cellules souches de la lignée hématopoïétique** qui vont donner les cellules sanguines et immunitaires dont la lignée monocyte-macrophage à l'origine des ostéoclastes.

- **Les cellules souches mésenchymateuses ou stromales** qui sont à l'origine des fibroblastes, des adipocytes, des cellules endothéliales et de la lignée ostéoformatrice (ostéoblastes et chondroblastes) [97].

III-1-2-2-1- La lignée ostéoclastique

La lignée ostéoclastique dérive de précurseurs circulants, apparentés à la lignée monocyttaire, qui colonisent la moelle osseuse, et se différencient au contact des cellules stromales pré-ostéoblastiques. Les pré-ostéoclastes mononucléés fusionnent pour former des ostéoclastes matures multi nucléés [98].

L'ostéoclaste mature est une cellule géante multinucléée (100 µm de diamètre en moyenne). Elle est caractérisée par la présence de phosphatase acide tartrate résistante (TRAcP) contenue dans ses nombreux lysosomes, de récepteurs de la calcitonine et par sa capacité à résorber la matrice osseuse minéralisée. Le pôle basal présente une membrane plissée appelée bordure en brosse au contact de laquelle la matrice est résorbée. La résorption débute par l'adhérence de l'ostéoclaste sur la travée osseuse avec constitution d'une poche hermétique entre membrane plissée et os dans laquelle l'ostéoclaste relargue en particulier des ions H⁺ grâce à une pompe à protons. Il s'ensuit une dissolution de la phase minérale du tissu osseux, suivie d'une phase de digestion de la matrice collagénique sous l'effet d'enzymes lysosomiales telles que la cathepsine K et les métalloprotéinases matricielles libérées par exocytose. L'os résorbé laisse peu à peu la place à une lacune de résorption (ou lacune de Howship). Le pH acide de cette lacune favorise l'activité de ces enzymes. La durée de vie moyenne d'un ostéoclaste humain est de 2 semaines puis il entre en apoptose [64].

III-1-2-2-2- La lignée ostéoblastique

III-1-2-2-2-1- L'ostéoblaste

Les ostéoblastes sont caractérisés par une activité phosphatase alcaline importante. Leur fonction principale est de synthétiser la matrice ou tissu ostéoïde et de participer à sa minéralisation. Au fur et à mesure que la matrice est synthétisée et minéralisée, les ostéoblastes deviennent moins actifs et s'aplatissent. Certains ostéoblastes s'incorporent à l'ostéoïde et deviennent des ostéocytes. D'autres deviennent des cellules bordantes.

III-1-2-2-2-2- L'ostéocyte

Un dixième environ des ostéoblastes, après maturation deviennent des ostéocytes ? qui sont des cellules étoilées ayant de nombreux prolongements cytoplasmiques permettent de relier les ostéocytes entre eux et aux cellules de la surface (ostéoblastes et cellules bordantes), ce qui assure la transmission d'informations chimiques et mécaniques [100,101].

Ces cellules sont également capables de synthétiser certaines molécules en réponse à des stimuli mécaniques [102] et de jouer un rôle dans les échanges calciques entre le tissu osseux et le sang. Les ostéocytes expriment sclérostine, puissant agent inhibiteur de la formation osseuse [103].

III-1-2-2-3- Les cellules bordantes

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes devenus progressivement aplatis pour former une couche cellulaire attachée et alignée le long de surfaces osseuses inactives. Elles participeraient au réseau de communications intercellulaires. Elles pourraient

également constituer une barrière fonctionnelle entre la moelle osseuse et l'os calcifié. Elles seraient également une source de cellules ostéoblastiques de réserve capables de se transformer en cellules ostéogéniques sous l'action de certains stimuli comme la PTH [104].

Enfin, elles joueraient un rôle important dans la modulation de l'activité ostéoclastique en libérant des substances chimiotactiques reconnues par les précurseurs ostéoclastiques.

III-1-3- Le remodelage osseux

Le remodelage osseux assure trois fonctions. Il permet la régulation de l'équilibre minéral (homéostasie phosphocalcique), l'adaptation du squelette à son environnement mécanique, ce qui réduit le risque de fractures et le renouvellement tissulaire [105].

Il résulte de l'activité de multiples entités appelées BMU (Basal Multi cellular Unit), au sein desquelles agissent de manière séquentielle et couplée les ostéoclastes qui résorbent l'os ancien puis les ostéoblastes qui synthétisent une matrice ostéoïde qui se minéralise par la suite. Les BMU sont plus importantes dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical ; ce qui fait que l'os trabéculaire se renouvelle 5 à 8 fois plus vite que l'os cortical.

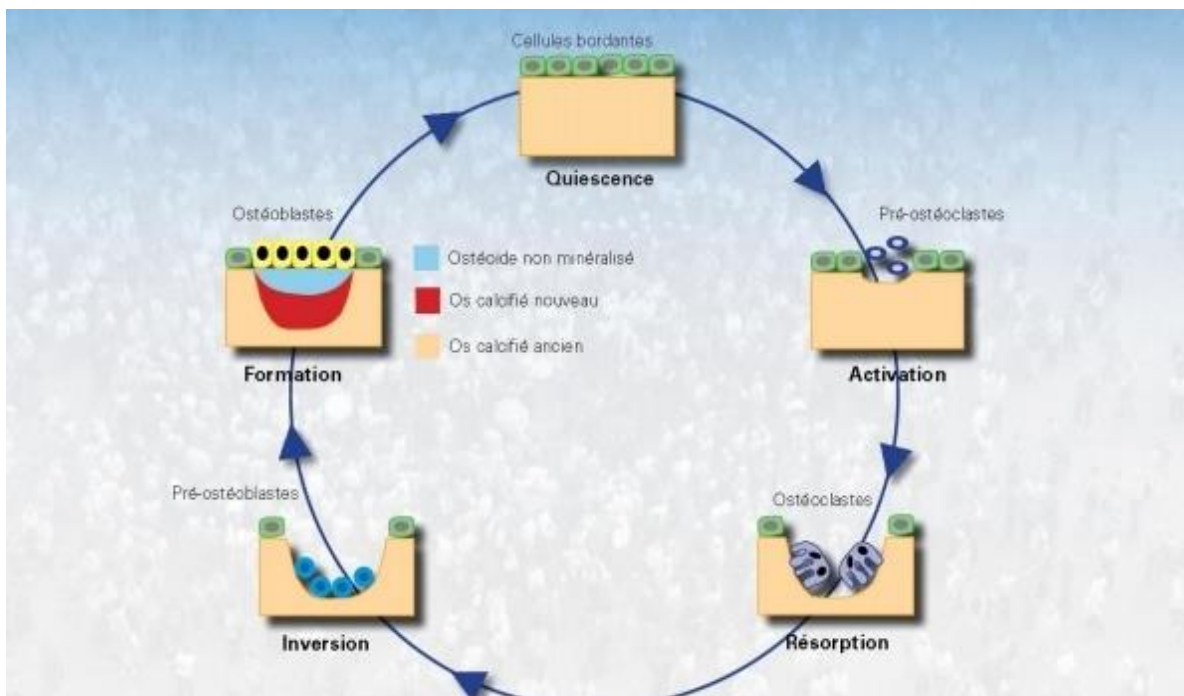


Figure 11 : Les différentes phases du cycle de remodelage osseux

Source internet : dumas.ccsd.cnrs.fr

Dans un BMU, le remodelage commence par l'activation des cellules bordantes (Figure 11), et se déroule comme suit :

La phase d'activation Les cellules bordantes dégradent la couche collagénique sous-jacente et attirent les préostéoclastes, par chimiotactisme, sur la zone osseuse siège de remodelage.

La phase de résorption du minéral osseux et de la matrice organique : les préostéoclastes fusionnent pour devenir des ostéoclastes actifs et adhérents à la surface osseuse.

La phase d'inversion correspond au remplacement des ostéoclastes par des cellules mononuclées de type macrophagiques. Elles seraient responsables de la préparation au comblement de la lacune avec le dépôt de la ligne cémentante au fond de celle-ci.

La phase de formation : caractérisée par le recrutement des ostéoblastes qui comblent les lacunes en apposant une nouvelle matrice organique qui est le tissu ostéoïde minéralisé par la suite.

La phase de quiescence : Cette étape correspond à une accumulation de minéral dans la matrice indépendamment des cellules osseuses, ce qui joue un rôle fondamental dans la résistance mécanique des os [106].

Le renouvellement osseux est influencé par des facteurs exogènes et endogènes dont les plus importants sont des facteurs hormonaux et locaux en plus des contraintes mécaniques.

III-1-2- Les facteurs locaux contrôlant le remodelage

Ces facteurs sont essentiellement produits par les ostéoblastes et les cellules du microenvironnement osseux.

III-1-2-1- Le système RANK-L/OPG

Les ostéoblastes sont nécessaires à la différenciation des ostéoclastes. Le système RANK-L/OPG, qui est le médiateur de la communication entre ostéoblastes et ostéoclastes, exerce un rôle fondamental dans le contrôle de l'ostéoclastogénèse.

RANK-ligand est une cytokine "TNF-related" transmembranaire avec un court domaine N-terminal intra cytoplasmique et une longue portion extra cytoplasmique C-terminale. Le domaine extra cytoplasmique de RANKL est capable de reconnaître de manière sélective des cellules pro génitrices hématopoïétiques engagées dans la différenciation ostéoclastique sous l'influence de M-CSF [107]. RANKL est capable d'activer le récepteur RANK (Receptor Activating NF Kappa B) exprimé par les

cellules de la lignée ostéoclastique et d'agir de manière multiple sur l'activité ostéoclastique [108].

RANKL est nécessaire pour stimuler la différenciation des pré-ostéoclastes en cellules matures et pour maintenir leur niveau d'activité et prolonger leur durée de vie en inhibant leur apoptose.

L'ostéoprotégérine (OPG) est une glycoprotéine produite en particulier par les ostéoblastes et aussi par d'autres cellules de la moelle osseuse. Elle ne possède pas de domaine transmembranaire et agit comme un récepteur soluble dans le milieu extracellulaire [109].

L'OPG agit comme un récepteur piège de RANKL dont il inhibe l'action. C'est le rapport entre le niveau d'expression de RANKL et de son récepteur OPG par les ostéoblastes, qui contrôle la résorption ostéoclastique [110]. Ainsi, les ostéoblastes contrôlent le niveau de stimulation des ostéoclastes. Le système RANKL/OPG a un rôle crucial dans la détermination de la masse osseuse [111].

III-1-2-2- Le Transforming Growth Factor β (TGF β)

Le TGF bêta constitue l'un des facteurs de croissance les plus abondant dans la matrice osseuse. Il est impliqué dans les phénomènes de cicatrisation, le TGF bêta 1 est un facteur chimiotactique qui recrute différents types cellulaires, notamment les précurseurs ostéoblastiques, aux sites de réparation et d'inflammation [112].

Il a également des effets inhibiteurs sur la résorption osseuse en inhibant la formation et l'activation des ostéoclastes. Il peut agir sur les précurseurs des ostéoclastes en inhibant leur prolifération et leur formation ou sur les ostéoclastes matures en induisant leur apoptose.

III-1-2-3- Les Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)

Les BMPs sont des protéines qui induisent la formation de cartilage et d'os, représentent presque un tiers de la famille des TGF- β dont la caractéristique commune est la présence d'un domaine conservé impliqué dans le repliement de la molécule [113,114].

Les BMPs sont traduites sous la forme de grandes pré-pro-protéines composées d'un peptide signal, d'un prodomaine, et d'un domaine actif. Après clivage du peptide signal, les pro-protéines se dimérisent. Les enzymes protéolytiques spécifiques clivent les pro-protéines dimérisées donnant naissance aux protéines biologiquement actives qui sont les dimères [115,116,117].

III-1-2-4- Les Insulin Growth Factors (IGFs)

L'os est une source très riche en IGFs. Les IFGs jouent un rôle important dans la formation du tissu osseux. L'IGF-1 a une action mitogène importante sur les chondrocytes et les ostéoblastes. Il stimule également la différenciation ostéoblastique en augmentant la transcription de collagène, d'ostéocalcine et la production de cytokines [118].

III-1-2-5- Les prostaglandines

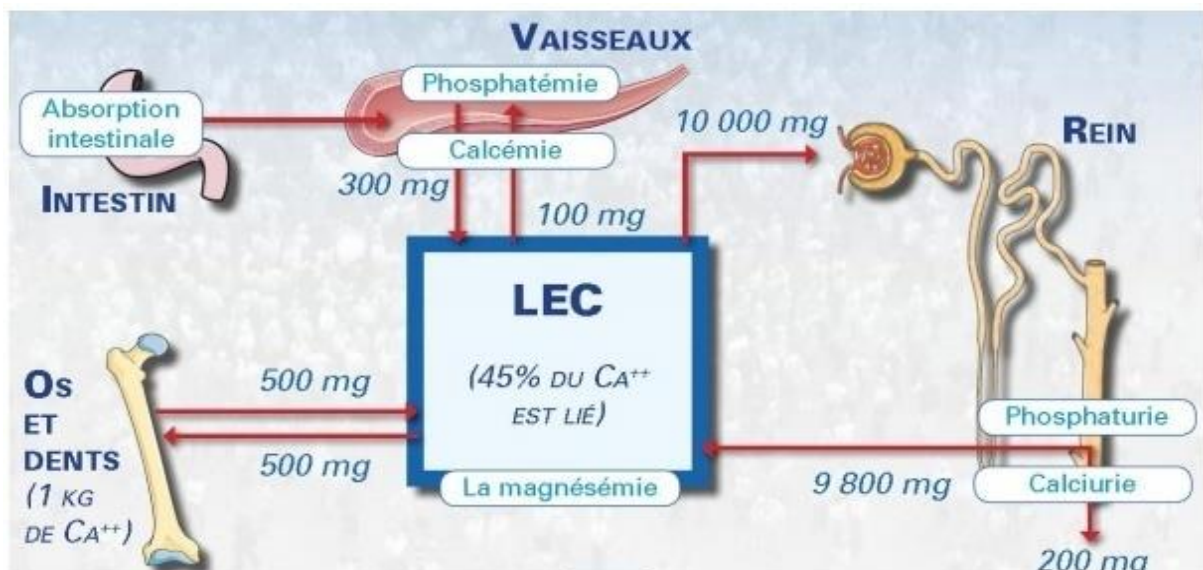
Les prostaglandines sont produites par les ostéoblastes. La PGE₂, principale prostaglandine synthétisée par les ostéoblastes stimule l'activité de résorption en augmentant la prolifération des précurseurs ostéoclastiques.

Les PGs augmentent également la fréquence d'activation des BMU, ce qui entraîne une élévation de la masse osseuse.

III-1-3- Les facteurs systémiques du contrôle du remodelage

III-1-3-1- Les hormones calciotropes

Les hormones calciotropes interviennent dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique en agissant sur trois organes : l'intestin, l'os et le rein (Figure 12). Les plus importantes sont la parathormone et la vitamine D active (1,25(OH)₂ D₃).



(LEC : liquides extracellulaires).

Figure 12 : Les principaux organes de l'homéostasie phosphocalcique

Source internet : dumas.ccsd.cnrs.fr

► La parathormone (PTH)

La PTH est au centre de la régulation du métabolisme osseux. Il s'agit d'une protéine de 84 acides aminés, synthétisée par les glandes parathyroïdes. Elle est activée par l'hypocalcémie et inhibée par l'hypercalcémie.

Elle stimule la résorption osseuse, induisant un flux de calcium de l'os vers le sang. Elle augmente la réabsorption tubulaire rénale du calcium et elle diminue la réabsorption tubulaire rénale du phosphore. Elle est hypercalcémiant et hypophosphorémiant.

La PTH agit par le biais d'un récepteur commun avec la PTHrP présent sur les ostéoblastes mais absent des ostéoclastes [119]. La PTH 1-84 est scindée en fragments N et C terminaux. Les fragments N-terminaux peuvent activer le récepteur de la PTH/PTHrP, alors que les fragments C-terminaux auraient une action inhibitrice via des récepteurs spécifiques [120].

Les effets de la PTH sont dépendant de la dose [121] et du mode d'administration, continu ou intermittent [122].

Elle exerce ainsi un effet anabolisant sur le tissu osseux si elle est administrée de façon intermittente. Par contre, lorsqu'elle est administrée de façon continue elle est catabolisante.

La PTH peut avoir des effets indirects sur l'os en induisant la synthèse de nombreux facteurs locaux comme l'interleukine 6 ou les IGFs, et module l'activité du TGF bêta en stimulant son interaction avec son récepteur [123].

La PTH est aussi le principal stimulateur de la synthèse rénale du calcitriol à partir du 25(OH) D3 circulant en activant de la 1α -hydroxylase rénale.

► La vitamine D

La vitamine D est d'origine cutanée ou alimentaire (Figure 13). La vitamine D active est le $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ ou calcitriol ; qui résulte de l'action d'une 25-hydroxylase hépatique et d'une 1α -hydroxylase rénale.

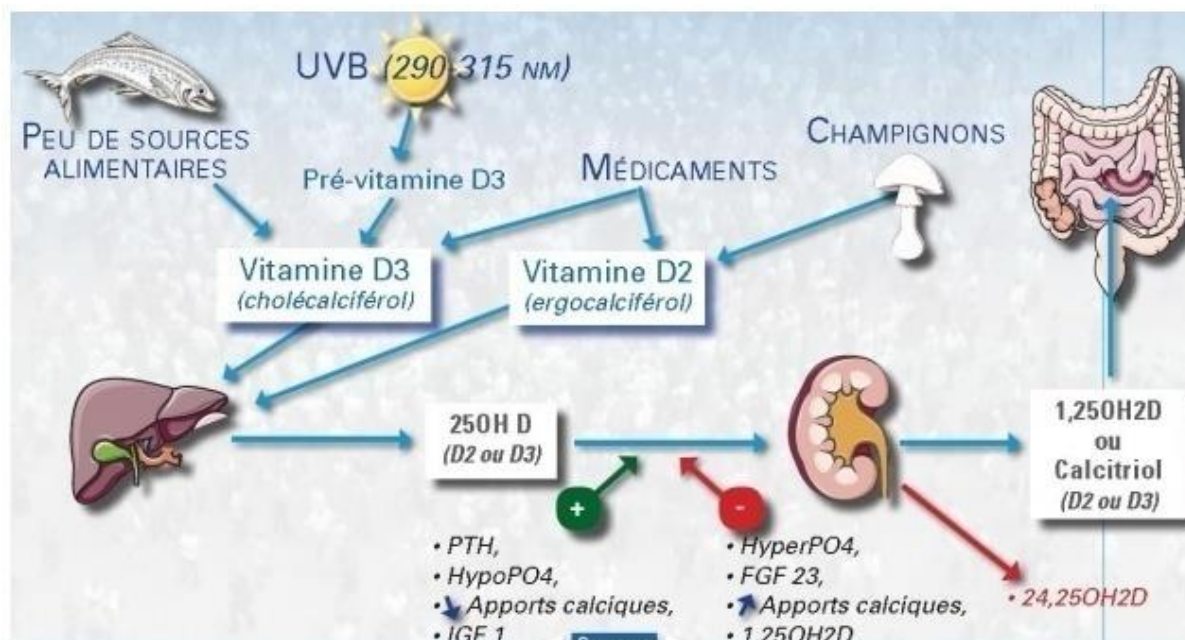


Figure 13 : Métabolisme de la vitamine D.

Source internet : dumas.ccsd.cnrs.fr

Elle joue un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique et de la croissance du squelette [124], en stimulant l'absorption intestinale du calcium et du phosphate, en stimulant la résorption osseuse, en favorisant la minéralisation osseuse et en exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de PTH.

Elle est hypercalcémiant et hyperphosphatémiant. Elle a aussi des effets directs sur les cellules osseuses. Elle stimule l'expression de nombreux gènes par les ostéoblastes, tels que la phosphatase alcaline, l'ostéocalcine et le collagène de type I [125].

► La calcitonine

La calcitonine est synthétisée par les cellules C de la thyroïde. Elle inhibe directement la résorption osseuse par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques exprimés par les ostéoclastes. Elle est hypocalcémiant et hypophosphorémiant [126].

III-1-3-2- Les autres hormones influençant le remodelage osseux

► Les hormones sexuelles

Les œstrogènes sont parmi les principaux régulateurs hormonaux du remodelage osseux [127].

L'arrêt de la sécrétion d'œstrogènes à la ménopause induit une perte osseuse responsable de l'ostéoporose post-ménopausique.

Ce sont les pré-ostéoblastes qui sont la cible des estrogènes pour inhiber l'ostéoclastogénèse. Les oestrogènes inhibent la synthèse d'IL-6 et de RANKL par les cellules stromales et ostéoblastiques et sont de puissants inhibiteurs de la résorption ostéoclastique.

Les androgènes ont également des effets sur le tissu osseux à travers des récepteurs spécifiques. Avec leurs effets indirects par conversion oestrogénique dépendant de l'aromatase largement exprimée par les ostéoblastes.

► **Les hormones thyroïdiennes**

Les hormones thyroïdiennes agissent par le biais de récepteurs stéroïdiens [128].

L'hyperthyroïdie est responsable d'une perte osseuse liée à un hyper-remodelage osseux [129].

► **L'hormone de croissance (GH)**

Elle a des effets stimulateurs sur la croissance des organes (muscles, os, ...) et des effets stimulateurs sur la formation osseuse directement, en agissant sur des récepteurs spécifiques présents au niveau des tissus ou indirectement, en stimulant la production d'IGF-I produite localement.

III-1-3-3- Les cytokines pro-inflammatoires

► **Le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α)**

Synthétisé par les cellules monocytaires, les macrophages activés, les kératinocytes et les cellules ostéoblastiques stimulés par l'IL-1, le GM-CSF ou le LPS.

Il stimule la résorption ostéoclastique en augmentant la production d'ostéoclastes et en modifiant l'activité des ostéoclastes matures comme l'IL1 dont il potentialise l'activité. Et il agit sur l'ostéoclastogénèse par plusieurs voies comme l'IL6.

► **L'interleukine-1 (IL-1)**

Il en existe deux formes alpha et bêta. Elle est produite par les monocytes et les cellules ostéoblastiques ou stromales. Son action principale dans le remodelage est une puissante stimulation de la résorption en agissant sur le recrutement, l'activité et le retard de l'apoptose des ostéoclastes, par des mécanismes dépendants ou non du système RANK/RANKL.

► L'interleukine 6 (IL-6)

Produite par les cellules monocytaires, les macrophages activés et les cellules stromales ou les ostéoblastes. Elle active la résorption ostéoclastique par le biais des cellules stromales.

III-2- LE METABOLISME OSSEUX AU COURS DU DIABETE TYPE 2

Plusieurs études ont démontré l'effet néfaste du diabète sur la qualité et la résistance de l'os, et le débat reste ouvert [130,131].

Cette divergence peut être attribuée en partie à des mécanismes complexes et différents.

Les principaux mécanismes de l'altération du métabolisme osseux :

III-2-1- L'hyperglycémie

L'hyperglycémie peut altérer le métabolisme osseux par plusieurs mécanismes :

1-1-1- L'effet toxique direct des taux élevés de glucose pourrait directement réduire la fonction et le nombre d'ostéoblastes.

1-1-2 - Les taux élevés de glucose pourrait indépendamment changer le taux « d'ostéoblast gene expression » par voie osmotique et non osmotique [132]. Ces changements entraînent l'inhibition de la maturation des ostéoblastes et la minéralisation osseuse.

1-1-3- Détérioration de la maturation des ostéoblastes dues à l'hyperglycémie entraînant une détérioration de la réponse à la 1,25 hydroxy vitamine D3 (1,25(OH) D3), ce qui entraîne indirectement une altération de la régulation des récepteurs de la vitamine D.

1-1-4- Production de produits terminaux de glycation :

L'hyperglycémie peut induire, par voie non enzymatique, la glycation de plusieurs protéines et donne des produits appelés « Advanced glycosylation end-products » (AGEs).

Ces produits sont retrouvés dans les différents tissus chez le sujet diabétique et sont supposé être impliqués dans la pathogénie du diabète [133].

Il paraît que l'hyperglycémie et les AGEs ont un rôle majeur sur la fragilité osseuse dans les deux types de diabète.

Il existe une relation négative entre les AGEs et la taille et la fragilité de l'os trabéculaire [134] qui pourrait expliquer l'augmentation de la fragilité osseuse et des

fractures chez les sujets diabétiques. De plus, à côté de l'effet direct de l'hyperglycémie, l'accumulation des AGEs a un effet inhibiteur direct sur la prolifération et la différenciation des cellules osseuses.

1-1-5- Le stress oxydatif : La production et l'accumulation des AGEs peuvent induire l'apoptose cellulaire par production d'espèces réactives de l'oxygène ROS (réactive oxygen species) [135].

1-6- L'hyperglycémie entraîne une augmentation de la différenciation des cellules osseuses mésenchymateuses de la moelle en adipocytes, qui à leur tour pourraient accroître l'adipogenèse et diminuer l'ostéogenèse.

III-2-2- Insuline, insuline like growth factor like-1 (IGF-1) et autres facteurs de croissance

2-2-1- En dehors de l'IGF-1, l'insuline a quelques effets ostéogéniques [136] et induit directement et indirectement la production et la différenciation des ostéoblastes [137,139].

L'effet direct a pour médiateur l'insuline et les récepteurs de l'IGF-1 localisés sur les ostéoblastes. Pour exemple il a été démontré qu'en réponse à l'insuline exogène, les cellules ostéoblastiques en culture augmentent la production de collagène [140].

L'effet indirect de l'insuline est assuré, par le contrôle du taux du glucose dans le sang et ses effets sur la parathormone (PTH), IGF-1 et la vitamine D [141,142].

2-2-2- L'analogue de l'insuline, IGF-1, peut affecter le métabolisme osseux, En effet IGF-1 est considéré comme le régulateur clé du métabolisme osseux qui augmente à la fois la disposition de la matrice osseuse et le recrutement des ostéoblastes et diminue la perte osseuse et la destruction du cartilage [143].

Dans les études cliniques une association entre les fractures vertébrales et des taux bas de l'IGF-1, a été rapportée chez les femmes ménopausées atteintes de diabète type 2 [138,144].

L'IGF-1 et le 17- β estradiol peuvent être considérés comme étant les déterminants hormonaux les plus significatifs de la densité minérale osseuse aux niveaux de la hanche et le col fémoral de l'homme jeune, néanmoins la corrélation n'a pas été significative pour l'IGF-1 chez les hommes âgés de plus de 60 ans [145].

D'autre part les taux d'IGF-1 sont plus bas chez les patients atteints de diabète type 1 comparés aux patients atteints de diabète type 2 [146].

III-2-3- Calcium, vitamine D et parathormone :

Le métabolisme calcique a un rôle fondamental dans le métabolisme osseux. C'est pourquoi certains changements qui peuvent toucher l'équilibre entre les facteurs systémiques balançant les taux de calcium peut entraîner une perte osseuse [147].

La présence simultanée d'un déficit en vitamine D et d'un diabète (type 1 ou 2), augmente considérablement l'incidence de l'ostéogénie et l'ostéoporose [148-150].

La PTH a également des effets modérateurs sur les ostéoblastes et tout déséquilibre de sa concentration pourrait entraîner une perte osseuse et augmenter le risque de fracture [151,152].

III-2-3-1- Calcium :

Les mécanismes par lesquels le diabète peut affecter le métabolisme calcique sont complexes, néanmoins pour la plupart est due à la perte rénale [153]. Chez le rat diabétique l'excrétion rénale du calcium est plus élevée que chez le rat non diabétique. En plus les taux de la 1,25(OH)₂ et la vitamine D binding protein sont presque dix fois plus bas que dans un groupe normal [148]. Chez les souris diabétiques il existe une association entre l'augmentation de l'excrétion urinaire de calcium et la baisse de la densité osseuse [147].

III-2-3-2- Vitamine D

Un déficit en vitamine D peut induire ou aggraver une ostéoporose ou entraîner une ostéomalacie [154]. Il a été démontré que la vitamine D a un rôle dans pathogénie des deux types de diabète [155]. Dans le diabète type 1, il semble que la vitamine D intervient en affectant le système immunitaire, tandis que dans le diabète type 2 la vitamine D a un effet remarquable en améliorant la fonction des cellule B et en augmentant la sensibilité à l'insuline [156].

Une association a été rapportée entre le déficit en vitamine D et l'incidence du diabète, son équilibre, ses complications et le taux de mortalité [157,159].

Bien que plusieurs études aient conclu à ce que le déficit en vitamine D pourrait être un facteur de risque de diabète [156,160], le débat persiste sur le fait que le déficit en vitamine D soit une conséquence ou un facteur de risque du diabète [161]. Il n'y a pas eu d'essais cliniques randomisés ayant exploré les effets de la supplémentation en vitamine D sur l'incidence du diabète.

III-2-3-3- La PTH

Des études sur l'animal ont montré que les taux de la PTH, vitamine D, calcium, magnésium, et phosphore sont plus bas chez le modèle diabétique comparés aux témoins [162].

Il a été démontré que des taux élevés de PTH sont associés à l'insulino-résistance [163].

En outre il existe une association entre les taux bas de PTH et les fractures vertébrales chez les diabétiques type 2 [164- 166], qui pourraient être attribuée à l'atténuation des effets anaboliques de la PTH sur l'os [152].

Des essais ont démontré l'effet thérapeutique de la PTH et un petit nombre rapporté de cas a illustré le rôle potentiel de la TPTD pour améliorer le traitement des fractures pathologiques et fractures de stress chez les patients diabétiques [168-169].

III-2-4- La graisse médullaire

Récemment l'obésité est considérée comme un état inflammatoire qui pourrait entraîner des désordres métaboliques. Les adipokines incluant Leptine, Adiponectine, Visfatine et resistine ont un rôle dans l'insulino-résistance chez les sujets obèses et il existe une relation significative entre l'insulino-résistance et l'obésité [170]. La graisse osseuse a un rôle important dans la pathogénie de la perte osseuse.

Il y a différentes études sur l'animal où une plus grande teneur de la moelle osseuse en graisse a été constatée chez les diabétiques comparés aux non diabétiques [171- 173]. Les adipocytes et les ostéoblastes ont une origine commune, ils naissent de la cellule souche mésenchymateuse pluripotente (MSCs).

La MSCs peut se différencier en ces deux lignées cellulaires, néanmoins les facteurs qui influencent cette différenciation peuvent avoir des effets sur la densité osseuse.

Les adipocytes produisent des acides gras libres dont les effets lipotoxiques peuvent directement inhiber la prolifération des ostéoblastes [174,175]. Ces acides gras peuvent entraîner une augmentation de l'insulino-résistance [176,177].

A ce jour certains facteurs influençant la différenciation des cellules de la moelle osseuse sont connus par exemple les facteurs de transcription Runt related Transcription Factors 2 (Runx2) stimule l'ostéogénèse et le Peroxisome proliferator – activated receptor (PPAR γ) stimule l'adipogénèse [178].

L'hyperglycémie peut stimuler la différenciation des MSCs en cellules adipeuses [179-181].

III-2-5- produits de secretion de la moelle osseuse :

III-2-5-1- Hormones dérivées d'adipocyte : Adiponectine, Leptine

In vitro dans les études sur animal il a été démontré que les hormones dérivées de graisse (comme adiponectine, leptine, et visfatine) ont un rôle dans le métabolisme osseux [182], cependant leur mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé.

III-2-5-1-1- Adiponectine

L'adiponectine est une hormone sécrétée par les tissus avec des effets anti inflammatoires. Cette hormone peut augmenter la sensibilité à l'insuline [183]. Ses récepteurs sont localisés sur les ostéoblastes ce qui rend compte du rôle de cette hormone dans le métabolisme lipidique et osseux [184]. Ses effets ne sont pas clairement compris.

Dans les études cliniques une relation inverse entre les taux de l'adiponectine et la densité osseuse est observée, qui n'est pas aussi marquée chez le sujet obèse et augmente avec la perte du poids [185]. Les taux d'adiponectine sont plus élevés chez les femmes comparées aux hommes [185], il a été démontré aussi que les taux élevés d'adiponectine peuvent indépendamment augmenter le risque de fracture [182].

III-2-5-1-2- Leptine

La Leptine a un rôle régulateur dans le métabolisme osseux. Cette protéine en affectant la cellule stromale de la moelle osseuse inhibe la différenciation vers l'ostéoclaste et stimule la production des ostéoblastes [186-188].

Dans le diabète type 2 la BMI est habituellement plus élevée et par conséquent la concentration sérique en leptine est élevée. Néanmoins il a été prouvé que les taux de la Leptine, indépendamment de la BMI, à une association positive avec la DMO [189].

IV-2-5-1-3- Visfatine

Similaire à l'Adiponectine, la visfatine peut augmenter la sensibilité à l'insuline [170]. La visfatine fortement exprimée sur les cellules de la moelle osseuse exerce ses effets sur le métabolisme osseux en agissant sur les ostéoblastes ; en augmentant l'absorption du glucose et les taux de l'ARNm des facteurs ostéogéniques [190]. Les taux de la Visfatine sont plus élevés chez les sujets obèses [190]. Une méta analyse a montré que la visfatine peut être utilisée pour prédire le risque de l'insulino-résistance, du diabète et du syndrome métabolique [191].

III-2-5-2- Les hormones dérivées d'ostéoblastes : l'ostéocalcine (OC), importante protéine sécrétée par les ostéoblastes, est impliquée dans le métabolisme du glucose.

L'OC est un médiateur de la sécrétion de l'insuline par le pancréas et aussi elle a des effets positifs sur la sécrétion d'adiponectine par les cellules adipeuses [192].

L'OC même en très petites concentrations (à l'ordre du picomole) peut être suffisante pour l'expression des gènes de l'insuline et les marqueurs de prolifération des cellules B [193].

Les taux de l'OC ont une corrélation positive avec l'adiponectine et c'est la combinaison de ces deux protéines qui produit les effets positifs sur la sensibilité à l'insuline [194,195].

En concordance avec les études sur l'animal, les taux sériques d'OC se voient diminuer chez les patients atteints de diabète (type 1 et 2) [196,197]. D'ailleurs il semble exister une association inverse entre les taux d'OC et les valeurs de l'HbA1c ; et avec le bon contrôle du diabète les taux d'OC augmentent [197].

III-2-6- les cytokines pro inflammatoires au cour du diabete

Le diabète est associé à la présence de cytokines pro inflammatoires qui sont impliquées dans le développement de cette maladie (diabète type 1 et 2) et aussi dans la survenue des complications micro et macro vasculaires, ces cytokines pourraient également avoir un rôle dans l'ostéopathie diabétique, en effet un taux élevé de cytokine pourrait activer l'ostéoclastogénèse et empêche la différenciation ostéoblastique, des élevés de TNF et d'IL6 chez des patients diabétiques obèses [198,199]

III-2-7- la vasculopathie

Il existe un lien entre les complications macro et micro vasculaires et l'augmentation de la fragilité osseuse, en effet la nature richement vascularisé du tissu trabéculaire le rend très sensible aux modifications liées à la micro angiopathie entrainant ainsi une diminution de l'irrigation de ces tissus et donc susceptibilité accrue aux fractures [200].

