



UNIVERSITÉ D'ORLÉANS



ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

LABORATOIRE

THÈSE présentée par :

Karine BRIOT

soutenue le 4 décembre 2009

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline/ Spécialité : **Physiologie**

Macroarchitecture et résistance osseuse : rôle de l'os cortical

THÈSE dirigée par :

CL. BENHAMOU	Professeur associé - Université d'Orléans et INSERM.
C. ROUX	Professeur - Université Paris Descartes-Hôpital Cochin.

RAPPORTEURS :

P. GUGGENBUHL	Professeur - Hôpital Universitaire de Rennes.
P. FARDELLONE	Professeur - Hôpital Universitaire d'Amiens.

JURY:

P. ORCEL	Professeur - Université Paris VII - Hôpital Lariboisière. Président du jury
CL. BENHAMOU	Professeur associé - Université d'Orléans et INSERM.
C. ROUX	Professeur - Université Paris Descartes-Hôpital Cochin.
P. GUGGENBUHL	Professeur - Hôpital Universitaire de Rennes.
P. FARDELLONE	Professeur - Hôpital Universitaire d'Amiens.
B. CORTET	Professeur - Hôpital Universitaire de Lille.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été mené au sein de l'unité Inserm U658 « Caractérisation du Tissu Osseux par Imagerie : Techniques et Applications », à Orléans, dirigée par le **Docteur Claude-Laurent Benhamou**. Ce projet a fait l'objet d'une bourse de thèse cofinancée pour l'année 2007-2008 par une bourse de la Société Française de Rhumatologie et par l'Association de Recherche Clinique de Cochin (ARCR).

Si la thèse de doctorat est un travail personnel, il est aussi le résultat d'un travail d'équipe. C'est pourquoi, je tiens à exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont aidé, orienté et soutenu durant ce travail.

Je tiens tout d'abord à remercier le **Dr Claude-Laurent Benhamou**, directeur de cette thèse pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, pour sa disponibilité et pour le partage de son expérience scientifique.

Je remercie également le **Pr Christian Roux**, codirecteur de ce travail de thèse pour son soutien dans les moments faciles comme les plus difficiles, ses conseils très avisés et la pertinence de ces remarques.

Je remercie les **Pr Pascal Guggenbuhl** et le **Pr Patrice Fardellone** pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse. Ils m'ont apporté leur regard critique et leurs conseils avisés sur ce travail ce qui m'a permis d'approfondir ma réflexion.

J'adresse également toute ma gratitude au **Pr Bernard Cortet** et au **Pr Philippe Orcel** pour m'avoir fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse.

Je remercie les **Drs Jacques Fechtenbaum** et **Sami Kolta** pour leur participation et leur disponibilité tout au long des travaux réalisés.

Je tiens à remercier les différents étudiants en thèse de doctorat qui, par leurs travaux et leurs remarques, ont contribué à faire avancer ces recherches. Je souhaiterais exprimer plus

particulièrement mes remerciements aux personnes suivantes : **Sophie Breban, Arnaud Marchadier.**

Je tiens également à remercier **Domitelle Le Guin** pour sa gentillesse et sa disponibilité.

Je remercie **Nathalie Vautier** et **Karine Emangeard**, infirmière et secrétaire dans le service de rhumatologie de l'hôpital Cochin pour leur aide dans la finalisation de ce travail, leur disponibilité, leur bonne humeur (et leurs bons petits plats...).

Je remercie **Malika Benayad** pour sa disponibilité.

Je remercie les **laboratoires SERVIER** pour avoir apporté leur soutien à ce travail.

Je remercie également toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à cette étude et que je n'aurais pas encore cité ici.

Enfin, je remercie ma famille et mes amis pour leur patience et leur soutien au cours de ces dernières années.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	p 9
1. Epidémiologie des fractures	p 9
1.1 Fractures de l'extrémité supérieure du fémur (ESF)	p 10
1.2 Fractures vertébrales	p 10
1.3 Autres fractures	p 11
1.4 Evolution de l'incidence des fractures	p 12
2. Diagnostic de l'ostéoporose et estimation du risque de fracture	p 13
2.1 Définition de l'ostéoporose	p 13
2.2 Diagnostic de l'ostéoporose	p 13
2.3 Facteurs de risque de fractures	p 15
2.4 Identification du risque de fracture	p 16
3. Déterminants de la résistance osseuse. Concept de la qualité osseuse	p 17
II. DETERMINANTS DE LA GEOMETRIE OU MACROARCHITECTURE	p 20
A. Données de la littérature	p 20
1. Morphologie du tissu osseux	p 20
1.1 Types de tissu osseux	p 20
1.2 Déterminants de l'acquisition de la géométrie osseuse	p 22
B. Travaux personnels sur l'analyse des déterminants de la géométrie : étude des variations des dimensions du corps vertébral chez les femmes ménopausées ostéoporotiques	p 28
1. Patientes et méthodes	p 28
1.1 Population d'étude	p 28
1.2 Méthodes de mesure	p 28
1.3 Analyse statistique	p 31
2. Résultats	p 32
2.1 Caractéristiques de la population d'étude	p 32
2.2 Dimensions des corps vertébraux au début de l'étude	p 34

2.3 Variations des dimensions des corps vertébraux sur 3 ans	p 35
2.4 Les déterminants des variations des corps vertébraux	p 37
3. Discussion	p 37
C. Articles et résumés soumis et acceptés	p 40
1. Article soumis	p 40
2. Résumés	p 40
III. GEOMETRIE DES VERTEBRES ET RISQUE DE FRACTURE	p 43
A. Déterminants des fractures de vertèbres	p 43
1. La densité minérale osseuse	p 44
2. La microarchitecture osseuse trabéculaire	p 44
3. Géométrie des vertèbres	p 45
4. Rôle des courbures rachidiennes	p 46
5. Propriétés neuromusculaires	p 47
B. La cyphose thoracique : définition, moyens de mesure	p 49
1. Définition de la cyphose thoracique	p 49
2. Causes des cyphoses	p 50
3. Conséquences de la cyphose thoracique	p 51
C. Travaux personnels	p 52
1. Patientes et méthodes	p 52
1.1 Population d'étude	p 52
1.2 Méthodes de mesure	p 53
1.3 Analyse statistique	p 57
2. Résultats	p 60
2.1 Etude de la relation entre la cyphose thoracique mesurée au début de l'étude et le risque de fractures vertébrales incidentes	p 60
2.2 Impact de l'index de cyphose sur la qualité de vie	p 63
2.3 Variations de l'index de cyphose à 3 ans et étude de l'influence du ranélate de strontium.....	p 63

3. Discussion	p 65
3.1 Choix de la méthode	p 65
3.2 Cyphose thoracique et risque de fractures vertébrales incidentes	p 66
3.3 Evolution de la cyphose thoracique	p 67
3.4 Effets des traitements anti-ostéoporotiques sur l'évolution de la cyphose	p 68
3.5 Effets sur la qualité de vie	p 68
3.6 Limites de l'étude	p 68
4. Conclusion	p 69
 D. Articles et résumés acceptés	 p 70
1. Article accepté	p 70
2. Résumés	p 70
2.1 Résumés soumis au congrès de l'EULAR en 2008	p 70
2.2 Abstract soumis au 30 ^{ème} congrès annuel de l'ASBMR en 2008	p 73
2.3 Abstract soumis au congrès de rhumatologie de la SFR	p 76
 IV. GEOMETRIE ET RISQUE DE FRACTURE DE HANCHE	 p 78
 A. Données de la littérature	 p 78
1. Géométrie et biomécanique : généralités	p 78
2. Quels sont les paramètres de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) ?	p 80
3. Quels sont les outils de mesure de ces paramètres ?	p 82
3.1 Evaluation en 2 dimensions (2D)	p 83
3.2 Evaluation en 3 dimensions (3D)	p 90
3.3 Technique de la 3D-XA	p 90
4. Pertinence de ces paramètres	p 91
4.1 Dans les études in vitro	p 91
4.2 Dans les études in vivo	p 92
5. Variabilité de ces paramètres	p 95
5.1 Influence de l'âge, du sexe, de l'ethnie et du poids	p 95
5.2 Effets des traitements de l'ostéoporose	p 98
 B. Travaux personnels sur la géométrie de l'ESF	 p 102

**1ère partie : Etude de l'influence de la géométrie de l'ESF évaluée par l'outil HSA
sur le risque de fracture de l'ESF dans une étude prospective p 102**

1. Patientes et méthodes	p 102
1.1 Population d'étude	p 102
1.2 Caractéristiques cliniques	p 102
1.3 Mesure de la densité osseuse	p 102
1.4 Etude de la géométrie de l'ESF	p 103
1.5 Analyse statistique	p 104
2. Résultats	p 104
2.1 Caractéristiques de la population d'étude	p 104
2.2 Relation entre les paramètres géométriques calculés par HSA et le risque de fracture de l'ESF	p 108
2.3 Proposition d'une attitude pratique de l'utilisation des paramètres géométriques mesurés par le HSA.....	p 110
3. Discussion	p 111

2^{ème} partie : Développement d'un outil de mesure de la géométrie de l'ESF p 114

1. Développement de l'outil	p 114
2. Vérification de l'exactitude des paramètres géométriques mesurés par l'outil de géométrie	p 117
3. Etude de la reproductibilité de l'outil géométrique	p 117
3.1 Etude de la reproductibilité sur fémur ex-vivo	p 117
3.2 Etude de la reproductibilité sur fémur in vivo après repositionnement	p 118
3.3 Comparaison des résultats de la reproductibilité avec la littérature	p 118
3.4 Comparaison des valeurs des paramètres géométriques fournis par l'outil et par l'outil HSA de Beck TJ et al	p 119
4. Etude de l'effet des paramètres géométriques mesurés par l'outil géométrique sur le risque de fracture de l'ESF	p 121
4.1 Patients et méthodes	p 121
4.2 Résultats	p 122
4.3 Discussion	p 124

3^{ème} partie : Etudes des limites du HSA et de son intrication avec la DMO étude de l'effet du ranélate de strontium sur les variations des paramètres géométriques	
général	p 126
1 Patientes et méthodes	p 126
1.1 Patientes	p 126
1.2 Mesure de la densité osseuse	p 127
1.3 Etude de la géométrie par HSA et l'outil géométrique « maison »	p 127
2. Résultats	p 127
2.1 Déroulé de l'étude	p 127
2.2 Caractéristiques des patientes	p 129
2.3 Evolution des paramètres géométriques de façon prospective à 5 ans en utilisant l'outil HSA	p 130
2.4 Evolution des paramètres géométriques de façon prospective à 5 ans en utilisant l'outil géométrique « maison »	p 141
3. Discussion	p 146
3.1 Variations des paramètres géométriques mesurés par le HSA	p 146
3.2 Amélioration de l'épaisseur corticale dans le groupe traité par ranélate de strontium	p 147
3.3 Variations des paramètres géométriques mesurés par l'outil géométrique	p 147
3.4 Limites et points forts du travail	p 148
C. Résumés	p 150
V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	p 154
VI. REFERENCES	p 156
VII. ANNEXES	p 178
1. Annexe n°1: Principales abréviations et les différents paramètres de géométrie	p178
2. Annexe n°2: Article “Increase in vertebral body size in postmenopausal women with osteoporosis” soumis à la revue Bone.	p 181
3. Annexe n°3 : Article “Prospective assessment of thoracic kyphosis in postmenopausal women in women with osteoporosis” publié dans la revue JBMR.	p201

I. Introduction

L'ostéoporose est définie comme une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fracture (1). Une fracture par fragilité osseuse est définie comme une fracture survenant pour un traumatisme d'intensité inférieure ou égale à une chute de la hauteur du sujet. En pratique, après 50 ans, toute fracture hors contexte d'accident de la voie publique, ou de traumatisme évident, doit faire évoquer une ostéoporose en dehors des fractures du crâne, du rachis cervical, des doigts et des orteils (2). L'ostéoporose est considérée comme un enjeu de santé publique compte tenu de sa prévalence, de l'incidence des fractures en constante augmentation, et des conséquences potentiellement graves qui en découlent. Du fait du vieillissement de la population, la prévalence de l'ostéoporose et des fractures associées va augmenter.

Il existe des traitements anti-ostéoporotiques efficaces pour réduire le risque de fracture. Toute la problématique est d'identifier les sujets à risque de fracture, devant bénéficier de ces traitements.

1. Epidémiologie des fractures

La distribution de l'incidence dans la population est bimodale, avec un premier pic de fractures chez les jeunes, lié aux traumatismes, et un second pic chez les sujets plus âgés, en rapport avec la fragilité osseuse. Les fractures des sujets jeunes sont plus fréquentes chez les hommes, et les fractures des sujets âgés, en rapport avec l'ostéoporose en général, sont plus fréquentes chez les femmes. On estime que la probabilité de fracture après l'âge de 50 ans est de 46 % chez les femmes et de 22 % chez les hommes (Tableau n°1) (3). L'incidence des fractures est plus élevée en Amérique du Nord et en Scandinavie qu'en Europe du Sud. Les fractures majeures de l'ostéoporose sont la fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF), la fracture vertébrale, la fracture du poignet et la fracture de l'extrémité supérieure de l'humérus. Ces fractures sont associées à une augmentation de la mortalité, de la morbidité et du coût économique. Une étude conduite à partir de la cohorte australienne DUBBO conduite chez des hommes (n=1760) et des femmes (n=2245) âgés de plus 60 ans a montré que les taux de mortalité étaient augmentés chez les hommes et les femmes après fractures de l'ESF, vertébrales, ESH, pelvis, fémur distal, fracture de 3 côtes consécutives, poignet et tibia proximal dans toutes les tranches d'âge et après tout type de fracture chez les sujets de plus de 75 ans. L'augmentation du risque de mortalité est observée jusqu'à 5 ans après la fracture et

jusqu'à 10 ans après une fracture de l'ESF (4). En France, les données nationales du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) pour l'année 2001 ont montré que l'incidence globale des hospitalisations pour fracture non vertébrale (ESF, ESH, poignet), par million d'habitants, et à partir de 45 ans, a été de 7567 (IC 95 % 7519-7615) et 2,312 (2,283-2,341) pour 10⁶ habitants (5). Le coût médian par patient était de 3,786 Euros pour la fracture de l'humérus, de 2,363 à 2,574 Euros pour la fracture du poignet et de 8048 à 8727 Euros pour une fracture de l'ESF.

Tableau n°1 : Risque de fracture après l'âge de 50 ans.

Type de fracture	Hommes (%)	Femmes (%)
Extrémité supérieure du fémur	10,7	22,9
Vertèbres	8,3	15,1
Avant-bras	4,6	20,8
Extrémité supérieure de l'humérus	4,1	12,9
Toutes	22,4	46,4

1.1 Fractures de l'extrémité supérieure du fémur (ESF)

L'incidence augmente exponentiellement avec l'âge, de 2/100 000 personnes-années chez les femmes de moins de 35 ans à 3032/100 000 personnes-années chez les femmes de plus de 85 ans ; chez les hommes ces taux sont de 4 et 1909 respectivement (6). Il existe des variations géographiques dans l'incidence des fractures de hanche. L'incidence ajustée sur l'âge est plus élevée en Scandinavie que dans le reste de l'Europe ou en Amérique du Nord et en Océanie. Un gradient Nord-Sud est également observé aux Etats-Unis, où l'incidence est supérieure dans le Nord. La surmortalité est de 10 à 20 % dans l'année qui suit la fracture (4, 7). Cette surmortalité est encore plus marquée chez les hommes. L'essentiel de cette mortalité est lié aux pathologies associées comme les pathologies cardiovasculaires et pulmonaires (8). Avant une fracture de hanche, 20 % des femmes ne peuvent pas marcher de façon indépendante ; le pourcentage est de 50 % 1 an après une fracture de hanche. Un tiers des patients deviennent totalement dépendants et doivent être institutionnalisés (9).

1.2 Fractures vertébrales

Les fractures vertébrales (terme qu'il faut préférer à celui de tassement vertébral) ont une incidence qui augmente avec l'âge plus précocement que les autres fractures ostéoporotiques,

notamment celle de la hanche (10). Il est toutefois difficile de déterminer précisément l'incidence annuelle des fractures vertébrales ostéoporotiques, étant donné qu'une proportion importante de ces fractures n'est pas diagnostiquée (11) du fait du caractère peu symptomatique de 2/3 d'entre elles et de l'absence de consensus concernant la définition radiographique d'une fracture vertébrale. La cohorte européenne EPOS (European Prospective Osteoporosis Study) a estimé l'incidence annuelle des fractures vertébrales radiographiques de l'ordre de 1 % chez la femme et de 0,5 % chez l'homme âgé de plus de 65 ans, de 2,9 % et de 1,4 % à 75 ans (12).

Qu'elles soient symptomatiques ou asymptomatiques, les fractures vertébrales sont associées à une augmentation de la mortalité, qui dure au-delà de la première année. Les décès sont liés à des maladies cardiovasculaires et pulmonaires et sont proportionnels au nombre de fractures vertébrales (4, 13, 14, 15). Les conséquences des fractures vertébrales sont les rachialgies, la raideur rachidienne, la perte de taille, les déformations et le handicap fonctionnel. Les fractures vertébrales sont associées à une diminution de l'activité physique et ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients (16). Les signes cliniques, la morbidité et l'augmentation de la mortalité sont plus importants chez les patients ayant les fractures vertébrales les plus sévères. La découverte d'une fracture vertébrale asymptomatique augmente le risque relatif de fractures incidentes en 3 ans à 5,4 et 4,1 après ajustement pour l'âge et la densité osseuse (17). Ce risque de nouvelles fractures augmente avec le nombre de fractures vertébrales prévalentes. 20% des patientes font au moins une nouvelle fracture vertébrale dans l'année suivant la survenue d'une fracture vertébrale incidente (18). Le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur est plus important chez les patientes ayant des fractures vertébrales (19).

1.3 Autres fractures

Fractures de l'avant bras

La fracture de l'avant-bras (ou du poignet) prédomine chez la femme, avec un sex-ratio de 4/1. L'incidence augmente dès la phase péri-ménopausique chez la femme, alors qu'elle demeure constante de 25 à 80 ans chez l'homme, augmente rapidement après la ménopause et puis est en plateau après 65 ans, probablement parce que les femmes chutent différemment, plus volontiers sur les hanches. La survenue d'une fracture du poignet est particulièrement importante car elle traduit une fragilité osseuse dans près de 9 cas sur 10 (20) et survient plus tôt (15 ans en moyenne) que les autres fractures plus graves (rachis et extrémité supérieure du

fémur) en terme de mortalité et de morbidité (21). Il n'y a pas d'excès de mortalité chez les patients présentant une fracture de l'avant-bras. Il n'y a pas de complication sévère des fractures du poignet, mais il y a des conséquences sur la vie quotidienne et le handicap peut persister plus de 6 mois après la fracture chez la moitié des personnes.

Fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus (ESH)

L'incidence des fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus (ESH) varie selon les pays, avec une fréquence plus marquée en Scandinavie. Elles augmentent avec l'âge dans les deux sexes. Elles surviennent au cours de traumatismes minimes. Les facteurs de risque de fracture de l'ESH sont ceux classiquement retrouvés au cours des fractures ostéoporotiques. La fracture de l'ESH est associée à une augmentation du risque de mortalité et à des suites fonctionnelles longues avec une limitation fréquente des amplitudes de l'épaule (22, 23).

Autres fractures

Les autres fractures ostéoporotiques typiques sont les fractures de côtes, du bassin, du sacrum, du plateau tibial et du fémur distal. Elles s'associent aussi à une masse osseuse diminuée.

1.4. Evolution de l'incidence des fractures

Le vieillissement de la population a conduit à prédire une véritable épidémie de fractures de l'ESF (+ 200 % chez les femmes, + 300 % chez les hommes, de 1990 à 2050), du fait de la proportion croissante de sujets âgés, qui sont à risque de fracture (24, 25). Ces prédictions se basent sur le fait que l'incidence des fractures augmente de façon exponentielle avec le vieillissement (6).

Néanmoins, des études récentes en Europe et en Amérique du Nord n'ont pas retrouvé les augmentations prédites (26, 27) avec une stabilisation, voire une légère décroissance de l'incidence ajustée sur l'âge. En fait, il semble que l'augmentation de l'incidence des fractures de hanche cesse d'être exponentielle après 85 ans (28). Il est possible que les femmes dépassant 85 ans soient en meilleur état général que les femmes n'atteignant pas cet âge, ce qui expliquerait le ralentissement de l'augmentation d'incidence des fractures de l'ESF.

L'autre explication est que la mise à disposition de l'ostéodensitométrie et de son remboursement et l'arrivée de traitements anti-ostéoporotiques ont permis de diminuer l'incidence des fractures de l'ESF. Sehgal et al a rapporté l'évolution des hospitalisations pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les hommes et chez les femmes entre 1988 et 2006 à partir des données du Nationwide Inpatient Sample (NIS). Chez les femmes âgées de

plus de 50 ans, la prévalence des hospitalisations pour fracture du col du fémur diminuait de 29 %, alors que chez les hommes la prévalence diminuait uniquement de 18 %. Le rapport du nombre d'hospitalisations pour fracture du col fémur sur le nombre total des hospitalisations entre 1988 et 2006 diminue de 25 % chez les femmes et n'est pas modifié chez les hommes traitées (29). Toutefois l'observation de cette coïncidence n'est pas une preuve de causalité. De nombreuses explications peuvent rendre compte de ce phénomène (meilleur état de santé en général des populations, diminution de l'intoxication tabagique, augmentation de la proportion d'obèses...), d'autant que la diminution d'incidence apparaît avant la réglementation de la densitométrie et avant la mise à disposition des traitements efficaces.

2. Diagnostic de l'ostéoporose et estimation du risque de fracture

2.1. Définition de l'ostéoporose

L'ostéoporose est définie comme une maladie diffuse du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations micro-architecturales du tissu osseux, conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et au risque de fracture (30). Cette définition a été modifiée en 2001 et définit l'ostéoporose comme une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fracture (1). D'après cette définition, la résistance osseuse dépend de plusieurs paramètres qui reflètent la « qualité osseuse » : la géométrie ou macroarchitecture, la microarchitecture, la minéralisation osseuse, l'accumulation de microlésions, le niveau de remodelage osseux et les propriétés mécaniques du tissu osseux. Ces définitions lèvent l'ambiguïté du diagnostic de cette maladie longtemps définie par sa complication : la fracture, et soulignent l'importance de la prise en compte de la résistance osseuse.

2.2 Diagnostic de l'ostéoporose

La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique à rayons X est actuellement la technique de référence pour la mesure de la densité osseuse. La DXA est basée sur l'utilisation de deux faisceaux de rayons X d'énergies différentes. L'atténuation des rayons X dépend de la nature et de l'épaisseur du milieu traversé. Cette technique permet d'obtenir une masse surfacique couramment appelée densité minérale osseuse (DMO) (g/cm^2).

Un groupe d'experts réunis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé une définition de l'ostéoporose basée sur le T score (différence en écart-types, entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux et de la même origine ethnique) (31):

- T score > -1 : densité normale
- T score compris entre -1 et $-2,5$: ostéopénie
- T score $\leq -2,5$: ostéoporose
- T score $\leq -2,5$ avec une ou plusieurs fractures : ostéoporose sévère.

La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) constitue la base du diagnostic d'ostéoporose. C'est également un facteur de risque de fracture ostéoporotique. Les études prospectives montrent qu'il existe un gradient entre la diminution de la densité minérale osseuse et l'augmentation du risque de fracture. Pour toute diminution d'une déviation standard de la DMO par rapport aux contrôles, le risque de fracture est multiplié par deux (Tableau n°2) (32, 33). La diminution de la DMO à tous les sites est associée au risque de tous les types de fracture ; cependant la diminution de la DMO mesurée au fémur est fortement prédictive du risque de fracture du fémur surtout après 65 ans (34).

Tableau n°2 : Risque relatif de fracture pour une diminution d'un écart-type de la densité osseuse (32).

Site de mesure	Site de fracture			
	Fémur	Vertèbre	Avant-bras	Toute fracture
Fémur	2,6 (2,0-3,5)	1,8 (1,1-2,7)	1,4 (1,4-1,6)	1,6 (1,4-1,8)
Rachis	1,6 (1,2-2,2)	2,3 (1,9-2,8)	1,5 (1,3-1,8)	1,5 (1,4-1,7)
Radius distal	1,8 (1,4-2,2)	1,7 (1,4-2,1)	1,7 (1,4-2,0)	1,4 (1,3-1,6)

Mais la mesure de la DMO par DXA a ses limites liées à sa mauvaise sensibilité ; elle ne peut identifier toutes les femmes qui sont susceptibles d'avoir une fracture. Des études conduites dans de larges cohortes ont montré que moins de 50 % de fractures par fragilité survenaient chez des patientes ayant un T score $\leq -2,5$ (35). Dans l'étude NORA, portant sur 140 000 femmes, la majorité des fractures sont survenues chez les femmes ostéopéniques (mesures osseuses réalisées en sites périphériques) (36). Le risque attribuable à la densité osseuse dans la survenue de fracture est inférieur à 30 % ; il est donc de même ordre que le risque

attribuable à l'hypertension artérielle ou à l'hypercholestérolémie dans le risque de maladie cardiovasculaire. Le seuil densitométrique de l'ostéoporose (T score $\leq -2,5$) est utile pour la démarche diagnostique mais n'est pas suffisant pour prédire le risque de fracture. Il faut prendre en compte d'autres facteurs de risque de fracture.

2.3 Facteurs de risque de fractures

Les facteurs de risque sont potentiellement très nombreux, mais il convient de privilégier les facteurs déterminants un risque quantitativement suffisant, indépendants les uns des autres, et indépendants de la densité osseuse. Ces facteurs de risque cliniques de fracture (Tableau n°3) sont à distinguer des facteurs de risque qui servent à poser l'indication d'une densitométrie (37, 38, 39). Les facteurs de risque majeurs sont l'âge avancé, la DMO basse et l'antécédent personnel de fracture. D'autres facteurs de risque sont à prendre en compte, comme l'antécédent maternel ou paternel de fracture de hanche, la prise de corticoïdes qu'elle soit actuelle ou passée, le tabagisme actif, un faible poids, les maladies chroniques à l'origine d'un mauvais état de santé comme le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, le cancer du sein et les endocrinopathies (hyperthyroïdie). Parmi les médicaments, en plus de la cortisone, il faut accorder une importance aux traitements antihormonaux (antiaromatases, agonistes de la GnRH), aux antiépileptiques et antidépresseurs.

L'importance de certains de ces facteurs de risque varie selon l'âge. Par exemple, l'antécédent familial de fracture de l'extrémité supérieure du fémur est important à prendre en considération chez une femme de 75 ans, moins à l'âge de 50 ans ; l'attitude est inverse pour le facteur « ménopause précoce ».

Le meilleur usage des facteurs de risque pour quantifier le risque de fracture est leur association à la mesure de densité osseuse.

Les facteurs de risque de chutes sont des facteurs déterminants dans la survenue de fractures chez les sujets les plus âgés. Plus de 80 % des fractures non vertébrales sont la conséquence d'une chute. Chez les femmes âgées de plus de 75 ans, le poids des facteurs liés aux chutes serait comparable à celui de la DMO fémorale dans la survenue des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (40). Les facteurs de risque de chutes sont multiples et souvent associés chez le même sujet : altération de la vision, faiblesse musculaire, mobilité réduite, prise de médicaments sédatifs, démence, maladie de Parkinson, carence en vitamine D.

2.4 Identification du risque de fracture

L'identification des sujets à risque de fracture repose sur une évaluation multifactorielle du risque de fracture qui repose sur la mesure de la densité minérale osseuse et l'évaluation de facteurs de risque cliniques associés au risque de fracture (âge avancé, antécédent personnel de fracture, antécédent familial de fracture et en particulier l'antécédent maternel de fracture de hanche, prise de corticoïdes actuelle ou passée, tabagisme actif, consommation excessive d'alcool, faible poids, maladies chroniques à l'origine d'un mauvais état de santé, endocrinopathies comme l'hyperthyroïdie). L'estimation du risque absolu qui permet de prédire le risque de fracture à l'échelon individuel nécessite de pondérer les facteurs de risque les uns par rapport aux autres. L'index FRAX® est l'outil proposé par l'Organisation Mondiale de la Santé pour la quantification du risque de fracture (41). Ce module de calcul peut être consulté en ligne www.shef.ac.uk/FRAX. Une « méga-analyse » de 12 cohortes internationales a permis l'analyse des facteurs de risque et de leur valeur prédictive, chez 60 000 sujets environ. Les facteurs de risque retenus sont l'âge, l'indice de masse corporelle, l'antécédent personnel de fracture, l'antécédent parental de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, le tabagisme actif, les corticoïdes, la polyarthrite rhumatoïde, les autres causes d'ostéoporose secondaire, la consommation excessive d'alcool et la densité osseuse du col fémoral. Le résultat est une probabilité à dix ans de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et des fractures dites « majeures », regroupant celles de l'extrémité supérieure du fémur, de l'humérus, du poignet ainsi que les seules fractures vertébrales cliniques (à distinguer des fractures vertébrales radiologiques symptomatiques ou non). Cet outil non encore validé en France permettrait donc de pouvoir identifier et donc de traiter les femmes à risque de fracture.

Tableau n°3 : Facteurs de risque à prendre en considération pour l'estimation du risque de fracture (42)

Facteurs de risque d'ostéoporose et de fractures ostéoporotiques
Age* Densité minérale osseuse basse Ménopause précoce Antécédent personnel de fracture* Prise de corticoïdes ancienne ou actuelle* Antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez un parent du premier degré* Aménorrhée primaire ou secondaire Hypogonadisme primaire ou secondaire chez l'homme Poids faible* Tabagisme actif* Mauvais état de santé (plus de 3 maladies chroniques)* Cancer du sein* Polyarthrite rhumatoïde * Hyperthyroïdie* Diminution de l'acuité visuelle* Désordres neuromusculaires* Consommation excessive d'alcool Immobilisation prolongée Faibles apports calciques Carence en vitamine D Augmentation du remodelage osseux*

* Facteurs de risque indépendants de la densité osseuse

3. Déterminants de la résistance osseuse. Concept de la qualité osseuse

La résistance osseuse dépend de plusieurs paramètres qui reflètent la qualité de l'os: la géométrie ou macroarchitecture osseuse, la microarchitecture, la minéralisation osseuse, l'accumulation de microlésions, le niveau de remodelage osseux.

Les limites de la mesure de la DMO par absorptiométrie biphotonique sont inhérentes à la technique. La DXA est une mesure de surface et la projection d'un volume. Par exemple pour

une même mesure de DMO, une vertèbre de plus faible volume aura une résistance moindre qu'une vertèbre de volume plus important. La taille et la géométrie sont donc des paramètres qui ne sont pas pris en compte par la DXA. Une meilleure évaluation du risque de fracture passe donc par une approche plus fine de l'évaluation de la résistance osseuse qui peut être réalisée en utilisant des paramètres reflétant la qualité de l'os, comme la géométrie, la microarchitecture, les anomalies du collagène, la taille du cristal, le remodelage osseux.

Les principaux déterminants de la qualité osseuse sont résumés dans le tableau n°4. La prise en compte de ces paramètres est indispensable pour améliorer la prédiction du risque de fracture et pour évaluer l'effet des traitements. Par exemple, si on associe les données de la densité osseuse à celles de l'architecture osseuse, on peut améliorer la prédiction de la résistance osseuse trabéculaire, et expliquer jusqu'à 90 % des propriétés mécaniques. La combinaison d'une mesure de la DMO à de paramètres reflétant la microarchitecture osseuse trabéculaire et la macroarchitecture pourrait améliorer la prédiction du risque de fracture.

EN PRATIQUE :

Les fractures de l'extrémité supérieure du fémur et des vertèbres sont les plus graves en termes de mortalité, morbidité et surcoût. La mesure de la DMO par DXA permet de faire le diagnostic d'ostéoporose mais est insuffisante pour prédire le risque de fracture. L'évaluation du risque de fracture repose actuellement sur la combinaison de la mesure de la DMO et de facteurs de risque de fracture. Une meilleure prédiction du risque de fracture dans le futur passe par la prise en compte de paramètres reflétant la résistance osseuse. Un des paramètres potentiellement accessible à court terme à un usage clinique est la macroarchitecture ou géométrie osseuse.

L'objectif de ce travail est d'étudier certains aspects de la géométrie ou macroarchitecture afin de mieux comprendre la contribution de la géométrie sur le risque de fracture en centrant le travail sur les vertèbres et l'extrémité supérieure du fémur qui sont les 2 sites de fractures qui ont les conséquences les plus sévères.

Les différents aspects étudiés seront :

- Etude des déterminants de la géométrie.
- Variations de la géométrie au cours d'un suivi prospectif.
- Effet de la géométrie sur le risque de fracture.

Tableau °4 : Les déterminants de la qualité osseuse

Macroarchitecture Propriétés géométriques	Taille des os (vertèbres, fémur) Forme des os Longueur du col Epaisseur corticale Rapport cortico – médullaire Coxa vara-valga
Microarchitecture trabéculaire et corticale	Connections des travées Perforations-déconnections Répartition plaques-poutres Orientation anisotropie Microcracks-microfissures Minéralisation interne des travées
Echelle nanoscopique et moléculaire	Collagène : type, peptides de liaison, vieillissement, homogénéité Cristal osseux : minéralité, orientation, homogénéité, taille

II. Déterminants de la géométrie ou macroarchitecture

A. Données de la littérature

Le tissu osseux est un constituant essentiel de l'appareil squelettique. Il revêt une importance capitale pour l'organisme tant sur le plan biomécanique que sur le plan métabolique. Ce tissu hautement spécialisé, caractérisé par sa dureté et son apparente rigidité, est une structure dynamique en perpétuel remaniement ; il est continuellement produit par les ostéoblastes, modifié par les ostéocytes et détruit par les ostéoclastes. Il est capable de « s'autoréparer », d'adapter sa masse, sa forme, ses propriétés intrinsèques à des modifications d'ordre biomécanique, de supporter une activité physique tout au long de sa vie sans pour autant se fracturer. Il est le support mécanique essentiel du squelette, permet la locomotion, transmet les forces issues de la contraction musculaire d'une partie du corps à un autre et assure la protection des organes internes. Enfin il joue un rôle extrêmement important dans le maintien de l'homéostasie calcique, l'équilibre acide-base, et le contenant du tissu hématopoïétique.

1. Morphologie du tissu osseux

1.1. Types de tissu osseux

Les os longs comme l'humérus, le fémur ou le tibia ont classiquement servi de modèle pour décrire la structure des os. Un os long typique chez l'adulte est constitué d'une partie centrale cylindrique appelée diaphyse et de deux parties élargies arrondies appelées épiphyse, couvertes de cartilage articulaire. Les métaphyses connectent la diaphyse à chaque épiphyse. La forme particulière de ces os longs lui confère la capacité de résister aux forces de flexion, traction et cisaillement.

On distingue deux types de tissu osseux : l'os cortical ou os compact et l'os trabéculaire ou os spongieux, l'ensemble étant entouré d'une enveloppe externe appelé périoste, sauf au niveau du cartilage articulaire et des zones d'insertion du tendon et des ligaments. Dans l'organisme il existe 5 à 30 % d'os trabéculaire et 80% d'os cortical (le diagnostic ayant été fait sur le degré de porosité).

Les enveloppes osseuses (figure n°1) :

a) Le périoste.

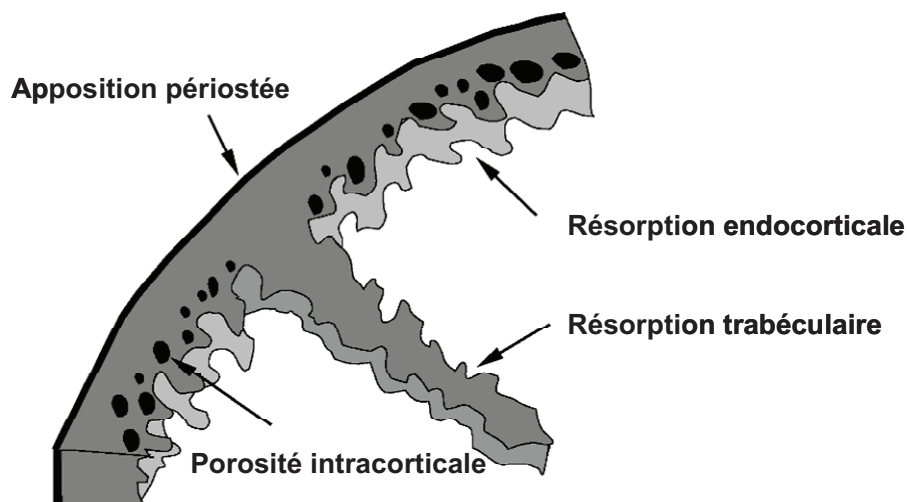
Le périoste constitue l'enveloppe externe de l'os qui recouvre entièrement, sauf au niveau des surfaces articulaires, l'insertion tendineuse et ligamentaire. On distingue deux couches de périoste : le périoste fibreux externe et le périoste cellulaire interne. Le périoste fibreux est constitué d'un réseau dense de fibres de collagène. La couche interne du périoste porte le nom de périoste cellulaire parce qu'il abrite des cellules mésenchymateuses ostéoprogénitrices ostéoblastes et ostéoclastes. Pendant la croissance les ostéoblastes du périoste permettent l'accroissement en épaisseur de l'os par des dépôts successifs d'os lamellaires. Chez l'adulte, les cellules assurent l'entretien des couches osseuses sous jacentes, le remodelage osseux et la réparation en cas de fracture.

b) L'endoste.

L'endoste tapisse l'os compact (endoste cortical), les travées osseuses de l'os spongieux qui borde la moelle osseuse (endoste trabéculaire) ainsi que les canaux de Havers. L'endoste cortical et l'endoste trabéculaire sont en continuité et forment la limite interne de l'os. Ces surfaces osseuses peuvent en alternance se trouver dans trois états fonctionnels : formation, résorption ou quiescence.

La formation osseuse définit la surface de la section de l'os alors que la formation ou la résorption de l'os endocortical détermine une proximité entre les surfaces endocorticale et périostée et donc l'épaisseur corticale. La formation osseuse endocorticale épaissit la corticale alors que la résorption endocorticale rapproche les surfaces endocorticale et périostée conduisant à un amincissement de la corticale sauf si l'apposition périostée le compense.

Figure n°1 : les enveloppes externe et interne des os (adapté d'après Duan et al, 43)



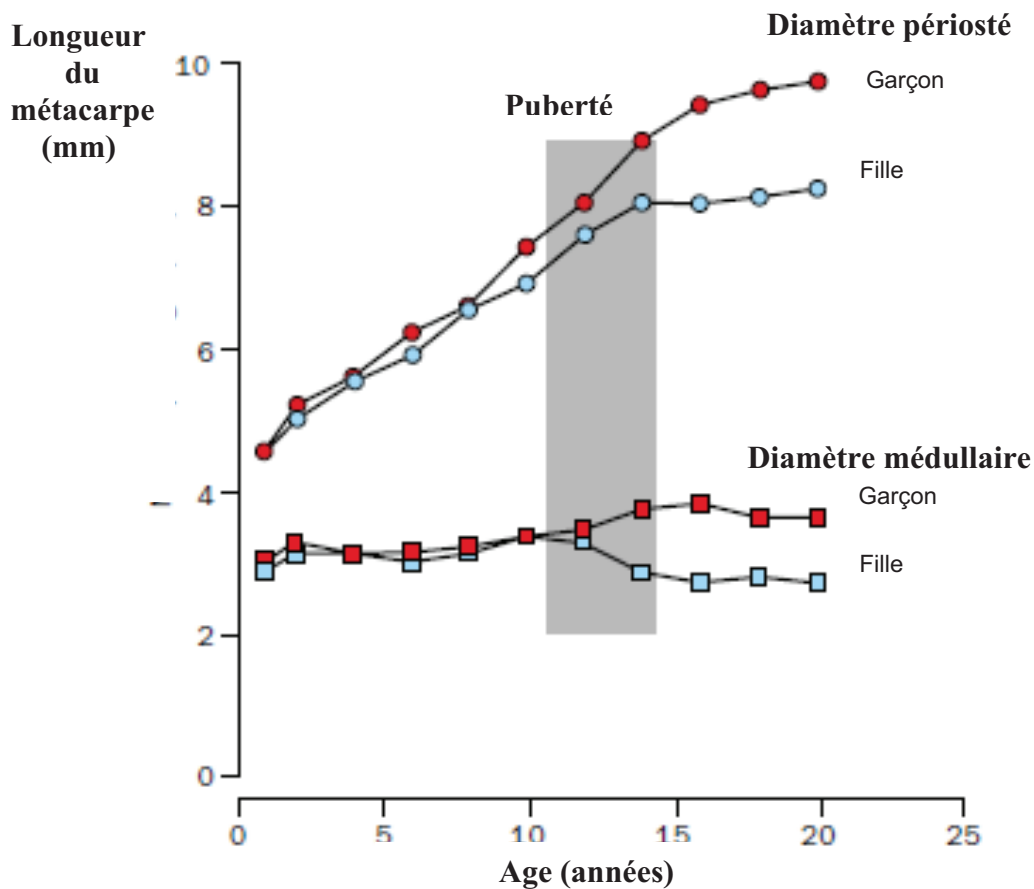
1.2. Déterminants de l'acquisition de la géométrie osseuse

Au cours de la croissance, les os tubulaires (tibia, radius, fémur), augmentent en longueur et s'élargissent grâce à l'apposition périostée. Le vieillissement est associé à une perte osseuse. La géométrie des pièces osseuses évolue au cours des différentes étapes de la vie, au cours de la croissance avant la puberté, et à moindre degré avec le vieillissement.

a) Croissance et puberté.

Les os tubulaires s'élargissent au cours de la croissance grâce à l'apposition périostée (figure n°2). L'apposition périostée est plus importante chez les garçons alors que la résorption endocorticale est plus importante chez les filles dans la période prépubertaire (44), ce qui conduit à un diamètre périosté plus important à l'âge adulte chez les garçons alors que l'épaisseur corticale et la densité volumique est comparable. La masse corticale est plus importante chez les garçons et sa répartition à distance de l'axe de l'os tubulaire confère un avantage biomécanique en termes de résistance osseuse (44).

Figure n°2: Effet de la puberté sur le développement des os chez les garçons et les filles (44),



b) Au cours du vieillissement.

Au cours du vieillissement, il existe une résorption endocorticale et une apposition périostée destinée à compenser la perte osseuse. Après la ménopause, la carence en estrogènes accélère la perte osseuse liée à l'âge qui prédomine sur la densité osseuse mais entraîne également des modifications de la géométrie osseuse. Le déséquilibre entre la formation et la résorption osseuse entraîne un amincissement de la corticale et augmente la porosité corticale. Des études ont montré que l'apposition périostée tente de compenser la perte osseuse et notamment la perte osseuse corticale (45, 46, 47). Ce mécanisme d'adaptation a été surtout décrit pour les os tubulaires. Les études transversales et longitudinales ont montré que le vieillissement était associé à une augmentation de la taille des os longs, tibia, poignet, col du fémur (48-51). L'expansion périostée pourrait expliquer une augmentation de la CSA ou de la surface totale médullaire de 7 à 15 % au col du fémur, au radius et au tibia dans une large population âgée de 20 à 90 ans (52). Des études transversales suggèrent que la quantité d'os

formé par l'apposition périostée est plus importante chez les hommes (43, 47) mais des études longitudinales ne confirment pas ces résultats (53).

Mais dans les 2 sexes, la résorption endocorticale excède l'apposition périostée conduisant à un amincissement de la corticale et une augmentation de l'instabilité corticale (augmentation de l'indice appelé buckling ratio) (44, 54) (Figures n°3 et n°4).

