

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2011

N° 67

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Qualification**

**en médecine physique et réadaptation**

par

**Amélie ANSELMETTI**

née le 7 décembre 1981 à Toulon

---

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2011

PERTE OSSEUSE SOUS LESIONNELLE  
DU BLESSE MEDULLAIRE :  
REVUE DE LA LITTERATURE ET PROPOSITION  
D'UN ESSAI CLINIQUE PROSPECTIF

Président :

Monsieur le Professeur Yves MAUGARS

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Brigitte PERROUIN VERBE

## Table des matières

1. Introduction .....	6
1.1 Définitions .....	6
1.2 Objectifs .....	6
1.3 Physiologie osseuse.....	6
1.4 Epidémiologie des lésions médullaires .....	7
1.6 Repères historiques .....	8
1.7 Prise en charge actuelle de la perte osseuse sous lésionnelle.....	9
2. Méthodes .....	10
2.1 Recherche bibliographique .....	10
2.2 Sélection des articles .....	10
3. Résultats .....	12
3.1 Etudes expérimentales .....	12
3.1.1 Modèles animaux.....	12
3.1.2 Cultures cellulaires .....	12
3.1.3 Etudes biomécaniques.....	13
3.1.4 Hypothèses physiopathologiques .....	13
3.2 Essais cliniques : explorations biologiques .....	13
3.2.1 Bilan phosphocalcique .....	13
3.2.2 Dosages hormonaux sériques.....	14
3.2.3 Marqueurs du remodelage osseux .....	15
3.3 Essais cliniques : étude de la composition corporelle .....	17
3.4 Essais cliniques : mesure de la densité minérale osseuse .....	18
3.4.1 Examen par absorptiométrie di photonique aux rayons X (DXA) .....	18
3.4.2 Mesure de la DMO par ultra-sonographie quantitative .....	24
3.4.3 Mesure de la DMO par p QCT.....	24
3.4.4 Mesure de la DMO par tomographie quantitative .....	25
3.5 Essais cliniques : évaluation de l'architecture osseuse .....	26
3.5.1 Examen par radiographie .....	26
3.5.2 Examen par ultra-sonographie .....	26

3.5.3	Examen par IRM.....	27
3.5.4	Examen par p QCT.....	27
3.6	Essais cliniques : particularités des fractures chez le blessé médullaire.....	28
3.6.1	Facteurs prédictifs .....	28
3.6.2	Diagnostic des fractures .....	28
3.6.3	Traitement des fractures.....	29
3.6.4	Complications des fractures.....	30
3.6.5	Stratégies thérapeutiques .....	30
3.7	Essais cliniques : stratégie thérapeutique concernant la perte osseuse sous lésionnelle .....	31
3.7.1	Perfusion de gluconate de calcium .....	31
3.7.2	Supplémentation en vitamine D.....	31
3.7.3	Traitement par bisphosphonates.....	31
3.7.4	Prise en charge rééducative .....	34
4.	Discussion.....	36
4.1	Synthèse de la revue de la littérature et recommandations .....	36
4.1.1	Diagnostic de la perte osseuse sous lésionnelle .....	36
4.1.2	Fractures chez le blessé médullaire .....	37
4.1.3	Prise en charge de la perte osseuse sous lésionnelle.....	38
4.2	Proposition d'un essai clinique prospectif .....	36
4.2.1	Objectifs de la recherche et critères de jugement .....	40
4.2.2	Etudes ancillaires.....	41
4.2.3	Description de la population étudiée.....	43
4.2.4	Médicaments expérimentaux .....	45
4.2.5	Méthodologie de la recherche .....	46
4.2.6	Evaluation de la sécurité .....	50
4.2.7	Considérations éthiques .....	51
5.	Conclusion .....	52
	Annexe 1.....	53
	CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES LESIONS MEDULLAIRES.....	53
	Annexe 2.....	54
	INDICATEUR DE SANTE PERCEPTUELLE DE NOTTINGHAM .....	54
	Bibliographie .....	55



## ABREVIATIONS

**ASIA** : American Spinal Injury Association, société savante américaines des lésions médullaires

**b CTX** : fragments des télépeptides C terminaux

**CMO** : Contenu Minéral Osseux

**CPP** : Comité de Protection des Personnes

**DMO** : Densité Minérale Osseuse

**DXA** : Absorptiométrie Biphotonique aux rayons X

**ECG** : Electrocardiogramme

**EI(G)** : Effet Indésirable (Grave)

**FPPS** : Farnesyl Pyrophosphate Synthétase.

**FRE/FRM** : Fauteuil Roulant Electrique/Fauteuil Roulant Manuel

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**25 OH D** : Vitamine D

**PINP** : Propeptide N terminal du collagène de type I

**p QCT** : tomographie quantitative périphérique

**PTH** : Parathormone

**ROI** : Region Of Interest. Zone d'étude en DXA

**TRAP** : Phosphatase Acide Plasmatique Résistante à l'Acide Tartrique

**UI** : Unités Internationales

## **1. Introduction**

### **1.1 Définitions**

Le risque de fracture dans la population des blessés médullaires est augmenté. Cette fragilité osseuse est secondaire à des troubles du remodelage osseux responsables d'une déminéralisation osseuse associée à une désorganisation architecturale.

Les termes d'appellation de ces altérations du remodelage osseux sont «ostéoporose d'immobilisation», «déminéralisation osseuse» ou «perte osseuse» sous lésionnelle.

Durant cet exposé nous utiliserons les termes de «perte osseuse» ou «déminéralisation osseuse» sous lésionnelle.

### **1.2 Objectifs**

Notre premier objectif est de réaliser une revue de la littérature concernant la perte osseuse sous lésionnelle du blessé médullaire. Le second est de proposer, à partir des résultats de cette analyse, un protocole hospitalier de recherche clinique.

### **1.3 Physiologie osseuse**

Le tissu osseux est un tissu conjonctif composé de cellules. Les ostéoclastes, responsables de la résorption osseuse, décalcifient puis dégradent la matrice organique. Les ostéoblastes, responsables de la formation osseuse, élaborent la matrice osseuse organique et la calcifient. Les ostéocytes, dérivés des ostéoblastes, jouent un rôle dans la balance du remodelage osseux.

Autour des cellules se dispose une substance intercellulaire qui a la propriété de se calcifier. Les facteurs modulant le remodelage sont nombreux, il existe des facteurs de transcription, des facteurs de croissance, des agents hormonaux, des agents pharmacologiques.

L'exploration du tissu osseux est possible grâce aux explorations biologiques (marqueurs du remodelage osseux) et à l'imagerie du tissu osseux

(absorptiométrie biphotonique aux rayons X, densitométrie ultra-sonique, tomographie quantitative).

#### **1.4 Epidémiologie des lésions médullaires**

Le terme « blessé médullaire », est utilisé pour tout sujet ayant eu une lésion de la moelle épinière, quelque soit son étiologie. Les lésions médullaires sont décrites selon la Classification Internationale des Lésions Médullaires ASIA/IMSOP <sup>1</sup> et leur caractère complet ou non est défini par le grade AIS.

L'incidence des lésions médullaires en France est estimée à 1000 nouveaux cas par an <sup>2</sup>, la moitié des malades a moins de 25 ans <sup>3</sup>. La principale étiologie est traumatique.

L'espérance de vie des blessés médullaires a augmenté ces dernières décennies en raison de l'amélioration des conditions de prise en charge.

La lésion médullaire est une pathologie chronique responsable de complications à long terme.

#### **1.5 Morbidité des sujets blessés médullaires**

Le taux d'admission hospitalière (TA) dans la population générale est de 0,165 par personne à risque par an. Le TA pour les sujets blessés médullaires est plus élevé (Tableau 1) <sup>4</sup>. Les fractures représentent 8,2% des ré-hospitalisations <sup>5</sup>, la durée d'hospitalisation est 7 fois plus longue pour fracture que pour toute autre cause d'admission chez le sujet blessé médullaire <sup>6</sup>.

**Tableau 1** Admissions hospitalières des sujets blessés médullaires après la fin de la prise en charge initiale.

ETUDE	POPULATION	DESIGN	TA toute étiologie	% Pers Hosp	DMS moyenne	Causes orthopédiques
CARDENAS 2004 <sup>7</sup>	N = 8668	Recueil base de données	à 1 an : 0,55	37%	14	11%, 5ème cause
	LM >1an	1995-2002	à 10 ans : 0,36			
MIDDLETON 2004 <sup>8</sup>	N = 432	Recueil base de données	à 1 an : 0,64	58,60%	15,5	8,6%, DMS de 10,2
	LM >1an	1989-90	à 10 an : 0,4			
SAVIC 2000 <sup>4</sup>	N = 198	Enquête par questionnaire	à > 20 ans : 0,4	64%	12	8,7%, 4ème cause, DMS 20,9
	LM > 20 ans	1990-96				
JAGLAL 2009 <sup>9</sup>	N = 559	Suivi de cohorte	à 1 an : 0,71	27,50%	NC	23%, première cause
	LM < 1 an	2003-06				
KLOTZ 2002 <sup>5</sup>	N = 1668	Multicentrique	NC	74,40%	NC	8,2%, pour fracture
	LM >2 ans	Suivi sur 5 ans	NC			
MORSE 2009 <sup>6</sup>	N = 315	Enquête par questionnaire	NC	NC	5	2,6% ; 39/1487 hospitalisations pour fracture DMS = 35 jours

N : nombre de sujets inclus, LM : lésion médullaire, TA : taux d'admission hospitalière, % Pers Hosp : proportion des personnes hospitalisées, DMS : durée moyenne de séjour, NC : non communiquée.

## 1.6 Repères historiques

Abramson<sup>10</sup> a été le premier à décrire la présence d'une « décalcification sous lésionnelle » associée à une « atrophie osseuse » chez le sujet blessé médullaire. Il émettait l'hypothèse que ces modifications osseuses qu'il apparentait à une ostéoporose, étaient liées au défaut de forces qui s'exerçaient sur l'os. L'existence d'un remodelage osseux accéléré<sup>11</sup> a été mise en évidence en 1977. Le développement de l'absorptiométrie a permis de quantifier la densité minérale osseuse et de mettre en évidence des modifications architecturales de l'os spongieux et cortical<sup>12 13</sup>.

La physiopathologie est complexe et la déafférentation sympathique, responsable de modifications vasculaires, a été impliquée dès 1979<sup>14</sup>.

## 1.7 Prise en charge actuelle de la perte osseuse sous lésionnelle

Il n'existe pas de consensus sur la prise en charge de la perte osseuse sous lésionnelle du sujet blessé médullaire.

La DXA est le principal examen de diagnostic de la perte osseuse sous lésionnelle chez le blessé médullaire. La DMO est le plus fréquemment mesurée au rachis et à la hanche. 19% des médecins l'utilisent en examen de dépistage et 80% la prescrivent après un premier épisode de fracture. La rééducation en kinésithérapie est considérée comme un moyen de prévention efficace de l'ostéoporose en phase aiguë pour 88% des praticiens et en phase chronique pour 77% des praticiens. Concernant les traitements, la supplémentation vitamino-calcique n'est pas répandue, les bisphosphonates sont prescrits par 73% des médecins en cas d'ostéoporose. L'absence de recommandation est considérée comme une limite à la prise en charge thérapeutique pour 46% des praticiens.<sup>15 16</sup>

Le traitement hormonal substitutif a pu être prescrit en prévention du risque de fracture chez la patiente blessée médullaire ménopausée, sa fréquence a été évalué par une étude à 44%<sup>17</sup>.

## **2. Méthodes**

### **2.1 Recherche bibliographique**

Afin de réaliser une revue de la littérature, nous avons interrogé six bases de données au mois de juin 2011 (Pubmed, Cochrane, Pedro, Center for Reviews and Dissemination, RefDoc, KineDoc).

Les termes de recherche utilisés étaient :

« spinal cord injury », « blessé médullaire », « lésion médullaire », « bone loss », « osteoporosis », « demineralization », « ostéoporose », « déminéralisation », « bone mineral density », « fracture », « vitamin D », « DXA », « peripheral quantitative computed tomography », « bisphosphonates ».

Les résultats de la recherche sont détaillés dans la figure 1.

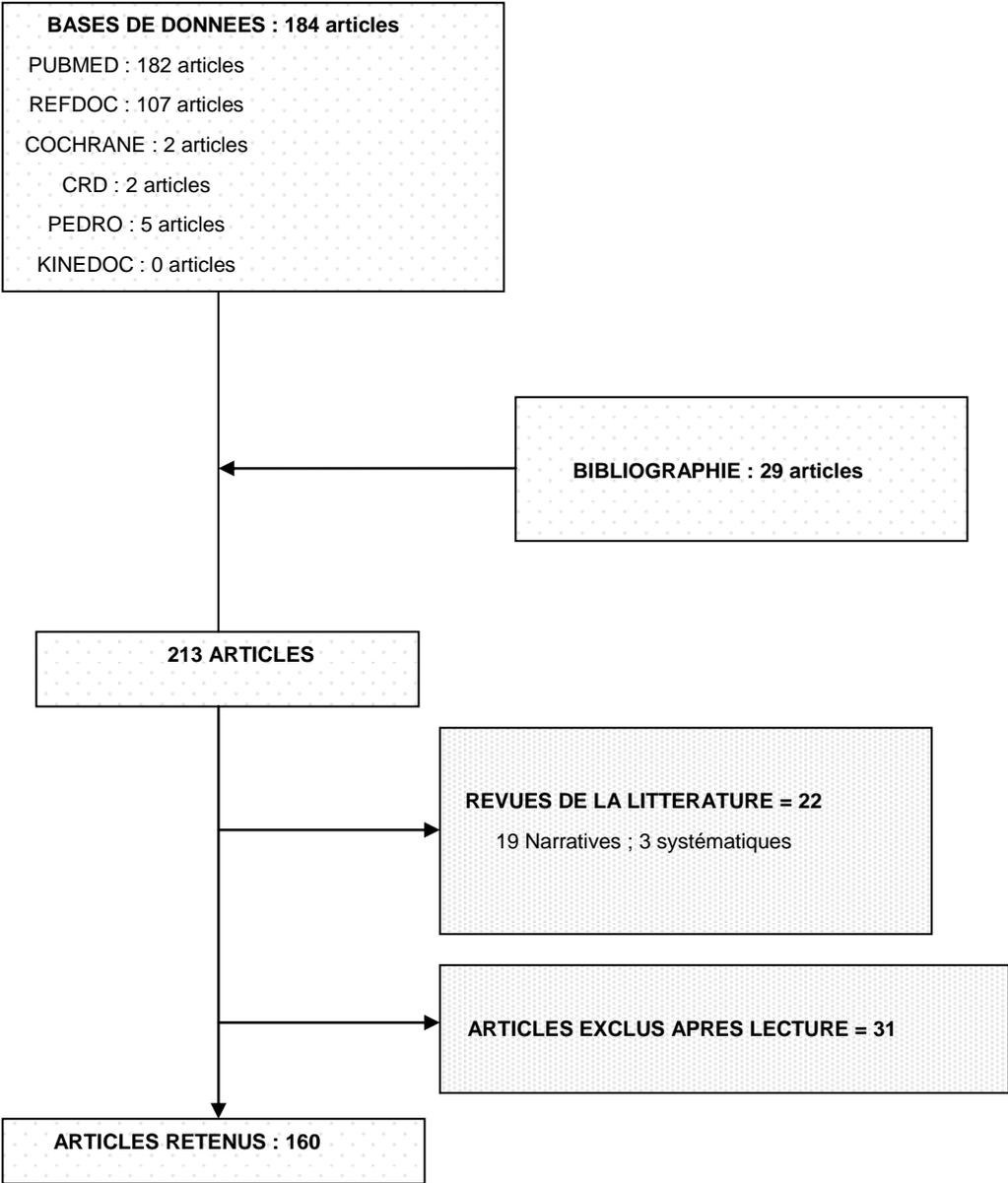
### **2.2 Sélection des articles**

Les critères d'inclusion des articles étaient : langue anglaise ou française, étude d'expérimentation animale, étude observationnelle, essai clinique prospectif, essai rétrospectif, série de cas publiée ou rapportée lors de congrès.

Les critères d'exclusion des articles étaient : langues autre que français ou anglais, cas cliniques, études non publiées, revues de la littérature.

L'interrogation des bases de données a permis de sélectionner 184 articles, 29 autres articles ont été sélectionnés à partir des références bibliographiques des articles lus. Parmi ces 213 articles, on comptait 22 revues de la littérature, 19 revues narratives et 3 revues systématiques. Après lecture des articles, nous avons retenus 160 articles pour l'analyse.

**Figure 1 :** Sélection des articles pour l'analyse qualitative de la littérature



### **3. Résultats**

#### **3.1 Etudes expérimentales**

##### **3.1.1 Modèles animaux**

Le modèle animal de rat blessé médullaire permet d'observer, précocement dès le premier mois qui suit la lésion médullaire<sup>18 19</sup>, une diminution de la masse osseuse associée à des modifications architecturales<sup>20</sup>, aux épiphyses et métaphyses<sup>21 22 23</sup> des pattes postérieures.

La résistance mécanique des os des membres inférieurs et du rachis est diminuée<sup>21 22 23 18 24</sup>.