Tableau 3 : Les effets du diabète sur l'os et leurs différents mécanismes

Effet sur le métabolisme osseux	
1-L'hyperglycémie	Différenciation de la MSCs en adipocytes ↑ Nombre et fonction des ostéoblastes ↓ Maturation des ostéoblastes ↓ AGEs le stress oxydant adipogénèse ↑
2-insuline, IGF-1	Fonction, nombre, maturation des ostéoblastes ↑ Indirectement : contrôle de la glycémie, taux D'IGF-1, de la PTH et de la vitamine D ↑
3-calcium, vit D	Perte de calcium (rein, os) ↑ Vit D, PTH ↓
4- La graisse médullaire	Adiponectine ↑ ↓ Léptine ↑ Osteocalcine ↓
5-Inflammation	Inflammation systémique chronique Inflammation osseuse : cellules et médiateurs de L'inflammation ↑ Marqueurs d'inhibiteurs d'ostéoblaste ↑
6-Vasculopathies	Suppléance vasculaire de l'os ↓ Risque de fracture de fragilité ↑

III-3- LE REMODELAGE OSSEUX ET DIABETE TYPE 2

L'augmentation du risque de fracture peut être expliquée par l'altération de la qualité osseuse qui dépend de la masse osseuse, du remodelage osseux et des propriétés du matériel osseux, des études comparant la DMO entre les diabétiques type 2 et les non diabétiques ont objectivé une DMO plus élevée chez les diabétiques ce qui est censé les protéger des fractures, suggérant que d'autres facteurs pourraient être impliqués dans la survenue des fractures. En effet le matériel osseux lui-même peut être altéré, c'est le constat de certaines études ayant réalisé des biopsies osseuses et qui ont objectivé une diminution du turnover osseux [201,202].

Des études réalisées chez les rats diabétiques ont montré une diminution des capacités biomécaniques et la souplesse de l'os qui accroît la fragilité osseuse [203]. Dans une autre étude, les souris DT2 avaient une diminution de la maturité du collagène et du contenu minéral osseux par rapport aux témoins ce qui implique une réduction du remodelage osseux [204].

Les AGEs, produits en réponse à l'hyperglycémie, seraient incorporés dans la matrice osseuse et réduiraient la solidité osseuse, de plus les AGEs peuvent endommager les cellules osseuses et altérer leurs fonctions [205].

Dans une méta analyse, il a été rapporté, chez les diabétiques type 2, une baisse du remodelage osseuse sur la base d'une diminution des taux circulants des marqueurs de la résorption osseuse (tartrate resistant acid phosphatase et C-terminal cross-linked telopeptide of type-I collagen [CTX]) et les marqueurs de la formation osseuse (pro-collagen type I N-terminal propeptide [PINP] et l'osteocalcine) par rapport aux sujets témoins, au moments où les marqueurs de la minéralisation osseuse (les phosphatases alcalines osseuses) étaient identiques dans les deux groupes [206]. Ces données suggèrent une hyper minéralisation relative qui pourrait expliquer les DMO élevées chez les DT2.

Il existe au cours du diabète une augmentation des taux sérique de sclerostine qui est produite par les ostéocytes et intervient dans la régulation du remodelage osseux en agissant comme antagoniste de la voie Wnt /Béta catenine (indispensable pour la formation osseuse) [307]. L'élévation des taux de sclerostine semble être spécifique du diabète type 2 et non retrouvée dans les autres diabètes [208,209].

III-4- MICROARCHITECTURE OSSEUSE ET DIABETE TYPE 2

Plusieurs études ont été menées avec la tomographie quantitative périphérique haute résolution (HR-pQCT) [210–212], mais avec des résultats contradictoires. Un premier travail portant sur un 19 sujet atteint de DT2 a conclu à une augmentation de la porosité corticale au radius et au tibia comparativement à des sujets témoins [48]. Une étude, réalisée chez des 190 hommes atteints de DT2, était en faveur d'une diminution de la surface osseuse totale tant au radius qu'au tibia associée à une diminution de la résistance osseuse uniquement au niveau cortical [211].

Dans une autre étude les auteurs ont comparé des sujets atteints de DT2 et des sujets témoins. Parmi ceux-ci, un certain nombre avait un antécédent de fracture. Chez les sujets avec DT2, les auteurs ont constaté des altérations modérées de la microarchitecture osseuse au niveau cortical (augmentation de la porosité corticale) chez les sujets fracturés comparativement aux non fracturés. Ces différences n'ont pas été retrouvées chez les non diabétiques [212].

Dans une très large cohorte de 1069 sujets des deux sexes, dont 12 % avaient un DT2 la réalisation de l'HR-Pqct a permis de constater, après ajustements, en cas de diabète une diminution de la densité corticale, une diminution de la surface osseuse (au tibia uniquement) et une augmentation de la porosité corticale. En outre les paramètres trabéculaires étaient meilleurs chez les sujets diabétiques que non diabétiques. En cas d'antécédent fracturaire la densité osseuse volumique corticale au tibia et l'épaisseur corticale au radius étaient diminuées chez les patients diabétiques [213].

III-5- EFFETS DU DIABETE TYPE 2 SUR LA DENSITE MINERALE OSSEUSE ET LE RISQUE FRACTURAIRE

Plusieurs études se sont intéressées aux effets du diabète sur l'os, les premières remontent aux années cinquante. En 1948 Albright et Reinfenstein [214] ont démontré dans leur travail sur le développement osseux chez les enfants diabétiques, qu'il existe une perte de la masse osseuse qui aboutit à l'ostéoporose.

Au cours du diabète type 1 quel que soit la méthode utilisée pour la mesure de la densité osseuse la plupart des études conclut à une baisse de celle-ci [215,218], avec le risque de fracture qui est majoré d'une à deux fois [219].

Une méta analyse faite par Vestergaard en 2007 rapporte une multiplication de ce risque par 6 [220].

En revanche, au cours diabète type 2 le risque fracturaire est élevé, alors que la densité minérale osseuse est normale et parfois même augmentée.

Cette DMO est en moyenne 5 à 10% plus élevée par rapport aux sujets non diabétiques [219].

Une étude faite par De Liefde II, a noté une augmentation de la DMO chez les patients traités médicalement, contrastant avec un risque accru de fracture périphérique, ce risque est diminué chez les patients présentant uniquement une intolérance au glucose [221].

Une méta analyse réalisée par Vestergaard conforte ces données et conclut à une augmentation de la DMO du rachis et du col respectivement (0,41+/- 0,01) et (0,27+/- 0,01) et une multiplication du risque de fracture du col par 1,38 [220].

Résultats se rapprochant de ceux d'une étude prospective faite chez des femmes diabétiques par l'Iowa Women's Health Study multipliant le risque de fracture du col fémoral par 1,7 [222].

Qu'il s'agisse de fractures vertébrales ou de fractures du col le risque de mortalité est majoré [223].

D'autres facteurs peuvent influencer sur l'incidence des fractures notamment : l'âge, le sexe, et l'obésité.

Plusieurs études suggèrent que le surpoids protège l'os [224]. Chez le diabétique il existe une corrélation positive entre DMO et IMC (indice de masse corporelle) selon Bridges dans une étude contrôlée réalisée chez des hommes [225].

De plus, l'augmentation de l'IMC est associée dans la population générale à une diminution du risque de fracture [226] ; Pourtant on observe chez le diabétique type 2 une augmentation du risque de fracture, notamment au niveau du col fémoral.

Pour expliquer l'augmentation du risque de fracture pour des chiffres normaux ou même élevés de la DMO plusieurs hypothèses ont été émises : augmentation du risque de chute chez les diabétiques (25% par rapport aux sujets non diabétiques (15%) [222]. De même l'étude faite par Melton [227] conclut à un rôle protecteur de l'IMC et l'activité physique, mais retrouve une augmentation du risque de fracture chez les patients atteints de neuropathies et ceux traités par insuline dû à l'augmentation du risque de chute soit de façon mécanique soit par hypoglycémie.

Les fractures observées chez les diabétiques sont de sièges variables. En effet Viegas et al [228] ont observé une augmentation des fractures vertébrales chez les femmes ménopausées atteintes de diabète type 2.

Une large étude [229] réalisée chez des femmes ménopausées obèses avec diabète type 2 (comparées aux femmes non obèses) a montré que ces dernières avaient plus de fractures de cheville et du fémur comparées aux fractures du poignet.

Une autre étude [230] chez les femmes obèses a trouvé que l'obésité est associée à un moindre risque de fracture du col du fémur et du bassin par rapport aux fractures de l'extrémité proximale de l'humérus.

En revanche dans une étude réalisée chez des hommes âgés de plus de 65ans [231], seules les fractures costales sont associées à l'obésité, ce qui n'est pas le cas des autres sites.

D'autre part un bon contrôle glycémique permet de diminuer la perte osseuse en agissant sur le remodelage osseux [232]. En effet il existe une corrélation négative entre la DMO et la moyenne des valeurs de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) des deux dernières années [233], il s'y ajoute l'importance de l'activité physique qui est un facteur protecteur du risque de fracture [227].

Pour l'impact des différents traitements du diabète sur l'os [234]. Des études cas-contrôles ont montré une diminution du risque de fracture de 15 à 20% sous metformine, et avec l'insuline (selon la dose) [235].

Par contre, il a été démontré que le traitement par les dérivés thiazolidinedioniques augmente la perte osseuse et le risque fracturaire au niveau de la hanche et le poignet [236].

Une analyse de 19 essais contrôlés faite par Meymeh [237] a comparé les femmes traitées par pioglytazone et celles traitées par des médicaments non thiazolidinedioniques ou par placebo et a conclu à une incidence de fracture plus élevée dans le premier groupe.

En plus chez le diabétique type 2, il existe une diminution du taux de la vitamine D [238,239].

Les quelques études ayant rapporté une baisse de la DMO ne sont pas nombreuses : Une étude Saoudienne réalisée entre 2000 et 2002 chez les femmes ménopausées atteintes de diabète type 2 retrouve 46,8% d'ostéoporose [240].

En Chine une étude a noté 30% d'ostéoporose [241], une autre étude a objectivé une baisse de DMO chez les diabétiques non obèses [242].

En Turquie une étude faite chez 277 patients retrouve une baisse de la DMO rachidienne chez les hommes [243].

Une étude Allemande faite en 2013 publiée en Avril 2014, chez 398 diabétiques dont 243 type 2 objective chez ces derniers 17,45% d'ostéoporose [244].

En fin plusieurs études notamment celle faites par Yamamoto [245], chez les femmes diabétiques montre que la DMO n'est pas assez sensible pour prédire le risque de fracture vertébrale chez les diabétiques type 2 du fait que la DMO chez les diabétiques de type 2 n'est pas associée au risque de fracture vertébrale contrairement à ce qui constaté chez les non diabétiques.

Donc, l'augmentation du risque de fracture chez le diabétiques type 2 serait expliquée par d'autres facteurs dont une altération de la qualité de la microarchitecture osseuse alors même que la densité minérale osseuse est normale ou augmentée.

Le diabète est donc associé à des altérations du remodelage osseux ainsi qu'à une augmentation du risque fracturaire avec une DMO paradoxalement élevée chez les patients souffrant de diabète de type 2, compliquant le diagnostic d'ostéoporose et la prédiction du risque de fracture.

Les moyens diagnostiques doivent être adaptés à cette situation particulière, ceci pourrait se faire par l'étude de la microarchitecture.

Peu d'études ont été réalisées dans ce sens : une étude Canadienne rétrospective faite en 2012 [246], qui a repris les DMO réalisées (1998-2007) chez 29407 femmes âgés de plus de 50 ans, dont 2356 diabétiques, a conclu que le TBS a permis de prédire les fractures ostéoporotiques associées au diabète beaucoup mieux que la DMO.

Une étude menée chez 56 femmes ménopausées et diabétiques en Slovaquie (dont les résultats sont présentés en Juin 2014 aux états unis) a conclu à la supériorité du TBS dans la prédiction du risque fracturaire par rapport à la DMO [247].

Une étude Coréenne publiée en Octobre 2014 note la supériorité du TBS pour prédire les fractures par rapport à la DMO [248].

III-6- DIABETE ET RISQUE DE CHUTE

L'augmentation du risque de chute a été démontrée chez les sujets ayant un DT2 tout comme d'ailleurs chez les obèses. Celle-ci est multifactorielle : cataracte, rétinopathie, trouble du rythme cardiaque, neuropathie, hypoglycémie... [249]. Il s'y ajoute la sarcopénie qui est un facteur de risque de chute en population générale. Ceci est particulièrement important chez les sujets diabétiques, notamment s'ils sont obèses (obésité sarcopénique). Elle semble être indépendante de l'existence d'une neuropathie [250].

III-7- IMPACT DES TRAITEMENTS DU DT2 SUR LE RISQUE DE FRACTURE

La question du lien entre les traitements du diabète et leur impact sur la santé de l'os a été soulevée par plusieurs essais cliniques.

Les thiazolidinediones

Les thiazolidinediones ou glitazones sont des activateurs PPAR gamma, ils activent la différenciation adipocytaire des cellules mésenchymateuses souches et inhibent parallèlement leur différenciation ostéoblastique. Il en résulte une diminution de la formation et une augmentation de la résorption osseuse [251].

Une étude, comparant rosiglitazone versus metformine, a eu la surprise de constater l'augmentation du nombre des fractures périphériques chez les femmes traitées par rosiglitazone. Cet effet secondaire inattendu a fait l'objet d'une simple note complémentaire [252].

Dans un suivi de cohorte sur le vieillissement, Schwartz et al, ont montré que les diabétiques de type 2 âgés de 70 à 79 ans, traités par thiazolidinedione, ont une perte osseuse accélérée. L'excès de perte osseuse atteint 0,61% par an chez les femmes exclusivement [253].

La metformine

Des études in vitro et chez l'animal ont démontré que la metformine stimule la différenciation ostéoblastique des cellules mésenchymateuses en activant la voie Runx2/ Cbfa1 et en augmentant la sensibilité à l'IGF 1.

L'étude de cohorte de Colhoun et al, portant sur 200000 sujets diabétiques suivis pendant neuf ans, ne montre pas de lien entre l'incidence de la fracture de hanche et le cumul des doses de metformine [254].

Si un effet protecteur de la metformine vis-à-vis de la fracture ostéoporotique reste à démontrer formellement, un effet délétère peut être tout aussi clairement exclu.

Les sulfonylurées

Les sulfonylurées ou sulfamides hypoglycémiantes sont une des bases du traitement oral du diabète de type 2. Ils interagissent avec des canaux potassiques ATP dépendants. In vitro, ils activent la différenciation et la prolifération de la lignée

ostéoblastique en interagissant avec la voie de signalisation du PhosphoInositol 3 [255].

Sur le plan clinique, les sulfonyles sont suspectés de favoriser des fractures par le biais des chutes induites par les hypoglycémies qu'elles provoquent.

Les incrétino-mimétiques

L'action incrétine est représentée par la combinaison des actions du GLP1 (glucagon-Like peptide 1) et du GIP (glucosépendent insulino-tropique polypeptide), tous deux sécrétés par des cellules endocrines intestinales. Le GLP 1 ralentit la vidange gastrique, augmente la sensation de satiété, favorise la sécrétion d'insuline en inhibant la sécrétion de glucagon par les cellules bêta du pancréas. Au cours du diabète de type 2, la sécrétion de GLP1 est déficitaire jusqu'à n'atteindre que 25 % de la sécrétion normale. Au niveau osseux, le GLP1 augmente la différenciation ostéoblastique des cellules souches mésenchymateuses en inhibant la voie de l'adipogénèse médiée par le PPAR gamma. Au cours des études animales, les inhibiteurs de la dipeptyl peptidase de type 4 (DPP-4) ont démontré des actions osseuses contradictoires chez le rat ovariectomisé. De fortes doses de DPP-4 réduisent la perte osseuse induite par la privation hormonale [256].

Inhibiteurs de la dipeptyl peptidase de type 4 (DPP-4)

Les essais cliniques de phase 3 des différentes molécules inhibitrices du DPP-4 ont étudié les variations des marqueurs du remodelage osseux. Aucune modification des CTX et des phosphatases alcalines osseuses n'a été mise en évidence [257].

Les analogues du GLP1

Dans une étude Danoise, sur près de 230 000 patients, où les auteurs se sont focalisés sur 220 patients traités exclusivement par analogues du GLP1, les fractures ostéoporotiques n'étaient pas associées à l'emploi des analogues du GLP-1 (OR = 0.78 [IC 95 % 0.44-1.39]) [258].

L'insuline

L'insuline participe à l'anabolisme osseux. Dans le modèle animal, le diabète Insulinoprive est responsable d'un retard du développement osseux sévère [259].

Le jeune diabétique de type 1 présente un déficit du pic de masse osseuse partiellement expliqué par la carence en insuline. Le diabète de type 2 est caractérisé par un hyperinsulinisme insulino-résistant. La responsabilité de l'insuline passe par des effets métaboliques directs sur l'os et par l'augmentation du risque de chute lié aux hypoglycémies.

Les auteurs rapportent un doublement des fractures du pied (RR = 2,66 [IC 95%, 1,18-6,02]), à l'exclusion de tous les autres sites [260].



PARTIE PRATIQUE

I- PROBLEMATIQUE

Plusieurs études épidémiologiques ont souligné l'importance du risque fracturaire chez le diabétique, chez qui les fractures surviendraient en moyenne 10 ans plus tôt que dans la population générale. A âge égal, le risque fracturaire est 3 à 5 fois plus élevé chez le diabétique de type 1 et 50% plus élevé chez le diabétique de type 2. On peut comprendre ce risque chez le diabétique de type 1 dont la densité minérale osseuse (DMO) est diminuée par rapport à la population générale. Cependant, dans le diabète de type 2, la densité minérale osseuse est généralement normale ou même élevée mais le risque de fracture est majoré, ce qui rend non valide le diagnostic densitométrique d'ostéoporose (T-score ou Z-score) [261].

Il existe de nombreuses explications à cette augmentation du risque. Comme la neuropathie périphérique, l'hypotension orthostatique, les complications cardiovasculaires et les hypoglycémies qui font que ces patients chutent plus fréquemment par rapport à la population générale [262].

Mais il existe aussi une fragilité osseuse intrinsèque expliquée par des altérations du métabolisme osseux. Celles-ci n'est pas en rapport avec la densité minérale osseuse, mais plutôt en rapport avec la qualité osseuse et la microarchitecture associée à une augmentation de la porosité corticale. Il existe aussi des altérations structurelles du matériel osseux liées directement aux perturbations métaboliques rencontrées dans le diabète de type 2 et qui se traduisent par un ralentissement du remodelage osseux.

Chez le diabétique de type 2, nous avons un os de moins bonne qualité, il s'agit plutôt d'une fragilité osseuse.

La question qui se pose aujourd'hui est de savoir comment évaluer le risque de fracture chez ces patients en sachant que la prévalence du diabète type 2 est devenue une épidémie, qui ne cesse d'augmenter et si on sous évalue le risque de fracture en utilisant les outils habituels : mesure de la densité minérale osseuse, et le FRAX qui ne sont pas tout à fait appropriés, les conséquences seront lourdes que ce soit sur le plan économique et aussi la morbidité et la mortalité.

Il faudra donc introduire d'autres outils notamment le Trabecular Bone Score.

C'est en effet à cette problématique que nous nous sommes intéressés à fin d'établir l'outil le plus plausible pour évaluer la masse osseuse et le risque fracturaire chez cette catégorie de patients.

II- OBJECTIFS DE L'ETUDE

1- Objectif principal :

- Comparer l'apport de la combinaison TBS -VFA et la combinaison DMO-VFA dans l'évaluation du statut osseux au cours du diabète type 2.

2- Objectifs secondaires :

- Evaluer l'apport de la combinaison DMO- TBS pour le diagnostic de l'ostéoporose au cours du diabète type2.
- Evaluer l'apport du TBS dans les fractures périphériques.
- Identifier les facteurs de risque potentiels d'ostéoporose et des fractures.
- Comparer la performance de la VFA par rapport à la radiographie standard pour le diagnostic des fractures vertébrales.

III- MATERIEL ET METHODE

III-1- Type d'étude :

C'est une étude de **stratégie diagnostique**.

Le « Gold standard » pour le diagnostic de l'ostéoporose dans la population générale est la mesure de la densité minérale osseuse (DMO), mais au cours du diabète type 2 cette mesure ne reflète pas le statut osseux, ce qui nous a orientés à tester le TBS pour le diagnostic de l'ostéoporose dans cette population.

III-2- La taille de l'échantillon

Pour le calcul de la taille de l'échantillon nous avons utilisé la formule de BUDERER :

$$N (Se) = \frac{Z^2(1-\alpha/2) \times Se \times (1-Se)}{L^2 \times \text{Prévalence}} \quad (\text{Sensibilité})$$

$$N (Sp) = \frac{Z^2(1-\alpha/2) \times Sp \times (1-Sp)}{L^2 \times (1-\text{Prévalence})} \quad (\text{Spécificité})$$

Dans le cas d'étude diagnostique, on utilise la formule intégrant la Sensibilité.

N : effectif calculé (taille de l'échantillon)

Se : sensibilité souhaitée 90% (0.90)

L : précision souhaitée 10% (0,01)

α : risque $\alpha = 0,05$

Z : 1.96 au risque α de 0.05

Prévalence : prévalence de l'ostéoporose chez le diabétique type 2 = 17 % (0.17)

(À partir d'une étude allemande).

La taille de l'échantillon est estimée à 203 diabétiques et 192 témoins.

III-3- Population d'étude :

Définition des cas

- La population d'étude concerne les patients atteints de diabète type 2 (âgés entre 18 et 60 ans).

III-3-1- Critères d'inclusion :

Patients âgés entre 18 et 60 ans, atteints de diabète type 2.

III-3-2- Critères de non inclusion :

- ✓ Femmes enceintes.
- ✓ Femmes ménopausées.
- ✓ Les diabétiques traités par des médicaments thiazolidinedioniques (connus pour leurs effets nefastes sur l'os)
- ✓ La présence d'une autre cause d'ostéoporose :
 - Rhumatismes inflammatoires chroniques
 - Hyperthyroïdie
 - Hyperparathyroïdie
 - Hypercorticisme,
 - Insuffisance gonadique
 - Acromégalie
 - Hémochromatose
 - Mastocytose
 - Hépatopathies chroniques
 - Néphropathies chroniques
 - Corticothérapie
 - Héparinothérapie
 - Traitement au long cours par IPP (inhibiteurs de la pompe à proton)
 - Antiépileptiques
 - Hormones thyroïdiennes à fortes doses
 - La maladie de Lobstein
 - La néoplasie
 - Personnes tabagiques
 - Une consommation d'alcool supérieure à 2 verres/jour
- ✓ IMC > 38 kg/m² car au-delà de 38 les valeurs du TBS ne peuvent être précises.

- Lieu du recrutement des malades :

- *Consultation de diabétologie du CHU de Tizi-Ouzou.
- *Polyclinique Annar Amellal « Maison des diabétiques » Tizi-Ouzou.
- *Cabinets privés de diabétologie de la wilaya de Tizi-Ouzou.
- *La consultation de diabétologie et de médecine interne des EPH et des EPSP de la Wilaya de Tizi-Ouzou.
- *Association des diabétiques de la wilaya de Tizi-Ouzou.

III-3-3- La population non diabétique :

- Les témoins sont des personnes non diabétiques âgées entre 18 et 60 ans.
- Les critères de non inclusion sont les mêmes que ceux de la population d'étude.
- Le recrutement des témoins a été fait dans l'entourage des malades : accompagnateurs, voisins, et collègues de travail.
- Le recrutement des sujets (les diabétiques et les non diabétiques) a été fait après signature d'un consentement éclairé (annexe 1).

III-4- Variables étudiées :

Chaque patient a bénéficié d'un Examen clinique.

- Un interrogatoire comportant :
 - L'âge.
 - Les antécédents personnels : pathologies, traitements éventuels, fractures ostéoporotiques.
 - Les antécédents familiaux : ostéoporose
 - Début du diabète.
 - Le traitement, et la présence d'éventuelles complications.
 - Notion de douleurs osseuses
- Un examen clinique complet :
 - Poids, taille,
 - Indice de masse corporelle IMC
 - Pour les classes d'IMC, nous avons opté pour la classification de l'OMS qui distingue 4 classes définies comme suit :
 - $IMC < 18,5 \text{ kg /m}^2$ = maigreur
 - $IMC 18,5-24,9 \text{ kg /m}^2$ = poids normal
 - $IMC 25-29,9 \text{ kg /m}^2$ = surpoids
 - $IMC \geq 30 \text{ kg /m}^2$ = obésité

- Diminution de la taille, cyphose.
- Douleur à la pression des épineuses rachidiennes.
- Rechercher des signes évocateurs d'endocrinopathie : Hyperthyroïdie, Cushing, insuffisance gonadique, acromégalie.
- Anomalie de la peau/muqueuse : pigmentation (hémochromatose), urticaire (mastocytose), sclérotiques bleues (Lobstein).
- Examens biologiques : pour éliminer une éventuelle anomalie méconnue :
 - FNS (formule numération sanguine),
 - VSG (vitesse de sédimentation globulaire),
 - EPP (électrophorèse des protéines sériques),
 - Bilan rénal et hépatique, phosphocalcique.

- Le dosage de la vitamine D : Les prélèvements ont été faits le matin à jeun, par ponction veineuse, sur tube hépariné et centrifugé immédiatement, acheminé au laboratoire à l'abri de la lumière. L'analyse est faite sur l'appareil Architect 1000 en utilisant la technique Electro Chimie Luminescence Immuno Assay (ECLIA).

Cette technique reconnaît la 25 Hydroxy-vitamine D totale (D2 + D3).

La limite inférieure de la 25 Hydroxy-vitamine D est la concentration au-dessous de laquelle il y a une élévation de la PTH.

Actuellement la définition proposée de l'insuffisance en 25OH vit D est celles des concentrations inférieures à 30 ng/ml (75 nmol/l).

Nous avons utilisé les valeurs ci-dessous pour définir le statut vitaminique D :

- Valeurs souhaitables : > 30 ng/ml (> 75 nmol/l).
- Statut vitaminique insuffisant entre 10-30 ng/ml (25 à 75 nmol/l).
- Etat carenciel < 10 ng/ml (< 25 nmol/l).
- Potentiel effet toxique si > 100 ng/l (> 250 nmol/l).

- Glycémie à jeun.

- Hémoglobine glyquée.

- Radiographie du rachis dorso lombaire de profil.

- Calcul de la ration calcique en utilisant le questionnaire de **Fardellone** [263].

L'évaluation de la teneur en calcium du régime alimentaire a été réalisée par le questionnaire de Fardellone, qui comporte (30 questions sur la consommation de produits laitiers, viandes, poissons, œufs, céréales, légumes secs, légumes verts, fruits,

eau minérale et du robinet), jus de fruits et boissons alcoolisées. Ce questionnaire a un pourcentage d'erreur de 20 %. Aucun sujet ne recevait de suppléments calciques dans notre étude. (Annexe 2)

III-5- Les critères de jugement :

Pour répondre à l'**objectif principal** nous avons utilisé les critères de jugement suivants : la DMO, le TBS et la VFA.

Tous les diabétiques et les non diabétiques ont bénéficié d'une mesure de :

✓ **La DMO (densité minérale osseuse)**

Sur appareil d'ostéodensitométrie HOLOGIC® modèle Discovery Wi (S/N 83571) dont le contrôle de qualité a été effectué quotidiennement tout au long de l'étude.

La mesure a été réalisée :

Au niveau lombaire antéro-postérieur (L1-L4), les vertèbres siège de fracture ou de remaniements dégénératifs ont été exclues.

Au niveau du col fémoral gauche.

Le coefficient de variation était de 1.0% pour le rachis lombaire et pour le col fémoral.

Pour l'interprétation des résultats de la DMO : Vu l'âge jeune des patients nous avons utilisé le Z score, l'ostéoporose est définie par un **Z score < -2 DS**.

Et pour les patients dont l'âge dépasse 50 ans nous avons utilisé le T score ainsi un Tscore $\leq - 2,5$ DS définit l'ostéoporose.

✓ **TBS (trabecular bone score)**

La mesure du TBS a été réalisée en utilisant TBS iNsight ® software version 2.1.0.0, sur le même appareil, au même site (L1-L4) et au même temps que la DMO.

L'interprétation du TBS a été faite selon le tableau 4.

Tableau 4 : Interprétation des valeurs du TBS

Valeur TBS	Classification
≤ 1.200	Altération de la texture osseuse
$1.200 < \text{TBS} < 1.350$	texture osseuse partiellement altérée
≥ 1.350	texture osseuse normale

Nous avons aussi utilisé la classification où nous avons considéré que le TBS est bas pour des valeurs < 1.350 et normal si supérieur ou égal à 1.350 et ce dans l'étude analytique et la réalisation des courbes ROC.

✓ **VFA (vertebral fracture assessment)**

La VFA a été obtenue par le même appareil que la DMO, sur le rachis de T4 à L4.

L'analyse de la VFA a été réalisée en utilisant le viewer 5QDR, version 4.0 ; Hologic.

L'interprétation du VFA a été faite par un logiciel qui propose un positionnement de 6 points par vertèbre, permettant la mesure des hauteurs antérieure, moyenne et postérieure de chaque vertèbre selon l'analyse morphométrique semi quantitative de Genant (annexe 3) [264].

Grade 0 = vertèbre normale.

Grade 1 = déformation mineure : réduction de 20 à 25% d'une ou plusieurs des 3 hauteurs et diminution de 10 à 20% de la surface du corps vertébral.

Grade 2 = déformation modérée : environ 25 à 40% de réduction d'une ou plusieurs des 3 hauteurs et 20 à 24% de réduction de la surface du corps vertébral.

Grade 3 = déformation sévère : 40% au moins de réduction d'une ou plusieurs des 3 hauteurs et de la surface du corps vertébral.

Puis nous avons réalisé les courbes ROC pour la DMO/VFA, le TBS/ VFA et la courbe ROC comparant les deux, dans le but d'identifier le couple le plus fiable ayant les meilleurs paramètres notamment la sensibilité et la spécificité.

Pour répondre aux **objectifs secondaires** :

Nous avons réalisé la courbe ROC en combinant la DMO/VFA et le TBS/ VFA, ce qui nous a permis de voir s'il est préférable de prendre en considération les valeurs de la DMO et du TBS simultanément ou le TBS seul est suffisant.

Nous avons aussi recherché une éventuelle corrélation entre le TBS et la survenue de fracture périphérique, étant donné que dans la littérature des études ont démontré que les valeurs basses du TBS sont associées au risque de fractures périphériques.

Puis nous avons procédé à l'identification des facteurs de risque d'ostéoporose et de fractures à savoir : l'âge, le sexe, l'IMC, la vitamine D, la ration calcique, la durée d'évolution, l'équilibre, les traitements, et les complications du diabète.

En fin nous avons comparé l'apport de la VFA et de la radiographie standard pour la détection des fractures vertebrales en utilisant des tests statistiques spécifiques.

III-6- Recueil, saisie et enregistrement des données :

Les données sont recueillies sur des fiches uniformisées établies à partir d'un questionnaire (Annexe 4).

Les valeurs obtenues à partir des données et /ou support d'information sont codées soit selon un mode binaire (Oui/Non, présence ou absence) soit selon une progression géométrique pour les réponses multiples.

La saisie des données est effectuée sur le logiciel SPSS 22.

L'analyse descriptive et analytique des données ont été effectuées à l'aide des logiciels SPSS22 et MEDCALC15.8.

III-7- Analyse des données et application des tests statistiques :

L'analyse descriptive des données est basée sur la transformation des variables : par regroupement en utilisant soit le codage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableau et l'analyse.

L'analyse descriptive des variables a été faite par le calcul des fréquences, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion : la moyenne (m), la médiane (me), la variance (σ^2), l'écart type (σ) ainsi que la détermination des intervalles de confiance (IC 95%) autour de la moyenne pour le risque $\alpha = 0,05$ pour les variables quantitatives.

La détermination des fréquences et des intervalles de confiance pour les variables qualitatives. L'intervalle de confiance autour de la moyenne est présenté par l'Ecart Type autour de la moyenne (moyenne \pm ET).

L'analyse univariée a été utilisée pour la recherche d'association entre deux variables indépendantes.

Les tests utilisés sont : le test χ^2 d'indépendance ou d'homogénéité et χ^2 de Mac Nemar, le test exact de FISHER avec la détermination des seuils de signification.

L'analyse de la variance (ANOVA) ont été utilisés pour la comparaison des variables continues. Pour l'analyse bi variée, La comparaison des variables discontinues entre groupes a été effectuée par le test χ^2 de conformité, d'homogénéité et de tendance pour la recherche d'association statistiques entre deux variables qualitatives.

Des tableaux croisés 2 x 2 à double contingence ont été établis pour le calcul des Odds Ratio (OR) comme facteur d'association épidémiologique et l'établissement des intervalles de confiance autour du risque : pour un OR égal à 1 compris dans

l'intervalle faisant exclure le facteur étudié comme facteur de risque puisque le risque étant considéré comme non significatif.

III-8- Analyse graphique :

III-8-1- Diagrammes en boîtes selon la méthode de Tukey :

L'intervalle de confiance autour de la médiane (me) a été calculée selon la formule suivante : $IC = q_2 \pm 1,58 \times (q_3 - q_1) / \sqrt{n}$ au risque $\alpha = 0,05$ et les représentations graphiques selon la méthode de Tukey, l'application des diagrammes en boîte, dans de telle situation, donne des interprétations plus correctes en cas de distribution de la variable quantitative ne suivant pas une loi normale (application des tests paramétriques).

III-8-2- Lecture et interprétation des diagrammes :

Les boîtes en diagramme obtenus à partir des valeurs de la variable quantitative :

- Valeur minimale
- Valeur maximale
- Valeur du q1 (25% de la distribution)
- Valeur de q2 (Ou médiane correspond à 50% de la distribution)
- Valeur du q3 (75% de la distribution)
- IC95% autour de la médiane [$IC95\% = q_2 \pm 1,58 \times (q_3 - q_1) / \sqrt{n}$]

- **Diagramme en barre** : pour les variables quantitatives discrètes.

- **Diagramme en secteur** : pour les variables qualitatives.

III-9- Détermination des performances diagnostiques des tests

III-9-1- Application de la courbe ROC et Interprétation

Elle est représentée pour montrer la relation existante entre la sensibilité et la spécificité des tests réalisés calculées pour toutes les valeurs seuils possibles. Elle permet la détermination et la comparaison des performances diagnostiques de ces tests entre eux à l'aide de l'évaluation des aires sous la courbe, et va ainsi permettre d'estimer la valeur seuil optimale ou seuil critique pour chaque test appliqué correspond à une valeur quantitative.