Pour connaître l'influence de la croissance et du vieillissement sur la géométrie de l'ESF, Filardi et al a comparé la géométrie de l'ESF analysée par scanner 3D de 34 femmes ménopausées (âgées de 53,7 à 85,4 ans) avec fractures de hanche, à la géométrie de leurs filles pré-ménopausées âgées de 24,6 à 55,5 ans. Les valeurs des paramètres géométriques ont été comparées à ceux d'une population de référence de femmes pré-ménopausées et ménopausées. Les femmes avec fractures ont une augmentation du diamètre périosté, du diamètre endocortical, une diminution de l'épaisseur de la corticale et une diminution de la densité volumique. Le module de section reste normal alors que le buckling ratio est augmenté. Les filles ont une augmentation du diamètre du col fémoral, une augmentation très modeste du diamètre endocortical alors que l'épaisseur corticale et la densité osseuse volumique sont normales. Le module de section est augmenté et le buckling ratio est normal. Pour les auteurs, la taille du diamètre du col fémoral est en grande partie influencée par la croissance alors que l'amincissement de la corticale et le diamètre endocortical sont plutôt liés au vieillissement (55).

Figure n°3 : Evolution de la géométrie des os tubulaires au cours du vieillissement chez les hommes et chez les femmes (44).

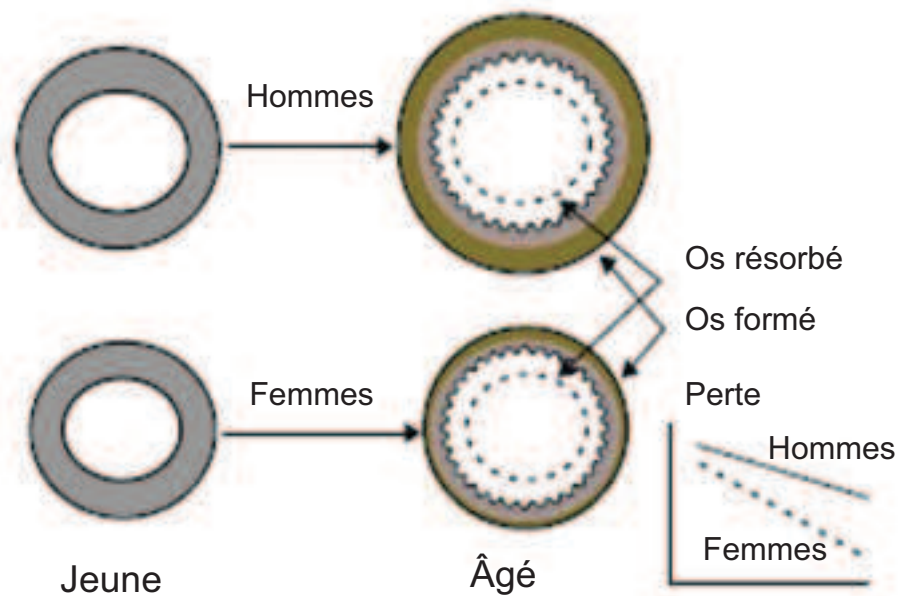
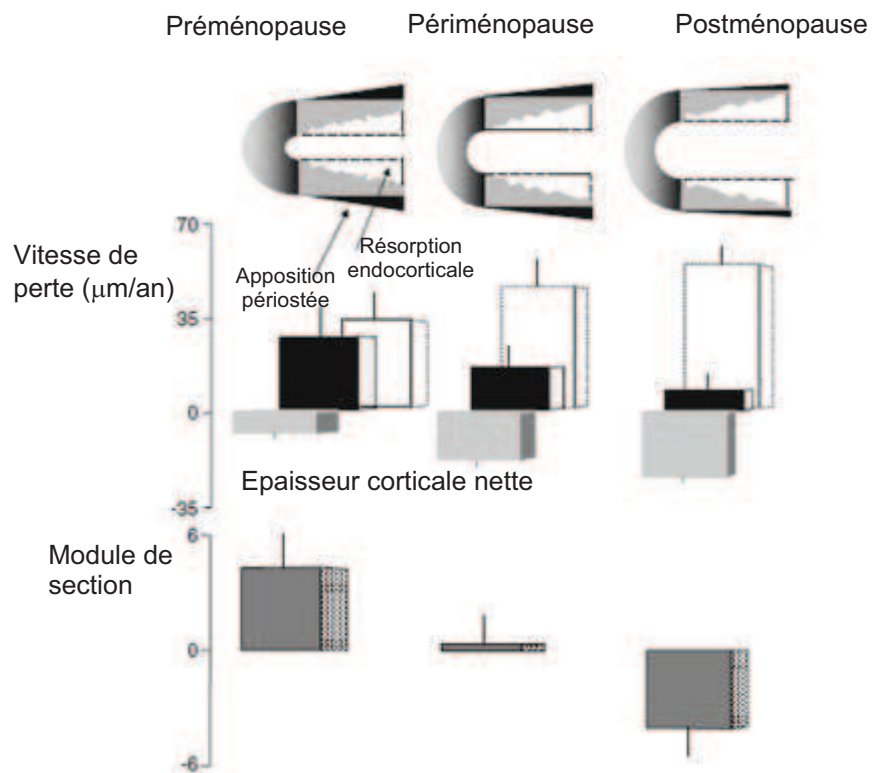


Figure n°4 : Evolution de la résorption endocorticale et de l'apposition périostée avant et après la ménopause (54)



c) Facteurs influençant la géométrie.

L'âge, le sexe, l'ethnie, la génétique, l'activité physique, le poids corporel influencent la géométrie osseuse.

Effet de l'âge

Les variations de géométrie avec l'âge sont un processus d'adaptation pour préserver la résistance osseuse : il existe une augmentation de la résorption endocorticale et une apposition périostée qui augmente le diamètre des os longs, et un amincissement de l'os cortical. Cette augmentation du diamètre externe permet de maintenir la résistance à la flexion et à la torsion. Yoshikawa et al ont trouvé que le CSMI était significativement associé à l'âge, significativement plus haut avant 50 ans chez les femmes et qu'il diminuait après 50 ans (56). Beck et al ont montré une diminution de 5 % par tranche de 10 ans chez les femmes après la ménopause (57).

Effet du sexe

Le risque de fracture est moins important chez les hommes que chez les femmes, ce qui est expliqué en partie par une masse osseuse et une taille des os plus importante. Pour les os tubulaires comme le fémur les différences de résistance sont aussi expliquées par des différences d'acquisition de la géométrie de l'os au cours de la croissance.

Effets des contraintes mécaniques

Les activités physiques avec impacts répétés sur les os, réalisées au moment de la croissance modifient la densité osseuse et la géométrie osseuse avant l'acquisition du pic de masse osseuse. Des études ont été conduites chez des adolescents et des jeunes adultes qui pratiquent des sports de raquettes avec la possibilité d'utiliser le côté non dominant comme témoin des modifications de la densité et de la géométrie osseuse, et de s'affranchir de facteurs confondants comme les facteurs génétiques, hormonaux, nutritionnels. La réponse osseuse aux contraintes mécaniques liées aux sports de raquette a été étudiée grâce aux techniques d'imagerie 3D que sont le scanner et l'IRM. Haapasalo et col a montré à partir d'une étude transversale conduite chez 12 anciens joueurs de tennis (âge moyen 30 ans) et 12 contrôles appariés selon l'âge, que la pratique du tennis était associée à une augmentation de la taille de la diaphyse du radius et de l'humérus du côté dominant (augmentation de la surface de section, de la surface d'os cortical et de l'épaisseur corticale) sans modification de la densité

osseuse volumique (58). Les résultats de cette étude ont été confirmés par une étude IRM du radius conduite chez 20 joueurs de tennis âgés en moyenne de 23,1 ans. La pratique du tennis est associée à une augmentation du volume osseux total (+10,3 %) et du volume sous cortical (+20,6 %) et de la densité volumique mesurée en IRM du côté dominant par rapport au côté non dominant (59-61). Cette augmentation de la surface osseuse est liée à une apposition d'os périosté à la partie externe de l'os. Une étude conduite chez des filles pratiquant un sport de tennis montre que ces modifications de géométrie sont plus importantes chez les filles qui pratiquent le sport depuis longtemps et ce avant l'âge des 1ères règles (60).

EN PRATIQUE :

La géométrie osseuse est un déterminant majeur de la résistance de l'os. Des études ont montré l'importance de la géométrie dans la survenue d'une fracture. Le tissu osseux est un tissu dynamique, capable de s'adapter et de modifier les propositions du matériau et de la structure pour s'adapter aux charges. Le but du modelage et remodelage au cours de la croissance est d'acquérir le pic de masse osseuse, l'os cortical étant créé par l'apposition d'os périosté (croissance en largeur) et l'os trabéculaire étant créé par l'ossification enchondrale (croissance en longueur) (44-46).

A l'âge adulte, le remodelage actif de l'os permet à l'os de s'adapter aux contraintes mécaniques quotidiennes pour maintenir la résistance osseuse. Par exemple une activité physique intense permet d'augmenter le diamètre externe des os soumis à la charge comme l'humérus ou le radius chez les joueurs de tennis et les membres inférieurs chez les joueurs de football (60-61). Après la ménopause, la carence en estrogènes accélère la perte osseuse liée à l'âge qui prédomine sur la densité osseuse mais qui entraîne également des modifications de la géométrie osseuse. Des études ont montré que l'apposition périostée tente de compenser la perte osseuse et notamment la perte osseuse corticale. Ce mécanisme d'adaptation a été surtout décrit pour les os tubulaires et il existe très peu d'études pour les vertèbres.

B. Travaux personnels sur l'analyse des déterminants de la géométrie : étude des variations des dimensions du corps vertébral chez les femmes ménopausées ostéoporotiques

Il existe très peu de données concernant l'évolution de la géométrie des vertèbres avec le vieillissement. Des études transversales ont suggéré que la taille des vertèbres augmentait (44, 51, 62) mais il n'y a pas d'étude prospective chez la femme ménopausée.

L'objectif du travail est d'étudier les variations des dimensions du corps vertébral chez les femmes ménopausées ostéoporotiques au cours d'un suivi prospectif de 3 ans et d'étudier les déterminants de ces variations.

1. Patientes et méthodes

1.1. Population d'étude

Le travail a été conduit chez les patientes ostéoporotiques des groupes placebo des études randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo SOTI (63) et TROPOS (64) de l'efficacité antifracturaire du ranélate de strontium. L'étude SOTI a été conduite chez 1649 femmes âgées de plus de 50 ans et ménopausées depuis au moins 5 ans, avec au moins une fracture vertébrale confirmée par radiographie, et une densité minérale osseuse (DMO) mesurée au rachis lombaire inférieure à 0,840 g/cm² (appareil Hologic). L'étude TROPOS a été conduite chez 5091 femmes âgées de plus de 74 ans, ou entre 70 et 74 ans avec au moins un facteur de risque, ménopausée depuis au moins 5 ans avec une DMO au col fémoral inférieure ou égal à 0,600 g/cm² (appareil Hologic). Dans les 2 études, les patientes du groupe placebo ont reçu une supplémentation calcique à l'heure du déjeuner au maximum 1000 mg suivant leurs apports alimentaires en calcium et de la vitamine D (400 à 800 unités suivant leur concentration de 25OH vitamine D au début de l'étude).

Dans les 2 études, la lecture des densitométries osseuses et des radiographies a été centralisée et les procédures étaient communes aux 2 études SOTI et TROPOS, ce qui a permis de « pooler » les données.

1.2 Méthodes de mesure

L'évaluation des dimensions du corps vertébral et de la densité minérale osseuse a été mesurée de façon similaire dans les 2 études.

a) Evaluation des dimensions du corps vertébral.

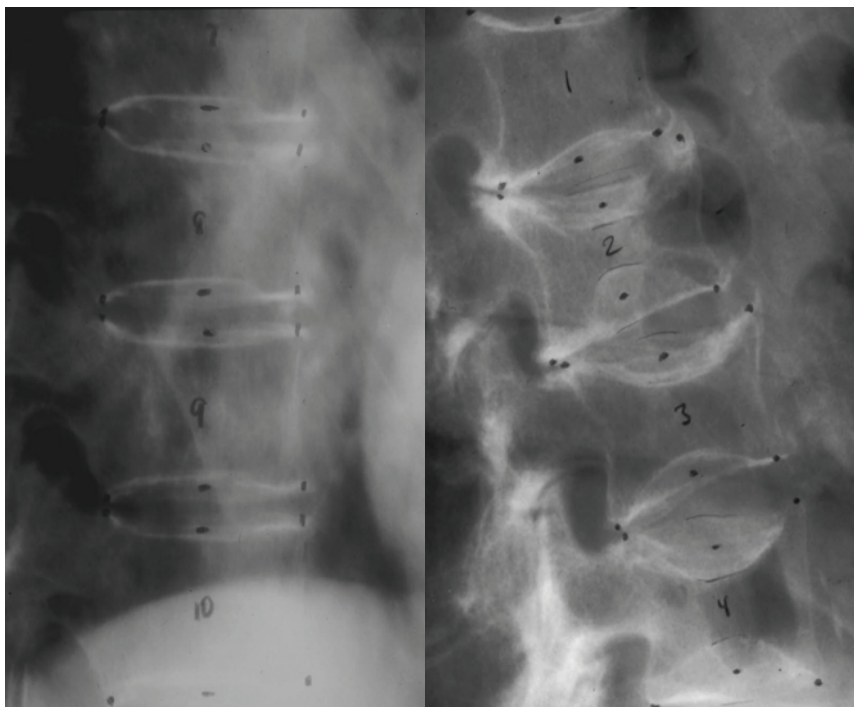
Placements des points

Trois radiographies de profil du rachis (thoracique, lombaire et jonction thoraco-lombaire) ont été réalisées au début de l'étude et tous les ans pendant 3 ans suivant une procédure standardisée dans les études SOTI et TROPOS. Toutes les radiographies ont été évaluées par une analyse centralisée ; les lecteurs étaient au courant de la séquence radiographique mais étaient en aveugle de l'attribution du traitement.

Une évaluation quantitative a été réalisée sur chaque radiographie placée sur une table à digitaliser en utilisant un curseur qui permettait un placement exact des points. En raison de la structure en plexiglas, il est possible de choisir chaque point à l'intersection des lignes horizontales et verticales, pour décrire au mieux la surface du corps vertébral.

La méthode de digitalisation des 6 points a été utilisée : 4 points ont été placés aux 4 coins du corps vertébral de T4 à L4, 1 point additionnel a été ajouté au milieu de chaque plateau supérieur et inférieur (figures n°5 et n°6). Si les contours externes de chaque plateau n'étaient pas parfaitement dégagés, les points du milieu étaient choisis au centre de chaque contour supérieur et inférieur. Cette méthode a éliminé les ostéophytes ; quand il y avait des ostéophytes, les niveaux non concernés par la présence d'ostéophytes ont été utilisés pour servir de guide au placement des points. Le processus unciforme de chaque coin postéro-supérieur de chaque corps vertébral était exclu. Toutes ces mesures ont été réalisées lors de la réception des radiographies dans le centre de lecture centralisée et les coordonnées des points placés ont été sauvegardées dans la base de données.

Figures n°5 et n°6 : Positionnement des points sur radiographie de profil en utilisant le curseur



Reproductibilité

Le calcul de la reproductibilité a été réalisé à partir des radiographies du début d'étude à partir de 60 mesures à partir du calcul de corrélation intra classe. La reproductibilité intra et inter observateur étaient de 0,99 et pour les mesures réalisées sur les mêmes radiographies et de

0,97 pour les mesures sur les radiographies du début d'étude et celles faites 1 an après. La stabilité de la table à digitaliser a été testée au moyen d'un fantôme sur une vue latérale de radiographie. Les mesures ont été faites une fois par semaine pendant 6 mois. Le coefficient moyen de variation de toutes ces mesures (n=35) était de 0,41 % $\pm$ 0,06.

Calculs des dimensions

A partir de ces 6 points, 3 paramètres sont mesurés : le périmètre, la surface en considérant le corps vertébral comme rectangle et la profondeur qui est calculée comme la moyenne des longueurs des plateaux supérieur et inférieur. Ces paramètres ont été mesurés sur une vue latérale de radiographie au début de l'étude et à 3 ans. L'analyse a été réalisée chez des patients sans fractures vertébrales et incidentes.

b) Mesure de la densité minérale osseuse.

La densité minérale osseuse a été mesurée au rachis lombaire et à l'extrémité supérieure du fémur par absorptiométrie biphotonique (DXA) au début de l'étude et tous les 6 mois en utilisant des densitomètres Hologic. Tous les scans ont été analysés de façon centralisée et un contrôle qualité de chaque appareil a été réalisé tout au long de l'étude (63, 64).

1.3 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée au cours des 3 premières années des études SOTI et TROPOS. Les analyses ont été réalisées chez les patientes qui ont des radiographies disponibles au début de l'étude et à 3 ans et

- sans fractures vertébrales prévalentes et incidentes thoraciques (n=1080)
- sans fractures vertébrales prévalentes et incidentes lombaires (n=1355)

- Les caractéristiques des patientes ont été décrites et ont été corrélées aux dimensions du corps vertébral, à la taille, au poids et à l'âge du début de l'étude par un test de corrélation de Pearson.
- L'étude des variations des dimensions des corps vertébraux à 3 ans a été réalisée par un test de t-Student pour chaque niveau et chaque vertèbre.
- Les corrélations entre les variations des dimensions des corps vertébraux lombaires et les variations de DMO ont été réalisées en utilisant un test de Pearson.
- Une analyse par régression logistique a été réalisée pour connaître l'impact de covariables (âge, poids, taille, DMO du rachis lombaire, durée de la ménopause, dimensions des corps

vertébraux et fracture prévalente non vertébrale) sur les variations des dimensions des corps vertébraux à 3 ans. Un odd-ratio > 1 signifie que l'augmentation d'une des covariables est associée à une augmentation des variations des corps vertébraux. Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS/PC Software version 9.1.

2. Résultats

2.1. Caractéristiques de la population d'étude

Une population de 2017 femmes ménopausées ayant au moins une radio au début de l'étude et à 3 ans est la base de cette étude (figure n°7). Après l'exclusion des patientes avec des fractures vertébrales prévalentes et/ou incidentes, 1080 et 1355 données étaient disponibles pour l'évaluation des vertèbres thoraciques et lombaires respectivement. Les caractéristiques initiales de cette population sont résumées dans le tableau n°5.

Figure n°7 : Déroulé de l'étude

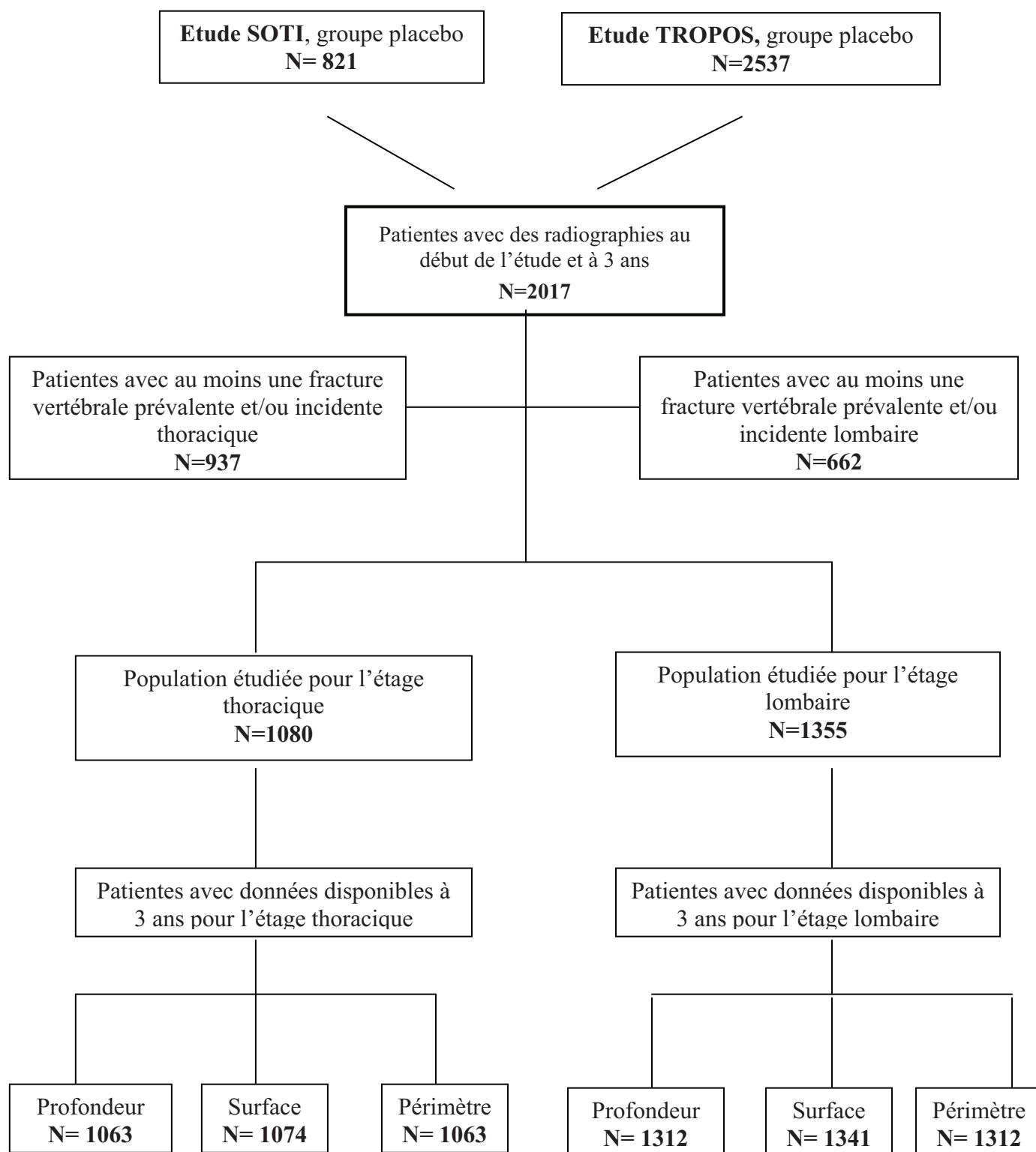


Tableau n°5 : Caractéristiques de la population d'étude

N	Population étudiée pour le niveau thoracique n=1080	Population étudiée pour le niveau lombaire N=1355	Population totale N = 2017
Age (années)	74,0±5,3	73,7±5,7	73,4±6,1
Années depuis la ménopause	25,6±7,5	25,5±7,8	25,3±8,0
Indice de masse corporelle (BMI, kg/m ²)	25,5±4,0	25,6±4,0	25,6±4,0
Taille (cm)	155,3±6,1	155,2±6,1	154,8±6,3
Poids (kg)	61,4±9,7	61,5±9,8	61,4±9,9
T score au rachis lombaire	-2,8±1,5	-2,9±1,5	-3,1±1,5
T score au col du fémur	-2,9±0,6	-2,9±0,6	-3,0±0,7

Les données sont des moyennes ± écart-type

2.2 Dimensions des corps vertébraux au début de l'étude

Les dimensions des corps vertébraux au début de l'étude (profondeur, surface et périmètre) de T4 à L4 sont présentées dans le tableau n°6. Les dimensions des corps vertébraux augmentent de T4 à L4. Les valeurs de taille et de poids au début de l'étude sont significativement associées aux dimensions des corps vertébraux au début de l'étude : profondeur ($r=0,48$ et $r=0,24$, $p \leq 0,0001$; $r=0,47$ et $r=0,29$, $p \leq 0,0001$ à l'étage thoracique et lombaire respectivement), périmètre ($r=0,54$ et $r=0,21$, $p \leq 0,0001$; $r=0,59$ et $0,29$, $p \leq 0,0001$ à l'étage thoracique et l'étage lombaire respectivement) et la surface ($r=0,57$ et $r=0,22$, $p \leq 0,0001$, $r=0,59$ et $r=0,29$, $p \leq 0,0001$ à l'étage thoracique et à l'étage lombaire respectivement).

De faibles corrélations ont été observées entre les dimensions des corps vertébraux au début de l'étude et l'âge au rachis lombaire (profondeur : $r=0,08$, $p=0,029$; périmètre : $r=0,07$, $p=0,007$; surface : $r=0,068$, $p=0,01$) avec une tendance pour l'étage thoracique (profondeur : $r=0,06$, $p=0,06$; périmètre : $r=0,05$, $p=0,07$; surface : $r=0,04$, $p=0,12$)

Tableau n°6: Dimensions des corps vertébraux au début de l'étude (profondeur, surface et périmètre)

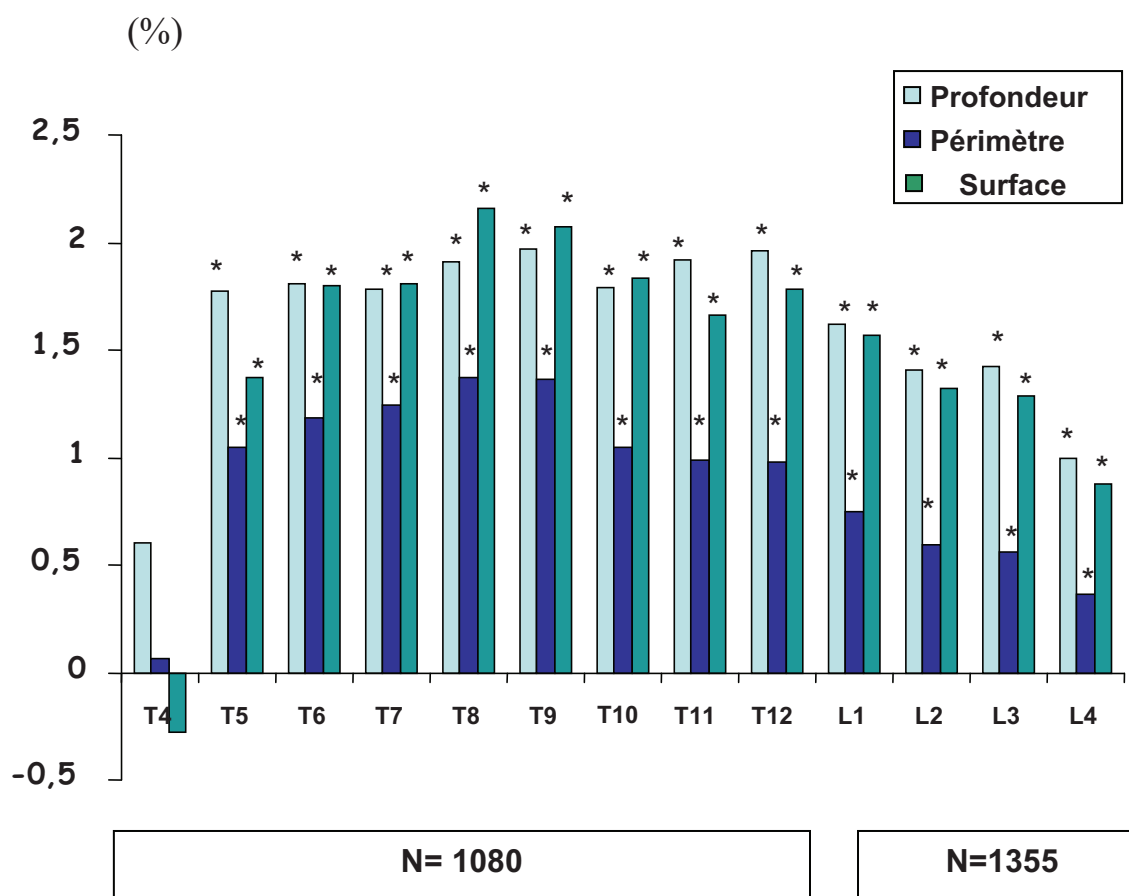
	Profondeur (mm)		Périmètre (mm)		Surface (mm²)	
	moyenne	ET	moyenne	ET	moyenne	ET
Niveau thoracique n=1080	31,23	2,28	111,87	6,93	767,49	92,22
T4	25,98	2,00	95,37	6,19	554,29	71,69
T5	27,41	2,08	99,47	6,49	602,28	77,48
T6	28,94	2,24	103,45	6,68	650,98	82,17
T7	30,46	2,45	107,28	6,95	696,66	88,29
T8	31,76	2,65	110,84	7,22	741,34	93,65
T9	32,78	2,72	114,67	7,47	796,18	101,45
T10	33,63	2,74	119,71	7,81	871,78	111,99
T11	34,54	2,78	125,00	8,14	951,14	122,34
T12	35,39	2,80	131,09	8,64	1050,84	137,47
Niveau lombaire n= 1355	38,12	2,81	142,58	8,39	1241,07	142,17
L1	36,77	2,84	137,48	8,53	1155,00	141,32
L2	38,00	2,97	142,61	8,72	1233,56	148,63
L3	38,84	3,03	145,50	8,87	1289,40	153,88
L4	38,70	2,97	144,20	8,62	1284,29	150,27

2.3 Variations des dimensions des corps vertébraux sur 3 ans

La profondeur des vertèbres thoraciques augmente sur 3 ans de 2,1 % $\pm$ 5,5 % (i.e. 0,6 (1,7 mm) ($p < 0,0001$), la surface de 1,7 % $\pm$ 8,3 % (i.e. 11,4 (64,55 mm²) ($p < 0,0001$) et le périmètre de 1,7 % $\pm$ 8,3 % (i.e. 1,6 (5,6 mm) ($p < 0,0001$). A l'étage lombaire de L1 à L4, les dimensions des corps vertébraux augmentent également de façon significative sur 3 ans pour la profondeur de 1,4 % $\pm$ 3,6 % (i.e. 0,5 (1,4 mm) ($p < 0,0001$), de 1,4 % $\pm$ 5,4 % (i.e. 15,8

(70,6 mm²) ($p < 0,0001$) pour la surface et de $0,7 \% \pm 2,7 \%$ (i.e. 0,9 (4,1 mm) ($p < 0,0001$) pour le périmètre. Une augmentation significative de la taille du corps vertébral est observée pour chaque vertèbre de T5 à L4 pour chacun des paramètres $p < 0.01$ (figure n°8).

Figure n°8: Variations relatives sur 3 ans des dimensions des corps vertébraux



Les variations à 3 ans des dimensions des corps vertébraux ne sont pas significativement différentes chez les femmes ménopausées ostéoporotiques âgées de moins de 75 ans et celles âgées $\geq$ à 75 ans. L'augmentation des dimensions du corps vertébral à l'étage thoracique et lombaire était significatif quel que soit le T score au début de l'étude. Il n'existait pas de corrélation entre les variations des dimensions du corps vertébral et les variations de densité osseuse.

2.4. Les déterminants des variations des corps vertébraux

L'analyse par régression logistique a montré que les dimensions du corps vertébral lombaire (surface, profondeur et périmètre) étaient significativement corrélées à la taille initiale de l'os : pour la profondeur OR=1,14 (IC 95 % 1,088-1,184, $p<0,0001$), pour le périmètre OR=1,031 (IC 95 % 1,017-1,045, $p<0,0001$) et pour la surface OR=1,002 (IC 95 % 1,001-1,003, $p<0,0001$), et n'étaient pas corrélées à l'âge, à la densité au rachis lombaire et à la durée de la ménopause. De façon comparable les variations des dimensions des corps vertébraux à l'échelon thoracique étaient également significativement associées à la taille initiale de l'os : profondeur (OR=1,27, IC 95 % 1,19-1,35, $p<0,0001$), périmètre (OR=1,069, IC 95 % 1,048-1,090, $p<0,0001$) et surface (OR=1,005, IC 95 % 1,003-1,006, $p<0,0001$), et n'étaient pas corrélées à l'âge, à la densité minérale osseuse mesurée au rachis lombaire et à la durée de la ménopause, excepté pour les variations en 3 ans de la profondeur du corps vertébral à l'étage thoracique qui étaient corrélées à la valeur de la densité minérale osseuse au rachis lombaire au début de l'étude (OR= 3,14; IC 95 % 1,23-8,03, $p=0,017$).

3. Discussion

Cette étude prospective montre que les dimensions du corps vertébral augmentent sur 3 ans chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. Cette augmentation est observée pour chaque vertèbre de T5 à T12 et de L1 à L4.

Cette étude est la première étude prospective qui confirme les données précédentes issues d'études transversales qui ont montré une augmentation de taille des vertèbres mais en étendant les résultats à toute la colonne vertébrale. Dans une étude conduite chez 327 hommes et 686 femmes (âge 18-92 ans), Duan et al, a montré que la CSA de la 3^{ème} vertèbre lombaire mesurée sur des scans de DXA antéro-postérieur et latéral augmente au cours de la vie de 9,7 % chez les hommes et de 3,3% chez les femmes (65). Riggs et al, a montré que la surface osseuse de la 3^{ème} vertèbre lombaire mesurée par scanner augmentait au cours de la vie (de 20 à 90 ans) de 7 à 15 % (49). Une augmentation des dimensions du corps vertébral de L3 a été montrée dans une étude prospective de 90 mois à partir de l'analyse des scans de DXA chez 720 hommes. Dans cette étude, la CSA augmente au cours du suivi de 0,17 %/an (51). L'augmentation de taille des os au cours du vieillissement est liée à une apposition périostée ou expansion périostée (45-47). L'apposition périostée consiste en la formation d'un nouveau tissu osseux à la surface externe de l'os qui augmente le diamètre de l'os et la surface de

section CSA (45, 46). Le terme « apposition périostée » fait référence à un processus cellulaire alors que le terme « expansion périostée » fait référence à l'augmentation du diamètre de l'os et de la surface de la section. L'expansion périostée a été bien étudiée pour les os tubulaires. L'expansion périostée pourrait expliquer une augmentation de la CSA ou de la surface totale médullaire de 7 à 15 % au col du fémur, au radius et au tibia dans une large population âgée de 20 à 90 ans (49). Ces résultats ont été confirmés dans l'étude longitudinale. Ahlborg et al, a rapporté chez 108 femmes suivies après la ménopause pendant 15 ans, une augmentation du diamètre périosté de 0,7 (0,3%/an) % par an et du diamètre médullaire de l'os de 1,1 (0,9%/an) % par an au radius distal avec une association significative entre le degré de résorption endocorticale et l'expansion périostée (50). Dans cette étude, les femmes qui étaient dans le plus haut quartile de l'expansion médullaire avaient perdu plus de densité osseuse et avaient une expansion périostée plus importante que celles qui étaient dans le quartile inférieur. Ces données n'ont pas été confirmées par Szulc et al, qui a montré dans l'étude OFELY conduite chez 821 femmes (âgées de 30 à 89 ans) et suivies pendant en moyenne $7,1 \pm 2,5$ ans que l'expansion périostée mesurée au poignet par la DXA n'augmentait pas après la ménopause pour compenser la perte osseuse, suggérant que la fragilité osseuse de l'ostéoporose est également une conséquence d'une réduction de la formation osseuse périostée et d'une augmentation de la résorption endocorticale (66). Il existe peu de données disponibles pour les vertèbres. La résistance osseuse vertébrale est expliquée par la géométrie de l'os qui comporte de l'os trabéculaire entourée d'une coque corticale. L'épaisseur de la corticale vertébrale mesurée par histomorphométrie diminue avec l'âge (67). Chez les sujets ostéoporotiques, il existe par rapport aux sujets sains une diminution de l'épaisseur de la corticale plus marquée pour la corticale postérieure qu'antérieure (68). Des études ont insisté sur le rôle de la corticale vertébrale qui explique 45 % de la résistance vertébrale pour la corticale de la partie moyenne du corps vertébral et 15 % pour la corticale proche des plateaux (69, 70). La corticale des parties moyennes antérieures et postérieures des corps vertébraux est donc importante pour la résistance de la vertèbre aux charges appliquées.

Des études ont suggéré qu'une expansion périostée pouvait survenir pour les corps vertébraux (49, 51, 62, 65). Dans une étude transversale conduite chez 1013 sujets, l'expansion périostée avait été mesurée indirectement, les auteurs estimant que l'augmentation de la surface de la taille du corps vertébral était liée uniquement à l'expansion périostée. Dans cette étude les auteurs avaient estimé que l'expansion périostée entraînait un gain absolu de 1,2 g de tissu osseux (62). Dans l'étude prospective MINOS conduite chez 720 hommes suivis 90 mois,

Szulc et al, a rapporté que l'augmentation de la surface de section de la troisième vertèbre lombaire de 0,17 % par an était liée à de l'expansion périostée (51). Il n'existe aucune méthode non invasive qui permette de mesurer directement l'expansion périostée des vertèbres pour des raisons techniques car la coque corticale vertébrale est fine ($\leq 1\text{mm}$) et les variations sont difficiles à mettre en évidence.

L'apposition ou expansion périostée peut varier suivant l'âge, le sexe, la durée de la ménopause, la région du squelette étudiée (43, 53, 71, 72, 73, 74). Une expansion périostée plus importante a été observée chez les hommes par rapport aux femmes contribuant à une diminution du risque de fracture rapportée chez les hommes. Ces données ont été rapportées dans des études transversales et longitudinales (43, 62, 73, 74) mais n'ont pas été confirmées dans d'autres études (49, 75). Il est difficile de savoir si l'apposition périostée est plus importante dans un sexe ou dans l'autre parce que l'expansion périostée est indépendamment déterminée par la taille initiale des os. Il n'existe aucune étude portant sur les déterminants des variations de taille des corps vertébraux. Dans notre étude, l'augmentation des dimensions des corps vertébraux est fortement associée à la taille initiale des os suggérant que les os plus grands ont besoin d'une expansion périostée plus importante pour maintenir la résistance osseuse (43, 71, 72). Une étude portant sur la géométrie de l'extrémité supérieure du fémur analysé par l'outil HSA (Hip Structural Analysis) a montré que les variations de géométrie étaient significativement plus importantes chez les sujets de plus de 85 ans (diminution de l'épaisseur corticale, de la CSA et augmentation du buckling ratio) par rapport aux sujets de 70 ans (75). Dans notre étude, la comparaison entre les sujets de plus de 75 ans et moins de 75 ans montrent qu'il n'y a pas de différence significative de variations des dimensions des corps vertébraux. Les effets de l'âge, du sexe, de la pièce squelettique étudiée sont difficiles à mettre en évidence dans des études prospectives compte tenu des variations modestes de l'apposition périostée au cours du vieillissement qui est de quelques millimètres.

Notre étude a des points forts et des limites. C'est la première étude prospective mesurant directement sur des radios la taille des corps vertébraux et évaluant toutes les vertèbres de T4 à L4. La méthode radiographique utilisée évite la mesure des phénomènes dégénératifs des vertèbres. Nous avons fait l'hypothèse que l'augmentation des dimensions des corps vertébraux était due à une augmentation de l'apposition périostée pour limiter la perte osseuse. Cependant nous n'avons pas pu mesurer directement l'apposition périostée pour vérifier cette hypothèse. Ces données concernent uniquement les femmes ménopausées ostéoporotiques sans fracture et nous ne savons pas si la présence de fractures prévalentes ou incidentes peut modifier les résultats.

Conclusion

Tenant compte de toutes les limites, cette étude est la première étude prospective qui suggère que les dimensions des corps vertébraux augmentent significativement à 3 ans chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. Dans notre étude, l'augmentation des dimensions des corps vertébraux est fortement associée à la taille initiale des os suggérant que les os plus grands ont besoin d'une expansion périostée plus importante pour maintenir la résistance osseuse.

C. Articles et résumés soumis et acceptés

1. Article soumis

L'article « Increase in vertebral body size in postmenopausal women with osteoporosis » est soumis à la revue Bone (annexe n°1). La réponse est en attente

2. Résumés

Ce travail a fait l'objet d'une soumission d'un résumé au congrès de l'ASBMR (American Society of Bone and Mineral Research) 2008. Cet abstract a été accepté comme une communication affichée.

Evidence of Increase in Vertebral Body Dimensions in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Three-Year Follow-Up Study

K. Briot ^{1,2}, S. Kolta ¹, J. Fechtenbaum ¹, R. Said-Nahal ¹, C.L. Benhamou ², C. Roux ¹

¹Rheumatology Department, Cochin Hospital, René-Descartes University, Paris France

²Rheumatology Department, CHR d'Orléans, Unité INSERM U 658, 1 rue Porte-Madeleine, Orléans.

Bone geometry plays a prominent role in the bone strength. Cross-sectional studies have shown that advancing age is associated with increasing diameter of long bones, related to both periosteal apposition and endosteal resorption. However, there are few data provided by

prospective studies, especially concerning the changes in vertebral body dimensions. The objective here is to measure the changes occurring in the vertebral body size in a prospective study of women with postmenopausal osteoporosis.

Three-year data from placebo groups of the SOTI (1) and TROPOS (2) trials, performed in women with postmenopausal osteoporosis, were used for this current study. In these trials, patients underwent lateral radiographs of the thoracic and lumbar spine at baseline and annually over three years, according to standardized procedures. Six-point digitization method was used: the four corner points of the vertebral body from T4 to L4 are marked, as well as an additional point in the middle of the upper and lower endplates. From these 6 points, the vertebral body perimeter, area and depth were measured at baseline and at three years. The analysis excluded all vertebrae with prevalent or incident fracture.

A total of 2017 postmenopausal women (mean age 73.4 ± 6.1 years) with a mean lumbar spine T score of -3.1 ± 1.5 , and a mean femoral neck T score of -3.0 ± 0.7 are included in the analysis. Vertebral body dimensions increased over 3 years, by 0.5 ± 1.1 mm (mean depth $\pm$ SD), by 11.4 ± 49.2 mm² (mean area $\pm$ SD) and by 1.1 ± 3.4 mm (mean perimeter $\pm$ SD) at the thoracic level (T4 to T12). At the lumbar level (L1 to L4), these dimensions increased as well: 0.5 ± 1.3 mm (mean depth $\pm$ SD), 13.9 ± 67 mm² (mean area $\pm$ SD), 0.7 ± 3.9 mm (mean perimeter $\pm$ SD). A significant increase in vertebral body size was observed for each vertebral level from T5 to L4 for each of these parameters ($p < 0.01$).

These prospective results demonstrate that vertebral body dimensions increase over 3 years in women with postmenopausal osteoporosis.

(1) Meunier PJ et al. *N Engl J Med* 2004;5(350):459-68.

(2) Reginster JY et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90(5) : 2816-22.

Ce travail a également fait l'objet d'une soumission au congrès français de rhumatologie (SFR) 2008.

Résumé :

Preuve de l'augmentation des dimensions du corps vertébral chez des femmes ménopausées ostéoporotiques : résultats d'une étude prospective de 3 ans.

K. Briot ^{1,2}, S. Kolta ¹, J. Fechtenbaum ¹, R. Said-Nahal ¹, C.L. Benhamou ², C. Roux ¹

¹Service de rhumatologie, Hôpital Cochin, Université René-Descartes, Paris.

²Service de rhumatologie, CHR d'Orléans, Unité INSERM U 658, 1 rue Porte-Madeleine, Orléans.

La géométrie des pièces osseuses joue un rôle important dans leur résistance osseuse. Des études transversales et prospectives ont montré que l'âge avancé est associé à une augmentation du diamètre des os tubulaires, liée à l'apposition périostée et à la résorption endostéale. Pour les vertèbres, des données transversales ont également suggéré que la taille des vertèbres augmentait avec l'âge mais il n'existe pas de données prospectives.

Objectifs : évaluer les variations de la taille des corps vertébraux dans une étude prospective chez des femmes ménopausées ostéoporotiques.

Patients et méthodes : l'étude a été réalisée à partir des groupes placebo des études SOTI et TROPOS conduites chez des femmes ménopausées ostéoporotiques. Dans ces essais, les patientes ont eu des radiographies de profil du rachis dorsal et lombaire réalisées selon des procédures standardisées au début et tous les ans pendant 3 ans. Une morphométrie quantitative a été utilisée pour mesurer la géométrie des corps vertébraux : 4 points ont été placés aux coins de chaque vertèbre de T4 à L4 et 1 point additionnel au milieu des plateaux supérieur et inférieur. Ces 6 points ont permis de mesurer le périmètre, la surface et la profondeur du corps vertébral. Leur positionnement était standardisé, en excluant en particulier les manifestations dégénératives. L'analyse a été réalisée à J0 et à 3 ans; toutes les vertèbres avec fractures prévalentes et incidentes ont été exclues.