En période de croissance, la survenue d'une lésion médullaire provoque des anomalies de la plaque de croissance associées à une désorganisation de la jonction chondro-osseuse et une diminution de la croissance périostée<sup>25</sup>.

A la suite d'une fracture, le cal osseux est moins vascularisé et moins volumineux qu'en l'absence de lésion médullaire<sup>20</sup>.

##### **3.1.2 Cultures cellulaires**

Les cellules souches de la moelle osseuse des modèles animaux de lésion médullaire ont un potentiel de différenciation orienté vers la lignée ostéoclastique. Il n'y a pas de modification du potentiel de différenciation vers la lignée ostéoblastique. La sécrétion d'ostéoprotégérine (OPG) est diminuée, celle du RANK-L est augmentée<sup>22</sup>. Il existe un excès de résorption qui diminue le contenu minéral osseux<sup>26</sup>.

Les progéniteurs de la moelle osseuse, prélevés chez des sujets blessés médullaires en site sous lésionnel, ont un potentiel de différenciation orienté vers la lignée ostéoclastique. Ce potentiel de différenciation pourrait être favorisé par l'augmentation des taux d'interleukine 6 et de leptine dans la moelle osseuse<sup>27 28</sup>.

### **3.1.3 Etudes biomécaniques**

Il a été mis en évidence par l'étude des os de jambe de sujets amputés avec ou sans lésion médullaire, des modifications de la microstructure osseuse de la diaphyse tibiale et des altérations des propriétés biomécaniques osseuses avec une résistance aux forces de torsion (module de cisaillement) et de flexion (module d'élasticité) diminuée, sans modification de la résistance aux forces rotatoires.<sup>29</sup>

### **3.1.4 Hypothèses physiopathologiques**

Les études expérimentales n'ont pas élucidé la physiopathologie complexe de la perte osseuse sous lésionnelle du blessé médullaire. Elles ont mis en évidence en plus de la diminution de la charge mécanique<sup>22</sup>, la déafférentation sympathique, les modifications de la sécrétion des neuropeptides<sup>30</sup> et la diminution du taux de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire<sup>20</sup>.

## **3.2 Essais cliniques : explorations biologiques**

### **3.2.1 Bilan phosphocalcique**

#### **3.2.1.1 Calcémie**

En phase initiale, la calcémie peut être augmentée, d'autant plus que le sujet est jeune et de sexe masculin<sup>31</sup>. Le dosage de la calcémie ionisée permet de mieux mettre en évidence cette augmentation<sup>32</sup>.

En phase chronique, les dosages sont comparables à la population générale<sup>33</sup>.

#### **3.2.1.2 Calciurie**

En phase initiale, la calciurie est augmentée. L'augmentation est maximale durant les 7 premières semaines d'évolution de la lésion médullaire<sup>34 35 36</sup>. La reprise d'une déambulation précoce diminuerait son taux<sup>37</sup>. La calciurie reste significativement augmentée durant les 24 premiers mois d'évolution de la lésion médullaire<sup>38 39</sup>.

En phase chronique, à la ménopause, il existe une augmentation non significative de la calciurie <sup>40</sup>.

### **3.2.1.3 Phosphatémie et phosphaturie**

Durant les premières semaines d'évolution de la lésion médullaire, phosphatémie <sup>36</sup> et phosphaturie <sup>34</sup> sont élevées, puis se normalisent secondairement.

## **3.2.2 Dosages hormonaux sériques**

### **3.2.2.1 Parathormone (PTH)**

En phase aiguë <sup>35</sup> et en phase chronique <sup>33</sup> le taux de PTH est bas.

### **3.2.2.2 Vitamine D**

#### **3.2.2.2.1 Hydroxycholécalférol (25 OH D)**

La majorité des sujets blessés médullaires, en phase aiguë <sup>41</sup> ou en phase chronique <sup>42</sup>, ont une insuffisance en vitamine D (taux de 25OHD inférieur à 30 ng/ml).

Les taux de la vitamine D varient en fonction des saisons, les sujets à peau noire ont des taux plus bas que les autres individus <sup>33 43</sup>. La prévalence de l'insuffisance de vitamine D en cas de lésion médullaire récente est de 65% en été et de 84% en hiver <sup>43</sup>. En cas de lésion médullaire chronique, la prévalence est de 96% en hiver, et 81% en été <sup>33</sup>.

La carence en vitamine D induit une hyperparathyroïdie secondaire responsable d'un remodelage osseux accéléré <sup>42</sup>.

#### **3.2.2.2.2 Dihydroxycholécalférol (1,25 OH D)**

La valeur de la 1,25 OH D est dépendante de la valeur de la PTH <sup>36</sup>.

### **3.2.2.3 Leptine**

La leptine est impliquée dans le remodelage osseux.

Prédisposé à une obésité abdominale, il existe chez le blessé médullaire une relation forte entre le dosage de la leptine et l'obésité abdominale <sup>44</sup>. Le rôle de l'hyperleptinémie dans le métabolisme osseux chez le blessé médullaire n'a pas été étudié.

### **3.2.2.4 Hormones sexuelles**

Malgré une baisse significative du taux de testostérone et de l'index d'androgène libre dans les premiers mois de la lésion médullaire <sup>39 45</sup>, il n'a pas été mis en évidence de lien statistiquement significatif entre le taux des hormones sexuelles et le taux des marqueurs de remodelage osseux <sup>45</sup>.

## **3.2.3 Marqueurs du remodelage osseux**

### **3.2.3.1 Marqueurs de l'ostéo-formation**

#### **3.2.3.1.1 Ostéocalcine**

En phase aiguë, en cas de fracture vertébrale récente <sup>39</sup>, le taux d'ostéocalcine augmente de façon progressive pour dépasser la normale au premier mois d'évolution de la lésion médullaire <sup>35 46 36</sup>. Le taux se normalise ensuite dans les 6 premiers mois <sup>32</sup>.

En phase chronique, les sujets blessés médullaires aux antécédents de fracture ont un taux d'ostéocalcine plus bas que ceux sans antécédent de fracture <sup>47</sup>.

A la ménopause, le taux d'ostéocalcine augmente de façon non significative <sup>40</sup>.

#### **3.2.3.1.2 Phosphatases alcalines**

Dans les premiers jours qui suivent une lésion médullaire, le taux des phosphatases alcalines n'est pas modifié <sup>36</sup>. Le taux augmente progressivement pour être

significativement élevé entre la 3<sup>ème</sup> et la 16<sup>ème</sup> semaine <sup>32</sup>. A partir de la 16<sup>ème</sup> semaine, le taux diminue pour revenir à la normale <sup>39</sup>.

En phase chronique, le taux des phosphatases alcalines osseuses est bas <sup>48</sup>, à la ménopause il augmente de façon non significative <sup>40</sup>.

### **3.2.3.2 Marqueurs de l'ostéo-résorption**

#### **3.2.3.2.1 Hydroxyprolinurie**

Le taux d'hydroxyprolinurie est augmenté chez le sujet blessé médullaire dès la phase initiale, avec un maximum le premier mois puis une décroissance progressive sans normalisation durant les deux premières années d'évolution de la lésion médullaire <sup>49 34 35</sup>.

A la ménopause le taux d'hydroxyprolinurie augmente de façon non significative <sup>40</sup>.

#### **3.2.3.2.2 Déoxypyridinoline**

Le taux de déoxypyridinoline est augmenté de façon significative dès la phase initiale avec un pic d'excrétion qui est atteint entre la 10<sup>ème</sup> et la 16<sup>ème</sup> semaine d'évolution de la lésion médullaire, sa valeur est alors à 10 fois la normale <sup>32</sup>.

En phase chronique, la déoxypyridinolinurie diminue après 5 ans d'évolution de la lésion médullaire <sup>48</sup>. Un tiers des sujets blessés médullaires gardent un taux augmenté même après 10 ans d'évolution de la lésion médullaire. Ce taux élevé est statistiquement lié à une DMO basse et un risque de fracture augmenté <sup>47</sup>.

#### **3.2.3.2.3 CTX**

Durant les trois premiers mois d'évolution d'une lésion médullaire, les taux sanguins et urinaires des fragments des télopeptides C terminaux du collagène CTX sont significativement augmentés <sup>36</sup>. Ils diminuent progressivement jusqu'à atteindre leur valeur de référence à la 71<sup>ème</sup> semaine d'évolution de la lésion médullaire <sup>39</sup>.

#### 3.2.3.2.4 NTX

En phase chronique, au delà de 5 ans d'évolution de la lésion médullaire, le taux des fragments des télopeptides N terminaux du collagène NTX reste élevé <sup>48</sup>.

#### 3.2.3.3 Ostéoprotégérine (OPG) et RANK-Ligand (RANK-L)

Le RANK-ligand se fixe au récepteur membranaire RANK sur la paroi des ostéoclastes et stimule leur différenciation. L'ostéoprotégérine (OPG) est un récepteur soluble, elle inhibe la liaison du RANK-ligand au récepteur RANK. Le mécanisme d'action du système OPG/RANK-L chez le sujet blessé médullaire n'est pas élucidé.

En phase aiguë et subaiguë, le taux d'OPG est augmenté alors que le taux de RANK-L est diminué. Ces taux ne sont pas corrélés avec la DMO ou les marqueurs du remodelage osseux <sup>39</sup>.

En phase chronique, le taux d'OPG est influencé par le caractère complet de la lésion et le niveau lésionnel, les sujets tétraplégiques complets (AIS A et B) et AIS C ont des taux d'OPG plus bas <sup>50</sup>.

### 3.3 Essais cliniques : étude de la composition corporelle

La composition corporelle des sujets blessés médullaires est modifiée. Pour un même indice de masse corporelle, les sujets blessés médullaires ont une masse maigre diminuée de 16%, et une masse grasse augmentée de 47% par rapport à des sujets contrôles de même âge <sup>51</sup>.

La masse maigre est significativement diminuée au corps total et aux jambes <sup>52</sup>, elle n'est pas modifiée aux bras <sup>53-54</sup>.

L'augmentation d'âge diminue la masse maigre et augmente la masse maigre <sup>54</sup>. La spasticité augmente la masse maigre <sup>55 56</sup>. La masse grasse augmente avec la durée d'évolution <sup>57</sup>.

La masse maigre n'est pas corrélée à la densité minérale osseuse <sup>58 56</sup>.

### **3.4 Essais cliniques : mesure de la densité minérale osseuse**

#### **3.4.1 Examen par absorptiométrie di photonique aux rayons X (DXA)**

L'atténuation de 2 faisceaux photoniques d'énergie différente par l'os mesure la DMO (g/cm<sup>2</sup>) et le CMO (g). La dose d'irradiation est de 0,01 mSv.

##### **3.4.1.1 Conditions de réalisation**

Les caractéristiques des sujets blessés médullaires modifient les conditions de réalisation de l'examen densitométrique. Des installations spécifiques et du personnel disponible sont nécessaires pour faciliter les transferts <sup>59</sup>. Le temps d'examen est plus long, en raison d'une installation spécifique, des repositionnements en cours d'examen (spasmes, risque cutané). Le temps d'acquisition doit être le plus court possible pour éviter les artéfacts <sup>60</sup>. La présence de matériel d'ostéosynthèse, de para-ostéo-arthropathies neurogènes peut gêner l'interprétation <sup>60</sup>.

##### **3.4.1.2 Densité minérale osseuse aux membres supérieurs**

Seuls les sujets tétraplégiques ont une DMO au tronc et au bras significativement plus basse que les sujets contrôles <sup>61 62 63</sup>.

##### **3.4.1.3 Densité minérale osseuse au rachis**

Les valeurs de la DMO, au rachis lombaire, obtenues par des rayons d'incidence antéropostérieure, augmentent avec la durée d'évolution de la lésion médullaire <sup>47 64 65 66</sup>. Cette augmentation est en rapport avec l'apparition de lésions dégénératives calcifiées du rachis <sup>67 68</sup>.

Les valeurs de la DMO, au rachis lombaire, obtenues par des rayons d'incidence latérale, diminuent significativement et proportionnellement à la durée d'évolution de la lésion médullaire <sup>68</sup>. La DMO au rachis est alors statistiquement corrélée à la DMO au col fémoral et à la hanche totale <sup>69</sup>. Dans la population des sujets blessés

médullaires chroniques, on estime la prévalence de l'ostéoporose au rachis à 16,7%  
70 .

### 3.4.1.4 Densité minérale osseuse aux membres inférieurs

**Tableau 2 :** DMO et CMO aux membres inférieurs chez le blessé médullaire

ETUDE	POPULATION	DESIGN	ROI	CMO ou DMO (diminution %)
MAIMOUN 2002 <sup>36</sup>	N = 7 LM de moins de 3 mois	T/C	Membres inférieurs	NS
WILMET 1995 <sup>55</sup>	N = 31 (24H, 7F ; 31P) (5mesures) LM de semaine 5 à 50 âge = 17,5-65,5 ans	L	Membres inférieurs	-25%
MAIMOUN 2005 <sup>39</sup>	N = 7 4P, 3T, âge moyen 31 ans LM de la semaine 16 à 71	L	Membres inférieurs	-15,2%
DAUTY 2000 <sup>71</sup>	N = 31 (31H) LM 6 mois-19 ans âge = 18-60 ans	T/C	Membres inférieurs	-48%
CLASEY 2004 <sup>72</sup>	N = 29 (21H, 8F) âge = 23-56 ans LM de 0,6 à 35,3 ans	T/C	Membres inférieurs	-27,2%

**Légende pour tableaux 2 à 5 :** N : nombre de sujets, H : hommes, F : femmes, P : paraplégiques, T : tétraplégiques, LM : lésion médullaire, L : étude longitudinale, T : étude transversale, T/C : étude transversale contrôlée, A/P : comparaison avant/après, CMO : contenu minéral osseux, DMO : densité minérale osseuse, % ou VA : diminution en% ou en Valeur Absolue.

#### 3.4.1.4.1 Hanche et genou

La mesure de la DMO à la hanche n'est que faiblement prédictive de la mesure au genou<sup>73</sup>. La mesure de la DMO au fémur distal est reproductible<sup>73</sup> et précise<sup>74</sup> (coefficient de corrélation intra-classe de 0,98, déviation standard des mesures est de 0,025 g.cm<sup>-2</sup>, coefficient de variation des mesures de 3%). Les conditions de mesure de la DMO au fémur distal ont été décrites par Sharp et al.<sup>60</sup> (cf § 4.2.5.2).

Après lésion médullaire, la perte osseuse n'est pas significative dans les 3 premiers mois<sup>36</sup>, elle ne le devient qu'à partir du 9<sup>ème</sup> mois<sup>39</sup>, ou du 12<sup>ème</sup> mois d'évolution de la lésion médullaire<sup>75</sup>.

La perte osseuse sous lésionnelle est évaluée à 4% par mois la première année aux métaphyses<sup>55</sup>. Au fémur distal la perte osseuse s'accroît de 6% par an la deuxième année<sup>76</sup> puis, après deux ans d'évolution, la perte osseuse se ralentit à 1% par an<sup>77</sup>.

A partir du 12<sup>ème</sup> mois, au col fémoral et aux épiphyses tibiales, la DMO diminue progressivement selon une courbe logarithmique, une valeur seuil est atteinte après 1 à 5 ans d'évolution on l'appelle le « nouvel état d'équilibre »<sup>65 47 78</sup>.

Après plusieurs années d'évolution, au col fémoral, la perte osseuse est évaluée en moyenne à 25%<sup>76 79</sup>. 80% des sujets blessés médullaires ont un Z-score à la hanche inférieur à -2,5 DS<sup>80 70</sup>, et 95,5% ont un Z-score inférieur à 0<sup>81</sup>. Au fémur distal après 16 mois d'évolution la perte osseuse est évaluée à 40%<sup>76 79</sup>. La DMO moyenne est de 1,02 g/cm<sup>2</sup><sup>61</sup>, le seuil fracturaire est évalué à 0,87 g.cm-2<sup>77</sup>.

#### 3.4.1.4.2 Diaphyses fémorales et tibiales

Au compartiment cortical, la perte osseuse sous lésionnelle est lente et constante et est évaluée à 2% par mois la première année<sup>55</sup>.

A la diaphyse fémorale, la perte osseuse se poursuit après deux ans d'évolution de la lésion médullaire<sup>78</sup>, après plusieurs années d'évolution, elle est évaluée à 25%<sup>76</sup>.

A la diaphyse tibiale, la perte osseuse se poursuit même après 10 ans d'évolution de la lésion médullaire<sup>47</sup>.