Pour pouvoir déterminer la validité d'un test diagnostique quantitatif, il est nécessaire de calculer la surface située sous la courbe ROC (Area Under the Curve : AUC).

Ainsi, quand le test est parfaitement discriminant, la surface sous la courbe (AUC) vaut 1.

Le calcul de la surface sous la courbe ROC peut se faire au moyen de la formule suivante pour un calcul sans passer par un programme logiciel :

$$AUC = \frac{W_1 - \frac{n_1 \cdot (n_1 + 1)}{2}}{n_1 \cdot n_0}$$

Après avoir classé tous les sujets par ordre croissant (au moyen de leur valeur mesurée), W_1 correspond à la somme des rangs des personnes malades (valeur de Wilcoxon). De plus, le calcul de la surface sous la courbe ROC tient compte du nombre de personnes malades (n_1) et du nombre de personnes non-malades (n_0). L'aire sous la courbe permet d'évaluer l'intérêt diagnostique d'un test.

Un test avec un fort pouvoir discriminatoire occupe la partie supérieure gauche du graphique. Un test avec un pouvoir discriminatoire moins puissant montre une courbe ROC qui s'aplatit vers la première diagonale du graphique.

III-9-2- Indicateurs de synthèse de la valeur informative d'un test

III-9-2-1- Indice de Youden

L'addition des deux qualités d'un test (sa sensibilité et sa spécificité) conduit à un indice synthétique tel que : $J = (Se + Sp) - 1$.

L'indice de Youden varie entre -1 et 1 .

Un indice égal à 0 traduit un test qui n'a aucune efficacité d'orientation diagnostique. Sa valeur diagnostique est maximale lorsque l'indice est proche de 1 .

III-9-2-2- Rapport des valeurs prédictives (K)

$$K = VPP/VPN$$

Ce rapport évalue le risque d'être malade si le test est positif par rapport au risque d'être non malade si le test est négatif.

III-9-2-3- Rapport de Vraisemblance Positif

Rapport de vraisemblance du résultat positif au test (RVP) le rapport :

$$RVP = \text{Sensibilité} / (1 - \text{Spécificité}).$$

RVP : Rapport de la proportion tests positifs chez les malades.

$$FP / (FP + VN) \times RVP = VP / (VP + FN).$$

Interprétation : un sujet a « RVP fois » plus de risque d'avoir un test positif s'il est atteint de la maladie étudiée que s'il n'est pas atteint de la maladie.

III-9-2-4- Rapport de Vraisemblance Négatif

Rapport de vraisemblance du résultat positif au test (RVP) le rapport :

$$RVN = (1 - \text{Sensibilité}) / \text{Spécificité}.$$

RVN : rapport de la proportion tests négatifs chez les non malades sur la proportion de tests négatifs chez les sujets malades.

Interprétation : un sujet a « RVN fois » plus de risque d'avoir un test négatif s'il n'est pas atteint de la maladie étudiée que s'il est atteint de la maladie.

III-9-2-5- Valeur Prédictive Positive (VPP)

Capacité de la présence d'un trait binaire associé à un test ou à un examen de diagnostic à prédire la présence de la maladie.

– Chez les positifs la valeur prédictive positive est calculée au sein du sous-groupe (de la strate) des personnes chez qui le trait de dépistage binaire est présent (test positif).

$$VPP = VP / VP + FP$$

III-9-2-6- Valeur Prédictive Négative (VPN)

Capacité de l'absence d'un trait binaire associé à un test ou à un examen de diagnostic à prédire l'absence de la maladie (ou du trait que l'on cherche à détecter).

– Chez les négatifs, la valeur prédictive négative est calculée au sein du sous-groupe (de la strate) des personnes chez qui le trait de dépistage binaire est absent (test négatif).

$$VPN = VN / VN + FN$$

III-9-3- Appréciation de la concordance entre deux tests diagnostiques

L'appréciation de la concordance entre deux tests se fait par le test de kappa (κ) (Tableau 5).

Tableau 5 : Concordance entre deux tests diagnostiques

VALEURS LIMITES	DEGRE D'ACCORD
$\geq 0,81$	Excellent
0,80 – 0,61	Bon
0,60 – 0,41	Modéré
0,40 – 0,21	Médiocre
0,21 – 0,0	Mauvais
0,0	Très mauvais

IV- RESULTATS

IV-1- ETUDE DESCRIPTIVE

Les résultats de l'étude sont présentés selon le plan suivant afin de répondre aux objectifs fixés préalablement :

- ✓ Caractéristiques descriptives de la population étudiée :
 - Diabétiques type 2
 - Non diabétiques
- ✓ Comparaison entre les patients avec diabète type 2 (DT2) et les non diabétiques.
- ✓ Etude analytique :
 - La validité des tests
 - Analyse des variables

IV-1-1- Caractéristiques descriptives de la population diabétique

Sur une période de 21 mois, 207 patients atteints de diabète type 2 et 210 sujets non diabétiques ont été recrutés.

IV-1-1-1- Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients diabétiques était de $46,59 \pm 7,53$ ans avec des extrêmes allant de 21 à 60 ans et une variance de 56,74 ans.

55,5% des patients étaient âgés entre 40 et 50 ans. (Figure14)

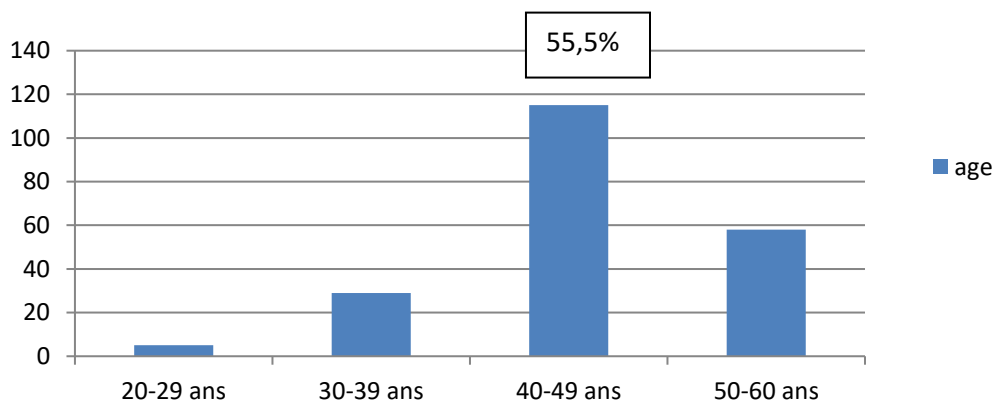


Figure 14 : Répartition selon les tranches d'âge

IV-1-1-2- Répartition selon le sexe

105 hommes et 102 femmes avec un sexe ratio =1,03. (Figure 15)

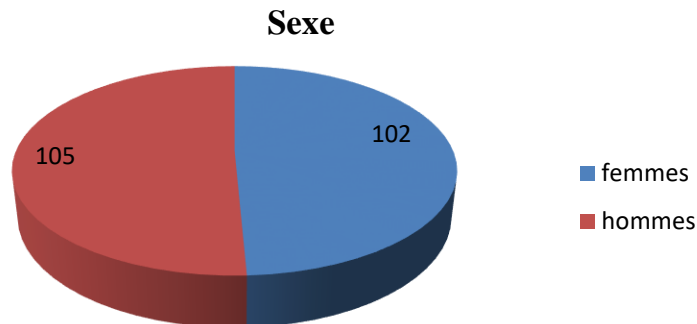


Figure 15 : Répartition selon le sexe

IV-1-1-3- Répartition selon l'IMC

L'IMC moyen des patients diabétiques était de $29,26 \pm 4,87 \text{ kg/m}^2$ avec des extrêmes allant de $17,19 \text{ kg/m}^2$ à $37,97 \text{ kg/m}^2$

42% de nos patients étaient obèses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), 37,68% étaient en surpoids (IMC entre 25 et $29,99 \text{ kg/m}^2$) et 19,8% avaient un IMC normal ($18,5\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$). (Tableau 6).

Tableau 6 : Les différentes classes IMC

Classe IMC	Pourcentage
[18,50 -24,99]	19,8%
[25,00 -29,99]	37,68%
[30,00 - 38,00]	42%
Total	207

L'IMC moyen chez les femmes était de $31,20 \pm 4,69 \text{ kg/m}^2$ et, chez les hommes il était de $27,39 \pm 4,29 \text{ kg/m}^2$.

Les femmes avaient un IMC moyen significativement supérieur à l'IMC des hommes, $p < 0,001$. (Tableau 7).

Tableau 7 : L'IMC moyenne selon le sexe

Sexe	N	IMC Moyen	Ecart-type	P
Homme	105	27,3904	4,29594	
Femme	102	31,2006	4,69504	< 0,001

IV-1-1-4- Les antécédents pathologiques

Les antécédents pathologiques personnels et familiaux sont résumés dans le tableau 8

Tableau 8 : Antécédents pathologiques

Antécédents	n	%
OP familiale	7	3,4
HTA	58	28
Dyslipidémie	22	10,6
Cardiovasculaire	6	2,9

IV-1-1-5- Répartition selon la durée d'évolution du diabète

La durée moyenne d'évolution du diabète était de $50,6 \pm 7,2$ mois ; avec des extrêmes allant de 2 à 252 mois. (Figure 16).

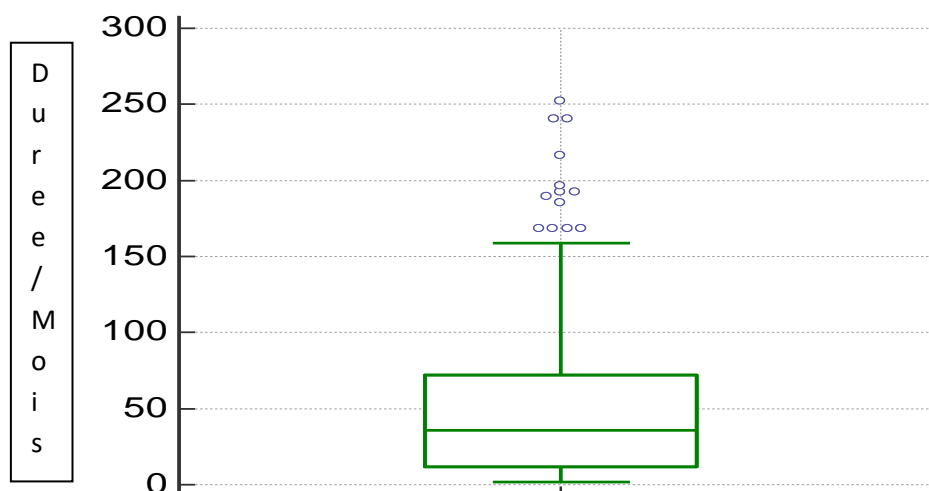


Figure 16 : Répartition selon la durée d'évolution du diabète

IV-1-1-6- Répartition selon la glycémie moyenne

La moyenne de la glycémie à jeun était de $1,4 \pm 0,42$ g/l, avec des extrêmes allant de 0,80 g/l à 3,98, et une variance de 0,184 g/l.

IV-1-1-7- Répartition selon l'HbA1c moyenne

La moyenne de l'hémoglobine glyquée était de $7,46 \pm 1,64\%$, avec des extrêmes allant de 4,8% à 13,7%, et une variance de 2,694. (Figure 17)

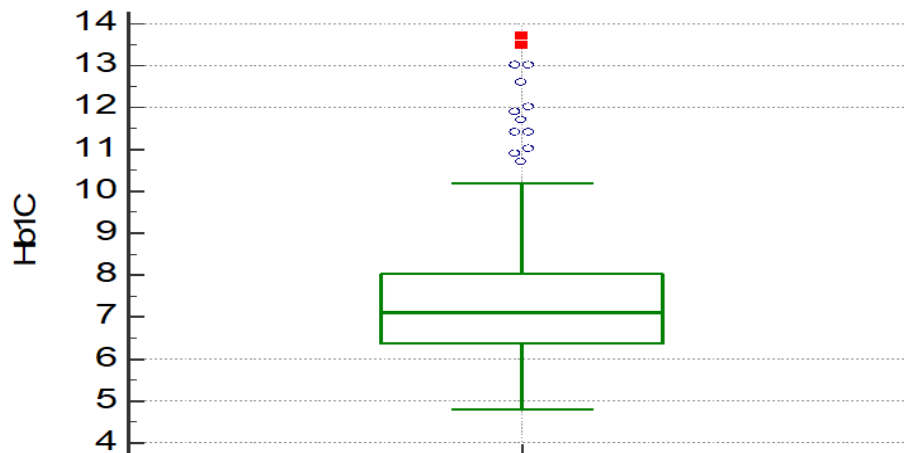


Figure 17 : Le taux d'HbA1c

Il n'y avait pas de différence significative pour l'HbA1c moyenne entre les femmes et les hommes (figure 18).

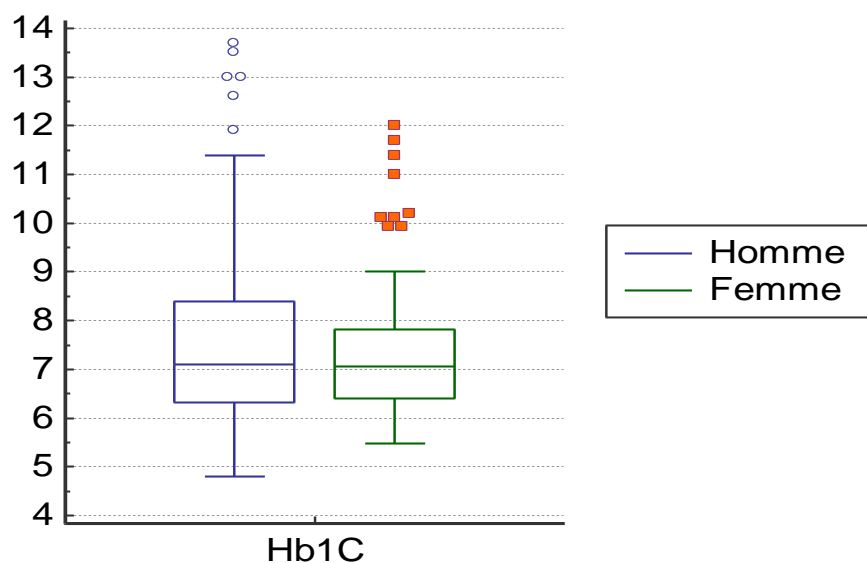


Figure 18 : HbA1c selon le sexe

IV-1-1-8- Traitement

96% des patients étaient sous traitement anti diabétique (dont 77% sous ADO, 5% sous insuline seule et 15% sous insuline et ADO), et 4% suivaient un régime hypoglycémique (figure 19).

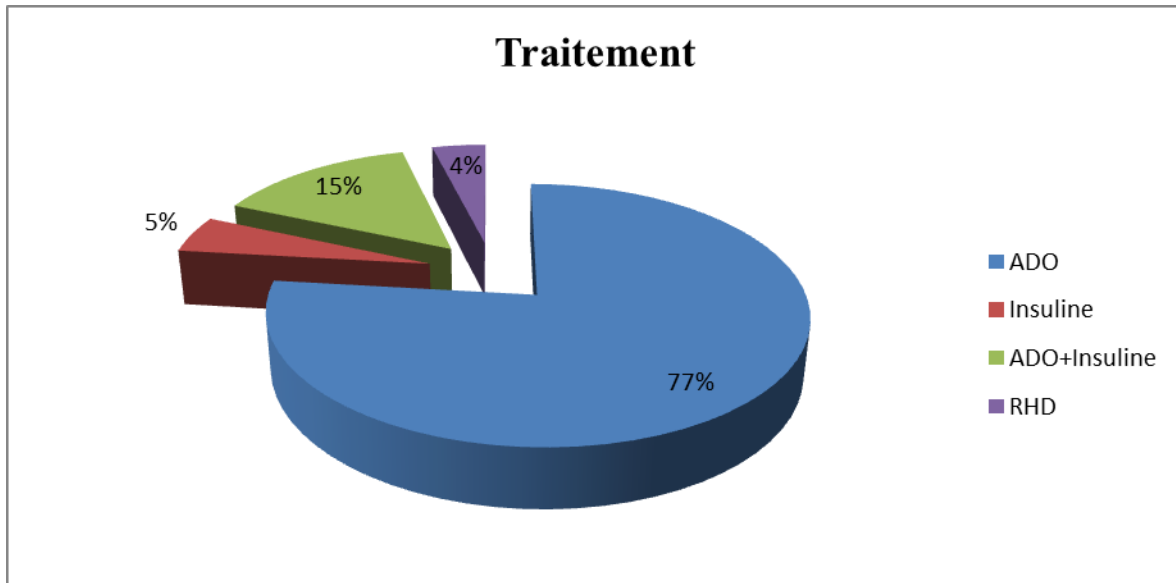


Figure 19 : Répartition des patients selon le traitement

IV-1-1-9- Répartition des patients selon les complications du diabète

Les complications dégénératives du diabète ont concerné 15 patients, soit 7,2%, réparties comme suit : (Tableau 9, figure 20).

Tableau 9 : Répartition selon les complications du diabète

Complications	n	%
Aucune	192	92,8
Rétinopathie	12	5,8
Néphropathie	1	0,5
Pied diabétique	2	1

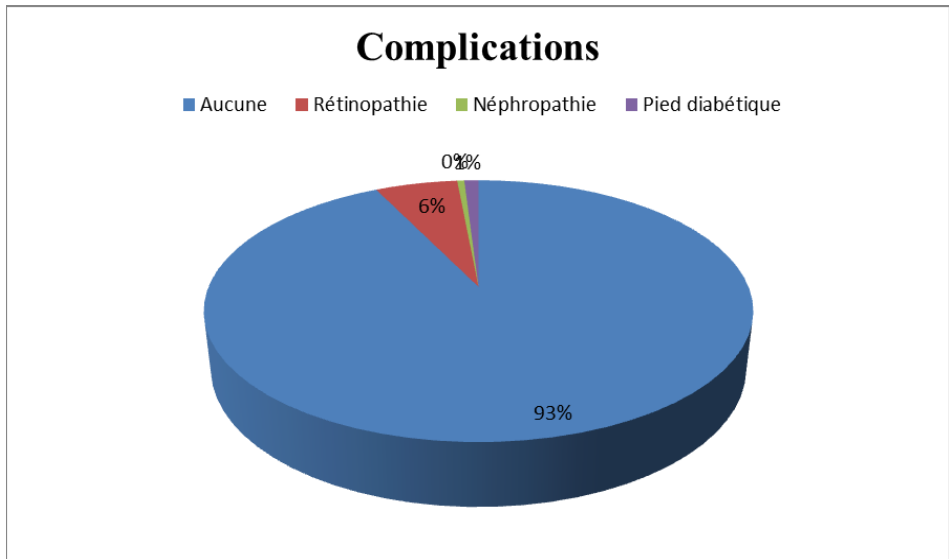


Figure 20 : Les complications du diabète

IV-1-1-10- Le taux moyen de la vitamine D

La vitamine D a été dosée chez 186 patients. Le taux moyen de la vitamine D était de $19,578 \pm 9,443$ ng /ml avec des extrêmes allant de 5,28 à 62,00 ng /ml. Le taux moyen chez les hommes était de $23,7944 \pm 9,177$ ng /ml et chez les femmes il était de $15,792 \pm 7,994$ ng /ml. Les femmes avaient une vitamine D moyenne plus basse que les hommes $P < 0.001$ (Figure 21). 89,9% des diabétiques avaient un taux de VIT D ≤ 30 ng /ml et 10,1% ont des taux normaux.

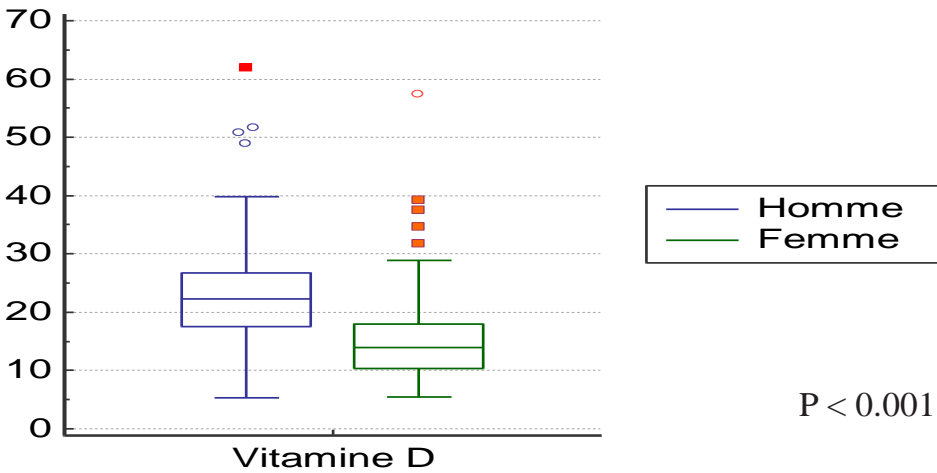


Figure 21 : Taux de vitamine D selon le sexe

12,1% des patients avaient une carence et 67,6% ont un déficit en vitamine D.

IV-1-1-11- La ration calcique

La ration calcique moyenne était de $725,68 \pm 27,61$ mg/j avec des extrêmes allant de 80,00 à 1282,00 mg/j.

Elle était de $759,961 \pm 215,432$ mg/j, chez les hommes et de $690,392 \pm 183,123$ mg/j chez les femmes.

L'apport quotidien en calcium était plus faible chez les femmes. $P = 0,013$ (Figure 22).

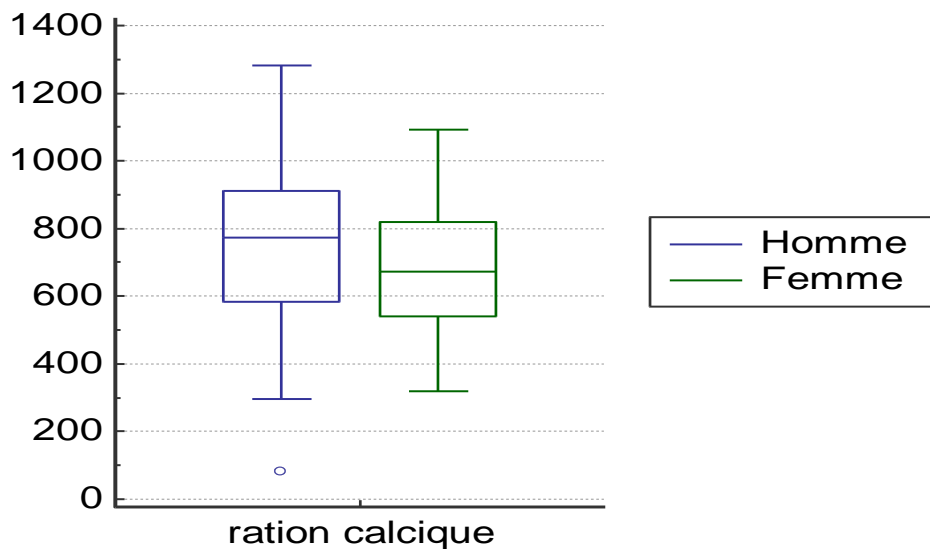


Figure 22 : Ration calcique selon le sexe

IV-1-1-12- Le TBS moyen

La valeur moyenne du TBS était de $1,256 \pm 0,103$ avec des extrêmes allant de 0,925 à 1,498.

176 patients (85%) avaient un TBS bas ($< 1,350$), et 31 patients (15%) avaient des valeurs normales ($\geq 1,350$).

Chez 119 patients (57,5%) le TBS était modérément altéré ($1,200 < \text{TBS} < 1,350$) et chez 57 patients (27,5%) le TBS était altéré ($\leq 1,200$). (Figure 23).

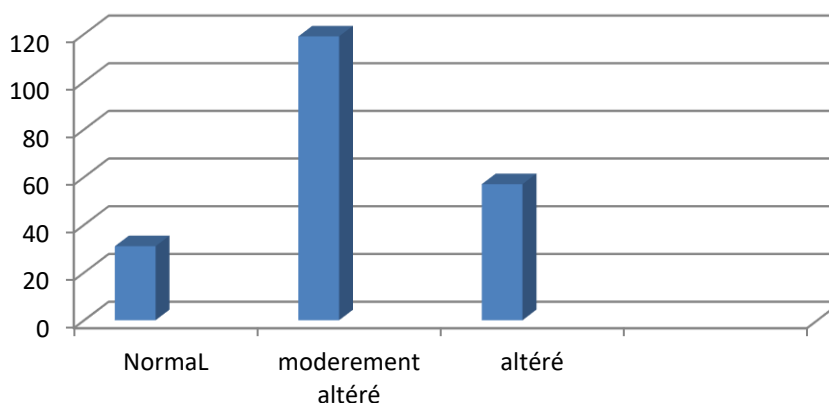


Figure 23 : La qualité du TBS

IV-1-1-13- Répartition selon la DMO

La valeur moyenne de la DMO était de :

$0,965 \pm 0,143 \text{ g/cm}^2$ au niveau du rachis et de $0,849 \pm 0,132 \text{ g/cm}^2$ au niveau du col

Le Tscore moyen au niveau du rachis était de $-0,92 \pm 1,36$ et de $-0,34 \pm 1,01$ au niveau du col.

Le Zscore moyen au niveau du rachis était de $-0,49 \pm 1,36$ et de $0,23 \pm 0,98$ au niveau du col (Tableau 10).

Tableau 10 : Répartition selon la DMO

Paramètres	M ± ET
DMO Rachis g/cm^2	$0,965 \pm 0,143$
DMO col g/cm^2	$0,849 \pm 0,132$
Tscore rachis DS	$-0,92 \pm 1,36$
Zscore rachis DS	$-0,49 \pm 1,36$
Tscore col DS	$-0,34 \pm 1,01$
Zscore col DS	$0,23 \pm 0,98$

Nous avons réparti les patients selon la qualité de la DMO, une DMO basse correspond à un Zscore < -2 DS pour les femmes et les hommes (dont l'âge ≤ 50 ans) et un T score ≤ -2 DS pour les hommes de plus de 50 ans, les résultats sont résumés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Répartition selon la qualité de la DMO

DMO	n	%
DMO rachis		
Normale	182	87,9
Basse	25	12,1
DMO col		
Normale	204	98,6
Basse	3	1,4
Total	207	100

La DMO était normale chez 87% des patients au niveau du rachis et 98,6% au niveau du col.

IV-1-1-14- Les fractures vertébrales détectées à la VFA

49 patients soit 23,7% ont présenté des fractures vertébrales visualisées par la VFA.

49 patients ont présenté au moins une fracture vertébrale, un patient a présenté 4 fractures. La repartition des fractures est resumée dans le tableau 12.

Tableau 12 : Nombre de fractures vertébrales VFA

Nombre de Fractures	Effectifs	Pourcentage	
Valide	0	158	76,3
	1	16	7,7
	2	23	11,1
	3	9	4,3
	4	1	0,5
Total	207	100,0	

IV-1-1-15- Répartition selon le siège des fractures vertébrales

Les fractures étaient : Dorsales chez 26 patients (53,06 %).

Lombaires chez 13 patients (26,53 %).

Dorso lombaires chez 10 patients (20,40 %).

IV-1-1-16- Répartition des fractures vertébrales selon le grade

Un total de 93 vertèbres fracturées, réparties comme suit :

Grade I 65 fractures (69,89 %).

Grade II 28 fractures (30,10 %).

Grade III 3 fractures (3,22 %).

IV-1-1-17- Les fractures vertébrales à la radiographie standard

La radiographie standard a objectivé des tassements vertébraux chez 51 patients (24,6%).

IV-1-1-18- Le nombre de fractures vertébrales à la radiographie standard

Cinquante et un patients ont présenté au moins une fracture vertébrale, un seul a présenté 4 fractures (Tableau 13).

Tableau 13 : Nombre de fractures vertébrales à la radiographie standard

Nombre de Tassements		Effectifs	Pourcentage
Valide	0	156	75,4
	1	21	10,1
	2	17	8,2
	3	12	5,8
	4	1	0,5
Total		207	100,0

IV-1-1-19- Les fractures périphériques

Les fractures périphériques étaient présentes chez 5 patients (2,4%).

Ces fractures siégeaient au niveau du bassin, l'humérus, extrémité inférieure de l'avant bras, le tiers inférieur du tibia.

IV-1-2- Caractéristiques descriptives des non diabétiques

IV-1-2-1- Répartition selon le sexe

Dans le groupe des non diabétiques que nous avons recrutés il y avait 49,5% de femmes et 50,5% d'hommes avec un Sexe ratio = 1,019 (Tableau 14).

Tableau 14 : Répartition des non diabétiques selon le sexe

Sexe	n	%	p value
Femme	104	49,5	0,95
Homme	106	50,5	
Total	210	100	

IV-1-2-2- Répartition selon l'âge

L'âge moyen des témoins était de $45,41 \pm 7,49$ ans avec des extrêmes allant de 25 à 60 ans.

IV-1-2-3- Répartition selon l'IMC

L'IMC moyen des témoins était de $27,3 \pm 4,34$ kg/m² avec des extrêmes allant de 18,11 kg/m² à 38 kg/m²

Les différentes classes IMC sont représentées dans **le tableau 15**

Tableau 15 : Les différentes classes IMC

Classe IMC	pourcentage
[18,50 -24,99]	34,76
[25,00 -29,99]	41,90
[30,00 - 38,00]	23,33
Total	210

IV-1-2-4- Les antécédents pathologiques

L'ostéoporose familiale était présente chez 0,5% des patients (Tableau 16).

Tableau 16 : Antécédents familiaux et personnels des non diabétiques

Antécédents	n	%
OP familiale	1	0,5
HTA	4	1,9
Dyslipidémie	1	0,5

IV-1-2-5- Répartition selon la valeur moyenne du TBS

Le TBS moyen chez les non diabétiques était de $1,293 \pm 0,1008$ avec des extrêmes allant de 0,948 à 1,920.

74 % avait un TBS bas et 26% avaient un TBS $\geq 1,350$.

IV-1-2-6- Répartition selon la DMO

Les résultats de la DMO au niveau du col et du rachis sont résumés dans le tableau 17

Tableau 17 : Les valeurs de la DMO au rachis et au col

Paramètres	valeur moyenne
DMO Rachis g/cm ²	0,937±0,124
DMO col g/cm ²	0,818±0,124
Tscore rachis DS	-1,16±1,10
Zscore rachis DS	-0,818±1,141
Tscore col DS	-0,56±0,96
Zscore col DS	-0,02±0,95

La DMO était normale chez 86,2 % des patients au niveau du rachis et 98,1 % au niveau du col.

IV-1-2-7- Répartition selon les fractures vertébrales à la VFA

Les fractures vertebrales détectées par la VFA étaient retrouvées chez 12 patients (5,7%).

IV-1-2-8- Répartition selon la présence de fractures périphériques

Les fractures periphériques étaient présentes chez 2 patients, il s'agissait de l'extrémité inférieure de l'avant bras.

IV-1-2-9- Répartition selon les taux de la vitamine D

Le taux moyen de la vitamine D chez les témoins était de 21,08 ± 10,01 ng/ml avec des extrêmes allant de 4,00 ng/ml à 55,90 ng/ml.

81,38 % avaient un taux de vitamine D bas (≤ 30 ng/ml).

IV-1-2-10- Répartition selon la ration calcique

L'apport journalier en calcium chez les non diabétiques était de 733,03 ± 266,96 mg/j avec des extrêmes allant de 267 mg/j à 1634 mg/j.

IV-1-3- Comparaison entre les patients avec DT2 et les non diabétiques

IV-1-3-1- Comparaison selon l'âge

Il n'y avait pas de différence significative pour l'âge entre les diabétiques et les non diabétiques avec $p = 0,11$ (tableau 18).

Tableau 18 : Comparaison entre les patients avec DT2 et les non diabétiques selon l'âge

	Groupe DT2 (207)	Groupe ND (210)	P
Age (m ± ET)	46,59 ±7,53ans	45,41 ± 7,49ans	p= 0,11

IV-1-3-2- Comparaison selon le sexe

La proportion hommes et femmes ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes (p = 0 ,95). Un ratio de 1,029 hommes / 1 femme pour la PDT2 et un ratio de 1,019 hommes / 1 femmes pour les témoins. (Tableau 19).

Tableau 19 : Comparaison entre les patients avec DT2 et les non diabétiques selon le sexe

SEXE	Groupe DT2		Groupe témoins		p value
	n	%	n	%	
Femme	102	49,3	104	49,5	0,95
Homme	105	50,7	106	50,5	
Total	207	100	210	100	

IV-1-3-3- Comparaison selon l'IMC

L'IMC moyen des patients diabétiques était de 29,26±4,87 kg/m² avec des extrêmes allant de 17,19 à 37,97 kg/m²

L'IMC moyen des témoins était de 27,3±4,34 kg/m² avec des extrêmes allant de 18,11 kg/m² à 38 kg/m² (Tableau 20).

Tableau 20 : Comparaison entre les patients avec DT2 et les non diabétiques selon l'IMC

Diabète	N	IMC Moyenne	Ecart-type	P
Non	210	27,3062	4,34342	< 0,001
Oui	207	29,2679	4,87556	

L'IMC des diabétiques est significativement plus élevé que celui des non diabétique $P < 0,001$ (Figure 24).

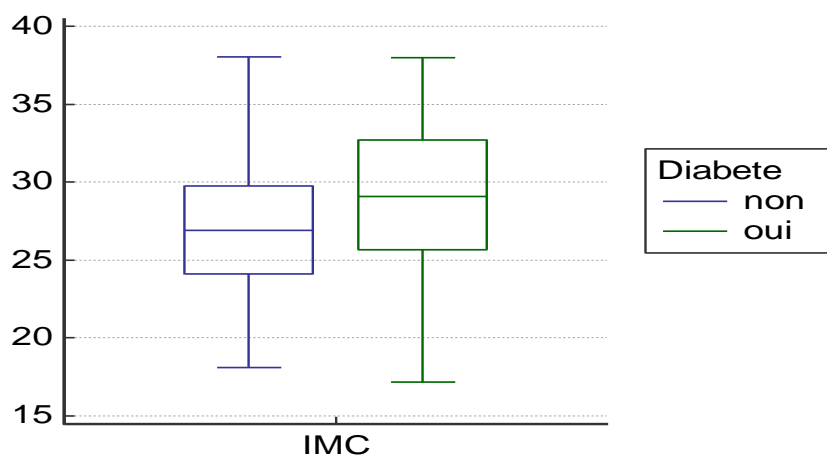


Figure 24 : IMC chez les diabétiques et les non diabétiques

IV-1-3-4- Comparaison selon les valeurs moyennes du TBS

Le TBS moyen chez les patients diabétiques était de $1,256 \pm 0,103$ avec des extrêmes allant de 0,925 à 1,498.