Résultats : 2017 femmes ménopausées (âge $73,4 \pm 6,1$ ans) avec un T score moyen au rachis lombaire de $-3,1 \pm 1,5$; et un T score moyen au col du fémur de $-3,0 \pm 0,7$ ont été incluses dans l'analyse. Les dimensions du corps vertébral augmentent à 3 ans, de $0,5 \pm 1,1$ mm (profondeur moyenne $\pm$ DS), de $11,4 \pm 49,2$ mm² (surface moyenne $\pm$ DS) et de $1,1 \pm 3,4$ mm (périmètre moyen $\pm$ DS) à l'étage thoracique (T4 to T12). A l'étage lombaire (L1 to L4), les dimensions augmentent également: $0,5 \pm 1,3$ mm (profondeur moyenne $\pm$ DS), $13,9 \pm 67$ mm² (surface moyenne $\pm$ DS), $0,7 \pm 3,9$ mm (périmètre moyen $\pm$ DS). L'augmentation significative des dimensions du corps vertébral a été observée pour chaque vertèbre de T5 à L4 pour chacun des paramètres ($p < 0.01$).

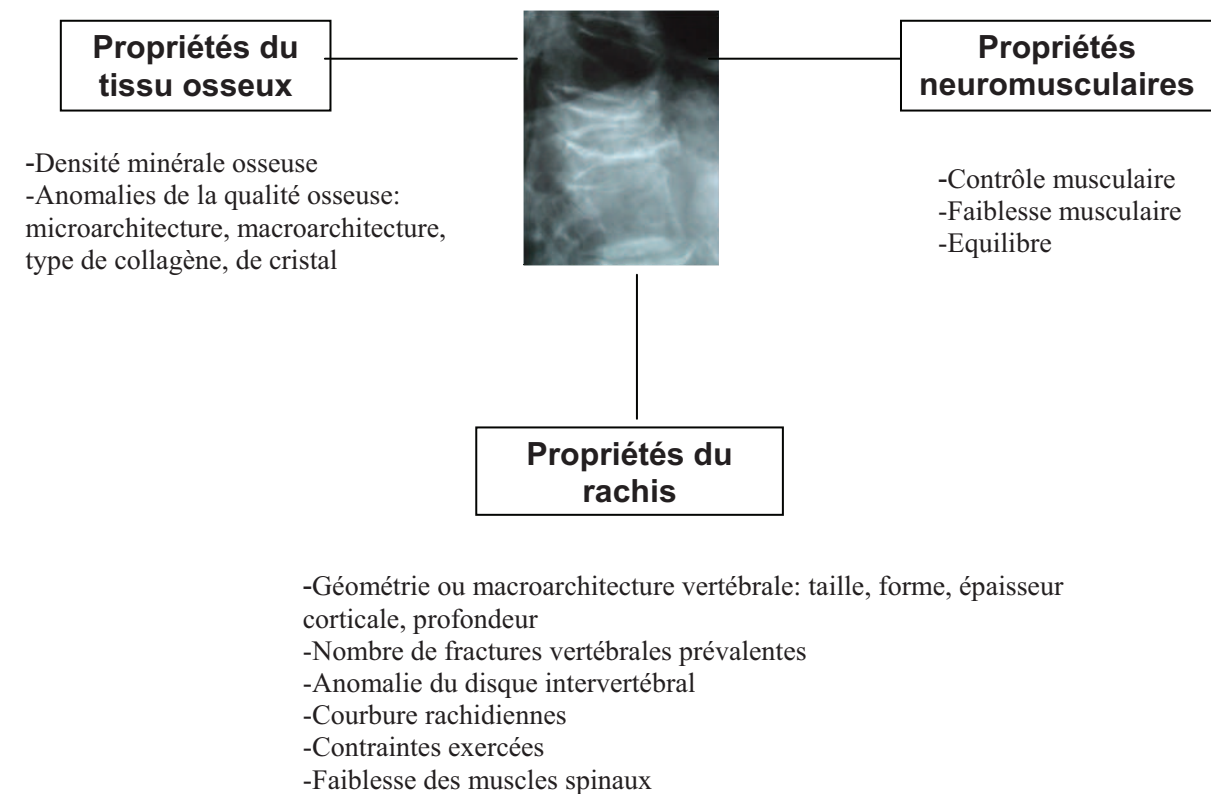
Conclusion : ces résultats prospectifs suggèrent que les dimensions des corps vertébraux augmentent sur 3 ans chez les femmes ménopausées ostéoporotiques.

III. GEOMETRIE DES VERTEBRES ET RISQUE DE FRACTURE

A. Déterminants des fractures de vertèbres

Le mécanisme de la fracture vertébrale peut être schématisé comme une rupture de l'équilibre entre les forces de compression et la capacité du rachis à supporter ces forces. La résistance osseuse vertébrale dépend de la densité minérale osseuse et d'autres propriétés de l'os qui reflètent « la qualité de l'os » (microarchitecture de l'os trabéculaire et de l'os cortical, géométrie des vertèbres, anomalies du collagène), des facteurs propres à la vertèbre et son environnement (géométrie des vertèbres, forme, courbure rachidienne, disque intervertébral et muscles spinaux extenseurs) et les types de forces mécaniques appliqués (76, 77). Les déterminants de la résistance osseuse vertébrale et du risque de fracture vertébrale sont multiples et sont résumés par la figure n°9.

Figure n°9 : Déterminants des fractures vertébrales (adapté de Briggs et al (76))



1. La densité minérale osseuse

Des études ex-vivo ont montré que la DMO expliquait 70 à 90 % de variance de la résistance osseuse vertébrale (78).

Des études prospectives ont montré que la diminution de la DMO était un facteur de risque majeur de fracture vertébrale. La mesure de la DMO est largement utilisée pour le diagnostic de l'ostéoporose et évaluer le risque de fracture, mais elle est insuffisante car la moitié des fractures surviennent chez des sujets ayant une densité osseuse normale.

Avec l'âge, la DMO du corps vertébral diminue du fait de la perte osseuse trabéculaire, prédominant en son centre responsable d'une hétérogénéité de densité, expliquant en partie la fréquence des fractures vertébrales antérieures (76). Mais l'hétérogénéité de la densité osseuse au sein du corps vertébral n'est pas mesurée par la DXA.

La DMO est mesurée au rachis lombaire et il n'y a pas de mesure possible à l'étage thoracique alors que c'est une localisation fréquente de fracture.

2. La microarchitecture osseuse trabéculaire

Un des buts de la trame trabéculaire (en plus d'augmenter les surfaces d'échange métabolique) est de permettre la répartition des forces compressives et de cisaillement ; les travées verticales permettent d'atténuer les forces axiales et se concentrent surtout au centre du corps vertébral, tandis que les travées horizontales absorbent les forces de cisaillement transmises par les disques intervertébraux (76). A la ménopause, la perte osseuse conduit à une détérioration de la trame trabéculaire qui débute au centre du corps vertébral où l'os est mieux vascularisé puis progresse vers les plateaux supérieurs et inférieurs. Il existe une diminution de l'épaisseur des travées, une augmentation de l'espace entre les travées.

Les patients avec fractures vertébrales ont des anomalies de la microarchitecture osseuse évaluée par histomorphométrie comparativement aux témoins : moins de travées, diminution de l'épaisseur des travées, augmentation de l'espace entre les travées (79). Chez les femmes avec fractures vertébrales issues de la cohorte OFELY, les anomalies de la microarchitecture trabéculaire mesurées par scanner à haute résolution (XTreme CT; Scanco Medical, Bassersdorf, Switzerland) au poignet et au tibia sont significativement plus importantes comparativement aux femmes sans fractures: diminution de la densité osseuse

volumique, diminution du nombre et de l'épaisseur de travées, et une augmentation de l'espace entre les travées (80).

3. Géométrie des vertèbres

La géométrie osseuse joue un rôle important dans la résistance osseuse vertébrale. Des études ex-vivo ont montré que la résistance aux forces de compression était déterminée par les propriétés géométriques des vertèbres, en particulier la petite taille des vertèbres (81-84) et l'épaisseur corticale.

a. Taille des vertèbres et surface de coupe des vertèbres (Cross Sectional Area CSA).

Les petites vertèbres augmentent la contrainte mécanique appliquée sur le corps vertébral. Les femmes avec fractures vertébrales ont des vertèbres T12-L4 plus petites de 5-12 % par rapport aux femmes sans fractures de vertèbres après ajustement sur la DMO, la taille et l'âge (85). Les femmes avec fractures vertébrales ont également un bras de levier plus court (distance entre les muscles extenseurs et le centre des vertèbres) de 5,8 % expliquant l'augmentation des forces appliquées sur le rachis lors de la position debout (+8 %) et lors de la flexion antérieure (+15 %) (85). Les dimensions du corps vertébral dépendent de plusieurs facteurs dont la taille, le poids, l'âge, le sexe et la race (86, 87). Les études cas-témoins ont montré que une petite hauteur, largeur, aire, section de coupe (CSA) ou volume vertébral contribue au risque de fractures vertébrales (85, 88). Sone et al a montré que des rapports entre les hauteurs des corps vertébraux plus petits que la norme (mais en dessous de la limite du seuil de définition de fracture) augmentaient le risque de fracture vertébrale [OR=1,74 (1,06-2,87) pour le rapport de la hauteur antérieure/hauteur postérieure H_a/H_p et OR =2,42 (1,38-4,26) pour le rapport de la hauteur moyenne/hauteur postérieure H_m/H_p] (89).

b. Corticale vertébrale

Mesure de l'épaisseur corticale

L'os cortical vertébral peut être mesuré par histomorphométrie (90-91) ou par scanner (92). La méthode de mesure la plus adaptée est l'histomorphométrie car le scanner surestime l'épaisseur de la corticale. L'épaisseur de la corticale varie entre 0,25 et 0,4mm ; l'épaisseur

de la corticale antérieure est supérieure à celle de la corticale postérieure que ce soit chez les sujets sains ou ostéoporotiques (91-93). Cette différence d'épaisseur est vraie à l'étage thoracique et lombaire. Chez les sujets âgés, l'épaisseur de la corticale antérieure diminue surtout au-dessous de D8.

Rôle de la corticale vertébrale

Des études conduites sur des vertèbres de cadavres ont montré que la corticale de la vertèbre rendait compte de la résistance dans des proportions variables entre 10 et 75 % (94-95). Haiddeker et coll (95) a montré que la densité de l'os cortical vertébral (mesurée par scanner QCT) est corrélée à la résistance osseuse ($r = 0,82$). Eswaran et coll a montré à l'aide d'un modèle en éléments finis réalisé à partir d'un micro-scanner sur 13 vertèbres thoraciques que la corticale vertébrale participait à la résistance globale de la vertèbre à hauteur de 15 % pour la corticale sous le plateau vertébral et de 47 % pour la corticale de la section transverse médiane de la vertèbre (96). La contribution de la corticale à la résistance vertébrale est plus importante lorsque la densité osseuse est faible (96-97). L'analyse des déterminants du risque de fracture vertébrale chez 40 femmes avec fractures vertébrales cliniques à partir d'une modélisation en éléments finis (MEF) de la 3^{ème} lombaire réalisée à l'aide du scanner a montré que la densité osseuse, la diminution de l'épaisseur corticale et la force de compression appliquée étaient les principaux facteurs associés à la présence d'une fracture vertébrale (98).

Epaisseur corticale chez les sujets avec fractures vertébrales

La coque corticale vertébrale est trop fine pour être mesurée de façon non invasive chez les patients. Néanmoins des études ont montré que les patients avec fractures vertébrales avaient une diminution significative de l'épaisseur corticale mesurée par histomorphométrie sur biopsies trans-iliaques (79) et par scanner à haute résolution au poignet et au tibia. Les anomalies de l'os cortical (épaisseur et densité corticale) sont significativement plus importantes chez les femmes avec des fractures vertébrales multiples et sévères (80).

4. Rôle des courbures rachidiennes

Des études soulignent les limites de la compréhension de la résistance osseuse vertébrale lorsqu'on analyse les vertèbres séparément. Si la géométrie de la vertèbre influence la

résistance osseuse vertébrale, les courbures rachidiennes et les muscles extenseurs spinaux qui maintiennent l'équilibre de la colonne en position redressée jouent également un rôle important. Des modifications des courbures simples dans le plan sagittal comme le fait de se pencher en avant (les mains sur les genoux) est associé à une augmentation de 13 à 24 % des forces de compression sur l'espace discal L5-S1 (99).

Briggs et al, a montré que la cyphose thoracique modifie les charges transmises par la colonne vertébrale, entraînant une augmentation du moment de flexion et des forces de compression appliquées à la colonne ; cette augmentation proportionnelle à l'importance de la cyphose peut expliquer l'augmentation du risque de fracture vertébrale chez les sujets cyphotiques (100, 101).

5. Propriétés neuromusculaires

Les muscles extenseurs para-spinaux ont un rôle important dans le maintien de l'équilibre statique du tronc en résistant au vecteur de flexion imposée par la gravité et toute masse portée en avant du rachis. Le rôle des muscles extenseurs est influencé par la géométrie des vertèbres (taille et surface de section) et les courbures rachidiennes. Du fait d'un court bras de levier, les muscles para spinaux augmentent les forces de compression sur les vertèbres et les disques intervertébraux : le bras de levier est d'autant plus court que la surface de coupe des vertèbres (CSA) est petite (85). Chez les patients ostéoporotiques, la structure osseuse ne permet plus de résister aux forces de compression engendrées par la flexion du rachis ou le port de charges, elle mêmes majorées par la cyphose dorsale ou la perte de la lordose lombaire. De plus la force des muscles extenseurs du rachis diminue avec l'âge, diminuant ainsi la résistance aux forces de flexion antérieure du rachis et augmentant les forces de compression des vertèbres à la charnière thoracolombaire (102, 103).

EN PRATIQUE

La géométrie des vertèbres joue un rôle clé dans la résistance osseuse vertébrale. Pour bien comprendre le rôle de la géométrie des vertèbres, il faut tenir compte de la colonne vertébrale dans sa globalité et prendre en compte le rôle des courbures rachidiennes.

La cyphose thoracique qui est une courbure excessive de la colonne thoracique est une anomalie de courbure fréquente chez les personnes âgées (20 à 40%) et chez les femmes ménopausées ostéoporotiques (104, 105).

Nous avons donc cherché à connaître :

- quelle est l'influence de la cyphose thoracique sur le risque de fractures ?
- quelles sont les variations de l'angle de cyphose de façon prospective ?

B. La cyphose thoracique : définition, moyens de mesure

1. Définition de la cyphose thoracique

La cyphose thoracique est un excès de courbure de la colonne vertébrale thoracique à convexité postérieure. La cyphose peut être mesurée à partir de radiographies ou d'outils comme un goniomètre et un kyphomètre. La mesure de l'angle de Cobb à partir de radiographie est considérée comme le « gold standard » pour mesurer la cyphose (106). La cyphose est définie dans la littérature par un angle de Cobb supérieur à 50° chez les femmes et à 45° chez les hommes (figure n°10). La mesure a été validée chez les patients ostéoporotiques (100). Des mesures cliniques de la cyphose sont également possibles (figure n°11) : mesure de distance occiput-mur (107), mesure de la distance entre la tête et la table d'examen chez un sujet en position couchée, la cyphose étant évaluée par le nombre de blocs à placer entre la tête et table (104, 108, 109).

Figure n°10 : Mesure radiographique de la cyphose thoracique par l'angle de Cobb (*d'après Bartynski WS, et al (110)*).

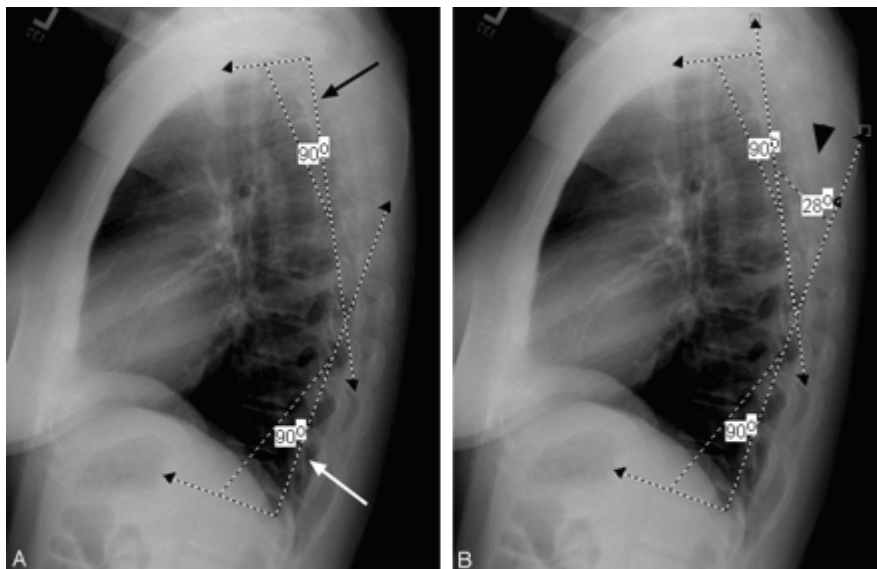
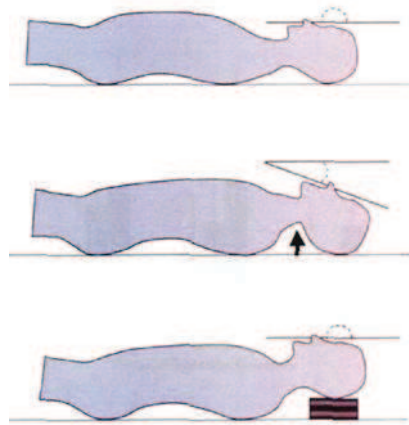


Figure n°11 : Exemple de mesures cliniques de la cyphose thoracique (*d'après Kado et al (111)*).

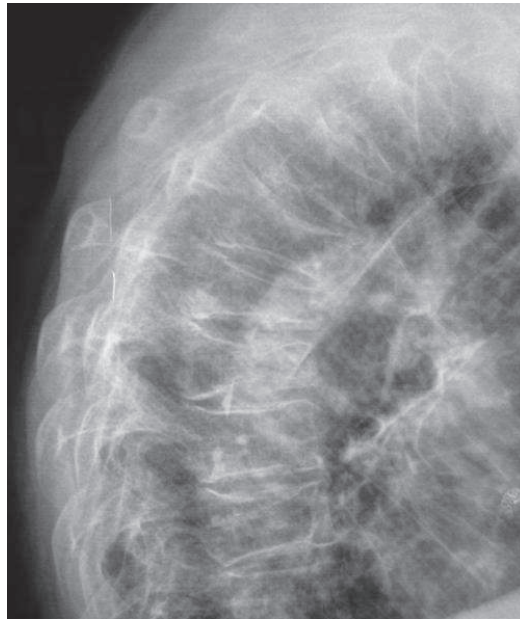


→ Mesure de la distance entre la tête et la table d'examen chez un sujet en position couchée, la cyphose étant évaluée par le nombre de blocs à placer entre la tête et la table.

2. Causes des cyphoses

Les causes de la cyphose thoracique sont multiples. Les fractures vertébrales ne sont présentes que dans 35 % des cyphoses thoraciques (figure n°12) (112-114). Des changements posturaux affectant le rachis cervical, thoracique, lombaire ou du sacrum peuvent également influencer la courbure thoracique. Des études ont montré une corrélation entre la lordose cervicale et la cyphose thoracique (115) et entre la lordose lombaire et la cyphose thoracique (116). Peu d'études et le plus souvent transversales ont souligné une association entre l'atteinte dégénérative des disques et le risque de cyphose (117). Des études ont rapporté une corrélation entre la diminution de la force musculaire globale (force au poignet) et le risque de cyphose (118-120), et entre la diminution de la musculature spinale postérieure et le risque de cyphose a été rapporté chez les femmes ménopausées, sans que l'on sache si c'est la cause et/ou la conséquence de la cyphose. La diminution de l'élasticité des tissus et des ligaments intervertébraux (secondaires à des ossifications et/ou calcifications) pourraient diminuer la stabilité de la colonne et être à l'origine d'une cyphose thoracique (121).

Figure n°12 : Radiographie du rachis dorsal de profil : cyphose thoracique liée à des fractures vertébrales.



3. Conséquences de la cyphose thoracique

La cyphose thoracique est associée à une augmentation du risque de fractures vertébrales indépendamment de l'existence de fractures vertébrales prévalentes (114, 122, 123). Ces fractures sont liées à l'augmentation de la pression sur la partie antérieure des corps vertébraux. La survenue de fractures vertébrales incidentes augmente la cyphose thoracique et ses conséquences comme les troubles de l'équilibre et le risque de chutes à l'origine d'une augmentation du risque de fractures non vertébrales. Des études prospectives ont montré que la cyphose thoracique était associée à une augmentation du risque de fracture de hanche à 3 ans ($RR=3,3$; $p=0,006$) (124) et de tout type de fracture ($RR=1,7$, IC 1,0-2,97, $p=0,049$) après ajustement sur la DMO, l'âge et existence de fractures prévalentes (123). Ces données suggèrent que la cyphose thoracique est associée à une augmentation du risque de fracture indépendamment de la présence ou non d'une ostéoporose.

La cyphose thoracique est associée à des douleurs chroniques, à une altération de la qualité de vie évaluée par différents indices fonctionnels (125, 126).

La cyphose thoracique est associée à des troubles de l'équilibre et à une augmentation du risque de chutes (120), surtout pour certains auteurs si la cyphose thoracique est liée à des fractures vertébrales (127).

La cyphose thoracique est associée à des perturbations de la fonction pulmonaire : diminution de la capacité vitale avec syndrome restrictif, qui est liée au nombre de fractures vertébrales et à l'importance de la cyphose (128), diminution de la force musculaire respiratoire, diminution du débit expiratoire témoignant d'un trouble obstructif. Des études ont suggéré une augmentation du risque de mortalité, essentiellement de cause pulmonaire (112, 129).

C. Travaux personnels

La cyphose thoracique qui est une courbure excessive de la colonne thoracique est une anomalie de courbure fréquente chez les personnes âgées (20 à 40 %) et chez les femmes ménopausées ostéoporotiques (104, 105). Nous avons donc cherché à connaître chez les femmes ménopausées ostéoporotiques :

- quelle était l'influence de la cyphose thoracique sur le risque de fractures ?
- quelles étaient les variations de l'angle de cyphose de façon prospective ?

1. Patientes et méthodes

1.1 Population d'étude

Le travail a été conduit chez les patientes ostéoporotiques suivies dans les études randomisées en double aveugle et contrôlées contre placebo SOTI (63) et TROPOS (64) de l'efficacité antifracturaire du ranélate de strontium. L'étude SOTI a été conduite chez 1649 femmes âgées de plus de 50 ans et ménopausées depuis au moins 5 ans, avec au moins une fracture vertébrale confirmée par radiographie, et une densité minérale osseuse (DMO) mesurée au rachis lombaire inférieure à 0,840 g/cm² (appareil Hologic). L'étude TROPOS a été conduite chez 5091 femmes âgées de plus de 74 ans, ou entre 70 et 74 ans avec au moins un facteur de risque, ménopausée depuis au moins 5 ans avec une DMO au col fémoral inférieure ou égal à 0,600 g/cm² (appareil Hologic). Les patientes des 2 études ont été randomisées pour recevoir le ranélate de strontium 2 grammes/jour ou le placebo. Dans les 2 études, les patientes ont reçu une supplémentation calcique à l'heure du déjeuner au maximum 1000 mg suivant leurs

apports alimentaires en calcium et de la vitamine D (400 à 800 unités suivant leur concentration de 25OHD au début de l'étude).

Dans les 2 études, la lecture des densitométries osseuses et des radiographies a été centralisée et les procédures étaient communes aux 2 études SOTI et TROPOS, ce qui a permis de « pooler » les données.

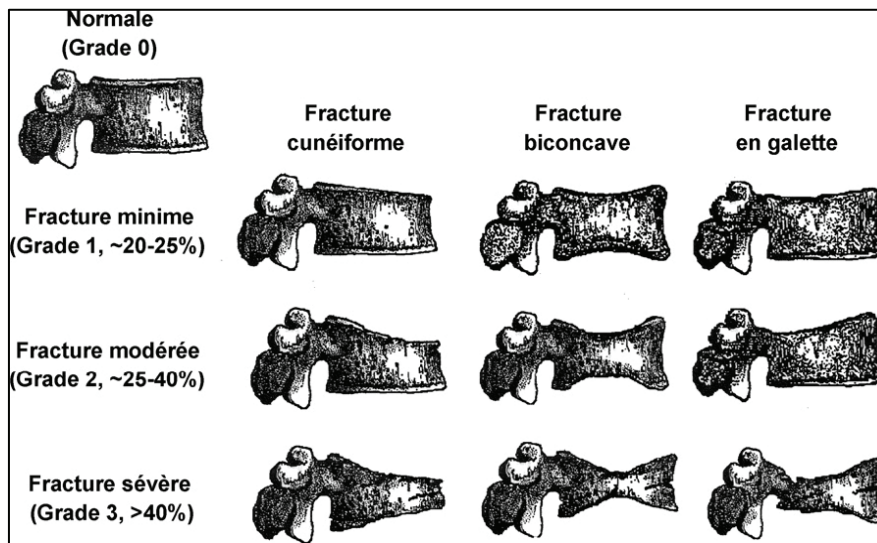
1.2 Méthodes de mesure

L'évaluation des fractures vertébrales et de la densité minérale osseuse a été mesurée de façon similaire dans les 2 études.

a. Evaluation des fractures vertébrales

Trois radiographies de profil du rachis (thoracique, lombaire et jonction thoraco-lombaire) ont été réalisées au début de l'étude et tous les ans pendant 3 ans suivant une procédure standardisée dans les études SOTI et TROPOS. Toutes les radiographies ont été évaluées par une analyse centralisée ; les lecteurs étaient au courant de la séquence radiographique mais étaient en aveugle de l'attribution du traitement. Le diagnostic de fractures vertébrales a été fait sur radiographie par une évaluation semi-quantitative visuelle de chaque vertèbre de T4 à L4 réalisée par le même lecteur tout au long de l'étude (130) : fracture vertébrale de grade 0 : normal, grade 1 : diminution de la hauteur de la vertèbre d'au moins 20 à 25 %, grade 2 : diminution de 25 à 40 %, grade 3 : diminution de 40 % ou plus (Figure n°13). Une nouvelle fracture de vertèbre a été définie par un changement du score d'un grade 0 à un grade d'au moins 1. Les déformations vertébrales qui n'étaient pas d'origine ostéoporotique n'ont pas été évaluées.

Figure n°13 : Analyse semiquantitative des fractures vertébrales selon Genant et al (130)



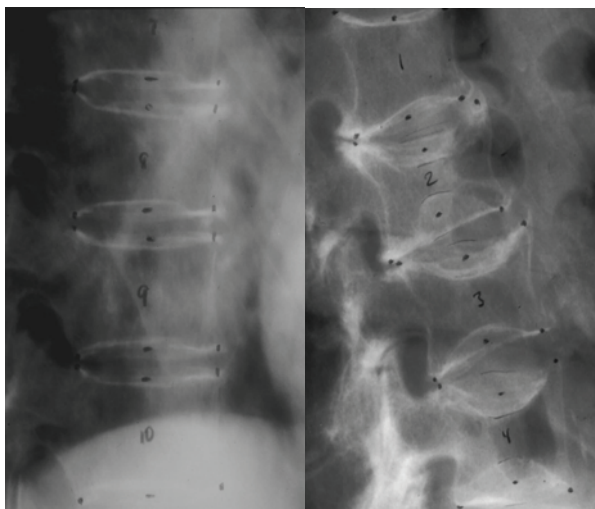
b. Calcul de l'index de cyphose

Positionnement des points :

Une évaluation quantitative a été réalisée sur chaque radiographie placée sur une table à digitaliser en utilisant un curseur qui permettait un placement exact des points. La méthode de digitalisation des 6 points a été utilisée : 4 points ont été placés aux 4 coins du corps vertébral de T4 à L4, 1 point additionnel a été rajouté au milieu de chaque plateau supérieur et inférieur (figure n°14). Si les contours externes de chaque plateau n'étaient pas parfaitement dégagés, les points du milieu étaient choisis au centre de chaque contour supérieur et inférieur. Cette méthode a éliminé les ostéophytes ; quand il y avait des ostéophytes, les niveaux non concernés par la présence d'ostéophytes ont été utilisés pour servir de guide au placement des points. Le processus unciforme de chaque coin postéro-supérieur de chaque corps vertébral était exclu. Sur la surface en plexiglas, il est possible de choisir chaque point à l'intersection des lignes horizontales et verticales, pour décrire au mieux la surface du corps vertébral.

Toutes ces mesures ont été réalisées lors de la réception des radiographies dans le centre de lecture centralisée et les coordonnées des points placées ont été sauvegardées dans la base de données.

Figure n°14 : Positionnement des points sur radiographies de profil en utilisant le curseur



Calcul de l'index de cyphose

Les points ont été utilisés pour calculer l'index de cyphose (108, 109, 131).

Indice de cyphose = rapport BD/AC x 100 (figure n°15)

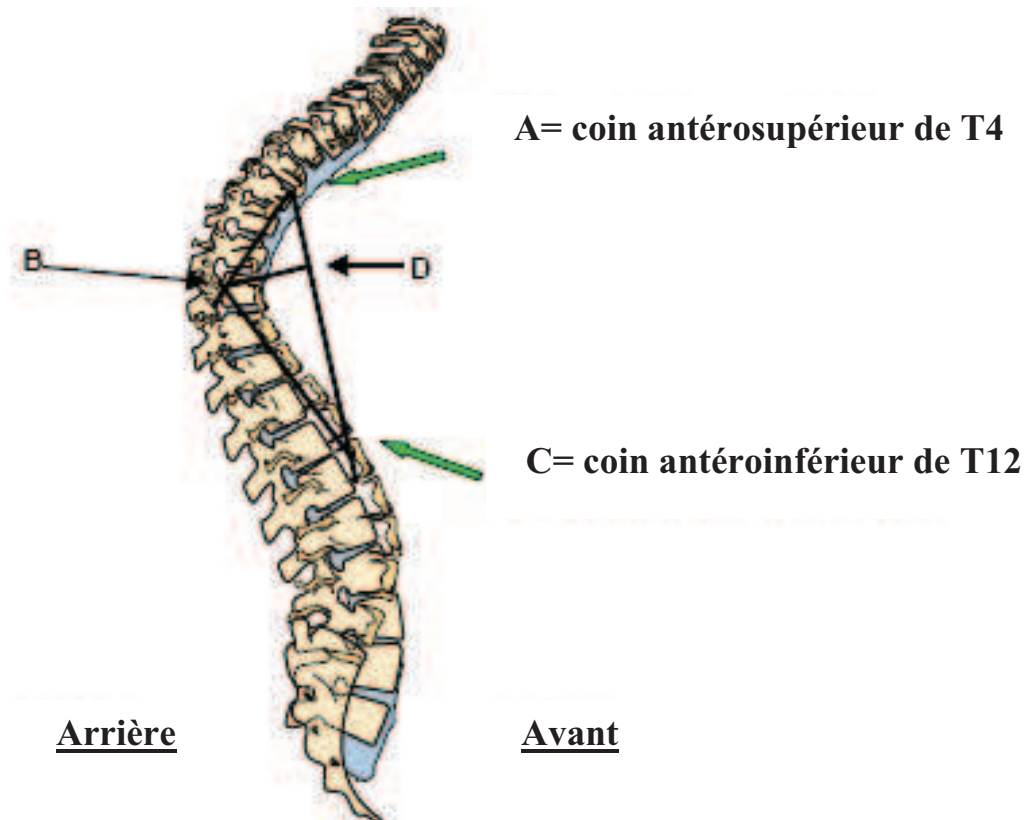
- AC : ligne partant du coin antéro-supérieur de T4 (point A) au coin antéro-inférieur de T12 (point C). La longueur de AC a été calculée en utilisant les coordonnées des points A et C.
- BD : perpendiculaire partant du coin postérieur supérieur ou inférieur de T7, ou T8 ou T9 le plus éloigné de la ligne AC. La longueur BD a été calculée comme la hauteur du triangle ABC (figure n°15).

L'index de cyphose a été calculé au début de l'étude et à 3 ans. Plus l'index de cyphose est élevé, plus sévère est la cyphose thoracique. Le calcul de l'index de cyphose n'a pas été réalisé quand un des 3 points (A, B ou C) était indisponible.

Reproductibilité

Le calcul de la reproductibilité a été réalisé à partir des radiographies du début d'étude chez 12 patients à partir du calcul de corrélation intraclasse. La reproductibilité intra et inter observateur était de 0,996 (IC 95 %, 0,990-0,998) et 0,989 (IC 95 %, 0,956-0,996) respectivement.

Figure n°15: Index de cyphose



c. Mesure de la densité minérale osseuse

La densité minérale osseuse a été mesurée au rachis lombaire et à l'extrémité supérieure du fémur par absorptiométrie biphotonique (DXA) au début de l'étude et tous les 6 mois en utilisant des densitomètres Hologic. Tous les scans ont été analysés de façon centralisée, et un contrôle qualité de chaque appareil a été réalisé tout au long de l'étude. L'ostéopénie a été

définie comme une densité minérale osseuse $> -2,5$ DS par rapport à la plupart des sujets adultes à tous les sites et ≤ -1 au rachis ou au col du fémur. L'ostéoporose a été définie par une DMO $\leq -2,5$ DS par rapport à la valeur moyenne des sujets adultes à au moins l'un des 2 sites (en utilisant les courbes de références de D.O. Slosman, Geneva, Switzerland).

d. Evaluation de la qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée pour tous les patients en utilisant le questionnaire SF 36 en utilisant les scores physiques et psychologiques (132).

1.3. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée au cours des 3 premières années des études SOTI et TROPOS.

a. Etude de la relation entre la cyphose thoracique mesurée au début de l'étude et le risque de fractures vertébrales incidentes

La valeur prédictive de la valeur de l'index de cyphose à 3 ans a été évaluée dans le sous-groupe de 1624 patientes des groupes placebo des études SOTI et TROPOS pour lequel des valeurs de l'index de cyphose étaient disponibles au début des études (figure n°16). La population a été répartie en 3 groupes suivant la valeur de l'index de cyphose répartie en tertiles.

Les analyses réalisées ont été :

- Les caractéristiques des patientes ont été décrites et comparées en utilisant les tests de Chi2 ou une analyse de variance.
- L'incidence des patients ayant une première fracture vertébrale a été évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier.
- Le modèle de régression de Cox a été utilisé pour calculer le risque relatif de nouvelle fracture chez les sujets qui ont le tertile le plus élevé d'index de cyphose par comparaison à ceux qui étaient dans le tertile moyen et le tertile le plus bas.
- Cette même analyse a été faite avec un ajustement sur la présence de fractures vertébrales prévalentes pour savoir si la valeur prédictive de l'index de cyphose à 3 ans était significative chez les patientes qu'elles aient ou non des fractures vertébrales prévalentes, et sur les facteurs de risque de fracture (âge, IMC, valeur initiale de la DMO au rachis lombaire).

- Le même type d'analyse par régression de Cox avec et sans ajustement a été réalisé pour les fractures incidentes non vertébrales.

b. Impact de l'index de cyphose sur la qualité de vie

L'analyse a été réalisée chez 1226 patientes qui avaient rempli le questionnaire SF-36 au début de l'étude et à 3 ans et chez qui était disponible la valeur de l'index de cyphose au début de l'étude. Les variations du score de qualité de vie ont été comparées chez les patientes qui étaient dans le groupe tertile le plus élevé à celles des groupes moyen et tertile le plus bas en utilisant des modèles linéaires ajustés sur la qualité de vie au début de l'étude.

c. Variations de l'index de cyphose à 3 ans et étude de l'influence du ranélate de strontium

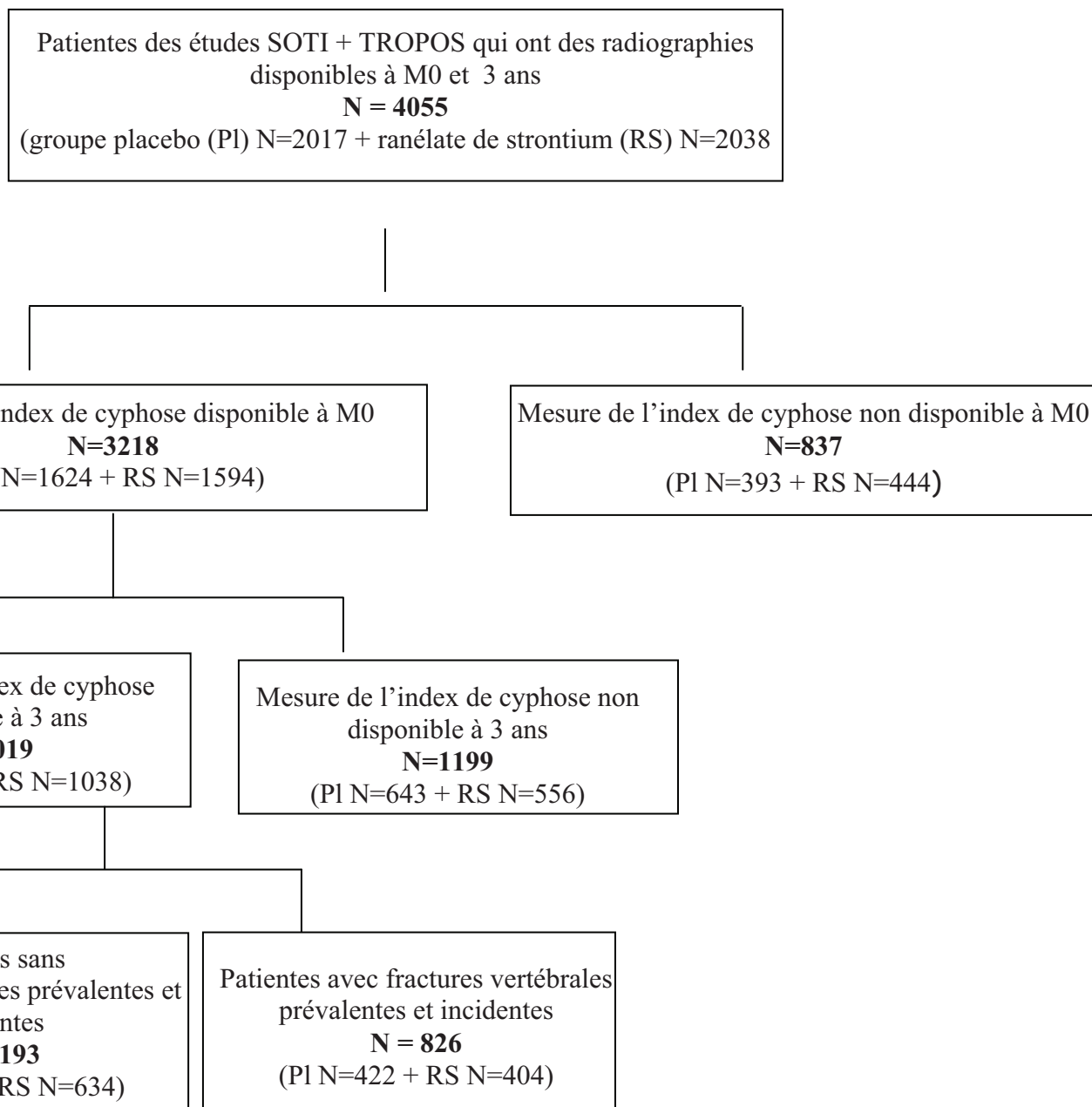
L'étude des variations relatives (%) des valeurs de l'index de cyphose a été réalisée dans un sous-groupe de 2019 patientes (sur 4055), chez qui étaient disponibles des valeurs d'index de cyphose au début de l'étude et à 3 ans, et dans un sous-groupe de 1193 patientes qui n'avaient pas de fractures vertébrales prévalentes ou incidentes (sur les 2019 patientes). Les caractéristiques des patientes exclues de l'analyse étaient comparables à celles de l'étude.

- Un test de t-Student a été réalisé pour comparer les variations significatives de l'index de cyphose à 3 ans dans le groupe traité par le ranélate de strontium et le placebo.

- Dans chaque groupe, les valeurs de l'index de cyphose ont été comparées à celles calculées à 3 ans en utilisant un test de t-Student.

- Des analyses similaires ont été réalisées pour comparer la somme des hauteurs antérieures des vertèbres entre les différents tertiles d'index de cyphose.

Figure n°16 : Déroulé de l'étude



2. Résultats

2.1. Etude de la relation entre la cyphose thoracique mesurée au début de l'étude et le risque de fractures vertébrales incidente

- L'analyse a été conduite chez 1624 patientes (figure n°16). Les caractéristiques de cette population sont présentées dans le tableau n°7. Elles ne sont pas différentes des caractéristiques de la population initiale.

La population a été répartie en 3 groupes selon les valeurs de l'index de cyphose du début d'étude réparties en 3 tertile :

- tertile 1: index de cyphose $\leq 22,83$,
- tertile 2: index de cyphose $> 22,83$ and $\leq 27,16$,
- tertile 3: index de cyphose $> 27,16$.

Ces 3 groupes de patients sont décrits et comparés entre eux dans le tableau n°7.

- La moitié de patientes n'ont pas de fractures vertébrales, en particulier thoraciques au début de l'étude même dans le groupe situé dans le tertile le plus élevé. Les patients qui sont situés dans le tertile le plus élevé sont significativement plus âgés, leur T score est plus bas ($p < 0,0001$). Le nombre de fractures vertébrales est significativement plus bas dans le groupe situé dans le tertile le plus bas et les patientes qui ont le tertile le plus élevé ont significativement plus de 2 fractures vertébrales.

- Le nombre de fractures vertébrales incidentes à 3 ans est significativement plus important dans le groupe qui a l'index de cyphose le plus élevé (incidence 27,36 %) comparativement aux patientes situés dans le tertile moyen (incidence des fractures 19,07 %; $RR = 1,5$ (IC 95 % [1,19;1,96], $p < 0,001$), et dans le tertile le plus bas (incidence 17,31 %; $RR = 1,70$ (IC 95 % [1,32;2,21], $p < 0,001$) (Tableau n°8). Lors de l'ajustement sur la présence de fractures vertébrales prévalentes, la différence entre les groupes reste significative entre les patientes qui ont l'index de cyphose le plus élevé et celles qui sont dans le tertile moyen ($RR = 1,43$ (IC 95 % [1,11;1,84] $p = 0,005$)), et celles qui sont dans le tertile le plus bas ($RR = 1,58$ (IC 95 % [1,22; 2,05], $p < 0,001$)) (Tableau n°8). L'ajustement sur les autres facteurs de risque âge, IMC, valeur initiale de la DMO au rachis lombaire, fractures vertébrales prévalentes) ne modifie pas les résultats (Tableau n°8).

- Les valeurs de l'indice de cyphose ne sont pas significativement associées au risque de fracture non vertébrale.