**Tableau 3 :** DMO et CMO à la hanche chez le blessé médullaire

ETUDE	POPULATION	DESIGN	ROI	CMO ou DMO (% ou VA)
ROBERTS 1998 <sup>32</sup>	N = 11 (7T, 4P), Semaine 6-13 puis 20-27	L/A-P	Col fémoral	NS
MAIMOUN 2002 <sup>36</sup>	N = 7 LM moins de 3 mois	T/C	Fémur proximal	NS
KIRATLI 2000 <sup>76</sup>	N = 246 (239 H, 7F), âge 19-81, LM de 0,1 à 51 ans	T/C	Col fémoral	-27%
BIERING 1988 <sup>82</sup>	N = 26 (24H,2F), âge 20-65 ans LM de 2 à 25 ans	T	Col fémoral	-25,1%
BIERING 1990 <sup>78</sup>	N = 8 (6H, 2F), âge 18-49 ans LM de 31 à 53 mois	L	Col fémoral	-30 à -40%
LESLIE 1993 <sup>66</sup>	N = 14 (14H) LM ancienne	T	Col fémoral	-14%
MAIMOUN 2005 <sup>39</sup>	N= 7, 31 ans LM de 16 à 71 semaine	L	Col Fémoral Trochanter	-21,4% -19.9%
MOYNAHAN 1996 <sup>83</sup>	N = 51, âge 3-20 ans	T	Hanche	-35 à -54%
GARLAND 2001 <sup>79</sup>	N = 31 (31F), âge 21-77ans LM de 2 à 44 ans	T/C	Hanche	-25%
DAUTY 2000 <sup>71</sup>	N = 31 (31H), LM de 6 mois à 19 ans âge = 18-60 ans	T/C	Col fémoral Trochanter Bassin	-30% -39% -55%
LAUER 2007 <sup>84</sup>	N = 28 (17H 11F) âge = 5-13 ans LM de 4,5 +/- 2,9 ans	T	Col fémoral Trochanter Triangle de Ward	-35,6% -35,8% -42,2%

**Tableau 4 :** DMO et CMO à la diaphyse fémorale chez le blessé médullaire

ETUDE	POPULATION	DESIGN	ROI	CMO ou DMO (% ou VA)
BIERING 1988 <sup>82</sup>	N = 26 (24H,2F) LM de 2 à 25 ans âge = 20-65 ans	T	Diaphyse Fémorale	-26,6%
BIERING 1990 <sup>78</sup>	N = 8 (6H, 2F) LM de 31 à 53 mois âge = 18-49 ans	L	Diaphyse fémorale	-25%
KIRATLI 2000 <sup>76</sup>	LM <1 an N=30, >1an N=216 âge 19-81 ans	T/C	Diaphyse fémorale	-25%
MODLESKY 2005 <sup>85</sup>	N = 7 (7H), LM de > 2 ans	T	Diaphyse fémorale	-25%

**Tableau 5 :** DMO et CMO à la jambe chez le blessé médullaire

ETUDE	POPULATION	DESIGN	ROI	CMO et DMO (% ou VA)
GARLAND 1992 <sup>61</sup>	N = 45 (45H) âge moy = 28 ans LM de 114 jours à 5 ans	T	Fémur distal Fémur distal	-27% -37%
KIRATLI 2000 <sup>76</sup>	N = 246 (239 H, 7F), âge 19-81 ans LM > 1 an	T/C	Fémur distal	-43%
DAUTY 2000 <sup>71</sup>	N = 31 (31H), âge 18-60 ans LM de 6 mois à 19 ans	T/C	Fémur distal Tibia proximal	-70% -52%
LAUER 2007 <sup>84</sup>	N = 28 (17H 11F), âge 5-13 ans LM de 4,5 +/- 2,9 ans	T	Fémur distal Tibia proximal	- 0,38 g/cm <sup>2</sup> -0,37 g.cm-2
GARLAND 2001 <sup>79</sup>	N = 31 (31F), âge 21-77 ans LM de 2 à 44 ans	T/C	Genou	-45%
BIERING 1988 <sup>82</sup>	N = 26 (24H,2F), âge 20-65 ans LM de 2 à 25 ans	T	Tibia proximal métaphyse	-43,2%
BIERING 1990 <sup>78</sup>	N = 8 (6H, 2F), âge 18-49 ans LM de 31-53 mois	L	Tibia proximal métaphyse	-50 à -60%
ROBERTS 1998 <sup>32</sup>	N = 11 (7T, 4P) LM de 20/27 semaines	L/A-P	Jambe totale	-0,131g / cm <sup>2</sup>
FINSEN 1992 <sup>62</sup>	N = 19 (19H ; 8T, 11P), âge 15-64 ans LM de 7mois à 33ans	T	Tibia distal diaphyse Tibia distal métaphyse	-26% -45%

### 3.4.1.5 Facteurs influençant la déminéralisation osseuse

#### 3.4.1.5.1 Caractéristiques de la lésion médullaire

- *Niveau lésionnel*

Le niveau lésionnel n'influence pas la DMO aux membres inférieurs<sup>38 63 70 75 86 87</sup>, mais l'extension de la perte osseuse au rachis et aux membres supérieurs<sup>71 88 89</sup>.

Deux études retrouvent un lien statistique entre la densité minérale osseuse et le niveau lésionnel<sup>77 82</sup>.

- *Grade AIS*

Une relation statistique entre le caractère complet ou non de la lésion et la DMO<sup>63 90</sup> a été mise en évidence, mais celle-ci est contestée<sup>87</sup>.

- *Caractère spastique*

La spasticité n'influence pas la diminution de la DMO aux membres inférieurs<sup>38 55 56</sup>, sauf dans une étude<sup>92</sup>.

- *Durée d'évolution de la lésion médullaire*

L'ancienneté de la lésion médullaire influence la diminution de la DMO dans les 2 premières années d'évolution de la lésion médullaire<sup>48 62 63 86 84</sup>.

En phase chronique, cette relation statistique n'a pas été retrouvée<sup>56 70 79 87 89</sup>, cela témoigne du nouvel état d'équilibre.

#### 3.4.1.5.2 Niveau fonctionnel

- *Durée d'immobilisation initiale*

La durée d'immobilisation initiale influence la diminution du contenu minéral osseux aux membres inférieurs lorsqu'elle est supérieure à 2 semaines<sup>71 90</sup>.

- *Position assise*

La durée quotidienne de la position assise n'influence pas la DMO sous lésionnelle<sup>71</sup><sup>92</sup>.

- *Marche*

La capacité à marcher n'influence pas la DMO aux membres inférieurs<sup>90 55</sup>.

#### 3.4.1.5.3 Caractéristiques anthropométriques des sujets

La composition corporelle n'influence pas la masse osseuse<sup>53 53-54 56</sup>. L'indice de masse corporelle influence la DMO au rachis<sup>89</sup>, le volume musculaire de la cuisse influence le contenu minéral osseux à la diaphyse fémorale<sup>85</sup>.

#### 3.4.1.5.4 Caractéristiques démographiques des sujets

L'âge n'influence pas la densité minérale osseuse<sup>56 70 89</sup>.

La perte osseuse est plus fréquente pour les sujets de sexe féminin<sup>77</sup>, elle est plus importante pour les sujets de sexe masculin<sup>77 84</sup>.

#### 3.4.1.5.5 Influence de la ménopause

La ménopause induit un remodelage osseux accéléré sans modification de la DMO sous lésionnelle <sup>40</sup>.

### 3.4.2 Mesure de la DMO par ultra-sonographie quantitative

L'examen par densitométrie ultrasonique se réalise sur un sujet assis, le pied positionné dans une chambre comportant deux transducteurs de 500kHz, espacés de 9,5 cm. L'un des transducteur émet un rayonnement d'ultra-sons, l'autre transducteur recueille le signal après traversée des os du tarse postérieur. La durée d'acquisition est de 5 minutes. Cet examen permet de dépister précocement (dès les 3 premiers mois) la perte osseuse chez le sujet blessé médullaire <sup>93</sup>.

Au calcanéum, la perte osseuse est précoce, dans les 6 premiers mois elle est de 7,5% <sup>94</sup>, elle est approximativement de 55% après 54 mois d'évolution <sup>93</sup>. Au tibia proximal, la perte osseuse est précoce et rapide <sup>47</sup>, dans les 6 premiers mois elle est de 5,3% <sup>94</sup>. Aux diaphyses, la perte osseuse est lente et continue <sup>47</sup>.

### 3.4.3 Mesure de la DMO par p QCT

#### 3.4.3.1 *Caractéristiques des mesures par p QCT*

La tomographie quantitative périphérique permet de mesurer par unité de volume, une DMO trabéculaire, corticale et totale. La dose d'irradiation est de 0,001 mSv. Pour conclure à l'efficacité d'une intervention, l'amplitude de la variation de mesure de la DMO volumétrique par p QCT doit être supérieure à 5% <sup>95</sup>.

#### 3.4.3.2 *Mesures de la DMO volumétrique chez le blessé médullaire*

##### 3.4.3.2.1 Membres supérieurs

Contrairement au sujet paraplégique <sup>96</sup>, chez le sujet tétraplégique on observe à l'extrémité distale du membre supérieur une diminution de la DMO trabéculaire à 6 et 12 mois et de la DMO corticale à 12 mois <sup>97 98</sup>.

#### 3.4.3.2.2 Membres inférieurs

- *Épiphyèses et métaphyses des os longs*

Aux épiphyses la perte osseuse est rapide durant les 5 premières années d'évolution de la lésion médullaire<sup>99</sup>. Évaluée à 1,7% par mois, la perte osseuse devient statistiquement significative après 8 mois d'évolution<sup>100</sup>. Aucun état d'équilibre n'est observé avant trois ans d'évolution<sup>101</sup>. La perte osseuse prédomine au tibia proximal<sup>99</sup>.

Au fémur distal, après 4 ans d'évolution, la perte osseuse atteint un « nouvel état d'équilibre » elle est alors évaluée à 46%<sup>96</sup>. Le seuil fracturaire à ce site est de 114 mg.cm<sup>-3</sup>, il est atteint par 50% des sujets blessés médullaires<sup>102</sup>.

Au tibia distal, après 7 ans d'évolution, la perte osseuse atteint un « nouvel état d'équilibre » elle est alors évaluée à 27%<sup>96</sup>. Le seuil fracturaire à ce site est de 72 mg.cm<sup>-3</sup>, il est atteint par 2/3 des sujets blessés médullaires<sup>102</sup>.

La DMO trabéculaire avant lésion médullaire est un facteur déterminant de la DMO trabéculaire après lésion médullaire<sup>92</sup>.

La DMO trabéculaire est un facteur prédictif du risque de fracture au tibia et au fémur<sup>102</sup>.

Il n'a pas été mis en évidence de lien statistique entre la DMO et le niveau lésionnel, le statut fonctionnel, la spasticité<sup>97</sup>, l'âge et l'ancienneté de la lésion médullaire au stade du « nouvel état d'équilibre »<sup>103</sup>.

- *Diaphyses des os longs*

La DMO corticale n'est pas diminuée<sup>98</sup>.

#### 3.4.4 Mesure de la DMO par tomographie quantitative

En excluant de l'analyse l'os cortical et les calcifications exogènes, la mesure de la DMO au rachis, obtenue par tomographie quantitative, permet de mettre en évidence une diminution de la DMO avec la durée d'évolution de la lésion médullaire<sup>104</sup>.

### **3.5 Essais cliniques : évaluation de l'architecture osseuse**

#### **3.5.1 Examen par radiographie**

L'augmentation du diamètre interne de la diaphyse d'environ 7% par an sans modification du diamètre externe est responsable d'un amincissement du mur cortical <sup>76</sup>.

#### **3.5.2 Examen par ultra-sonographie**

L'analyse du signal permet de recueillir 3 mesures spécifiques : l'atténuation osseuse des ultra-sons (influencée par la structure osseuse), la vitesse de propagation des ultra-sons (influencée par l'élasticité osseuse), l'index de résistance (index composite calculé à partir de la vitesse du son et de l'atténuation des ultra-sons). <sup>93</sup>

##### **3.5.2.1 Au Tibia**

Il n'a pas été mis en évidence de lien statistique entre la mesure de la vitesse de propagation des ultra-sons et les mesures de la densité minérale osseuse au fémur proximal et au tibia proximal <sup>105 94</sup>.

L'étude des propriétés architecturales du tibia par mesures ultra-soniques est fiable et reproductible <sup>106</sup> et différencie de façon significative les sujets sains des sujets blessés médullaires et les sujets blessés médullaires aux antécédents de fractures des sujets blessés médullaires sans antécédents de fracture <sup>107</sup>.

##### **3.5.2.2 Au calcaneum**

La mesure de la vitesse de propagation des ultra-sons au calcaneum est diminuée de - 1,5%, l'atténuation des ultra-sons de - 8,5%. Un lien statistique a été mis en évidence entre la mesure de la DMO au calcaneum et l'atténuation des ultra-sons <sup>94</sup>.

### **3.5.3 Examen par IRM**

L'examen par IRM ne permet pas de mesurer la DMO, mais analyse la structure osseuse.

Au compartiment trabéculaire, chez la femme blessée médullaire, les travées sont moins nombreuses, plus fines et plus espacées, le volume est diminué de 22% au tibia proximal et 33% au fémur distal. En comparaison avec des femmes ménopausées, l'effet de la lésion médullaire est plus important que celui de la privation oestrogénique, ces effets sont cumulatifs.<sup>108</sup>

En raison de la résorption endostée, après plus de 2 ans d'évolution de la lésion médullaire, il existe des modifications corticales à la diaphyse fémorale. La cavité médullaire a un volume augmenté de 53% et une largeur augmentée de 25%, le mur cortical a un volume diminué de 24% et une épaisseur diminuée de 47% majoritairement à la partie postérieure. Ces modifications contribuent à la diminution des indices de résistance osseuse aux forces de torsion et de flexion<sup>85</sup>.

### **3.5.4 Examen par p QCT**

L'examen par p QCT permet de mesurer des paramètres architecturaux et d'estimer des indices de résistance osseuse.

#### ***3.5.4.1 Modifications architecturales à la diaphyse***

La résorption endostée est responsable d'un amincissement du mur cortical qui résulte de l'augmentation de la circonférence de l'endoste et de la diminution de la circonférence du périoste<sup>109 96</sup>.

L'épaisseur du mur cortical se réduit de 0,25 mm à 0,28mm par an au tibia et au fémur, durant les 5 à 7 premières années de la lésion médullaire, jusqu'à un nouvel état d'équilibre à 70% de sa valeur de base<sup>96 102 109 103</sup>.

La surface de l'os cortical est diminuée de 34% au fémur et de 28% au tibia<sup>98</sup>.

#### ***3.5.4.2 Modifications architecturales aux métaphyses***

L'aire corticale est diminuée de 43% à la métaphyse tibiale proximale et de 33% à la métaphyse fémorale distale<sup>110</sup>.

## **3.6 Essais cliniques : particularités des fractures chez le blessé médullaire**

### **3.6.1 Facteurs prédictifs**

Un tiers de la population des sujets blessés médullaires est concerné par le sur-risque de fracture. Le risque relatif de fracture au membre inférieur n'est augmenté qu'après 3 ans d'évolution de la lésion médullaire<sup>80 111 115</sup>. Les fractures se situent pour 84,6% des cas aux membres inférieurs<sup>80</sup>.

Le délai moyen d'apparition d'une fracture chez le blessé médullaire est de 8.9 ans. L'incidence globale des fractures est de 2,2 % par an<sup>91</sup>. Si la lésion médullaire évolue depuis plus de 20 ans, l'incidence annuelle est évaluée à 4,6%<sup>47</sup>.

Les facteurs de risque de fracture retrouvés dans la littérature sont :

- l'ancienneté de la lésion médullaire<sup>47 80 112</sup>, l'origine traumatique<sup>113</sup>, le caractère complet de la lésion médullaire<sup>6 114</sup>, l'indice de masse corporelle bas<sup>91</sup>
- le Z-Score au col fémoral (une diminution de 0,1g. cm<sup>-2</sup> augmente le risque de fracture d'un facteur 2,2 au tibia distal)<sup>47 80 83 112</sup>.
- le taux élevé des marqueurs de résorption (un taux élevé après 10 ans d'évolution augmente le risque de fracture d'un facteur 4)<sup>47</sup>.
- le taux d'ostéocalcine bas<sup>47</sup>.
- les paramètres biomécaniques osseux bas<sup>115</sup>.

Le mode de vie ne constitue pas un facteur de risque<sup>6 111 115</sup>.

### **3.6.2 Diagnostic des fractures**

#### **3.6.2.1 Mécanismes**

Les fractures surviennent chez le blessé médullaire, à distance de la lésion médullaire pour des traumatismes à faible énergie<sup>116 117</sup>, dont les plus fréquents sont les chutes de fauteuil roulant<sup>118</sup>.

#### **3.6.2.2 Présentation clinique**

Le diagnostic de fracture des membres inférieurs chez le blessé médullaire est retardé dans 36% des cas<sup>119</sup> avec un délai moyen de 6 jours<sup>120</sup> à 4 semaines<sup>119</sup>.

Les causes au retard du diagnostic sont :

- l'existence de signes cliniques aspécifiques <sup>121</sup> dans 7 à 20% des cas <sup>120</sup>, dont les sueurs, le raccourcissement, la déformation, la position inhabituelle du membre inférieur, l'épanchement du genou <sup>122</sup>
- l'indolence <sup>120</sup>
- la difficulté à identifier le traumatisme <sup>120</sup>
- la complexité du diagnostic radiologique <sup>120</sup>

### **3.6.3 Traitement des fractures**

La survenue de fractures des membres inférieurs nécessite dans 80% cas une hospitalisation, les principales raisons sont les difficultés de maintien au domicile et la nécessité d'une intervention chirurgicale <sup>123</sup>.