Le TBS moyen chez les non diabétiques était de $1,293 \pm 0,1008$ avec des extrêmes allant de 0,948 à 1,920 (Tableau 21).

Tableau 21 : Comparaison entre les patients avec DT2 et les non diabétiques selon le TBS

	Groupe DT2 (207)	Groupe ND (210)	P
TBS (m ± ET)	1,256±0,103	1,293±0,1008	0,00022

Les diabétiques ont un TBS moyen significativement inférieur à celui des non diabétiques au $p = 0,00022$ (Figure 25).

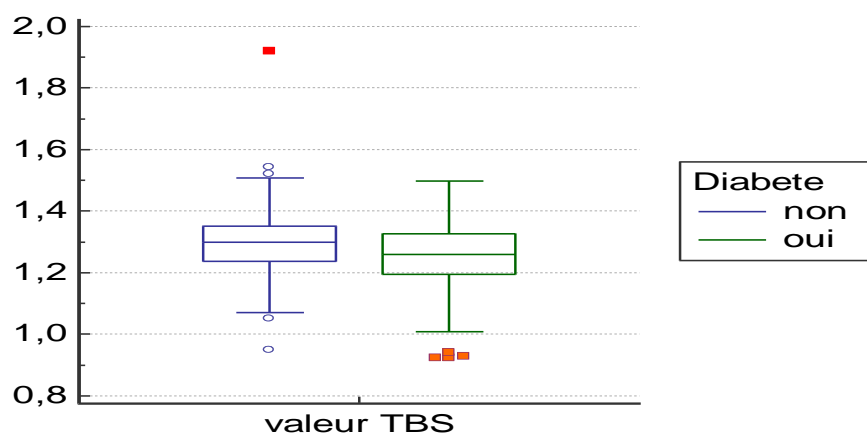


Figure 25 : TBS chez les diabétiques et les non diabétiques

IV-1-3-5- Comparaison selon la qualité du TBS

Chez les diabétiques 176 (85%) patients ont un TBS bas versus 156 (74,3%) chez les non diabétiques (Tableau 22).

Tableau 22 : Comparaison selon la qualité du TBS

		TBS		
		Normal	Bas	Total
Diabète	Non	54	156	210
	Oui	31	176	207

Le nombre de diabétique avec un TBS altéré est significativement plus important que celui des non diabétiques avec $p < 0,001$.

IV-1-3-6- Comparaison selon la DMO

La valeur de la DMO est statistiquement plus importante chez les diabétiques, que ce soit au niveau du rachis ou du col, par rapport au non diabétique (Tableau 23).

Tableau 23 : Comparaison entre les patients DT2 et les témoins selon la DMO

	Patients (n=207)	Témoins (n=210)	P
DMO Rachis g/cm ²	0,965±0,143	0,937±0,124	0,038
DMO col g/cm ²	0,849±0,132	0,818±0,124	0,013
Tscore rachis DS	-0,92±1,36	-1,16±1,10	0,042
Zscore rachis DS	-0,49±1,36	-0,818±1,141	0,008
Tscore col DS	-0,34±1,01	-0,56±0,96	0,021
Zscore col DS	0,23±0,98	-0,02±0,95	0,022

IV-1-3-7- Comparaison selon les fractures vertébrales à la VFA

Les fractures vertébrales sont significativement plus fréquentes chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques. $P < 0,000001$ (Tableau 24).

Tableau 24 : Comparaison entre les diabétiques et les non diabétiques selon la présence de fractures vertébrales à la VFA

Fracture VFA	Diabétiques		Non diabétiques		P
	n	%	n	%	
Oui	49	23,7	12	5,7	<0,00000
Non	158	76,3	198	94,3	
Total	207	100	210	100	

IV-1-3-8- Comparaison selon la présence de fractures périphériques

Les fractures périphériques étaient présentes chez 2,41% des diabétiques et chez 0,95% des non diabétiques.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la présence des fractures périphériques $p = 0,219$ (Tableau 25).

Tableau 25 : Comparaison entre les diabétiques et les non diabétiques selon la présence de fractures périphériques

	Fractures périphériques		Total	P
	Absente	Présente		
Diabète	non	208	210	0,219
	oui	202	207	
Total	410	7	417	

IV-1-3-9- Comparaison selon les taux de la vitamine D

Le taux moyen de la vitamine D chez les patients diabétiques était de $19,58 \pm 9,43$ ng/l avec des extrêmes allant de 5,28 ng/ml à 62,00 ng/ml.

Le taux moyen de la vitamine D chez les témoins était de $21,08 \pm 10,01$ ng/ml avec des extrêmes allant de 4,00 ng/ml à 55,90 ng/ml (Tableau 26).

Tableau 26 : Comparaison entre les diabétiques et les non diabétiques selon le taux moyen de la VIT D

	Groupe DT2 (186)	Groupe témoins (188)	p
Vit D (m \pm ET)	$19,58 \pm 9,43$ ng/ml	$21,08 \pm 10,01$ ng/ml	P = 0,13

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le taux moyen de la vitamine D ($p= 0,13$).

Mais la prévalence de l'hypovitaminose (Vit D ≤ 30 ng/ml) est plus importante chez les diabétiques (89,9%) comparés aux non diabétiques (81,38 %) avec une différence significative $p = 0,047$.

IV-1-3-10- Comparaison selon la ration calcique

L'apport journalier en calcium chez les diabétiques était de $725,68 \pm 202,70$ mg/j avec des extrêmes allant de 80 mg/j à 1282 mg/j.

L'apport journalier en calcium chez les non diabétiques était de $733,03 \pm 266,96$ mg/j avec des extrêmes allant de 267 mg/j à 1634 mg/j.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la ration calcique, $p = 0,752$ (Tableau 27).

Tableau 27 : Comparaison entre les diabétiques et les non diabétiques selon la ration calcique

		N	Ration calcique moyenne	Ecart-type	P
Diabète	non	210	733,0381	266,96800	0,752
	Oui	207	725,6812	202,70188	

Les résultats de la comparaison entre les diabétiques et les sujets non diabétiques sont résumés dans le tableau 28

Tableau 28 : Caractéristiques descriptives des sujets diabétiques et des non diabétiques

Paramètres	Sujets DT2 (n=207)	Sujets ND (n=210)	P value
Age (ans)	46,59 ± 7,53	45,41 ± 7,49	0,11
IMC (kg/m ²)	29,26±4,87	27,3±4,34	<0,001
Ostéoporose familiale	3,4%	0,5%	0,036
HTA	28%	1,9%	<0,001
Dyslipidémie	10,6%	0,5%	<0,0001
Ration calcique	725,68 ± 27,61	733,03±266,96	0,752
Durée du diabète (mois)	50,6 ± 7,2	/	/
HbA1c (%)	7,46±1,64	/	/
Vit D (ng/ml)	19,57±9,44	21,08±10,01	0,13
VitD<30 ng/ml	89,9%	81,38%	0,047
DMO rachis g/cm²	0,965±0,143	0,937±0,124	0,038
T-score	-0,92±1,36	-1,16±1,10	0,042
Z-score	-0,49±1,36	-0,818±1,141	0,008
DMO col g/cm²	0,849±0,132	0,818±0,124	0,013
T-score	-0,34±1,01	-0,56±0,96	0,021
Z-score	0,23±0,98	-0,02±0,95	0,022
TBS (la moyenne)	1,256±0,103	1,293±0,1008	0,00022
Grade d'altération du TBS			
A	15%	25,7%	
B	57,5%	61,4%	<0,001
C	27,5%	12,9%	
Prévalence des fractures périphériques	5	2	0,219
Prévalence des fractures vertébrales	23,7%	5,7%	<0,000001

A : TBS normal, B : TBS modérément altéré, C : TBS altéré

IV-2- ÉTUDE ANALYTIQUE

Pour répondre à l'objectif principal qui est de Comparer l'apport de la combinaison TBS /VFA et la combinaison DMO/VFA dans l'évaluation du statut osseux au cours du diabète type 2. Nous avons évalué la performance de la DMO puis du TBS à prédire la survenue de fractures vertebrales qui se traduit par la présence de fractures à la VFA, nous avons calculé pour chaque test la sensibilité (le paramètre le plus important pour une stratégie diagnostique) et la spécificité, qui nous permettent de réaliser la courbe ROC, cette dernière nous aide à prendre une décision pour déterminer quel est le seuil portant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité pour le test.

IV-2-1- La validité des tests

IV-2-1-1- Evaluation de l'apport de la DMO/VFA dans le diagnostic de l'ostéoporose :

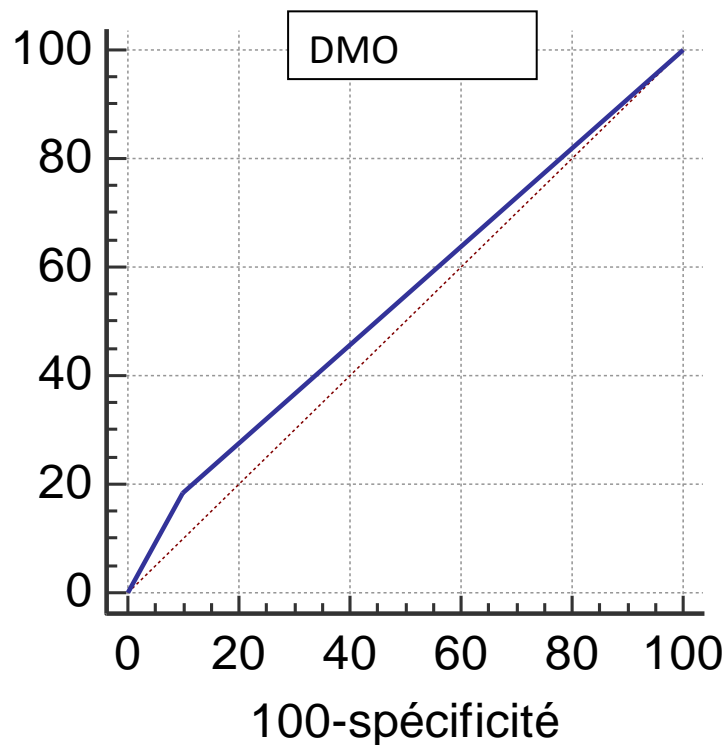


Figure 26 : Courbe ROC pour la DMO /VFA

Tableau 29 : Performance et validité de la DMO/VFA

Variable	Test DMO calculé
Variable de classification	VFA
Taille échantillon	207
Groupe VFA +	49
Groupe VFA -	158
Aire sous courbe ROC (AUC)	0,541
Erreur Standard	0,0486
IC _{95%}	[0,421-0,610]
Test z	0,848
Seuil de signification p (Aire=0.5)	0,3965
INDICES	VALEURS
Seuil	>0
Sensibilité	18,37%
Spécificité	89,87%
Faux positifs (1 – Sp)	0,82
Faux négatifs (1 – Se)	0,11
Youden	0,08241
Rapport de vraisemblance positif	1,81
Rapport de vraisemblance Négatif	0,91
Valeur prédictive positive	36,00%
Valeur prédictive négative	78,02%
K=VPP/VPN	46,14%

Au point d'inflexion correspond une sensibilité de 18,37% et une spécificité de 89,87% : ce test a un faible pouvoir discriminatoire ou une faible valeur diagnostique puisque l'aire sous la courbe se rapproche de 0,5 (0,541).

Le test montre une courbe ROC statistiquement non significative puisque $p = 0,3965$ est supérieur à 0,05. (Figure 26, tableau 29).

IV-2-1-2- Evaluation de l'apport du TBS/VFA dans le diagnostic de l'ostéoporose :

IV-2-1-2-1- TBS : seuil 1.350 (Figure 27, Tableau 30).

Pour la réalisation de la courbe ROC, nous avons utilisé la classification internationale où le TBS est considéré normal s'il est supérieur ou égal à 1,350 et bas s'il est inférieur à 1,350.

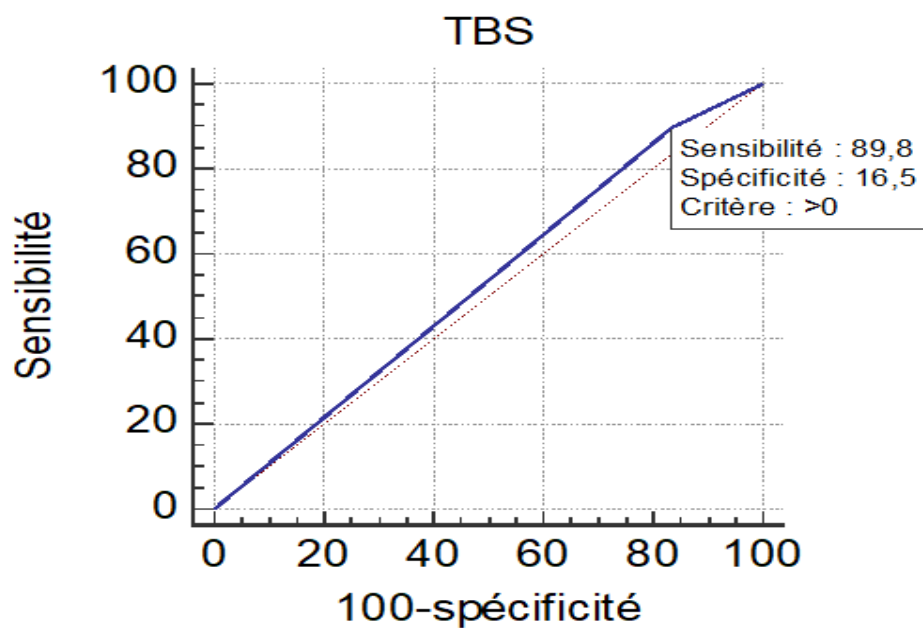


Figure 27 : Courbe ROC pour le TBS seuil 1.350

Tableau 30 : Indicateurs de la courbe ROC pour le TBS /VFA seuil 1.350

Variable	Test TBS calculé
Variable de classification	VFA
Taille échantillon	207
Groupe VFA +	49
Groupe VFA -	158
Aire sous courbe ROC (AUC)	0,531
Erreur Standard	0,0461
IC _{95%}	[0,461-0,601]
Test z	0,678
Seuil de signification p (Aire=0.5)	0,497
INDICES	VALEURS
Seuil	> 0
Sensibilité	89,80%
Spécificité	16,46%
Faux positifs (1 – Sp)	0,84
Faux négatifs (1 – Se)	0,10
Youden	0,06252
Rapport de vraisemblance positif	1,07
Rapport de vraisemblance Négatif	0,62
Valeur prédictive positive	25,00%
Valeur prédictive négative	83,87%
K=VPP/VPN	29,80%

Le seuil > 0 correspond à un compromis entre une sensibilité de 89,80% et une spécificité de 16,46% : ce test a une bonne sensibilité qui le paramètre recherché mais une mauvaise spécificité.

Nous avons alors cherché le point où ces paramètres sont les plus significatifs, ce point correspondait à une valeur du TBS $\leq 1,282$.

IV-2-1-2-3- TBS au seuil = 1.282 (Figure 28, Tableau 31)

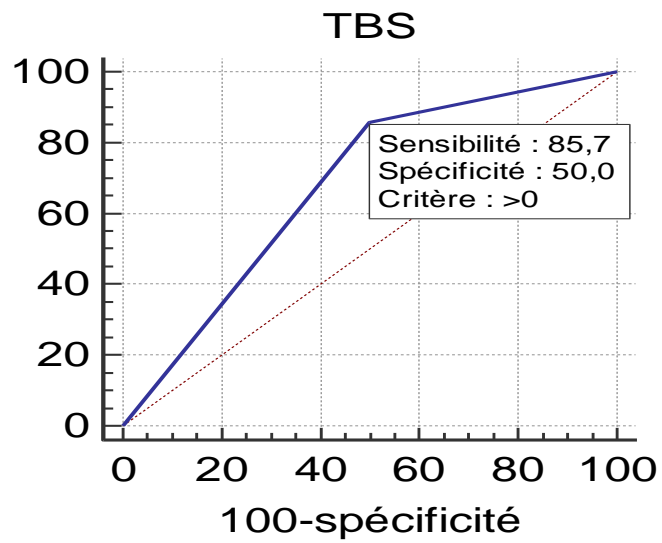


Figure 28 : Courbe ROC pour le TBS seuil 1.282

Tableau 31 : Indicateurs de la courbe ROC pour le TBS/VFA seuil 1.282.

Variable	Test TBS calculé
Variable de classification	VFA
Taille échantillon	207
Groupe VFA +	49
Groupe VFA -	158
Aire sous courbe ROC (AUC)	0,68
Erreur Standard	0,0407
IC _{95%}	0,2059 à 0,4637
Test z	4,391
Seuil de signification p (Aire=0.5)	<0,0001
INDICES	VALEURS
Seuil	>0
Sensibilité	85,71%
Spécificité	50,00%
Faux positifs (1 – Sp)	0,5
Faux négatifs (1 – Se)	0,15
Youden	0,3571
Rapport de vraisemblance positif	1,71
Rapport de vraisemblance négatif	0,29
Valeur prédictive positive	34,71%
Valeur prédictive négative	91,86%
K=VPP/VPN	37,78%

En ajustant la valeur de TBS au seuil de 1,282, on obtient un meilleur pouvoir discriminatoire avec une aire sous la courbe égale à **0,68**, une sensibilité à 85,71% et une spécificité à 50,00% ; ainsi le test de la courbe est statistiquement très significatif avec $p < 0,0001$ (Figure 28, Tableau 31).

IV-2-1-3- Comparaison des courbes ROC de TBS/VFA et DMO/VFA

Tableau 32 : Performance et validité de la comparaison TBS/VFA et DMO/VFA

Variables	TBS, DMO
Variable de classification	VFA
Taille échantillon	207
Groupe VFA +	49
Groupe VFA -	158
Aire sous courbe	DMO 0,541
ROC (AUC)	TBS 0,680
Erreur Standard	0,0407
IC _{95%}	-0,115 à 0,135
Différence entre les aires	-0,139
Test z	-2,193
Seuil de signification p (Aire=0.5)	0,0283

L'AUC (Area Under the Curve ou Aire sous la courbe) pour le TBS/VFA (en prenant la valeur de 1,282) est significativement meilleure que l'AUC de la DMO/VFA, $p = 0,0283$ (Tableau 32).

IV-2-1-4- Evaluation de l'apport de la Combinaison des tests DMO/VFA et TBS/VFA dans le diagnostic de l'ostéoporose :

IV-2-1-4-1- Combinaison TBS/VFA et DMO/VFA

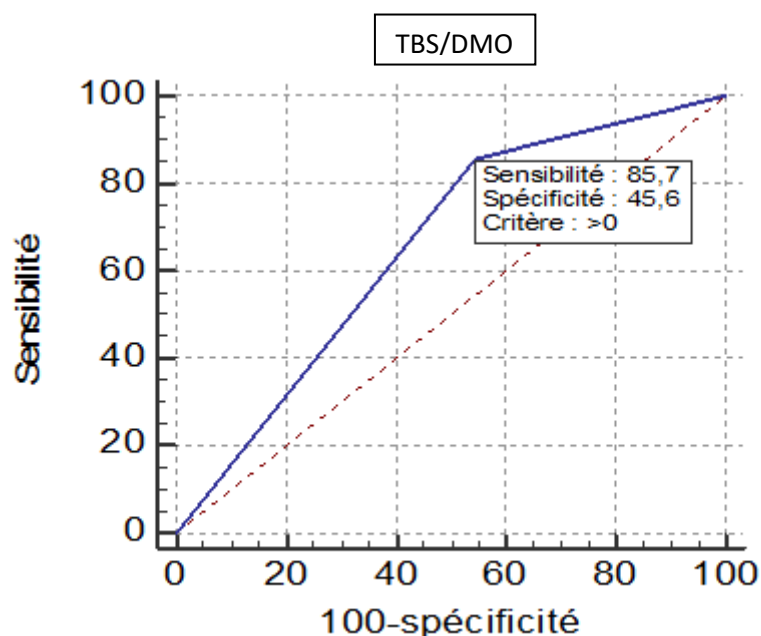


Figure 29 : Courbe ROC pour la combinaison DMO/VFA et TBS/VFA

Tableau 33 : Indicateurs de la courbe ROC : combinaison DMO/VFA et TBS/VFA

Variable	TBS 1.282
Variable de classification	VFA
Taille échantillon	207
Groupe VFA +	49
Groupe VFA -	158
Aire sous courbe ROC (AUC)	0,656
Erreur Standard	0,0321
IC _{95%}	0,587 à 0,721
Test z	4,867
Seuil de signification p (Aire=0.5)	< 0,0001
Indice de Youden J	0,3128
Critère associé	> 0
Sensibilité	85,71
Spécificité	45,57

Pour la combinaison DMO/VFA - TBS /VFA, l'AUC est de 0,656 avec une bonne Sensibilité et une bonne Spécificité (tableaux 33, figure 29).

IV-2-1-4-2- Comparaison de l'apport TBS/VFA et combinaison TBS/VFA-DMO/VFA

Tableau 34 : Valeurs de la courbe ROC pour le TBS/VFA et pour la combinaison TBS/VFA- DMO/VFA

Courbe ROC TBS 1.282	
Aire sous la courbe (ASC)	0,68
Erreur type	0,0407
courbe ROC TBS 1.282/DMO	
Aire sous la courbe (ASC)	0,656
Erreur type	0,0321
Différence	0,024
Erreur type	0,0518
statistique z	0,463
Seuil de signification	P = 0,6434

La comparaison de la courbe ROC TBS/VFA et la courbe ROC TBS –DMO/VFA, n'objective pas de différence significative (tableau 34).

Donc pour le diagnostic de l'ostéoporose, la prise en considération du TBS combiné à la DMO ou du TBS seul à le même pouvoir discriminant.

IV-2-2- Analyse des variables

IV-2-2-1- TBS et fractures périphériques

Pour le deuxième objectif secondaire qui est d'évaluer l'apport du TBS dans les fractures périphériques.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative pour la moyenne du TBS concernant la survenue des fractures périphériques (Tableau 35).

Tableau 35 : Moyenne de TBS chez les patients présentant des fractures périphériques

Fractures périphériques	N	TBS moyen	Ecart-type	P
Absente	202	1,25720	0,103854	0,181
Présente	5	1,21720	0,054678	

IV-2-2-2- Facteurs de risque d'ostéoporose

Pour répondre au troisième objectif secondaire qui est d'identifier les facteurs de risque potentiels d'ostéoporose et de fracture, nous avons analysé et corrélié toutes les variables étudiées (age, sexe, IMC, durée d'évolution du diabète, le traitement, les complications, l'équilibre glycémique, le statut hormonal en vitamine D et la ration calcique) au TBS et aux fractures vertébrales.

IV-2-2-2-1- TBS et sexe

A- Les valeurs moyennes du TBS selon le sexe

La valeur moyenne du TBS chez les hommes diabétiques était de $1,272 \pm 0,108$ avec des extrêmes allant de 0,929 à 1,497 médiane de 1,282.

La valeur moyenne du TBS chez les femmes diabétiques était de $1,239 \pm 0,095$ avec des extrêmes allant de 0,925 à 1,498 médiane de 1,243. (Tableau 36).

Tableau 36 : Le TBS moyen selon le sexe chez les diabétiques

	Hommes (105)	Femmes (102)	P
TBS (m ± ET)	$1,272 \pm 0,108$	$1,239 \pm 0,095$	P= 0,021

La moyenne du TBS chez les hommes est significativement supérieure à celle des femmes au $p = 0,021$.

B- Qualité du TBS selon le sexe

Le pourcentage de femmes ayant un TBS bas (93,13%) est supérieur au pourcentage des hommes ayant un TBS bas (75,23%) avec une différence significative $p < 0.001$ (tableau 37)

Tableau 37 : La qualité du TBS selon le sexe

		TBS		P
		Bas	Normal	
Sexe	Homme	75,23%	24,77%	< 0.001
	Femme	93,13%	6,87%	

IV-2-2-2-2- TBS et âge

Il n'y avait pas de différence significative pour le TBS moyen entre les différentes tranches d'âge $p = 0,07$ (tableau 38).

Tableau 38 : Répartition du TBS selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	N	TBS moyen	Ecart-type	p
[21-30]	5	1,28900	0,064306	0,193
[31-40]	29	1,28493	0,017854	
[41-50]	115	1,25715	0,009129	
[51-60]	58	1,23724	0,014586	

IV-2-2-2-3- TBS et IMC

Les patients ayant un TBS bas ou altéré ($< 1,350$) ont un IMC plus important que les patients ayant un TBS normal $p = 0.002$ (tableau 39).

Tableau 39 : IMC moyen et qualité du TBS

TBS	N	IMC Moyen	Ecart type	P
Bas	174	29,6952	4,89421	0.002
Normal	33	27,0152	4,15965	

IV-2-2-2-4- TBS et durée du diabète

a- Qualité du TBS et durée du diabète

Il n'y a pas de corrélation entre la qualité du TBS et la durée d'évolution du diabète $p = 0.789$. (Tableau 40)

Tableau 40 : Durée moyenne et qualité du TBS

TBS	N	Durée moyenne	Ecart-type	P
Bas	174	51,09	51,861	0.789
Normal	33	48,03	61,428	

b- Moyenne du TBS et durée du diabète

Comme nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la qualité du TBS et la durée moyenne d'évolution du diabète, nous avons recherché une éventuelle altération du TBS selon la durée d'évolution : à trois mois, six mois, deux ans puis 5 ans.

b-1- Durée d'évolution à 3 mois

Il n'y a pas de différence significative concernant les valeurs moyenne du TBS pour la durée de à 3 mois d'évolution du diabète. (Tableau 41)

Tableau 41 : Moyenne du TBS selon la durée du diabète (seuil 3 mois)

Durée	N	TBS moyen	Ecart-type	P
≤ 3 mois	20	1,26830	0,11348	0,618
> 3 mois	187	1,25494	0,10212	

b-2- Durée d'évolution à 6 mois

Pour la durée d'évolution de 6 mois, nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant les valeurs moyennes du TBS. (Tableau 42)

Tableau 42 : Moyenne du TBS pour la durée de 6 mois

Durée	N	TBS moyen	Ecart-type	P
≤ 6 mois	46	1,27389	0,09809	0,176
> 6 mois	161	1,25119	0,10417	

b-3- Durée d'évolution à 2 ans

La durée d'évolution de 2 ans n'avait pas de conséquence sur la moyenne du TBS, $p = 0,071$. (Tableau 43)

Tableau 43 : Moyenne du TBS pour la durée de 2 ans

Durée	N	TBS moyen	Ecart- type	P
≤ 2 ans	92	1,27079	0,10596	0,071
> 2 ans	115	1,24458	0,09959	

b-4- Durée d'évolution à 5 ANS

Il n'y avait pas de différence significative pour les moyennes du TBS en prenant pour seuil 5 ans d'évolution. (Tableau 44)

Tableau 44 : Moyenne du TBS pour la durée de 5 ans

Durée	N	TBS moyen	Ecart- type	P
≤ 5 ans	152	1,26150	0,10400	0,215
> 5 ans	55	1,24167	0,09985	

IV-2-2-2-4- TBS et équilibre du diabète

IV-2-2-2-4-1- Qualité du TBS et HbA1c moyenne

Il n'y avait pas de différence significative pour l'HbA1c moyenne entre les patients à TBS bas et ceux à TBS normal. (Tableau 45)

Tableau 45 : Qualité du TBS et HbA1c moyenne

TBS	N	HbA1c Moyen	Ecart- type	P
Bas	174	7,4295	1,66880	0.427
Normal	33	7,6633	1,50963	

IV-2-2-2-4-2- TBS et les différentes valeurs de l'HbA1c

IV-2-2-1-4-2-a- TBS et HbA1c (seuil 6%)

Il n'y avait pas de différence significative concernant les valeurs moyennes du TBS pour l'HbA1c < 6% et HbA1c ≥ 6%. (Tableau 46)

Tableau 46 : Moyenne du TBS selon l'équilibre glycémique (seuil 6%)

HbA1c	N	TBS moyen	Ecart- type	P
< 6%	25	1,2547	0,09478	0,936
≥ 6%	182	1,2564	0,1044	

IV-2-2-2-4-2-b- TBS et HbA1c (seuil 7,5%)

Il n'y avait pas de différence significative concernant les valeurs moyennes du TBS pour l'HbA1c < 7,5% et HbA1c ≥ 7,5%. (Tableau 47)

Tableau 47 : Moyenne du TBS selon l'équilibre glycémique (seuil 7,5)

HbA1c	N	TBS moyen	Ecart- Type	P
< 7,5%	129	1,2499	0,09204	0,255
≥ 7,5%	78	1,2667	0,1190	

IV-2-2-2-4-2-c- TBS et HbA1c (seuil 10%)

Il n'y avait pas de différence significative concernant les valeurs moyennes du TBS pour l'HbA1c < 10% et HbA1c ≥ 10%. (Tableau 48)

Tableau 48 : Moyenne du TBS selon l'équilibre glycémique (seuil 10%)

HbA1c	N	TBS moyen	Ecart- type	P
< 10%	190	1,2557	0,1049	0,793
≥ 10%	17	1,2625	0,08166	

IV-2-2-2-5- TBS et traitement

IV-2-2-2-5-1- La moyenne du TBS et les différents traitements

IL n'y avait pas de corrélation entre les valeurs moyennes du TBS et les différentes thérapeutiques du diabète. (Tableau 49)

Tableau 49 : Moyenne du TBS selon les différents traitements

Traitement	Moyenne	N	Ecart-type	P
ADO	1,25545	159	0,10167	0,682
Insuline + ADO	1,24560	30	0,11304	
Insuline	1,28950	10	0,10823	
RHD	1,27000	8	0,09434	
Total	1,25623	207	0,10305	

IV-2-2-2-5-2- La moyenne du TBS avec ou sans traitement

Le TBS moyen ne diffèrait pas entre les patients avec traitement du diabète et ceux qui suivent des règles hygièno- diététiques. (Tableau 50)

Tableau 50 : TBS moyen avec ou sans traitements du diabète

Traitement	N	TBS moyen	Ecart-type	P
Non	8	1,27000	0,09434	0,686
Oui	199	1,25568	0,10356	

IV-2-2-2-6- TBS et complications du diabète

Il n'y avait pas de différence significative concernant la qualité du TBS entre les patients avec ou sans complications du diabète. (Tableau 51)

Tableau 51 : Qualité du TBS et complications

		TBS		Total	P
		BAS	Normal		
Complication	Non	164	28	192	0.069
	Oui	10	5	15	
	Total	174	33	207	

IV-2-2-2-7- TBS et vitamine D

IV-2-2-2-7-1- Les 3 classes Vit D et TBS

La moyenne du TBS n'était pas statistiquement différente pour les différentes valeurs de la vitamine D. (Tableau 52)

Tableau 52 : Moyenne du TBS pour les différentes classes de la Vit D

VitD	Moyenne TBS	N	Ecart-type	P
Carence	1,24312	25	0,07005	0,443
Déficit	1,24881	140	0,10859	
Normal	1,27795	21	0,09878	
Total	1,25133	186	0,10317	

IV-2-2-2-7-2- Les deux classes de Vit D et TBS

Il n'y avait pas de différence significative pour la moyenne du TBS entre les patients ayant un taux de vitamine D normal et ceux ayant un taux bas. (Tableau 53)

Tableau 53 : Moyenne du TBS selon le taux de Vit D

Vit D	Moyenne TBS	N	Ecart- type	P
Basse	1,24795	165	0,10352	0,221
Normale	1,27795	21	0,09878	
Total	1,25133	186	0,10317	

IV-2-2-2-8- TBS et ration calcique

IV-2-2-2-8-1- Qualité du TBS et ration calcique

La ration calcique n'était pas statistiquement différente entre les patients ayant un TBS bas et ceux ayant un TBS normal. (Tableau 54)

Tableau 54 : TBS et ration calcique

TBS	N	Ration calcique Moyenne	Ecart-type	p
Normal	121	728,6116	203,80229	0,806
Bas	86	721,5581	202,26346	

IV-2-2-2-8-2- Qualité du TBS (les 3 classes) et ration calcique

La ration calcique n'était pas statistiquement différente même en prenant séparément les 3 classes du TBS. (Tableau 55)

Tableau 55 : Ration calcique moyenne et les différentes classes du TBS

TBS	Moyenne	N	Ecart-type	P
Normal	747,9032	31	202,54125	0,798
Modérément altéré	723,1597	119	201,46737	
Altéré	718,8596	57	208,10449	
Total	725,6812	207	202,70188	

IV-2-2-2-9- TBS et la survenue des fractures vertébrales

Le TBS moyen chez les PDT2 ayant présenté des fractures vertébrales était de $1,215 \pm 0,098$, avec des extrêmes allant de 1,009 à 1,497, une médiane de 1,206. (Tableau 56)

Le TBS moyen chez les PDT2 n'ayant pas présenté de fracture vertébrale était de $1,269 \pm 0,10$, avec des extrêmes allant de 0,925 à 1,498, une médiane de 1,28300.

Tableau 56 : TBS selon la présence ou non de fractures

	VFA+(49)	VFA -(158)	p
TBS (m \pm ET)	$1,215 \pm 0,098$	$1,269 \pm 0,101$	p = 0,001

La valeur du TBS chez les fracturés est significativement plus altérée que celle des non fracturés, p = 0,001.

IV-2-2-3- Facteurs de risque de fracture

IV-2-2-3-1- Fractures et sexe

Pour les femmes les fractures étaient présentes chez 23 /102 (22,54%) et pour les hommes chez 26 /105 (24,76%).

Il n'y avait pas de différence significative dans la survenue des fractures vertébrales pour le sexe (p = 0,746).