Tableau n°7 : Caractéristiques des patients au début de l'étude

Variables	Groupe placebo	Indice de cyphose en tertile au début de l'étude		
		1 (Indice de cyphose ≤22,83)	2 (22,83 <Indice de cyphose ≤ 27,16)	3 (Indice de cyphose >27,16)
N	2017	543	540	541
Age (années) (moy±ET)	73,4±6,1	72,1±6,0	73,2±6,2	74,3±5,7
Indice de masse corporelle (kg/m ²) (moy±ET)	25,6±4,0	25,6±3,7	25,6±4,0	25,5±4,0
T score au rachis lombaire (moy±ET)	-3,1±1,5	-2,8±1,6	-3,1±1,4	-3,4±1,4
T score au col fémoral (moy±ET)	-3,0±0,7	-2,9±0,7	-3,0±0,6	-3,1±0,6
Fractures vertébrales prévalentes (N, %)				
0 fracture	1025 (50,8)	294 (54,2)	290 (53,7)	245 (45,3)
1 fracture	462 (22,9)	124 (22,8)	135 (25,0)	123 (22,7)
≥ 2 fractures	530 (26,3)	125 (23,0)	115 (21,3)	173 (32,0)
Fractures vertébrales dorsales prévalentes (N, %)				
0 fracture	1266 (62,8)	387 (71,3)	354 (65,5)	286 (52,9)
1 fracture	412 (20,4)	104 (19,1)	116 (21,5)	118 (21,8)
≥ 2 fractures	339 (16,8)	52 (9,6)	70 (13,0)	137 (25,3)
Index de cyphose initial (moy±ET)	25,4±5,3	20,0±2,1	24,9±1,2	31,3±3,7
Paramètres de qualité de vie SF36 (moy±ET)				
- Score physique	39,3±10,3	39,2±10,0	40,5±10,6	39,0±10,3
- Score psychologique	47,2±11,4	45,9±11,2	47,7±11,1	47,7±11,7

Tableau n°8 : Risque relatif de fractures vertébrales incidentes selon les valeurs de l'index de cyphose de début d'étude réparties en tertiles

Tertiles	Non ajusté	Ajustement sur fractures vertébrales prévalentes	Ajustement sur âge, IMC, DMO rachis et fractures vertébrales prévalentes
Haut-bas	1,70 (1,32-2,21), p<0,001	1,58 (1,22-2,05) p<0,001	1,42 (1,08-1,86) p<0,011
Haut-intermédiaire	1,50 (1,19-1,96) p<0,001	1,43 (1,11-1,84) P=0,005	1,30 (1,00-1,68) p=0,045

2.2. Impact de l'index de cyphose sur la qualité de vie

Il n'y a pas de relation significative entre les valeurs de l'index de cyphose et le score SF36 au début de l'étude. Les variations de la composante physique du score SF36 sont significatives à 3 ans par rapport aux valeurs de l'index de cyphose calculées au début de l'étude. La différence est significative si on compare le tertile le plus élevé et le tertile le plus bas $-1,36 \pm 0,56\%$ ($p=0,015$) et la différence tend à être significative si on compare le tertile le plus élevé aux 2 autres tertiles $-0,96 \pm 0,56\%$ ($p=0,08$). Il n'y a pas de variations significatives de la composante psychologique du SF36.

2.3. Variations de l'index de cyphose à 3 ans et étude de l'influence du ranélate de strontium

Les données sont disponibles chez 2019 patientes (figure n°16). Les caractéristiques de ces patientes sont présentées dans le tableau n°9 ; elles ne sont pas différentes de celles du groupe initial de patientes.

Les variations de l'index de cyphose sont significatives à 3 ans. Il existe une augmentation significative de l'index de cyphose dans le groupe placebo: $+4,70 \pm 7,32\%$ ($p<0,001$ par rapport au début de l'étude) (figure n°17). Chez les patientes traitées par ranélate de

strontium, l'augmentation de l'index de cyphose ($+3,71 \pm 7,69$ %, $p < 0,001$ par rapport au début de l'étude) est significativement moins important que dans le groupe placebo ($p = 0.003$) (figure n°17).

Si on exclut les patientes ayant des fractures prévalentes et/ou incidentes thoraciques, l'augmentation de l'index de cyphose est plus basse dans le groupe ranélate de strontium comparativement au groupe placebo ($p \leq 0,001$) ($+2,72 \pm 7,17$ % et $+4,34 \pm 6,54$ % respectivement, $p < 0,001$ par rapport au début de l'étude pour les 2 variations).

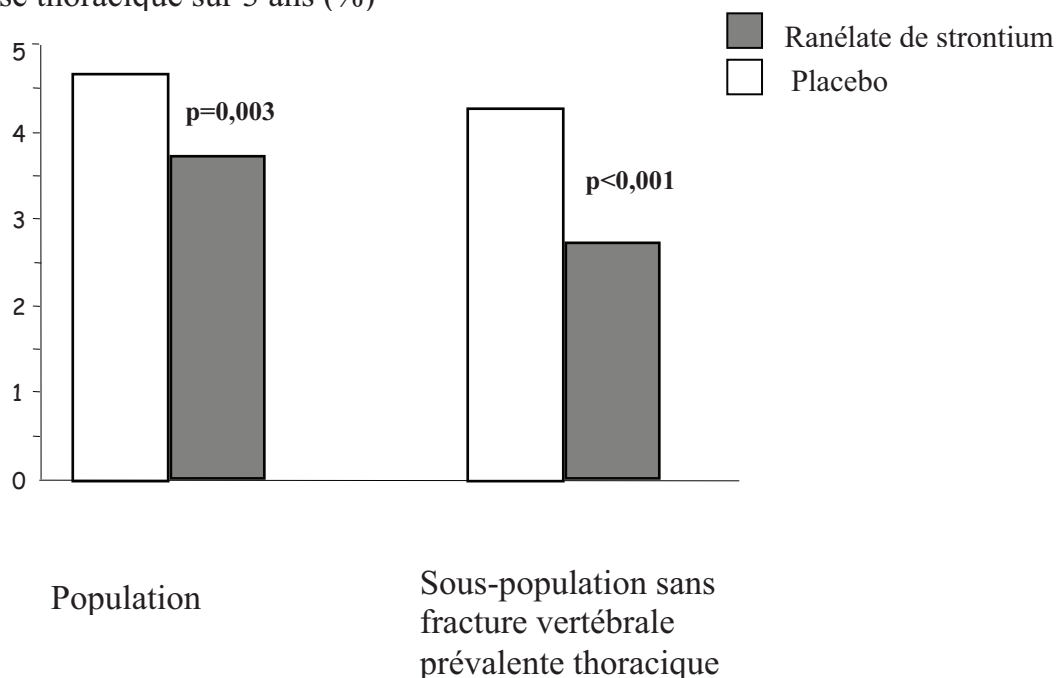
Chez les patientes sans fractures vertébrales, l'analyse morphométrique a permis le calcul de la somme de hauteurs antérieures des vertèbres thoraciques (T4 à T12) à M0 et à 3 ans. Il n'y a pas de différence entre les valeurs de début d'étude et les variations de hauteur à 3 ans ($-3,79 \pm 8,44$ et $-4,01 \pm 8,11$ mm dans le groupe placebo et ranélate de strontium respectivement) montrant que les différences des variations de l'index de cyphose ne sont pas expliquées par les variations de la taille antérieure des corps vertébraux.

Tableau n°9 : Variations de l'index de cyphose à 3 ans : caractéristiques des patientes

	Placebo N=981	Ranélate de strontium N=1038	Population initiale N=4055
Age (années) (moy $\pm$ ET)	72,7 $\pm$ 6,0	73,4 $\pm$ 5,9	73,5 $\pm$ 6,1
Indice de masse corporelle (kg/m ²) (moy $\pm$ ET)	25,2 $\pm$ 3,6	25,5 $\pm$ 4,0	25,7 $\pm$ 4,0
T score au rachis lombaire (moy $\pm$ ET)	-3,1 $\pm$ 1,4	-3,1 $\pm$ 1,5	-3,1 $\pm$ 1,5
T score au col fémoral (moy $\pm$ ET)	-3,0 $\pm$ 0,7	-3,0 $\pm$ 0,6	-3,0 $\pm$ 0,6
Fractures vertébrales prévalentes (N, %)	461 (47,0)	487 (46,9)	1967 (48,5)
Fractures vertébrales dorsales prévalentes (N, %)	342 (34,9)	362 (34,9)	1500 (37,0)
Fractures vertébrales lombaires prévalentes (N, %)	262 (26,7)	287 (27,7)	1150 (28,4)

Figure n°17 : Variations de l'index de cyphose à 3 ans

Variations relatives de l'index de cyphose thoracique sur 3 ans (%)



3. Discussion

Cette étude suggère que chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, la cyphose thoracique :

- est un déterminant majeur de l'apparition de fractures vertébrales incidentes
- est associée à une altération de la qualité de vie
- s'aggrave au cours du suivi prospectif de 3 ans.

3.1. Choix de la méthode

Les données précédemment publiées sur la cyphose thoracique ont utilisé des mesures cliniques de la cyphose : mesure de la distance occiput-mur chez des patients allongés sur le dos, la cyphose étant quantifiée par le nombre de blocs à placer sous la tête du patient pour obtenir une position neutre (123) et mesure en position debout en utilisant une règle de mesure (108, 109). Notre étude est la première étude prospective qui utilise une mesure de la cyphose thoracique à partir de radiographies.

3.2. Cyphose thoracique et risque de fractures vertébrales incidentes

Cette étude confirme que la cyphose thoracique est associée à une augmentation du risque de fracture vertébrale incidente à 3 ans, indépendamment de l'âge, de l'indice de masse corporelle, de la DMO au rachis lombaire et de la présence de fractures vertébrales prévalentes. Des études prospectives ont montré que la cyphose thoracique était associée à une augmentation du risque de fracture de hanche à 3 ans ($RR=3,3$; $p=0,006$) (124) et de tout type de fracture à 4 ans ($RR=1,7$, IC 1,0-2,97, $p=0,049$) après ajustement sur la DMO, l'âge et existence de fractures prévalentes (123). Dans notre travail, la cyphose thoracique n'est pas associée à une augmentation du risque de fractures non vertébrales.

La relation entre la cyphose et l'augmentation du risque de fractures peut être expliquée par le fait que l'hypercyphose est le reflet d'une ostéoporose sous jacente. Des études antérieures ont suggéré que les sujets avec hypercyphose avaient une DMO plus basse (108, 113) et les fractures vertébrales peuvent causer une cyphose thoracique.

D'autres explications sont possibles. La cyphose thoracique augmente les troubles de l'équilibre et le risque de chutes à l'origine d'une augmentation du risque de fractures (120). Des études ont suggéré que l'hypercyphose thoracique pouvait être associée à une altération des paramètres de capacités physiques, et donc potentiellement à une augmentation du risque de chute (111). Dans notre travail, l'hypercyphose est associée à des difficultés physiques dans les activités de la vie quotidienne. Dans l'étude, l'absence de lien significatif avec les fractures non vertébrales pourrait être liée à l'absence d'augmentation du risque de chutes.

Le lien entre l'hypercyphose et l'augmentation du risque de fractures vertébrales indépendant de la présence de fractures vertébrales prévalentes pourrait être expliqué par une augmentation des pressions sur la partie antérieure des corps vertébraux. L'aggravation de la cyphose thoracique est un facteur de risque important de fracture vertébrale. L'excès de courbure augmente les forces mécaniques appliquées à la colonne thoracique, thoracolumbaire et lombaire qui peut augmenter lors des activités quotidiennes comme l'antéflexion du rachis. Ces résultats confirment les données de Briggs et al, qui a montré que la cyphose thoracique modifie les charges transmises par la colonne vertébrale, entraînant une augmentation du moment de flexion et des forces de compression appliquées à la colonne ; cette augmentation proportionnelle à l'importance de la cyphose peut augmenter le risque de fracture vertébrale (100, 101).

3.3. Evolution de la cyphose thoracique

Il existe peu de données sur l'évolution naturelle de la cyphose thoracique chez les patients âgés de plus de 60 ans qui n'ont pas de fractures vertébrales prévalentes (110, 114). Les études antérieures transversales suggèrent que la cyphose thoracique (mesurée sur radiographie par l'angle de Cobb) s'aggrave chez les personnes âgées indépendamment de la survenue de fractures vertébrales (110).

Dans notre étude prospective conduite chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, il existe une aggravation de la cyphose thoracique au cours d'un suivi court de 3 ans qui persiste après ajustement sur la présence de fractures vertébrales. Cette aggravation est discrète (de l'ordre de 4 %), mais il semble que des modifications même discrètes de la cyphose aient des implications cliniques importantes (123). Ces variations peuvent être expliquées par l'aspect cunéiforme des vertèbres thoraciques spécialement à l'étage thoracique. La méthode d'analyse radiographique a essayé de traiter de façon appropriée toutes les déformations vertébrales (133). L'évaluation des fractures a été conduite en utilisant des procédures standardisées dans un contexte d'essai clinique et d'analyse centralisée des radiographies réalisée par un seul investigateur tout au long de l'étude qui a comparé les radiographies avec les radiographies précédentes et qui était en aveugle du traitement administré au patient.

Une attention particulière a été portée aux dépressions ostéoporotiques de la partie centrale des plateaux alors que les changements dégénératifs surviennent à la partie antérieure des vertèbres (134-136). L'interprétation de la diminution isolée de la hauteur antérieure des corps vertébraux à l'étage thoracique moyen a tenu compte de l'aspect dégénératif des disques adjacents, de la présence de modifications similaires sur des vertèbres proches qui sont plutôt des signes en faveur d'une origine non ostéoporotique de la déformation. Les déformations vertébrales d'origine ostéoporotique ne peuvent expliquer l'ensemble des variations de l'index de cyphose. La dégénérescence discale survient surtout sur les fibres antérieures de l'anneau fibreux, et la diminution de la partie antérieure du disque est fréquente chez les sujets âgés. De plus en utilisant les données morphométriques, nous avons vérifié que la somme moyenne des hauteurs antérieures des corps vertébraux au début de l'étude et à 3 ans était comparable dans les 2 groupes de traitement.

3.4. Effets des traitements anti-ostéoporotiques sur l'évolution de la cyphose

En plus de son efficacité anti-fracturaire, le ranélate de strontium a démontré un bénéfice clinique sur les douleurs rachidiennes et sur la qualité de vie (137). La prise de ranélate de strontium comme l'alendronate pourrait être associée à une diminution de l'espace inter-discal lombaire, suggérant que ces traitements pourraient interférer avec le processus d'arthrose (138, 139). L'effet du ranélate de strontium sur la cyphose thoracique doit être interprété avec précaution. Les variations de l'index de cyphose pourraient être liées à une diminution de la force musculaire des muscles extenseurs spinaux qui s'observent lors du vieillissement et chez les femmes ménopausées ostéoporotiques (110, 118). Le rôle des muscles extenseurs spinaux n'a pas pu être évalué car les radiographies ont été faites en position allongée.

3.5. Effet sur la qualité de vie

Cette étude suggère que l'index de cyphose a un impact sur la composante physique du score de qualité de vie chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. Les résultats dans la littérature sont contradictoires. Ettinger et al n'a pas retrouvé d'effet de la cyphose sur la qualité de vie chez les femmes âgées alors que Martin et al a montré que la cyphose thoracique était associée à des difficultés physiques dans la vie quotidienne (108, 140). Les différences entre les résultats peuvent être expliquées par les différences de population étudiée, la localisation des fractures et les méthodes d'évaluation de la cyphose. De plus, montrer un lien entre des symptômes et des lésions anatomiques est difficile dans une étude transversale, car les symptômes sont essentiellement influencés par des changements de structure (pincement discal et fracture vertébrale). En effet il n'a pas été retrouvé de différence entre les paramètres de qualité de vie au début de l'étude entre les différents tertiles alors qu'une différence a été mise en évidence entre les tertiles sur les variations de ces paramètres à 3 ans.

Aucun effet de l'index de cyphose n'a été observé sur la composante psychologique du score de qualité de vie. L'acceptation de la maladie comme une fatalité liée au vieillissement et la diminution de l'anxiété liée à la participation à un essai clinique peuvent expliquer ces résultats.

3.6. Limites de l'étude

Notre étude a des limites. Les données ont été obtenues chez des femmes ostéoporotiques et les résultats ne peuvent être appliqués à d'autres populations comme les hommes. La cyphose thoracique a été mesurée indirectement en utilisant les coordonnées des points et pas une

mesure directe sur radiographies. De plus il est possible que les variations de l'index de cyphose aient été surestimées chez des patients qui n'étaient pas en position debout lors des radiographies. Les effets du ranélate de strontium ont été obtenus dans une analyse post-hoc et d'autres déterminants de la cyphose comme la force des muscles extenseurs n'étaient pas disponibles.

4. Conclusion

Cette étude suggère que la cyphose thoracique est un facteur de risque de fractures vertébrales indépendant de la présence ou non de fractures vertébrales, et qu'elle influence l'évolution de la qualité de vie chez les patientes souffrant d'ostéoporose.

Cette étude prospective montre une aggravation de la cyphose thoracique au cours d'un suivi court de 3 ans qui persiste après ajustement sur la présence de fractures vertébrales. La mesure de la cyphose thoracique est importante dans la prise en charge d'une femme ostéoporotique pour trois raisons :

- Elle peut être le reflet de fractures vertébrales prévalentes et doit inciter à faire des radiographies du rachis dorsal et lombaire à la recherche de ces fractures.
- Elle est associée à une dégradation de la qualité de vie.
- Elle est associée à une augmentation du risque de fracture vertébrale incidente.

Cette étude confirme que la prise en compte des courbures rachidiennes est importante dans la compréhension du risque de fractures vertébrales. Ce travail souligne :

- La nécessité d'étudier le rôle des autres courbures (lordose lombaire, pente sacrée) sur le risque de fracture.
- L'importance de la mesure et de la surveillance de la cyphose thoracique chez les sujets ostéoporotiques ou à risque qui doit faire partie de l'évaluation du risque fracturaire.
- La nécessité de mettre à disposition dans le futur des outils de mesure des courbures disponibles, faciles d'utilisation et accessibles pour le clinicien.
- l'importance sur le plan du traitement de corriger les courbures, et en particulier de prendre en charge les conséquences de la fracture vertébrale avec des traitements physiques (corset, rééducation) et interventionnels (vertébroplastie et cyphoplastie) adaptés.

D. Articles et résumés acceptés

1. Article accepté

L'article "Prospective assessment of thoracic kyphosis in postmenopausal women with osteoporosis" a été accepté dans le journal Journal Bone of Mineral Research JBMR 2009 (sous presse) (annexe n°2).

2. Résumés

2.1 Résumés soumis au congrès de l'EULAR en 2008 (Paris, France)

→ Accepté en tant que communication orale

Thoracic kyphosis index as a risk factor for incident vertebral fractures and alteration of quality of life in postmenopausal women with osteoporosis (Ann Rheum Dis 2008; 67(Suppl II):56).

C. Roux¹, K. Briot^{1,2}, S. Kolta¹, R. Said-Nahal¹, C.L. Benhamou², J. Fechtenbaum¹

¹Department of Rheumatology, Cochin Hospital, René Descartes University, Paris, France.

²Department of Rheumatology, Orleans Hospital, Orleans, France.

Background: Thoracic kyphosis is a frequent feature in the elderly and in post menopausal osteoporosis. An increase in thoracic kyphosis has been associated with impairment in global health, but limited prospective data exist.

Objectives: The objectives of this study were to assess quantitatively the thoracic kyphosis, the relationship between thoracic kyphosis and the risk of incident fractures, and the influence of thoracic kyphosis on quality of life in osteoporotic patients.

Methods: This study was performed on women with postmenopausal osteoporosis from the placebo groups of SOTI (1) and TROPOS (2) studies, aiming to demonstrate the efficacy of strontium ranelate against vertebral and non-vertebral fractures. Patients underwent lateral radiographs of the thoracic and lumbar spine at baseline and annually over 3 years (standardized procedures). Vertebral fractures were assessed (Genant score), and a kyphosis

index at baseline (KI) was defined on lateral thoracic radiographs as the ratio BD/AC (AC= line from the anterior superior edge of T4 to the anterior inferior edge of T12; BD= perpendicular line from the furthest superior or inferior posterior point of T7, T8 or T9 vertebrae to AC line) expressed as a %. The highest the KI, the more severe the thoracic kyphotic curvature. In parallel, an assessment of quality of life was performed with the SF-36® generic questionnaire (all patients) and with the disease-specific QUALIOST® questionnaire (SOTI patients only).

Results: Baseline characteristics (mean $\pm$ SD) of the 2017 patients were: age 73.4 $\pm$ 6.1; Spine BMD Tscore (L2-L4): -3.06 $\pm$ 1.52; Femoral neck T-score: -2.97 $\pm$ 0.66; KI: 25.41 $\pm$ 5.26. The incidence of vertebral fractures over 3 years was assessed according to tertiles of the KI values at baseline. Patients in the highest KI tertile experienced significantly more new vertebral fractures (RR = 1.52 (95%CI [1.19;1.96], p<0.001)), over the study period (incidence 27.36%) compared to those in the medium tertile (incidence 19.07%) or in the lowest tertile (incidence 17.31%) with a RR = 1.70 (95% CI [1.32;2.21], p<0.001). When adjusting the analysis on the presence of prevalent fracture, the difference in vertebral fracture occurrence between patients in the highest KI remained statistically significant compared to those in the medium (RR = 1.43 (95% CI [1.11; 1.84], p=0.005)), or in the lowest tertile (RR = 1.58 (95%CI [1.22; 2.05], p<0.001)), confirming that the KI clearly participates in the risk for vertebral fractures. For both SF 36 and QUALIOST, changes in the physical score reflected significantly a better status for patients in the lowest tertile of KI as compared to patients in the highest tertile of KI.

Conclusion: These prospective results demonstrate that thoracic kyphosis is a risk factor for vertebral fractures over 3 years. Thoracic kyphosis influences the evolution of the quality of life in patients suffering osteoporosis. The thoracic kyphosis index is therefore a relevant tool for assessment of post menopausal women with osteoporosis.

References: 1. Meunier PJ et al. N Engl J Med 2004;
2. Reginster J.Y et al. JCEM 2005.

→ Accepté comme poster

Strontium ranelate prevents the progression of thoracic kyphosis in postmenopausal women with osteoporosis (Ann Rheum Dis 2008; 67(Suppl II):541)

C. Roux¹, K. Briot^{1,2}, S. Kolta¹, R. Said-Nahal¹, C.L. Benhamou², J. Fechtenbaum¹

¹Department of Rheumatology, Cochin Hospital, René Descartes University, Paris, France.

²Department of Rheumatology, Orleans Hospital, Orleans, France.

Background: Thoracic kyphosis (a frequent feature in the elderly and in post menopausal osteoporosis) can be caused by vertebral fractures. This exaggerated curvature of the spine is also related to degenerative changes including intervertebral disc space narrowing, deformities of the anterior part of the vertebrae and reduced spinal muscles strength. An increase over time in thoracic kyphosis has been associated with impairment in global health due to increased body sway and risk of falls, impairments in pulmonary function, presence of esophageal hiatal hernia, and an increase in risk of mortality in older women.

Objectives: The objective of this study was to assess the effect on thoracic kyphosis progression over a 3-year treatment with strontium ranelate, a treatment against osteoporosis that reduces the risk of vertebral, non vertebral and hip fractures.

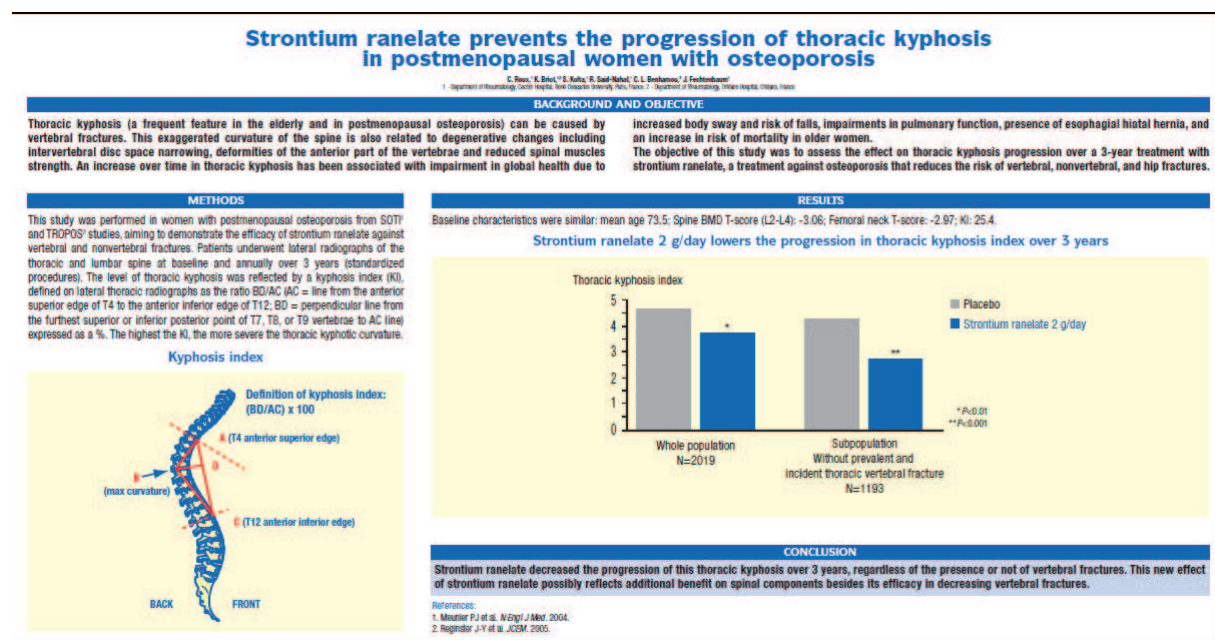
Methods: This study was performed in women with postmenopausal osteoporosis from SOTI 1 and TROPOS 2 studies, aiming to demonstrate the efficacy of strontium ranelate against vertebral and non-vertebral fractures. Patients underwent lateral radiographs of the thoracic and lumbar spine at baseline and annually over 3 years (standardized procedures). The level of thoracic kyphosis was reflected by a kyphosis index, defined on lateral thoracic radiographs as the ratio BD/AC (AC= line from the anterior superior edge of T4 to the anterior inferior edge of T12; BD= perpendicular line from the furthest superior or inferior posterior point of T7, T8 or T9 vertebrae to AC line) expressed as a %. The highest the KI, the more severe was the thoracic kyphotic curvature.

Results: The population consisted of 4055 women with postmenopausal osteoporosis (2038 patients randomised to strontium ranelate and 2017 randomised to placebo). Baseline characteristics were similar: mean age 73.5; Spine BMD T score (L2-L4): -3.06; Femoral neck T-score: -2.97; KI: 25.4. Over 3 years, there was a significant increase from baseline in kyphotic index for all patients. However, this increase was significantly lower ($p=0.003$) in patients treated with strontium ranelate: $+3.71 \pm 7.69\%$ than in the placebo group: $+4.70 \pm 7.32\%$. The same calculations were repeated after exclusion of patients having either prevalent or incident thoracic vertebral fractures. In this subset of 1193 patients (634 in the strontium ranelate group and 559 in the placebo group), the change in the strontium ranelate group was still lower ($p<0.001$) than in the placebo group ($+ 2.72 \pm 7.17\%$ versus $4.34 \pm 6.54\%$, respectively).

Conclusion: These prospective results demonstrate that thoracic kyphosis increases over time

in postmenopausal women with osteoporosis. Strontium ranelate decreased the progression of this thoracic kyphosis over 3 years, regardless of the presence or not of vertebral fractures. This new effect of strontium ranelate possibly reflects additional benefit on spinal components besides its efficacy in decreasing vertebral fractures.

References: 1 Meunier PJ et al. N Engl J Med 2004; 2 Reginster J.Y et al. JCEM 2005



2.2. Abstract soumis au 30^{ème} congrès annuel de l'ASBMR (Association of Bone Mineral Research) en 2008 (Montréal, Canada)

→ Accepté en tant que communication orale

Thoracic kyphosis index as a risk factor for incident vertebral fractures and alteration of quality of life in postmenopausal women with osteoporosis.

C. Roux¹, K Briot^{1,2}, S Kolta¹, R. Said-Nahal¹, CL Benhamou², J Fechtenbaum¹

¹Department of Rheumatology, Cochin hospital, René Descartes University, Paris, FRANCE

²Department of Rheumatology, Orleans Hospital, Orleans, FRANCE

Thoracic kyphosis, frequent in the elderly and in postmenopausal osteoporosis has been associated with impairment in global health, but limited prospective data exist. The objectives of this study were to assess quantitatively the thoracic kyphosis, the relationship between thoracic kyphosis and the risk of incident fractures, and the influence of thoracic kyphosis on quality of life in osteoporotic patients.

This study was performed on women with postmenopausal osteoporosis from the placebo groups of SOTI 1 and TROPOS 2 studies, aiming to demonstrate the efficacy of strontium ranelate against vertebral and non-vertebral fractures. Patients underwent lateral radiographs of the thoracic and lumbar spine at baseline and annually over 3 years (standardized procedures). Vertebral fractures were assessed (Genant score), and a kyphosis index at baseline (KI) was defined on lateral thoracic radiographs as the ratio BD/AC (AC= line from the anterior superior edge of T4 to the anterior inferior edge of T12; BD= perpendicular line from the furthest superior or inferior posterior point of T7, T8 or T9 vertebrae to AC line) expressed as a %. An assessment of quality of life was performed with the SF-36® generic questionnaire and the disease-specific QUALIOST® questionnaire.

The study was conducted in 2017 patients (mean age of 73.4+/-6.1), with a mean lumbar spine T score of -3.06+/-1.52; a mean hip T-score of -2.97+/-0.66, and a mean KI of 25.41+/-5.26. Patients in the highest KI tertile had significantly more new vertebral fractures (RR = 1.52 (95%CI 1.19; 1.96) p<0.001)), over the study period (incidence 27.36%), compared to those in the medium tertile (incidence 19.07%) or in the lowest tertile (incidence 17.31%) (RR= 1.70 (95%CI 1.32; 2.21) p<0.001). The differences remained statistically significant after adjustment on the presence of prevalent fracture, confirming that the KI clearly participates in the risk for vertebral fractures. For both SF 36 and QUALIOST, changes in the physical score reflected significantly a better status for patients in the lowest tertile of KI as compared to patients in the highest tertile of KI.

These prospective results demonstrate that thoracic kyphosis is a risk factor for vertebral fractures over 3 years, and influences the quality of life in patients suffering osteoporosis. The thoracic kyphosis index is therefore a relevant tool for assessment of post menopausal women with osteoporosis.

References : 1. Meunier PJ et al. N Engl J Med 2004; 2 Reginster J.Y et al. JCEM 2005

→ Accepté comme poster

Strontium ranelate prevents the progression of thoracic kyphosis in postmenopausal women with osteoporosis.

C. Roux¹, K Briot^{1,2}, S Kolta¹, R. Said-Nahal¹, CL Benhamou², J Fechtenbaum¹

¹Department of Rheumatology, Cochin hospital, René Descartes University, Paris, FRANCE

² Department of Rheumatology, Orleans Hospital, Orleans, FRANCE

Thoracic kyphosis, frequent in the elderly and in postmenopausal osteoporosis, has been associated with impairment in global health. It can be caused by vertebral fractures, and by degenerative spine changes (intervertebral disc space narrowing, deformities of the anterior part of the vertebrae and reduced spinal muscles strength). The objective of this study was to assess the effect on thoracic kyphosis progression over a 3-year treatment with strontium ranelate which reduces the risk of vertebral, non vertebral and hip fractures.

This study was performed in women with postmenopausal osteoporosis from SOTI 1 and TROPOS 2 studies, aiming to demonstrate the efficacy of strontium ranelate against vertebral and non-vertebral fractures. Patients underwent lateral radiographs of the thoracic and lumbar spine at baseline and annually over 3 years (standardized procedures). The level of thoracic kyphosis was reflected by a kyphosis index, defined on lateral thoracic radiographs as the ratio BD/AC (AC= line from the anterior superior edge of T4 to the anterior inferior edge of T12; BD= perpendicular line from the furthest superior or inferior posterior point of T7, T8 or T9 vertebrae to AC line) expressed as a %.

The population consisted of 4055 women with postmenopausal osteoporosis (2038 in the strontium ranelate group and 2017 in the placebo group). Baseline characteristics were similar: mean age 73.5; mean lumbar spine Tscore of -3.06; mean hip T-score of -2.97, and mean KI of 25.4. Over 3 years, there was a significant increase from baseline in kyphotic index for all patients. However, this increase was significantly lower ($p=0.003$) in patients treated with strontium ranelate: $+3.71\pm 7.69\%$ than in the placebo group: $+4.70\pm 7.32\%$. After exclusion of patients having either prevalent or incident thoracic vertebral fractures, in a subset of 1193 patients (634 in the strontium ranelate group and 559 in the placebo group), the change in the strontium ranelate group was still lower ($p<0.001$) than in the placebo group ($+2.72\pm 7.17\%$ versus $4.34\pm 6.54\%$, respectively).

These prospective results demonstrate that thoracic kyphosis increases over time in postmenopausal women with osteoporosis. Strontium ranelate decreased the progression of this thoracic kyphosis over 3 years, regardless of the presence or not of vertebral fractures.

This effect of strontium ranelate possibly reflects additional benefit on spinal components besides its efficacy in decreasing vertebral fractures.

References : 1. Meunier PJ et al. N Engl J Med 2004; 2 Reginster J.Y et al. JCEM 2005

2.3. Abstract soumis au congrès de rhumatologie de la Société Française de Rhumatologie

La cyphose thoracique est un facteur de risque indépendant de fractures vertébrales chez les femmes ménopausées ostéoporotiques

C. Roux, J. Fechtenbaum, S. Kolta, R. Said Nahal, K. Briot, C. Benhamou

Introduction :

L'excès de cyphose thoracique est un symptôme fréquent chez les femmes âgées. Des complications lui sont attribuées, en particulier la réduction des capacités physiques.

But de l'étude : évaluer la cyphose thoracique sur le risque fracturaire et l'évolution de la qualité de vie chez les femmes ménopausées ostéoporotiques.

Patients et Méthodes :

Les patientes étudiées étaient celles du groupe placebo des études SOTI et TROPOS, ayant évalué l'effet du ranelate de strontium sur la réduction du risque fracturaire. Les patientes ont eu des radiographies du rachis à la visite initiale, puis tous les ans pendant 3 ans. Ces radiographies ont été réalisées et lues de manière standardisée. Une évaluation quantitative a été réalisée sur toutes les radiographies, en positionnant 6 points sur le périmètre des corps vertébraux. Un index de cyphose a été calculé à partir de la base et de la hauteur maximum d'un triangle étendu de T4 à T12.

Résultats :

1624 femmes âgées de 73,4 ans, ayant un T score au rachis à -3,1 et T score fémoral à -3,0 ont été étudiées ; 50,8 % d'entre elles n'avaient pas de fracture vertébrale prévalente. A la visite initiale, la valeur moyenne de l'index de cyphose était de 25,4. Les patientes ayant à la visite initiale un index situé dans le tertile supérieur avaient un risque augmenté de fractures vertébrales par rapport à celles situées dans le tertile inférieur $RR = 1,70 (1,32-2,21)$, $p < 0,001$ et celles situées dans le tertile moyen $RR = 1,52 (1,19-1,96)$, $p < 0,001$. Ces résultats étaient comparables après ajustement sur la présence de fractures vertébrales prévalentes.

L'index de cyphose n'était pas prédictif du risque de fracture non vertébrale. A la visite initiale, il n'y avait pas de corrélation entre l'index de cyphose et les paramètres de qualité de vie. En revanche, les paramètres physiques de qualité de vie se sont moins détériorés chez les patientes situées dans le tertile inférieur de l'index de cyphose, par comparaison à celles situées dans le tertile supérieur.

Conclusion :

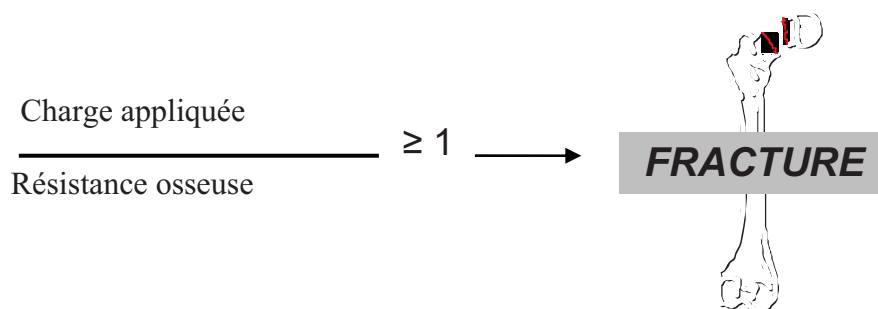
La cyphose thoracique est un facteur de risque de fractures vertébrales chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, même après ajustement sur la présence de fractures vertébrales prévalentes. C'est un déterminant de l'évolution des capacités physiques. La prise en compte de la cyphose thoracique est importante pour l'optimisation de la prise en charge de ces patientes.

IV. Géométrie et risque de fracture de hanche

A. Données de la littérature

1. Géométrie et biomécanique : généralités

Une fracture survient quand la force appliquée dépasse la force de résistance du matériau.

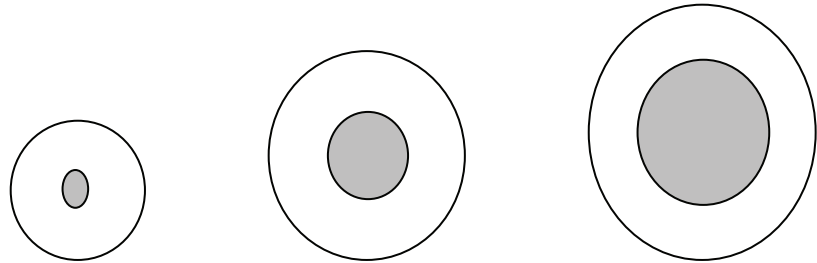


Les forces appliquées sont en général complexes et sont différentes pour les os tubulaires et les vertèbres. Les forces appliquées sur les os tubulaires associent compression axiale, flexion et torsion. L'os vertébral est essentiellement soumis à des efforts en compression axiale.

La résistance à la flexion et à la torsion est particulièrement importante et c'est la distribution du matériel osseux à distance de l'axe central de la structure osseuse qui sert d'axe de flexion et de torsion qui permet à l'os de résister. La distribution de la masse osseuse autour de l'axe de flexion est décrite par la propriété géométrique appelée moment d'inertie polaire (CSMI pour cross-section moment of inertia en mm^4) ; si on modélise l'os comme une barre solide de section circulaire, la contribution de l'os à la résistance osseuse en flexion est proportionnelle à la puissance 4, à la distance bord externe de l'os/axe central de l'os. La résistance à la flexion est influencée par l'os proche de la surface externe alors que le matériel proche de l'axe central contribue peu à la résistance osseuse. En conséquence toute augmentation modeste du diamètre externe d'un os long modifie le moment d'inertie polaire et augmente la résistance de l'os long à la flexion et à la torsion. Ce principe est illustré sur la figure suivante.

MOMENT D'INERTIE

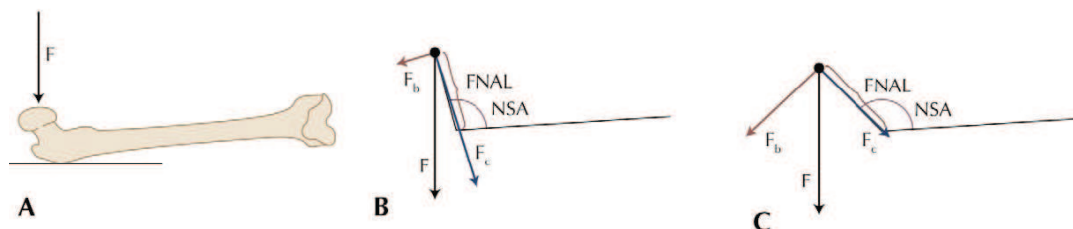
$CSMI = \pi/4 (r_4 \text{ externe} - r_4 \text{ interne})$



Surface (cm ²)	2,77	2,77	2,77
CSMI (cm ⁴)	0,61	1,06	1,54
Résistance	100%	149%	193%

L'autre élément biomécanique important est le moment de flexion. Le moment de flexion à l'origine de la fracture de l'ESF est le produit de la composante en flexion du poids du corps et de la longueur de l'axe du col. La composante en flexion du poids diminue quand l'angle cervico-diaphysaire est diminué. Plus l'angle cervico-diaphysaire est grand, plus l'axe du col est long et plus le moment de flexion appliqué au col du fémur est grand, plus grand est le risque de fracture du col du fémur. Ce principe est illustré dans la figure suivante

Figure n°18 : Rôle biomécanique de la longueur de l'axe du col et de l'angle cervicodiaphysaire dans la fracture de hanche (1D'après Szulc P (141)).



Légendes:

- FNAL : femoral neck axis length $\Rightarrow$ longueur de l'axe de la hanche (HAL)
- NSA : neck shaft angle $\Rightarrow$ angle cervico-diaphysaire
- F: Force liée au poids du corps et à l'impact de la chute

Le moment de flexion est le produit du composant en flexion du poids (F_b) et de la longueur de l'axe de la hanche (FNAL). F_b est moins grand quand l'angle NSA est fermé (B) et est plus grand quand NSA est plus grand (C).

En conclusion

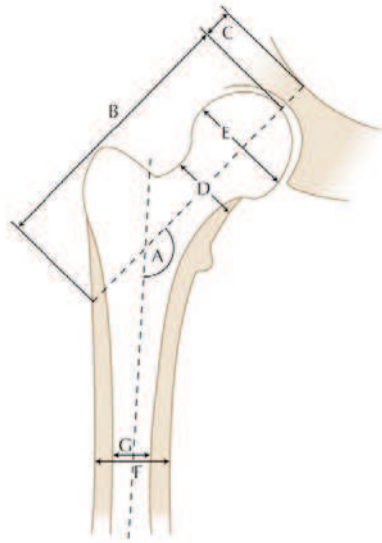
Le rôle de la géométrie sur le risque de fracture de l'extrémité supérieure a été particulièrement bien étudié en 2D et en 3D. Différents paramètres géométriques influencent la résistance osseuse et le risque de fracture (taille des os, diamètre, distribution de la masse osseuse : moment d'inertie polaire, angle cervicodiaphysaire, longueur de l'axe de la hanche et épaisseur corticale). Il est donc important de prendre en compte la géométrie osseuse dans l'évaluation du risque de fracture.

2. Quels sont les paramètres géométriques de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) ?

Plusieurs paramètres géométriques de l'ESF ont été proposés pour décrire les propriétés biomécaniques de l'extrémité supérieure du fémur et pour clarifier les relations entre la géométrie osseuse et le risque de fracture.

La figure suivante illustre les mesures géométriques de l'extrémité supérieure du fémur. Certains paramètres (longueur de l'axe du col, angle cervico-diaphysaire, diamètre du col fémoral et de la diaphyse) sont des mesures directes de longueur, d'épaisseur et d'angle alors que d'autres paramètres (diamètre endostéal, épaisseur corticale mesurée, moment d'inertie polaire, module de section et buckling ratio) sont obtenues par calcul.

Figure n°19 : Paramètres utilisés pour mesurer la géométrie de l'ESF



Légendes

A= Angle cervicodiaphysaire

B= Longueur de l'axe du col du fémur

B+C= Longueur de l'axe de la hanche

D= Diamètre du col du fémur

E= Diamètre de la tête du fémur

F= Diamètre de la diaphyse du fémur

G= Diamètre endocortical de la diaphyse du fémur

a. Mesures directes de géométrie

→ Longueur de l'axe de la hanche (HAL, Hip Axis Length)

C'est la mesure de la distance entre le bord inféro-externe du grand trochanter et le bord interne de la branche ischiopubienne selon une ligne parallèle au grand axe du col.

→ Longueur de l'axe du col du fémur (FNAL, Femoral Neck Axis Length)

C'est la mesure de la longueur de l'axe du col du grand trochanter à la tête fémorale

→ Diamètres ou largeurs (width)

Les diamètres de la tête du fémur, du col du fémur (à la partie la plus étroite) et de la diaphyse du fémur peuvent être mesurés.

→ Epaisseur corticale : elle peut être mesurée directement au col du fémur et à la diaphyse fémorale

→ Angle cervicodiaphysaire (ACE) : angle entre l'axe du col du fémur et de la diaphyse

b. Mesures dérivées du calcul et d'hypothèses

Ce sont des paramètres fournis par le score HSA (Hip Structural Analysis) (57)

→ CSA (Cross-sectional area) ou surface de la coupe (cm^2)

→ CSMI (Cross Section Moment of Inertia) (cm^4) ou moment d'inertie polaire: mesure de la résistance osseuse en flexion. C'est le reflet de la mesure de la résistance de l'os à la flexion. Le calcul du CSMI est donc un paramètre important de la mesure de la résistance osseuse du fémur.

→ Section Modulus (Z) ou module de section (cm^3) est un index reflétant la résistance à la flexion qui est égal au rapport CSMI/y , y étant la distance bord externe du centre de la section de l'os.

→ Epaisseur corticale : elle peut être calculée au col du fémur, à la région intertrochantérienne et à la diaphyse.