#### **3.6.3.1 Traitement orthopédique**

Le traitement orthopédique par plâtre circulaire ou par tractions collées est à proscrire compte tenu du risque cutané. Il est préférable d'utiliser des attelles rembourrées en position de correction de l'axe du membre. <sup>117</sup>

Ce traitement ne comporte pas de risque opératoire ou infectieux <sup>124</sup> mais il diminue la mobilité et le statut fonctionnel et peut nécessiter des aménagements spécifiques du fauteuil ou du domicile <sup>125</sup>. Par ailleurs, il est pourvoyeur de complications cutanées qui ne doivent pas être négligées <sup>126</sup>.

#### **3.6.3.2 Traitement chirurgical**

Les fixateurs externes circulaires ou non sont une alternative thérapeutique pour les fractures de la diaphyse fémorale <sup>125</sup>. Laissant libre les articulations sus et sous jacentes, il permettent un bon résultat fonctionnel, préservent les mobilités articulaires, facilitent les mobilisations et limitent les risques de pseudarthrose et de cal vicieux <sup>125 127</sup>. Les complications des fixateurs externes sont rares, le risque infectieux est faible, l'entretien est facile, la pseudarthrose est souvent liée au mauvais positionnement des fiches <sup>125 128</sup>. L'atrophie osseuse peut compromettre le résultat des fixateurs chirurgicaux <sup>129 130</sup>.

La réduction à foyer ouvert avec fixation par enclouage centromédullaire favorisent la consolidation tout en préservant le statut fonctionnel <sup>131</sup>. Compte tenu des complications potentielles post opératoires, les indications doivent être discutées <sup>132</sup>, en fonction du statut fonctionnel et des déformations potentielles <sup>119</sup>.

### **3.6.4 Complications des fractures**

La moitié des épisodes de fractures se compliquent <sup>6</sup>.

Les hématomes, sont responsables d'anémie, de para-ostéo-arthropathies neurogènes. Il peut se produire des cals exubérants, des désunions et des retards de consolidation <sup>117 126</sup>. Parmi les autres complications on retrouve les ostéomyélites, les escarres, les infections urinaires, les infections respiratoires, la recrudescence de spasticité et l'hyper-réflexie autonome <sup>6 126</sup>.

### **3.6.5 Stratégies thérapeutiques**

Le traitement choisi doit être le moins pourvoyeur de complications et conduire à l'union la plus rapide, l'objectif principal est de conserver le niveau fonctionnel initial <sup>129</sup>. Le traitement chirurgical répond le mieux à ces exigences.

### **3.7 Essais cliniques : stratégie thérapeutique concernant la perte osseuse sous lésionnelle**

#### **3.7.1 Perfusion de gluconate de calcium**

La perfusion de gluconate de calcium chez le sujet blessé médullaire, en bolus ou en perfusion continue, ne s'accompagne pas d'effet secondaire. <sup>133</sup>

#### **3.7.2 Supplémentation en vitamine D**

La supplémentation en vitamine D du sujet blessé médullaire est bien tolérée. Sans effet adverse, elle diminue le taux des marqueurs de résorption osseuse, et augmente la DMO aux membres inférieurs. <sup>134 135</sup>

#### **3.7.3 Traitement par bisphosphonates**

Les bisphosphonates inhibent le recrutement, l'adhésion, l'activité des ostéoclastes et favorisent leur apoptose. L'effet thérapeutique des bisphosphonates a été étudié après lésion médullaire récente ou ancienne sur la perte osseuse sous lésionnelle. La prévention du risque de fracture n'a pas été étudiée.

##### **3.7.3.1 *Tiludronate***

Le traitement par TILUDRONATE permet après 3 mois de traitement de diminuer le nombre d'ostéoclastes sans modifier la matrice ostéoïde <sup>136</sup>.

##### **3.7.3.2 *Clodronate***

L'administration de CLODRONATE, en phase aiguë, pendant 100 jours, permet de diminuer l'excrétion urinaire de calcium, le taux des marqueurs de résorption osseuse et de maintenir le CMO <sup>137-138</sup>.

##### **3.7.3.3 *Etidronate***

L'administration d'ETIDRONATE, en phase initiale d'une lésion médullaire, une fois par semaine durant 30 semaines, en parallèle d'une prise en charge rééducative permet de maintenir la DMO des sujets marchants <sup>139</sup>.

#### **3.7.3.4 Pamidronate**

L'administration de PAMIDRONATE en phase initiale d'une lésion médullaire permet de diminuer le taux des marqueurs de la résorption osseuse<sup>140 141 142</sup>, la calciurie<sup>143</sup>, de maintenir la DMO<sup>140 141</sup>. L'effet thérapeutique est d'autant plus important que le sujet est marchant<sup>140</sup>. Il semble exister un échappement thérapeutique à l'arrêt du traitement<sup>141</sup>.

#### **3.7.3.5 Alendronate**

En phase initiale, un traitement par ALENDRONATE introduit dès les premières semaines de la lésion médullaire diminue l'excrétion urinaire du calcium, le taux des marqueurs de la résorption osseuse et la perte osseuse aux membres inférieurs lorsque le traitement est maintenu pour une durée de 12 mois. A l'arrêt du traitement, la perte osseuse s'accélère même si les valeurs de la DMO du groupe traité restent significativement supérieures à celle du groupe placebo.<sup>144</sup>

Après plus d'un an d'évolution, le traitement par ALENDRONATE maintenu pour une durée de 24 mois, diminue la perte osseuse aux membres inférieurs et le taux des marqueurs de la résorption osseuse<sup>145</sup>. Lorsque le traitement n'est maintenu que pour une durée de 6 mois, il est sans effet sur les valeurs de la DMO aux membres inférieurs<sup>146</sup>.

#### **3.7.3.6 Zoledronate**

En phase initiale, l'administration de ZOLEDRONATE, en dose unique, diminue la perte osseuse et maintient les propriétés structurales osseuses après 6 mois au col fémoral, à la zone inter-trochantérienne et à la diaphyse fémorale. Les valeurs de la DMO et des paramètres géométriques sont maintenus 12 mois après l'arrêt du traitement en zone inter-trochantérienne et à la diaphyse fémorale, il existe un échappement thérapeutique au col fémoral.<sup>147</sup> Ces résultats ont été confirmés par un autre essai clinique prospectif<sup>148</sup>. Le traitement est bien toléré, malgré l'existence d'un syndrome pseudo grippal transitoire après traitement.

**Tableau 6 :** Récapitulatif des résultats des essais cliniques concernant l'effet thérapeutique des bisphosphonates chez les sujets blessés médullaires

AUTEUR	DESIGN	N	MOLECULE	DUREE SUIVI	TRAITEMENT	RESULTATS
MINAIRE 1981-87	PRC	21	clodronate	100 j	400 ou 1600 mg/j - 100 j	Maintien du CMO, Pas d'augmentation des marqueurs de résorption osseuse
CHAPPARD 1995	PRC	20	tiludronate	3 mois	200 ou 400 mg/j - 3 mois	Augmentation du volume osseux, Pas d'augmentation des marqueurs de résorption osseuse
PEARSON 1997	PRC	13	etidronate	30 sem	800 mg/j - 2 x 2 sem	Préservation de la DMO chez les sujets marchants
NANCE 1999	PC	24	pamidronate	12 mois	30 mg/mois - 6 mois	Diminution de la perte osseuse sauf au tibia Diminution des marqueurs de la résorption osseuse
CHEN 2001	Rétrospective	21	pamidronate	4 sem	30 mg/j/3j - 3 j	Diminution des marqueurs de la résorption osseuse
ZENDER 2004	PRC	65	alendronate	24 mois	10 mg/j - 24 mois	Stabilisation de la DMO au tibia, Diminution des marqueurs de la résorption osseuse
BAUMAN 2005	PRC - DA	11	pamidronate	24 mois	60 mg -1,2,3,6,9,12 mois	Pas de différence significative entre les groupes à partir de M12
MORAN DE BRITO 2005	PRC	19	alendronate	6 mois	10 mg/j - 6 mois	Pas de différence de la DMO entre les groupes aux membres inférieurs
MECHANICK 2006	Rétrospective	32	pamidronate	2 sem	90 mg - 1 dose	Diminution des marqueurs de la résorption osseuse à J 14
GILCHRIST 2007	PRC - DA	31	alendronate	18 mois	70 mg/sem - 12 mois	Diminution des marqueurs de la résorption osseuse Atténuation de la baisse de la DMO aux membres inférieurs
SHAPIRO 2007	PCR - DA	17	zoledronate	12 mois	4 ou 5 mg - 1 dose	Stabilise la perte osseuse à tous les sites à 6 mois
BUBBEAR 2011	PC	14	zoledronate	12 mois	4 mg - 1 dose	Diminution des marqueurs de la résorption osseuse Diminution de la perte osseuse à la hanche, au trochanter à 12 mois

P : prospectif, R : randomisé, C : contrôlé, DA : double aveugle, DMO : densité minérale osseuse.

### **3.7.4 Prise en charge rééducative**

#### ***3.7.4.1 Stimulation électrique fonctionnelle***

L'augmentation de la DMO par la stimulation électrique fonctionnelle, pratiquée en phase aiguë est contestée <sup>149-150</sup>. Lorsqu'un effet est retrouvé, il est localisé, et ne perdure pas à distance de l'arrêt des séances de stimulation électrique <sup>151-153</sup>.

En cas de lésion médullaire chronique, l'effet de la stimulation électrique fonctionnelle sur la DMO, a été montré, à condition qu'elle soit pratiquée de manière régulière <sup>154</sup>, pendant plusieurs années <sup>155</sup>. Son effet se localise alors aux sites d'insertions tendineuses des muscles stimulés <sup>156 157</sup>, il se caractérise par un gain de masse osseuse sans normalisation, l'effet n'est pas rémanent <sup>158</sup>, il pourrait être prolongé si les exercices de stimulation électrique fonctionnelle sont maintenus à une fréquence régulière <sup>159</sup>. D'autres études n'ont pas mis en évidence d'effet positif sur la DMO de la stimulation électrique fonctionnelle plusieurs années après le début de la lésion médullaire <sup>160 161 162</sup>.

#### ***3.7.4.2 Verticalisation***

La verticalisation passive en phase initiale diminue la perte osseuse aux sites trabéculaires chez le sujet blessé médullaire en comparaison à un groupe contrôle <sup>163</sup>, à condition qu'elle soit pratiquée 1 heure par jour, 5 jours par semaine durant les 2 premières années de la lésion médullaire <sup>164 165</sup>.

L'efficacité de la verticalisation sur la densité minérale osseuse plusieurs années après le début de la lésion médullaire est contestée pour certains auteurs l'effet est nul <sup>71 55 87 166</sup>, pour d'autres la verticalisation permettrait de préserver la DMO trabéculaire et totale et l'épaisseur corticale <sup>167 168</sup>.

#### ***3.7.4.3 Marche suspendue sur tapis roulant***

L'efficacité de la marche suspendue sur tapis roulant en phase aiguë de la lésion médullaire est contestée. Si une efficacité est retrouvée elle est comparable à celle de la verticalisation <sup>163</sup>. D'autres études concluent à l'absence d'efficacité sur les

marqueurs biologiques de la résorption osseuse et la DMO malgré un effet positif sur les masses musculaire <sup>169</sup>.

Après plus d'un an d'évolution, la marche suspendue sur tapis roulant, pratiquée en entraînement régulier (3 fois par semaine pendant 1 an) a un effet positif sur les masses musculaires, sans effet sur le remodelage osseux ni sur la DMO et la géométrie osseuse <sup>170 171 172</sup>.

#### **3.7.4.4 *Activité physique***

La pratique d'une activité physique régulière chez les sujets paraplégiques augmente la densité minérale osseuse aux membres supérieurs mais est sans effet sur la DMO aux membres inférieurs <sup>70 89 173 174</sup>.

#### **3.7.4.5 *Stimulation osseuse électromagnétique ou par ultra-sons***

Alors que la stimulation osseuse électromagnétique chez le sujet blessé médullaire en phase chronique est sans effet sur la DMO à 12 mois <sup>175</sup>, son effet en cas de lésion récente n'a pas été étudié.

En phase initiale, la stimulation osseuse par ultra-sons est inefficace pour prévenir la perte osseuse du sujet blessé médullaire au calcaneum. <sup>176</sup> L'efficacité de la stimulation osseuse par ultra-sons en phase chronique n'a pas été étudié.

## **4. Discussion**

### **4.1 Synthèse de la revue de la littérature et recommandations**

La perte osseuse secondaire à une lésion médullaire se différencie de l'ostéoporose post ménopausique et de l'ostéoporose d'immobilisation par de nombreuses caractéristiques. Cette perte osseuse sera responsable d'une fragilité osseuse.

La perte osseuse est précoce et intense, elle concerne les compartiments d'os spongieux et cortical des os sous-lésionnels, et résulte de l'association d'une déminéralisation à une désorganisation architecturale.

La physiopathologie est complexe associant la lésion neurologique et les modifications de la sécrétion des neuropeptides, la déafférentation sympathique, la carence en vitamine D surajoutée, les effets secondaires médicamenteux (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antiacides, héparinothérapie) et la modification des facteurs hormonaux dont la leptine. La physiopathologie n'est pas complètement élucidée.

#### **4.1.1 Diagnostic de la perte osseuse sous lésionnelle**

Le bilan phosphocalcique est perturbé<sup>34 35 36</sup> le taux des marqueurs de la résorption osseuse est augmenté<sup>31-32</sup> durant les 24 premiers mois de la lésion médullaire<sup>39</sup>.

La réalisation de l'examen de DXA chez le sujet blessé médullaire doit prendre en compte les spécificités de cette population<sup>59</sup>. Les zones d'analyse doivent inclure le genou, principal site de fracture, la mesure de la DMO doit être réalisée au fémur distal, pour une meilleur précision et reproductibilité<sup>60 73 74</sup>.

L'analyse aux membres supérieurs peut mettre en évidence une diminution de la DMO chez les sujets tétraplégiques<sup>61</sup>. Au rachis, la perte osseuse sera mise en évidence par la DXA grâce à des rayons d'incidence latérale, la perte osseuse sera alors proportionnelle à l'ancienneté de la lésion médullaire<sup>68 69</sup>. L'analyse aux membres inférieurs, mettra en évidence une diminution de la DMO statistiquement significative après un délai de 9 à 12 mois<sup>39 75</sup>. Après plusieurs années d'évolution les valeurs atteignent un nouvel état d'équilibre<sup>47 65 78</sup>. Au fémur proximal la perte osseuse est évaluée à au moins 25%, au fémur distal elle est évaluée à au moins

40%<sup>76 79</sup>. La perte osseuse aux diaphyses est lente et constante et se poursuit après plusieurs années d'évolution<sup>55 47, 75</sup>. La perte osseuse aux membres inférieurs est statistiquement liée au décubitus initial<sup>71 82</sup>, à l'ancienneté de la lésion avant deux ans d'évolution<sup>478 62 69 74 76</sup>, après deux ans d'évolution ce lien disparaît<sup>77 86 88 92</sup>.

La densitométrie ultra-sonique est utile pour prédire précocement, dès le 3<sup>ème</sup> mois, la DMO au calcaneum, les paramètres de résistance osseuse et le risque de fracture au calcaneum et au tibia<sup>85</sup>, mais sa validation, pour un usage courant, nécessite des études sur de plus grands échantillons.

L'intérêt de la p QCT est de mesurer une DMO volumétrique trabéculaire, facteur prédictif du risque de fracture aux membres inférieurs<sup>101</sup>, dont la baisse est statistiquement significative dès le 6<sup>ème</sup> mois d'évolution de la lésion médullaire<sup>95</sup>. Aux diaphyses, la perte osseuse n'est pas secondaire à une baisse de la DMO mais à un amincissement cortical par résorption endostée<sup>98 103</sup>. Cet amincissement cortical diminue la résistance osseuse à la torsion et à la flexion<sup>84</sup>. L'accessibilité à la machine est facile même pour des personnes à mobilité réduite, l'examen est fiable et peu irradiant. Peu de centres hospitaliers français sont équipés de ce type d'appareil qui est actuellement considéré comme un outil de recherche.

#### **4.1.2 Fractures chez le blessé médullaire**

Seul un tiers de la population des blessés médullaires aura une fracture<sup>78</sup>. Le délai moyen de la première fracture est de 8,9 ans<sup>90</sup>. Hormis l'ancienneté de la lésion médullaire<sup>46 78</sup>, le caractère complet de la lésion<sup>6 115</sup> et l'origine traumatique<sup>114</sup>, les facteurs de risque de fracture sont obtenus par la réalisation d'exams complémentaires biologiques, et d'imagerie (DXA, échographie, p QCT). Ces facteurs de risque sont le Z-score aux sites métaphysaires<sup>78</sup>, le taux élevé des marqueurs de la résorption osseuse, le taux d'ostéocalcine bas après plusieurs années d'évolution<sup>46</sup>, et l'altération de paramètres structuraux<sup>112</sup>.