IV-2-2-3-2- Fracture et âge moyen

L'âge moyen des patients avec fractures ($48,61 \pm 7,153$ ans) était supérieur à l'âge moyen des patients sans fractures $45,97 \pm 7,560$ ans, $p= 0,032$. (Tableau 57)
67,34% des patients avec fractures vertébrales étaient âgés de 48ans ou plus

Tableau 57 : Age moyen des patients fracturés et des non fracturés

Fractures	N	Age moyen	Ecart-type	P
NON	158	45,97	7,560	0,032
OUI	49	48,61	7,153	

IV-2-2-3-3- Fractures et IMC

IV-2-2-3-3-1- Fractures et IMC moyen

L'IMC moyen des patients ayant présenté des fractures était de $30,01 \pm 4,65$ kg/m², et ceux qui n'avaient pas de fractures avaient un IMC moyen de $29,03 \pm 4,93$ kg/m²
Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes $p= 0,2$. (Tableau 58)

Tableau 58 : L'IMC moyen des patients fracturés et des non fracturés

Fractures	N	IMC moyen	Ecart-type	P
Non	158	29,037 7	4,93397	0,2
Oui	49	30,0103	4,65349	

IV-2-2-3-3-2- Fractures et classes IMC

Les fractures vertébrales étaient plus fréquentes chez les patients en surpoids [25,00 - 29,99] avec une différence significative $p= 0,011$. (Tableau 59)

Tableau 59 : Les fractures vertébrales selon les classes IMC

Classe IMC	NON	OUI	Total	P
[18,50 -24,99]	36	5	41	0,011
[25,00 -29,99]	51	27	78	
[30,00 - 38,00]	71	17	88	
Total	158	49	207	

IV-2-2-3-4- Fractures et durée du diabète

IV-2-2-3-4-1- Fractures et durée moyenne du diabète

Il n'y a pas de différence significative pour la durée du diabète et la survenue des fractures. (Tableau 60)

Tableau 60 : Durée moyenne du diabète et survenue des fractures vertébrales

Fractures	N	Durée moyenne du diabète	Ecart-type	P
Non	158	51,60	55,468	0,530
Oui	49	47,39	46,233	

IV-2-2-3-4-2- Fractures et différentes durées du diabète

IV-2-2-3-4-2-a. Durée d'évolution à 6 mois

Il n'y a pas de différence significative entre les deux classes de durée du diabète dans la survenue des fractures pour un seuil de 6 mois. (Tableau 61)

Tableau 61 : Fractures vertébrales selon la durée du diabète (seuil 6 mois).

Durée diabète	Fractures		Total	P
	Non	Oui		
< 6 mois	36	10	46	0,845
> 6 mois	122	39	161	
Total	158	49	207	

IV-2-2-3-4-2- b. Durée d'évolution à 2 ans

Il n'y a pas de différence significative entre les deux classes de durée du diabète dans la survenue des fractures pour un seuil de 2 ans. (Tableau 62)

Tableau 62 : Fractures vertébrales selon la durée du diabète (seuil 2 ans).

Durée diabète	Fractures		Total	P
	Non	Oui		
≤ 2 ans	69	23	92	0,714
> 2 ans	89	26	115	
Total	158	49	207	

IV-2-2-3-4-2-c. Durée d'évolution à 5 ans

Il n'y a pas de différence significative entre les deux classes de durée du diabète dans la survenue des fractures pour un seuil de 5 ans. (Tableau 63)

Tableau 63 : Fractures vertébrales selon la durée du diabète (seuil 5 ans).

Durée diabète	Fractures		Total	P
	Non	Oui		
≤5 ans	117	35	152	0,714
>5ans	41	14	55	
Total	158	49	207	

IV-2-2-3-5- Fractures et équilibre du diabète

IV-2-2-3-5-1- Fractures et HbA1c moyenne

Il n'y avait pas de corrélation entre la survenue de fractures et la moyenne de l'HbA1c. (Tableau 64)

Tableau 64 : Fractures vertébrales et HbA1c moyenne

Fractures	N	HbA1c moyen	Ecart- type	P
Non	158	7,4225	1,62263	0.501
Oui	49	7,6098	1,71725	

IV-2-2-3-5-2- Fractures et HbA1c (différentes classes)

-Trois classes de l'HbA1c

Il n'y avait pas de différence significative pour la survenue de fractures vertébrales et les différentes valeurs de l'HbA1c. (Tableau 65)

Tableau 65 : Survenue des fractures selon l'HbA1c

HbA1c	Fractures		Total	P
	Non	Oui		
≤ 5,99%	17	8	25	0,527
5,99% < HbA1c ≤ 7,99%	98	27	125	
> 7,99%	43	14	57	
Total	158	49	207	

- HbA1c seuil 6%

Il n'y avait de différence statistiquement significative pour la survenue des fractures chez les patient ayant un HbA1c < 6% et ceux dont l'HbA1c ≥ 6%. (Tableau 66)

Tableau 66 : Survenue des fractures selon l'HbA1c (seuil 6%)

HbA1c	VFA Fractures		Total	P
	Non	Oui		
≤ 6	22	8	30	0,649
> 6	136	41	177	
Total	158	49	207	

- HbA1c seuil 7,5%

Il n'y avait de différence statistiquement significative pour la survenue des fractures chez les patient ayant un HbA1c ≤ 7,5% et ceux dont l'HbA1c > 7,5%. (Tableau 67)

Tableau 67 : Survenue des fractures selon l'HbA1c (seuil 7,5%)

HbA1c	VFA Fractures		Total	P
	Non	Oui		
≤ 7,5%	102	29	131	0,502
> 7,5%	56	20	76	
Total	158	49	207	

- HbA1c seuil 10%

Il n'y avait de différence statistiquement significative pour la survenue des fractures chez les patient ayant un HbA1c < 10 % et ceux dont l'HbA1c ≥ 10%. (Tableau 68)

Tableau 68 : Survenue des fractures selon l'HbA1c (seuil 10%)

HbA1c	VFA Fractures		Total	P
	Non	Oui		
< 10%	145	45	190	
≥ 10%	13	4	17	1
Total	158	49	207	

IV-2-2-3-6- Fractures et traitement

IV-2-2-3-6-1- Fractures et les différents traitements

Il n'y avait pas de différence significative concernant la survenue de fracture pour les différentes thérapeutiques du diabète. (Tableau 69)

Tableau 69 : Survenue des fractures selon le traitement du diabète

	ADO	ADO + Insuline	Insuline	RHD	Total	P
Non fracturé	125	20	8	5	158	0,4022
Fracturé	34	10	2	3	49	
Total	159	30	10	8	207	

IV-2-2-3-6-2- Fractures : malades traités versus non traités (RHD)

Il n'y avait pas de corrélation entre la survenue des fractures et le fait que les patients soient sous traitement. (Tableau 70)

Tableau 70 : Survenue des fractures chez les patients traités et les patients non traités

	Non traités	Traités	Total	P
Non f racturés	5	153	158	
Fracturés	3	46	49	0,6070
Total	8	199	207	

IV-2-2-3-6-3- Fractures et traitement (insuline versus ADO)

Il n'y avait pas de différence significative pour la survenue des fractures entre le groupe traité par ADO seuls et le groupe traité par insuline seule. (Tableau 71)

Tableau 71 : Fréquence des fractures selon le traitement (insuline/ADO)

	Insuline	ADO	Total	P
Non fracturé	8	125	133	
Fracturé	2	34	36	0,7684
Total	10	159	169	

IV-2-2-3-7- Fractures et complications

La prévalence des fractures était plus importante chez les patients ayant des complications, $p= 0.037$. (Tableau 72)

Tableau 72 : Relation entre la survenue des fractures et la présence des complications

		VFA Fractures		Total	P
		Non	Oui		
Complication	Non	150	42	192	0.037
	Oui	8	7	15	
	Total	158	49	207	

IV-2-2-2-8- Fractures et VIT D

IV-2-2-2-8-1- Fractures et VITD moyenne

Le taux moyen de la VIT D ne différait pas entre les patients avec fractures et ceux qui n'avaient pas de fractures. (Tableau 73)

Tableau 73 : Moyenne de VITD selon la présence ou non de fractures

VFA Fractures	N	Moyenne VIT D	Ecart-type	P
Non	140	19,3800	9,50756	0,616
Oui	46	20,1820	9,32177	

IV-2-2-8-2- Fractures et les 3 classes de VITD (carence, déficit, normale)

Il n'y avait pas de différence en matière de fractures pour les différentes classes de la Vit D. (Tableau 74)

Tableau 74 : Fractures selon les différentes classes de VitD

VitD	VFA Fractures		Total	P
	Non	Oui		
≤ 10	20	5	25	0,790
10 <vitD<30	105	35	140	
≥ 30	15	6	21	
Total	140	46	186	

IV-2-2-3-8-3- Fractures et les 2 classes de VITD (Basse, normale)

Tableau 75 : Nombre de fractures selon la VitD

VitD	VFA Fractures		Total	P
	Non	Oui		
≤ 30	125	40	165	0,788
> 30	15	6	21	
Total	140	46	186	

Il n'y avait pas de différence significative pour les FV entre les patients avec vit D basse et ceux avec vit D normale (tableau 75)

IV-2-2-3-9- Fractures et ration calcique

La ration calcique n'était pas différente entre les patients avec fracture et ceux qui n'avaient pas de fracture. (Tableau 76)

Tableau 76 : Fractures et ration calcique moyenne

Fractures	N	Ration calcique Moyenne	Ecart-type	P
Non	158	730,51	204,04	0,536
Oui	49	710,10	199,59	

IV-2-2-3-10- Nombre de fractures et différentes classes du TBS

Le nombre de fractures objectivées à la VFA chez chaque patient augmente avec l'altération du TBS : plus le TBS est bas plus le nombre de fractures augmente, $P = 0,002$. (Tableau 77)

Tableau 77 : Nombre de fractures et les trois classes TBS

TBS	Nombre de Fractures					Total	p
	0	1	2	3	4		
Normal	28	1	3	1	0	33	0,002
Modérément altéré	96	8	10	3	0	117	
Altéré	34	7	10	5	1	57	
Total	158	16	23	9	1	207	

IV-2-2-4- Radio standard / VFA

Pour répondre au dernier objectif secondaire qui est de comparer la performance de la VFA par rapport à la radiographie standard pour le diagnostic des fractures vertébrales, pour ce faire nous avons utilisé le test Khi deux de Mac Nemar. (Tableau 78)

A- Test Khi deux de MAC NEMAR

Tableau 78 : Tableau croisé entre VFA/Radiographie standard pour les fractures vertébrales

		Fractures VFA		Total	P
		Non	Oui		
Fractures radio	Absent	153	3	156	0,727
	Présent	5	46	51	
Total		158	49	207	

Statistiquement la VFA objective le même nombre de fractures que la radiographie standard. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 examens : $p = 0,727$ (Tableau 78).

B- Test KAPPA

Le test Kappa nous permet de savoir s'il y a une bonne concordance entre la VFA et la radiographie standard pour la détection des fractures vertébrales. (Tableau 79)

Tableau 79 : Concordance entre VFA/Radiographie standard pour les fractures vertébrales

	Valeur	Erreur standard asymptotique ^a	T approximé ^b	Signification approximée
Mesure d'accord Kappa	0,9	0,036	12,875	0,000
Nombre d'observations valides	207			

À la valeur de KAPPA = 0,9 signifie une excellente concordance dans le diagnostic des fractures entre la VFA et la radio standard.

C- Nombre de fractures détectées

Nous avons comparé la VFA et la radiographie standard concernant le nombre de fractures vertébrales détectées pour chaque patient. (Tableau 80)

Tableau 80 : Nombre de fractures vertébrales détectées pour chaque patient par la VFA versus radio standard

	Nombre de fractures				P
	1	2	3	4	
RX	21	17	12	1	0,5797
VFA	16	23	9	1	

Même le nombre de fractures objectivées ne diffère pas statistiquement entre la VFA et la radio standard.

IV-2-2-5- Le risque de fracture chez les diabétiques : calcul de l'Odds Ratio (OR)

Au bout de toutes ces données nous avons calculé le risque de fracture chez les diabétiques type 2 par rapport aux non diabétiques en calculant l'Odds Ratio (tableau 83).

Les fractures vertébrales étaient plus fréquentes chez les diabétiques < 0,001 (tableau 81)

Tableau 81 : Comparaison entre diabétiques et non diabétiques pour la survenue des fractures vertébrales

		VFA Fractures		Total	P
		Non	Oui		
Diabète	Non	198	12	210	< 0,001
	Oui	158	49	207	

1/ Diabète et risque de fracture (calcul de l'OR)

Tableau 82 : Calcul de l'ODDS RATIO

Rapport des cotes	5,1171
IC à 95 %	2,6315 à 9,9503
statistique z	4,812
Seuil de signification	P < 0,0001

Les diabétiques ont 5 fois (OR = 5,11) plus de risque d'avoir une fracture que les non diabétiques (tableau 82).

2/ Diabète et risque d'ostéoporose (altération du TBS)

Pour calculer le risque d'ostéoporose, nous avons d'abord calculé le nombre de diabétiques et de non diabétiques ayant un TBS bas (tableau 83) puis nous avons calculé l'OR (tableau 84)

Tableau 83 : TBS chez les diabétiques et les non diabétiques

		TBS		Total
		Normal	Altéré	
diabète	Non	54	156	210
	Oui	31	176	207
Total		85	332	417

Nous avons calculé le risque d'avoir un TBS altéré au cours du diabète en calculant l'Odds Ratio (tableau 84)

Tableau 84 : Calcul du risque d'avoir un TBS altéré au cours du diabète (OR)

Rapport des cotes	1,9653
IC à 95 %	1,2022 à 3,2126
statistique z	2,695
Seuil de signification	P = 0,0070

Les diabétiques ont près de 2 fois le risque d'avoir un TBS altéré que les non diabétiques (OR=1,96 - p = 0,007) (tableau 84).



DISCUSSION

V- DISCUSSION

Nous avons mené une étude de stratégie diagnostique chez des diabétiques type 2, qui est la première en Algérie, et même au Maghreb .Elle vient confirmer les résultats de la littérature en objectivant la supériorité du TBS par rapport à la DMO pour l'évaluation du risque fracturaire dans cette population.Ce travail est particulier,il est parmi les rares dans le monde à s'intéresser aux fractures vertébrales chez les diabétiques type 2, et le premier à combiner TBS et VFA,en plus du fait qu'il soit réalisé chez des patients jeunes et les femmes non ménopausées.

Les 207 patients diabétiques type 2 et les 210 témoins inclus dans ce travail, dont l'âge varie entre 18 et 60 ans, ont bénéficié d'un interrogatoire minutieux, examen clinique et paraclinique comprenant l'équilibre glycémique, la vitamine D et d'une évaluation du statut osseux par la réalisation de la densitométrie osseuse (DMO), du trabecular bone score TBS et de la VFA, ainsi qu'une radiographie standard du rachis dorso lombaire de profil.

Le recrutement des sujets témoins nous a permis de comparer le statut osseux et le risque de fracture chez les diabétiques par rapport à la population générale.

La population de cette étude est caractérisée par l'âge jeune (critères d'inclusion), l'âge moyen des diabétiques était de $46,59 \pm 7,5$ ans dont plus de la moitié avaient entre 40 et 50ans, avec autant de femmes que d'hommes ce qui rejoint les données de l'enquête TAHINA, réalisée en 2005 par l'institut national de santé publique, qui a objectivé une prévalence égale du diabète dans les deux sexes [66].

Parmi les antécédents, l'hypertension artérielle est la pathologie la plus fréquemment retrouvée (28% des cas) concordant avec les résultats de la même enquête, la dyslipidémie est associée chez 10% des cas, l'obésité dans 42% des cas, et le surpoids dans 37,68% des cas, et seulement 19,8% des patients avaient un poids normal.

La durée d'évolution du diabète était en moyenne de $50,6 \pm 7,2$ mois, avec équilibre glycémique relativement bon : HbA1c moyenne à 7,46%.

Les complications du diabète étaient présentes chez 7,2% des patients, l'absence de complications majeures s'explique par l'âge jeune des patients, d'une part, et de la durée d'évolution du diabète d'autre part.

Pour les témoins l'âge moyen ne différait pas de celui des diabétiques $45,41 \pm 7,49$ ans $p = 0,11$, avec un sexe ratio de 1,019, l'IMC moyen était de $27,3 \pm 4,34$ kg/m² inférieur à celui des diabétiques ($p < 0,001$).

La vitamine D moyenne chez les diabétiques était de $19,57 \pm 9,44$ ng /ml, avec 89,9% des patients qui avaient des taux inférieurs à 30 ng/ml, les femmes avaient des valeurs

inférieures aux hommes soit $15,792 \pm 7,994$ ng/ml versus $23,7944 \pm 9,177$ ng/ml respectivement, ceci pourrait être expliqué par le poids, qui était plus important chez les femmes, car en cas d'obésité, la vitamine D est séquestrée par les cellules adipeuses, mais elle ne différait pas de celle des non diabétiques dont la moyenne était de $21,08 \pm 10,01$ ng/ml, $p = 0,13$. Par contre la prévalence de l'hypovitaminose D est plus importante chez le groupe diabétique.

La Vit D semble jouer un rôle important dans la pathogénie des maladies cardiaques et métaboliques (syndrome métabolique, obésité, diabète, HTA) [265, 266]. Plusieurs travaux ont ainsi rapporté une association entre le statut en Vit D et le développement du DT2.

La carence en Vit D, diminue la sensibilité à l'insuline, la tolérance glucidique, et la fonction des cellules β -pancréatiques [267, 268]. Tous ces facteurs pathogéniques peuvent favoriser l'apparition de diabète, même si les études d'interventions restent controversées [269,270].

En revanche, la relation entre le statut en Vit D et les différents paramètres cliniques et métaboliques des patients DT2 est moins bien étudiée.

Dans notre population, la valeur moyenne de la 25(OH) D est de $19,58 \pm 9,43$ ng/ml ; 88,7 % de nos patients présentent un déficit ou une carence en Vit D. Nos résultats sont en accord avec ceux retrouvés dans d'autres études.

Dans une étude marocaine en 2013, la concentration moyenne de la 25(OH) vitamine D chez les patients diabétiques était de $10,95 \pm 6,99$ ng/ml avec 98,11% (207 patients) présentent un déficit ou une carence en vitamine D. Plus de la moitié (53,14% de la population : 110 patients) présentaient une carence. 46,86% de cette population (97 patients) présentaient un déficit, et seul 04 patients (1,89%) présentaient des taux optimaux de vitamine D [271].

Une étude française retrouve chez 638 patients diabétiques, une carence en Vit D dans 93 % des cas [272].

L'étude sud-coréenne a montré que la moyenne de 25(OH) D chez les patients diabétiques était de $11,2 \pm 6,1$ ng/ml, avec une prévalence du déficit en Vit D de 85,9% [273].

Dans une étude japonaise, la moyenne de la 25(OH) D était de $17,0 \pm 7,1$ ng/ml, et n'était pas statistiquement différente de la population générale ($17,5 \pm 3,6$ ng/ml), avec une prévalence de l'hypovitaminose D de 70,6 % [274].

Tout comme une étude américaine qui n'a pas noté de différence entre diabétiques et non diabétiques pour la vitamine D moyenne [275].

En revanche, deux études américaines, révélaient des valeurs moyennes de 25(OH) D plus élevées chez les diabétiques, de 22,9 ng/ml et 22,3 ng/ml chacune [276,277]. Ce qui suggèrent que les niveaux de 25(OH) D chez les patients DT2 varient d'un pays à l'autre et d'une ethnie à l'autre, et selon les différents contextes.

L'apport quotidien en calcium chez les diabétiques était de $725,68 \pm 27,61$ mg/j, il reste faible et en dessous des taux recommandés par l'ADA (American Diabetes Association) qui est de 1000 à 1500 mg/j de même que chez les témoins où il était de $733,03 \pm 266,96$ mg/j, $p= 0,752$.

Il y a peu d'études concernant l'apport calcique chez les diabétiques type 2, celles qui existent sont faites dans le sens du rôle de l'apport calcique dans la survenue du diabète.

Dans notre série, la ration calcique ne différait pas entre les diabétiques et les non diabétiques $725,68 \pm 202,70$ mg/j versus $733,03 \pm 266,96$ mg/j respectivement.

Cet apport reste insuffisant et ne répond pas aux recommandations internationales 1,000 - 1,500 mg ADA [278].

Une étude faite en Roumanie a rapporté des chiffres proches des nôtres : $724,5 \pm 263,2$ mg/jour [279].

Dans l'étude italienne réalisée en 2001 chez 66 patientes diabétiques type 2, la ration calcique était de 679 mg/j versus 792 mg/j dans le groupe contrôle [280].

Une étude américaine réalisée en 2005 a objectivé une ration calcique de 610 mg/j [281].

Dans l'étude réalisée au sud de l'Inde chez 205 patients diabétiques la ration calcique journalière était de $583,72 \pm 32.23$ mg/j [282].

Chez 450 femmes pakistanaïses diabétiques type 2, l'apport journalier en calcium était de 787 mg/j [283].

Les résultats des études sur l'apport journalier en calcium chez les diabétiques type 2 sont résumés dans le tableau 85.

Tableau 85 : Résultats des études sur l'apport journalier en calcium chez les diabétiques type 2

	Notre série	Gherasim[279] Roumanie	Isaia[280] Italie	Liu [281]USA	Raj [282] Inde	Ghias [283] Pakistan
Ration calcique diabétiquesmg/j	725,68 ± 202,70	724.5 ± 263.2	679	610	583.72 ± 32.23	787
Ration calcique non diabétiques mg/j	733,03 ± 266,96	/	792	/	/	/

Concernant l'objectif principal qui est de comparer l'apport de la combinaison TBS - VFA et la combinaison DMO-VFA dans l'évaluation du statut osseux au cours du diabète type 2.

Nous avons montré que le TBS/VFA a une meilleure performance à évaluer statut osseux et le risque de fractures vertébrales comparé à la DMO/VFA, par sa meilleure sensibilité calculée à partir de nos résultats.

Nous avons cherché le seuil de TBS où il y a le plus de fractures, où l'aire sous la courbe ROC (AUC) est la plus importante, et où la spécificité et surtout la sensibilité sont les plus élevées. Donc un seuil de TBS qui était de 1.282, correspondait à une aire sous la courbe de 0,68 avec une sensibilité de 85,71%, une spécificité de 50,00%, une valeur prédictive positive à 34,71% et une valeur prédictive négative 91,86%.

Alors que pour la DMO du rachis, l'aire sous la courbe était de 0,541 avec une bonne spécificité 89,87% et une bonne valeur prédictive négative 78,02% mais une mauvaise sensibilité 18,37%.

La différence entre les deux courbes a été significative en faveur du TBS, $p = 0,0283$.

Pour le premier objectif secondaire, qui est d'évaluer l'apport de la combinaison DMO- TBS pour le diagnostic de l'ostéoporose au cours du diabète type2, la combinaison des deux courbes (TBS/VFA et DMO/VFA) nous a permis de trouver les résultats suivants : AUC à 0,656 avec une sensibilité à 85,71%, une spécificité de 45,57% et une p value $< 0,0001$.

Après avoir comparé la courbe ROC de cette combinaison DMO-TBS/VFA et la courbe ROC TBS/VFA seul, nous n'avons pas trouvé de différence significative ($p = 0,6434$).

Bien que les études incluant le TBS chez le diabétique type 2 soient rares, nos résultats rejoignent ceux de la littérature (tableau 86) :

L'étude italienne faite chez 99 femmes ménopausée diabétiques type 2 et 107 femmes non diabétiques qui aobjectivé pour le TBS une AUC à 0,69 avec une sensibilité de 75,8% et une spécificité de 54,1% [284].

Dans une étude suisse, réalisée chez 80 femmes diabétiques et 88 femmes non diabétiques, le TBS avait une bonne valeur discriminante avec une (AUC) à 0.71 [285].

En Asie :

L'étude japonaise, réalisée chez 150 femmes ménopausées DT2 et 716 non diabétiques, qui a constaté que la DMO n'est pas sensible pour la détection des fractures vertébrales dans le groupe des diabétiques type 2 où la sensibilité (66%) était moindre en comparaison au groupe des non diabétiques (74,8%) [286].

Une étude sud-coréenne chez 169 femmes de plus de 50 ans DT2 quia obtenu une AUC plus importante pour le TBS comparée à la DMO, elle était de 0,696 versus 0,643 respectivement [287]

Dans une étude taiwanaise récente chez 299 femmes ménopausées diabétiques type 2 dont l'âge moyen était de 61 ans, leTBS était très sensible aux fractures vertébrales avec l'AUC qui était de 0,701 [288].

Et de la plus grande cohorte canadienne (Manitoba) qui a inclus 29,407 femmes de plus de 50 ans dont 2356 étaient diabétiques, l'air sous la courbe pour le TBS était à 0.63, IC 95% (0.61–0.64) [246].

Tableau 86 : Résultats des courbes de ROC TBS des études existantes.

	Nombre de patient	AUC TBS
Notre série	207	0,68
Zhukouskaya Italie [284].	99	0,69
Bonaccorsi Suisse [285].	80	0.71
Choi Corée du sud [287]	169	0,696
Yu-Ching Taiwan [288]	299	0,701
Leslie Canada [246].	2356	0.63

Trabecular Bone Score et Densité Minérale Osseuse

Dans notre série, le TBS est plus bas chez les diabétiques $1,256 \pm 0,103$ par rapport aux non diabétiques $1,293 \pm 0,1008$ avec une différence très significative $p = 0,00022$. Ceci implique une détérioration de la micro architecture chez ces patients (tableau 87).

Nos résultats sont en accord avec :

En Italie :

Une étude faite chez 131 diabétiques type 2 (55 hommes et 76 femmes ; âge moyen : $60,0 \pm 7,3$ ans) et 265 sujets non diabétiques (107 hommes et 158 femmes ; âge moyen : $58,9 \pm 7,8$ ans) où le diabète était associé à un TBS bas [289].

Une autre étude a objectivé, chez le groupe des diabétiques type 2, une DMO plus élevée (rachis $-0,8 \pm 1,44$, col $-1,06 \pm 1,08$), comparées aux non diabétiques (rachis $-1,39 \pm 1,28$, $p = 0,002$; col $-1,45 \pm 0,91$, $p = 0,006$, respectivement) pour le TBS, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes [284].

En Suisse, une étude (2017) a objectivé un TBS à $1,173 \pm 0,100$ chez les diabétiques et à $1,215 \pm 0,110$ chez les non diabétiques [285].

En Autriche, une étude rentrant dans le cadre d'une thèse réalisée en 2017 chez 188 diabétiques (hommes et femmes) et 22 sujets non diabétiques a objectivé un TBS plus bas chez les diabétiques $1,240 \pm 0,087$ comparés aux non diabétiques $1,340 \pm 0,107$ avec des chiffres de DMO plus importants chez les diabétiques T score $0,77$ DS versus $0,47$ DS. [290]

En Amérique :

Aux états unis

Une étude menée chez 57 femmes diabétiques âgées entre 30 et 90 ans et 43 femmes non diabétiques ayant objectivé une baisse des valeurs du TBS des diabétiques ($1,228 \pm 0,140$) par rapport aux non diabétiques $1,298 \pm 0,132$ avec une différence significative, $p = 0,013$ et une DMO significativement plus importante ($p = 0,001$) dans le groupe des diabétiques ($1,150 \pm 0,172$ g/cm²) versus $1,051 \pm 0,125$ g/cm² [291].

Une autre étude chez des hommes et des femmes diabétiques (291) âgés de plus de 55 ans et 91 sujets non diabétiques (hommes et femmes) a retrouvé des chiffres de TBS plus bas chez les diabétiques alors que la DMO était plus élevée [275].

Au Canada

Une étude a objectivé aussi un TBS plus bas et une DMO plus élevée chez les PDT2 comparés aux non diabétiques TBS ($1,172 \pm 0,133$ vs $1,247 \pm 0,119$, $p < 0,001$) et une DMO ($1,066$ vs $1,035$, $p = 0,03$) respectivement [246].

Au Mexique

Dans une étude réalisée en 2018, le TBS était plus bas chez les 52 diabétiques (14 hommes et 38 femmes) comparés aux 101 non diabétiques (42 hommes, 59 femmes) [292].

En Asie

Une étude coréenne ayant inclus 1229 hommes et 1529 femmes ménopausées âgés de plus de 50 ans où le TBS était plus bas chez les hommes diabétiques ($1,287 \pm 0,005$) comparés aux non diabétiques ($1,316 \pm 0,003$) avec une différence significative, $p < 0,001$ et une DMO plus élevée ($1,135 \pm 0,010$ g/cm² vs $1,088 \pm 0,006$ g/cm²) [248].

Une étude japonaise, faite en 2017 chez 313 diabétiques et 1370 non diabétiques, n'a pas objectivé de différence significative entre les deux groupes concernant le TBS mais la DMO était plus élevée chez les diabétiques [293].

Dans la population vietnamienne une étude a aussi objectivé des moyennes de TBS plus basses chez les diabétiques (339) comparées aux non diabétiques (1869) [294].

En Australie, une étude faite en 2018 chez 65 hommes et 48 femmes diabétiques, a objectivé des moyennes de TBS plus basses comparées à celles retrouvées chez les 318 hommes et 381 femmes non diabétiques, et des valeurs de DMO plus importantes chez les diabétiques [295].

Tableau 87 : Résultats des études sur le TBS et la DMO au cours du diabète type 2

	Nb patients DT2/ND	Age moyen	TBS moyen DT2 vs ND	DMO moyenne DT2 vs ND
Notre série	207/210	46,59 ± 7,53 vs 45,41 ± 7,49 p=0,11	1,256±0,103 vs 1,293±0,100 p = 0,00022	0,965±0,143 vs 0,937±0,124 p=0,038
Leslie Canada (2013) [246]	2356 f /27 051	67.6 ± 9.1 vs 65.2 ± 9.5 P < 0.001	1.17 ± 0.13 vs 1.247 ± 0.119 p < 0.001	1.066 vs 1.035 p = 0.03
Dhaliwal USA [291]	57/43	30 et 90	1.22 ± 0.14 vs 1.29 ± 0.13 p = 0.013	1.150 ± 0.172 vs 1.051 ± 0.125, p = 0.001
Caffarelli Italie (2017) [289]	131/265	60.0 ± 7.3 vs 58.9 ± 7.8	1,254±0,156 vs 1,314±0,146 P=0,001	1,129±0,194 Vs 1,054±0,179
Kim Corée du sud (2015) [248]	h 325/894 f 370/1144	H64.2 ± 8.2/62.5 ± 8.5 F66.6 ± 7.5/63.8 ± 8.1	1.287 ± 0.005 vs 1.316 ± 0.003 P < 0.001	1.135 ± 0.010 vs 1.088 ± 0.006 g/cm2
Zhukouskaya Italie (2016) [284]	99 femmes ménopausée/107	65.7±7.3 vs 64.5±8.2	1.128±0.15 vs 1.161±0.16 P=0.14	-0.8 ± 1.44 VS-1.39 ± 1.28 p = 0.002
Xue USA (2017) [275]	h 257/17 f 34 / 74	h 72.24 ± 7.2 / 68.79 ± 9.0 f 69.72 ± 8.09/ 68.00 ± 7.09	h 1.280 ± 0.120 / 1.300 ± 0.130 f 1.200 ± 0.110 / 1.280 ± 0.110	h 1.33 ± 0.22/1.18 ± 0.25 f 1.12 ± 0.16/1.09 ± 0.19
Bonaccorsi Suisse (2017)[285]	88/80	68(63-73) 68(64-73) P=0.876	1.173 ± 0.100/ 1.215 ± 0.110	0.846 (0.786–0.939)/0.861 (0.795–0.913) P = 0.985
Wagner Autriche (2017)[290]	188/22	61,89±8,75/ 57,89±8,68	1.240 ± 0.087/ 1.340 ± 0.107	T score 0,77/0,47
Iki Japon (2017)[293]	1370 /313h	72.8 ± 5.2 /72.9 ± 5.1	1.193 ± 0.082/ 1.193 ± 0.089 P = 0.9905	1.059±0,196/ 1.007±0,186 p= 0 .0002
Rianon Mexique (2018) [292]	h 42/14 f 59/38	h 67±8/63±8 f 65± 8/62±7	h 1.270 ± 0.110/1.330 ± 0.110 p=0.09 f 1.170 ± 0.090 /1.240±0.110, p < 0.001	H 1.16±0.17/0.97±0.16, p < 0.01 f 0.86±0.15 / 0.86± 0.15p=0.49
Holloway Australie (2018)[295]	h 318/65 f 381/48	h 73.8/68.7 f 67.4/60.2	h 1.259 ± 0.107 / 1.293 ± 0.109 f 1.186 ± 0.141 / 1.274 ± 0.134	h 1.258±0.187/1.231±0.183 f 1.221±0.170/1.171±0.191
Ho-Pham Vietnam (2019)[294]	h 105/887 f 234/1635	56.2 ± 11.2/ 41.5 ± 14.5	1.395 ± 0.079 1.351±0.091/1.399 ± 0.079 1.332 ± 0.089	1.05 ± 0.16/ 1.03 ± 0.15

f : femmes, h : hommes

L'augmentation du risque fracturaire chez le diabétique type 2 a été bien documentée par la littérature, dont la méta analyse réalisée par Vestergaard, qui a rapporté une augmentation de la DMO du rachis et du col respectivement (0,41+/- 0,01) et (0,27+/- 0,01) et une multiplication du risque de fracture du col par 1,38 [219 ,296], et l'étude de Bonds qui a rapporté l'augmentation du risque fracturaire tout site confondu chez les femmes diabétiques ménopausées (RR 1,33, IC95% 1,00-1,75) et ce pour une DMO augmentée [297].

Dans une étude chez 33000 individus d'âge moyen, le diabète type2 est ressorti comme un potentiel facteur de risque de fracture de fragilité chez les hommes et les femmes avec un risque relatif de 2,38 et 1,87 respectivement [298 ,299].

Mais peu d'études se sont intéressées au risque de fractures vertébrales chez le diabétique type 2, pourtant la présence et le nombre de fractures vertébrales ostéoporotiques sont un important prédicteur du risque de nouvelles fractures vertébrales et non vertébrales.

Les sujets avec une fracture vertébrale prévalente ont un risque multiplié par 5 de faire d'autres fractures vertébrales, et par 3 pour les fractures de la hanche par rapport aux sujets sans antécédents de fractures vertébrales [300 -302].

Dans notre série la prévalence des fractures vertébrales était de 23,7% avec un OR de 5,11 (tableau 88).

Nos résultats ne diffèrent pas des études faites dans le monde en l'occurrence Vestergaard et al qui ont rapporté un risque relatif de fractures vertébrales chez 9598 femmes diabétiques, estimés à 1,4 [234].

Dans un méta analyse, le risque global de fracture vertébrale chez le DT2 était de 1,4 si antécédent de fracture vertébrale [227].

Une autre méta analyse englobant de grandes cohortes a rapporté un risque de fractures vertébrales : RR=2,03 [303]. Tandis qu'une autre méta analyse a trouvé un RR=1,16 [304].

Une étude italienne réalisée en 2009, chez 43 hommes diabétiques type 2 âgés entre 47 et 78 ans et 22 hommes non diabétiques a objectivé une incidence des fractures vertébrale plus élevée chez les diabétiques 46,5 % par rapport aux non diabétiques 22,7% avec une DMO du rachis plus importante chez le groupe diabétique (1,04 g/cm²) compare au groupe contrôle (0,94 g/cm²) [305].

Dans une autre étude la prévalence des fractures vertébrales était de (34.3 %) versus (18.7 %) chez les non diabétiques (p = 0.01) [284].

Et dans une étude [287] réalisée en 2016 chez des femmes coréennes ménopausées où la prévalence des fractures vertébrales était de 20,1%.