→ Buckling ratio ou degré d'instabilité corticale : il est égal au rapport entre la distance (centre de l'os et le bord externe de l'os)/ épaisseur corticale moyenne. Le calcul du buckling ratio n'est qu'une estimation grossière établie à partir de la modélisation circulaire du col du fémur et de la diaphyse et de la modélisation en ellipse de la région intertrochantérienne. Dans ces modélisations, les auteurs font l'hypothèse que 60% de la masse osseuse au col du fémur, 70% au trochanter et 90% à la diaphyse fémorale est localisé dans le cortex. Mais la région corticale n'est pas uniforme notamment avec le vieillissement où il y a un amincissement de la corticale et donc ce paramètre sous-estime le degré d'instabilité réel de l'os cortical.

3. Quels sont les outils de mesure de ces paramètres ?

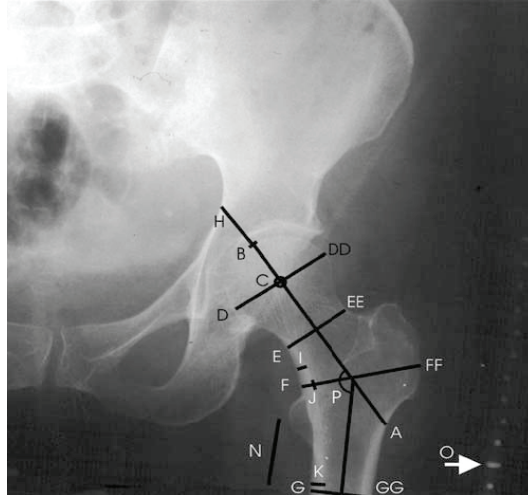
Il est possible de mesurer de manière non invasive la géométrie de l'extrémité supérieure du fémur en utilisant des modalités d'imagerie en 2 dimensions (2D), la radiographie standard et les examens de DXA et en trois dimensions (3D), le scanner 3D et l'IRM.

3.1 Evaluation en 2 dimensions (2D)

a. La radiographie standard

Une mesure de la géométrie de l'extrémité supérieure du fémur est possible sur des radiographies conventionnelles. Gluër et coll a mesuré dans le cadre de la cohorte SOF (Study of Osteoporotic Fractures) la géométrie de l'extrémité supérieure du fémur sur des radiographies de 162 femmes qui avaient eu une fracture de l'ESF et qui ont été comparées à 162 femmes qui n'avaient pas de fracture. Après ajustement sur l'âge, 3 mesures de la géométrie de l'ESF prédisent le risque de fracture: une diminution de l'épaisseur de la corticale de la diaphyse fémorale avec $OR = 1,7$ par déviation standard ($IC_{95} \% : 1,2-2,3$), l'épaisseur de la corticale du col du fémur ($OR = 1,4$ par diminution d'une déviation standard ; $IC_{95} \% : 1,0-1,9$), et une région inter trochantérienne plus large ($OR = 1,4$ par diminution d'une déviation standard ; $IC_{95} \% : 1,0-2,0$). La combinaison de ces 3 mesures géométriques permet de prédire la fracture de l'extrémité supérieure du fémur au moins aussi bien que la mesure de la densité osseuse au col du fémur avec des aires sous la courbe ROC (pour receiver – operating – curves) respectivement égales à 0,81 et 0,80 (142). La radiographie standard n'est pas utilisée en pratique courante pour mesurer la géométrie osseuse mais est toujours utilisée en recherche clinique par certaines équipes pour mesurer la géométrie de l'ESF. Dans une étude cas-témoins conduite chez 74 femmes ménopausées âgées en moyenne de 74 ans ayant une fracture de l'ESF et 40 sujets contrôles, Pullkinen et coll a montré que la combinaison de paramètres géométriques mesurés sur radiographies (figure n°20) qui permet le mieux de prédire la fracture de l'ESF est : épaisseur corticale interne de la jonction métaphyso-diaphysaire (« medial calcar »), angle cervicodiaphysaire et la densité minérale osseuse. Les paramètres géométriques influencent surtout le risque de fracture du col fémoral alors que la diminution de la densité osseuse influence surtout le risque de fracture trochantérienne (143).

Figure n°20 : mesure de la géométrie de l'ESF sur radiographie standard (*D'après Pullkinen et al (143)*).



b. Scanners obtenus lors d'un examen de DXA.

L'utilisation des scans de DXA est intéressante puisqu'on utilise déjà la DXA pour mesurer la densité minérale osseuse. Il est possible de mesurer la géométrie de l'ESF sur des scans de DXA manuellement (144-146) et de manière automatisée (57, 147-149).

c. Outil de mesure HSA (Hip Structural Analysis)

Des paramètres reflétant la géométrie de l'ESF peuvent être mesurés sur scans de DXA. Beck et al a proposé depuis 1990 un outil appelé HSA (Hip Structural Analysis) qui fournit des mesures de la géométrie osseuse (57). L'outil permet de mesurer de façon automatisée des paramètres de géométrie dans 3 régions : le col du fémur (en considérant la partie la plus étroite du col), la région intertrochantérienne (située le long de la bissectrice de l'angle cervicodiaphysaire) et la diaphyse fémorale, située à une distance égale à 1,5 fois l'épaisseur du col du fémur.

Méthodes

Les différents paramètres géométriques ont été obtenus à partir du calcul d'équations. Ce programme utilise le principe décrit par Martin et Burr qui permet d'estimer des paramètres

structuraux à partir de profil d'atténuation (150). Le principe de base est illustré sur les figures n°21 et n°22. Chaque ligne de pixel aboutit à la construction d'un profil du minéral osseux qui est ensuite converti en « équivalent de surface osseuse », partant de l'hypothèse que le minéral est uniformément réparti. Le profil de pixels de la masse est converti en épaisseur et la mesure de la distribution du pixel est utilisée pour estimer la géométrie. Les valeurs fournies par le HSA sont la moyenne de 5 lignes de pixel espacées de 1 mm le long de l'axe de l'os. La CSA (Cross Sectional Area) est la surface l'os dans la section. Le CSMI (Cross Section Moment of Inertia) (cm⁴) ou moment d'inertie polaire est obtenue par la formule $CSMI = \frac{\pi}{4} \left(\left(\frac{W}{2} \right)^4 - p \left(\frac{ED}{2} \right)^4 \right)$. Le module de section (Z) qui est une mesure de la résistance osseuse en flexion, est dérivé du CSMI et est égal au rapport CSMI/y, y étant la distance bord externe du centre de la section de l'os. Z n'est calculé que dans une seule direction. L'épaisseur corticale est calculée par la différence entre la largeur de l'os et le diamètre endocortical divisé par 2. Le buckling ratio correspond au degré d'instabilité corticale et est égal au rapport entre la distance centre de l'os et le bord externe de l'os sur l'épaisseur corticale moyenne. Le calcul du buckling ratio n'est qu'une estimation établie à partir de la modélisation circulaire du col du fémur et de la diaphyse et de la modélisation en ellipse de la région intertrochantérienne.

Figure n°21 : Image topographique d'un examen de DXA de la hanche qui montre la localisation des 3 profils d'analyse d'après Beck TJ (57). Les profils correspondant à chaque ligne de pixel sont montrés à droite. Les valeurs fournies par le HSA sont la moyenne de 5 lignes de pixel ; sur cette figure une seule ligne est illustrée.

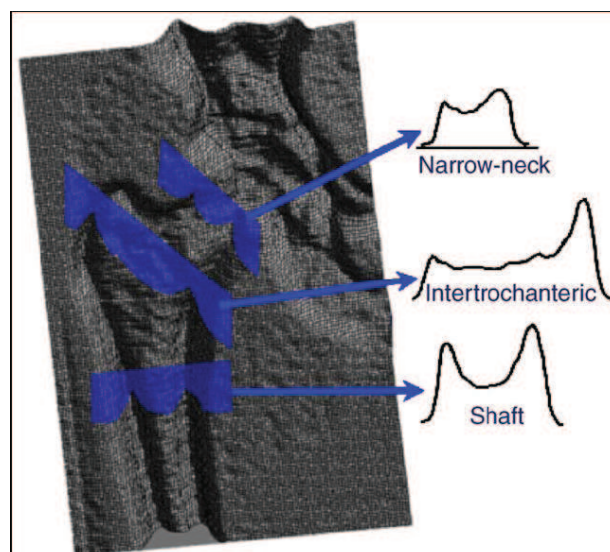
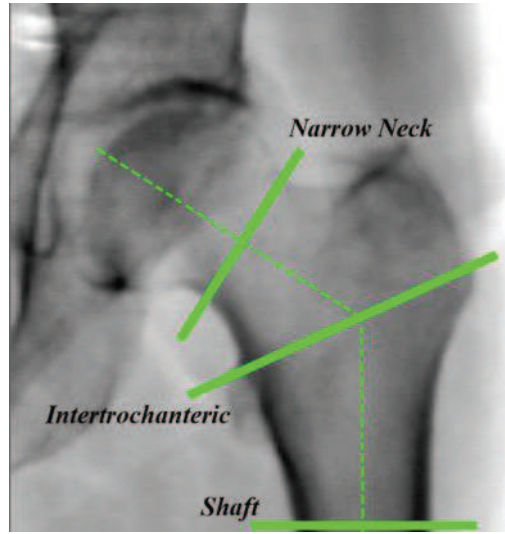


Figure n°22 : les régions d'analyse du score HSA (d'après Beck TJ 1990 (57))



Les paramètres

Les différents paramètres sont le résultat d'une série d'équations.

Equation 1: Width, largeur de l'os

$$WID = \frac{Area}{h}; \text{ Area} = \text{area of bone in the counting box, } h = \text{height of this box}$$

Equation 2: CSA (cross-sectional area), surface de la section

$$CSA = \frac{BMD \times WID}{\rho_{bone}}; \text{ BMD} = \text{BMD (g/mm}^2\text{) de la région considérée, } \rho_{bone} = \text{densité de l'os}$$

en g/mm³ (ρ_{bone} reste constant pour toutes les analyses du programme HSA)

Equation 3: ED endocortical diameter, diamètre endocortical

$$ED = 2\sqrt{\left(\frac{WID}{2}\right)^2 - f_c \frac{CSA}{\pi}}; f_c \text{ est considéré comme constant}$$

Equation 4: BR (Buckling ratio), degré d'instabilité corticale $BR = \frac{WID/2}{CT};$

$$\text{with : } CT = \frac{WID - ED}{2}$$

Equation 5: CSMI (cross-sectional moment of inertia), moment d'inertie polaire

$$CSMI = \frac{\pi}{4} \left(\left(\frac{W}{2} \right)^4 - p \left(\frac{ED}{2} \right)^4 \right)$$

Equation 6 : Z (section modulus), module de section

$$Z = \frac{CSMI}{WID / 2}$$

Validation

Beck et al a comparé les mesures de géométrie de 22 fémurs de cadavres fournies par le HSA à celles fournies par le scanner. Les 2 méthodes de mesure sont bien corrélées entre elles et à la résistance de l'ESF ($r=0,89$), et plus corrélées que la mesure de la densité osseuse fémorale ($r=0,79$) (57). Les os les plus résistants indépendamment de leur taille sont ceux qui ont un module section plus élevé et une large CSA.

Cet outil a largement été utilisé dans la littérature in vivo pour mesurer la géométrie de l'ESF, et étudier l'influence de la géométrie sur le risque de fracture dans des cohortes prospectives de femmes ménopausées et étudier l'effet du traitement sur la géométrie de l'ESF dans des essais randomisés contre placebo conduits chez des femmes ménopausées ostéoporotiques (148, 149, 151-154). Les os les plus résistants (après ajustement sur la taille et le poids) sont ceux qui ont un module de section élevé, un CSMI élevé, une surface de coupe élevée (CSA) et un buckling ratio bas.

Cet outil présente l'avantage d'être facile d'utilisation car il peut être calculé sur des scans de DXA que l'on utilise en routine. Néanmoins l'utilisation et l'interprétation des résultats est plus difficile compte tenu des limites nombreuses de cet outil.

Limites de l'outil HSA (Hip Structural Analysis)

Il existe de nombreuses limites liées à l'utilisation du HSA ; ces limites sont liées d'une part aux hypothèses de calcul faites par Beck et al, et d'autre part aux limites de la mesure 2D d'une structure 3D.

- **Limites liées aux hypothèses du HSA**

L'utilisation du HSA nécessite de faire des hypothèses qui n'ont pas été testées à travers toutes les populations et dans tous les groupes de traitement.

→ Les auteurs considèrent que la densité minérale du tissu osseux a une valeur fixe qui ne varie pas au cours du temps. Chez l'enfant ou chez un patient atteint d'ostéomalacie, les effets sur la géométrie peuvent être sous estimés alors que les effets peuvent être surestimés chez des patients ayant des traitements qui augmentent la minéralisation osseuse comme les bisphosphonates.

→ La distribution os cortical/os trabéculaire a été déterminée de façon arbitraire à chaque site osseux ; la diaphyse fémorale est composée de 100 % d'os cortical, la région intertrochantérienne de 70 % d'os cortical et le col du fémur de 60 % d'os cortical. Mais la région corticale n'est pas uniforme notamment lors le vieillissement où il y a un amincissement de la corticale et donc ce paramètre sous-estime le degré d'instabilité réelle de l'os cortical.

→ Les auteurs ont également émis l'hypothèse que la section transversale du col du fémur et de la diaphyse fémoral est circulaire, et que celle de la région intertrochantérienne est une ellipse, ce qui est très approximatif (57). Zebaze et al ont montré dans une étude conduite à partir de mesures DXA, scanner 3D et manuelles de 13 fémurs de cadavres que la modélisation elliptique du col du fémur permettait d'obtenir des mesures plus réelles de la profondeur du col fémoral (diamètre antéropostérieur) contrairement à la modélisation circulaire et donnait donc des résultats différents en terme de densité osseuse et de paramètres géométriques. La modélisation circulaire surestimerait de 50 % le moment d'inertie et le module de section au col du fémur (156).

→ Les équations qui aboutissent au calcul des différents paramètres du HSA incluent le paramètre densité minérale osseuse, ce qui explique que dans des études qui utilisent le HSA, les propriétés géométriques et structurales données par le score HSA sont très liées entre elles et très corrélées à la DMO (148, 149, 151). Les fortes corrélations entre la densité minérale osseuse et les propriétés dérivées du HSA étaient attendues, car le même profil d'atténuation de la DXA est utilisé pour mesurer à la fois la DMO et calculer le HSA. De ce fait il est souhaitable d'ajuster les comparaisons intergroupes des paramètres HSA sur la DMO.

- Limites liées à l'utilisation de la technique 2D de DXA

→ Importance du positionnement du fémur : la DXA a pour but de mesurer la densité osseuse mais n'est pas faite pour mesurer la géométrie. L'extrémité inférieure du fémur est irrégulière et tourne autour de l'acétabulum. De petits changements de la rotation du fémur ont un large effet sur les dimensions projetées qui servent à mesurer la géométrie. Parce que l'image de la DXA est en 2 dimensions, le HSA ne mesure les paramètres comme le CSMI et module de section (section modulus Z) que dans un plan. Une mauvaise rotation du fémur peut faire en sorte que les sections transverses d'os ne sont forcément pas symétriques par rapport à l'axe et donc les résultats des paramètres (CSMI et Z) peuvent être modifiés.

Ces nombreuses incertitudes quant au positionnement du fémur sont atténuées dans les larges études avec beaucoup de sujets mais restent un problème pour l'évaluation d'un seul patient.

La précision du score HSA dans les essais cliniques multicentriques est approximativement 1,5 à 2 fois moins bonne que la DMO sur les mêmes images de scan (157). En pratique, cela signifie que les variations de la géométrie doivent être très larges pour être statistiquement détectables.

→ Qualité de l'examen de DXA : les images de DXA sont souvent associées à un rapport signal/bruit important. Il peut être parfois difficile pour le logiciel de reconnaître les contours exacts des structures osseuses.

Reproductibilité du HSA

Toutes ces limites amènent à se poser la question de la reproductibilité du HSA. Les données de 2 essais cliniques conduits chez des femmes ménopausées ostéoporotiques âgées en moyenne de 68 ans ont été utilisées par Khoo et al, pour analyser la reproductibilité à court terme du HSA (157). Cette analyse a pour objectifs de déterminer 1) la reproductibilité à court terme du HSA pour chacun des paramètres dans les conditions d'une analyse à posteriori de scans de DXA où le contrôle qualité avait été fait pour la mesure de la DMO ; 2) la reproductibilité est elle la même suivant le type d'appareils de densitométrie ; 3) quel est le nombre de sujets nécessaires pour détecter une différence de 1 et 5 %.

Si on ne considère que les appareils de la marque HOLOGIC, les coefficients de variation (CVs) sont :

CVs (%)	Col du fémur	Région intertrochantérienne	Diaphyse fémorale
CSA	3,0	2,6	2,4
Z	4,1	3,6	3,0
CSMI	5,1	4,3	3,7
Diamètre endocortical	2,5	1,7	1,9
Epaisseur corticale	2,9	2,8	2,7
Buckling ratio	4,9	3,6	3,4

La reproductibilité varie donc entre 1 et 5 % et dépend du type d'appareil. Par exemple, la précision pour le calcul du module de section et du CSMI est moins bonne pour les QDR 1000 par rapport au QDR 1500 et 4500 (157).

Le nombre de sujets nécessaires pour obtenir des différences d'au moins 5% pour les paramètres géométriques est compris entre 4 et 20 suivant le type de densitomètres.

3.2. Evaluation en 3 dimensions (3D)

La mesure de paramètres 3D par la tomodensitométrie (TDM) et l'IRM permet de s'affranchir du problème du positionnement. Il n'existe pas de méthode standardisée *in vivo* validée utilisant ces 2 techniques d'imagerie. De plus, chaque investigateur qui utilise soit l'une ou l'autre de ces techniques a son propre algorithme pour mesurer les paramètres de l'image. L'accès difficile à ces examens et leur coût rendent difficile leur utilisation clinique dans ce but. De même, afin d'obtenir une bonne exactitude de la mesure par TDM, l'acquisition nécessite des coupes rapprochées qui entraîne une irradiation importante pour les patients.

Le TDM 3D permet de mesurer la densité osseuse trabéculaire et corticale, la géométrie et des paramètres reflétant la microarchitecture osseuse, qui sont corrélés à la résistance osseuse (158, 159). Dans une étude cas-témoins conduite chez 45 femmes avec fracture de l'ESF (âge moyen 74,7 ans), l'analyse par scanner 3D montre que les patients avec fractures vertébrales ont un col fémoral significativement plus large, une diminution significative de l'épaisseur corticale au col fémoral et une augmentation significative du buckling ratio (indice d'instabilité corticale) ; ces paramètres permettent de distinguer les patients avec fractures de l'ESF indépendamment de la densité osseuse (160).

3.3 Technique de la 3D-XA

La 3D-XA est une technique de reconstruction en 3D à partir de 2 examens de DXA perpendiculaires. Cette technique a l'avantage d'être très peu irradiante et de pouvoir être appliquée à des examens de DXA effectués par des appareils standard. Les images du fémur sont reconstruites en 3D à partir d'un logiciel de reconstruction appelé NSCC (Non Stéréo Corresponding Contour) (161). L'exactitude de cette méthode a été évaluée en comparant la reconstruction faite sur des fémurs excisés à la reconstruction effectuée sur TDM : la différence moyenne globale est de $0,06 \pm 1,02$ mm. La 3D-XA permet de mesurer différents paramètres 3D : diamètre de la tête fémorale, longueur du col fémoral, l'angle cervico-diaphysaire et la surface minimale du col fémoral. Cette technique n'a été évaluée pour l'instant que sur des fémurs de cadavres. La principale difficulté de l'évaluation *in vivo* réside dans l'obtention de 2 scans de DXA de l'ESF perpendiculaires ; c'est impossible avec les appareils de DXA standard car le bras de rotation n'est pas réglable et l'incidence latérale passe par le bassin.

4. Pertinence de ces paramètres

4.1 Dans les études in vitro

Des études in vitro de résistance osseuse sur pièces osseuses cadavériques (vertèbres, radius distal et fémur proximal) ont montré que les os les plus larges sont plus résistants que les plus petits (57, 162-167). Le diamètre de l'os, la distribution de l'os, l'épaisseur corticale jouent un rôle important dans la résistance osseuse. Les études concernent en majorité l'extrémité supérieure du fémur et l'outil de référence dans ces études reste le TDM.

Une étude in vitro conduite sur 150 fémurs a étudié le rôle de différents paramètres mécaniques obtenus par mesure TDM dans la résistance osseuse de l'extrémité supérieure du fémur. In vitro les paramètres mis en jeu sont différents suivant la direction de la charge et donc le type de fracture de l'ESF. Lorsque la charge est verticale et donc dans les cas de fractures du col fémoral, la surface de section mesurée au col et à la diaphyse est le paramètre géométrique le plus corrélé au risque de fracture (r^2 entre 0,40 et 0,45). Le coefficient de détermination est comparable à celui d'un modèle de régression logistique qui associe d'autres propriétés géométriques comme la densité trabéculaire, la surface d'os trabéculaire, le moment d'inertie polaire et la longueur de l'axe du col (r^2 entre 0,49 et 0,54). Lorsque la charge est latérale (et donc dans le cas des fractures du col et des fractures trochantériennes), la combinaison la plus prédictive est l'association moment d'inertie corticale et densité trabéculaire ($r^2=0,58$). La combinaison n'est pas améliorée par la prise en compte de la surface de la coupe (CSA) ($r^2=0,48$) alors que la longueur de l'axe du col l'améliore un peu ($r^2=0,60$) (163).

Dans une étude conduite sur 64 fémurs cadavériques, Cheng et al a montré que la densité osseuse mesurée par DXA était bien corrélée à la résistance de l'extrémité supérieure du fémur avec un coefficient de détermination $r^2=0,76$. Une analyse TDM du col du fémur et de la région trochantérienne a permis de mesurer certains paramètres géométriques : la surface corticale de la région trochantérienne est le paramètre qui est le mieux corrélé à la résistance de l'ESF avec $r^2=0,83$, soulignant l'importance de la prise en compte de la surface osseuse. La longueur d'axe du col du fémur est faiblement corrélée au risque de fracture de l'ESF ($r^2=0,24$). L'épaisseur corticale au col du fémur et en région trochantérienne sont faiblement corrélées à la résistance osseuse ($r^2=0,07$ et $0,20$) (166). Dans une étude in vitro sur 28 fémurs excisés, Bousson et al, a étudié la contribution des paramètres géométriques mesurés sur

scanner 3D (3D QCT), seuls et en combinaison avec la mesure de la densité minérale osseuse (par DXA et QCT) dans la prédiction de la résistance de l'ESF. La mesure de l'épaisseur corticale et la surface corticale du col du fémur sont les paramètres géométriques les mieux corrélés au risque de fracture ($r^2=0,41$, $p\leq 0,001$). La combinaison de ces paramètres à la mesure de la densité osseuse par QCT explique 76% de la fracture du fémur contre 69% pour la DMO mesurée par DXA (165).

Les variations de l'épaisseur corticale fémorale ont été mesurées par scanner sur 77 fémurs de cadavres d'individus âgés de 20 à 80 ans. Chez les femmes, l'épaisseur corticale de la région supéro-postérieure du col du fémur diminue de 6,4 % (par tranche de 10 années) par rapport aux valeurs moyennes d'un sujet âgé de 60 ans ($p<0,001$), alors que l'épaisseur corticale inférieure du col du fémur ne change pas avec l'âge. La diminution de l'os cortical s'observe également chez les hommes mais de façon moins importante que chez les femmes. Il existe donc une diminution préférentielle de la corticale de la région supérieure et non inférieure du col du fémur qui prédispose les sujets âgés en particulier la femme, au risque de fracture lors d'une chute (168).

Pinilla et coll ont mesuré la résistance biomécanique de l'ESF de donneurs âgés dans plusieurs directions de chargement et ont montré que la densité minérale osseuse, le moment d'inertie polaire du col du fémur et la surface de section du col du fémur étaient corrélés à la résistance osseuse (167).

4.2 Dans les études in vivo

a. Résultats sur les principaux paramètres

Les relations entre les paramètres géométriques de l'extrémité supérieure du fémur et le risque de fracture de la hanche ont été largement étudiées dans la littérature. Les données sont concordantes pour certains paramètres. Pour l'angle cervico diaphysaire les études ont montré, de façon constante, une association entre une augmentation de l'angle cervico-diaphysaire et une augmentation du risque de fracture de l'ESF (143, 169). Une diminution de l'épaisseur corticale a été retrouvée de façon constante chez les patients avec une fracture de hanche (149). Les données sont moins constantes pour la longueur de l'axe de la hanche qui est associée à une augmentation de fracture de hanche dans la plupart des études (170-172) alors que cela n'a pas été confirmé par d'autres études (143, 169). Les données sont moins constantes pour le diamètre du col du fémur qui a été retrouvé soit plus grand (144, 145, 173,

174), soit plus petit (148, 175) ou comparable (170, 176, 177) chez les patientes avec fracture de l'ESF par rapport aux témoins.

Dans une étude issue de la cohorte de Rotterdam conduite chez 4806 sujets, Rivadeneira et al ont comparé la géométrie de l'ESF évaluée par HSA sur scans de DXA chez 147 sujets avec fractures de l'ESF (âge moyen 67ans) à 147 témoins. Les sujets avec fracture ont dans les 2 sexes une épaisseur corticale diminuée, une augmentation de la largeur du col fémoral et de la diaphyse et une augmentation du buckling ratio (instabilité corticale). Les auteurs rapportent que la DMO est très corrélée au buckling ratio, et que ce dernier analysé indépendamment de la DMO n'apportait pas d'information additionnelle dans la prédiction du risque de fracture (178). La limite à l'interprétation de ce résultat vient de la technique de mesure du buckling ratio qui ne donne pas une mesure exacte de l'instabilité corticale.

Le tableau ci-dessous résume les données des différentes études comparant la géométrie du fémur et le risque de fracture de hanche. Les odd-ratios suggèrent que pour une diminution d'une déviation standard de chaque variable géométrique, le risque de fracture de hanche est 1,2 à 5 fois plus important. Après ajustement des odd-ratios pour la densité osseuse, la relation est moins importante.

Paramètres géométriques	OR	OR ajusté sur DMO	Références
Longueur de l'axe du col	1,1 (0,8-1,4)	1,2 (0,8-1,9)	(145)
	1,3 (1,0-1,7)	ND	(149)
Longueur de l'axe de la hanche	1,6 (1,1-2,2)	ND	(144)
	1,5 (1,2-1,8)	1,3 (1,0-1,6)	(172)
	1,3 (1,2-1,5)	ND	(148)
Diamètre du col fémoral	1,9 (1,4-2,7)	1,6 (1,0-2,7)	(144)
	1,3 (1,1-1,6)	1,2 (0,9-1,4)	(148)
Surface de coupe (CSA)	6,8 (3,4-13,7)	2,2 (0,7-6,9)	(149)
	2,0 (1,3-3,0)	ND	(148)
CSMI au col du fémur	3,4 (2,1-5,3)	1,8 (1,0-3,2)	(149)
	1,4 (1,0-2,0)	1,0 (0,7-1,5)	(148)
Module de section au col du fémur	5,4 (2,0-10,1)	2,3 (1,1-5,1)	(149)
Epaisseur corticale			
du col fémoral	ND	1,5 (1,2-1,8)	(179)
trochanter	ND	2,5 (2,1-2,9)	(179)

Pour améliorer la prédiction du risque de fracture, certains auteurs ont combiné des paramètres géométriques et la mesure de la densité osseuse. En utilisant une modélisation par régression logistique multiple, Pulkkinen et coll ont montré que la meilleure combinaison pour expliquer toutes les fractures de hanche incluait la densité minérale osseuse, l'épaisseur corticale et l'angle cervico-diaphysaire (143), Ahlborg HG et coll (148), ont montré que les variations de la densité osseuse expliquaient 32 % du risque de fracture de hanche chez des femmes ménopausées ostéoporotiques et que l'addition de paramètres géométriques comme le diamètre du col du fémur, le moment d'inertie de la section (CSMI) transverse et le module de section (Section Modulus Z) amélioreraient la prédiction de seulement 2 %, concluant donc à l'intérêt limité de l'utilisation des mesures géométriques dans une population de femmes ostéoporotiques ménopausées. Melton et coll (151) est arrivé à des conclusions similaires en évaluant la capacité de la densité osseuse et des paramètres dérivés du score HSA pour prédire tout type de fracture.

A partir des données de l'étude SOF (Study of Osteoporotic Fracture) conduite chez 7474 femmes suivies en moyenne 13 ans, période durant laquelle 635 femmes ont eu une fracture de l'ESF, Kaptoge et al, a étudié le rôle des paramètres géométriques mesurés par HSA dans la prédiction du risque de fracture de l'ESF. Les femmes avec fractures incidentes de l'ESF ont un angle cervico-diaphysaire plus grand, un diamètre sous périosté et endocortical plus large, une diminution de l'épaisseur corticale, une diminution de la CSA, du module de section et du moment d'inertie polaire. L'analyse multivariée montre que la densité minérale osseuse, l'épaisseur corticale et le buckling ratio sont les paramètres les plus fortement associés au risque de fracture mais la valeur prédictive de ces deux derniers paramètres n'est pas supérieure à la DMO. Le module de section qui reflète la résistance de l'ESF à la flexion est moins prédictif que ces 3 paramètres (179). Cauley et al, a montré à partir des données de l'étude SOF que les paramètres géométriques et la DMO étaient plus corrélés aux fractures stables de l'extrémité supérieure du fémur alors que d'autres facteurs de risque comme l'âge et la prise de corticoïdes étaient associés au risque de fractures déplacées de l'ESF (180).

Le rôle des paramètres est différent suivant le type de fracture de l'ESF. La fracture du fémur survient dans 90 % suite à une chute. Si la densité minérale osseuse du trochanter est basse, le trochanter est directement comprimé et une fracture trochantérienne survient. La fracture trochantérienne n'est donc pas liée à la géométrie du fémur mais plutôt au contenu minéral osseux et à la densité minérale osseuse. Si la densité minérale osseuse de la hanche est un peu plus élevée mais encore basse, une fracture du col fémoral survient lors d'une chute sous

l'effet du poids du corps (181). Dans une étude cas témoins, Pullkinen et coll a montré que la combinaison de paramètres qui permet le mieux de prédire la fracture de l'ESF est : l'épaisseur corticale de la jonction métaphyso-diaphysaire, l'angle cervicodiaphysaire, et la densité minérale osseuse. Mais les auteurs ont montré que les paramètres géométriques influencent surtout le risque de fracture du col fémoral alors que la diminution de la densité osseuse influence surtout le risque de fractures trochantériennes (143).

b. Comment expliquer les différences entre les études

Ces études retrouvent de façon inconstante une relation entre la géométrie du fémur et la fracture du col du fémur qui peut être liée à plusieurs facteurs : le type d'étude : rétrospective versus prospective, la variabilité des techniques de mesure, la taille de l'échantillon, le positionnement du fémur et les différences raciales de la géométrie des sujets entre les études. De plus, la plupart des études ont combiné les fractures du col du fémur et les fractures trochantériennes. Or on sait qu'une diminution de la densité osseuse influence plus le risque de fracture trochantérienne que de fracture du col du fémur alors que la géométrie du fémur joue un rôle important dans les fractures du col du fémur.

5. Variabilité biologique de ces paramètres

5.1 Influence de l'âge, du poids, du sexe et de l'ethnie sur la géométrie de l'ESF

L'os est en adaptation constante à des stimuli mécaniques, hormonaux ou environnementaux. En réponse à l'augmentation de la charge mécanique, l'os s'adapte en modifiant sa taille, sa forme, et les propriétés matrices de son architecture.

a. Effet de l'âge

Il existe de nombreuses preuves indiquant qu'avec l'âge la distribution de l'os se modifie : augmentation de la résorption endocorticale avec une apposition périostée à l'origine d'une augmentation du diamètre des os longs, et diminution de l'épaisseur de l'os cortical à l'origine d'une augmentation du buckling ratio. Cette augmentation du diamètre externe permet de maintenir la résistance de l'os aux charges en flexion et en torsion.

→ CSMI : Yoshikawa et al ont étudié les modifications du CSMI mesurée sur des examens de DXA, avec l'âge dans une étude transversale chez des individus âgés de 18 à 90 ans. Il n'y a pas de différence significative de CSMI suivant l'âge chez l'homme alors que chez la femme

le CSMI est plus élevé avant 50 ans (182). Le CSMI diminue avec l'âge, de 5 % par tranche d'âge de 10 ans chez les femmes pré et ménopausées (57).

→ Module de section : Beck et al ont étudié l'évolution du module de section dans une étude transversale (étude NHANES III) chez les sujets âgés de 20 à 99 ans. Le module de section diminue chez les femmes uniquement après l'âge de 50 ans, mais pas aussi rapidement que la DMO (57).

→ Diamètres du col du fémur et de la diaphyse : Cratbree et al (171) a montré que les diamètres de la diaphyse augmentent dans les 2 sexes avec l'âge.

Ces modifications de la distribution de l'os entraînent avec le vieillissement une diminution de la résistance de l'os tubulaire à la flexion : diminution du module de section, du CSMI et une augmentation de l'instabilité corticale (buckling ratio) et une diminution de l'épaisseur corticale (75).

b. Effet du sexe

Yates et al a étudié les différences de géométrie de l'ESF entre les sexes, dans une étude transversale conduite chez 916 sujets âgés de 72 à 96 ans. Il existe des différences entre les 2 sexes significatives à partir de 85 ans et une aggravation de la fragilité osseuse avec l'âge. A partir de 85 ans, les femmes ont une DMO et une épaisseur corticale diminuées et un buckling ratio plus important que les hommes. Au-delà de 85 ans, les paramètres évoluent dans les 2 sexes: diminution de la DMO et de l'épaisseur corticale (-15 %) et augmentation du buckling ratio de 35 % (75).

Duan et al a étudié chez 1196 sujets sains (dont 801 femmes âgées de 18 à 92 ans) et chez 307 patientes (dont 180 femmes) avec fracture de l'ESF les différences de géométrie de l'ESF selon le sexe, sur scans de DXA par le HSA (173). Il n'existe pas de différence d'épaisseur corticale chez les hommes et les femmes jeunes ; les différences concernent de diamètre périosté (+4,2 %, $p<0,01$ chez les hommes), le diamètre endocortical (+4,9 %, $p<0,01$ chez les hommes), et le module de section (+13,4 %, $p<0,01$ chez les hommes). Si la masse corticale est identique, c'est la répartition de la corticale plus externe par rapport à l'axe de l'os chez les hommes qui explique une meilleure résistance osseuse (+13,4 %). Avec l'âge, les diamètres du col fémoral s'élargissent, le diamètre périosté augmente de 11 % chez les hommes de plus de 45 ans (par rapport à ceux qui ont moins de 45 ans), et de 3,9 % chez les femmes (par rapport à celles qui ont moins de 45 ans). Le diamètre endocortical augmente de 15,2 % chez les hommes et de 7,3% chez les femmes. Dans les 2 sexes, l'expansion périostée est inférieure à la résorption endocorticale, expliquant ainsi un amincissement de la corticale

(-17,4 % chez les hommes et -18,3 % chez les femmes). Mais la distribution de la corticale à distance de l'axe de flexion reste plus importante chez l'homme expliquant une meilleure résistance. Cet amincissement de la corticale explique une augmentation du buckling ratio avec l'âge identique dans les 2 sexes (+28,6% chez les femmes et +30,0% chez les hommes). Les différences de géométrie entre les 2 sexes expliquent les différences de fragilité osseuse entre hommes et femmes.

c. Effet de l'ethnie

Les hommes, les femmes asiatiques et de race noire ont un risque de fracture plus faible que les femmes blanches. Le risque de fracture de hanche est 2 fois plus important pour les femmes blanches par rapport aux femmes noires. Ceci est expliqué par un pic de masse osseuse 5 à 15 % plus important chez les hommes et les femmes afro-américaines comparativement aux femmes blanches, par une densité osseuse plus élevée chez les sujets de peau noire : 1,2 à 7,3 % suivant les sites chez les femmes noires et 4,5 à 16,1 % chez les hommes noirs (183) et par des différences de géométrie.

Dans une étude cas-témoins conduite chez 132 femmes de peau noire (afro-américaine et nigérianes) appariées à 175 femmes caucasiennes, l'évaluation de paramètres géométriques sur une radiographie du bassin montre que les femmes de peau noire ont des paramètres géométriques significativement différents: augmentation de l'épaisseur corticale de la diaphyse et du col fémoral, une longueur de l'axe du col plus courte et diminution de la distance inter-trochantérienne. Une modélisation a permis d'estimer que ces modifications raciales expliquent approximativement 25 % de la diminution du risque de fracture (184).

Nelson et al a également montré des différences suivant les ethnies. Une analyse de la géométrie de la hanche sur scans de DXA par score HSA conduite chez des femmes noires âgées de 50 à 79 ans, a montré que les femmes de race noire ont une masse osseuse plus élevée au col du fémur et à la diaphyse fémorale, une épaisseur corticale plus élevée, associées à un moment d'inertie polaire et un module de section plus élevés aux 2 sites (185, 186).

Les femmes japonaises ont un risque de fracture de hanche deux fois moins important que les femmes caucasiennes malgré une DMO plus basse. Dans une étude transversale conduite chez 57 femmes japonaises et 119 femmes américaines de race blanche âgées de 50 à 79 ans, la capacité à résister à une chute est 40 % plus importante chez les femmes japonaises ; cette différence est expliquée par un col fémoral plus court et un angle cervicodiaphysaire plus petit (187).

d. Effet du poids

Un poids corporel élevé est associé à une meilleure résistance de l'ESF (171 Cratbree 2000). Beck et al ont étudié l'impact des variations de poids sur le module de section et le risque de fracture. Les femmes qui gagnent plus de 5 % de leur poids initial ont une augmentation significative du module de section au col et à la diaphyse du fémur. Chez les femmes qui perdent plus de 5 % du poids initial, il existe une diminution du module de section, de la CSA à tous les sites, une augmentation de l'apposition périostée, et un amincissement de la corticale au col et à la diaphyse du fémur (188). Chez les femmes et les hommes, un poids élevé est associé à une augmentation de la longueur de l'axe de la hanche plus élevée (HAL).

5.2. Effet des traitements de l'ostéoporose sur la géométrie de l'ESF

a. Traitements anti-résorptifs

→ Raloxifène : Uusi-Rasi K et al ont utilisé le score HSA pour mesurer les effets d'un traitement de 3 ans par raloxifène (60mg/jour ou 120mg/j) sur la géométrie du fémur chez 4 806 femmes venant de l'étude MORE (155). Quel que soit le groupe, le diamètre externe du col du fémur augmente significativement de 0,4 à 0,6 % par rapport au début de l'étude. Dans le groupe placebo, la surface de section du col du fémur (CSA) diminue de 0,8 % alors qu'elle augmente significativement dans le groupe raloxifène de 1,5 à 1,8 %. Le module de section du col du fémur suit la même évolution. Le diamètre du col interne augmente significativement dans tous les groupes de 0,4 à 0,8 % par rapport au début de l'étude mais l'augmentation est moins importante dans le groupe 60mg de raloxifène par rapport au groupe placebo. Il existe une augmentation significative de l'épaisseur corticale dans le groupe traité par raloxifène (+ 1,8 %) comparativement au placebo.

→ THM versus alendronate ou en combinaison : Greenspan et al ont examiné l'effet du traitement hormonal (estrogènes conjugués 0,625mg/j) de l'alendronate (10mg/j) seul ou en combinaison dans une étude en double aveugle placebo contrôlée de 373 femmes ménopausées âgées de plus de 65 ans traités pendant 3 ans. Dans le groupe placebo, il n'existe aucune variation significative de la CSA au col du fémur ou de l'épaisseur corticale mais il existe une augmentation du diamètre du col fémoral de 1,4 % et du module de section de 3,5 %. En comparaison, les groupes traités ont une augmentation significative de la CSA de

3,5 à 7 %, de l'épaisseur corticale de 1,5 à 5 %, et du module de section de 6,5 à 10,5 % par comparaison au début de l'étude et au placebo. Ces variations sont plus importantes dans le groupe prenant la combinaison traitement hormonal et bisphosphonate. Le diamètre du col du fémur augmente significativement dans tous les groupes par rapport à baseline (1,3 à 2 %) sans différence significative avec le groupe placebo (153).

→ THM versus placebo : Chen et al ont étudié l'effet géométrique du traitement hormonal (estrogènes équins seuls ou association estrogènes +progestine comparativement au placebo) à partir des données de l'étude WHI (Women Health Initiative study) au cours d'un suivi de 6 ans en utilisant l'outil HSA. Après 6 ans de traitement hormonal, les paramètres de géométrie de l'ESF sont peu modifiés : le module de section se maintient et le buckling ratio diminue de -5,3 à -4,3 % ($p < 0,05$ versus placebo). L'effet est comparable pour les estrogènes équins seuls ou en association estrogènes +progestine (189).

b. Traitements anaboliques

Uusi-Rasi et al ont également rapporté les effets du traitement par téraparatide sur la géométrie du fémur après 1,8 an de traitement chez 558 femmes ménopausées qui participaient à l'essai FPT (Fracture Prevention Treatment) (154). La géométrie de l'ESF a été mesurée à partir de l'outil HSA (version 2.1) sur des scans de DXA. Dans le groupe placebo, il existe une augmentation significative du diamètre du col du fémur à (+ 1,5 %) alors que qu'il n'existe pas d'augmentation du diamètre du col dans le groupe traité par téraparatide. Dans le groupe placebo, le diamètre interne du col du fémur augmente significativement alors que la CSA, l'épaisseur corticale et le module de section ne varient pas significativement. Dans les groupes traités par téraparatide (20µg et 40µg), la CSA, l'épaisseur corticale et le module de section augmentent significativement par rapport à baseline (4 à 7 %) et par rapport au placebo alors que le diamètre interne du col du fémur est inchangé.

c. Denosumab

Dans une analyse post-hoc d'un sous groupe de patients de l'étude de phase II comparant le denosumab 60 mg en injection sous-cutanée tous les 6 mois ($n=39$), à l'alendronate 70 mg par semaine ($n=38$) et au placebo ($n=39$), Beck TJ et al ont analysé la géométrie de l'ESF sur scans de DXA par HSA à 12 et 24 mois (190). A 24 mois, au col du fémur, et par rapport au placebo, le traitement par denosumab est associé à une augmentation de la surface de coupe

(CSA), de l'épaisseur corticale et du module de section et à une diminution du buckling ratio. Des résultats comparables ont été observés avec l'alendronate.

En région intertrochantérienne, le traitement par denosumab est associé à 24 mois à une augmentation de la surface de coupe (CSA), de l'épaisseur corticale et du module de section et à une diminution du buckling ratio, par rapport au placebo. L'effet sur la surface de coupe et l'épaisseur de coupe est significativement plus important dans le groupe traité par denosumab par rapport au placebo. Pour le module de section et le buckling ratio, les résultats sont comparables pour les groupes denosumab et alendronate.

A la diaphyse fémorale, le traitement par denosumab est associé à 24 mois à une augmentation de la surface de coupe (CSA), de l'épaisseur corticale et du module de section et à une diminution du buckling ratio, par rapport au placebo. L'effet sur ces paramètres est significativement plus important dans le groupe denosumab que dans le groupe alendronate.

d. Limites des études concernant l'effet de la géométrie

Pour interpréter ces données, il faut tenir compte des hypothèses faites dans le score HSA, en particulier l'hypothèse que la densité minérale du tissu osseux reste constante. Dans les 2 études portant sur les traitements anti-résorptifs, l'augmentation de la CSA est proportionnelle aux changements de la densité osseuse, et l'augmentation est plus élevée pour les traitements qui sont à l'origine d'une diminution importante du remodelage (à savoir le groupe traitement hormonal de la ménopause plus alendronate) qui augmente également la minéralisation du tissu osseux. Il est donc possible que le score HSA surestime les changements de géométrie du fémur en particulier CSA et épaisseur corticale pour les traitements anti-résorptifs et sous-estime les changements des traitements à l'origine d'une diminution de la minéralisation du tissu osseux. Le score HSA fournit de nouvelles informations sur les effets des traitements anti-ostéoporotiques sur la géométrie du fémur, des études supplémentaires utilisant l'imagerie 3D qui ne font pas ces hypothèses sur la minéralisation osseuse, la forme de la section et sur la distribution os trabéculaire/cortical sont nécessaires pour confirmer les résultats de ces traitements.