Les événements favorisant les fractures sont des traumatismes à faible énergie<sup>116 117</sup> dont les chutes de fauteuil roulant<sup>118</sup>. La prévention des chutes est donc essentielle chez le sujet avec lésion médullaire ancienne.

Le diagnostic de fracture est retardé dans plus de 1 cas sur 3 <sup>119</sup> en raison de signes cliniques aspécifiques <sup>120 121</sup>. Dans 1 cas sur 2 la fracture est responsable de complications locales ou générales <sup>6</sup>. Les fractures constituent une cause fréquente de ré-hospitalisation dont la durée moyenne de séjour est longue <sup>5 6</sup>. Ces fractures augmentent le coût de la prise en charge <sup>177</sup>.

L'objectif du traitement des fractures est de préserver le statut fonctionnel <sup>129 130</sup>. En fonction de la localisation de la fracture et du statut fonctionnel du sujet peuvent être proposés des traitements chirurgicaux (réduction sanglante et fixation) <sup>131</sup> ou orthopédique (réduction et contention par attelle rembourrées) <sup>125</sup>.

La prévention du risque de fracture n'a pas été étudiée dans la littérature, mais nombreuses sont les études sur la prévention de la perte osseuse sous lésionnelle.

#### **4.1.3 Prise en charge de la perte osseuse sous lésionnelle**

La carence en vitamine D, fréquente chez le sujet blessé médullaire quelle que soit la durée d'évolution, sous la dépendance de l'exposition solaire, accélère le processus de remodelage osseux <sup>41 43 178</sup>. La supplémentation en vitamine D et calcium est bien tolérée dans cette population et diminue le remodelage osseux <sup>133 134-135</sup>.

On peut recommander sans risque, la supplémentation vitamino-calcique chez les sujets blessés médullaires.

En phase initiale d'une lésion médullaire, l'administration de bisphosphonates diminue la résorption osseuse <sup>137 138 142 143 144</sup> et permet de maintenir la densité minérale osseuse <sup>137 138 139 140 141</sup>. Si le traitement est maintenu pour une durée inférieure à 12 mois, on observe un échappement thérapeutique à l'arrêt du traitement <sup>147</sup>. L'effet thérapeutique sur la DMO au-delà de 12 mois n'a pas été étudié <sup>147</sup>. Pour les lésions médullaires évoluant depuis plus de 1 an, le traitement maintenu pour une durée minimale de 24 mois, permet de diminuer la résorption osseuse et d'augmenter la DMO sans la normaliser <sup>145 146</sup>. On ne connaît pas l'effet des bisphosphonates sur la prévention du risque de fracture. Actuellement les arguments pour recommander l'usage des bisphosphonates en phase initiale ou

secondaire d'une lésion médullaire sont insuffisants. Des essais cliniques supplémentaires sont nécessaires.

Sur le plan rééducatif, seule la verticalisation passive pratiquée précocement, régulièrement, pendant une durée de plus de 2 ans, permet de diminuer la perte osseuse <sup>163 164 165</sup> sans l'annuler, elle ne peut pas être recommandée seule en prévention de la perte osseuse sous lésionnelle.

Concernant les autres techniques rééducatives, les études ont montré soit un effet localisé, cas de la stimulation électrique fonctionnelle <sup>151, 179</sup>, soit un effet contesté, cas de la verticalisation pour les lésions médullaires anciennes <sup>48</sup>, soit aucun effet, cas de l'activité physique <sup>173 174</sup>.

Il n'existe pas d'argument actuellement pour recommander ces techniques rééducatives en prévention de la perte osseuse sous lésionnelle.

## **4.2 Proposition d'un essai clinique prospectif**

### **4.2.1 Objectifs de la recherche et critères de jugement**

#### ***4.2.1.1 Objectif et critère de jugement principal***

L'objectif de notre étude est de déterminer l'efficacité de l'acide zolédronique pour prévenir la déminéralisation osseuse au fémur distal, à 36 mois de l'apparition d'une lésion médullaire stable.

Le critère de jugement principal est la densité minérale osseuse (DMO) mesurée au fémur distal à M36 de la survenue de la lésion médullaire. Le choix du site de mesure s'appuie sur les constatations de la littérature. Le fémur distal constitue le premier site de fracture chez les sujets blessés médullaires. La mesure de la DMO au fémur distal est prédictive du risque de fracture. On estime qu'une variation de mesure supérieure à trois fois la précision est significative. Ainsi une mesure supérieure à 0,15g/cm<sup>2</sup> entre deux examens est significative.

Le critère de jugement principal est un critère de substitution prédictif de la réponse clinique. Le protocole de mesure qui sera utilisé a été décrit dans la littérature<sup>74 73 60</sup>.

#### ***4.2.1.2 Objectifs et critères de jugement secondaires***

- Objectifs secondaires cliniques:
  - déterminer l'efficacité de l'acide zolédronique pour prévenir la survenue de fractures aux membres inférieurs dans les trois premières années d'évolution d'une lésion médullaire et pour modifier la qualité de vie (indicateur de santé perceptuelle de Nottingham)
  - apprécier la tolérance du traitement par acide zolédronique.
- Objectifs secondaires biologiques  
Etudier l'effet de l'acide zolédronique sur :
  - le taux sanguin des marqueurs du métabolisme phosphocalcique : Calcémie, Phosphorémie, Calciurie, Phosphaturie

- le taux sanguin des marqueurs de remodelage osseux : fragments des télopeptides du collagène (b CTX), propeptide N terminal du collagène de type I (PINP), phosphatases alcalines Osseuses (PAO)

- Objectifs secondaires densitométriques

Etudier l'effet de l'acide zolédronique sur :

- la densité minérale osseuse au fémur distal
- la densité minérale osseuse au tibia proximal
- la densité minérale osseuse au fémur proximal
- la densité minérale osseuse au radius, rachis lombaire, corps total

- Objectifs secondaires tomographiques

Etudier l'effet de l'acide zolédronique sur :

- la densité minérale osseuse volumétrique totale, trabéculaire, corticale, au tibia distal
- l'épaisseur du mur cortical au tibia distal
- les index de résistance osseuse mesurés au tibia distal (Stress Strain Index)

#### **4.2.1.3 Associations statistiquement significatives**

On recherchera l'existence d'association statistiquement significative entre la densité minérale osseuse au fémur distal à 36 mois et le caractère complet de la lésion, la durée de décubitus initial, la durée de verticalisation hebdomadaire, l'indice de masse corporelle (IMC), la présence d'une spasticité significative (Ashworth  $\geq 2$  et échelle de Penn  $\geq 3$ ), le taux des marqueurs de remodelage osseux, la survenue de fracture au genou dans les trois premières années de la lésion médullaire.

#### **4.2.2 Etudes ancillaires**

##### **4.2.2.1 Etude des marqueurs de la résorption osseuse**

Pour tous les sujets inclus dans l'étude principale, une étude biologique complémentaire sera réalisée dans le but d'approfondir les connaissances sur la

physiopathologie de la déminéralisation osseuse sous-lésionnelle du sujet blessé médullaire.

Les dosages seront réalisés à partir des prélèvements sanguins recueillis lors de l'étude principale.

Les marqueurs étudiés seront :

- la cathepsine K, protéase impliquée dans le remodelage et la résorption osseuse
- la Phosphatase Acide Plasmatique Résistante à l'Acide Tartrique (TRAP), métallo-enzyme impliquée dans le remodelage et la résorption osseuse.
- la Farnesyl Pyrophosphate Synthétase (FPPS). L'effet anti-résorptif de l'acide zolédronique résulte de l'inhibition de la FPPS dans les ostéoclastes.
- La sérotonine sérique
- La leptine sérique

#### **4.2.2.2 Constitution d'une bio collection**

A partir des échantillons de sang recueillis pour chaque sujet participant à l'étude, une bio-collection sera constituée. Conservés pendant toute la durée de l'étude principale ils pourront être utilisés si des dosages complémentaires sont nécessaires.

#### **4.2.2.3 Etude de suivi complémentaire**

Afin d'évaluer l'impact de l'administration précoce et répétée de l'acide zolédronique dans les deux premières années de la lésion médullaire, sur la réduction du risque de fracture et la qualité de vie, une étude de suivi complémentaire sera réalisée. Le critère d'évaluation principal de cette étude ancillaire sera la survenue de fracture, critère objectif, dont la levée de l'insu ne peut pas modifier la survenue.

Il s'agit du suivi d'une cohorte en ouvert, proposé à l'ensemble des sujets inclus dans l'étude principale, débuté dès la fin de l'essai clinique durant 6 années.

Ce suivi sera réalisé en parallèle du suivi clinique habituel des sujets blessés médullaires, il s'agit d'un recueil annuel, par réponse à un questionnaire concernant les épisodes de fractures et l'évaluation de la qualité de vie (indicateur de santé perceptuelle de Nottingham).

A partir du recueil de ces données on calculera l'incidence des fractures avec comparaison entre le groupe traité et le groupe placebo, on recherchera des associations statistiquement significatives entre la survenue de fracture et les caractéristiques cliniques à l'inclusion, la densité minérale osseuse à 36 mois, la qualité de vie, les paramètres architecturaux et les indices de résistance osseuse mesurés par p QCT.

#### **4.2.2.4 Etude médico-économique**

Par une étude médico-économique, l'on souhaite évaluer l'impact médico-économique de l'administration d'acide zolédronique chez les blessés médullaires dès la phase initiale de la lésion médullaire. Ces coûts seront évalués de façon prospective, tout au long de l'étude principale et durant l'étude complémentaire de suivi. L'analyse des données sera réalisée par une équipe qualifiée en économie de la santé.

### **4.2.3 Description de la population étudiée**

#### **4.2.3.1 Critères d'inclusion**

Pour être inclus dans l'étude, le patient devra respecter les critères d'inclusion suivant :

- être hospitalisé dans l'un des 9 centres investigateurs
- avoir une lésion médullaire évoluant depuis moins de 12 semaines, de niveau lésionnel C5-L2, de grade AIS initial A à D, dont l'étiologie ne sera pas évolutive
- être âgé de 18 à 45 ans quelque soit le sexe
- avoir un bon état bucco-dentaire, avoir reçu une supplémentation en vitamine D (cf § 4.2.1.4)
- ne pas avoir de contre-indication à l'acide zolédronique, être capable de subir un examen de DXA
- être exempt des critères d'exclusion et pouvoir donner son consentement éclairé

#### **4.2.3.2 Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion de l'étude pour les patients sont :

- tous les critères d'inclusion ne sont pas réunis
- en cas de sexe féminin, être enceinte ou allaitante ou ménopausée ou exprimer un désir de grossesse
- avoir un antécédent d'ostéoporose, une mauvaise hygiène buccodentaire, une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min,
- avoir reçu un traitement par corticothérapie au long cours récent dans l'année qui précède l'inclusion (> 7,5 mg/jour pendant 3 mois ou plus), ou avoir reçu un traitement par bisphosphonate, ralenate de strontium, raloxifène ou calcitonine
- recevoir un traitement au moment de l'étude composé d'analogues de la LHRH, d'antiaromatases, d'antiandrogènes, de lithium
- avoir une motivation insuffisante de la part du sujet pour participer à l'étude
- avoir un projet de changement du lieu de résidence pouvant conduire à un éloignement géographique du centre de suivi.

#### **4.2.3.3 Calcul du nombre de sujets nécessaires**

Le calcul du nombre de sujet nécessaire à été réalisé d'après les données de la littérature<sup>141 147</sup>.

Pour être capable de mettre en évidence une différence ( $\Delta$ ) d'évolution de la DMO de 0,15g/cm<sup>2</sup> entre les deux bras, avec un écart-type ( $\sigma$ ) estimé à 0,20g/cm<sup>2</sup>, un risque de première espèce égal à 5% et une puissance ( $1 - \beta$ ) égale à 90%, le nombre de sujets nécessaire dans chaque bras est donné par la formule suivante :  $N = C_{20\%} * 2 * \sigma^2 / \Delta^2$ .

$N = 37,3$  sujets. Le nombre total de sujets à inclure dans l'étude est donc égal à 75 sujets.

Nous proposons d'inclure 100 sujets dans l'étude pour tenir compte du risque de perdus de vue inhérent à la durée de suivi.

#### **4.2.3.4 Modalités de recrutement**

Les sujets souffrant d'une lésion médullaire, hospitalisés dans les services de soins aigus partenaires des 9 centres de rééducation participant à l'étude, rencontreront dès les premières semaines d'hospitalisation un médecin de médecine physique et de réadaptation lors de visites organisées en collaboration avec les services de soins primaires. Ceux dont la lésion médullaire datera de moins de douze semaines, et répondant aux critères d'inclusion se verront proposer de participer à l'étude.

#### **4.2.4 Médicaments expérimentaux**

##### **4.2.4.1 Identification du traitement étudié**

Le traitement utilisé sera l'acide zolédronique, ACLASTA®. La dose de 5mg en solution de 100ml s'administre en perfusion intraveineuse à vitesse constante sur une durée de plus 15 minutes.

##### **4.2.4.2 Comparateur**

Pour comparateur, du sérum physiologique stérile à usage intraveineux en quantité de 100 ml sera administré selon les mêmes modalités que l'ACLASTA®,

##### **4.2.4.3 Autres médicaments du protocole**

Une supplémentation en vitamine D, par cholécalciférol sera administrée en phase de pré-inclusion par voie orale en fonction du taux sanguin de vitamine D. En cas de carence (taux inférieur à 10ng/ml) une ampoule de 100 000 UI sera administrée tous les 15 jours pendant 8 semaines ; En cas d'insuffisance pour un taux entre 10 et 20ng/ml ou entre 20 et 30ng/ml une ampoule de 100 000 UI sera administrée tous les 15 jours pendant respectivement 6 ou 4 semaines ; en cas de taux normal une ampoule de cholécalciférol 100 000UI sera administrée.

La supplémentation en vitamine D sera maintenu, pour tous les sujets, pendant toute la durée de l'étude, à raison d'une ampoule de Cholécalciférol 100 000 UI tous les trois mois.

En cas de syndrome pseudo-grippal à la suite de la perfusion, du paracétamol à la dose de 1 gramme sera administré.

A la suite de la perfusion d'acide zolédronique, en cas d'hypocalcémie symptomatique ou asymptomatique avec un taux inférieur à 1,75 mmol/l, du gluconate de calcium sera administré par voie intraveineuse jusqu'à correction de la calcémie. Si l'hypocalcémie est entre 1,75 et 2,1 mmol/l on administrera du carbonate de calcium jusqu'à normalisation de la calcémie.

En cas d'apport calcique inférieur à 1g par jour, à partir du 12<sup>ème</sup> mois après lésion médullaire, une supplémentation en carbonate de calcium sera administré.

## **4.2.5 Méthodologie de la recherche**

### **4.2.5.1 *Plan expérimental***

Il s'agit d'une étude médicament de phase III, prospective, randomisée, contrôlée, en double aveugle, en groupe parallèle, multi-centrique.

### **4.2.5.2 *Déroulement de l'étude***

#### **4.2.5.2.1 Pré-inclusion**

Dans les 4 premières semaines d'évolution de la lésion médullaire, après information claire, loyale, et appropriée sur les objectifs, bénéfices, risques, contraintes, modalités de l'étude un consentement de pré-inclusion sera recueilli. Il sera réalisée une consultation dentaire pour vérifier l'état bucco-dentaire autorisant l'administration de l'acide zolédronique, et un dosage de vitamine D pour décider d'une supplémentation éventuelle adaptée (cf § 4.2.1.4).

#### **4.2.5.2.2 Inclusion**

Après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, un consentement éclairé sera recueilli. Par l'interrogatoire, on recueillera les caractéristiques des sujets (démographie, statut fonctionnel, caractéristiques de la lésion médullaire, habitus –

tabac, alcool, consommation calcique-). Les sujets répondront au questionnaire de qualité de vie (indicateur de santé perceptuelle de Nottingham).

L'examen physique permettra de notifier les caractères anthropométriques (poids, taille, IMC), le niveau lésionnel et le grade AIS, la spasticité (score d'Ashworth et de Penn aux membres inférieurs).

On réalisera une ECG de repos.

#### 4.2.5.2.3 Examens cliniques de suivi

Les examens cliniques de suivi seront réalisés au 6<sup>ème</sup> mois, 12<sup>ème</sup> mois, 24<sup>ème</sup> mois et 36<sup>ème</sup> mois de la survenue de la lésion médullaire en hospitalisation de jour.

On recueillera : les événements intercurrents notables, le statut fonctionnel récent, les épisodes de fracture éventuels, la pratique de la verticalisation et sa fréquence, les caractéristiques nutritionnelles (consommation calcique, éthylique, tabagique), les réponses à l'indicateur de santé perceptuelle de Nottingham, le poids, la taille, l'IMC, le niveau lésionnel et le grade AIS, la spasticité.

#### 4.2.5.2.4 Examens biologiques

Les prélèvements biologiques seront réalisés lors de la visite d'inclusion et lors des visites de suivi à M6, M12, M24, M36 après la survenue de la lésion médullaire.

Les examens de biochimie standard prévus comprennent la calcémie ionisée, la phosphorémie, la magnésémie, la créatininémie, la parathormone, la 25OHD, la calciurie, la phosphaturie, la créatininurie, le test de grossesse en cas de doute clinique.