Une étude taiwanaise récente [288] a objectivé, un taux de fracture de 11,2%.

Au japon :

L'étude réalisée chez 161 hommes de plus de 50 ans et 137 femmes ménopausées et le groupe contrôle (76 hommes et 622 femmes) où le taux de fracture et le RR étaient respectivement de 37,9% - 31,4% et 5,66 - 1,7 [306].

Une étude non encore publiée chez 808 patients (505 hommes âgés de plus de 50 ans et 303 femmes ménopausées les fractures vertébrales étaient présentes chez 313 (38.7%) patients [307].

Une autre étude ayant inclus 54 femmes ménopausées et 92 hommes de plus de 50 ans a objectivé des fractures vertébrales chez 37% des femmes et 42,4% des hommes [308].

Une étude réalisée aux états unis chez 296 américains d'origine latine, diabétiques type 2 a objectivé une prévalence des fractures vertébrales à la radiographie standard, à 27,9 % versus 13.8 % chez les non diabétiques [309].

Tandis que l'étude Hanley et al ont trouvé chez 347 femmes diabétiques et 182 hommes diabétiques que le RR était respectivement de 0,92 et 0,77 [310].

Tableau 88 : Résultats des études sur le risque de fractures vertébrales chez les diabétiques type 2

	Nombre de patients DT2/ND	Fractures	RR ou OR
Notre série	207/210	23,7%	5,11
Zhukouskaya Italie [284]	99 femmes ménopausée/107	34.3 % DT2 vs 18.7 % ND	/
Choi Corée du sud [287]	169 femmes ménopausées	20.1% (diabétiques)	/
Yu-Ching Taiwan [288]	285 femmes ménopausées	11.2%.	/
Mancini Italie [305]	43/22 hommes	46,5 % / 22,7%	/
Yamamoto japon [306]	298/689	Hommes 37,9% Femmes 31 ,4 %	Hommes 5,66 Femmes 1,7
Kanazawa Japon [307]	808	38.7%	/
Kiyohara Japon [308]	54 femmes 92 hommes	37% 42,4%	/
Kilpadi USA [309]	296	27,9 % DT2 vs 13.8 %ND	/
Hanley et al Canada [310]	347 femmes 182 hommes	/	0,92 0,77.

Peu de travaux ont évalué le risque de fractures vertébrales chez le diabétique type 2 en utilisant le TBS [245, 248,284, 287, 288], et aucune étude pour l’instant n’a combiné VFA et TBS chez cette catégorie de patients, notre étude est la première à le faire, et pourtant les fractures détectées par la VFA, qui est un examen facile et peu irradiant, sont étroitement associées aux fractures incidentes [311].

Les patients ayant des fractures vertébrales avaient des valeurs moyennes de TBS plus basses comparées à ceux qui n’en avaient pas eu dans notre étude $1,215 \pm 0,098$ versus $1,269 \pm 0,101$ respectivement, $p = 0,001$, ces résultats rejoignent ceux de la littérature comme l’étude italienne où le TBS des patients fracturés était de $1,072 \pm 0,15$ versus $1,159 \pm 0,15$ chez les non fracturés, $p = 0,006$ [284], et l’étude sud-coréenne qui a objectivé un TBS de 1,257 chez les patients avec fracture versus 1,308 chez les patients sans fracture, $p = 0.008$ [287].

Et également l’étude taiwanaise où le TBS fracturés versus non fracturés était respectivement de 1,21, 1,31, $p = 0.001$ [288] (tableau 89).

Tableau 89 : Résultats des études sur les valeurs du TBS et la présence des fractures

	Notre série	Zhukouskaya Italie [284]	Choi Corée du sud [287]	Yu-Ching Taiwan [288]
TBS fracturés	1,215 ± 0,098	1.072±0.15	1,257	1.21
TBS non fracturés	1,269 ± 0,101	1.159±0.15	1,308	1.31
P value	0,001	0.006	0.008	0.001

Concernant l'objectif secondaire qui est d'identifier les facteurs de risque d'ostéoporose et de fractures.

Les facteurs de risque de fractures :

1- Fractures et âge

Dans notre série les patients ayant présenté des fractures étaient plus âgés que les non fracturés (48,61±7,15 versus 45,97 ± 7,5 p= 0,032) ce qui concorde avec l'étude sud-coréenne où les patients avec fractures avaient une moyenne d'âge de 64,4 ± 4,8 ans versus 60,7 ± 5,1 ans pour les non fracturés avec p < 0,001[288], et l'étude taiwanaise où les patients avec fractures étaient plus âgés p < 0.001[287,306].

Par contre dans certaines études les fractures n'étaient pas associées à l'âge [284, 285, 305, 308] (tableau 90).

Tableau 90 : Résultats des études sur la relation entre l'âge et la survenue de fractures vertébrales au cours du diabète type 2

	Age moyen (ans)		P
	Avec FV	Sans FV	
Notre série	48,61±7,15	45,97±7,5	0,032
Yu-Ching Corée du sud [288]	64,4±4,8	60,7±5,1	<0,001
Choi Taiwan[287]	67,6 ± 7,5	62,2 ± 7,6	<0.001
Yamamoto Japon[306]	71,4±8,7	65,7±9,8	0.001
Kiyohara Japon[308]	63,2±9,2	63,6 ±7,3	0.601
Zhukouskaya Italie[284]	66.4±7.8	65.4±7.2	0.52
Bonaccorsi Suisse [285]	67	68	0.571

2- Fractures et sexe

Dans ce travail il n'y avait pas d'association des fractures avec le sexe, résultats similaires à l'étude japonaise [307].

Par contre dans une autre étude les fractures étaient plus fréquentes chez les femmes avec une différence significative $p < 0,01$ [308] (Tableau 91).

Tableau 91 : Résultats des études sur la relation entre le sexe et la survenue de fractures vertébrales au cours du diabète type 2

	Fractures vertébrales		P
	Hommes	Femmes	
Notre série	24,76%	22,54%	0,746
Kanazawa Japon[307]	NI	NI	NI
Kiyohara Japon[308]	42,2%	37,0%	< 0,01

NI : non indiqué

3- Fractures et indice de masse corporelle

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre fractures et IMC, tout comme certaines études [288, 308, 305, 284, 287, 306] (Tableau 92).

Tableau 92 : Résultats des études sur la relation entre l'IMC et la survenue de fractures vertébrales au cours du diabète type 2

	IMC moyen (kg/m ²)		P
	Avec FV	Sans FV	
Notre série	30,01±4,65	29,03±4,93	0.2
Yu-Ching Corée du sud [288]	26,7±2,7	25,8±4,2	0.12
Choi Taiwan[287]	26,5 ± 4,0	25,1 ± 3,4	0.09 3
Kiyohara Japon [308]	25	24.8	NS
Yamamoto Japon[306]	24,7±5,2	24,4±4,2	0.733
Mancini Italie [305]	NI		
Zhukouskaya Italie[284]	28,9±4,0	29,8±5,2	0,67

NI : non indiqué

4- Fractures et durée du diabète

Dans notre série il n'y avait pas de corrélation entre fractures et durée du diabète, même résultats avec certaines études [284,287, 288,305, 306,308] (Tableau 93).

Tableau 93 : Résultats des études la relation entre la durée du diabète et la survenue de fractures vertébrales au cours du diabète type 2

	Durée du diabète (ans)		P
	Avec FV	Sans FV	
Notre série	3,94± 3,85	4,3 ±4,62	0.53
Yu-Ching Corée du sud [288]	8,3±5,7	9,0±6	0 .577
Yamamoto Japon[306]	15,4±10,7	12,6±9,5	0 .126
Kiyohara Japon[308]	9,3±7,2	10,8±9,5	NS
Mancini Italie [305]	NI		
Zhukouskaya Italie[284]	11.7±6.5	9.2±5.8	0.13
Choi Taiwan[287]	10.3 ± 6.1	9.0 ± 6.4	0.695

NI : non indiqué, NS : non significatif

5- Fractures et complications du diabète

Dans notre série les fractures étaient associées à la présence des complications rejoignant certains résultats de la littérature [234,312, 313].

Dans la série italienne les fractures étaient associées à la présence de rétinopathie, p= 0,04 [284] .

Par contre dans d'autres études les fractures vertébrales étaient indépendantes des complications qu'il s'agisse de rétinopathie ou de neuropathie [287,306].

6- Fractures et équilibre du diabète

Dans les résultats de l'étude japonnaise, il n'y avait pas de corrélation significative entre la survenue des fractures vertébrales, et l'HbA1c [308].

Un contrôle rigoureux du diabète (HbA1c entre 6,5 et 6,9%) a été associé à un moindre risque de fracture dans une large cohorte de 10,572 patients diabétiques âgés de plus 65 ans [314], dans notre série nous n'avons pas trouvé d'association avec le contrôle du diabète, tout comme la méta analyse de Vestergaard (2007) qui n'avait pas

trouvé d'association entre l'équilibre glycémique et le risque de fracture [220], ainsi que certaines études [284,287,288,305] (Tableau 94).

Tableau 94 : Résultats des études sur la relation entre l'équilibre du diabète et la survenue de fractures vertébrales au cours du diabète type 2

	HbA1c moyenne(%)		P
	Avec FV	Sans FV	
Notre série	7,60±1,71	7,42±1,62	0.501
Choi Taiwan[287]	7.8 ± 1.5	8.1 ± 1.5	0.747
Yu-Ching Corée du sud [288]	7,5±1,3	7,2±1	0.101
Kiyohara Japon[308]	9,99±2,41	9,13±1,95	Non significatif
Zhukouskaya Italie [284]	6.6±0.7	6.9±0.7	0.10

7- Fractures et traitements du diabète

Selon certaines données de la littérature il y a une diminution du risque de fracture de 15 à 20% sous metformine ou sulfonylurées, également de manière dose dépendante avec l'insuline [234].

Au cours d'une étude cas-témoins, visant à déterminer le risque de fracture associé à tous les antidiabétiques y compris l'insuline, aucun risque de fracture statistiquement significatif associé aux différents antidiabétiques n'a été observé. Le risque de fracture a été plutôt significativement associé à l'insulinothérapie chez les hommes et non chez les femmes [315].

Dans notre série le traitement n'était pas associé aux fractures.

8- Fractures et vitamine D

Dans nos résultats il n'y avait pas de corrélation entre fracture et la vit D, les mêmes résultats retrouvés dans certaines études [284,288] (Tableau 95).

Tableau 95 : Résultats des études sur la relation entre la vitamine D et la survenue de fractures vertébrales au cours du diabète type 2

	Vitamine D moyenne (ng/ml)		P
	Avec FV	Sans FV	
Notre série	20,18±9,32	19,38±9,50	0.616
Yu-Ching Corée du sud[288]	24,5±10,3	23,4±7,8	0.557
Zhukouskaya Italie [284]	20.1±12.3	18.8±10.1	0.63

Facteurs de risque d'ostéoporose (avec le TBS) :

1- TBS et âge

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les valeurs du TBS et l'âge des patients, par contre dans une étude italienne le TBS était négativement corrélé à l'âge [289]. Nos résultats peuvent être expliqués par l'âge jeune de la population d'étude.

2- TBS et sexe

Dans notre étude le TBS était plus altéré chez les femmes par rapport aux hommes, ces résultats rejoignent ceux de certaines études [284].

3- TBS et IMC

Dans nos résultats il y avait une corrélation négative entre l'IMC et le TBS, ce qui corrobore les résultats de la littérature [289].

4- TBS et durée du diabète

Dans nos résultats il n'y avait pas d'association entre la durée d'évolution du diabète et le TBS, dû probablement au caractère relativement récent du diabète chez nos patients, nous n'avons pas trouvé de résultats dans la littérature hors mis l'étude italienne où le TBS était inversement corrélé à la durée d'évolution du diabète [289].

5- TBS et traitements du diabète

Dans notre série nous n'avons constaté de différence pour le TBS moyen et les différents traitements du diabète, ce paramètre n'a pas été analysé dans la littérature.

6- TBS et équilibre du diabète

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'équilibre glycémique et les valeurs du TBS, même si on connaît l'effet néfaste de l'hyperglycémie sur la microarchitecture osseuse.

Dans la littérature et notamment l'étude américaine, le TBS était plus élevé ($1,254 \pm 0,148$) chez les patients avec bon équilibre glycémique ($HbA1c \leq 7,5 \%$), comparés à ceux avec mauvais équilibre ($HbA1c > 7,5 \%$). TBS ($1,166 \pm 0,094$; $p = 0,01$) [291].

Même résultat dans l'étude coréenne et l'étude italienne qui ont objectivé une corrélation négative entre TBS et équilibre diabétique [287, 289,275].

7- TBS et présence de complications

Dans notre série il n'y avait pas d'association entre la présence de complications et l'altération du TBS, dans la littérature ce paramètre n'a pas été analysé.

8- TBS et vitamine D

Dans notre étude nous n'avons pas objectivé de corrélation entre le statut en vitamine D et les valeurs du TBS, ces résultats concordent avec ceux de la littérature [284].

- **Pour le deuxième objectif secondaire** qui d'évaluer l'apport du TBS dans les fractures périphériques.

Le risque de fractures périphériques au cours du diabète type 2 a été l'objet de plusieurs études, les résultats étaient variables, ceci pourrait être dû soit aux conditions dans lesquelles ont été menées les études ou les caractéristiques des populations étudiées.

Un risque fracturaire élevé de la hanche a été rapporté par un nombre important d'études [220,221, 226, 234,296-298, 310,316-324].

Mais également du poignet [234,273], l'extrémité supérieure de l'humérus [309, 290,324], le pied [226,290] et des cotes [226] à des degrés différents.

De nombreuses méta analyses ont été consacrées au sujet des fractures périphériques chez le diabétique, elles ont toutes montré un risque accru de fracture de la hanche, et tous les sites qui peuvent être siège de fracture ostéoporotique, les données de ces méta analyses sont résumées dans le tableau 96.

Tableau 96 : Résultats des méta analyses sur le risque de fractures périphériques associé au DT2

Auteur	Site de fracture	OR ou RR	IC 95%
Moayeri et al (2017) [304]	Hanche	1.2	1.17, 1.23
	Pied	1.37	1.21, 1.54
	Tout site	1.17	1.15, 1.20
De liefde et al (2005)[285]	Hanche	1.296	1.069,1.571
Vestergaard et al (2007)[313]	Hanche	1.38	1.25, 1.53
Janghorbani et al (2007)[296]	Hanche	1.7	1.3, 2.2

Dans notre série les fractures périphériques étaient présentes chez 5 patients (2,41%), ceci peut être expliqué par l'âge jeune des patients et le faible taux de complications et donc un risque de chute moins important, ce taux n'était pas différent des non diabétiques.

Il n'y avait pas de corrélation entre le TBS moyen et la survenue de fractures périphériques.

Dans l'étude de Leslie le TBS bas était associé à la survenue des fractures périphériques, même si l'étude a certaines limites, comme la non distinction entre diabète type 1 et 2 [245].

Concernant le dernier objectif secondaire qui est de comparer la performance de la VFA par rapport à la radiographie standard pour le diagnostic des fractures vertébrales.

Notre étude a montré une excellente concordance entre radiographie et VFA (test kappa= 0,89), la radiographie standard a objectivé des fractures chez 51(24,6%) patients versus 49 (23,6%) en utilisant la VFA, avec une très bonne sensibilité (90,2%) et spécificité (98,08%) et des valeurs prédictives positive et négative respectivement de 93,88%, et 96,84%.

Dans la littérature plusieurs études ont comparé l'efficacité de la VFA à détecter les fractures vertébrales par rapport à la radiographie conventionnelle.

Comme l'étude de Hospers qui a objectivé une bonne concordance entre les deux méthodes test Kappa de 0,82, sensibilité, spécificité, et valeurs prédictives positive et négative de 83,6%, 99,1%, 84,1%, et 99,1%, respectivement [325].

Chapurlat et coll, ont évalué 85 femmes ménopausées de 71 ans en moyenne. Parmi ces femmes, 50% avaient une ou plusieurs fractures vertébrales visibles sur les radiographies standards. Comparée à la radiographie conventionnelle, la VFA était moins performante pour la visualisation des corps vertébraux situés en dessus de D7 (40% vs 15% pour D6, 70% vs 20% pour D4). Par contre, pour les niveaux D7 et en dessous, les deux approches étaient équivalentes. Cette différence n'a pas d'impact car les fractures vertébrales sont rares en dessus de D7, les vertèbres les plus souvent touchées étant celles de D7 et D8 et de D11 à L1. Lorsque les vertèbres étaient visibles par VFA, la concordance entre les deux approches était bonne à excellente (Kappa= 0,6) en D5, D9 et de D12 à L4, alors qu'elle n'était que modérée (Kappa 0,4 - 1 0,6) en D7, D8 et D10, D11. Par ailleurs, la valeur prédictive négative était excellente, dépassant 90% sur tous les niveaux vertébraux lorsque seules les fractures de degrés 2 et 3 étaient considérées. [226]

De manière similaire, Damniano et coll. sont parvenus aux mêmes conclusions en étudiant un collectif de 136 femmes ménopausées âgées en moyenne de 69 ans. Ces femmes avaient toutes des indications pour une évaluation radiologique de leur rachis. Chez 46% d'entre elles, une ou plusieurs fractures vertébrales ont été mises en évidence. Sur la base de leurs résultats, les auteurs ont proposé un protocole utilisant la VFA comme approche initiale et permettant d'éviter 32% de bilans radiologiques conventionnels, avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 95%. Ce protocole incluait trois situations cliniques : [327]

- Toutes les vertèbres sont visibles et il existe une ou plusieurs vertèbres suspectes de fracture. Un bilan radiologique est pratiqué afin de confirmer la fracture et pour le diagnostic différentiel.
- Toutes les vertèbres sont visibles et il n'y a pas de vertèbre suspecte de fracture. Pas de bilan radiologique.
- Certaines vertèbres ne sont pas visibles et, parmi celles visibles, il n'y a pas de suspicion de fracture. Un bilan radiologique est effectué afin d'évaluer les vertèbres non visualisées.

Dans une revue de la littérature, Lewiecki et Lasterrelèvent l'utilité de la VFA pour le diagnostic des fractures vertébrales de degrés 2 et 3 selon Genant, avec une sensibilité de 87-93% et une spécificité de 93-95% [328].

Ceci est comparable à d'autres études qui ont conclu à la performance de la VFA pour la détection des fractures vertébrales [329,330].

FORCES ET FAIBLESSES DE L'ETUDE

La plus grande force de notre étude découle

- ✓ Du fait qu'elle soit :
 - La première étude Algérienne et même Maghrébine à évaluer l'apport du TBS et de la VFA dans l'évaluation du statut osseux chez le diabétique type 2.

 - L'une des rares études dans le monde à s'intéresser au TBS chez le diabétique type 2.

 - Elle a la particularité d'être réalisée chez le sujet jeune et la femme non ménopausée, indemne de toute affection pouvant perturber le métabolisme osseux.

- ✓ De notre approche méthodologique : il s'agit d'une étude de stratégie diagnostique, avec cas témoins, la méthode la plus adaptée pour évaluer l'efficacité d'une technique diagnostique.

Cependant, ce travail de recherche a des limites. Il serait intéressant dans l'avenir d'associer les marqueurs de remodelage osseux pour une meilleure évaluation du statut osseux.



CONCLUSION

Les diabétiques type 2 présentent un risque fracturaire élevé, dont l'évaluation demeure difficile du fait de l'absence de corrélation entre la DMO et la survenue des fractures. Constat conforté par les résultats de notre étude où le diabétique type 2, a près de cinq fois le risque de faire une fracture qu'un sujet non diabétique, alors que la densité minérale osseuse est plus élevée, et ce malgré l'âge jeune des sujets et le caractère récent du diabète.

Nous avons constaté aussi que la microarchitecture, évaluée par le TBS, est altérée dans cette population avec un risque multiplié par 2.

A travers ce travail nous avons pu déterminer une approche diagnostique permettant de détecter le plus grand nombre de patients à risque de fracture, qui est l'utilisation du TBS et de la VFA.

Cette étude a démontré également que la VFA pourrait remplacer la radiographie standard, car elle a l'avantage d'être aussi fiable pour la détection des fractures vertébrales, elle est moins irradiante et moins coûteuse.

Nous avons pu distinguer quelques facteurs de risque potentiels de fracture notamment l'âge, la présence de complications et un TBS altéré.

Le sexe féminin, l'IMC élevé sont associés à un TBS bas.

L'absence de corrélation, dans notre étude, entre l'équilibre glycémique et le TBS ainsi que la survenue de fracture n'élimine pas l'effet bénéfique du bon contrôle glycémique sur l'os et également sur la diminution du risque de fracture, en évitant la survenue des complications qui peuvent être un facteur de risque de chute (rétinopathie, neuropathie ...).

Il reste important d'avoir un contrôle glycémique adéquat, et de faire de la prévention de la perte osseuse et des fractures, un objectif dans la stratégie de la prise en charge du diabète de type 2.

Ces patients sont souvent carencés en vitamine D, il s'y ajoute l'apport calcique insuffisant imposé par le régime hypoglycémique, hypolipidique, et parfois hypoprotidique (si présence de comorbidités), ce qui rend nécessaire leur supplémentation en calcium et en vitamine D.

Notre étude mérite d'être complétée par d'autres travaux incluant un plus grand nombre de patients. Il serait intéressant également d'envisager des études longitudinales qui permettraient de comprendre mieux les facteurs de risque de fracture, chez ces patients, et le délai de survenue des fractures, pour mieux codifier la fréquence et la répétition de ces examens.

En fin nous signalons l'importance de mener des études randomisées dans le domaine thérapeutique, pour identifier les molécules les plus appropriées pour la prise en charge de l'ostéoporose secondaire au DT2, si particulière par sa pathogénie et par ses moyens diagnostiques.



RECOMMENDATIONS

Au terme de cette étude, nous avons constaté que la combinaison TBS –VFA est le paramètre le plus fiable pour évaluer le statut osseux et le risque fracturaire chez le diabétique type 2, ce risque est multiplié par 5 dans notre série, il ressort également que le statut vitaminique D et l'apport quotidien en calcium sont bas, ce qui nous incite à recommander de :

1- Optimiser les apports en vitamine D chez ces patients (800 UI /j), vu la fréquence du déficit et de la carence, et les informer sur l'intérêt de l'exposition au soleil qui est la source la plus importante de cette vitamine.

2- Conseiller un apport quotidien suffisant en calcium qui doit répondre aux recommandations internationales 1,000–1,500 mg /j.

3- Lutter contre l'obésité, l'une des causes de l'hypovitaminose D par la sequestration de cette vitamine dans les adipocytes.

4- L'activité physique même modérée aide au renouvellement osseux. Elle augmenterait l'angiogenèse et le flux sanguin osseux. Et elle favoriserait la fonction des ostéoblastes et la perfusion des os et lutte contre l'accumulation de la graisse dans la moelle. Elle réduit considérablement le risque et le nombre de chutes.

5- Insister sur un bon contrôle glycémique pour éviter les complications dégénératives du diabète notamment la rétinopathie et la neuropathie qui accroissent le risque de chute et donc de fracture.

6- Rechercher les fractures vertébrales prévalentes qui sont un bon indicateur du risque de nouvelles fractures vertébrales et non vertébrales.

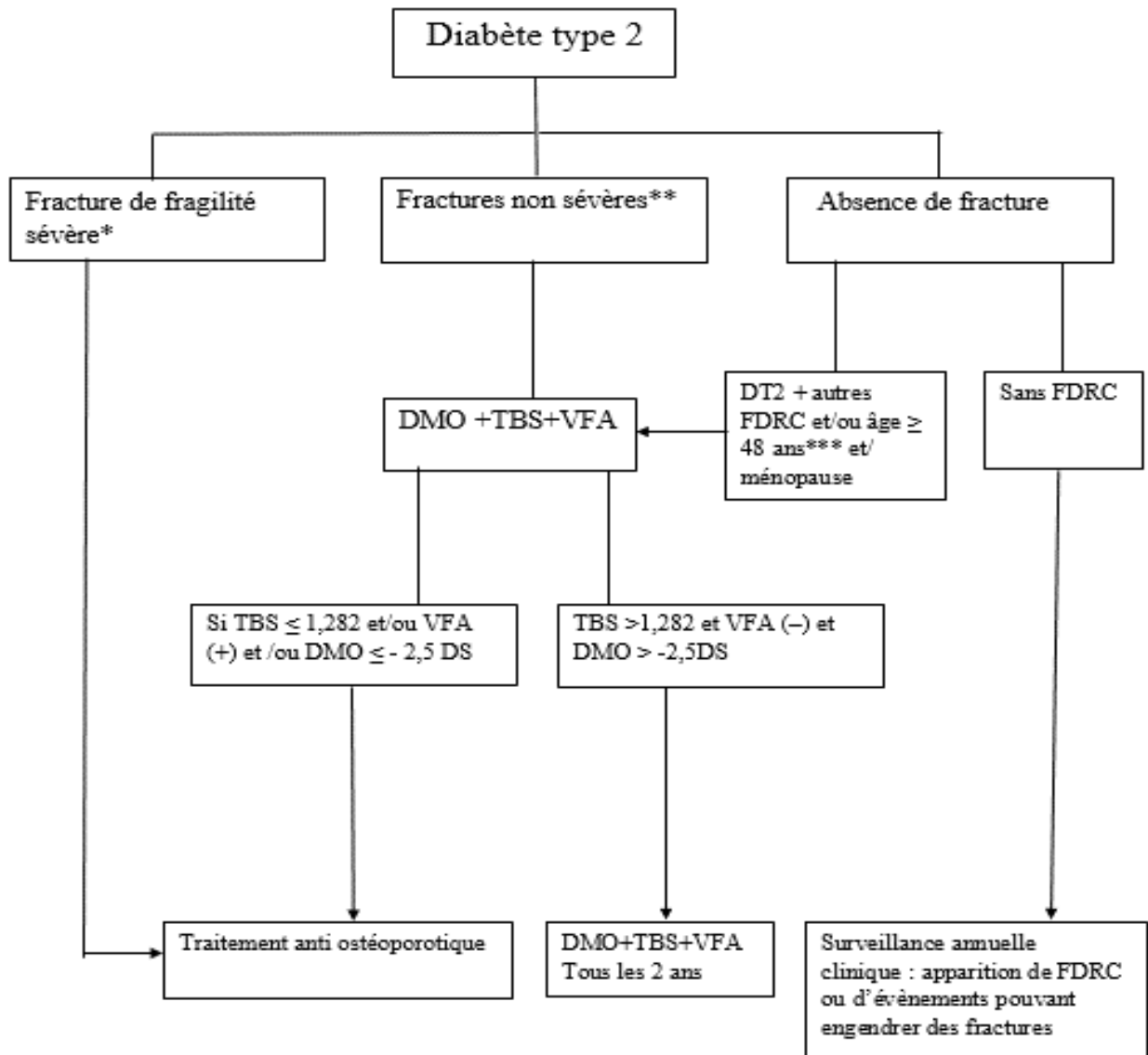
A valeur diagnostique égale, préférer la VFA à la radiographie standard, permet de limiter l'irradiation.

7- La forte corrélation entre le TBS et VFA nous amène à discuter, en présence d'autres facteurs de risque d'ostéoporose, un traitement anti ostéoporotiques pour des valeurs de TBS ≤ 1.282

8- Les traitements classiques de l'ostéoporose peuvent être prescrits aux patients diabétiques, en cas d'insuffisance rénale, le recours au dénosumab est possible vu qu'il n'est pas éliminé par le rein et qu'il ne possède pas d'effets néfastes sur la fonction rénale, bien sûr après avoir corrigé une éventuelle insuffisance en vitamine D.

Enfin nous proposons un arbre décisionnel pour la gestion et prise en charge de l'ostéoporose et des fractures chez les diabétiques type 2.

Arbre décisionnel pour la gestion et prise en charge de l'ostéoporose et des fractures chez les diabétiques type 2



* Fracture de fragilité sévère : Extrémité supérieure du fémur, vertèbre, fémur distal, extrémité supérieure de l'humérus, bassin, tibia proximal

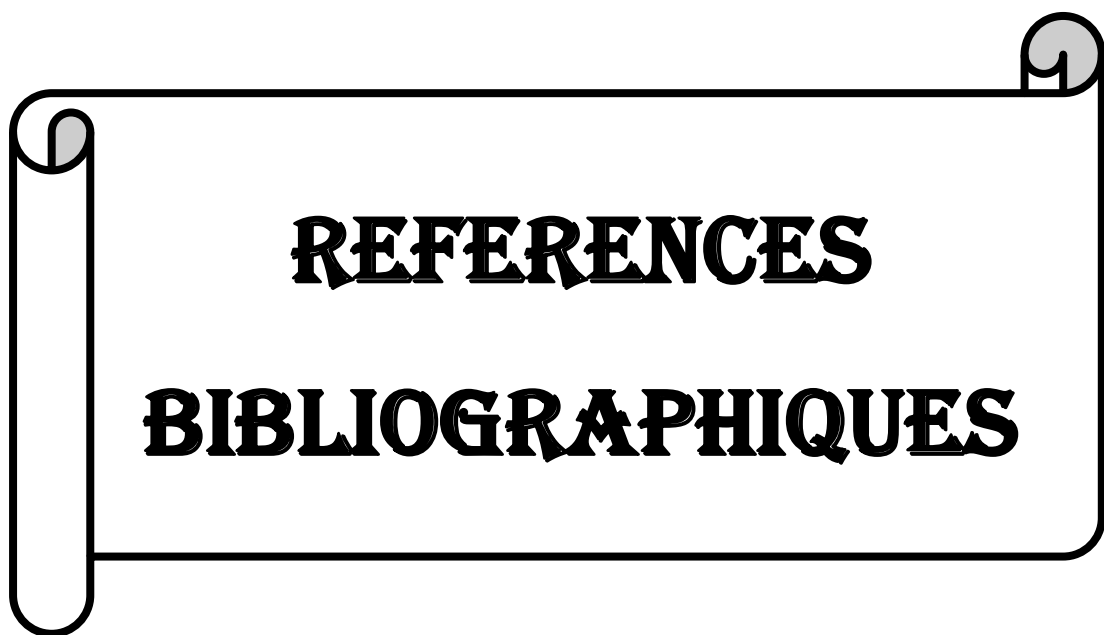
**Fractures non sévères : poignet et autres sites

***Age \geq 48 ans car près de 70% des fractures sont retrouvées chez les patients de 48 ans et plus dans notre série.

FDRC : Facteurs de risque cliniques

VFA (+) : présence de fractures vertébrales à la VFA,

VFA(-) : absence de fractures vertébrales à la VFA



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Consensus development conference 1993. Diagnosis, prophylaxie, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
- [2] World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994; 843:1-129.
- [3] Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013, Dec ; 8(1-2).
- [4] Lespessailles É, Cotté F-E, Roux C, Fardellone P, Mercier F, Gaudin A-F. Prevalence and features of osteoporosis in the French general population : The Instant study. *Joint Bone Spine.* 2009 Jul;76(4):394–400
- [5] Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L, et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int J EstablResult Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2000;11(10):897-904.
- [6] Iki M. Epidemiology of osteoporosis in Japan. *Clin Calcium.* 2012; 22(6): 797-803.
- [7] Sireen Shilbaye Prevalence of osteoporosis and its reproductive risk factors among Jordanian women: a cross-sectional study *Osteoporos Int* (2003) 14: 929–940.
- [8] Sadat-Ali M, Al-Habdan IM, Al-Turki HA, Azam MQ. An epidemiological analysis of the incidence of osteoporosis and osteoporosis-related fractures among the Saudi Arabian population. *Ann Saudi Med* 2012; 3: 637-641.
- [9] Allait F., Benbouazza K., Khazani H., Bahiri R., Hajjaji-Hassouni N. Epidémiologie de l'ostéoporose au Maroc. *Espérance Médicale* 2009;16: 115-118.
- [10] El Maghraoui A, Ghazi M, Gassim S, Mounach A, Ghozlan I, Nouijai A, Achemlal L, Bezza A, Dehhaoui M (2009) Bone mineral density of the spine and femur in a group of healthy Moroccan men. *Bone* 44(5): 965-969 Epub 2009 Jan 9.
- [11] El Maghraoui A, Guerboub AA, Achemlal L, Mounach A, Nouijai A, Ghazi M, Bezza A, Tazi MA (2006) Bone mineral density of the spine and femur in healthy Moroccan women *J Clin Densitom* 9(4): 454-4.

- [12] Hela Sahli, Nedja Testouri, Manel Ben Chihaoui, Afef Hadj Salah, Elhem Cheour, Nihel Meddeb, Bechir Zouari, Slaheddine Sellami. Bone mineral density in healthy Tunisian women. *Maturitas* Volume 63, Issue 3, 20 July 2009, Pages 227–232.
- [13] Haouichat C ; Lehtihet-Oussedik S; Abrouk S; Djoudi EH- Algérie; Ostéoporose post ménopausique : l'ampleur du problème en Algérie ? 21ème Congrès de la société française de rhumatologie.
- [14] Melton LJ3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective Howmany women have osteoporosis? *JBone Miner Res off J Am Soc Bone Miner Res.*1992;7(9):1005-1010.
- [15] Briot K, Cortet B, Trémollières F, Sutter B, Thomas T, Roux C, et al. Male osteoporosis: diagnosis and fracture risk evaluation. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2009; 76(2):129-133.
- [16] Schott AM. Données épidémiologiques françaises sur l'ostéoporose : comment interpréter ces résultats ? *La Lettre du Rhumatologue.* Juin 2009 ; 353 : 34.
- [17] Féron J-M, Thomas T, Roux C, Puget J. Osteoporosis and the orthopaedic surgeon in 2007. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot.*2008; 94Suppl (6): S99-107.
- [18] Dargent-Molina P. Epidemiology and risk factors for osteoporosis. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 2004; 25Suppl 5: S 517-525.
- [19] Orcel P, Funck-Brentano T. Medical management following an osteoporotic fracture. *Orthop TraumatolSurgResOTSR.*2011; 97 (8):860-869.
- [20] Bass E, French DD, Bradham DD, Rubenstein LZ. Risk-adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures. *Ann Epidemiol.*2007; 17 (7):514-519.
- [21] Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD et al. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 750-6.
- [22] Roux C. Ostéoporose : un objectif prioritaire, réduire le nombre de fracture. *Press Med.*2006; 35:1527-80.
- [23] Kannus P, Parkkari J, Sievanen H, et al. Epidémiologie of hip fractures. *Bone* 1996 Jan; 18: 57S-63S.
- [24] Miller EH, Weinerman SA. Breaking barriers...not bones: Evolving concept in understanding and managing osteoporosis. *CME* May 2007.
- [25] Levasseur R, Sabatier JP, Marcelli C. Physiopathology of osteoporosis. *Rev Med Interne.* 2004; 25 Suppl 5: S531-7.