Synthèse

De nombreux paramètres géométriques influencent le risque de fracture de l'ESF indépendamment des facteurs de risque de fracture comme la mesure de la densité minérale

osseuse. Les traitements anti-ostéoporotiques ont également un effet bénéfique sur les propriétés géométriques et cet effet sur la géométrie pourrait expliquer en partie l'efficacité anti-fracturaire de ces traitements. Mais les études antérieures sont discordantes sur l'apport et le choix de ces paramètres.

B. Travaux personnels sur la géométrie de l'extrémité supérieure du fémur

1ère partie : Etude de l'influence de la géométrie de l'ESF évaluée par l'outil HSA sur le risque de fracture de l'ESF dans une étude prospective

Le but de ce travail est d'étudier la relation entre les paramètres de géométrie de l'ESF et le risque de fracture de l'ESF chez les femmes ménopausées ostéoporotiques non traitées.

1. Patientes et méthodes

1.1 Population d'étude

Le travail a été conduit chez les patientes ostéoporotiques suivies dans le groupe placebo de l'étude randomisée en double aveugle et contrôlée TROPOS (64) évaluant l'efficacité antifracturaire du ranélate de strontium. L'étude TROPOS a été conduite chez 5091 femmes âgées de plus de 74 ans, ou entre 70 et 74 ans avec au moins un facteur de risque, ménopausée depuis au moins 5 ans avec une DMO au col fémoral inférieure ou égal à 0,600 g/cm² (appareil Hologic). Les patientes ont été randomisées pour recevoir le ranélate de strontium 2 grammes/jour ou le placebo. Dans cette étude, les patientes ont reçu une supplémentation calcique au maximum 1000mg suivant leurs apports alimentaires en calcium et de la vitamine D (400 à 800 unités suivant leur concentration de 25OHD au début de l'étude).

1.2 Caractéristiques cliniques

L'âge, le poids, la taille et le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC kg/m²) ont été recueillis au début de l'étude.

Les fractures de l'ESF ont été recueillies au cours des 5 ans. Les fractures de l'ESF étaient confirmées radiologiquement et étaient classées entre fracture du col du fémur et fractures pertrochantériennes.

1.3 Mesure de la densitométrie osseuse

La densité minérale osseuse a été mesurée au rachis lombaire et à l'extrémité supérieure du fémur par absorptiométrie biphotonique (DXA) au début de l'étude et tous les 6 mois en

utilisant des densitomètres Hologic. Tous les scans ont été analysés de façon centralisée et un contrôle qualité de chaque appareil a été réalisé tout au long de l'étude (64).

1.4 Etude de la géométrie de l'ESF

Les scanners de DXA de la hanche acquis sur Hologic QDR 4500 ont été réanalysés et les paramètres géométriques ont été calculés à l'aide du HSA (Hip Structural Analysis). L'outil HSA est détaillé pages 91-93.

La version du HSA utilisée dans cette étude est la version 2.2. L'outil HSA fournit également une mesure de la longueur de l'axe de la hanche (HAL) et de l'angle cervicodiaphysaire.

L'analyse a été réalisée sur les scanners de DXA de la hanche acquis sur Hologic QDR 4500 car la version récente de HSA fonctionne avec les logiciels de DXA les plus récents et parce que des études antérieures ont montré que la reproductibilité des différents paramètres du HSA est comprise entre 1 à 5% et est meilleure avec les modèles les plus récents de densitomètres. La reproductibilité a été calculée dans la littérature, elle est également comprise entre 1 et 5 %. Nous avons calculé la reproductibilité du HSA chez 30 femmes ménopausées ostéoporotiques âgées en moyenne de 70,5 ans avec 2 acquisitions obtenues après repositionnement.

Les coefficients de variations sont présentés dans le tableau n°10

CVs (%)	Col du fémur	Région intertrochantérienne	Diaphyse fémorale
CSA	1,7	2,6	2,4
Z	3,0	3,5	3,4
CSMI	4,1	4,8	3,2
Diamètre endocortical	2,2	1,8	2,1
Epaisseur corticale	3,3	2,7	2,5
Buckling ratio	4,0	3,8	3,9

Nos données rejoignent celles de la littérature : CV compris entre 1,7 et 4,8 %.

1.5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée sur les données des 5 années de l'étude TROPOS. Les caractéristiques des patientes avec et sans fracture de l'ESF ont été décrites et comparées en utilisant les tests de Chi2 ou un test de variance.

Le but de l'analyse statistique est d'étudier la relation entre les paramètres géométriques mesurés par le HSA et de montrer que cette relation est indépendante de la DMO. La relation entre les paramètres géométriques et le risque de fracture de l'ESF a été étudiée par une analyse de régression logistique. Les 2 approches que sont la régression logistique (statistique fournie : OR) et les modèles de survie (statistique fournie : RR) sont possibles. Mais la probabilité d'avoir l'événement fracture de la hanche étant faible (moins de 10 %), les OR de la régression logistique peuvent être assimilés au RR du modèle de Cox et peuvent être interprétés de la même façon qu'un RR. Les paramètres géométriques retenus pour l'analyse multivariée devaient être significativement associés au risque de fracture ($p \leq 0,10$). Les variables d'ajustement des paramètres géométriques étaient l'âge, le BMI, et la DMO au fémur total. La méthode de backward a été utilisée pour obtenir le modèle optimal d'analyse multivariée. Les variables les moins significatives ont été supprimées « pas à pas » (aucune variable d'ajustement ne pouvait être supprimée) pour obtenir un modèle optimal composé des variables d'ajustement et des variables significatives à 5 %.

Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS/PC Software version 9.1.

2. Résultats

2.1 Caractéristiques de la population d'étude

La population d'étude est constituée des femmes du groupe placebo de l'étude TROPOS ayant eu des mesures de DXA par des ostéodensitomètres HOLOGIC QDR 4500, et pour lesquelles les scans étaient analysables.

La population est constituée de 636 patientes (Figure n°23, étude 1). Au cours du suivi de 5 ans, 28 fractures de l'extrémité supérieure du fémur ont été observées. Les caractéristiques de ces patientes au début de l'étude sont présentées dans le tableau n°11 et 12. Les femmes avec fracture de l'ESF étaient plus âgées, avaient une DMO à la hanche totale plus basse, une épaisseur corticale diminuée aux 3 sites, un diamètre endocortical augmenté aux 3 sites, une diminution de la CSA et du module de section en région intertrochantérienne et une augmentation du buckling ratio aux 3 sites, par rapport aux non fracturées.

Figure n°23 : recrutement de la population

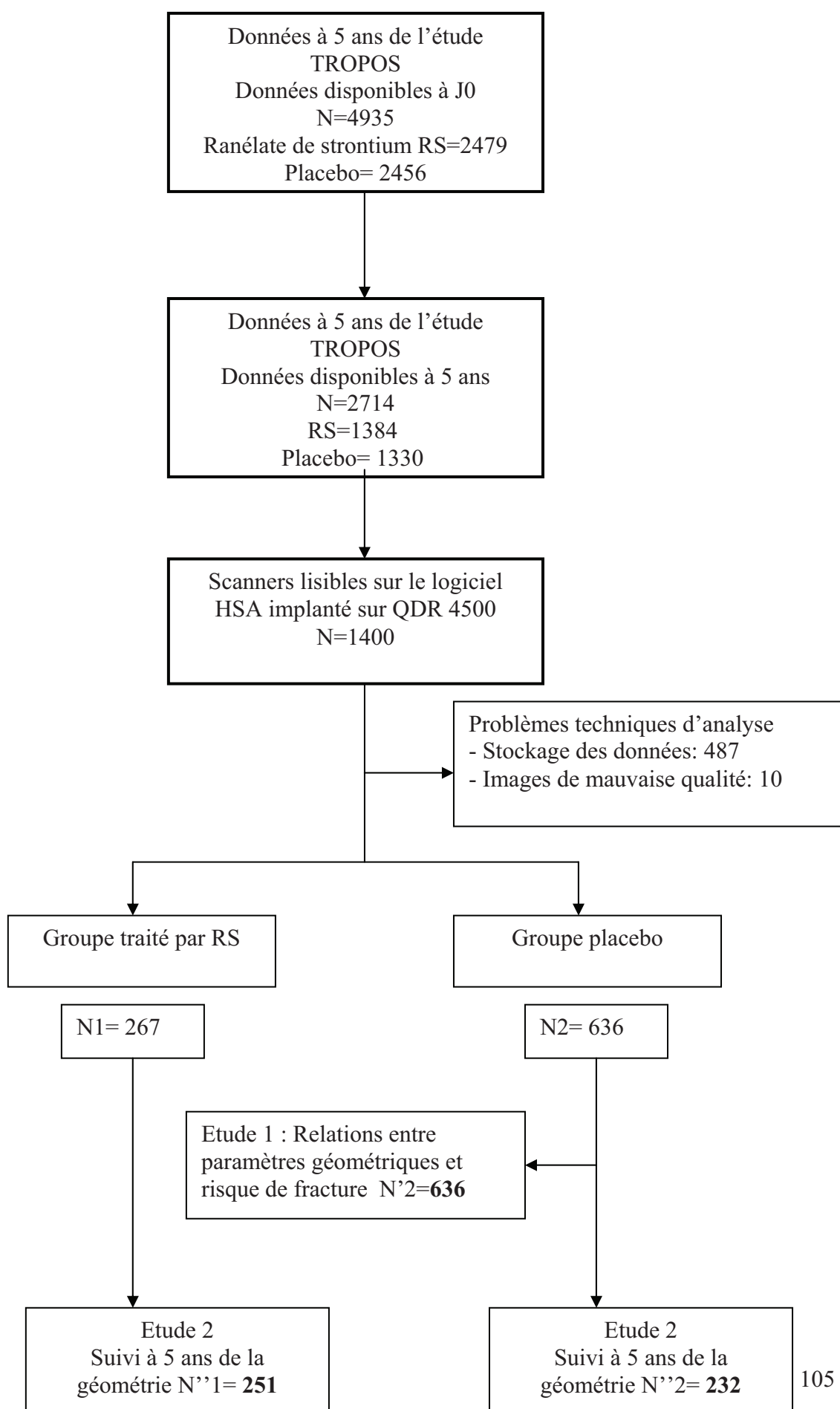


Tableau n°11 : Caractéristiques cliniques des femmes qui vont faire une fracture versus celles qui ne feront pas de fracture (n=636)

Caractéristiques	Pas de fracture de l'ESF n=608	Avec fracture de l'ESF n=28	Population totale N=636	p*
Age (années) (moy $\pm$ ET)	77,3 $\pm$ 5,5	80,2 $\pm$ 4,9	77,6 $\pm$ 5,5	0,006
Taille (cm) (moy $\pm$ ET)	153,8 $\pm$ 6,2	153,6 $\pm$ 6,9	153,8 $\pm$ 6,2	0,832
Poids (kg) (moy $\pm$ ET)	59,9 $\pm$ 9,9	60,6 $\pm$ 10,7	60,0 $\pm$ 9,9	0,709
IMC (kg/cm ²) (moy $\pm$ ET)	25,33 $\pm$ 4,01	25,71 $\pm$ 4,01	25,35 $\pm$ 4,00	0,632
DMO fémur total (g/cm ²) (moy $\pm$ ET)	0,65 $\pm$ 0,10	0,59 $\pm$ 0,11	0,65 $\pm$ 0,10	0,002

* Résultats du T-test (variables quantitatives)

Tableau n°12 : Valeurs des paramètres géométriques mesurés par l'outil HSA (moyenne±ET) des femmes qui vont faire une fracture vs celles qui ne feront pas de fracture

Caractéristiques	Pas de fracture de l'ESF N=608	Avec fracture de l'ESF N=28	Population totale N=636	p*
HAL (mm)	105,93 ± 6,11	106,57 ± 7,09	105,95 ± 6,15	0,588
Angle cervicodiaphysaire (°)	124,35 ± 4,68	125,91 ± 3,97	124,41 ± 4,66	0,083
Col du fémur				
CSA (cm²)	2,16 ± 0,25	2,11 ± 0,27	2,16 ± 0,25	0,298
CSMI (cm4)	2,22 ± 0,49	2,27 ± 0,47	2,23 ± 0,49	0,593
Module de section (cm3)	1,14 ± 0,19	0,11 ± 0,18	1,13 ± 0,19	0,432
Diamètre endocortical (cm)	3,15 ± 0,24	3,27 ± 0,28	3,16 ± 0,25	0,013
Epaisseur corticale (cm)	0,13 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,017
Buckling ratio	15,72 ± 2,68	17,57 ± 3,46	15,80 ± 2,74	0,009
Largeur (cm)	3,40 ± 0,24	3,51 ± 0,26	3,41 ± 0,34	0,023
Région intertrochantérienne				
CSA (cm²)	3,38 ± 0,56	3,04 ± 0,48	3,37 ± 0,56	0,001
CSMI (cm4)	9,46 ± 2,40	8,67 ± 2,33	9,42 ± 2,40	0,089
Module de section (cm3)	2,95 ± 0,71	2,65 ± 0,73	2,94 ± 0,71	0,025
Diamètre endocortical (cm)	4,96 ± 0,31	5,10 ± 0,31	4,96 ± 0,31	0,015
Epaisseur corticale (cm)	0,26 ± 0,04	0,22 ± 0,04	0,26 ± 0,05	<0,001
Buckling ratio	12,82 ± 2,78	15,23 ± 3,10	12,93 ± 2,83	<0,001
Largeur (cm)	5,47 ± 0,30	5,55 ± 0,30	5,48 ± 0,30	0,195
Diaphyse fémorale				
CSA (cm²)	3,12 ± 0,51	2,96 ± 0,50	3,12 ± 0,51	0,092
CSMI (cm4)	3,11 ± 0,73	3,20 ± 0,81	3,11 ± 0,73	0,506
Module de section (cm3)	1,93 ± 0,37	1,90 ± 0,40	1,93 ± 0,37	0,726
Diamètre endocortical (cm)	2,33 ± 0,30	2,50 ± 0,26	2,34 ± 0,29	0,002
Epaisseur corticale (cm)	0,37 ± 0,07	0,33 ± 0,06	0,37 ± 0,07	0,007
Buckling ratio	4,51 ± 1,7	5,25 ± 1,37	4,55 ± 1,19	0,001
Largeur (cm)	3,07 ± 0,22	3,17 ± 0,21	3,08 ± 0,22	0,016

* Résultats du T-test (variables quantitatives)

2.2. Relation entre les paramètres géométriques calculés par HSA et le risque de fracture de l'ESF

Chaque diminution d'un écart-type de la DMO au fémur total est associée à une augmentation du risque de fracture avec un OR de 1,7 (IC 95 % 1,22-2,43, $p=0,002$). Dans l'analyse univariée sans ajustement, l'âge, la DMO au fémur total, l'angle cervicodiaphysaire, l'épaisseur corticale et le buckling ratio aux 3 sites, la CSA aux sites trochanter et diaphyse, le module de section et le CSMI de la région intertrochantérienne sont associés à une augmentation du risque de fracture de l'ESF (tableau n°13).

L'analyse multivariée montre que après ajustement sur l'âge, la DMO et l'IMC, les paramètres géométriques associés à un risque de fracture de l'ESF sont : CSA (région intertrochantérienne) (par diminution d'1 ET) [3,06 (1,33;7,06) ; $p= 0,009$] et épaisseur corticale (région diaphysaire) (par diminution d'1 ET) [4,44 (IC 95 % 1,57;12,62) ; $p= 0,005$]. (Tableau n°14a).

Tableau n°13 : Relation entre les paramètres géométriques calculés par HSA et le risque de fracture de l'ESF en analyse univariée

	OR	OR (IC 95%)	p
Caractéristiques (**)			
Age (+ 10 ans)*	2,5	(1,28;4,83)	0,007 x
IMC (- 4 kg/cm²)**	0,9	(0,63;1,32)	0,63
DMO fémur total(- 0,10 g/cm²)**	1,7	(1,22;2,43)	0,002 x
HAL (+ 6,15 mm)	1,1	(0,76;1,62)	0,59
Angle cervicodiaphysaire (+ 4,66°)	1,4	(0,96;2,09)	0,083 x
Col fémoral			
Surface de section CSA (- 0,25 cm²)	1,2	(0,84;1,78)	0,3
Moment d'inertie (- 0,49 cm⁴)	0,9	(0,62;1,31)	0,593
Module de section (- 0,19 cm³)	1,2	(0,79;1,70)	0,43
Diamètre endocortical (+ 0,25 cm)	1,6	(1,10;2,27)	0,014 x
Epaisseur corticale (- 0,02 cm)	1,8	(1,11;3,03)	0,018 x
Buckling ratio (+ 2,74)	1,7	(1,24;2,26)	0,0007 x
Région intertrochantérienne			
Surface de section CSA (- 0,56 cm²)	1,9	(1,27;2,82)	0,002 x
Moment d'inertie (- 2,40 cm⁴)	1,4	(0,95;2,15)	0,09 x
Module de section (- 0,71 cm³)	1,6	(1,06;2,42)	0,026 x
Diamètre endocortical (+ 0,31 cm)	1,6	(1,09;2,23)	0,015 x
Epaisseur corticale (- 0,05 cm)	2,5	(1,60;4,04)	<0,0001 x
Buckling ratio (+ 2,83)	1,87	(1,39;2,52)	<0,0001 x
Diaphyse fémorale			
Surface de section CSA (- 0,51 cm²)	1,40	(0,95;2,07)	0,092 x
Moment d'inertie (- 0,73 cm⁴)	0,88	(0,61;1,27)	0,51
Module de section (- 0,37 cm³)	1,07	(0,73;1,58)	0,73
Diamètre endocortical (+ 0,29 cm)	1,81	(1,24;2,64)	0,002 x
Epaisseur corticale (- 0,07 cm)	1,75	(1,17;2,61)	0,007 x
Buckling ratio (+ 1,19)	1,52	(1,15;2,02)	0,003 x

* pour une augmentation de 10 ans

** pour augmentation ou diminution d'1 SD

Tableau n°14a : Analyse multivariée par régression logistique du la prédiction du risque de fracture de l'ESF par les paramètres géométriques

	OR	OR (IC 95%)	p
Caractéristiques			
Age (+ 10 ans)*	2,35	(1,13;4,90)	0,023
IMC (- 4 kg/cm²)**	0,78	(0,50;1,22)	0,277
DMO fémur total (- 0,10 g/cm²)**	1,01	(0,50;2,06)	0,98
Région intertrochantérienne			
CSA (- 0,56 cm²)	3,06	(1,33;7,06)	0,009
Diaphyse fémorale			
CSA (- 0,51 cm²)	0,15	(0,05;0,48)	0,001
Epaisseur corticale (- 0,07 cm)	4,44	(1,57;12,62)	0,005

* pour une augmentation de 10 années

** pour diminution ou augmentation d'1 SD

2.3. Proposition d'une attitude pratique de l'utilisation des paramètres géométriques mesurés par le HSA

L'utilité des paramètres géométriques en plus de facteurs de risque classiques de fracture (âge, IMC et DMO au fémur total) a été analysée dans le modèle suivant, en testant l'information apportée par la mesure de l'épaisseur corticale à chacun des 3 sites. En suivant cette démarche, seule l'épaisseur corticale de région intertrochantérienne est associée à une augmentation du risque de fracture (Tableau n°14b).

Tableau n°14b : Analyse la prédiction du risque de fracture de l'ESF par les paramètres géométriques

	OR_{adj}	OR (IC 95%)_{adj}	p
Age (+ 10 ans)*	2,18	(1,06;4,49)	0,034
IMC (- 4 kg/cm ²)**	0,69	(0,45;1,06)	0,086
DMO fémur total (- 0,10 g/cm ²)**	1,25	(0,66;2,36)	0,5
Epaisseur corticale intertrochantérienne (- 0,05 cm)	3,23	(1,49;6,99)	0,003

* pour une augmentation de 10 années

** pour diminution ou augmentation d'1 SD

3. Discussion

Cette étude conduite chez des femmes ménopausées ostéoporotiques non traitées (hormis calcium et vitamine D) suggère que la prise en compte de l'épaisseur corticale fémorale pourrait améliorer la prédiction du risque de fracture de l'ESF.

a. Epaisseur corticale fémorale

Notre étude suggère que peu de paramètres sont associés à une augmentation du risque de fracture de l'ESF. La diminution de l'épaisseur corticale est le paramètre géométrique le plus associé au risque de fracture indépendamment de l'âge et de la DMO. Une diminution de l'épaisseur corticale a été retrouvée de façon constante chez les patients avec une fracture de hanche (149). A partir des données de l'étude SOF (Study of Osteoporotic Fracture) conduite chez 7474 femmes suivies en moyenne 13 ans, période durant laquelle 635 femmes ont eu une fracture de l'ESF, Kaptoge et al, a montré que les femmes avec fractures incidentes de l'ESF ont des paramètres géométriques mesurés par le HSA anormaux : angle cervico-diaphysaire plus grand, diamètre sous périosté et endocortical plus large, diminution de l'épaisseur corticale, diminution de la CSA, du module de section et du moment d'inertie polaire. Mais comme dans notre étude, l'analyse multivariée montre que peu de paramètres sont

significativement associés au risque de fracture : densité minérale osseuse, épaisseur corticale et buckling ratio. Mais la valeur prédictive de ces deux derniers paramètres n'est pas supérieure à la DMO (179). L'épaisseur corticale diminue au cours du vieillissement et cette diminution prédomine dans la région supéro-postérieure du col du fémur (de 6,4 % par tranche de 10 années) par rapport aux valeurs moyennes d'un sujet âgé de 60 ans ($p < 0,001$), alors que l'épaisseur corticale inférieure du col du fémur ne change pas avec l'âge (168). L'importance biomécanique de la corticale fémorale a été suggérée dans des études in vitro. Dans une étude in vitro sur 28 fémurs excisés, Bousson et al, a montré que l'épaisseur corticale et la surface corticale du col du fémur mesurée par scanner étaient les paramètres géométriques les mieux corrélés au risque de fracture et que la combinaison de ces paramètres à la mesure de la densité osseuse par QCT explique 76 % de la fracture du fémur contre 69 % pour la DMO mesurée par DXA (165).

L'épaisseur corticale est difficile à mesurer en DXA à la partie supérieure du col fémoral et plus facile à mesurer à la partie inférieure là où ça ne bouge pas. C'est peut être pour cela que la mesure à la diaphyse du fémur est peut être plus intéressante.

b. Les autres paramètres géométriques

Dans notre étude, les autres paramètres géométriques CSA, CSMI, module de section et buckling ratio ne sont pas associés à une augmentation du risque de fracture indépendamment de la DMO, l'âge et l'IMC, contrairement à d'autres études (144, 145, 148, 149, 170, 179). Dans cette population d'analyse, la DMO au fémur total n'est pas associée au risque de fracture. L'effectif de la population d'étude et le faible nombre de fractures de l'ESF incidentes peut expliquer ces résultats. Il existe également une forte corrélation entre tous les paramètres qui peut expliquer les résultats de l'analyse multivariée et possiblement pourquoi la DMO n'est pas associée significativement au risque de fracture.

c. Utilisation de l'HSA et dépendance des paramètres

L'outil développé par Beck a différentes limites qui font que les paramètres mesurés par le HSA sont fortement corrélés à la mesure de la densité osseuse. Les interactions entre les paramètres géométriques mesurés par le HSA et la mesure de la DMO pourraient expliquer le fait que la DMO mesurée à la hanche ne soit pas associée au risque de fracture.

d. Limites de l'étude

La taille de l'échantillon où les patientes ont été sélectionnées sur des critères techniques peut expliquer les résultats. Les résultats obtenus ne peuvent être appliqués qu'aux femmes ménopausées ostéoporotiques âgées en moyenne de 75 ans et pas aux femmes plus jeunes et aux hommes. Le point fort du travail est que les scans ont été analysés par le même opérateur avec contrôle qualité des images et des erreurs de positionnement. La durée de suivi de 5 ans est l'une des plus longues pour les études de variations des paramètres géométriques utilisant le HSA.

Conclusion

Cette étude conduite chez des femmes ménopausées ostéoporotiques non traitées suggère que la prise en compte de l'épaisseur corticale fémorale pourrait améliorer la prédiction du risque de fracture de l'ESF. Cette étude qui utilise l'outil HSA comme méthode de mesure de la géométrie met en évidence toutes les limites de cet outil et notamment la forte corrélation de plusieurs paramètres avec la DMO.

2ème partie : Développement d'un outil de mesure de la géométrie de l'ESF

L'analyse géométrique proposée par Beck et al (57) a été largement utilisée et considérée comme référence en termes d'évaluation de la géométrie osseuse. L'algorithme développé par Beck a différentes limites qui font que les paramètres mesurés par le HSA sont fortement corrélés à la mesure de la densité osseuse et ne peuvent prétendre apporter l'information réellement indépendante de la DMO. Conscients de toutes ces limites, nous avons cherché à développer un outil d'analyse d'images appliquées à l'ESF à partir d'images de DXA ou d'images radiologiques standard. Cet outil n'est pas basé sur des calculs intégrant la DMO mais sur des mesures directement réalisées sur les images.

1. Développement de l'outil

L'outil a été élaboré au sein de laboratoire IPROS-CTI. Ce logiciel permet de mesurer les paramètres de macroarchitecture de l'extrémité supérieure du fémur à partir d'images de DXA.

Les paramètres mesurés par cet algorithme sont décrits sur les figures suivantes.

Figure n°24 : copie d'écran de la page d'accueil de l'outil

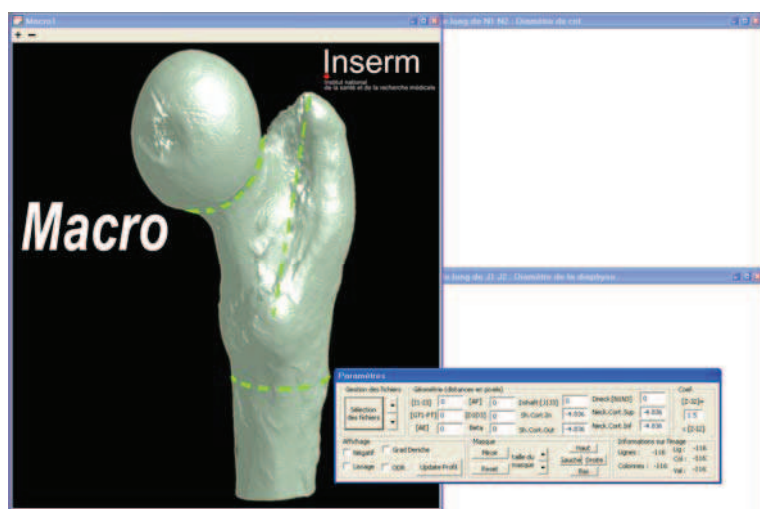
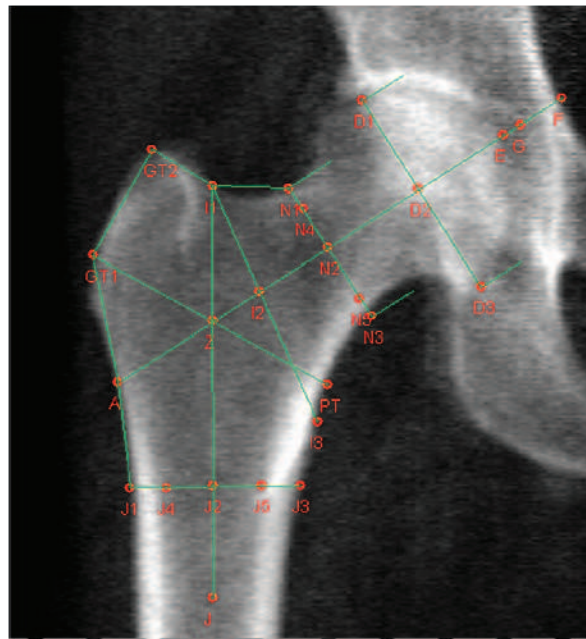


Figure n°25 : différents paramètres de géométrie mesurés par l'outil de géométrie



Légendes:

A-F : longueur de l'axe de la hanche

A-E : longueur de l'axe du col du fémur

F-G : épaisseur acétabulaire

D1-D3 : diamètre de la tête du fémur

D2 : centre de la tête du fémur

N1-N3 : Diamètre du col du fémur à la partie la plus étroite

N3-N5 : épaisseur de la corticale inférieure du col fémoral

J1-J3 : diamètre de la diaphyse du fémur

J1-J4 : épaisseur de la corticale externe de la diaphyse du fémur

J5-J3 : épaisseur de la corticale interne de la diaphyse du fémur

GT1-PT : mesure de la région trochantérienne (localisation comparable à celle du score HSA de Beck TJ et al)

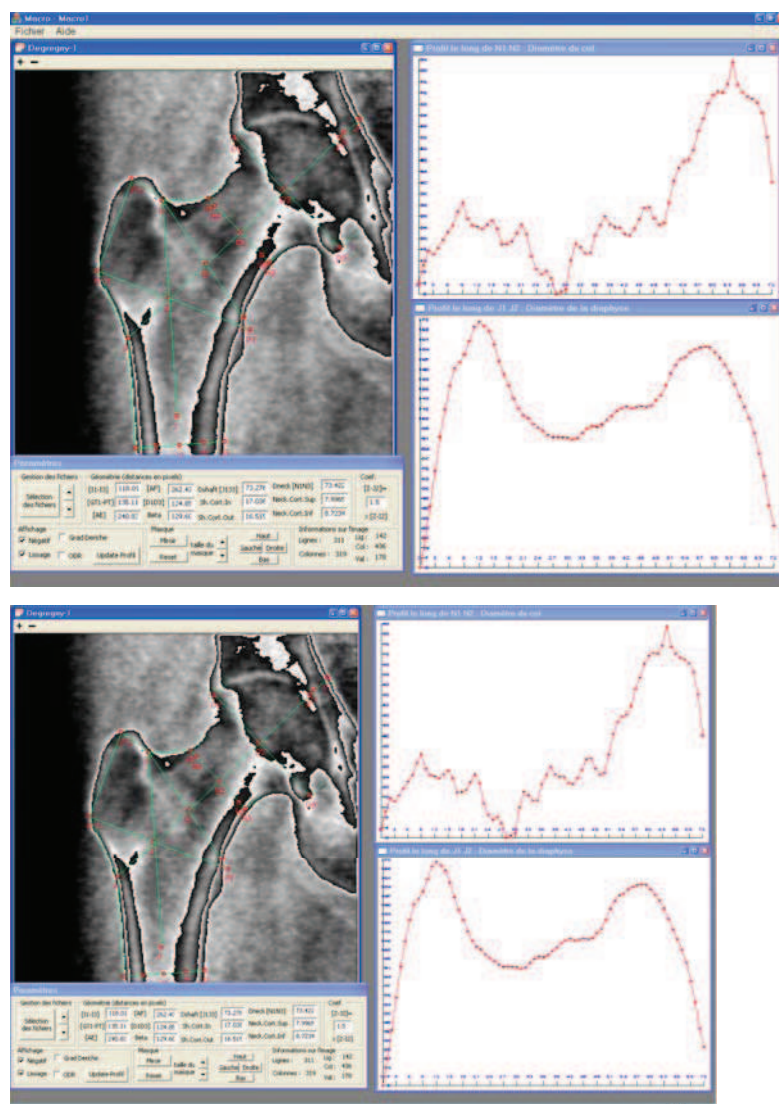
I1-I3 : autre mesure de la région intertrochantérienne

Angle cervicodiaphysaire : angle formé par l'axe du col du fémur et par l'axe de la diaphyse fémorale.

Cet outil est un outil manuel pour l'instant. L'opérateur place lui-même les points. Certains points sont fixes comme le point I2 et Z afin de limiter les erreurs. L'analyse en région

diaphysaire est réalisée à une distance égale à 1,2 fois la distance point Z-col fémoral. Ce rapport permet d'avoir une région diaphysaire suffisante d'analyse sous le petit trochanter. Pour s'aider à placer les points, il est possible d'avoir recours à des filtres (affichage en négatif, lissage, filtre de Deriche) qui améliorent la reconnaissance des contours.

Figure n°26 : Les différents filtres pour une meilleure reconnaissance des contours



2. Vérification de l'exactitude des paramètres géométriques mesurés par l'outil de géométrie

La vérification de l'exactitude des paramètres géométriques mesurés par l'outil géométrique a été réalisée dans une étude de 17 fémurs ex-vivo imagés avec un densitomètre Hologic QDR 1000, placés dans un bac rempli d'eau pour simuler la présence de tissus mous. La mesure géométrique de référence a été réalisée avec un pied à coulisse. Cet outil de mesure donne accès à certains paramètres : diamètre du col, diamètre de la tête et longueur du col fémoral. Les mesures ont été réalisées par le même opérateur.

Il existe une erreur moyenne entre les deux mesures géométriques avec des différences de :

- pour le diamètre du col : 1,05 mm (sur un diamètre moyen 33,46 mm)
- pour le diamètre de la tête : 1,69 mm (sur diamètre moyen 46,5 mm)
- pour la longueur du col : 2,1 mm (pour une longueur moyenne 99,24 mm)

L'outil géométrique surestime légèrement les mesures dans tous les cas.

3. Etude de la reproductibilité de l'outil géométrique

3.1 Etude de la reproductibilité sur fémur ex-vivo

L'analyse de la reproductibilité de l'outil géométrique sur fémurs a été réalisée dans un premier temps sur fémurs ex-vivo de cadavres placés dans un bac d'eau à partir de 20 scans de DXA (Hologic QDR 1000) : 1 mesure par fémur analysés 3 fois par le même opérateur.

Le tableau suivant présente les coefficients de variations :

Paramètres	CV (%)
Diamètre du col fémoral	1,4
Epaisseur corticale inférieure du col fémoral	9,8
Diamètre de la diaphyse fémorale	3,4
Epaisseur corticale externe de la diaphyse fémorale	4,8
Epaisseur corticale interne de la diaphyse fémorale	4,9
Epaisseur de la région intertrochantérienne	2
Longueur de l'axe du col fémoral	0,1
Angle cervicodiaphysaire	1,8

3.2 Etude de la reproductibilité sur fémur in vivo après repositionnement

L'analyse de la reproductibilité de l'outil géométrique sur fémurs a été également testée sur fémurs in vivo à partir de 30 scans de DXA mesurés 2 fois par l'appareil Hologic QDR 4500. Ces 2 mesures ont été réalisées après repositionnement et les analyses ont été faites par le même opérateur. Ces mesures ont été faites chez des femmes ménopausées ostéoporotiques âgées en moyenne de 70,5 ans.

Le tableau suivant présente les coefficients de variations :

Paramètres	CV (%)	Valeur absolue du CV (valeur moyenne)
Diamètre du col fémoral	1,4	0,4 mm (3,1cm)
Epaisseur corticale inférieure du col fémoral	6,9	0,4mm (0,6cm)
Diamètre de la diaphyse fémorale	2,0	0,6mm (3,1cm)
Epaisseur corticale externe de la diaphyse fémorale	6,0	0,4mm (0,7cm)
Epaisseur corticale interne de la diaphyse fémorale	5,0	0,3mm (0,6 cm)
Région intertrochantérienne	2,1	0,1mm (5,3cm)
Longueur de l'axe du col fémoral	0,7	0,6mm (9,6 cm)
Angle cervicodiaphysaire	1,1	1,4° (127°2)

La colonne de droite du tableau montre à quoi correspond le CV en valeur absolue ; cette valeur doit être rapportée aux valeurs moyennes de chaque longueur ou épaisseur mesurées. Les valeurs du CV après repositionnement varient de 0,7 à 6,9 % suivant les paramètres, le coefficient de variation est mauvais pour mesurer les épaisseurs de la corticale au col fémoral et à la diaphyse.

3.3 Comparaison des résultats de la reproductibilité avec la littérature

La reproductibilité de certains paramètres a été comparée à la reproductibilité d'autres techniques d'imagerie pour mesurer la géométrie de l'ESF et connaître les valeurs du CV obtenues.

a) Analyse de scan de DXA

A partir d'une cohorte de 8074 femmes âgées de 67 ans et plus, Faulkner et coll ont analysé la géométrie de l'ESF chez 134 femmes avec fracture de hanche, et comparé les résultats à 134

témoins. Les 3 paramètres de géométrie mesurés sur scans de DXA étaient la longueur de l'axe de la hanche, l'angle cervicodiaphysaire et le diamètre du col du fémur. Les CVs obtenus sont inférieurs à 1% dans cette étude (172).

Les CVs les plus élevés concernent la mesure de l'épaisseur de la corticale. Le tableau suivant rapporte les CVs obtenus dans différentes études mesurant manuellement ou de façon automatique la corticale de la diaphyse fémorale à partir de scans de DXA.

Paramètres	CV (%) de notre outil	Van der Meulen, 1996 (191)	Bradney, 1998 (192)	Woodhead, 2001(193)
Epaisseur corticale de la diaphyse	4,9 à 6%	9,5%	7,2	5,4% manuellement 5,1% automatiquement

Les CVs de la mesure de l'épaisseur corticale par analyse de scan de DXA sont également élevés dans la littérature, que la mesure soit manuelle ou automatique.

b) Mesure de la corticale par imagerie 3D (scanner, IRM)

Les moyens de mesure de la corticale sont différents en imagerie 3D. Dans une analyse par scanner 3D, Bousson et al ont mesuré le volume cortical fémoral du col fémoral et trouvé un CV à 4,56% (194). Dans une analyse IRM 3D, Mansle et al ont mesuré l'épaisseur de la corticale inférieure du col fémoral et trouvé un CV de 3,4 %. Il semble donc que quelle que soit la technique de mesure de la corticale, les CVs sont mauvais en pourcentage. Toutefois les CVs ramenés à des valeurs absolues en mm restent tout à fait raisonnables et de l'ordre de 200 à 400 μm .

3.4 Comparaison des valeurs des paramètres géométriques fournis par l'outil et par l'outil HSA (Hip Structural Analysis).

L'outil HSA et l'outil de géométrie que nous avons développé permettent de mesurer certains paramètres géométriques comparables. En plus des paramètres géométriques, l'outil HSA permet de mesurer l'angle cervico-diaphysaire et la longueur de l'axe de hanche. A partir de l'analyse de 2 scans de DXA (Hologic Delphi) de 30 patientes ménopausées ostéoporotiques

âgées en moyenne de 65 ans obtenus après repositionnement, nous avons appliqué l’outil HSA automatisé (version 12.7.3) et l’outil de géométrie. Le tableau suivant montre les valeurs obtenues.

Paramètres	HSA	Outil géométrique
Diamètre du col fémoral	32,5 mm	31mm
Diamètre de la diaphyse fémorale	29 mm	31mm
Région intertrochantérienne (GT1-PT)	51mm	53mm
Longueur de l’axe de la hanche	98mm	96,7mm
Angle cervicodiaphysaire	128,1°	127,2°

Les résultats obtenus pour ces 5 paramètres sont comparables. Les valeurs d’épaisseur corticale n’ont pas été comparées car elles ne sont pas obtenues de la même façon.

Les CVs obtenus avec l’outil géométrique ont été comparés à ceux obtenus avec l’outil HSA à partir de 2 mesures réalisées après repositionnement le même jour chez les 30 femmes ménopausées ostéoporotiques âgées en moyenne de 70,5 ans.

Paramètres mesurés avec l’outil géométrique	CV (%)	Valeur absolue du CV (valeur moyenne)
Diamètre du col fémoral	1,4	0,4 mm (3,1cm)
Epaisseur corticale inférieure du col fémoral	6,9	0,4mm (0,6cm)
Diamètre de la diaphyse fémorale	2,0	0,6mm (3,1cm)
Epaisseur corticale externe de la diaphyse fémorale	6,0	0,4mm (0,7cm)
Epaisseur corticale interne de la diaphyse fémorale	5,0	0,3mm (0,6 cm)
Région intertrochantérienne	2,1	0,1mm (5,3cm)
Longueur de l’axe du col fémoral	0,7	0,6mm (9,6 cm)
Angle cervicodiaphysaire	1,1	1,4° (127°2)

Paramètres mesurés par le HSA CVs(%)	Col du fémur	Région intertrochantérienne	Diaphyse fémorale
CSA	1,7	2,6	2,4
Z	3,0	3,5	3,4
CSMI	4,1	4,8	3,2
Diamètre endocortical	2,2	1,8	2,1
Epaisseur corticale	3,3	2,7	2,5
Buckling ratio	4,0	3,8	3,9

La comparaison des CVs entre les 2 outils montre que les CVs des épaisseurs corticales sont moins bons avec l’outil géométrique par rapport à l’outil HSA.

Conclusion

L’outil de mesure de la géométrie de l’ESF que nous avons développé permet de mesurer des paramètres qui reflètent des mesures géométriques directes : longueurs, angles, diamètres, et épaisseur corticale. Ces mesures ne sont pas basées sur des calculs d’équation qui incluent la valeur de la densité minérale osseuse comme le HSA. Cet outil peut donc prétendre à apporter une information complémentaire de la mesure de la DMO. Il présente néanmoins la limite d’être un outil manuel qui peut poser des problèmes en termes de reproductibilité. Il est prévu d’améliorer la 1^{ère} version de ce logiciel et de l’automatiser (au moins en partie). Nous allons tester cet outil et étudier la relation entre les paramètres géométriques mesurés par cet outil et le risque de fracture de l’ESF.

4. Etude de la relation entre les paramètres géométriques mesurés par l’outil géométrique sur le risque de fracture de l’ESF

4.1 Patients et méthodes

L’outil géométrique que nous avons développé a été appliqué pour prédire le risque de fracture dans la même population d’étude que celle où le HSA a été testé dans la 1^{ère} partie.

L’analyse statistique a été décrite dans la partie HSA 1^{ère} partie.

4.2 Résultats

4.2.1 Population d'étude

La population d'étude est similaire à celle décrite dans la partie utilisant le HSA 1^{ère} partie. Les caractéristiques des paramètres géométriques mesurés avec l'outil au début de l'étude sont présentées dans le tableau n°15. Les femmes avec fracture de l'ESF ont une mesure de la distance intertrochantérienne qui tend à être significativement plus élevée que pour les non fracturées ($p=0,08$).

Tableau n°15 : Valeurs des paramètres géométriques mesurés par l'outil géométrique (moyenne±ET)

	Sans fracture de l'ESF	Avec fracture de l'ESF	Population totale	p*
Caractéristiques (moy ± ET)	n=608	n=28	N=636	
Longueur de l'axe de la hanche (AF) (mm)	106,13 ± 5,61	107,07 ± 5,37	106,17 ± 5,60	0,38
Angle cervicodiaphysaire (°)	124,30 ± 3,55	124,66 ± 4,53	124,31 ± 3,60	0,68
Diamètre du col fémoral (mm)	33,64 ± 2,53	34,24 ± 3,46	33,67 ± 2,58	0,38
Epaisseur de la corticale inférieure du col fémoral (mm)	5,27 ± 1,21	5,17 ± 1,17	5,26 ± 1,20	0,68
Epaisseur de la corticale supérieure du col fémoral (mm)	6,22 ± 1,25	6,47 ± 1,46	6,23 ± 1,26	0,31
Distance intertrochantérienne (GT1PT) (mm)	55,61 ± 3,15	56,05 ± 3,64	55,63 ± 3,18	0,48
Distance intertrochantérienne (I1I3) (mm)	46,75 ± 3,82	48,04 ± 3,54	46,80 ± 3,82	0,08
Epaisseur de la corticale interne de la diaphyse (mm)	7,87 ± 1,20	7,72 ± 1,03	7,86 ± 1,19	0,53
Epaisseur de la corticale externe de la diaphyse (mm)	8,37 ± 1,24	8,20 ± 1,22	8,36 ± 1,24	0,49

* Résultats du T-test (variables quantitatives)

4.2.2 Relation entre les paramètres géométriques mesurés par l'outil géométrique et le risque de fracture de l'ESF

Chaque diminution d'un écart-type de la DMO au fémur total est associée à une augmentation du risque de fracture avec un OR de 1,7 (IC 95 % 1,22-2,43, $p=0,002$). Dans l'analyse univariée sans ajustement, l'âge, la DMO au fémur total, l'augmentation d'un écart-type de la distance intertrochantérienne sont associés à une augmentation du risque de l'ESF (tableau n°16).