Les examens de biochimie spécialisée seront le dosage des phosphatases alcalines osseuses (PAO), b CTX sériques, du propeptide N terminal du procollagène de type 1 (PINP).

Dans le cadre d'une étude ancillaire sera réalisé le dosage de la cathepsine K, phosphatase acide plasmatique résistante à l'acide tartrique (TRAP), Farnesyl pyrophosphate synthetase (FPPS), leptine sérique, sérotonine sérique. A chaque prélèvement (inclusion, M6, M12, M24, M36), 4 tubes supplémentaires seront prélevés pour conservation.

#### 4.2.5.2.5 Examen de radiologie standard

Des radiographies du rachis, bassin de face et genoux de face seront réalisées avant à l'inclusion puis à M12, M24, M36, afin de faciliter l'interprétation des examens de densitométrie osseuse.

#### 4.2.5.2.6 Examen de densitométrie osseuse

Les mesures de la densité minérale osseuse, seront réalisées avec un appareil de DXA de la marque GE type Lunar Prodigy. Les mesures seront réalisées à inclusion puis à M6, M12, M24, M36 après la survenue de la lésion médullaire. Chaque mesure sera accompagnée d'un coefficient de variation et d'une dérivée standard. Des contrôles de la qualité seront effectués régulièrement pour chaque appareil de DXA. Le calibrage sera réalisé grâce à un fantôme fourni par le constructeur.

Un manuel illustré sera distribué à tous les centres investigateurs, détaillant les techniques de mesure de la DMO par DXA au genou. Le positionnement sur table devra être optimal en s'aidant éventuellement de support. Le sujet sera aidé pour son transfert, et sera positionné de façon confortable. La durée totale de l'examen ne devra pas dépasser 45 minutes. La mesure de la densité minérale osseuse au fémur distal sera réalisée en premier. Pour les membres inférieurs et supérieurs, les mesures seront faites du côté non dominant, sauf en cas d'antécédent de fracture ou en cas d'artefact.

Pour la mesure de la DMO au fémur distal, le membre inférieur sera positionné en rotation neutre (rotules au zénith), hanches et genoux en extension. La longueur fémorale sera mesurée de la partie la plus proximale du grand trochanter à la partie la plus distale du condyle fémoral latéral. Les régions d'intérêt (ROI) seront ensuite sélectionnées au sein de la zone globale. La ROI fémorale distale s'étendra entre les coupes à 13% et 20% de la longueur fémorale. La zone globale verticale s'étendra entre les coupes proximale de la ROI fémorale et distale de la ROI tibiale avec une marge d'un pixel au dessus et en dessous. La zone globale horizontale sera étroite, on exclura les pixels vides d'air. Le logiciel d'analyse sera initialisé. Une correction manuelle exclura les pixels inclus par erreur. La ligne de démarcation sera placée

sur le pixel le plus dense. Les tissus mous identifiés comme osseux à tort et la fibula seront effacés.

Pour le tibia proximal, le membre inférieur sera positionné en extension de hanche et de genou, en rotation neutre. La ROI tibiale s'étendra à la partie proximale du point de contact entre la fibula et le tibia, la hauteur de la ROI sera égale à celle du fémur distal.

Pour le fémur proximal, le membre inférieur sera positionné en extension de hanche et de genou, en rotation interne de 20°. Les ROI seront positionnées au trochanter, col fémoral, zone inter-trochantérienne et hanche totale.

Pour le rachis lombaire, le sujet sera positionné en décubitus dorsal, hanche et genou en flexion, pour diminuer la lordose lombaire. La ROI sera positionnée de la vertèbre lombaire 1 à 4 sauf en cas de matériel d'ostéosynthèse ou de lésion dégénérative.

Pour le radius distal, la ROI sera positionnée à l'épiphyse radiale distale.

Au corps total, on réalisera des mesures permettant l'acquisition de la DMO au corps total et l'estimation de la proportion de masse maigre et de masse grasse.

Toutes les données et toutes les acquisitions de DXA de chaque patient inclus seront transmises anonymisées sous format numérique, à un comité de relecture indépendant constitué par deux experts. Chaque examen sera réinterprété, les ROI seront vérifiées. Pour un même patient, à chaque examen successif les ROI seront positionnées selon les mêmes repères.

#### 4.2.5.2.7 Critères tomographiques

Les mesures seront réalisées par un appareil de tomographie quantitative périphérique du type X-TREM CT de la marque Scanco.

Ces mesures seront réalisées à M36 de la survenue de la lésion médullaire. Le site osseux mesuré sera le tibia distal. La cheville sera positionnée en flexion dorsale à 90° sans déviation frontale, en s'aidant éventuellement d'une attelle radio transparente de série. Les mesures métaphysaires seront réalisées à 4% de la longueur tibiale, les mesures diaphysaires à 38% de la longueur tibiale. A la métaphyse, la technique dite de la pelure (les 45% d'os les plus proches du périoste seront exclus de l'analyse) permettra d'obtenir la DMO volumétrique trabéculaire. A la diaphyse, on mesurera la DMO volumétrique corticale, la surface de section

transversale corticale et le Stress Strain Index, qui apprécie la résistance osseuse. Cet examen sera réalisé dans l'un des laboratoires Inserm partenaires. Le choix du laboratoire sera fonction du domicile du patient. L'analyse des données sera centralisée, réacheminées sur support numérique au laboratoire Inserm U658.

#### 4.2.5.2.8 Dispensation du traitement

La dispensation du verum ou du placebo sera allouée à la suite d'une randomisation. La séquence d'allocation ne sera ni connue du médecin investigateur ni du patient. Le double aveugle sera maintenu pendant toute la durée de l'étude. La dispensation du traitement sera précédée d'une supplémentation en vitamine D.

La première administration sera réalisée entre la 8<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine après la survenue de la lésion médullaire, les deux perfusions suivantes auront lieu à 12 et 24 mois de la survenue de la lésion médullaire.

### 4.2.6 Evaluation de la sécurité

#### 4.2.6.1 *Effets indésirables*

Un effet indésirable doit être suspecté pour tout événement indésirable pour lequel un lien de causalité, quelque soit son importance peut être envisagé soit avec le traitement à l'étude soit avec le comparateur ou le protocole.

Les effets indésirables attendus sont l'hypocalcémie (qui peut survenir dans les premiers jours qui suivent la perfusion), la fibrillation auriculaire (qui peut survenir dans l'année suivant l'administration), l'hypertension artérielle (qui peut survenir durant ou dans les suites immédiates de la perfusion), l'allergie à la substance, l'ostéonécrose de la mâchoire (qui peut survenir en cas de facteurs de risque associés -néoplasie, chimiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccodentaire-).

Un événement indésirable grave inattendu (EIG I) est un événement dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations du résumé des caractéristiques du produit le plus récent.

#### **4.2.6.2 Procédures en vue de la notification et de l'enregistrement des effets indésirables**

Tout EIG nécessite le remplissage d'un feuillet de déclaration d'EIG qu'il soit attendu ou non attendu. L'EIG doit être rapporté immédiatement (dans les 24 heures qui suivent sa mise en évidence par l'investigateur) au promoteur par fax. Les EIG Attendus seront enregistrés et conservés par le promoteur pour faire l'objet d'une déclaration via le rapport annuel de sécurité. Les effets indésirables graves inattendus feront l'objet d'une déclaration dans les 7 à 15 jours suivant leur prise de connaissance par le promoteur auprès des autorités compétentes. La période de suivi des patients en cas d'effets indésirables graves sera de 1 an après la fin de l'étude.

Un rapport de sécurité sera réalisé annuellement à la date anniversaire de l'autorisation d'essai clinique (AEC). Il se composera de trois parties : rapport sur la sécurité des patients, « line-listing » des EIG et tableau récapitulatif global.

Un comité de surveillance indépendant sera constitué. Il sera composé de 3 personnes compétentes, un médecin neurochirurgien connaissant la pathologie, un méthodologiste et un rhumato-pharmacologue connaissant les bisphosphonates.

#### **4.2.7 Considérations éthiques**

Après information claire et juste un consentement éclairé et écrit sera recueilli avant pré-inclusion et inclusion.

Le projet d'étude sera soumis à l'autorisation préalable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP). Le présent protocole fera l'objet d'une demande d'autorisation auprès de l'Afssaps.

Les personnes participant à cette étude seront inscrites dans le fichier national des personnes se prêtant aux recherches biomédicales. Les personnes participant à cette recherche ne pourront pas participer simultanément à une autre recherche. La période d'exclusion pour participer à une autre étude est de 6 mois.

## 5. Conclusion

De cette analyse qualitative de la littérature on peut conclure :

La DXA qui permet de mesurer la DMO est le principal outil diagnostique de la perte osseuse sous lésionnelle. Les mesures au poignet sont à réserver aux sujets tétraplégiques, les mesures au rachis doivent être obtenues par des rayons d'incidence latérale, des mesures doivent être réalisées au fémur distal. La perte osseuse est significative après 9 à 12 mois d'évolution, elle se poursuit jusqu'au nouvel état d'équilibre.

La densitométrie ultra-sonique et la tomographie quantitative périphérique permettent d'analyser la structure osseuse, des études complémentaires sont nécessaires pour valider leur usage en pratique courante dans cette population.

Les sujets blessés médullaires ayant un taux des marqueurs de la résorption osseuse élevé au-delà de 24 mois d'évolution seraient plus à risque de fracture.

Chez le sujet blessé médullaire, la supplémentation vitamino-calcique est bien tolérée et diminue le remodelage osseux, le dépistage de la carence en vitamine D devrait être généralisé dans cette population.

Il est nécessaire de réaliser des essais cliniques supplémentaires concernant l'intérêt de l'administration des bisphosphonates chez le blessé médullaire en cas de lésion récente ou chronique.

Parmi les techniques rééducatives, seule la verticalisation précoce, régulière et prolongée peut être prescrite en prévention de la perte osseuse sous lésionnelle.

Les chutes, principaux événements favorisant des fractures doivent être prévenues chez les sujets blessés médullaires. Le diagnostic clinique de fracture doit être amélioré.

La réalisation d'un essai clinique selon le protocole détaillé dans ce document permettra de déterminer l'efficacité de l'administration précoce et répétée de l'acide zolédronique en cas de lésion médullaire récente sur la perte osseuse sous lésionnelle, la désorganisation architecturale et le risque de fracture.

# Annexe 1

## CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES LESIONS MEDULLAIRES

Patient Name \_\_\_\_\_  
 Examiner Name \_\_\_\_\_ Date/Time of Exam \_\_\_\_\_



### STANDARD NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY



#### MOTOR

KEY MUSCLES (scoring on reverse side)

	R	L	
C5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Elbow flexors
C6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wrist extensors
C7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Elbow extensors
C8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Finger flexors (distal phalanx of middle finger)
T1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Finger abductors (little finger)
<b>UPPER LIMB TOTAL</b>			
(MAXIMUM)	<input type="checkbox"/>	+ <input type="checkbox"/>	= <input type="checkbox"/>
	(25)	(25)	(50)

Comments:

L2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hip flexors
L3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Knee extensors
L4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ankle dorsiflexors
L5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Long toe extensors
S1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ankle plantar flexors

Voluntary anal contraction (Yes/No)

**LOWER LIMB TOTAL**

(MAXIMUM)  +  =

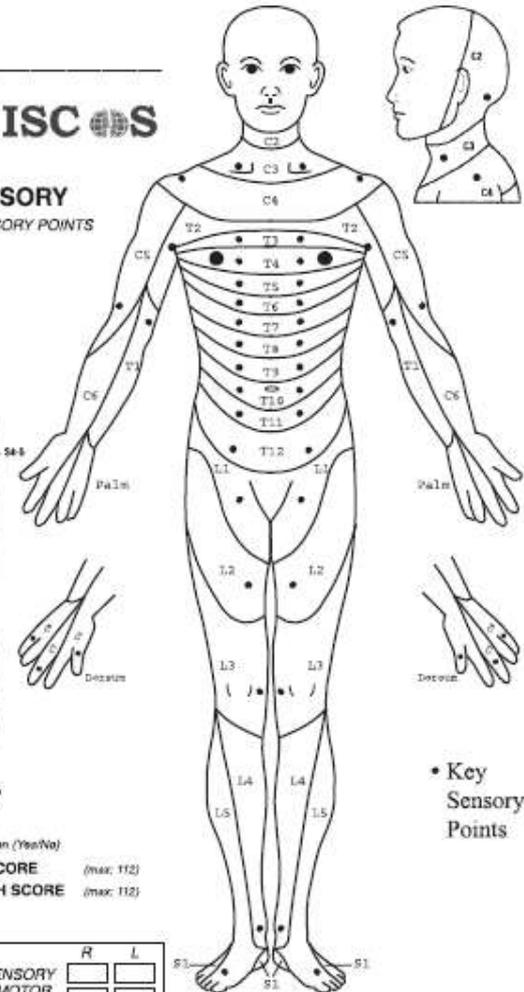
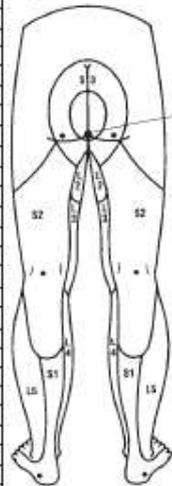
(25) (25) (50)

#### SENSORY

KEY SENSORY POINTS

	LIGHT TOUCH		PIN PRICK	
	R	L	R	L
C2				
C3				
C4				
C5				
C6				
C7				
C8				
T1				
T2				
T3				
T4				
T5				
T6				
T7				
T8				
T9				
T10				
T11				
T12				
L1				
L2				
L3				
L4				
L5				
S1				
S2				
S3				
S4-S5				

0 = absent  
 1 = impaired  
 2 = normal  
 NT = not testable



• Key Sensory Points

<b>NEUROLOGICAL LEVEL</b> <small>The most caudal segment with normal function</small>	SENSORY	R	L	<b>COMPLETE OR INCOMPLETE?</b> <small>Incomplete - Any sensory or motor function in S4-S5</small>	<input type="checkbox"/>	<b>ZONE OF PARTIAL PRESERVATION</b> <small>Caudal extent of partially preserved segments</small>	R	L
	MOTOR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ASIA IMPAIRMENT SCALE</b>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		

## Annexe 2

### INDICATEUR DE SANTE PERCEPTUELLE DE NOTTINGHAM

#### **INDICATEUR DE SANTE PERCEPTUELLE DE NOTTINGHAM :**

La liste ci-dessous évoque quelques problèmes rencontrés dans la vie quotidienne. Cochez d'une croix la réponse OUI ou NON selon votre état actuel. Si vous hésitez, cochez ce qui correspond le mieux à votre état aujourd'hui. Certaines questions ne s'appliquent peut-être pas à vous, mais répondez-y quand même. **MERCI.**

AFFIRMATION	OUI	NON
1 – Je me sens tout le temps fatigué(e)		
2 – J'ai des douleurs la nuit		
3 – Je suis de plus en plus découragé(e)		
4 – J'ai des douleurs insupportables		
5 – Je prends des médicaments pour dormir		
6 – Je me rends compte que plus rien ne me fait plaisir		
7 – Je me sens nerveux(se), tendu(e)		
8 – J'ai des douleurs quand je change de position		
9 – Je me sens seul(e)		
10 – Pour marcher, je suis limité(e) à l'intérieur (de mon domicile, du bâtiment, etc.)		
11 – J'ai des difficultés à me pencher en avant (pour lacer mes chaussures ou ramasser un objet par exemple)		
12 – Tout me demande un effort		
13 – Je me réveille très tôt le matin et j'ai du mal à me rendormir		
14 – Je suis totalement incapable de marcher		
15 – J'ai des difficultés à rentrer en contact avec les autres		
16 – Je trouve que les journées sont interminables		
17 – J'ai du mal à monter ou à descendre les escaliers ou les marches		
18 – J'ai du mal à tendre le bras (pour attraper les objets)		
19 – Je souffre quand je marche		
20 – Je me mets facilement en colère ces temps-ci		
21 – J'ai l'impression de n'avoir personne de proche à qui parler		
22 – Je reste éveillé(e) une grande partie de la nuit		
23 – J'ai du mal à faire face aux événements		
24 – J'ai des douleurs quand je suis debout		
25 – J'ai des difficultés à m'habiller ou à me déshabiller		
26 – Je me fatigue vite		
27 – J'ai des difficultés à rester longtemps debout		
28 – J'ai des douleurs en permanence		
29 – Je mets beaucoup de temps à m'endormir		
30 – J'ai l'impression d'être une charge pour les autres		
31 – J'ai des soucis qui m'empêchent de dormir		
32 – Je trouve que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue		
33 – Je dors mal la nuit		
34 – J'ai des difficultés à m'entendre avec les autres		
35 – J'ai besoin d'aide pour marcher dehors (une canne, quelqu'un pour me soutenir, etc.)		
36 – J'ai des douleurs en montant ou en descendant les escaliers ou les marches		
37 – Je me réveille déprimé(e) le matin		
38 – Je souffre quand je suis assis(e)		