- [26]. Bouvard B. Osteoporose Masculine. EMC Appareil Locomoteur.2010; 14-024-A-20.
- [27] Naylor K., Eastell R. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:379–389.
- [28] Haute Autorité de santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. 2006.
- [29] Briot K, Cortet B, Trémollières F, et al. Male osteoporosis: diagnosis and fracture risk evaluation. *Joint Bone Spine* 2009; 76 (2):129–33.
- [30] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Les indications des mesures quantitatives du tissu osseux : actualisation. Paris: Anaes [www.has-sante.fr]; 2000.
- [31] European Commission. Report on osteoporosis in the European Community. Action for Prevention. Luxembourg: European Commission [<http://europa.eu.int>]; 1998.
- [32] Vokes T, Bachman D, Baim S, et al. Vertebral fracture assessment: the 2005 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2006; 9: 37–46.
- [33] Rea JA, Chen MB, Li J, et al. Morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent vertebral deformity identification. *J Bone Miner Res* 2000;15: 564–74.
- [34] Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *J Bone Miner Res* 1992 ;7 :221–7.
- [35] Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286:2815–22.
- [36] Sanders KM, Nicholson GC, Watts JJ, et al. Half the burden of fragility fractures in the community occur in women without osteoporosis: when is fracture prevention cost-effective? *Bone* 2006; 38:694–700.
- [37] Vallarta-Ast N, Krueger D, Wrase C, et al. An evaluation of densitometric vertebral fracture assessment in men. *Osteoporos Int* 2007;18: 1405–10.

[38] Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4215–22.

[39] Kanis JA, on behalf of the World Health Organisation Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield 2007.

[40] Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2008;19(4):399–428.

[41] Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305: 2184-92.

[42] Lora M Giangregorio, Eugene Mc Closkey, William D Leslie, and John A Kanis, Lisa M Lix, Helena Johansson, Anders Oden, FRAX Underestimates Fracture Risk in Patients With Diabetes. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 27, No. 2, February 2012, pp 301–308.

[43] Winzenrieth R., Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) micro architecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom*. 2013; 16:287–296.

[44] Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The Manitoba study. *J Bone Miner Res*. 2011;26(11):2762-9.

[45] Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 2008; 42:775-87

[46] Roux JP, Wegrzyn J, Boutroy S 2012 Relationship between Trabecular Bone Score(TBS), Bone Mass, and Microarchitecture in Human Vertebrae: An ex vivo Study. *Osteoporos Int* 23 (Suppl 2) (S85-386): P597.

[47] Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, et al. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: The OPUS study. *Bone*. 2013;57 (1):232-6.

[48] Pothuaud L, Barthe N, Krieg MA, Mehsen N, Carceller P, Hans D.

Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom.* 2009;12 (2):170-6.

[49] Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int.* 2010; 86 (2):104-9.

[50] Rabier B, Heraud A, Grand-Lenoir C, Winzenrieth R, Hans D. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. *Bone.* 2010; 46 (1):176-81.

[51] Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int.* 2013; 24(3):991-8.

[52] Krueger D, Fidler E, Libber J, Aubry-Rozier B, Hans D, Binkley N. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women. *J Clin Densitom.* 2014;17(1):60-5.

[53] Lamy O, Krieg MA, Stoll D, Aubry-Rozier B, Metzger M, Hans D. The Osteo Laus Cohort Study: Bone mineral density, microarchitecture score and vertebral fracture assessment extracted from a single DXA device in combination with clinical risk factors improve significantly the identification of women at high risk of fracture. *Osteologie.* 2012; 21:77-82.

[54] Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):77-85.

[55] Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, et al. Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: The Japanese Population Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014;29 (2): 399-407.

[56] Leib E, Winzenrieth R, Aubry-Rozier B, Hans D. Vertebral microarchitecture and fragility fracture in men: A TBS study. *Bone.* 2014; 62:51 5.
doi: 10.1016/j.bone.2013.12.015. Epub 2013 Dec 19.

- [57] Alberti KGMM, Zimmet PJ for the WHO Consultation Group. Definition and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med*, 1998, 15, 539-53.
- [58] Drouin P, Blickle JF, Charbonnel B, Eschwège E, Guillausseau PJ, Plouin PF, Daninos JM, Balarac N, Sauvanet JP. Diagnostic et classification du diabète sucré. Les nouveaux critères. ALFEDIAM. *Diabetes Metab*, 1999, 25, 72-80.
- [59] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183-1197.
- [60] World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1. Genève: WHO; 2011:26p.
- [61] Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15:539-553.
- [62] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1):64-71.
- [63] Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, et al. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice, France : Institut de veille sanitaire ; 2010. ISBN-NET :978-2-11-099452-3.
- [64] Fédération International du Diabète. Atlas du Diabète 7ème Edition. 2015. www.hellocoton.fr/7eme-edition-de-l-atlas-mondial-du-diabete-19349076.
- [65] Malek R, Belateche F, Laouamri S, et al. Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie). *Diabètes Metab* 2001 ; 27 : 164-71.
- [66] La transition épidémiologique et le système de santé en Algérie .12 mai 2015 - Report number : Rapport I, Affiliation : Institut National de Santé Publique - Algérie Projet TAHINA (Contrat n° ICA3-CT-2002-10011
- [67] Zaoui S, Biémont C, Meguenni K. Approche épidémiologique du diabète en milieu urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). *Cahiers Santé* vol. 17, n° 1, janvier-février-mars 2007.

[68] Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des Maladies Non Transmissibles selon l'approche STEPwise de l'OMS. Principaux résultats. Algérie 2016-2017

[69] Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Objectifs du contrôle de la glycémie. In : Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. Can J Diabetes 2013;37(Suppl 5):394-397.

[70] Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care, 2002; 25 : 275-278.

[71] Hare MJL, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A1c. J Intern Med 2012;271: 227-236.

[72] Nordin G, Dybkaer R. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC Scientific Division Recommendation for term and measurement unit for "HbA1c". Clin Chem Lab Med 2007; 45:1081-1082.

[73] Berg JP. HbA1c as a diagnostic tool in diabetes mellitus. 2013. Norsk Epidemiologi 2013; 23(1):5-8.

[74] Morgan C L, Currie C J, Peters J R. Relationship between diabetes and mortality: A population study using record linkage. Diabetes care : 2000 ; 23 : 1103-07.

[75] McAulay V, Deary IJ, Frier BM: Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. Diabet Med 18 : 690 –705,2001

[76] Dufey A, Köhler Ballan B, Philippe J. Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge. Rev Med Suisse 2013 ; 9 : 1186-1191.

[77] Jeanrenaud C, Dreyer G. Les coûts directs médicaux du diabète : Une estimation pour le canton de Vaud. Neuchâtel, Suisse : Institut de recherches économiques de l'Université de Neuchâtel ; 2012.

[78] Ahsan H. Diabetic retinopathy Biomolecules and multiple pathophysiology. Diabetes et Metabolic Syndrome : Clinical Research et Reviews. Diabetes India 2015 ; 9: 51-54.

[79] Haute Autorité Sanitaire : Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'œil. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2010.

[80] Buysschaert M. Diabétologie clinique. 4e éd. Louvain-la-Neuve, Belgique : De Boeck et Larcier ; 2011. ISBN :978-2-8041-6636-6.

- [81] Icks A, Haastert B, Trautner C, et al. Incidence of lower-limb amputations in the diabetic compared to the non-diabetic population. Findings from nationwide insurance data, Germany, 2005-2007. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117(9):500-504.
- [82] Maessen DEM, Scheijen JLJM, Gaens KH, van Greevenbroek MMJ, van der Kallen CJ, et al. (2014) Higher Plasma Concentrations of the Methylglyoxal Metabolite D-lactate are Independently Associated with Insulin Resistance: The CODAM Study. *J Diabetes Metab* 2014; 5:457-458.
- [83] Dailey G, Wang E. A Review of Cardiovascular Outcomes in the Treatment of People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2014; 5:385-402.
- [84] Kannel WB. Framingham study insights on diabetes and cardiovascular disease. *Clin Chem* 2011; 57: 338–9.
- [85] Shah AS, Dolan LM, Kimball TR, et al. Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3740–5.
- [86] Sethi A, Arora RR. Medical management and cardiovascular risk reduction in peripheral arterial disease. *Exp Clin Cardiol* 2008; 13: 113–9.
- [87] Oana A. Velea, Oana A. et al. Diabetes mellitus and periodontal disease - A two-way road: Current concepts and future considerations (Literature review). *Eur Sci J* 2013; 9(9):61-79. ISSN:1857-7881(Print)e-ISSN1857-7431.
- [88] Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *VASA Z Für Gefässkrankh* 2004; 33: 183–9.
- [89] Virginie Martaille, Bruno Fautrel. Rheumatological manifestations related to diabetes mellitus. *La lettre du Rhumatologue* 2012; 385:26-31.
- [90] Burr DB, Martin RB. Errors in bone remodeling: toward a unified theory of metabolic bone disease. *Am J Anat* 1989 ;186:186-216.
- [91] Audran M, Chappard D, Basle MF, Rebel A. Vieillissement et modification de l'architecture et de la résistance mécanique de l'os. *Architecture et résistance mécanique osseuse*. Paris : Masson; 1993 (113p).
- [92] Dewynter G, Montero JL. Aspects chimiques fondamentaux de la structure et de la biosynthèse du collagène. In : Theot L, Vidal J, Dossa J, editors. *Collection « Biologie de l'appareil locomoteur »*. Villeurbanne : Sauramps Médical ; 1989. p. 9-17.

- [93] Beresford JN, Gallagher JA, Poser JW, Russell RG. Production of osteocalcin by human bone cells in vitro. Effects of 1,25(OH)₂D₃, 24,25(OH)₂D₃, parathyroid hormone, and glucocorticoids. *Metab Bone Dis Relat Res* 1984; 5:229-34.
- [94] Price PA, Baukol SA. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ increases synthesis of the vitamin K-dependent bone protein by osteosarcoma cells. *J Biol Chem* 1980; 255:11660-3.
- [95] Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 1996; 382:448-52.
- [96] Binkley NC, Suttie JW. Vitamin K nutrition and osteoporosis. *J Nutr* 1995; 125: 1812-21.
- [97] Owen ME. Lineage of osteogenic and their relationship to the stromal system. In: Peck WA, editor. *Bone and mineral research*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1985. p. 1-25.
- [98] De Vernejoul MC, Marie PJ. Facteurs systémiques et locaux du remodelage osseux. In: *Maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Paris: Flammarion; 1996. p. 53-61.
- [99] Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science* 2000; 289:1508-14.
- [100] Mullender MG, Huiskes R. Proposal for the regulatory mechanism of Wolff's law. *J Orthop Res* 1995; 13:503-12.
- [101] Ehrlich PJ, Lanyon LE. Mechanical strain and bone cell function: a review. *Osteoporos Int* 2002; 13:688-700.
- [102] Mullender MG, Huiskes R. Osteocytes and bone lining cells: which are the best candidates for mechano-sensors in cancellous bone? *Bone* 1997; 20:527-32.
- [103] Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Lowik CW, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J* 2005; 19: 1842-4.
- [104] Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology* 1995; 136:3632-8.
- [105] Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce BF. A new model of the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1996; 11:150-9.

- [106] Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. A lendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27: 687-94.
- [107] Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93:165-76.
- [108] Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:3540-5.
- [109] Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89:309-19.
- [110] Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12:1260-8.
- [111] Min H, Morony S, Sarosi I, Dunstan CR, Capparelli C, Scully S, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; 192:463-74.
- [112] Pfeilschifter J, Wolf O, Naumann A, Minne HW, Mundy GR, Ziegler R. Chemotactic response of osteoblastlike cells to transforming growth factor beta. *J Bone Miner Res* 1990; 5:825-30.
- [113] Zwijsen A, Verschueren K, Huylebroeck D. New intracellular components of bone morphogenetic protein/Smad signaling cascades. *FEBS Lett* 2003; 546:133-9.
- [114] Schlunegger MP, Grutter MG. An unusual feature revealed by the crystal structure at 2.2 Å resolution of human transforming growth factor-beta 2. *Nature* 1992; 358:430-4.
- [115] Wang EA, Rosen V, D'Alessandro JS, Bauduy M, Cordes P, Harada T, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:2220-4.
- [116] Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev* 2000;21:393-411.

- [117] Yamaguchi A, Ishizuya T, Kintou N, Wada Y, Katagiri T, Wozney JM, et al. Effects of BMP-2, BMP-4, and BMP-6 on osteoblastic differentiation of bone marrow-derived stromal cell lines, ST2 and MC3T3-G2/PA6. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;220: 366-71.
- [118] Marcus R. Skeletal effects of growth hormone and IGF-I in adults. *Endocrine* 1997;7:53-5.
- [119] Mannstadt M, Juppner H, Gardella TJ. Receptors for PTH and PTHrP: their biological importance and functional properties. *Am J Physiol* 1999;277: 665-75.
- [120] Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxylterminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev* 2005; 26:78-113.
- [121] Fujita T, Fukuyama R, Izumo N, Hirai T, Meguro T, Nakamuta H, et al. Transactivation of core binding factor alpha1 as a basic mechanism to trigger parathyroid hormone-induced osteogenesis. *Jpn J Pharmacol* 2001;86:405-16.
- [122] Swarthout JT, D'Alonzo RC, Selvamurugan N, Partridge NC. Parathyroid hormone-dependent signaling pathways regulating genes in bone cells. *Gene* 2002;282:1-7.
- [123] Bellido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005;146:4577-83.
- [124] Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78:1193-231.
- [125] White C, Gardiner E, Eisman J. Tissue specific and vitamin D responsive gene expression in bone. *Mol Biol Rep* 1998; 25:45-61.
- [126] Wallach S, Farley JR, Baylink DJ, Brenner-Gati L. Effects of calcitonin on bone quality and osteoblastic function. *Calcif Tissue Int* 1993;52: 335-9.
- [127] Rickard DJ, Subramaniam M, Spelsberg TC. Molecular and cellular mechanisms of estrogen action on the skeleton. *J Cell Biochem* 1999; 33:123-32.
- [128] Wallace H, McLaren K, Al-Shawi R, Bishop JO. Consequences of thyroid hormone deficiency induced by the specific ablation of thyroid follicle cells in adult transgenic mice. *J Endocrinol* 1994;143: 107-20.

- [129] Garnero P, Vassy V, Bertholin A, Riou JP, Delmas PD. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:955-9.
- [130] Vestergaard P. Diabetes and osteoporosis—cause for concern? *Bone Res.* 2014;5(Article 53):1.
- [131] Kurra S, Fink DA, Siris ES. Osteoporosis-associated fracture and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):233–43.
- [132] Botolin S, McCabe LR. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways. *J Cell Biochem.* 2006;99(2):411–24.
- [133] Fukami K, Yamagishi S, Ueda S, Okuda S. Role of ages in diabetic nephropathy. *Curr Pharm Des.* 2008;14 (10):946–52.
- [134] Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: A possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2010;21(2):195–214.
- [135] Weinberg E, Maymon T, Weinreb M. Ages induce caspase-mediated apoptosis of rat bmscs via tnfa production and oxidative stress. *J Mol Endocrinol.* 2014;52 (1):67.
- [136] Fulzele K, DiGirolamo DJ, Liu Z, Xu J, Messina JL, Clemens TL. Disruption of the insulin-like growth factor type 1 receptor in osteoblasts enhances insulin signaling and action. *J Biol Chem.* 2007;282(35):25649–58.
- [137] Yang J, Zhang X, Wang W, Liu J. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through erk and pi3k in mg-63 cells. *Cell Biochem Funct.* 2010;28 (4):334–41.
- [138] Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Serum insulin-like growth factor-i is a marker for assessing the severity of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2011;22 (4):1191–8.
- [139] Klein GL. Insulin and bone: Recent developments. *World J Diabetes.* 2014; 5(1):14–6.
- [140] Pun KK, Lau P, Ho PW. The characterization, regulation, and function of insulin receptors on osteoblast-like clonal osteosarcoma cell line. *J Bone Miner Res.* 1989;4(6):853–62.

- [141] Ikeda K, Matsumoto T, Morita K, Yamato H, Takahashi H, Ezawa I, Ogata E. The role of insulin in the stimulation of renal 1, 25-dihydroxy vitamin d synthesis by parathyroid hormone in rats. *Endocrinology*. 1987;121(5):1721–6.
- [142] Blakytyn R, Spraul M, Jude EB. Review: The diabetic bone: A cellular and molecular perspective. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011;10(1):16–32.
- [143] Wang A, Midura RJ, VasANJI A, Wang AJ, Hascall VC. Hyperglycemia diverts dividing osteoblastic precursor cells to an adipogenic pathway and induces synthesis of a hyaluronan matrix that is adhesive for monocytes. *J Biol Chem*. 2014;289(16):11410–20.
- [144] Kasukawa Y, Miyakoshi N, Mohan S. The anabolic effects of gh/igf system on bone. *Cur Pharm Des*. 2004;10(21):2577–92.
- [145] Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, Ahmed MM, Qari MH, Rouzi AA, Ali AY, Abdulrafee AA, Saeda MY. Increased serum sclerostin and decreased serum igf-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone*. 2013;56(2):355–62.
- [146] Locatelli V, Bianchi VE. Effect of gh/igf-1 on bone metabolism and osteoporosis. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014:1–25.
- [147] Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Bohm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol*. 1998;159(2):297–306.
- [148] Zhang Y, Papasian CJ, Deng HW. Alteration of vitamin d metabolic enzyme expression and calcium transporter abundance in kidney involved in type 1 diabetes-induced bone loss. *Osteoporos Int*. 2011;22(6):1781–8.
- [149] Verhaeghe J, van Herck E, Visser WJ, Suiker AM, Thomasset M, Einhorn TA, Faierman E, Bouillon R. Bone and mineral metabolism in bb rats with long-term diabetes. Decreased bone turnover and osteoporosis. *Diabetes*. 1990;39 (4):477–82.
- [150] Hampson G, Evans C, Petitt RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR, Ralston SH. Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1998;41(11):1314–20.
- [151] Frazer TE, White NH, Hough S, Santiago JV, McGee BR, Bryce G, Mallon J, Avioli LV. Alterations in circulating vitamin d metabolites in the young insulin-dependent diabetic. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53(6):1154–9.

- [152] Motyl KJ, McCauley LK, McCabe LR. Amelioration of type 1 diabetes-induced osteoporosis by parathyroid hormone is associated with improved osteoblast survival. *J Cell Physiol.* 2012;227(4):1326–34.
- [153] Wang YH, Liu Y, Buhl K, Rowe DW. Comparison of the action of transient and continuous pth on primary osteoblast cultures expressing differentiation stage-specific gfp. *J Bone Miner Res.* 2005;20(1):5–14.
- [154] Schwartz AV. Diabetes mellitus: Does it affect bone? *Calcif Tissue Int.* 2003;73(6):515–9.
- [155] Holick MF. Vitamin d: Important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J.* 2005;98(10):1024–7.
- [156] Prentice A. Vitamin d deficiency: A global perspective. *Nutr Rev.* 2008 ;66(10 Suppl 2) : S153–164.
- [157] Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin d and diabetes. *Diabetologia.* 2005 ;48(7) :1247–57.
- [158] Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB. Blood 25-hydroxy vitamin d levels and incident type 2 diabetes: A metaanalysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013;36 (5):1422–8.
- [159] De Boer IH, Sachs MC, Cleary PA, Hoofnagle AN, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B, Brunzell JD, Diabetes C, et al. Circulating vitamin d metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4780–8.
- [160] Rossing P, Joergensen C. Diabetes: Effect of vitamin d on diabetic kidney disease in t1dm. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(1):6–7.
- [161] Ye Z, Sharp SJ, Burgess S, Scott RA, Imamura F, Langenberg C, Wareham NJ, Forouhi NG. Association between circulating 25-hydroxyvitamin d and incident type 2 diabetes: A mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):35–42.
- [162] Badenhoop K: Genetics: Vitamin d and type 2 diabetes mellitus—hype or hope? *Nat Rev Endocrinol* (2015) 11(1).
- [163] McCabe L, Zhang J, Raetz S. Understanding the skeletal pathology of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2011;21(2):187–206.

- [164] Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD, Liao EY. Adiponectin stimulates rankl and inhibits opg expression in human osteoblasts through the mapk signaling pathway. *JBMR*. 2006;21(10):1648–56.
- [165] Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T. Decreased pth levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1277–84.
- [166] Campbell EJ, Campbell GM, Hanley DA. The effect of parathyroid hormone and teriparatide on fracture healing. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(1):119–29.
- [167] Hamann C, Picke AK, Campbell GM, Balyura M, Rauner M, Bernhardt R, Huber G, Morlock MM, Gunther KP, Bornstein SR, Gluer CC, et al. Effects of parathyroid hormone on bone mass, bone strength, and bone regeneration in male rats with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology*. 2014;155(4):1197–206.
- [168] Rubery PT, Bukata SV. Teriparatide may accelerate healing in delayed unions of type III odontoid fractures: A report of 3 cases. *J Spinal Disord Tech*. 2010;23(2):151–5.
- [169] Tamai K, Takamatsu K, Kazuki K. Successful treatment of nonunion with teriparatide after failed ankle arthrodesis for charcot arthropathy. *Osteoporos Int*. 2013;24(10):2729–32.
- [170] Aheed B. Association of adiponectin and visfatin in obesity with insulin resistance: A non-systemic review. *Rawal Med J*. 2014;39(1):92–5.
- [171] Lozano D, de Castro LF, Dapia S, Andrade-Zapata I, Manzarbeitia F, AlvarezArroyo MV, Gomez-Barrena E, Esbrit P. Role of parathyroid hormone-related protein in the decreased osteoblast function in diabetes-related osteopenia. *Endocrinology*. 2009;150(5):2027–35.
- [172] Botolin S, McCabe LR. Bone loss and increased bone adiposity in spontaneous and pharmacologically induced diabetic mice. *Endocrinology*. 2007;148(1):198–205.
- [173] Motyl KJ, Raetz M, Tekalur SA, Schwartz RC, McCabe LR. Ccaat/enhancer binding protein beta-deficiency enhances type 1 diabetic bone phenotype by increasing marrow adiposity and bone resorption. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300(5):R1250–1260.
- [174] Maurin AC, Chavassieux PM, Frappart L, Delmas PD, Serre CM, Meunier PJ. Influence of mature adipocytes on osteoblast proliferation in human primary cocultures. *Bone*. 2000;26(5):485–9.

- [175] Elbaz A, Wu X, Rivas D, Gimble JM, Duque G. Inhibition of fatty acid biosynthesis prevents adipocyte lipotoxicity on human osteoblasts in vitro. *J Cell Mol Med.* 2010;14(4):982–91.
- [176] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409(6818):307–12.
- [177] Botolin S, Faugere MC, Malluche H, Orth M, Meyer R, McCabe LR. Increased bone adiposity and peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma2 expression in type i diabetic mice. *Endocrinology.* 2005;146(8):3622–31
- [178] Rosen ED, Mac Dougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(12):885–96.
- [179] Chuang CC, Yang RS, Tsai KS, Ho FM, Liu SH. Hyperglycemia enhances adipogenic induction of lipid accumulation: Involvement of extracellular signal-regulated protein kinase 1/2, phosphoinositide 3-kinase/akt, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling. *Endocrinology.* 2007;148(9):4267–75.
- [180] Vanella L, Kim DH, Asprinio D, Peterson SJ, Barbagallo I, Vanella A, Goldstein D, Ikehara S, Kappas A, Abraham NG. Ho-1 expression increases mesenchymal stem cell-derived osteoblasts but decreases adipocyte lineage. *Bone.* 2010;46(1):236–43.
- [181] Keats EC, Dominguez 2nd JM, Grant MB, Khan ZA. Switch from canonical to noncanonical wnt signaling mediates high glucose-induced adipogenesis. *Stem Cells.* 2014;32(6):1649–60
- [182] Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R, Strotmeyer ES, Horwitz MJ, Evans RW, Kanaya AM, Harris TB, Bauer DC, Cauley JA. Adipokines and the risk of fracture in older adults. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1568–76.
- [183] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7(8):941–6.
- [184] Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone.* 2004;35(4):842–9.
- [185] Poonpet T, Honsawek S. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World J Orthop.* 2014;5(3):319–27.

- [186] Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept.* 2000;92(1-3):73–8.
- [187] Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner O, Gordeladze JO, Drevon CA. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res.* 2001;16(8):1426–33.
- [188] Cornish J, Callon KE, Bava U, Lin C, Naot D, Hill BL, Grey AB, Broom N, Myers DE, Nicholson GC, Reid IR. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol.* 2002;175(2):405–15.
- [189] Vasilkova O, Mokhort T, Sharshakova T, Hayashida N, Takamura N. Leptin is an independent determinant of bone mineral density in men with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2011;48(4):291–5.
- [190] Sonoli SS, Shivprasad S, Prasad CV, Patil AB, Desai PB, Somannavar MS. Visfatin-a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(1):9–14.
- [191] Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: A meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(6):515–27.
- [192] Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007;130(3):456–69.
- [193] Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(13):5266–70.
- [194] Buday B, Pach FP, Literati-Nagy B, Vitai M, Vecsei Z, Koranyi L. Serum osteocalcin is associated with improved metabolic state via adiponectin in females versus testosterone in males. Gender specific nature of the boneenergy homeostasis axis. *Bone.* 2013;57(1):98–104.
- [195] Guarneri MP, Weber G, Gallia P, Chiumello G. Effect of insulin treatment on osteocalcin levels in diabetic children and adolescents. *J Endocrinol Invest.* 1993;16(7):505–9.
- [196] Villafan-Bernal JR, Sanchez-Enriquez S, Munoz-Valle JF. Molecular modulation of osteocalcin and its relevance in diabetes (review). *Int J Mol Med.* 2011; 28(3):283–93.

- [197] Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):827–32
- [198] Gilbert, L. et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor- α . *Endocrinology* 141, 3956–3964 (2000).
- [199] Glantschnig, H., Fisher, J. E., Wesolowski, G., Rodan, G. A. & Reszka, A. A. M-CSF TNF α and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. *Cell Death Differ.* 10, 1165–1177 (2003).
- [200] Meertens R, Strain WD, Knapp KM. A review of the mechanisms, diagnosis and preventative treatment of osteoporotic fragility fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Metab.* 2015;5(1-2):157–62.
- [201] Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995;44:775-82.
- [202] Manavalan JS, Cremers S, Dempster DW, Zhou H, Dworakowski E, Kode A, et al. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3240-50.
- [203] Acevedo C, Sylvia M, Schaible E, Graham JL, Stanhope KL, Metz LN, et al. Contributions of material properties and structure to increased bone fragility for a given bone mass in the UCD-T2DM rat model of type 2 diabetes. *J Bone Miner Res* 2018;33:1066-75.
- [204] Hunt HB, Pearl JC, Diaz DR, King KB, Donnelly E. Bone tissue collagen maturity and mineral content increase with sustained hyperglycemia in the KK-Ay murine model of type 2 diabetes. *J Bone Miner Res* 2018;33:921-9.
- [205] Saito M, Marumo K. Bone quality in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:72.
- [206] Hygum K, Starup-Linde J, Harslof T, Vestergaard P, Langdahl BL. Mechanisms in endocrinology : diabetes mellitus, a state of low bone turnover. A systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol* 2017;176:R137-57.
- [207] Manolagas SC, Almeida M. Gone with the Wnts: betacatenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Mol Endocrinol* 2007;21:2605-14
- [208] Napoli N, Strollo R, Defeudis G, Leto G, Moretti C, Zampetti S, et al. Serum sclerostin and bone turnover in latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1921-8.

- [209] Gennari L, Merlotti D, Valenti R, Ceccarelli E, Ruvio M, Pietrini MG, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ;97:1737-44.
- [210] Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5045–55.
- [211] Petit MA, Paudel ML, Taylor BC, et al. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes : the osteoporotic fractures in men study. *J Bone Miner Res* 2010;25:285–91.
- [212] Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res* 2013 ;28:313–24.
- [213] Samelson EJ, Demissie S, Cupples LA, et al. Diabetes and deficits in cortical bone density, microarchitecture, and bone size : Framingham HR-pQCT Study. *J Bone Miner Res* 2018;33:54–62.
- [214] Albright F, Reifenstein EC. Bone development in diabetic children: A roentgen study. *Am J Med Sci* 1948;174:313-9.
- [215] Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult onset diabetes. *N Engl J Med* 1976;294:241-5.
- [216] Olmos JM, Perez Castrillon JL, García MT, Garrido JC, Amado JA, Gonzalez Macias J. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type 1 diabetes mellitus. *Bone Miner* 1994; 26:1-8.
- [217] Gunczler P, Lanes R, Paz-Martinez V, Martinis R, Esaa S, Colmenares V. Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus followed longitudinally. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:413-9.
- [218] Hadjidakis DJ, Raptis AE, Sfakianakis M, Mylonakis A, Raptis SA. Bone mineral density of both genders in type 1 diabetes according to bone composition. *J Diabetes Complications* 2006;20:302-7.
- [219] Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007;22:1317-28.

- [220] Vestergaard. P, “Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis,” *Osteoporosis International*, vol. 18, no. 4, pp. 427–444, 2007.
- [221] De Liefde I, Van der Klift M, de Laet C, et al. Bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporosis Int.* 2005;16:1713-20.
- [222] Nicodemus KK, Folsom AR. Iowa Women’s Health Study: type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2001;24:1192–7.
- [223] Hasserijs R, Karlsson MK, Jonsson B, Redlund-Johnell I, Johnell O. Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly: a 12- and 22-year follow-up of 257 patients. *Calcif Tissue Int.* 2005;76:235–242.
- [224] Millot F, Fautrel B, Rozenberg S. Complication ostéoarticulaires du diabète. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition,10-366-N-20,2009.
- [225] Bridges MJ, Mochhala SH, Barbour J, Kelly CA (2005). Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: a controlled study. *Acta Diabetol* 42(2):82–86.
- [226] De Laet C, Kanis JA, Oden A et al (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: meta-analysis. *Osteoporosis Int* 16:1330-1338.
- [227] Melton LJ III, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res.* 2008;23 (8):1334-1342.
- [228] Viegas M, Costa C, Lopes A, et al. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *J Diabetes Complications.* 2011 ;25:216–21.
- [229] Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med.* 2011;124:1043–50.
- [230] Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Aviles F, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in post menopausal women. *J Bone Miner. Res.* 2012 ;27:294–300.

- [231] Premaor MO, Compston JE, Aviles FF, et al. The association between fracture site and obesity in men: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* epublished 31 January 2013.
- [232] Okazaki. R, Totsuka. Y, and Hamano. K, “Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 82, no. 9, pp. 2915–2920, 1997.
- [233] Majima. T, Komatsu. Y, and Yamada. T, “Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients,” *Osteoporosis International*, vol. 16, no. 8, pp. 907–913, 2005.
- [234] Ferrari S. Diabetes et Osteoporose. *Rev Med Suisse* 2013 ;9:1256-9.
- [235] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292-9.
- [236] Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168:820-5.
- [237] Meymeh RH, Wooltorton E. Diabetes drug pioglitazone (Actos): risk of fracture. *CMAJ* 2007;177:723-4.
- [238] D’Erasmus E, Pisani D, Ragno A, Raejntroph N, Vecci E, Acca M. Calcium homeostasis during oral glucose load in healthy women. *Horm Metab Res* 1999 ;31 :271-3.
- [239] Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27:181-8.
- [240] Al-Maatouq M A, El-Desouki MI, S A. Othman, Matta EH r, Z A Babay, Addar M. Prevalence of osteoporosis among postmenopausal females with diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2004;(10):1423-1427.
- [241] Xu L, Cheng M, Liu X, Shan P, Gao H. Bone mineral density and its related factors in elderly male Chinese patients with type 2 diabetes. *Arch Med Res*.2007;38(2):259-264.
- [242] Zhou Y; Li Y; Zhang D, Wang J, Yang H. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in post menopausal Chinese women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* .2010;90(3): 261-269.

- [243] Sert M, Tetiker T, Kirim S, Soyupak S, Canataroglu A, Kocak M. Type 2 diabetes mellitus and osteopenia: is there an association? *Acta Diabetol.*2003;40(2): 105-108.
- [244] Leidig-Bruckner. G, Grobholz. S, Bruckner. T, Scheidt-Nave. C, Nawroth. P, Schneider. JG. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus.*BMC Endocrine Disorder* 2014,14:33.
- [245] Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1013-9.
- [246] Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. TBS trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:602-9.
- [247] Jackuliak P and Payer J, “Fracture Risk in Type 2 Diabetes and Trabecular Bone Score,” Accepted for a Poster Presentation at the American Diabetes Association’s 74th Scientific Sessions, San Francisco, Calif, USA, June 2014.
- [248] Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, Kim KM, Kim SW, Cho NH, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:475- 82.
- [249] Herrera-Rangel AB, Aranda-Moreno C, Mantilla-Ochoa T, et al. Influence of the body mass index on the occurrence of falls in patients with type 2 diabetes mellitus. *Obes Res Clin Pract* 2015 ;9:522–6.
- [250] Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, et al. Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed. *Diabetes Care* 2012 ;35:1672–9.
- [251] Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, Choi JH, Yu RT, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Fibroblast growth factor-21 regulates PPAR γ activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones. *Cell* 2012; 148(3): 556–567
- [252] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2427-2443.
- [253] Schwartz A, Sellmeyer D, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3349–3354.
- [254] Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, Morris AD, Wild SH, Lindsay RS , Reed C , Donnan PT , Guthrie B , Leese GP , McKnight J , Pearson DW , Pearson E , Petrie JR , Philip S , Sattar N , Sullivan FM , McKeigue P ; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group . Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and

pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia*. 2012;55(11):2929–2937..

[255] Ma P, Gu B, Xiong W, Tan B, Geng W, Li J, Liu H. Glimepiride promotes osteogenic differentiation in rat osteoblasts via the PI3K/Akt/eNOS pathway in a high glucose microenvironment. *PLoS One*. 2014;9:e112243

[256] Cusick T, Mu J, Pennypacker BL, et al. Bone loss in the oestrogen-depleted rat is not exacerbated by sitagliptin, either alone or in combination with a thiazolidinedione. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:954–7..

[257] Hegazy, S.K. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women. *J Bone Miner Metab* 33, 207–212 (2015) doi:10.1007/s00774-014-0581-y

[258] Driessen JH, van Onzenoort HA, Starup-Linde J, et al. Use of glucagon-like-peptide 1 receptor agonists and risk of fracture as compared to use of other anti-hyperglycemic drugs. *Calcif Tissue Int*. 2015 ;97(5):506–15.

[259] Gila Maor, Eddy Karnieli, The Insulin-Sensitive Glucose Transporter (GLUT4) Is Involved in Early Bone Growth in Control and Diabetic Mice, But Is Regulated through the Insulin-Like Growth Factor I Receptor, *Endocrinology*, Volume 140, Issue 4, 1 April 1999, Pages 1841–1851.

[260] Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al ; Study of Osteoporotic Features Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture : a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*.2001;86(1):32-38.