L'analyse multivariée montre qu'après ajustement sur l'âge, la DMO et l'IMC, seule l'augmentation de la distance intertrochantérienne est associée à une augmentation du risque de fracture de l'ESF (OR= 1,48, IC 95 % 1,01-2,18, p=0,0455) (tableau n°17).

Tableau n°16 : Relation entre les paramètres géométriques mesurés par l'outil géométrique et le risque de fracture de l'ESF en analyse univariée

	OR	OR (IC 95%)	p
Caractéristiques			
Age (+ 10 ans)*	2,48	(1,28;4,83)	0,007 x
IMC (- 4 kg/cm²)**	0,91	(0,63;1,32)	0,63
DMO fémur total (- 0,10 g/cm²)**	1,72	(1,22;2,43)	0,002 x
Longueur de l'axe de la hanche (+ 5,60 mm)	1,18	(0,81;1,73)	0,38
Angle cervicodiaphysaire (+ 3,60°)	1,11	(0,76;1,62)	0,60
Epaisseur de la corticale interne de la diaphyse (- 1,19mm)	1,13	(0,77;1,66)	0,53
Epaisseur de la corticale supérieure de la diaphyse (- 1,24mm)	1,15	(0,78;1,69)	0,48
Diamètre du col fémoral (+ 2,58mm)	1,26	(0,86;1,83)	0,23
Distance intertrochantérienne (GT1PT) (+ 3,18mm)	1,15	(0,79;1,66)	0,42
Distance intertrochantérienne (I1I3) (+3,82mm)	1,39	(0,96;2,01)	0,08 x
Epaisseur de la corticale inférieure du col fémoral (- 1,20mm)	1,09	(0,74;1,60)	0,68
Epaisseur de la corticale supérieure du col fémoral (- 1,26mm)	0,83	(0,58;1,19)	0,31

* pour une augmentation de 10 ans

** pour augmentation ou diminution d'1 SD

Tableau n°17 Analyse multivariée par régression logistique du la prédiction du risque de fracture de l'ESF par les paramètres géométriques mesurés avec l'outil géométrique.

	OR	OR (IC 95%)	p
Age (+ 10 ans)*	2,25	(1,09;4,65)	0,0291
IMC (- 4 kg/cm ²)**	0,64	(0,42;0,98)	0,039
DMO fémur total (- 0,10 g/cm ²)**	1,77	(1,20;2,60)	0,0041
Distance intertrochantérienne (+3,82mm)	1,48	(1,01;2,182)	0,0455

* pour une augmentation de 10 ans

** pour augmentation ou diminution d'1 SD

4.3 Discussion

Cette étude prospective qui utilise un nouvel outil de mesure de la géométrie de l'ESF suggère que chez les femmes ménopausées ostéoporotiques non traitées, l'augmentation de la distance intertrochantérienne est associée à une augmentation du risque de fracture de l'ESF.

4.3.1. La distance intertrochantérienne

L'augmentation de la distance intertrochantérienne est le seul paramètre géométrique prédictif du risque de fracture de l'ESF ; cette association est indépendante de l'âge, de la DMO et de l'IMC. Gluër et coll avait montré à partir de la cohorte SOF qu'une région intertrochantérienne mesurée par radiogrammétrie plus large était associée à une augmentation du risque de fracture (OR= 1,4 par diminution d'une déviation standard ; IC 95 %: 1,0-2,0) (142). Ces données ne vont pas dans le sens de la diminution de la CSA de la région trochantérienne, probablement parce que la mesure de la distance intertrochnatérienne est un paramètre moins corrélé à la DMO que la CSA.

4.3.2. Comparaison des résultats outil géométrique et HSA

Les résultats obtenus avec cet outil sont différents de ceux obtenus avec l'outil HSA.

Les résultats de l'outil géométrique ne confirment pas ceux du HSA pour la mesure de l'épaisseur corticale. L'absence de résultat pour l'épaisseur corticale peut être expliquée par les limites de l'outil de mesure et de la technique avec une reproductibilité qui est mauvaise avec des écart-types majeurs. Ces résultats peuvent également être expliqués par la taille de l'échantillon utilisée et le faible nombre de fractures incidentes. La DMO est associée au

risque de fracture dans l'analyse multivariée, ce qui peut être expliquée par l'absence d'interférence entre les paramètres géométriques mesurés par l'outil géométrique et la mesure de la DMO.

4.3.3 Limites de l'étude

La limite de l'étude est la taille de l'échantillon où les patientes ont été sélectionnées sur des critères techniques. Les résultats obtenus avec l'outil géométrique doivent être confirmés dans de plus larges effectifs.

Les résultats obtenus ne peuvent être appliqués qu'aux femmes ménopausées ostéoporotiques âgées en moyenne de 75 ans et pas aux femmes plus jeunes et aux hommes. Le point fort du travail est que les scans ont été analysés par le même opérateur avec contrôle qualité des images et des erreurs de positionnement. La durée de suivi de 5 ans est l'une des plus longues pour les études de variations des paramètres géométriques.

Conclusion

Ce travail montre qu'en utilisant l'outil géométrique, on garde la DMO comme déterminant du risque de fracture de l'ESF et que l'augmentation de la distance intertrochantérienne est associée à une augmentation du risque de fracture. En revanche l'outil actuel est peu reproductible pour la mesure de la corticale fémorale (positionnement, reproductibilité), comme les autres méthodes de mesure de la corticale d'ailleurs. On poursuit donc le travail sur le rôle de la corticale en utilisant le HSA et en améliorant en parallèle l'outil géométrique.

3^{ème} partie : Etudes des limites du HSA et de son intrication avec la DMO : étude de l'effet du ranélate de strontium sur les variations des paramètres géométriques

Les équations qui aboutissent au calcul des différents paramètres du HSA incluent le calcul de la densité minérale osseuse, ce qui explique que dans des études qui utilisent le HSA, les propriétés géométriques calculées par le score HSA sont très liées entre elles et très corrélées à la DMO (148, 149, 151). Les fortes corrélations entre la densité minérale osseuse et les propriétés dérivées du HSA étaient attendues, car le même profil d'atténuation de la DXA est utilisé pour mesurer à la fois la DMO et calculer le HSA.

Le ranélate de strontium (RS), molécule porteuse de deux atomes de strontium, a un mécanisme d'action double : il agit à la fois sur l'ostéoformation et la résorption. Le RS est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique ; il réduit le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche (ref meunier et reginster). Chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, le RS est capable d'augmenter la densité minérale osseuse (DMO) de 20,2 % au rachis et de 14,1 % à 5 ans comparativement au placebo (64).

L'objectif du travail est d'évaluer les variations à 5 ans des paramètres géométriques de l'ESF mesurés par le HSA et l'outil géométrique et d'étudier l'effet du ranélate de strontium sur ces paramètres chez des femmes ménopausées ostéoporotiques.

1. Patientes et méthodes

1.1 Patientes

Les données à 5 ans de l'étude randomisée, double aveugle contre placebo TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis Study) qui a démontré l'efficacité antifracturaire du ranélate de strontium ont été utilisées pour cette analyse. L'étude TROPOS a été décrite en détails précédemment (64). L'étude TROPOS a été conduite chez 5091 femmes âgées de plus de 74 ans, ou entre 70 et 74 ans avec au moins un facteur de risque, ménopausée depuis au moins 5 ans avec une DMO au col fémoral inférieure ou égale à 0,600 g/cm² (appareil Hologic). Les patientes ont été randomisées pour recevoir le ranélate de strontium (2 grammes/jour) ou le placebo pendant 5 ans. Les patientes ont reçu une supplémentation calcique à l'heure du déjeuner au maximum 1000mg suivant leurs apports alimentaires en

calcium et de la vitamine D (400 à 800 unités suivant leur concentration de 25OHD au début de l'étude).

1.2 Mesure de la densité osseuse

La densité minérale osseuse a été mesurée au rachis lombaire et à l'extrémité supérieure du fémur par absorptiométrie biphotonique (DXA) au début de l'étude et tous les 6 mois en utilisant des densitomètres Hologic pendant 5 ans. Tous les scans ont été analysés de façon centralisée, et un contrôle qualité de chaque appareil a été réalisé tout au long de l'étude (64).

1.3 Etude de la géométrie par HSA et l'outil géométrique « maison »

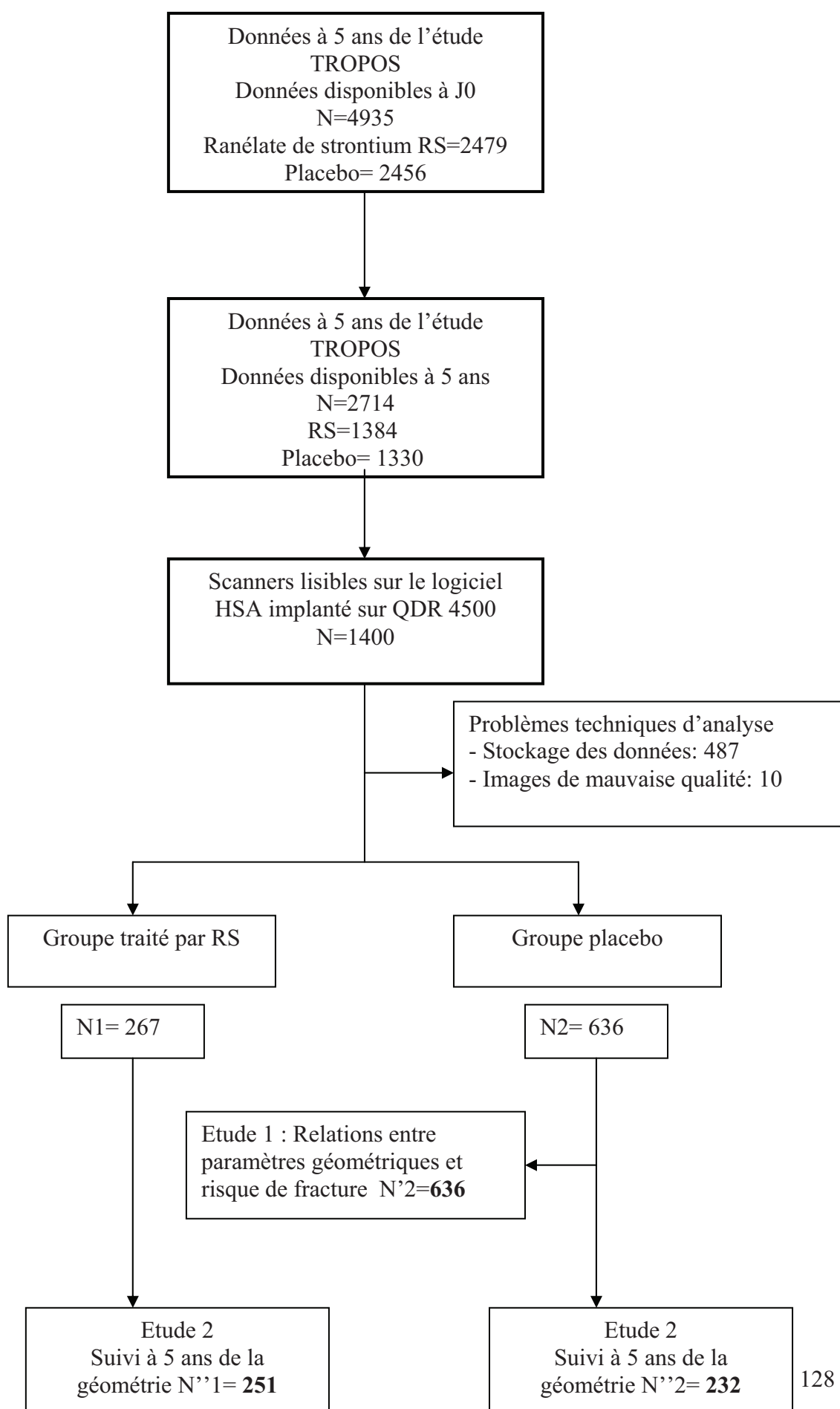
La méthode utilisée est la même que celle utilisée dans l'étude de l'influence des paramètres géométriques sur le risque de fracture de l'ESF pour le HSA et l'outil géométrique « maison » dans la 1^{ère} et la 2^{ème} partie des travaux personnels.

2. Résultats

2.1 Déroulé de l'étude

Un total de 5091 femmes ménopausées a été randomisé dans l'étude TROPOS. Parmi elles, 4935 ont été incluses dans l'analyse en intention de traiter (ITT). 2714 femmes ont complété le suivi de 5 ans (1384 dans le groupe ranélate de strontium et 1330 dans le groupe placebo). L'analyse géométrique (HSA et outil géométrique) a été réalisée chez les patientes qui avaient eu une DXA à J0 et 5 ans par l'appareil Hologic QDR 4500 (figure n°28, étude n°2). Les données étaient donc disponibles chez 483 patients.

Figure n°27 : Déroulé de l'étude



2.2 Caractéristiques des patientes

Il n'y a pas de différences entre les caractéristiques cliniques au début de l'étude des patientes du groupe ranélate de strontium et du groupe placebo (tableau n°18, n°19). Les caractéristiques de ce sous groupe de population sont comparables à la population initiale de l'étude TROPOS.

Tableau n°18 : Caractéristiques de la population d'analyse au début de l'étude

Caractéristiques	Groupe ranélate de strontium (n=251)	Groupe placebo (n=232)	p
Age (années) (Moy ± ET)	75,9 ± 5,1	75,8 ± 4,9	0,89
Taille (cm) (Moy ± ET)	153,9 ± 6,2	154,3 ± 6,4	0,48
Poids (kg) (Moy ± ET)	60,3 ± 9,9	60,8 ± 10,0	0,63
IMC (kg/cm²) (Moy ± ET)	25,5 ± 4,0	25,6 ± 4,2	0,91
Durée de la ménopause (années) (Moy ± ET)	27,4 ± 7,1	26,7 ± 7,3	0,30
Fracture non vertébrale prévalente (%)	117 (46,6)	84 (36,2)	0,02
Fracture vertébrale prévalente (%)	74 (33,6)	64 (32,0)	0,72
DMO fémur total (g/cm²) (Moy ± ET)	0,66 ± 0,08	0,67 ± 0,09	0,70
T score fémur total (Moy ± ET)	-2,6 ± 0,8	-2,6 ± 0,9	0,70
DMO col du fémur (g/cm²) (Moy ± ET)	0,55 ± 0,06	0,56 ± 0,06	0,16
T score col du fémur (g/cm²) (Moy ± ET)	-2,55 ± 0,48	-2,50 ± 0,5	0,16

*Résultats du T-Test (variables quantitatives) et de Chi2 (variables qualitatives)

Tableau n°19 : Comparaison des caractéristiques du début de l'étude de la population d'analyse à celle de la population des femmes incluses dans l'étude TROPOS

Caractéristiques	Population de l'étude TROPOS n=4935	Population de l'étude HSA n=483
Age (années) (Moy $\pm$ ET)	76,7 $\pm$ 5,0	75,9 $\pm$ 5,0
Taille (cm) (Moy $\pm$ ET)	154,0 $\pm$ 6,5	154,1 $\pm$ 6,3
Poids (kg) (Moy $\pm$ ET)	60,4 $\pm$ 9,9	60,6 $\pm$ 10,0
IMC (kg/cm ²) (Moy $\pm$ ET)	25,5 $\pm$ 4,0	25,5 $\pm$ 4,1
Durée de la ménopause (années) (Moy $\pm$ ET)	28,4 $\pm$ 7,4	27,1 $\pm$ 7,2
Fracture non vertébrale prévalente (%)	1904 (38,6)	201 (41,6)
Fracture vertébrale prévalente (%)	1466 (33,6)	138 (32,9)
DMO fémur total (g/cm ²) (Moy $\pm$ ET)	0,65 $\pm$ 0,1	0,66 $\pm$ 0,09
T score fémur total (Moy $\pm$ ET)	-2,7 $\pm$ 0,95	-2,58 $\pm$ 0,85
DMO col du fémur (g/cm ²) (Moy $\pm$ ET)	0,55 $\pm$ 0,07	0,56 $\pm$ 0,06
T score col du fémur (g/cm ²) (Moy $\pm$ ET)	-2,55 $\pm$ 0,55	-2,52 $\pm$ 0,47

*Résultats du T-Test (variables quantitatives) et de Chi2 (variables qualitatives)

2.3 Evolution des paramètres géométriques de façon prospective à 5 ans en utilisant l'outil HSA

2.3.1 Valeurs des paramètres géométriques mesurées par le HSA au début de l'étude

Les paramètres mesurés par la méthode de HSA sont comparables dans chacun des 2 groupes au début de l'étude (Tableau n°20).

Tableau n°20 : Valeurs des paramètres (moyenne±ET) donnés par la méthode HSA au début de l'étude.

Caractéristiques	Groupe ranélate de strontium (n=251)	Groupe placebo (n=232)	p*
HAL (mm)	105,4 ± 6,2	106,0 ± 5,8	0,29
Angle cervicodiaphysaire (°)	124,12 ± 4,76	124,75 ± 4,62	0,14
Col du fémur			
CSA (cm²)	2,16 ± 0,25	2,19 ± 0,25	0,22
CSMI (cm4)	2,20 ± 0,50	2,23± 0,50	0,46
Module de section (cm3)	1,13 ± 0,19	1,14 ± 0,19	0,50
Diamètre endocortical (cm)	3,12 ± 0,24	3,14± 0,25	0,50
Epaisseur corticale (cm)	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,40
Buckling ratio	15,42 ± 2,44	15,36 ± 2,37	0,80
largeur (cm)	3,38 ± 0,24	3,39 ± 0,25	0,43
DMO HSA (g/cm²)	0,67 ± 0,07	0,68 ± 0,07	0,38
Région intertrochantérienne			
CSA (cm²)	3,45 ± 0,50	3,44 ± 0,52	0,79
CSMI (cm4)	9,67 ± 2,28	9,55 ± 2,29	0,57
Module de section (cm3)	3,02 ± 0,65	3,0± 0,67	0,68
Diamètre endocortical (cm)	4,94 ± 0,31	4,94 ± 0,29	0,98
Epaisseur corticale (cm)	0,26 ± 0,04	0,26 ± 0,04	0,81
Buckling ratio	12,38 ± 2,23	12,42 ± 2,37	0,85
Largeur (cm)	5,47± 0,30	5,47 ± 0,29	0,97
DMO HSA (g/cm²)	0,66 ± 0,09	0,66 ± 0,09	0,76
Diaphyse fémorale			
CSA (cm²)	3,20± 0,47	3,18 ± 0,51	0,68
CSMI (cm4)	3,17 ± 0,74	3,13± 0,74	0,55
Module de section (cm3)	1,97 ± 0,36	1,95 ± 0,38	0,49
Diamètre endocortical (cm)	2,30 ± 0,28	2,31 ± 0,26	0,83
Epaisseur corticale (cm)	0,38 ± 0,07	0,38 ± 0,07	0,70
Buckling ratio	4,33 ± 0,97	4,38 ± 0,99	0,63
Largeur (cm)	3,07 ± 0,21	3,07 ± 0,21	0,97
DMO HSA (g/cm²)	1,1 ± 0,16	1,09 ± 0,17	0,63

* Résultats du T-test (variables quantitatives)

2.3.2. Variations des paramètres du HSA entre le début de l'étude et 5 ans

a. Groupe placebo (Tableau n°21)

Col du fémur : Il existe des variations modestes mais significatives de tous les paramètres sauf pour le buckling ratio.

Les paramètres CSA, CSMI, module de section et épaisseur corticale diminuent significativement en 5 ans.

Après ajustement sur les variations de DMO au col du fémur à 5 ans, les variations de la CSA, CSMI et module de section sont significatives avec une amélioration de ces paramètres.

Région intertrochantérienne : Il existe des variations très faibles ($\leq 1\%$) mais significatives de tous les paramètres sauf pour le module de section. Les paramètres CSA, CSMI et épaisseur corticale diminuent significativement à 5 ans alors que le buckling ratio augmente significativement. Après ajustement sur les variations de la DMO mesurée au fémur total, les variations de CSA, module de section et épaisseur corticale sont significatives avec une amélioration de ces paramètres alors que le buckling ratio diminue significativement à 5 ans.

Diaphyse fémorale : Il existe des variations très faibles ($\leq 1\%$) mais significatives de tous les paramètres sauf pour le buckling ratio. Les paramètres CSA, CSMI, module de section et épaisseur corticale diminuent significativement en 5 ans.

Après ajustement sur les variations de DMO au col du fémur à 5 ans, les variations de la CSA, CSMI et module de section et épaisseur corticale sont significatives avec une amélioration de ces paramètres.

Les changements de signes sont expliqués par le fait que les variations des paramètres soient ajustées sur les variations de DMO qui sont négatives dans le groupe placebo entre 0 et 5 ans.

Tableau n °21: Variations absolues et relatives (%) des paramètres géométriques entre 0 et 5 ans dans le groupe placebo (n=232) avec et sans ajustement sur les variations de la DMO.

	J0 moy±ET	Sans moy±ET	Différence (valeur absolue) (ET)	IC 95%	p	Différence (valeur relative) (ET)%*	IC 95%*	p*
Col du fémur								
CSA (cm²)	2,19 ± 0,25	2,11 ± 0,25	-0,08 (0,01)	0,01;-0,06	0,002	1,0(0,41)	0,18;1,81	0,016
CSMI (cm4)	2,23 ± 0,50	2,17 ± 0,51	-0,06 (0,02)	-0,01;-0,02	<0,001	3,65 (0,9747)	1,74;5,57	0,0002
Module de section (cm3)	1,14 ± 0,19	1,11 ± 0,20	-0,03 (0,008)	-0,05;-0,02	0,047	3,36 (0,7453)	1,89;4,82	0,008
Diamètre endocortical (cm)	3,14 ± 0,25	3,16 ± 0,26	0,02 (0,01)	0,00;0,04	<0,001	0,6 (0,36)	-0,11;1,31	0,097
Epaisseur corticale (cm)	0,13 ± 0,01	0,12 ± 0,01	-0,005 (0,001)	-0,006;-0,004	<0,001	0,61(0,49)	-0,34;1,57	0,208
Buckling ratio	15,36 ± 2,37	16,03 ± 2,52	0,67 (0,12)	0,42;0,91	0,3	0,97 (0,83)	-0,66;2,6	0,242
Largeur (cm)	3,39 ± 0,24	3,40 ± 0,25	0,01(0,009)	-0,009;0,03-	<0,001	0,54 (0,31)	-0,08;1,15	0,085
DMO HSA (g/cm²)	0,68 ± 0,07	0,65 ± 0,07	-0,03 (0,003)	0,03;-0,02	<0,001	—	—	—
Intertrochantérienne								
CSA (cm²)	3,44 ± 0,52	3,29 ± 0,54	-0,14 (0,02)	-0,18;-0,11	<0,001	1,82 (0,56)	0,73;2,92	0,001
CSMI (cm4)	9,55 ± 2,29	9,05 ± 2,37	-0,5 (0,08)	-0,66;-0,34	<0,001	1,29 (0,97)	-0,62;3,2	0,184
Module de section (cm3)	3,00 ± 0,67	2,85 ± 0,70	-0,15 (0,02)	-0,2;-0,11	0,898	2,72 (0,90)	0,94;4,45	0,003
Diamètre endocortical (cm)	4,94 ± 0,29	4,94 ± 0,32	-0,001 (0,01)	-0,02;0,02	<0,001	-0,79 (0,25)	-1,29;-0,3	0,002
Epaisseur corticale (cm)	0,26 ± 0,04	0,25 ± 0,04	-0,01 (0,002)	-0,01;-0,01	<0,001	2,04 (0,62)	0,82;3,26	0,001
Buckling ratio	12,42 ± 2,37	13,26 ± 5,53	0,84 (0,29)	0,26;1,42	0,004	-2,22 (1,09)	-4,37;-0,07	0,043

Largeur (cm)	5,47 ± 0,29	5,44 ± 0,32	-0,02 (0,01)	-0,05;0,001	< 0,001	-0,58 (0,24)	-1,05;-0,11	0,016
DMO HSA (g/cm ²)	0,66 ± 0,09	0,64 ± 0,10	-0,03 (0,003)	-0,03;-0,02	< 0,001	—	—	—
Diaphyse fémorale								
CSA (cm ²)	3,18 ± 0,51	3,07 ± 0,54	-0,114 (0,013)	-0,141;-0,088	< 0,001	1,23 (0,39)	0,45;2,0	0,002
CSMI (cm ⁴)	3,13 ± 0,74	3,04 ± 0,73	-0,098 (0,020)	-0,137;-0,059	< 0,001	2,24 (0,65)	0,97;3,51	0,0006
Module de section (cm ³)	1,95 ± 0,38	1,89 ± 0,38	-0,058 (0,010)	-0,078;-0,038	< 0,001	2,41 (0,54)	1,35;3,48	< 0,0001
Diamètre endocortical (cm)	2,31 ± 0,29	2,33 ± 0,31	0,022 (0,009)	0,004;0,040	< 0,001	-0,4 (0,48)	-1,34;0,54	0,403
Epaisseur corticale (cm)	0,38 ± 0,07	0,37 ± 0,08	-0,014 (0,002)	-0,018;-0,009	< 0,001	1,69 (0,58)	0,55;2,83	0,004
Buckling ratio	4,38 ± 0,99	4,59 ± 1,20	0,218 (0,037)	0,144;0,292	0,426	-0,47 (0,83)	-2,09;1,16	0,574
Largeur (cm)	3,07 ± 0,21	3,06 ± 0,22	-0,005 (0,006)	-0,018;0,007	< 0,001	0,07 (0,24)	-0,41;0,54	0,784
DMO HSA (g/cm ²)	1,09 ± 0,17	1,06 ± 0,19	-0,036 (0,005)	-0,046;-0,026	< 0,001	—	—	—

* variations des paramètres HSA ajustés sur les variations à 5 ans de la DMO du col fémoral pour les paramètres du col fémoral et le fémur total pour les 2 autres régions.

b. Groupe ranélate de strontium (Tableau n°22)

Col du fémur : Il existe des variations modérées mais significatives de tous les paramètres.

Les paramètres CSA, CSMI, module de section, épaisseur corticale augmentent significativement en 5 ans alors que le buckling ratio diminuent significativement.

Après ajustement sur les variations de DMO au col du fémur à 5 ans, les variations de la CSA, CSMI, épaisseur corticale et module de section restent significatives avec une amélioration de ces paramètres alors que la diminution du buckling ratio reste significative.

Région intertrochantérienne : Les paramètres CSA, CSMI, module de section, épaisseur corticale augmentent significativement en 5 ans alors que le buckling ratio diminue significativement.

Après ajustement sur les variations de la DMO mesurée au fémur total, les paramètres CSA, module de section, épaisseur corticale et CSMI s'améliorent significativement alors que le buckling ratio diminue significativement à 5 ans.

Diaphyse fémorale : Les variations sont comparables à celles observées au col du fémur et à la région intertrochantérienne. L'ensemble des paramètres CSA, CSMI, module de section et épaisseur corticale augmentent significativement en 5 ans et ces augmentations restent significatives après ajustement sur les variations de DMO au fémur total. Le buckling ratio diminue significativement à 5 ans et cette diminution reste significative après ajustement sur les variations de DMO.

Tableau n°22 : Variations relatives (%) des paramètres géométriques entre 0 et 5 ans dans le groupe ranélate de strontium avec et sans ajustement sur les variations de la DMO (n=251).

	J0 (moy± ET)	5ans (moy± ET)	Différence (valeur absolue) (ET)	IC 95%	p	Différence (valeur relative) (ET)%*	IC 95%*	P*
Col du fémur								
CSA (cm²)	2,16 ± 0,25	2,28 ± 0,29	0,12 (0,01)	0,1;0,14	<0,001	1,8 (0,39)	1,11;2,67	<0,0001
CSMI (cm4)	2,20 ± 0,50	2,38 ± 0,56	0,19 (0,02)	0,14;0,23	<0,001	4,39 (0,93)	2,57;6,22	<0,0001
Module de section (cm3)	1,13 ± 0,19	1,22 ± 0,23	0,09 (0,01)	0,07;0,11	<0,001	3,3 (0,71)	1,8996;4,6950	<0,0001
Diamètre endocortical (cm)	3,12 ± 0,24	3,14 ± 0,25	0,02 (0,01)	-0,002;0,04	0,086	0,75 (0,34)	0,08;1,43	0,029
Epaisseur corticale (cm)	0,13 ± 0,01	0,13 ± 0,02	0,006 (0,001)	0,005;0,008	<0,001	1,27 (0,46)	0,36;2,18	0,006
Buckling ratio	15,42±2,44	1484±2,61	-0,57 (0,13)	-0,83;-0,32	<0,001	0,61 (0,79)	-0,94;2,16	0,44
Largeur (cm)	3,38 ± 0,24	3,41 ± 0,24	0,03 (0,01)	0,11;0,05	0,002	0,78 (0,3)	0,2;1,36	0,009
DMO HSA (g/cm²)	0,67 ± 0,07	0,70 ± 0,08	0,03 (0,004)	0,02;0,04	<0,001	—	—	—
Intertrochantérienne								
CSA (cm²)	3,45 ± 0,50	3,75 ± 0,59	0,30 (0,02)	0,26;0,35	<0,001	3,1 (0,53)	2,57;4,66	<0,0001
CSMI (cm4)	9,66 ± 2,28	10,42 ± 2,55	0,76 (0,09)	0,59;0,93	<0,001	2,96 (0,92)	1,14;4,77	0,002
Module de section (cm3)	3,02 ± 0,65	3,33 ± 0,73	0,31 (0,03)	0,26;0,36	<0,001	4,2 (0,86)	2,51;5,89	<0,0001
Diamètre endocortical (cm)	4,94 ± 0,31	4,84 ± 0,34	-0,1 (0,01)	-0,12;-0,08	<0,001	-1,21 (0,24)	-1,68;-0,74	<0,0001
Epaisseur corticale (cm)	0,26 ± 0,04	0,29 ± 0,05	0,03 (0,002)	0,22;0,03	<0,001	4,66 (0,59)	3,50;5,82	<0,0001
Buckling ratio	12,38 ± 2,23	11,06 ± 2,13	-1,32 (0,09)	-1,49;-1,15	<0,001	-2,79 (1,04)	-4,83;-0,74	0,008
Largeur (cm)	5,47 ± 0,30	5,42 ± 0,33	-0,43 (0,01)	-0,06;-0,02	<0,001	-0,62 (0,23)	-1,06;-0,17	0,007

DMO HSA (g/cm ²)	0,66 ± 0,09	0,73 ± 0,11	0,06 (0,004)	0,06;0,07	< 0,001	—	—	—
Diaphyse fémorale								
CSA (cm ²)	3,20 ± 0,47	3,38± 0,51	0,18 (0,02)	0,15;0,21	< 0,001	1,29 (0,37)	0,55;2,02	0,0006
CSMI (cm4)	3,17 ± 0,74	3,34 ± 0,80	0,17 (0,02)	0,13;0,21	< 0,001	1,06 (0,61)	-0,55;2,27	0,086
Module de section (cm3)	1,97 ± 0,36	2,10 ± 0,39	0,12 (0,01)	0,10;0,15	< 0,001	1,9 (0,51)	0,89;2,91	0,0003
Diamètre endocortical (cm)	2,30 ± 0,28	2,23 ± 0,31	-0,07 (0,009)	-0,09;-0,05	< 0,001	-1,57 (0,45)	-2,47;-0,68	0,0006
Epaisseur corticale (cm)	0,38 ± 0,07	0,41 ± 0,07	0,03 (0,003)	0,02;0,03	< 0,001	2,68 (0,55)	1,59;3,77	< 0,0001
Buckling ratio	4,33 ± 0,97	4,00 ± 0,88	-0,33 (0,04)	-0,3;-0,26	< 0,001	-1,96 (0,77)	-3,50;-0,41	0,013
Largeur (cm)	3,07 ± 0,21	3,05 ± 0,21	-0,02 (0,006)	-0,03;-0,003	0,016	-0,62 (0,23)	-1,08;-0,17	0,007
DMO HSA (g/cm ²)	1,10 ± 0,16	1,16 ± 0,17	0,07 (0,006)	0,05;0,08	< 0,001	—	—	—

* variations des paramètres HSA ajustées sur les variations à 5 ans de la DMO du col fémoral pour les paramètres du col fémoral et le fémur total pour les 2 autres régions.

2.3.3. Comparaison des variations des paramètres géométriques du HSA à 5 ans entre le groupe ranélate de strontium et le groupe placebo (Tableau n°23)

Col du fémur : Il existe une supériorité d'amélioration significative des paramètres géométriques CSA, CSMI, module de section et épaisseur corticale ($p \leq 0,001$ pour tous les paramètres) dans le groupe ranélate de strontium comparativement au placebo alors que la diminution du buckling ratio est significativement plus importante dans le groupe ranélate de strontium ($p \leq 0,001$) par comparaison au placebo.

Après ajustement sur les variations de DMO au col du fémur à 5 ans, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour les variations des différents paramètres.

Région intertrochantérienne : Il existe une supériorité d'amélioration significative des paramètres géométriques CSA, CSMI, module de section et épaisseur corticale ($p \leq 0,001$ pour tous les paramètres) dans le groupe ranélate de strontium comparativement au placebo alors que la diminution du buckling ratio est significativement plus importante dans le groupe ranélate de strontium ($p \leq 0,001$) par comparaison au placebo.

Après ajustement sur les variations de DMO au fémur total à 5 ans, l'augmentation des paramètres CSA et épaisseur corticale reste significativement plus importante dans le groupe ranélate de strontium que dans le groupe placebo ($p \leq 0,05$)

Diaphyse fémorale : Il existe une supériorité d'amélioration significative des paramètres géométriques CSA, CSMI, module de section et épaisseur corticale ($p \leq 0,001$ pour tous les paramètres) dans le groupe ranélate de strontium comparativement au placebo alors que la diminution du buckling ratio est significativement plus importante dans le groupe ranélate de strontium ($p \leq 0,001$) par comparaison au placebo.

Après ajustement sur les variations de DMO au col du fémur à 5 ans, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour les variations des différents paramètres.

Tableau n°23: Comparaison des variations des paramètres géométriques du HSA à 5 ans entre le groupe ranélate de strontium et le groupe placebo

	Groupe ranélate de strontium (n=251)	Groupe placebo (n=232)	Différence (ET)%	IC 95%	p	Différence (ET)%*	IC 95%*	P*
Col du fémur								
CSA (cm²)	5,81 ± 9,13	-3,24 ± 7,22	9,05 (0,75)	7,57;10,53	<0,001	0,89 (0,63)	-0,33;2,12	0,15
CSMI (cm4)	9,50 ± 16,80	-1,87 ± 13,89	11,36 (1,4)	8,60;14,13	<0,001	0,74 (1,47)	-2,14;3,63	0,61
Module de section (cm3)	8,57 ± 14,26	-2,34 ± 11,55	10,91 (1,19)	8,58;13,25	<0,001	-0,06 (1,12)	-2,27;2,14	0,96
Diamètre endocortical (cm)	0,64 ± 5,09	0,72 ± 4,73	-0,07 (0,45)	-0,95;0,81	0,872	0,16 (0,54)	-2,63;0,28	0,77
Epaisseur corticale (cm)	5,16 ± 9,82	-3,59 ± 7,86	8,75 (0,81)	7,15;10,34	<0,001	0,66 (0,73)	-0,77;2,10	0,37
Buckling ratio	-3,12 ± 13,20	5,00 ± 12,13	-8,13 (1,16)	-10,40;-5,85	<0,001	-0,36 (1,25)	-2,81;2,09	0,77
Largeur (cm)	0,95 ± 4,5	0,35 ± 4,11	0,60 (0,39)	-0,17;1,36	0,126	0,24 (0,47)	-0,68;1,16	0,60
DMO HSA (g/cm²)	4,96 ± 9,39	-3,52 ± 7,50	8,48 (0,78)	6,94;10,01	<0,001	—	—	—
Intertrochantérienne								
CSA (cm²)	9,05 ± 10,65	-4,06 ± 8,82	13,12 (0,89)	11,36;14,87	<0,001	1,79 (0,87)	0,08;3,49	0,04
CSMI (cm4)	8,60 ± 14,06	-4,81 ± 14,63	13,41 (1,31)	10,85;15,98	<0,001	1,66 (1,51)	-1,30;4,63	0,27
Module de section (cm3)	11,07 ± 14,03	-4,72 ± 14,77	15,79 (1,31)	13,22;18,37	<0,001	1,48 (1,40)	-1,28;4,24	0,29
Diamètre endocortical (cm)	-1,93 ± 3,19	-0,01 ± 3,59	-1,92 (0,31)	-2,53;-1,32	<0,001	-0,41 (0,39)	-1,19;0,36	0,29
Epaisseur corticale (cm)	10,27 ± 11,57	-4,02 ± 9,33	14,29 (0,96)	12,40;16,18	<0,001	2,62 (0,97)	0,72;4,52	0,007
Buckling ratio	-10,32 ± 10,08	5,93 ± 21,99	-16,25 (1,54)	-19,27;-13,23	<0,001	-0,57 (1,07)	-3,91;2,77	0,74
Largeur (cm)	-0,78 ± 2,84	-0,40 ± 3,37	-0,39 (0,28)	-0,94;0,17	0,176	-0,04 (0,37)	-0,77;0,69	0,92
DMO HSA (g/cm²)	9,94 ± 10,60	-3,66 ± 8,49	13,60 (0,88)	11,87;15,32	<0,001	—	—	—

Diaphyse fémorale								
CSA (cm ²)	5,77 ± 8,30	-3,62 ± 6,45	9,39 (0,68)	8,06;10,73	<0,001	0,06 (0,61)	-1,14;1,26	0,92
CSMI (cm ⁴)	5,73 ± 10,97	-2,82 ± 9,11	8,55 (0,92)	6,74;10,36	<0,001	-1,16 (1,00)	-3,15;0,80	0,24
Module de section (cm ³)	6,69 ± 9,94	-2,78 ± 8,13	9,47 (0,83)	7,84;11,10	<0,001	-0,52 (0,84)	-2,17;1,13	0,54
Diamètre endocortical (cm)	-2,89 ± 6,44	1,02 ± 6,33	-3,91 (0,58)	-5,05;-2,76	<0,001	-1,18 (0,74)	-2,63;0,28	0,11
Epaisseur corticale (cm)	7,68 ± 10,69	-3,72 ± 8,49	11,4 (0,88)	9,67;13,14	<0,001	0,99 (0,90)	-0,79;2,77	0,28
Buckling ratio	-6,84 ± 12,23	4,82 ± 12,28	-11,66 (1,12)	-13,86;-9,47	<0,001	-1,49 (1,29)	-4,01;1,04	0,25
Largeur (cm)	-0,44 ± 3,16	-0,14 ± 3,14	-0,30 (0,29)	-0,87;0,26	0,293	-0,69 (0,38)	-1,43;0,05	0,07
DMO HSA (g/cm ²)	6,32 ± 8,81	-3,40 ± 7,11	9,73 (0,73)	8,29;11,16	<0,001	—	—	—

* variations des paramètres HSA ajustées sur les variations à 5 ans de la DMO du col fémoral pour les paramètres du col fémoral et le fémur total pour les 2 autres régions.

2.3.4 Etude de la relation entre les variations de DMO de la hanche et les variations de la CSA et épaisseur corticale

Pour analyser la relation entre les variations de DMO de la hanche et les variations du HSA, nous avons étudié les variations à 5 ans des paramètres CSA et épaisseur corticale de la région intertrochantérienne chez les patientes du groupe placebo qui ont eu un gain de DMO (>0) et les patients du groupe ranélate de strontium qui ont eu une perte de DMO (<0).

Variations de la DMO au fémur total		
	≥ 0	< 0
Placebo	54	178
Ranélate de strontium	212	39

Dans le groupe placebo, la moyenne du gain de DMO est de $2,4 \pm 3,2$ % et dans le groupe traité par ranélate de strontium la perte est en moyenne de $-4,6 \pm 4,3$ %.

Les variations relatives du HSA dans chaque groupe de traitement ont été comparées par un test de Student. La diminution de la CSA de la région intertrochantérienne est significativement plus basse dans le groupe ranélate de strontium ($-3,9 \pm 6,9$) que dans le groupe placebo ($-0,3 \pm 7,1$ %) ($p=0,016$). La différence entre la variation de l'épaisseur corticale dans le groupe ranélate de strontium ($-2,1 \pm 6,8$ %) et dans le groupe placebo ($-0,2 \pm 7,6$ %) tend à être significative ($p=0,058$). Ces résultats montrent que les variations de ces paramètres géométriques suivent les variations de la DMO.

2.4 Evolution des paramètres géométriques de façon prospective à 5 ans en utilisant l'outil géométrique

2.4.1 Valeurs des paramètres géométriques mesurés par l'outil géométrique au début de l'étude

Tableau n°24 : Comparaison des valeurs des paramètres mesurés par l’outil géométrique des femmes du groupe traité par le ranélate de strontium et du groupe placebo.

Variables	Groupe ranélate de strontium (n=251)	Groupe placebo (n=232)	p
Longueur de l’axe de la hanche HAL (cm)	106,43 ± 5,78	106,58 ± 5,80	0,773
Angle cervicodiaphysaire (°)	124,96 ± 4,00	124,90 ± 3,66	0,864
Longueur AG (mm)	98,23 ± 5,43	98,69 ± 5,47	0,356
Longueur AD2 (mm)	73,39 ± 4,44	73,50 ± 4,87	0,801
Longueur de l’axe du col fémoral (AE) (mm)	94,21 ± 5,44	94,42 ± 5,52	0,672
Diamètre de la tête (mm)	46,84 ± 3,20	47,04 ± 3,50	0,518
Diamètre du col fémoral (mm)	33,49 ± 2,68	33,57 ± 3,03	0,753
Epaisseur de la corticale inférieure du col fémoral (mm)	5,59 ± 1,51	5,59 ± 1,56	0,914
Epaisseur de la corticale supérieure du col fémoral (mm)	6,75 ± 1,55	6,87 ± 1,53	0,401
Distance intertrochantérienne (GT1PT) (mm)	55,85 ± 3,47	55,83 ± 3,15	0,958
Distance intertrochantérienne (II13) (mm)	47,86 ± 4,16	47,63 ± 3,96	0,524
Epaisseur de la corticale interne de la diaphyse (mm)	8,02 ± 1,44	8,07 ± 1,32	0,664
Epaisseur de la corticale externe de la diaphyse (mm)	8,45 ± 1,25	8,53 ± 1,39	0,551
Diamètre de la diaphyse fémorale (m)	34,04 ± 3,02	33,63 ± 2,88	0,131

* Résultats du T-test (variables quantitatives)

2.4.2. Variations des paramètres de l'outil géométrique entre le début de l'étude et 5 ans

Groupe placebo

Il existe une augmentation significative de certaines distances comme le diamètre de la tête, du col fémoral, la distance intertrochantérienne (entre grand et petit trochanter) ($p \leq 0,05$) et une tendance à l'augmentation pour la distance intertrochantérienne (I1-I3) ($p = 0,08$) (Tableau n°25).