Votre sexe : Masculin  Féminin   
 Votre âge : \_\_\_\_\_ ans

***MERCI***

## Bibliographie

1. Maynard FM, Bracken MB, Creasey G, et al. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association. *Spinal Cord* 1997 35:266-74.
2. Albert T, Ravaud JF, group. T. Rehabilitation of spinal cord injury in France: a nationwide multicentre study of incidence and regional disparities. *Spinal Cord* 2005;43:357-65.
3. Girard R, Boisson D, Depassio J, Boucand MH, Eyssette M. The female paraplegic: a statistical survey. *Spinal Cord* 1983;21:149-53.
4. Savic G, Short DJ, Weitzenkamp D, Charlifue S, Gardner BP. Hospital readmissions in people with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2000;38:371-77.
5. Klotz R, Joseph PA, Ravaud JF, Wiart L, Barat M, Group TT. The Tetrafigap Survey on the long-term outcome of tetraplegic spinal cord injured persons: Part III. Medical complications and associated factors. *Spinal Cord* 2002;40:457-67.
6. Morse L, Battaglino R, Stolzmann K, et al. Osteoporotic fractures and hospitalization risk in chronic spinal cord injury *Osteoporosis Int* 2009;20:385-92.
7. Cardenas DD, Hoffman JM, Kirshblum S, McKinley W. Etiology and Incidence of Rehospitalization After Traumatic Spinal Cord Injury: A Multicenter Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:1757-63.
8. Middleton JW, Lim K, Taylor L, Soden R, Rutkowski S. Patterns of morbidity and rehospitalisation following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2004;42:359-67.
9. Jaglal SB, Munce SEP, Guilcher SJ, et al. Health system factors associated with rehospitalizations after traumatic spinal cord injury: a population-based study. *Spinal Cord* 2009;47:604-9
10. Abramson AS. Bone disturbances in injuries to the spinal cord and cauda equina (paraplegia). *J Bone Joint Surg Am* 1948;30A:982-7.
11. Bergmann P, Heilporn A, Schoutens A, Paternot J, Tricot A. Longitudinal study of calcium and bone metabolism in paraplegic patients. *Paraplegia* 1977;15:147-59.
12. Griffiths HJ, Bushueff B, Zimmerman RE. Investigation of the loss of bone mineral in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1976;14:207-12.
13. Chantraine A. Actual concept of osteoporosis in paraplegia. *Paraplegia* 1978;16:51-8
14. Chantraine A, Van Ouwenaller C, Hachen HJ, Schinas P. Intra-medullary pressure and intra-osseous phlebography in paraplegia. *Paraplegia* 1979;17:391-9.
15. Morse LR, Giangregorio L, Battaglino RA, et al. VA-based survey of osteoporosis management in spinal cord injury. *PM R* 2009;1:240-4.
16. Phaner V, Charmetant C, Condemine A, et al. Ostéoporose du blessé médullaire. Dépistage et traitement. Résultats d'une enquête sur les pratiques des médecins de MPR en France. Propositions de conduite à tenir vis-à-vis du dépistage et du traitement. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2010;53:615-20.
17. Khong S, Savic G, Gardner BP, Ashworth F. Hormone replacement therapy in women with spinal cord injury a survey with literature review. *Spinal Cord* 2005;43:67-73.
18. Minematsu A, Yoshimura O, Maejima H, Miyamoto T. Change of bone mechanical strength in rats after spinal cord injury over a short term. *Hiroshima J Med Sci* 2003;52:21-5.
19. Picard S, Lapointe NP, Brown JP, Guertin PA. Histomorphometric and densitometric changes in the femora of spinal cord transected mice. *Anat Rec (Hoboken)* 2008;291:303-7.
20. Ding WG, Jiang SD, Zhang YH, Jiang LS, Dai LY. Bone loss and impaired fracture healing in spinal cord injured mice. *Osteoporos Int* 2011;22:507-15.

21. Jiang SD, Jiang LS, Dai LY. Changes in bone mass, bone structure, bone biomechanical properties, and bone metabolism after spinal cord injury: a 6-month longitudinal study in growing rats. *Calcif Tissue Int* 2007;80:167-75.
22. Jiang SD, Jiang LS, Dai LY. Effects of spinal cord injury on osteoblastogenesis, osteoclastogenesis and gene expression profiling in osteoblasts in young rats. *Osteoporos Int* 2007;18:339-49.
23. Liu D, Zhao CQ, Li H, Jiang SD, Jiang LS, Dai LY. Effects of spinal cord injury and hindlimb immobilization on sublesional and supralesional bones in young growing rats. *Bone* 2008;43:119-25.
24. Sugawara H, Linsenmeyer TA, Beam H, Parsons JR. Mechanical properties of bone in a paraplegic rat model. *J Spinal Cord Med* 1998;21:302-8.
25. Morse L, Teng YD, Pham L, et al. Spinal cord injury causes rapid osteoclastic resorption and growth plate abnormalities in growing rats (SCI-induced bone loss in growing rats). *Osteoporos Int* 2008;19:645-52.
26. Shen J, Fan L, Yang J, Shen AG, Hu JM. A longitudinal Raman microspectroscopic study of osteoporosis induced by spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2010;21:81-7.
27. Demulder A, Guns M, Ismail A, Wilmet E, Fondu P, Bergmann P. Increased osteoclast-like cells formation in long-term bone marrow cultures from patients with a spinal cord injury. *Calcif Tissue Int* 1998;63:396-400.
28. Hamrick M, Ferrari S. Leptin and the sympathetic connection of fat to bone. *Osteoporosis Int* 2008;19:905-12.
29. Lee T, Shapiro T, Bell D. Biomechanical properties of human tibias in long-term spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 1997;34:295-302.
30. Liu D, Li H, Zhao CQ, Jiang LS, Dai LY. Changes of substance P-immunoreactive nerve fiber innervation density in the sublesional bones in young growing rats at an early stage after spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2008;19:559-69.
31. Minaire P, Meunier P, Berard E, Girard R, Bourret J. [Immobilisation hypercalcaemia (author's transl)]. *Nouv Presse Med* 1977;6:3843-6.
32. Roberts D, Lee W, Cuneo RC, et al. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:415-22.
33. Vaziri ND, Pandian MR, Segal JL, Winer RL, Eitorai I, Brunnemann S. Vitamin D, parathormone, and calcitonin profiles in persons with long-standing spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:766-9.
34. Naftchi NE, Viau AT, Sell GH, Lowman EW. Mineral metabolism in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1980;61:139-42.
35. Pietschmann P, Pils P, Woloszczuk W, Maerk R, Lessan D, Stipicic J. Increased serum osteocalcin levels in patients with paraplegia. *Paraplegia* 1992;30:204-9
36. Maimoun L, Couret I, Micallef JP, et al. Use of bone biochemical markers with dual-energy x-ray absorptiometry for early determination of bone loss in persons with spinal cord injury. *Metabolism* 2002;51:958-63.
37. Kaplan PE, Gandhavadi B, Richards L, Goldschmidt J. Calcium balance in paraplegic patients: influence of injury duration and ambulation. *Arch Phys Med Rehabil* 1978;59:447-50.
38. Kaya K, Aybay C, Ozel S, Kutay N, Gokkaya O. Evaluation of bone mineral density in patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2006;29:396-401.
39. Maimoun L, Couret I, Mariano-Goulart D, et al. Changes in osteoprotegerin/RANKL system, bone mineral density, and bone biochemical markers in patients with recent spinal cord injury. *Calcif Tissue Int* 2005;76:404-11.
40. Broholm B, Podenphant JP, Biering-Sorensen F. The course of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in early postmenopausal spinal cord-lesioned females *Spinal Cord* 2005;43:674-7.

41. Nemunaitis GA, Mejia M, Nagy JA, Johnson T, Chae J, Roach MJ. A Descriptive Study on Vitamin D Levels in Individuals With Spinal Cord Injury in an Acute Inpatient Rehabilitation Setting. *PMR* 2010;2:202-8.
42. Bauman WA, Zhong YG, Schwartz E. Vitamin D deficiency in veterans with chronic spinal cord injury. *Metabolism* 1995;44:1612-6.
43. Oleson CV, Patel PH, Wuermsler LA. Influence of Season, Ethnicity, and Chronicity on Vitamin D Deficiency in Traumatic Spinal Cord Injury. *J Spinal Cord Med* 2010;33:202-13.
44. Maruyama Y, Mizuguchi M, Yaginuma T, et al. Serum leptin, abdominal obesity and the metabolic syndrome in individuals with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2008;46:494-9.
45. Maimoun L, Lumbroso S, Paris F, et al. The role of androgens or growth factors in the bone resorption process in recent spinal cord injured patients: a cross-sectional study. *Spinal Cord* 2006;44:791-7.
46. Uebelhart D, Hartmann D, Vuagnat H, Castanier M, Hachen HJ, Chantraine A. Early modifications of biochemical markers of bone metabolism in spinal cord injury patients. A preliminary study. *Scand J Rehabil Med* 1994;26:197-202.
47. Zehnder Y, Luthi M, Michel D, et al. Long-term changes in bone metabolism, bone mineral density, quantitative ultrasound parameters, and fracture incidence after spinal cord injury: a cross-sectional observational study in 100 paraplegic men. *Osteoporos Int* 2004;15:180-9.
48. Reiter AL, Volk A, Vollmar J, Fromm B, Gerner HJ. Changes of basic bone turnover parameters in short-term and long-term patients with spinal cord injury. *Eur Spine J* 2007;16:771-6.
49. Chantraine A. Clinical investigation of bone metabolism in spinal cord lesions. *Paraplegia* 1970;8:253-9.
50. Morse LR, Nguyen HP, Jain N, et al. Age and motor score predict osteoprotegerin level in chronic spinal cord injury. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:50-7.
51. Jones LM, Goulding A, Gerrard DF. DEXA: a practical and accurate tool to demonstrate total and regional bone loss, lean tissue loss and fat mass gain in paraplegia. *Spinal Cord* 1998;36:637-40.
52. Liu AJ, Briody JN, Munns CF, Waugh MC. Regional changes in bone mineral density following spinal cord injury in children. *Dev Neurorehabil* 2008;11:51-9.
53. Spungen AM, Wang J, Pierson RN, Jr., Bauman WA. Soft tissue body composition differences in monozygotic twins discordant for spinal cord injury. *J Appl Physiol* 2000;88:1310-5.
54. Spungen AM, Adkins RH, Stewart CA, et al. Factors influencing body composition in persons with spinal cord injury : a cross sectional study. *J Appl Physiol* 2003;95:2398-407.
55. Wilmet E, Ismail AA, Heilporn A, Welraeds D, Bergmann P. Longitudinal study of the bone mineral content and of soft tissue composition after spinal cord section. *Paraplegia* 1995;33:674-7.
56. Löfvenmark I, Werhagen L, Norrbrink C. Spasticity and bone density after a spinal cord injury *J Rehabil Med* 2009;41:1080-4.
57. Dionyssiotis Y, Lyritis GP, Papaioannou N, Papagelopoulos P, Thomaidis T. Influence of neurological level of injury in bones, muscles, and fat in paraplegia. *J Rehabil Res Dev* 2009;46:1037-44.
58. Yilmaz B, Yasar E, Goktepe AS, et al. The relationship between basal metabolic rate and femur bone mineral density in men with traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:758-61.
59. Morse LR, Geller A, Battaglino RA, et al. Barriers to providing dual energy X-ray absorptiometry services to individuals with spinal cord injury *Am J Phys Med Rehabil* 2009;88:57-60.

60. Sharp CA, Davies H, Davie M, Haddaway MJ. Bone density scanning. *Spinal Cord* 2002;40:256-7.
61. Garland DE, Stewart CA, Adkins RH, et al. Osteoporosis after spinal cord injury. *J Orthop Res* 1992;10:371-8.
62. Finsen V, Indredavik B, Fougner K. Bone mineral and hormone status in paraplegics. *Paraplegia* 1992;30:343-7.
63. Demirel G, Yilmaz H, Paker N, Onel S. Osteoporosis after spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998;36:822-5.
64. Szollar SM, Martin EM, Parthemore JG, Sartoris DJ, Deftos LJ. Densitometric patterns of spinal cord injury associated bone loss. *Spinal Cord* 1997;35:374-82.
65. Szollar SM, Martin EM, Sartoris DJ, Parthemore JG, Deftos LJ. Bone mineral density and indexes of bone metabolism in spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77:28-35.
66. Leslie WD, Nance PW. Dissociated hip and spine demineralization: a specific finding in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:960-4.
67. Jaovisidha S, Sartoris DJ, Martin EM, Foldes K, Szollar SM, Deftos LJ. Influence of heterotopic ossification of the hip on bone densitometry : a study in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 1998;36:647-53.
68. Bauman WA, Schwartz E, Song IS, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry overestimates bone mineral density of the lumbar spine in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2009;47:628-33.
69. Bauman WA, Kirshblum S, Cirigliaro C, Forrest GF, Spungen AM. Underestimation of bone loss of the spine with posterior-anterior dual-energy X-ray absorptiometry in patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2010;33:214-20.
70. Shojaei H, Soroush MR, Modirian E. Spinal cord injury-induced osteoporosis in veterans. *J Spinal Disord Tech* 2006;19:114-7.
71. Dauty M, Perrouin Verbe B, Maugars Y, Dubois C, Mathe JF. Supralesional and sublesional bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Bone* 2000;27:305-9.
72. Clasey JL, Janowiak AL, Gater DR. Relationship between regional bone density measurements and the time since injury in adults with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil* 2004 85:59-64.
73. Shields RK, Schlechte J, Dudley-Javoroski S, et al. Bone mineral density after spinal cord injury : a reliable method for knee measurement. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1969-73.
74. Morse L. Dual energy X-Ray absorptiometry of the distal femur may be more reliable than the proximal tibia in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:827-31.
75. Szollar SM, Martin EM, Parthemore JG, Sartoris DJ, Deftos LJ. Demineralization in tetraplegic and paraplegic man over time. *Spinal Cord* 1997;35:223-8.
76. Kiratli BJ, Smith AE, Nauenberg T, Kallfelz CF, Perkash I. Bone mineral and geometric changes through the femur with immobilization due to spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 2000;37:225-33.
77. Garland DE, Adkins RH, Stewart CA. Five-year longitudinal bone evaluations in individuals with chronic complete spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2008;31:543-50.
78. Biering-Sorensen F, Bohr HH, Schaadt OP. Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. *Eur J Clin Invest* 1990;20:330-5.
79. Garland DE, Adkins RH, Stewart CA, Ashford R, Vigil D. Regional osteoporosis in women who have a complete spinal cord injury. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:1195-200.
80. Lazo MG, Shirazi P, Sam M, Giobbie-Hurder A, Blacconiere MJ, Muppidi M. Osteoporosis and risk of fracture in men with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001;39:208-14.
81. Wood DE, Dunkerley AL, Tromans AM. Results from bone mineral density scans in twenty-two complete lesion paraplegics. *Spinal Cord* 2001;39:145-8.

82. Biering-Sorensen F, Bohr H, Schaadt O. Bone mineral content of the lumbar spine and lower extremities years after spinal cord lesion. *Paraplegia* 1988;26:293-301.
83. Moynahan M, Betz RR, Triolo RJ, Maurer AH. Characterization of the bone mineral density of children with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1996;19:249-54.
84. Lauer R, Johnston TE, Smith BT, Mulcahey MJ, Betz RR, Maurer AH. Bone mineral density of the hip and knee in children with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2007;30 Suppl 1:S10-4.
85. Modlesky CM, Slade JM, Bickel CS, Meyer RA, Dudley GA. Deteriorated geometric structure and strength of the midfemur in men with complete spinal cord injury. *Bone* 2005;36:331-9.
86. Changlai SP, Kao CH. Bone mineral density in patients with spinal cord injuries. *Nucl Med Commun* 1996;17:385-8.
87. Vlychou M, Papadaki PJ, Zavras GM, et al. Paraplegia-related alterations of bone density in forearm and hip in Greek patients after spinal cord injury. *Disabil Rehabil* 2003;25:324-30.
88. Tsuzuku S, Ikegami Y, Yabe K. Bone mineral density differences between paraplegic and quadriplegic patients: a cross-sectional study. *Spinal Cord* 1999;37:358-61.
89. Wang YC, Wang YH, Ting-Fang Shih T, Pan SL, Huang TS. Sublesional spinal vertebral bone mineral density correlates with neurological level and body mass index in individuals with chronic complete spinal cord injuries. *Spine* 2010;35:958-62.
90. Sabo D, Blaich S, Wenz W, M. H, M. L, J. GH. Osteoporosis in patients with paralysis after spinal cord injury. A cross sectional study in 46 males patients with dual-energy x-ray absorptiometry. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001;121:75-8.
91. Garland DE, Adkins RH, Kushwaha V, Stewart C. Risk factors for osteoporosis at the knee in the spinal cord injury population. *J Spinal Cord Med* 2004;27:202-6.
92. Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, Schiessl H, Denoth J. Assessment of anthropometric, systemic, and lifestyle factors influencing bone status in the legs of spinal cord injured individuals. *Osteoporos Int* 2005;16:26-34.
93. Chow YW, Inman C, Pollintine P, et al. Ultrasound bone densitometry and dual energy X-ray absorptiometry in patients with spinal cord injury: a cross-sectional study. *Spinal Cord* 1996;34:736-41.
94. Warden SJ, Bennell KL, Matthews B, Brown DJ, McMeeken JM, Wark JD. Quantitative ultrasound assessment of acute bone loss following spinal cord injury: a longitudinal pilot study. *Osteoporos Int* 2002;13:586-92.
95. Shields RK, Dudley-Javoroski S, Boaldin KM, Corey TA, Fog DB, Ruen JM. Peripheral quantitative computed tomography : measurement sensitivity in persons with and without spinal cord injury *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1376-81.
96. Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, et al. Relationship between the duration of paralysis and bone structure: a pQCT study of spinal cord injured individuals. *Bone* 2004;34:869-80.
97. Frey-Rindova P, de Bruin ED, Stussi E, Dambacher MA, Dietz V. Bone mineral density in upper and lower extremities during 12 months after spinal cord injury measured by peripheral quantitative computed tomography. *Spinal Cord* 2000;38:26-32.
98. Eser P, Schiessl H, Willnecker J. Bone loss and steady state after spinal cord injury: a cross-sectional study using pQCT. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4:197-8.
99. Rittweger J, Goosey-Tolfrey VL, Cointy G, Ferretti JL. Structural analysis of the human tibia in men with spinal cord injury by tomographic (pQCT) serial scans. *Bone* 2010;47:511-8.
100. Dudley-Javoroski S, Shields RK. Longitudinal changes in femur bone mineral density after spinal cord injury : effects of slice placement and peel method. *Osteoporosis Int* 2010;21:989-95.
101. De Bruin ED, Vanwanseele B, Dambacher MA, Dietz V, Stussi E. Long-term changes in the tibia and radius bone mineral density following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2005;43:96-101.

102. Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, Denoth J. Fracture threshold in the femur and tibia of people with spinal cord injury as determined by peripheral quantitative computed tomography. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:498-504.
103. Frotzler A, Berger M, Knecht H, Eser P. Bone steady-state is established at reduced bone strength after spinal cord injury: a longitudinal study using peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Bone* 2008;43:549-55.
104. Liu CC, Theodorou DJ, Theodorou SJ, et al. Quantitative computed tomography in the evaluation of spinal osteoporosis following spinal cord injury. *Osteoporosis Int* 2000;11:889-96.
105. Giangregorio LM, Webber CE. Speed of sound in bone at the tibia : is it related to lower limb bone mineral density in spinal-cord-injured individuals ? *Spinal Cord* 2004;42:141-5.
106. De Bruin ED, Rozendal RH, Stüssi E. Reliability of phase velocity measurements of tibial bone. *Physical Therapy* 1998;78:1166-74.
107. De Bruin ED, Eser P, Ring M, Stüssi E. A validity study of phase velocity measurements in spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 2005;42:55-63.
108. Slade JM, Bickel CS, Modlesky CM, Majumdar S, Dudley GA. Trabecular bone is more deteriorated in spinal cord injured versus estrogen-free postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2005;16:263-72.
109. Dionyssiotis Y, Trovas G, Galanos A, et al. Bone loss and mechanical properties of tibia in spinal cord injured men. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:62-8.
110. Rittweger J, Gerrits K, Altenburg T, Reeves N, Maganaris CN, de Haan A. Bone adaptation to altered loading after spinal cord injury: a study of bone and muscle strength. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006;6:269-76.
111. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998;36:790-6.
112. Frisbie J. Fractures after myelopathy : the risk quantified. *J Spinal Cord Med* 1997;20:66-9.
113. Logan WC, Jr., Sloane R, Lyles KW, Goldstein B, Hoenig HM. Incidence of fractures in a cohort of veterans with chronic multiple sclerosis or traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:237-43.
114. Mulsow J, O'Toole GC, McManus F. Traumatic lower limb fractures following complete spinal cord injury. *Ir Med J* 2005;98:141-2.
115. De Bruin ED, Herzog R, Rozendal RH, Michel D, Stüssi E. Estimation of geometric properties of cortical bone in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:150-6.
116. Comarr AE, Hutchinson RH, Bors E. Extremity Fractures of Patients with Spinal Cord Injuries. *Am J Surg* 1962;103:732-9.
117. Eichenholtz S. Management of long bone fractures in paraplegic patients. *J Bone Joint Surg Am* 1963;45:299-310.
118. Boswel-Ruys CL, Harvey LA, Delbaere K, Lord SR. A falls concern scale for people with spinal cord injury (SCI-FCS). *Spinal Cord* 2010;48:704-9.
119. Ingram RR, Suman RK, Freeman PA. Lower limb fractures in the chronic spinal cord injured patient. *Paraplegia* 1989;27:133-9.
120. Fattal C, Mariano-Goulart D, Thomas E, Rouays-Mabit H, Verollet C, Maimoun L. Osteoporosis in persons with spinal cord injury : the need for a targeted therapeutic education. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:59-67.
121. Keating JF, Kerr M, Delargy M. Minimal trauma causing fractures in patients with spinal cord injury. *Disabil Rehabil* 1992;14:108-9.
122. Mukand J, Sniger W, Kaufman J, Biener-Bergman S. Common causes of knee effusions in spinal cord injury: a random study. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77:113-7.

123. Nelson A, Ahmed S, Harrow J, Fitzgerald S, Sanchez-Anguiano A, Gavin-Dreschnack D. Fall-related fractures in persons with spinal cord impairment: a descriptive analysis. *SCI Nurs* 2003;20:30-7.
124. McMaster WC, Stauffer ES. The management of long bone fracture in the spinal cord injured patient. *Clin Orthop Relat Res* 1975:44-52.
125. Baird RA, Kreitenberg A. Treatment of femoral shaft fractures in the spinal cord injury patient using the Wagner leg lengthening device. *Paraplegia* 1984;22:366-72.
126. Freehafer AA, Mast WA. Lower extremity fractures in patients with spinal cord injury. *J Bone Joint Surg Am* 1965;47:683-94.
127. Meiners T, Keil M, Flieger R, Abel R. Use of the ring fixator in the treatment of fractures of the lower extremity in long-term paraplegic and tetraplegic patients. *Spinal Cord* 2003;41:172-7.
128. Baird RA, Kreitenberg A, Eltorai I. External fixation of femoral shaft fractures in spinal cord injury patients. *Paraplegia* 1986;24:183-90.
129. Freehafer AA, Hazel CM, Becker CL. Lower extremity fractures in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1981;19:367-72.
130. Nottage WM. A review of long-bone fractures in patients with spinal cord injuries. *Clin Orthop Relat Res* 1981:65-70.
131. Garland DE. Clinical observations on fractures and heterotopic ossification in the spinal cord and traumatic brain injured populations. *Clin Orthop Relat Res* 1988:86-101.
132. Chin KR, Altman DT, Altman GT, Mitchell TM, Tomford WW, Lhowe DW. Retrograde nailing of femur fractures in patients with myelopathy and who are nonambulatory. *Clin Orthop Relat Res* 2000:218-26.
133. Bauman WA, Zhang RL, Morrison N, Spungen AM. Acute suppression of bone turnover with calcium infusion in persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2009;32:398-403.
134. Bauman W, Morrison N, Spungen A. Vitamin D replacement therapy in persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2005;28:203-7.
135. Bauman W, Spungen A, Morrison N, Zhang R, Schwartz E. Effect of a vitamin D analog on leg bone mineral density in patients with chronic spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 2005;42:625-34.
136. Chappard D, Minaire P, Privat C, et al. Effects of tiludronate on bone loss in paraplegic patients. *J Bone Miner Res* 1995;10:112-8.
137. Minaire P, Berard E, Meunier PJ, Edouard C, Goedert G, Pilonchery G. Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on bone loss in paraplegic patients. *J Clin Invest* 1981;68:1086-92.
138. Minaire P, Depassio J, Berard E, et al. Effects of clodronate on immobilization bone loss. *Bone* 1987;8:S63-8.
139. Pearson EG, Nance PW, Leslie WD, Ludwig S. Cyclical etidronate: its effect on bone density in patients with acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:269-72.
140. Nance PW, Schryvers O, Leslie W, Ludwig S, Krahn J, Uebelhart D. Intravenous pamidronate attenuates bone density loss after acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:243-51.
141. Bauman WA, Wecht JM, Kirshblum S, et al. Effect of pamidronate administration on bone in patients with acute spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 2005;42:305-13.
142. Mechanick JI, Liu K, Nierman DM, Stein A. Effect of a convenient single 90-mg pamidronate dose on biochemical markers of bone metabolism in patients with acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2006;29:406-12.
143. Chen B, Mechanick J, Nierman D, Stein A. Combined calcitriol-pamidronate therapy for bone hyperresorption in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2001;24:235-40.
144. Gilchrist NL, Frampton CM, Acland RH, et al. Alendronate prevents bone loss in patients with acute spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1385-90.

145. Zehnder Y, Risi S, Michel D, et al. Prevention of bone loss in paraplegics over 2 years with alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:1067-74.
146. Moran de Brito CM, Battistella LR, Saito ET, Sakamoto H. Effect of alendronate on bone mineral density in spinal cord injury patients : a pilot study. *Spinal Cord* 2005;43:341-8.
147. Shapiro J, Smith B, Beck T, et al. Treatment with zoledronic acid ameliorates negative geometric changes in the proximal femur following acute spinal cord injury. *Calcif Tissue Int* 2007;80:316-22.
148. Bubbear JS, Gall A, Middleton FR, Ferguson-Pell M, Swaminathan R, Keen RW. Early treatment with zoledronic acid prevents bone loss at the hip following acute spinal cord injury. *Osteoporos Int* 2011;22:271-9.
149. Eser P, de Bruin ED, Telley I, Lechner HE, Knecht H, Stussi E. Effect of electrical stimulation-induced cycling on bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Eur J Clin Invest* 2003;33:412-9.
150. Clark JM, Jelbart M, Rischbieth H, et al. Physiological effects of lower extremity functional electrical stimulation in early spinal cord injury: lack of efficacy to prevent bone loss. *Spinal Cord* 2007;45:78-85.
151. Hangartner TN, Rodgers MM, Glaser RM, Barre PS. Tibial bone density loss in spinal cord injured patients: effects of FES exercise. *J Rehabil Res Dev* 1994;31:50-61.
152. Shields RK, Dudley-Javoroski S. Musculoskeletal plasticity after acute spinal cord injury: effects of long-term neuromuscular electrical stimulation training. *J Neurophysiol* 2006;95:2380-90.
153. Shields RK, Dudley-Javoroski S, Law LA. Electrically induced muscle contractions influence bone density decline after spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:548-53.
154. Belanger M, Stein RB, Wheeler GD, Gordon T, Leduc B. Electrical stimulation: can it increase muscle strength and reverse osteopenia in spinal cord injured individuals? *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1090-8.
155. Dudley-Javoroski S, Shields RK. Asymmetric bone adaptations to soleus mechanical loading after spinal cord injury. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:227-38.
156. Mohr T, Podenphant J, Biering-Sorensen F, Galbo H, Thamsborg G, Kjaer M. Increased bone mineral density after prolonged electrically induced cycle training of paralyzed limbs in spinal cord injured man. *Calcif Tissue Int* 1997;61:22-5.
157. Frotzler A, Coupaud S, Perret C, et al. High-volume FES-cycling partially reverses bone loss in people with chronic spinal cord injury. *Bone* 2008;43:169-76.
158. Chen SC, Lai CH, Chan WP, Huang MH, Tsai HW, Chen JJ. Increases in bone mineral density after functional electrical stimulation cycling exercises in spinal cord injured patients. *Disabil Rehabil* 2005;27:1337-41.
159. Frotzler A, Coupaud S, Perret C, Kakebeeke TH, Hunt KJ, Eser P. Effect of detraining on bone and muscle tissue in subjects with chronic spinal cord after a period of electrically stimulated cycling : a small cohort study. *J Rehabil Med* 2009;41:282-5.
160. BeDell KK, Scremin AM, Perell KL, Kunkel CF. Effects of functional electrical stimulation-induced lower extremity cycling on bone density of spinal cord-injured patients. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:29-34.
161. Bloomfield SA, Mysiw WJ, Jackson RD. Bone mass and endocrine adaptations to training in spinal cord injured individuals. *Bone* 1996;19:61-8.
162. Lauer RT, Smith BT, Mulcahey MJ, Betz RR, Johnston TE. Effects of cycling and/or electrical stimulation on bone mineral density in children with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2011.
163. De Bruin ED, Frey-Rindova P, Herzog RE, Dietz V, Dambacher MA, Stussi E. Changes of tibia bone properties after spinal cord injury: effects of early intervention. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:214-20.

164. Alekna V, Tamulaitiene M, Sinevicius T, Juocevicius A. Effect of weight-bearing activities on bone mineral density in spinal cord injured patients during the period of the first two years. *Spinal Cord* 2008;46:727-32.
165. Ben M, Harvey L, Denis S, et al. Does 12 weeks of regular standing prevent loss of ankle mobility and bone mineral density in people with recent spinal cord injuries? *Aust J Physiother* 2005;51:251-6.
166. Goktepe AS, Tugcu I, Yilmaz B, Alaca R, Gunduz S. Does standing protect bone density in patients with chronic spinal cord injury ? *J Spinal Cord Med* 2008;31:197-201.
167. Goemaere S, Van Laere M, De Neve P, Kaufman JM. Bone mineral status in paraplegic patients who do or do not perform standing. *Osteoporosis Int* 1994;4:138-43.
168. Dionyssiotis Y, Lyritis GP, Mavrogenis AF, Papagelopoulos PJ. Factors influencing bone loss in paraplegia. *Hippokratia* 2011;15:54-9.
169. Giangregorio LM, Hicks AL, Webber CE, et al. Body weight supported treadmill training in acute spinal cord injury: impact on muscle and bone. *Spinal Cord* 2005;43:649-57.
170. Giangregorio LM, Webber CE, Phillips SM, et al. Can body weight supported treadmill training increase bone mass and reverse muscle atrophy in individuals with chronic incomplete spinal cord injury? *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31:283-91.
171. Needham-Shropshire BM, Broton JG, Klose KJ, Lebwohl N, Guest RS, Jacobs PL. Evaluation of a training program for persons with SCI paraplegia using the Parastep 1 ambulation system: part 3. Lack of effect on bone mineral density. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:799-803.
172. Carvalho DC, Garlipp CR, Bottini PV, Afaz SH, Moda MA, Cliquet A. Effects of treadmill gait on bone markers and bone mineral density of quadriplegic subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2006;39:1357-63.
173. Goktepe AS, Yilmaz B, Alaca R, Yazicioglu K, Mohur H, Gunduz S. Bone density loss after spinal cord injury: elite paraplegic basketball players vs. paraplegic sedentary persons. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:279-83.
174. Jones LM, Legge M, Goulding A. Intensive exercise may preserve bone mass of the upper limbs in spinal cord injured males but does not retard demineralisation of the lower body. *Spinal Cord* 2002;40:230-5.
175. Garland D, Adkins R, Matsuno N, Stewart C. The effect of pulsed electromagnetic fields on osteoporosis at the knee in individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1999;22:239-45.
176. Warden SJ, Bennell KL, Matthews B, Brown DJ, McMeeken JM, Wark JD. Efficacy of low-intensity pulsed ultrasound in the prevention of osteoporosis following spinal cord injury. *Bone* 2001;29:431-6.
177. Young A, Webster B, Giunti G, Pransky G, Nesathurai S. Rehospitalization following compensable work-related tetraplegia. *Spinal Cord* 2006;44:374-82.
178. Mechanick JI, Pomerantz F, Flanagan S, Stein A, Gordon WA, Ragnarsson KT. Parathyroid hormone suppression in spinal cord injury patients is associated with the degree of neurologic impairment and not the level of injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:692-6.
179. Lai CH, Chang WH, Chan WP, et al. Effects of functional electrical stimulation cycling exercise on bone mineral density loss in the early stages of spinal cord injury. *J Rehabil Med* 2010;42:150-4.

ANSELMETTI Amélie

PERTE OSSEUSE SOUS LESIONNELLE DU BLESSE MEDULLAIRE : REVUE DE  
LA LITTERATURE ET PROPOSITION D'UN ESSAI CLINIQUE PROSPECTIF.

---

**RESUME**

Après la survenue d'une lésion médullaire se produit un trouble du remodelage osseux, responsable d'une perte osseuse aux membres inférieurs et d'un risque de fracture augmenté, dont le délai moyen de survenue est de 8,9 ans. Les fractures augmentent le coût de la prise en charge. Le diagnostic de la perte osseuse doit être optimisé, les fractures doivent être prévenues. La question de la prévention de la perte osseuse n'est pas résolue. Aux regards des résultats d'une analyse qualitative de la littérature, nous avons élaboré un essai clinique prospectif dont le but est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'administration précoce et répétée d'Acide Zolédronique pour prévenir la perte osseuse et les fractures aux membres inférieurs.

---

**MOTS-CLES**

BLESSES MEDULLAIRES, PERTE OSSEUSE SOUS LESIONNELLE, ACIDE ZOLEDRONIQUE.