[261] Ferrari S. Pathophysiology of bone fragility in diabetes.WCO-IOF-ESCEO 2018.Krakow, 19-22 avril.

[262] Ferrari S: Diabetes and skeletal challenges. Pathophysiology of diabetoporosis. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Milan, Italie): 26–29 Mars 2015.

[263] Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, Bonidan O, Leclercq G, Doutrelot C, et coll. Evaluation de la teneur en calcium du régime alimentaire par auto-questionnaire fréquentiel. *Rev Rhum* 1991 ;58:99–103.

[264] Genant HK, Van Kuijk C, Nevitt M. vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-48.

[265] Stöcklin E, Eggersdorfer M. Vitamin D, an essential nutrient with versatile functions in nearly all organs. *Int J Vitam Nutr Res* 2013;83:92-100.

[266] Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res* 2014;114:379-93.

- [267] Mitri J, Pittas AG. 25(OH)D : 25-hydroxy-vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:205-32.
- [268] Pilz S, Kienreich K, Rutters F, et al. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rep* 2013; 13:261-70.
- [269] Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle JC, Radermecker RP. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: where do we stand? *Diabetes Metab* 2011;37:265-72.
- [270] Schlienger JL, Luca F, Griffon C. Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecine des maladies Métaboliques* 2010 ;4:558-62.
- [271] S. Safi, H. Ouleghzal, I. Khaldouni, H. Hassikou, L. Ballouch, Y. Bamou, L. Hadri. Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 marocains, Serum vitamin D status in Moroccan patients with type 2 diabetes mellitus. *Médecine des maladies Métaboliques - Février 2015 - Vol. 9 - N°1*.
- [272] Nobécourt E, Diedisheim M, Radu A, et al. Carence en vitamine D chez les diabétiques. Conséquences sur le métabolisme phosphocalcique. *Diabète Metab* 2010 ;36(Spécial issue 1): A62.
- [273] Lee JJ, Oh SJ, Ha WC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and arterial stiffness among type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 95:42-7.
- [274] Suzuki A, Kotake M, Ono Y, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: Association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J* 2006 ;53 :503-10.
- [275] Xue Y, Baker AL, Nader S, Orlander P, Sanchez AJ, Kellam J, Rianon NJ, Ambrose CG (2018) Lumbar spine trabecular bone score (TBS) reflects diminished bone quality in patients with diabetes mellitus and oral glucocorticoid therapy. *J Clin Densitom* 21(2):185–192
- [276] Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, et al. The effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2012; 18:179-84.
- [277] Payne JF, Ray R, Watson DG, et al. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocr Pract* 2012; 18:185-93.
- [278] American Diabetes Association. Nutrition Principles and Recommendations in Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1): s36-s46.
- [279] Gherasim Andreea, Iuliana Arhire Lidia, Niță Otilia, Alina Popa, Burlui Alexandra , Graur Mariana. (2016). Dietary Vitamin D, Calcium, and Magnesium

Intake in Type 2 Diabetes Patients. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalistidin Iasi*. 120.

[280] Isaia G, Giorgino R, Adami S 2001 High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 24:1496.

[281] Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM 2005 Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middleaged and older U.S. women. *Diabetes Care* 28:2926–2932.

[282] Raj JP, Oommen AM, Paul TV. Dietary calcium intake and physical activity levels among urban South Indian postmenopausal women. *J Family Med Prim Care*. 2015; 4:461–4.

[283] Ghias M, Iqtadar S, Abaidullah S. Frequency of Low Calcium Intake, a Risk Factor for Development of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus in Pakistani Women. *P J M H S Vol 6 N O3 Jul – Sep 2012*.

[284] Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Gaudio A, Privitera F, Cairoli E, Ulivieri FM, Palmieri S, Morelli V, Grancini V, Orsi E, Masserini B, Spada AM, Fiore CE, Chiodini I. The utility of lumbar spine trabecular bone score and femoral neck bonemineral density for identifying asymptomatic vertebral fractures in well-compensated type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int*. 2016; 27: 49-56.

[285] Bonaccorsi G, Fila E, Messina C, Maietti E, Ulivieri FM, Caudarella R, Greco P, Guglielmi G (2017) Comparison of trabecular bone score and hip structural analysis with FRAX((R)) in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exp Res* 29(5):951–957.

[286] Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Bone mineral density is not sensitive enough to assess the risk of vertebral fractures in type 2 diabetic women. *Calcif Tissue Int*. 2007;80(6):353–358.

[287] Choi.Y. J, Ock. S. Y, and Chung Y. S, “Trabecular Bone Score (TBS) and TBS-adjusted fracture risk assessment tool are potential supplementary tools for the discrimination of morphometric vertebral fractures in post menopausal women with type 2 diabetes,” *Journal of Clinical Densitometry*, vol. 19, no. 4, pp. 507–514, 2016.

[288] Yu-Ching Lin, Jim Wu, Sheng-Fong Kuo, Yun-Chung Cheung, Chen-Ming Sung, Chih-Ming Fan, Fang-Ping Chen, Jennifer N’i Mhuircheartaigh, Vertebral Fractures in Type 2 Diabetes Patients: Utility of Trabecular Bone Score and relationship with Serum Bone Turnover Biomarkers, *Journal of Clinical Densitometry* (2019).

- [289] Caffarelli C, Giambelluca A, Ghini V, Francolini V, Pitinca MDT, Nuti R, Gonnelli S (2017) In Type-2 diabetes subjects trabecular bone score is better associated with carotid intima-media thickness than BMD. *Calcif Tissue Int* 101:404–411.
- [290] Wagner AAK Trabecular bone score in non-diabetic, prediabetic and type II diabetic subjects (MD thesis). Medical University of Graz. Graz, Austria.
- [291] Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, Weinstock R, Moses A. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2014; 25(7):1969–73.
- [292] Rianon N, Ambrose CG, Buni M, Watt G, Reyes-Ortiz C, Lee M, McCormick J, Fisher-Hoch S (2018) Trabecular bone score is a valuable addition to bone mineral density for bone quality assessment in older Mexican American women with type 2 diabetes. *J Clin Densitom* 21(3):355–359.
- [293] Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Tachiki T, Tamaki J, Winzenrieth R, Sato Y, Moon JS, Okamoto N, Kurumatani N (2017) Hyperglycemia is associated with increased bone mineral density and decreased trabecular bone score in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study. *Bone*. 105:18–25.
- [294] Ho-Pham LT, Tran B, Do AT, Nguyen TV (2019) Association between type 2 diabetes and trabecular bone score: the Vietnam Osteoporosis Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*; volume 155, 107790, September 01, 2019
- [295] Holloway KL, DeAbreu LLF, Hans D, Kotowicz MA, Sajjad MA, Hyde NK et al (2018) Trabecular bone score in men and women with impaired fasting glucose and diabetes. *Calcif Tissue Int* 102(1):32–40.
- [296] Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. 2007 Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 166:495–505.
- [297] Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, Johnson KC, Margolis KL: Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3404–3410, 2006.
- [298] Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K (2006) Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int* 17:1065–1077.
- [299] Ferrari, S., Abrahamsen, B., Napoli, N. et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int* (2018) 29: 2585.

- [300] Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporos Int* 1993 ; 3(3) :120–126.
- [301] Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, Palermo L, Ensrud KE, Hillier TA, et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA*. 2007 Dec;298(23):2761–7.
- [302] Klotzbuecher C.M., Ross P.D, Landsman P.B, Abbott T.A, 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000;15 :721–739.
- [303] Wang, J, You, W, Jing, Z, Wang, R, Fu, Z, Wang, Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta - analysis of cohort studies. *Int Orthop* 2016; 40: 1299 - 307.
- [304] Moayeri, A, Mohamadpour, M, Mousavi, SF, Shirzadpour, E, Mohamadpour, S, Amraei, M. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta - analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 11: 455 - 68.
- [305] T. Mancini, G. Mazziotti, M. Doga, et al. Vertebral fractures in males with type 2 diabetes treated with rosiglitazone. *Bone*, 45 (2009), pp. 784-788.
- [306] Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. 2009. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 24:702–709.
- [307] Kanazawa, K. Tanaka, A. Takeo, et al., A scoring assessment tool for the risk of vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus, *Bone*.
- [308] Kiyohara N, Yamamoto M, Sugimoto T (2015) Discordance between Prevalent Vertebra Fracture and Vertebral Strength Estimated by the Finite Element Method Based on Quantitative Computed Tomography in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 10(12): e0144496.
- [309] Kilpadi KL, Eldabaje R, Schmitz JE, Ehler B, Thames TA, Joshi AP, Simmons JW 3rd, Michalek JE, Fajardo RJ. Type 2 diabetes is associated with vertebral fractures in a sample of clinic- and hospital-based Latinos. *J Immigr Minor Health*. 2014; 16:440–9.
- [310] Hanley, DA, Brown, JP, Tenenhouse, A, Olszynski, WP, Ioannidis, G, Berger, C, Prior, JC, Pickard, L, Murray, TM, Anastassiades, T, Kirkland, S, Joyce, C, Joseph, L, Papaioannou, A, Jackson, SA, Poliquin, S, Adachi, JD 2003 Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men

and women 50 years of age and older: Cross sectional results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 18: 784–790.

[311] John T. Schousboe, Lisa M. Lix, Suzanne N. Morin, Sheldon Derkatch, Mark Bryanton, Mashael Alhrbi, William D. Leslie, Prevalent vertebral fracture on bone density lateral spine (VFA) images in routine clinical practice predict incident fractures. *Bon* (2018).

[312] Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GHS, CastanoBetancourt MC, Estrada K, Stolk L, Oei EHG, van Meurs JBJ, Janssen JAMJL, Hofman A, van Leeuwen JPTM, Witteman JCM, Pols HAP, Uitterlinden AG, Klaver CCW, Franco OH, Rivadeneira F (2013) Highbone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care* 36:1619–1628.

[313] De Liefde I, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA (2005) Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *OsteoporosInt* 16:1713–1720.

[314] Conway BN, Long DM, Figaro MK, May ME (2016) Glycemic control and fracture risk in elderly patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 115:47–53

[315] Monami M, Cresci B, Colombini A, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes Care* 2008;31: 199-203.

[316] Hothersall EJ, Livingstone SJ, Looker HC et al. Contemporary risk of hip fracture in type 1 and type 2 diabetes: a national registry study from Scotland. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1054–106.

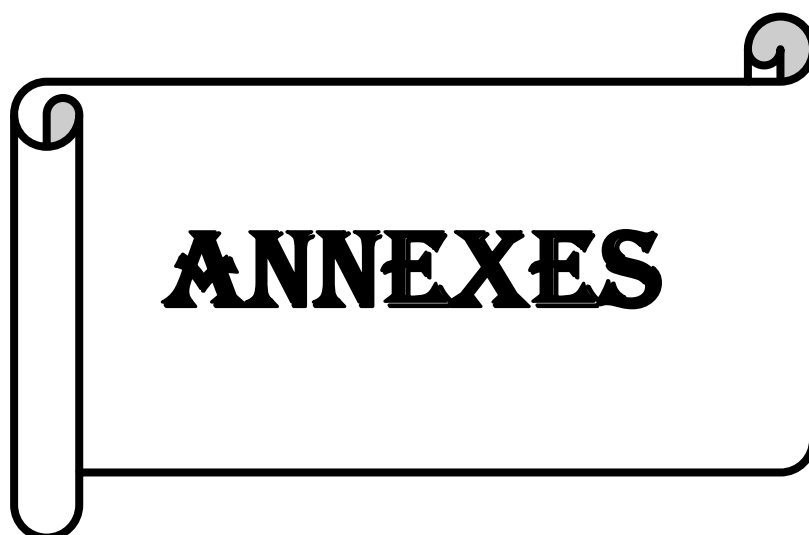
[317] Liao CC, Lin CS, Shih CC et al. Increased risk of fracture and post fracture adverse events in patients with diabetes: two nationwide population based retrospective cohort studies. *Diabetes Care* 2014; 37: 2246–52.

[318] Melchior TM, Sorensen H, Torp-Pedersen C. Hip and distal arm fracture rates in peri- and postmenopausal insulin treated diabetic females. *J Intern Med* 1994; 236: 203–8.

[319] Cortes-Sancho R, Perez-Castrillon JL, Martin-Escudero JC, Iglesias S, Alvarez-Manzanares P, Ramos R. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1778–9.

[320] Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 32–8.

- [321] Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, Derksen S, Metge C, O'Neil J. Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. *Bone* 2007; 40: 1595–601.
- [322] Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2007; 30: 835–41.
- [323] Chen HF, Ho CA, Li CY. Increased risks of hip fracture in diabetic patients of Taiwan: a population-based study. *Diabetes Care* 2008; 31: 75–80. 0.
- [324] Koh WP, Wang R, Ang LW, Heng D, Yuan JM, Yu MC. Diabetes and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1766–70.
- [325] Hospers IC, van der Laan JG, Zeebregts CJ, Nieboer P, Wolffenbuttel BH, Dierckx RA, Kreeftenberg HG, Jager PL, Slart RH (2009) Vertebral fracture assessment in supine position: comparison by using conventional semi quantitative radiography and visual radiography. *Radiology* 251:822–828.
- [326] Chapurlat RD, Duboeuf F, Marion-Audibert HO, et al. Effectiveness of instant vertebral assessment to detect prevalent vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:1189-95.
- [327] Damiano J, Kolta S, Porcher R, et al. Diagnosis of vertebral fractures by vertebral fracture assessment. *J Clin Densitom* 2006;9:66-71.
- [328] Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review : Clinical application of vertebral fracture assessment by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4215-22.
- [329] Jacobs-Kosmin D, Sandorfi N, Murray H, Abruzzo JL. Vertebral deformities identified by vertebral fracture assessment: associations with clinical characteristics and bone mineral density. *J Clin Densitom* 2005;8: 267–272.
- [330] Binkley N, Krueger D, Gangnon R, Genant HK, Drezner MK. Lateral vertebral assessment: a valuable technique to detect clinically significant vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005;16:1513–1518.



ANNEXES

Formulaire de recueil du consentement éclairé

Evaluation de la masse osseuse et du risque fracturaire chez les patients atteints de diabète type II

Investigateur principal :Dr Hanouchine Nassima

Je soussigné ; Nom :.....Prénom :.....

Certifie avoir pris connaissance de la note d'information ci-jointe m'expliquant le Protocole de l'étude mentionnée ci-dessus.

J'ai pu poser toutes les questions que je voulais, j'ai reçu des réponses adaptées et j'ai pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et ma décision de participer à cette étude.

J'accepte librement et volontairement de participer à l'étude précitée, dont les conditions précisées dans la note d'information et autorise à cette fin les professionnels de santé agissant dans le cadre de cette étude à échanger les informations me concernant dans le respect du secret professionnel et médical.

J'accepte que les données médicales enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet de communication et de publications scientifiques dans le respect de la confidentialité des données.

J'ai été informé de la possibilité d'interrompre ma participation à cette étude clinique à tout moment et ce, sans avoir à me justifier et sans supporter aucune responsabilité. Le fait de ne plus participer à cette étude ne portera pas atteinte aux relations avec mon médecin et à la qualité des soins que je suis en droit d'attendre.

Je comprends que si au cours de l'étude, des questions afférentes à ma participation apparaissent, je pourrais contacter mon médecin afin d'obtenir les éclaircissements nécessaires.

Signature

Auto-questionnaire fréquentiel de Fardellone

Auto-questionnaire 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?

Si oui combien de fois par jour? Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes

Si non combien de fois par semaine? Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes

8- Combien d'oeufs mangez vous en moyenne par semaine?

9- Combien de fois mangez-vous des pommes de terre par semaine?

Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes

10- Combien de fois mangez-vous des frites par semaine?

Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes

11- Combien de fois mangez-vous des pâtes ou de la semoule par semaine?

Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes

12- Combien de fois mangez-vous des légumes secs (lentilles haricots secs pois chiches...) par semaine?

Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes

13- Combien de fois mangez-vous des légumes verts (potages compris) par semaine?

Vos portions sont-elles : petites moyennes grandes

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

- ficelles par jour :

- baguettes par jour :

- biscottes par jour :

15- Combien mangez-vous de fruits par semaine?

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

- nombre de barres par semaine :

- nombre de tablettes par semaine :

17- Mangez-vous du chocolat noir dans la semaine?

- nombre de barres par semaine :

- nombre de tablettes par semaine :

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

- nombre de verres par jour :

- nombre de litres par jour :

19- Buvez-vous de l'eau minérale?

Si oui :

-nombre de verres par jour :

-nombre de litres par jour :

Laquelle buvez vous le plus souvent ? Badoit Contrex Evian Perrier Vichy Vittel Grande Source

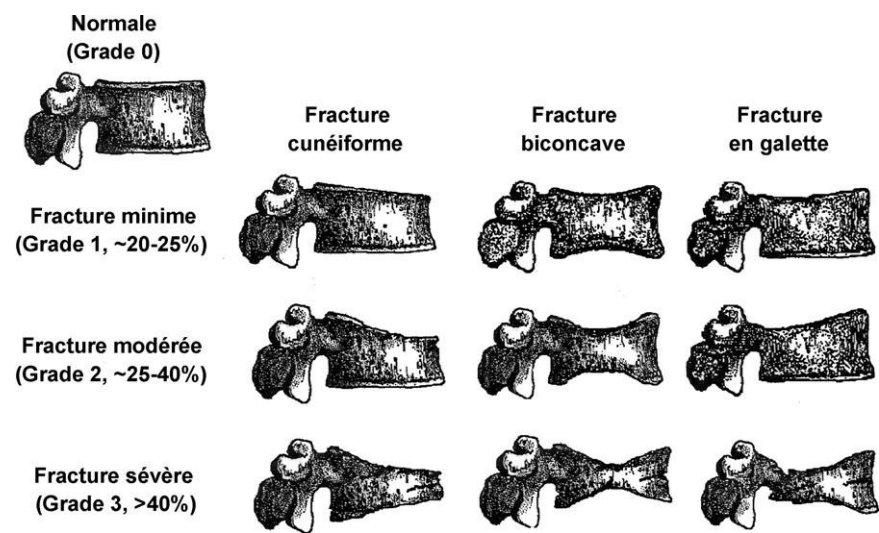
Hépar autre

20- Buvez-vous chaque jour : vin bière cidre ou jus de fruits?

Si oui nombre de verres par jour:

Annexe 3

Analyse semiquantitative de Genant et al



Annexe 4

CHU TIZI-OUZOU

TIZI-OUZOU, LE .../.../....

UNITEE BALLOUA

SERVICE DE RHUMATOLOGIE

FICHE TECHNIQUE NON DIABETIQUES

NOM :..... Sexe F M

Prénom :.....

Date de naissance :..... Age :

Tel :.....

Antécédents : HTA Oui Non

OP familiale Oui Non

Autres :

Poids :..... Taille :..... IMC :.....

Examen clinique :.....

Fractures pathologiques : Oui Non

Vit D :.....

Ration calcique :.....

DMO:

En g/cm² col fémoral..... Rachis.....

T score: col fémoral..... Rachis.....

Z score : col fémoral..... Rachis.....

TBS :..... Normal

Modérément altéré

Altéré

VFA : Fractures oui non

Si oui : nombre de fractures :

Radio Standards :

Fractures

Si Oui :

nombre de fractures :

CHU TIZI-OUZOU

TIZI-OUZOU, LE .../...../.....

UNITEE BALLOUA

SERVICE DE RHUMATOLOGIE

FICHE TECHNIQUE DIABETIQUES

NOM : Sexe F M

Prénom :

Date de naissance : Age :

Num de Tel :

Antécédents : HTA Oui Non

OP familiale Oui Non

Autres :

Poids :..... Taille :..... IMC :.....

Date de début du diabète :.....

Traitement du diabète : Oui Non

Si oui lequel :.....

Complications du diabète : Oui Non

Rétinopathie Néphropathie Neuropathie

Examen clinique :.....

.....

Fractures pathologiques : Oui Non

Ration calcique :.....

Examens biologiques :

Glycémie :.....mmI/I Hb1c :.....

Vit D :.....

DMO:

En g/cm² col fémoral..... Rachis.....

T score: col fémoral..... Rachis.....

Z score : col fémoral..... Rachis.....

TBS :.....Normal

Modérément altéré

Altéré

VFA : Fractures Oui Non

Si oui : nombre de fractures :.....

Radio Standards :

Fractures

Si Oui :

nombre de fractures :.....



LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Qualité du TBS selon les valeurs	38
Tableau 2	Classification étiologique du diabète et niveau de désordre glycémique	42
Tableau 3	Les effets du diabète sur l'os et leurs différents mécanismes	66
Tableau 4	Interprétation des valeurs du TBS	80
Tableau 5	Concordance entre deux tests diagnostiques	86
Tableau 6	Les différentes classes IMC	88
Tableau 7	L'IMC moyenne selon le sexe	89
Tableau 8	Antécédents pathologiques	89
Tableau 9	Répartition selon les complications du diabète	91
Tableau 10	Répartition selon la DMO	94
Tableau 11	Répartition selon la qualité de la DMO	94
Tableau 12	Nombre de fractures vertébrales VFA	95
Tableau 13	Nombre de fractures vertébrales à la radiographie standard	96
Tableau 14	Répartition des non diabétiques selon le sexe	96
Tableau 15	Les différentes classes IMC	97
Tableau 16	Antécédents familiaux et personnels des non diabétiques	97
Tableau 17	Les valeurs de la DMO au rachis et au col	98
Tableau 18	Comparaison entre les patients avec DT2 et les non diabétiques selon l'âge	99
Tableau 19	Comparaison entre les patients avec DT2 et les non diabétiques selon le sexe	99
Tableau 20	Comparaison entre les patients avec DT2 et les non diabétiques selon l'IMC	99
Tableau 21	Comparaison entre les patients avec DT2 et les non diabétiques selon le TBS	100
Tableau 22	Comparaison selon la qualité du TBS	101
Tableau 23	Comparaison entre les patients DT2 et les témoins selon la DMO	101
Tableau 24	Comparaison entre les diabétiques et les non diabétiques selon la présence de fractures vertébrales à la VFA	102
Tableau 25	Comparaison entre les diabétiques et les non diabétiques selon la présence de fractures périphériques	102

Tableau 26	Comparaison entre les diabétiques et les non diabétiques selon le taux moyen de la VIT D	102
Tableau 27	Comparaison entre les diabétiques et les non diabétiques selon la ration calcique	103
Tableau 28	Caractéristiques descriptives des sujets diabétiques et des non diabétiques	104
Tableau 29	Performance et validité de la DMO/VFA	106
Tableau 30	Indicateurs de la courbe ROC pour le TBS /VFA seuil 1.350	108
Tableau 31	Indicateurs de la courbe ROC pour le TBS/VFA seuil 1.282.	110
Tableau 32	Performance et validité de la comparaison TBS/VFA et DMO/VFA	111
Tableau 33	Indicateurs de la courbe ROC : combinaison DMO/VFA et TBS/VFA	112
Tableau 34	Valeurs de la courbe ROC pour le TBS/VFA et pour la combinaison TBS/VFA- DMO/VFA	112
Tableau 35	Moyenne de TBS chez les patients présentant des fractures périphériques	113
Tableau 36	Le TBS moyen selon le sexe chez les diabétiques	113
Tableau 37	La qualité du TBS selon le sexe	114
Tableau 38	Répartition du TBS selon les tranches d'âge	114
Tableau 39	IMC moyen et qualité du TBS	114
Tableau 40	Durée moyenne et qualité du TBS	115
Tableau 41	Moyenne du TBS selon la durée du diabète (seuil 3 mois)	115
Tableau 42	Moyenne du TBS pour la durée de 6 mois	115
Tableau 43	Moyenne du TBS pour la durée de 2 ans	116
Tableau 44	Moyenne du TBS pour la durée de 5 ans	116
Tableau 45	Qualité du TBS et HbA1c moyenne	116
Tableau 46	Moyenne du TBS selon l'équilibre glycémique (seuil 6%)	117
Tableau 47	Moyenne du TBS selon l'équilibre glycémique (seuil 7,5)	117
Tableau 48	Moyenne du TBS selon l'équilibre glycémique (seuil 10%)	117

Tableau 49	Moyenne du TBS selon les différents traitements	118
Tableau 50	TBS moyen avec ou sans traitements du diabète	118
Tableau 51	Qualité du TBS et complications	118
Tableau 52	Moyenne du TBS pour les différentes classes de la Vit D	119
Tableau 53	Moyenne du TBS selon le taux de Vit D	119
Tableau 54	TBS et ration calcique	119
Tableau 55	Ration calcique moyenne et les différentes classes du TBS	120
Tableau 56	TBS selon la présence ou non de fractures	120
Tableau 57	Age moyen des patients fracturés et des non fracturés	121
Tableau 58	L'IMC moyen des patients fracturés et des non fracturés	121
Tableau 59	Les fractures vertébrales selon les classes IMC	121
Tableau 60	Durée moyenne du diabète et survenue des fractures vertébrales	122
Tableau 61	Fractures vertébrales selon la durée du diabète (seuil 6 mois)	122
Tableau 62	Fractures vertébrales selon la durée du diabète (seuil 2 ans)	122
Tableau 63	Fractures vertébrales selon la durée du diabète (seuil 5 ans).	123
Tableau 63	Fractures vertébrales et HbA1c moyenne	123
Tableau 64	Fractures vertébrales et HbA1c moyenne	123
Tableau 65	Survenue des fractures selon l'HbA1c	124
Tableau 66	Survenue des fractures selon l'HbA1c (seuil 6%)	124
Tableau 67	Survenue des fractures selon l'HbA1c (seuil 7,5%)	124
Tableau 68	Survenue des fractures selon l'HbA1c (seuil 10%)	125
Tableau 69	Survenue des fractures selon le traitement du diabète	125
Tableau 70	Survenue des fractures chez les patients traités et les patients non traités	125
Tableau 71	Fréquence des fractures selon le traitement (insuline/ADO)	126
Tableau 72	Relation entre la survenue des fractures et la présence des	126

	complications	
Tableau 73	Moyenne de VITD selon la présence ou non de fractures	126
Tableau 74	Fractures selon les différentes classes de VitD	127
Tableau 75	Nombre de fractures selon la VitD	127
Tableau 76	Fractures et ration calcique moyenne	127
Tableau 77	Nombre de fractures et les trois classes TBS	128
Tableau 78	Tableau croisé entre VFA/Radiographie standard pour les fractures vertébrales	128
Tableau 79	Concordance entre VFA/Radiographie standard pour les fractures vertébrales	129
Tableau 80	Nombre de fractures vertébrales détectées pour chaque patient par la VFA versus radio standard	129
Tableau 81	Comparaison entre diabétiques et non diabétiques pour la survenue des fractures vertébrales	130
Tableau 82	Calcul de l'ODDS RATIO	130
Tableau 83	TBS chez les diabétiques et les non diabétiques	130
Tableau 84	Calcul du risque d'avoir un TBS altéré au cours du diabète (OR)	131
Tableau 85	Résultats des études sur l'apport journalier en calcium chez les diabétiques type 2	136
Tableau 86	Résultats des courbes de ROC TBS des études existantes	137
Tableau 87	Résultats des études sur le TBS et la DMO au cours du diabète type 2	140
Tableau 88	Résultats des études sur le risque de fractures vertébrales chez les diabétiques type 2	143
Tableau 89	Résultats des études sur les valeurs du TBS et la présence des fractures	144
Tableau 90	Résultats des études sur la relation entre l'âge et la survenue de fractures vertébrales au cours du diabète type 2	144
Tableau 91	Résultats des études sur la relation entre le sexe et la survenue	145

	de fractures vertébrales au cours du diabète type 2	
Tableau 92	Résultats des études sur la relation entre l'IMC et la survenue de fractures vertébrales au cours du diabète type 2	145
Tableau 93	Résultats des études la relation entre la durée du diabète et la survenue de fractures vertébrales au cours du diabète type 2	146
Tableau 94	Résultats des études sur la relation entre l'équilibre du diabète et la survenue de fractures vertébrales au cours du diabète type 2	147
Tableau 95	Résultats des études sur la relation entre la vitamine D et la survenue de fractures vertébrales au cours du diabète type 2	149
Tableau 96	Résultats des méta analyses sur le risque de fractures périphériques associé au DT2	150

LISTE DES FIGURES

Numéro	Titre	Page
Figure 1	L'évolution de la masse osseuse chez l'homme et la femme en fonction de l'âge	27
Figure 2	Principes de l'ostéodensitométrie biphotonique	30
Figure 3	Technique d'ostéodensitométrie au niveau du rachis	31
Figure 4	Technique d'ostéodensitométrie au niveau de la hanche	32
Figure 5	Principe de la VFA	33
Figure 6	L'analyse semi quantitative de Genant	34
Figure 7	Logiciel d'aide au diagnostic : principe des 6 points	35
Figure 8	Le score FRAX	36
Figure 9	Os avec une bonne microarchitecture Os avec une mauvaise microarchitecture	38
Figure 10	Organisation architecturale du tissu osseux.	49
Figure 11	Les différentes phases du cycle de remodelage osseux	53
Figure 12	Les principaux organes de l'homéostasie phosphocalcique	56
Figure 13	Métabolisme de la vitamine D	58
Figure 14	Répartition selon les tranches d'âge	87
Figure 15	Répartition selon le sexe	88
Figure 16	Répartition selon la durée d'évolution du diabète	89
Figure 17	le taux d'HbA1c	90
Figure 18	HbA1c selon le sexe	90
Figure 19	Répartition des patients selon le traitement	91
Figure 20	Les complications du diabète	92
Figure 21	Taux de vitamine D selon le sexe	92
Figure 22	Ration calcique selon le sexe	93
Figure 23	La qualité du TBS	93
Figure 24	IMC chez les diabétiques et les non diabétiques	100
Figure 25	TBS chez les diabétiques et les non diabétiques	100
Figure 26	Courbe ROC pour la DMO /VFA	105
Figure 27	Courbe ROC pour le TBS seuil 1.350	107
Figure 28	Courbe ROC pour le TBS seuil 1.282	107
Figure 29	Courbe ROC pour la combinaison DMO/VFA et TBS/VFA	111

ABSTRACT

Introduction

Evaluation of bone status in type 2 diabetics is difficult, the development of a new tool is necessary because BMD is not effective in these patients who have an increased risk of fracture.

Objective

To evaluate the contribution of the combination of TBS-VFA compared to BMD-VFA for the diagnosis of osteoporosis in T2DM, and secondarily to determine the different risk factors for osteoporosis and fracture in these patients and compare the VFA to standard radiography.

Patients and method

Diagnostic strategy study in T2D patients. All the patients benefited from anamnesis, a careful clinical examination, a BMD at both sites (femoral neck and spine), a TBS (L1-L4 spine), a VFA (T4-L4), a standard radiography of the lumbar dorsal spine in profile and a fasting blood glucose assessment, HbA1c, vitamin D assay.

Results

207 type 2 diabetics were recruited with a sex ratio = 1, age 46.6 ± 7.5 years, BMI : 29.26 ± 4.3 kg / m² and 210 subjects without diabetes ; sex ratio 1, age 45.4 ± 7.5 years, BMI : 27.3 ± 4.7 kg / m², duration of Diabetes 50.6 ± 7 months, and HbA1c: $7.46 \pm 1.64\%$. BMD was normal in 88%, low TBS in 85%, vertebral fractures were found in 23.7%. Hypovitaminosis D was more common in diabetics. TBS was lower in diabetics ($p = 0.0002$), a higher BMD ($p = 0.008$) and the risk of fracture (OR = 5), TBS was more effective in predicting the risk of fracture than the BMD (AUC 0.68; SN : 86% ; SP50% ; VPP : 34.7% ; VPN : 92% versus AUC : 0.54. SN : 18.4% ; SP89, 87% ; VPP : 36% ; VPN : 78%) respectively. Females and high BMI are associated with osteoporosis, while fractures are associated with age and the presence of complications. VFA has the same performance in objectifying vertebral fractures as standard radiography.

Conclusion

The fracture risk in type 2 diabetic patients is multiplied by 5 despite normal BMD ; TBS coupled with VFA is a new tool that allows a better assessment of bone status in these patients.

Key words : Type 2 diabetes, TBS, BMD, VFA, Osteoporosis, fracture risk.

E-mail : nasima.yacine@gmail.com

RESUME

Introduction

L'évaluation du statut osseux chez les diabétiques type 2 est difficile, le développement d'un nouvel outil est nécessaire, car la DMO n'est pas performante chez ces patients qui présentent un risque fracturaire accru.

Objectif du travail

Evaluer l'apport de la combinaison TBS-VFA par rapport à la DMO-VFA pour le diagnostic d'ostéoporose chez les DT2, et secondairement déterminer les différents facteurs de risque d'ostéoporose et de fracture chez ces patients et comparer la VFA à la radiographie standard.

Patients et méthode

Etude de stratégie diagnostique chez des patients DT2. Tous les patients ont bénéficié d'une anamnèse, d'un examen clinique minutieux, d'une DMO sur les 2 sites (rachis et col fémoral), d'un TBS (rachis L1L4), d'une VFA (T4-L4), d'une radiographie standard du rachis dorso lombaire de profil et d'un bilan biologique glycémie à jeun, HbA1c, dosage de la vitamine D.

Résultats

207 diabétiques type 2 ont été recrutés avec un sexe ratio = 1, âge $46,6 \pm 7,5$ ans, IMC : $29,26 \pm 4,3$ kg/m² et 210 sujets non diabétiques ; sexe ratio 1, âge $45,4 \pm 7,5$ ans, IMC : $27,3 \pm 4,7$ kg/m², durée du Diabète $50,6 \pm 7$ mois, et HbA1c : $7,46 \pm 1,64\%$. La DMO était normale chez 88%, TBS bas chez 85%, les fractures vertébrales sont retrouvées chez 23,7%.

L'hypovitaminose D était plus fréquente chez diabétiques. Le TBS était plus bas chez les diabétiques ($p = 0,0002$), la DMO plus élevée ($p = 0,008$) et le risque de fracture (OR= 5), le TBS était plus performant pour la prédiction du risque fracturaire que la DMO (AUC 0,68 ; SN : 86% ; SP50% ; VPP :34,7% ; VPN : 92% versus AUC :0,54. SN : 18,4% ; SP89, 87% ; VPP : 36% ; VPN : 78%) respectivement. Le sexe féminin et l'IMC élevé sont associés à l'ostéoporose, quant aux fractures, elles sont associées à l'âge et à la présence de complications. La VFA a les mêmes performances à objectiver les fractures vertébrales que la radiographie standard.

Conclusion

Le risque fracturaire chez les diabétiques type 2 est multiplié par 5 en dépit d'une DMO normale, le TBS couplé à la VFA est un nouvel outil qui permet une meilleure évaluation du statut osseux chez ces patients.

Mots clés : Diabète type 2, TBS, DMO, VFA, Ostéoporose, risque fracturaire.

E-mail : nasima.yacine@gmail.com