Tableau n°25 : Variations absolues des paramètres géométriques entre 0 et 5 ans dans le groupe placebo (n=232)

Variables	M0 N=232	5 ans N=232	Différence (valeur absolue)		
	(moy±ET)	(moy±ET)	(ET)	IC 95%	p
Longueur de l'axe de la hanche HAL (mm)	213,16 ± 11,59	213,50 ± 11,92	0,34 (0,33)	-0,30;0,98	0,3
Angle cervicodiaphysaire (°)	124,90 ± 3,66	124,87 ± 3,59	-0,04 (0,21)	-0,45;0,38	0,87
Longueur AG (mm)	197,38 ± 10,95	197,67 ± 11,08	0,29 (0,28)	-0,27;0,85	0,30
Longueur AD2 (mm)	147,00 ± 9,74	147,08 ± 9,42	0,08 (0,36)	-0,62;0,78	0,82
Longueur de l'axe du col fémoral (AE) (mm)	188,84 ± 11,03	189,25 ± 11,29	0,40 (0,33)	-0,24;1,05	0,22
Diamètre de la tête (mm)	94,08 ± 7,00	94,86 ± 6,66	0,78 (0,34)	0,11;1,45	0,02
Diamètre du col fémoral (mm)	67,13 ± 6,05	67,89 ± 5,56	0,76 (0,23)	0,31;1,21	0,001
Epaisseur de la corticale inférieure du col fémoral (mm)	11,19 ± 3,12	11,39 ± 3,18	0,20 (0,17)	-0,13;0,53	0,23
Epaisseur de la corticale supérieure du col fémoral (mm)	13,74 ± 3,08	13,63 ± 2,96	-0,11 (0,18)	-0,47;0,24	0,54
Distance intertrochantérienne (GT1PT) (mm)	111,66 ± 6,30	112,66 ± 6,40	1,01 (0,33)	0,36;1,65	0,002
Distance intertrochantérienne (I1I3) (mm)	95,25 ± 7,92	95,95 ± 7,76	0,70 (0,40)	-0,09;1,49	0,08
Epaisseur de la corticale interne de la diaphyse (mm)	16,14 ± 2,65	16,05 ± 2,61	-0,09 (0,16)	-0,41;0,23	0,57
Epaisseur de la corticale externe de la diaphyse (mm)	17,05 ± 2,77	16,81 ± 2,58	-0,25 (0,17)	-0,58;0,09	0,15
Diamètre de la diaphyse fémorale (mm)	67,26 ± 5,75	67,63 ± 5,75	0,37 (0,33)	-0,28;1,02	0,26

Groupe ranélate de strontium

Il n'y pas de variations significatives des paramètres sauf une augmentation significative du diamètre du col fémoral entre 0 et 5 ans (Tableau n°26).

Tableau n°26 : Variations absolues des paramètres géométriques entre 0 et 5 ans dans le groupe ranélate de strontium (n=251)

Variables	M0	5 ans	Différence (valeur		
	N=251	N=251	absolue)	IC 95%	p
	(moy±ET)	(moy±ET)	(ET)		
Longueur de l'axe de la hanche HAL (mm)	212,86 ± 11,55	213,14 ± 12,13	0,28 (0,38)	-0,47;1,03	0,46
Angle cervicodiaphysaire (°)	124,96 ± 4,00	125,04 ± 4,03	0,08 (0,23)	-0,37;0,53	0,73
Longueur AG (mm)	196,46 ± 10,85	197,67 ± 11,07	0,57 (0,32)	-0,09;1,22	0,06
Longueur AD2 (mm)	146,79 ± 8,88	146,67 ± 9,45	-0,13 (0,35)	-0,81;0,55	0,71
Longueur de l'axe du col fémoral (AE) (mm)	188,42 ± 10,89	188,82 ± 10,98	0,40 (0,33)	-0,24;1,04	0,22
Diamètre de la tête (mm)	93,69 ± 6,40	93,55 ± 6,29	-0,15 (0,27)	-0,69;0,39	0,59
Diamètre du col fémoral (mm)	66,97 ± 5,36	67,44 ± 5,73	0,47 (0,24)	0,000;0,93	0,05
Epaisseur de la corticale inférieure du col fémoral (mm)	11,19 ± 3,02	11,30 ± 3,16	0,11 (0,17)	-0,23;0,45	0,52
Epaisseur de la corticale supérieure du col fémoral (mm)	13,50 ± 3,10	13,47 ± 3,11	-0,04 (0,17)	-0,36;0,29	0,83
Distance intertrochantérienne (GT1PT) (mm)	111,69 ± 6,94	112,18 ± 7,15	0,49 (0,29)	-0,08;1,05	0,09
Distance intertrochantérienne (II13) (mm)	95,73 ± 8,32	95,45 ± 8,36	-0,27 (0,41)	-1,09;0,54	0,51
Epaisseur de la corticale interne de la diaphyse (mm)	16,03 ± 2,89	16,03 ± 2,88	0,003 (0,19)	-0,37;0,37	0,99
Epaisseur de la corticale externe de la diaphyse (mm)	16,91 ± 2,50	17,11 ± 2,68	0,20 (0,16)	-0,11;0,52	0,20
Diamètre de la diaphyse fémorale (mm)	68,07 ± 6,03	67,26 ± 5,75	0,01 (0,25)	-0,67;0,67	0,98

2.4.3. Comparaison des variations des paramètres géométriques mesurés par l'outil géométrique à 5 ans entre le groupe ranélate de strontium et le groupe placebo

Il n'y a pas de différences entre les variations des paramètres géométriques mesurées par l'outil géométrique entre le groupe ranélate de strontium et placebo sauf pour le diamètre de la tête (Tableau n°27).

Tableau n°27 : Comparaison des variations relatives des paramètres géométriques mesurés par l'outil géométrique à 5 ans entre le groupe ranélate de strontium et le groupe placebo

Variations relatives	Ranélate de		p-value*
	strontium n=251	Placebo n=232	
Longueur de l'axe de la hanche HAL	0,16 ± 2,88	0,18 ± 2,30	0,93
Angle cervicodiaphysaire	-0,10 ± 2,91	0,01 ± 2,60	0,70
Longueur AG	0,33 ± 2,63	0,17 ± 2,20	0,46
Longueur AD2	-0,04 ± 3,77	0,14 ± 3,71	0,60
Longueur de l'axe du col fémoral (AE)	0,25 ± 2,82	0,24 ± 2,69	0,98
Diamètre de la tête	-0,05 ± 4,59	1,04 ± 6,00	0,03
Diamètre du col fémoral	0,81 ± 5,58	1,34 ± 5,24	0,28
Epaisseur de la corticale inférieure du col fémoral	4,07 ± 27,23	4,70 ± 28,29	0,81
Epaisseur de la corticale supérieure du col fémoral	1,66 ± 20,61	1,64 ± 22,35	0,99
Distance intertrochantérienne (GT1PT)	0,51 ± 4,08	1,00 ± 4,51	0,21
Distance intertrochantérienne (I1I3)	-0,05 ± 6,97	0,96 ± 6,49	0,1
Epaisseur de la corticale interne de la diaphyse	2,72 ± 30,15	0,62 ± 15,53	0,33
Epaisseur de la corticale externe de la diaphyse	2,27 ± 16,09	-0,02 ± 15,94	0,12
Diamètre de la diaphyse fémorale	0,34 ± 8,14	0,83 ± 7,73	0,49

*Test of student pour variables qualitatives

3. Discussion

Cette étude prospective suggère que les paramètres géométriques de hanche mesurés par HSA varient significativement en 5 ans. L'épaisseur corticale mesurée par le HSA est augmentée chez les patientes traitées par ranélate de strontium. Il n'y a pas de variations significatives des paramètres géométriques mesurés par l'outil géométrique entre les groupes traité et placebo.

3.1 Variations des paramètres géométriques mesurés par le HSA

Le ranélate de strontium augmente significativement aux 3 sites de l'ESF la surface de section, le module de section et le moment d'inertie polaire, ce qui suggère une amélioration de la résistance en flexion. Le ranélate de strontium a également pour effet d'augmenter l'épaisseur corticale et de diminuer le buckling ratio, ce qui peut être interprété comme un effet bénéfique. L'ajustement sur les variations de DMO est nécessaire car la mesure de la DMO interfère avec la mesure des paramètres géométriques, puisque les calculs de ces derniers incluent dans les équations la DMO, et parce que l'amélioration de la DMO est susceptible d'améliorer la détection des contours. Ce point est plus important pour le ranélate de strontium que pour les autres traitements anti-résorptifs car le strontium qui est élément plus lourd que le calcium influence les résultats de la DMO (195). L'accumulation du strontium dans le tissu osseux augmente l'atténuation des rayons X, et amplifie le résultat de DMO. Cet effet du strontium compte pour environ 50 % des variations de DMO (195). Les paramètres géométriques varient dans le même sens que la DMO de hanche confirmant bien que les informations apportées par le HSA sont très corrélées à la DMO. L'effet de ce traitement qui augmente de façon importante la DMO illustre bien les relations entre les variations de la géométrie mesurée par le HSA et les variations de la DMO.

Après ajustement sur les variations de densité osseuse des paramètres géométriques mesurés par le HSA, peu de paramètres varient significativement comparativement au placebo. L'effet du ranélate de strontium reste significatif pour la surface de section et l'épaisseur corticale mesurée en région intertrochantérienne, qui est le site le plus fréquent des fractures de l'ESF (33).

3.2 Amélioration de l'épaisseur corticale dans le groupe traité par ranélate de strontium

L'épaisseur corticale est augmentée chez les patientes traitées par le ranélate de strontium. Cet effet sur la corticale a des implications importantes dans la compréhension de la réduction du risque de fracture, parce que les contraintes sont concentrées dans la corticale, particulièrement pour les os ostéoporotiques pauvres en os trabéculaire. Ces résultats vont dans le sens de l'augmentation de l'épaisseur corticale montrée par l'analyse histomorphométrique de 141 biopsies transiliaques (n=49 dans le groupe RS et n=92 dans le groupe placebo), obtenues avant traitement et après un à cinq ans de traitement. L'analyse 3D des biopsies par microscanner montre que le RS augmente significativement l'épaisseur corticale comparativement au placebo (+18 %, $p=0,008$) mais ne modifie pas la porosité corticale (196). Une augmentation de l'épaisseur corticale mesurée par pQCT au tibia distal a également été rapportée après 1 an de ranélate de strontium (+5,3 %) chez des femmes ménopausées ostéoporotiques (197).

L'os cortical joue un rôle majeur dans la résistance osseuse. La prédiction de la charge à la rupture de fémur de cadavres est mieux expliquée par la mesure par scanner des paramètres corticaux (59 %) que la mesure des paramètres trabéculaires (52 %) (194). Gluer et al ont montré que l'épaisseur corticale du col fémoral et de la diaphyse (mesurée sur des radiographies du bassin) conditionne le risque de fracture de l'ESF après ajustement sur l'âge et la DMO (142). Dans une étude cas-témoins conduite chez 101 femmes avec fracture au sein de la cohorte OFELY, les femmes avec fracture ont une diminution de l'épaisseur corticale (-12 %, $p<0,001$) mesurée par pQCT au poignet et au tibia par rapport aux femmes ménopausées sans fracture (198). Les femmes avec des fractures vertébrales multiples et sévères ont des anomalies significativement plus importantes de l'os cortical (épaisseur et densité corticale) (80).

3.3 Variations des paramètres géométriques mesurés par l'outil géométrique

Les paramètres mesurés par l'outil géométrique sont des mesures de longueurs et de largeur et pas des calculs d'équations qui prennent en compte la DMO dans leurs calculs. Mais ils ne sont pas totalement indépendants de la DMO car l'amélioration de la DMO est susceptible d'améliorer la détection des contours, ce qui peut améliorer la mesure des distances. Il n'existe pas de différence significative de variations des paramètres géométriques entre le groupe traité et placebo. Il n'y a en particulier pas d'effet sur l'épaisseur corticale. Cette

absence d'effet peut s'expliquer par les limites de l'outil de mesure « maison » et de la technique (méthode de mesure) qui ne parvient pas à mesurer des variations minimales. Ces résultats peuvent également être expliqués par la taille de l'échantillon utilisée et le faible nombre de fractures incidentes.

Dans le groupe placebo, par rapport au début de l'étude, les patientes qui ont reçu du calcium+ vitamine D pendant 5 ans ont une augmentation significative du diamètre du col fémoral et de distance intertrochantérienne (mesurée entre le petit et le grand trochanter). Ces données sont concordantes avec les études transversales et longitudinales qui montrent que le vieillissement est associé à une augmentation de la largeur des os longs, tibia, poignet, col du fémur (44, 48-51). Ces variations de géométrie avec l'âge semblent constituer un processus d'adaptation pour préserver la résistance osseuse et témoigne d'une augmentation de la résorption endocorticale et d'une apposition périostée qui augmente le diamètre des os longs. L'expansion périostée pourrait expliquer une augmentation de la CSA ou de la surface totale médullaire de 7 à 15 % au col du fémur, au radius et au tibia dans une vaste population âgée de 20 à 90 ans (49). On peut donc faire l'hypothèse que le diamètre du col et la distance intertrochantérienne ont augmenté pour compenser la perte osseuse. Dans le groupe traité par ranélate de strontium, ces distances ne varient pas de façon significative, ce qui va dans le sens de cette hypothèse.

3.4 Limites et points forts du travail

Au-delà du fait que les équations du HSA incluent le calcul de la densité minérale osseuse ; l'outil HSA est basé sur des hypothèses qui n'ont pas été testées à travers toutes les populations : choix d'une valeur fixe de la densité minérale du tissu osseux qui ne varie pas au cours de la vie, détermination arbitraire de la distribution os cortical/os trabéculaire à chaque site osseux, hypothèses sur la forme de la section des régions d'analyse. L'outil HSA est une technique d'imagerie en 2D, les paramètres ne sont mesurés que dans un plan (CSMI, module de section) et une mauvaise rotation du fémur peut faire que les sections transverses des os ne sont pas symétriques par rapport à l'axe et donc les résultats des paramètres (CSMI et module de section) peuvent être modifiés.

L'autre limite de l'étude est la taille de l'échantillon où les patientes ont été sélectionnées sur des critères techniques mais il n'y a pas de différence entre le groupe traité par ranélate de strontium et le groupe placebo au début de l'étude. La taille de l'échantillon est cependant

assez large pour détecter des variations significatives avec l'outil HSA mais pas avec l'outil géométrique.

Les résultats obtenus ne peuvent être appliqués qu'aux femmes ménopausées ostéoporotiques âgées en moyenne de 75 ans et pas aux femmes plus jeunes et aux hommes. Le point fort du travail est que les scans ont été analysés par le même opérateur avec contrôle qualité des images et des erreurs de positionnement. La durée de suivi de 5 ans est l'une des plus longues pour les études de variations des paramètres géométriques utilisant le HSA.

Conclusion :

Cette étude suggère que le ranélate de strontium a des effets positifs sur les paramètres géométriques de hanche mesurés par HSA à 5 ans. Cette étude met également en évidence toutes les limites de l'outil HSA. Les résultats obtenus avec le HSA sont très corrélés à la DMO, notamment quand on teste un traitement qui a des effets importants sur la DMO. Mais certains paramètres géométriques persistent après ajustement sur la DMO. Cet ajustement est un élément capital pour ne pas confondre un effet DMO avec un géométrique réel

L'outil géométrique est assez sensible pour mettre en évidence des variations significatives de certains paramètres géométriques mais il n'a pas confirmé les effets du ranélate de strontium sur l'épaisseur corticale.

Synthèse des travaux personnels sur la géométrie de l'ESF

Les paramètres mesurés par l'outil HSA sont corrélés à la DMO mais certains des paramètres comme l'épaisseur corticale fémorale est prédictive du risque de FESF, indépendamment de la DMO. Ce paramètre prédictif s'améliore sous ranélate de strontium après ajustement sur la DMO. L'outil géométrique a une mauvaise reproductibilité pour mesurer l'épaisseur corticale et les écart-types des variations sont importants.

C. Résumés

Deux résumés ont été soumis et acceptés à différents congrès.

1. Effet du ranélate de strontium sur la géométrie de l'extrémité supérieure du fémur

1.1. Congrès internationaux

Congrès de l'ECST (European Calcified Tissue Symposium) en Mai 2009 et de l'EULAR (Euroepan League Against Rheumatism) en Juin 2009

“Effect of strontium ranelate on hip structural geometry”

K Briot^{1,2}, CL Benhamou², C Roux¹.

¹ Department of Rheumatology, Cochin hospital, Paris Descartes University, Paris, FRANCE

² Rheumatology Department, CHR d'Orléans, Unité INSERM U 658, 1 rue Porte-Madeleine, Orléans, FRANCE

The aim of this study was to examine whether changes in structural geometry of the hip, derived from DXA, can occur in postmenopausal women during treatment with strontium ranelate. Using the five years data of the TROPOS study, a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of strontium ranelate (SR), we have reanalyzed the hip DXA scans to determine whether the strontium ranelate influences or not femoral geometry. Included patients were those having BMD measurements on Hologic QDR 4500 device, and with image acquisition adequate. The outcomes included the DXA-derived hip structure analysis program by Beck, which included cross-sectional area (CSA), section modulus, cortical thickness, and buckling ratio, measured in cross-sectional regions at femoral neck, intertrochanteric region and proximal shaft. The study population consisted of 483 postmenopausal osteoporotic women (251 in the SR group and 232 in the placebo group). The baseline characteristics were similar in both groups with a mean age of 75.9 years, and a mean hip T score of -2.6. At the femoral neck, strontium ranelate improved bone geometry, compared to the placebo group. The mean increase in CSA in the SR group was of 5.8 ± 9.1 % compared to placebo controls ($-3.2 \pm 7.2\%$, $p < 0.001$). SR improved bending strength, with an increase in section modulus of $8.6 \pm 14.3\%$ (vs $-2.3 \pm 11.6\%$, $p < 0.001$ in placebo group). The buckling ratio significantly decreased by $-3.1 \pm 13.2\%$ ($p < 0.001$) in SR group. SR

significantly increased cortical thickness of $5.2 \pm 9.8\%$ compared to placebo ($-3.6 \pm 7.9\%$, $p < 0.001$). Similar changes at the intertrochanteric region and at femoral shaft were observed. Data on cortical thickness and cross-sectional area were still statistically significant after adjustment on BMD changes. This study suggests that over 5 years, strontium ranelate has positive effects on hip geometry. This study provides additional information on the potential mechanisms for fracture reduction with strontium ranelate.

1.2. Congrès de la Société Française de Rhumatologie 2009

Résumé soumis en septembre 2009 : attente de la réponse.

Effet du ranélate de strontium sur la géométrie de l'extrémité supérieure du fémur

Briot K^{1,2}, Roux C¹, Benhamou CL²

¹Service de rhumatologie, hôpital Cochin, Université Paris Descartes, Paris, France

²Service de rhumatologie, CHR d'Orléans, Unité INSERM U 658, 1 rue Porte-Madeleine, Orléans, France

Introduction : certains paramètres reflétant la géométrie de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) sont associés à une augmentation du risque de fracture de l'ESF, indépendamment de la densité osseuse. Le score HSA (Hip Structural Analysis) est capable d'évaluer les effets des traitements anti-résorptifs et anaboliques sur la géométrie de l'ESF. Le but de cette étude était d'étudier les effets du ranélate de strontium sur la géométrie de l'ESF chez des femmes ménopausées ostéoporotiques. Méthodes : A partir des données recueillies au cours des 5 ans de l'étude TROPOS, étude en double aveugle, randomisée, versus placebo de l'effet anti-fracturaire du ranélate de strontium, les scanners de DXA de la hanche ont été réanalysés pour étudier les paramètres de géométrie. Les patientes étaient incluses si elles avaient eu des mesures de DXA effectuées sur un système Hologic QDR 4500, et si les images étaient exploitables à 0 et 5 ans. La géométrie a été évaluée à 0 et 5 ans par le score HSA : surface de la section transversale (cross sectional area CSA), module de section qui reflète la résistance en flexion, épaisseur corticale et le degré d'instabilité corticale (buckling ratio), qui ont été calculés au col du fémur, en région intertrochantérienne et à la diaphyse fémorale. Résultats : La population sélectionnée était composée de 483 femmes ménopausées ostéoporotiques (251 dans le groupe ranélate de strontium et 232 dans le groupe placebo). Les caractéristiques

initiales étaient identiques dans les deux groupes : âge moyen 75,9 ans, T-score de la hanche – 2,6. Au col fémoral, il a été mesuré dans le groupe traité une augmentation moyenne de la CSA de $5,8 \pm 9,1$ % (vs $-3,2 \pm 7,2$ %, $p < 0,001$ dans le groupe placebo), une augmentation du module de section de $8,6 \pm 14,3$ % (vs $-2,3 \pm 11,6$ %, $p < 0,001$ dans le groupe placebo) et une augmentation de l'épaisseur corticale de $5,2 \pm 9,8$ % ($-3,6 \pm 7,9$ %, $p < 0,001$ dans le groupe placebo). Le degré d'instabilité (buckling ratio) a diminué de façon significative de $3,1 \pm 13,2$ % ($p < 0,001$) dans le groupe traité. Des modifications identiques ont été observées en région intertrochantérienne et à la diaphyse fémorale. Après ajustement sur les variations de DMO, de taille, de poids et d'âge, les résultats pour l'épaisseur corticale et la CSA étaient toujours statistiquement significatifs Conclusion : Cette étude suggère que le ranélate de strontium a des effets positifs sur les paramètres géométriques de hanche mesurés à 5 ans.

2. Etude prospective du rôle de l'épaisseur corticale fémorale sur le risque de fracture de hanche

Le résumé a été soumis au congrès de la SFR 2009 en septembre 2009 : attente de la réponse.

Etude prospective du rôle de l'épaisseur corticale fémorale sur le risque de fracture de hanche
Briot K^{1,2}, Roux C¹, Benhamou CL²,

Briot K^{1,2}, Roux C¹, Benhamou CL²

¹Service de rhumatologie, hôpital Cochin, Université Paris Descartes, Paris, France

²Service de rhumatologie, CHR d'Orléans, Unité INSERM U 658, 1 rue Porte-Madeleine, Orléans, France

Rationnel : Les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) sont associées à une augmentation de la mortalité et de la morbidité. La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) utilisée pour prédire le risque de fracture de l'ESF est insuffisante et il est nécessaire de prendre en compte d'autres facteurs de risque. Parmi eux, les paramètres géométriques de l'ESF sont pertinents mais les études antérieures sont discordantes sur l'apport et le choix de ces paramètres. Objectifs : étudier la relation entre les paramètres de géométrie de l'ESF et le risque de fracture de l'ESF chez les femmes ménopausées ostéoporotiques Patients et méthodes : étude prospective de 5 ans des patientes du groupe placebo de l'étude TROPOS,

étude en double aveugle, randomisée étudiant l'efficacité anti-fracturaire du ranélate de strontium. Les scanners de DXA de la hanche acquis sur Hologic QDR 4500 ont été réanalysés pour étudier le rôle des paramètres géométriques mesurés au début de l'étude sur le risque de fracture de l'ESF, en utilisant le HSA (Hip Structural Analysis) développé par Beck et al : surface de la section transverse (cross sectional area CSA), module de section qui reflète la résistance en flexion, moment d'inertie de la section, épaisseur corticale et degré d'instabilité corticale (buckling ratio), qui ont été calculés au col du fémur, en région intertrochantérienne et à la diaphyse fémorale. Résultats : l'étude a été conduite chez 636 femmes ménopausées ostéoporotiques (âge moyen $77,6 \pm 5,5$ ans) recevant seulement calcium et vitamine D; 28 fractures de l'ESF ont été observées au cours du suivi. Les femmes avec fracture de l'ESF étaient plus âgées, avaient une DMO à la hanche totale plus basse, une épaisseur corticale diminuée, une diminution de la CSA et une augmentation du buckling ratio par rapport aux non fracturées. L'analyse multivariée montre que les paramètres associés à un risque de fracture sont: âge (par tranche de 10 ans) [2,35 (IC 95 % 1,13;4,90), $p=0,023$], CSA (région intertrochantérienne) (par diminution d'1 ET) [3,06 (1,33;7,06) ; $p= 0,009$] et épaisseur corticale (région intertrochantérienne) (par diminution d'1 ET) [4,44 (IC 95 % 1,57;12,62) ; $p= 0,005$]. La DMO n'était pas prédictive dans ce modèle. Conclusion : cette étude conduite chez des femmes ménopausées ostéoporotiques non traitées suggère que la prise en compte de l'épaisseur corticale fémorale pourrait améliorer la prédiction du risque de fracture de l'ESF.

V. Conclusion et perspectives

La géométrie ou macroarchitecture osseuse joue un rôle important dans le risque de fracture. Ce travail a abordé différents aspects du rôle de la géométrie dans le risque de fracture.

Nous avons montré pour la première fois dans une étude prospective une augmentation des dimensions des corps vertébraux chez les femmes ménopausées ostéoporotiques en utilisant la morphométrie quantitative qui est une mesure de géométrie en 2D. L'objectif actuel est d'étudier les variations des paramètres géométriques mesurés par 3D-XA dans une cohorte prospective et d'étudier la contribution de ces paramètres dans le risque de fracture en gardant à l'esprit qu'il faut pouvoir mesurer la géométrie avec un moyen d'imagerie facilement accessible en pratique clinique dans le futur.

Ce travail a également montré que le rôle de la géométrie dans la résistance des vertèbres était influencé par d'autres facteurs comme les courbures rachidiennes. Nous avons montré dans une étude prospective chez les femmes ménopausées ostéoporotiques que la cyphose thoracique était associée à une augmentation du risque de fracture vertébrale qui est indépendante de la présence ou non de fractures vertébrales prévalentes. L'objectif actuel est d'étudier le rôle des autres courbures rachidiennes, lordose lombaire et pente sacrée sur le risque de fracture en développant des outils de mesure qui seront testés dans des études prospectives.

La géométrie de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) influence le risque de fracture de hanche. Les études antérieures sont discordantes sur l'apport et le choix des nombreux paramètres qui mesurent la géométrie de l'ESF. Dans une étude prospective conduite chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, l'épaisseur corticale fémorale mesurée par l'outil HSA (Hip Structural Analysis) améliore la prédiction du risque de fracture de hanche indépendamment de la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) et serait donc un outil intéressant pour améliorer la prédiction du risque de fracture. Mais la plupart des paramètres mesurés par cet outil sont très corrélés à la DMO. L'outil géométrique que nous avons développé pour s'affranchir de l'influence de la DMO montre que l'augmentation de la distance intertrochantérienne est associée à une augmentation du risque de fracture indépendamment de la DMO. En revanche l'outil actuel est peu reproductible pour la mesure de la corticale fémorale. L'objectif actuel est d'améliorer l'outil actuel avec projet de semi-automatisation avec l'aide d'un ingénieur. Ce projet passe par l'amélioration de la technique de détection des contours, et une amélioration de la modélisation des os longs à l'aide

d'ellipses pour améliorer la mesure de l'épaisseur corticale. Cet outil amélioré sera alors testé et validé dans une cohorte prospective pour étudier la relation entre les paramètres géométriques et le risque de fracture de l'ESF.

L'objectif final est d'améliorer la prédiction du risque de fracture avec 2 approches : un indice composite et une approche biomécanique. L'identification des sujets à risque de fracture passe actuellement par la combinaison de la mesure de la DMO à des facteurs de risque cliniques. Il serait intéressant dans le futur de pouvoir rajouter un ou des paramètres qui reflètent plus la résistance osseuse comme un paramètre géométrique qui pourrait être l'épaisseur corticale. L'autre approche est une approche biomécanique qui serait la prédiction du risque de fracture par la modélisation en éléments finis qui pourrait inclure des données de géométrie issues de ces outils, la prise en compte du rôle biomécanique des courbures rachidiennes pour le modèle de la vertèbre.

VI. Références

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. JAMA 2001; 285: 785-95.
2. Cummings SR. Bone biology, epidemiology, and general principles. In: Cummings SR, Cosman F, Jamal S, editors. Osteoporosis. Philadelphia: ACP; 2002. p. 3–25.
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. Osteoporos Int. 2000;11: 669-74.
4. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA 2009; 301:513-21.
5. Maravic M, Le Bihan C, Landais P, Fardellone P. Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database. Osteoporos Int. 2005;16:1475-80.
6. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection Osteoporos Int 1992; 2:285-9.
7. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 1999; 13: 878-82.
8. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. Arch Intern Med 1996; 156:1521-5.
9. Jensen JS, Bagger J. Long-term social prognosis after hip fractures. Acta Orthop Scand. 1982; 53: 97-101.
10. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines Clin Ther. 1999 Jun;21(6):1025-44.
11. Riggs BL, Melton LJ 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. Bone 1995; 17:505S-511S.

12. Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, et al. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone*. 2003 Oct;33(4):505-13.
13. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1215-1220.
14. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 338-9.
15. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128:793-800.
16. Gold DT. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures. Psychologic and social outcomes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001; 27:255-62.
17. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 5: 821-28.
18. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285:320-3.
19. Melton LJ, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999 ; 10 : 214-21.
20. Earnshaw SA, Cawte SA, Worley A, Hosking DJ. Colles' fracture of the wrist as an indicator of underlying osteoporosis in postmenopausal women: a prospective study of bone mineral density and bone turnover rate. *Osteoporos Int* 1998; 8:53-60.

21. Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Naessén T, Krusemo UB, Bergström R. Fracture of the distal forearm as a forecaster of subsequent hip fracture: a population-based cohort study with 24 years of follow-up. *Calcif Tissue Int* 1993; 52:269-72.
22. Guggenbuhl P, Meadeb J, Chalès G. Osteoporotic fractures of the proximal humerus, pelvis, and ankle: epidemiology and diagnosis. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 372-5.
23. Palvanen M, Kannus P, Niemi S, Parkkari J. Update in the epidemiology of proximal humeral fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2006; 442:87-92.
24. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997; 7:407-13.
25. Kannus P, Palvanen M, Niemi S, Parkkari J, Järvinen M, Vuori I. Increasing number and incidence of osteoporotic fractures of the proximal humerus in elderly people. *BMJ* 1996; 313: 1051-2.
26. Jaglal SB, Weller I, Mamdani M, et al. Population trends in BMD testing, treatment, and hip and wrist fracture rates: are the hip fracture projections wrong? *J Bone Miner Res.* 2005; 20:895-7.
27. Löfman O, Berglund K, Larsson L, Toss G. Changes in hip fracture epidemiology: redistribution between ages, genders and fracture types. *Osteoporos Int* 2002; 13:18-25.
28. Couris CM, Duclos A, Rabilloud M, et al. A seventy percent overestimation of the burden of hip fractures in women aged 85 and over. *Bone* 2007; 41:896-900.
29. Sehgal A, Singh G, Mithal A, Mannalithara A, Triadafilopoulos G. A new frontier in the war on osteoporosis: US hospitalizations for osteoporotic hip fractures have decreased only in women and not in men. *Ann Rheu Dis* 2009 (OP 0219).
30. Consensus Development Conference. Diagnosis, Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.

31. World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. WHO Technical Report Series n°843. WHO, Genève, Suisse, 1994; 1-29.
32. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Metanalysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254-9.
33. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. Osteoporotic Fractures Research Group. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiples types: long term results from the study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1947-54.
34. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341:72-5.
35. Schuit Sc, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34: 195-202.
36. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286: 2815-22.
37. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, et al. Risk factors for hip fracture in European women; the MEDOS study. *J Bone Miner Res* 1995;10: 1802-15.
38. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten years probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 989-95.
39. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359 : 1929-36.18, 20.

40. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study.
41. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX® and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19: 385–97.
42. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique. Nouvelles recommandations de l'AFSSAPS. Actualisation 2006 www.afssaps.sante.fr
43. Duan Y, Beck TJ, Wang XF, Seeman E. Structural and biomechanical basis of sexual dimorphism in femoral neck fragility has its origins in growth and aging. *J Bone Miner Res* 2003; 17: 1766-74.
44. Seeman et al. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002; 359: 1841-50
45. Seeman E. The periostum-a surface for all seasons. *Osteoporos Int* 2007; 18: 123-28
46. Seeman E. Periosteal bone formation-a neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med*. 2003; 349: 320-3.
47. Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, et al. Aging bone in men and women: beyond changes in bone mineral density. *Osteoporos Int* 2003; 14:531-8.
48. Marshall LM, Lang TF, Lambert LC, Zmuda JM, Ensrud KE, Orwoll E. Dimensions and volumetric BMD of the proximal femur and their relation to age among older US men. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1197-1206.
49. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Peterson JM, et al. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Min Res* 2004; 19: 1945-54.

50. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 2003; 349: 327-34.
51. Szulc P, Delmas PD. Bone loss in elderly men: increased endosteal bone loss and stable periosteal apposition. The prospective MINOS study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 495-503.
52. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002; 359: 1841-50.
53. Kaptoge S, Dalzell N, Loveridge N, Beck TJ, Khaw KT, Reeve J. Effects of gender, anthropometric variables and aging on the evolution of hip strength in men and women aged over 65. *Bone* 2003; 32: 561-70.
54. Szulc P, Seeman E. Thinking and outside the envelopes of bone. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1281-8.
55. Filardi S, Zebaze RM, Duan Y, et al. Femoral neck fragility in women has its structural and biomechanical basis established by periosteal modeling during growth and endocortical remodeling during aging. *Osteoporos Int* 2004; 15:103-7.
56. Yoshikawa T, Turner CH, Peacock MJ, et al. Geometric structure of the femoral neck measured using dual-energy x-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res.* 1994; 9:1053-64.
57. Beck TJ, Ruff CB, Warden KE, Scott WW Jr, Rao GU. Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. *Invest Radiol* 1990; 25:6–18.
58. Haapasalo H, Kontulainen S, Sievänen H, et al. Exercise-induced bone gain is due to enlargement in bone size without a change in volumetric bone density: a peripheral quantitative computed tomography study of the upper arms of male tennis players *Bone*. 2000; 27:351-7.
59. Ducher G, Courteix D, Mème S, et al. Bone geometry in response to long-term tennis playing and its relationship with muscle volume: a quantitative magnetic resonance imaging study in tennis players. *Bone* 2005; 37:457-466.

60. Kontulainen S, Sievänen H, Kannus P, Pasanen M, Vuori I. Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimated strength of humerus and radius of female racquet-sports players: a peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2281-9.
61. Ducher G, Daly R, Bass S. The Effects of Repetitive Loading on Bone Mass and Geometry in Young Male Tennis Players: a Quantitative Study Using Magnetic Resonance Imaging. *J Bone Miner Res*. 2009 in press.
62. Duan Y, Turner CH, Kim BT, Seeman E. Sexual dimorphism in vertebral fragility is more the result of gender differences in age-related bone gain than bone loss. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2267-75.
63. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis *N Engl J Med* 2004; 5:459-68.
64. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study
65. Duan Y, Seeman E, Turner CH. The biomechanical basis of vertebral body fragility in men and women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2276-83.
66. Szulc P, Seeman E, Duboeuf F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Bone fragility: failure of periosteal apposition to compensate for increased endocortical resorption in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1856-63.
67. Silva MJ, Keaveny TM, Hayes WC. Load sharing between the shell and centrum in the lumbar vertebral body. *Spine* 1997; 22: 140-50.

68. Fazzalari NL, Parkinson IH, Fogg QA, Sutton-Smith P. Antero-postero differences in cortical thickness and cortical porosity of T12 to L5 vertebral bodies. *Joint Bone Spine* 2006; 73:293-7.
69. Andresen R, Werner HJ, Schober HC. Contribution of the cortical shell of vertebrae to mechanical behaviour of the lumbar vertebrae with implications for predicting fracture risk. *Br J Radiol* 1998; 71: 759-65.
70. Eswaran SK, Gupta A, Adams MF, Keaveny TM. Cortical and trabecular load sharing in the human vertebral body. *J Bone Miner Res* 2006; 21:307-14.
71. Lazenby RA. Continuing periosteal apposition I: documentation, hypotheses, and interpretation. *Am J Phys Anthropol* 1990; 82: 451-472.
72. Lazenby RA. Continuing periosteal apposition II: documentation, hypotheses, and interpretation. *Am J Phys Anthropol* 1990; 82: 478-484.
73. Orwoll ES. Toward an expanded understanding of the role of the periosteum in skeletal health. *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 949-54.
74. Russo CR, Lauretani F, Seeman E, Bartali B, Bandinelli S, Di LOrio A et al. Structural adaptations to bone loss in aging men and women. *Bone* 2006; 38: 112-8.
75. Yates LB, Karasik D, Beck TJ, Cupples LA, Kiel DP. Hip structural geometry in old and old-old age: similarities and differences between men and women. *Bone* 2007; 41:722-32.
76. Briggs AM, Greig AM, Wark JD. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. *Osteoporos Int* 2007; 18:575-84.
77. Melton LJ 3rd, Riggs BL, Keaveny TM, et al. Structural determinants of vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1885-92.

78. Singer K, Edmondston S, Day R et al. Prediction of thoracic and lumbar vertebral body compressive strength. Correlations with bone mineral density and vertebral region. *Bone* 1995; 17: 167–174.
79. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C et al. Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:13–19.
80. Sornay-Rendu E, Cabrera-Bravo JL, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Severity of vertebral fractures is associated with alterations of cortical architecture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 737–743.
81. Gilsanz V, Boechat MI, Gilsanz R et al. Gender differences in vertebral sizes in adults: biomechanical implications. *Radiology* 1994; 190: 678–682.
82. Brinckmann P, Biggemann M, Hilweg D. Prediction of the compressive strength of human lumbar vertebrae. *Spine* 1989; 14:606–610.
83. Schultz AB, Andersson GB. Analysis of loads on the lumbar spine. *Spine* 1981; 6: 76–82.
84. Ruysse-Witrand A, Gossec L, Kolta S, Dougados M, Roux C. Vertebral dimensions as risk factor of vertebral fracture in osteoporotic patients: a systematic literature review. *Osteoporos Int* 2007; 18:1271–1278.
85. Gilsanz V, Loro LM, Roe TF et al. Vertebral size in elderly women with osteoporosis: mechanical implications and relationships to fractures. *J Clin Invest* 1995; 95:2332–2337.
86. Nieves JW, Formica C, Ruffing J et al. Males have larger skeletal size and bone mass than females, despite comparable body size. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 529–535.
87. Duan Y, Wang XF, Evans A, Seeman E. Structural and biomechanical basis of racial and sex differences in vertebral fragility in Chinese and Caucasians. *Bone* 2005; 36: 987–998.

88. Duan Y, Parfitt A, Seeman E. Vertebral bone mass, size, and volumetric density in women with spinal fractures. *J Bone Miner Res* 1999 ; 4:1796–1802.
89. Sone T, Tomomitsu T, Miyake M et al. Age-related changes in vertebral height ratios and vertebral fracture. *Osteoporosis Int* 1997 ; 7:113–118.
90. Ritzel H, Amling M, Pösl M, Hahn M, Delling G. The thickness of human vertebral cortical bone and its changes in aging and osteoporosis: a histomorphometric analysis of the complete spinal column from thirty-seven autopsy specimens. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 89-95.
91. Fazzalari NL, Parkinson IH, Fogg QA, Sutton-Smith P. Antero-postero differences in cortical thickness and cortical porosity of T12 to L5 vertebral bodies. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 293-7.
92. Silva MJ, Wang C, Keaveny TM, Hayes WC. Direct and computed tomography thickness measurements of the human, lumbar vertebral shell and endplate. *Bone* 1994; 15:409-14.
93. Edwards WT, Zheng Y, Ferrara LA, Yuan HA. Structural features and thickness of the vertebral cortex in the thoracolumbar spine. *Spine* 2001;26:218-25.
94. Rockoff SD, Sweet E, Bleustein J. The relative contribution of trabecular and cortical bone to the strength of human lumbar vertebrae. *Calcif Tissue Res* 1969; 3:163-75.
95. Haidekker MA, Andresen R, Werner HJ, et al. Relationship between structural parameters, bone mineral density and fracture load in lumbar vertebrae, based on high-resolution computed tomography, quantitative computed tomography and compression tests. *Osteoporosis Int* 1999; 9:433-40.
96. Eswaran SK, Gupta A, Adams MF, Keaveny TM. Cortical and trabecular load sharing in the human vertebral body. *J Bone Miner Res* 2006; 21:307-14

97. Faulkner KG, Cann CE, Hasegawa BH. Effect of bone distribution on vertebral strength: assessment with patient-specific nonlinear finite element analysis. *Radiology* 1991; 179:669-74.
98. Melton LJ 3rd, Riggs BL, Keaveny TM, et al. Structural determinants of vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1885-92.
99. Mannion AF, Adams MA, Dolan P. Sudden and unexpected loading generates high forces on the lumbar spine. *Spine* 2000; 25:842-52.
100. Briggs AM, Wrigley TV, van Dieën JH, et al. The effect of osteoporotic vertebral fracture on predicted spinal loads in vivo. *Eur Spine J* 2006; 15:1785–1795.
101. Briggs AM, van Dieën JH, Wrigley TV, Greig AM, Phillips B, Lo SK, Bennell KL. Thoracic kyphosis affects spinal loads and trunk muscle force. *Phys Ther* 2007; 87:595-607.
102. Mueller G, Morlock MM, Volmer M, Hon M, Hille E, Schneider E. Intramuscular pressure in the erector spinae and intra-abdominal pressure related to posture and load. *Spine* 1998; 23: 2580-90.
103. Sinaki M, Toi E, Rogers JW, Bergtrah EJ, Wahner HW. Muscle strength in osteoporotic versus normal women. *Osteoporos Int* 1993; 3: 8-12.
104. Kado DM, Huang MH, Karlamangla A, Barrett-Connor E, Greendale GA. Hyperkyphotic posture predicts mortality in older community dwelling men and women: a prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 62: 1662-1667.
105. Takahashi T, Ishida K, Hirose D, Nagano Y, Okumiya K, Nishinaga M, Matsubayashi K, Doi Y, Tani T, Yamamoto H. Trunk deformity is associated with a reduction in outdoor activities of daily living and life satisfaction in community-dwelling older people. *Osteoporos Int* 2005; 16:273-9.

106. Harrison DE, Harrison DD, Cailliet R, Janik TJ, Holland B. Radiographic analysis of lumbar lordosis: centroid, Cobb, TRALL, and Harrison posterior tangent methods. *Spine* 2001; 26: E235-42.
107. Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C, Wagner G, Scheidt-Nave C, Bruckner T, Gebest HJ, Ziegler R. Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997;12:663-75.
108. Ettinger B, Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Melnikoff S, Cummings SR. Kyphosis in older women and its relation to back pain, disability and osteopenia :the Study of Osteoporotic Fractures. *Osteoporos Int* 1994; 4: 55-60.
109. Prince RL, Devine A, Dick IM. The clinical utility of measured kyphosis as a predictor of the presence of vertebral deformities. *Osteoporos Int* 2007; 18: 621-627.
110. Bartynski WS, Heller MT, Grahovac SZ, Rothfus WE, Kurs-Lasky M. Severe thoracic kyphosis in the older patient in the absence of vertebral fracture: association of extreme curve with age. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2077-2085.
111. Kado DM, Huang MH, Barrett-Connor E, Greendale GA. Kyphotic posture and poor physical functional ability in older community dwelling men and women: The Rancho Bernardo Study. *J Gerontol Med Sci* 2005; 60: 633-637.
112. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1215-1220.
113. Schneider DL, von Mühlen DG, Barrett-Connor E, Sartoris D. Kyphosis does not equal vertebral fractures: the Rancho Bernard Study. *J Rheumatol* 2004; 31: 747-752.
114. Milne JS, Williamson J. A longitudinal study of kyphosis in older people. *Age Ageing* 1983; 12: 225-233.

115. Boyle JJ, Milne N, Singer KP. Influence of age on cervicothoracic spinal curvature: an ex vivo radiographic survey. *Clin Biomech* 2002; 17:361-7.
116. Vialle R, Levassor N, Rillardon L, Templier A, Skalli W, Guigui P. Radiographic analysis of the sagittal alignment and balance of the spine in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87:260-7.
117. Manns RA, Haddaway MJ, McCall IW, Cassar Pullicino V, Davie MW. The relative contribution of disc and vertebral morphometry to the angle of kyphosis in asymptomatic subjects. *Clin Radiol* 1996; 51:258-62.
118. Mika A, Unnithan VB, Mika P. Differences in thoracic kyphosis and in back muscle strength in women with bone loss due to osteoporosis. *Spine* 2005; 30:241-6.
119. Kaplan RS, Sinaki M, Hameister MD. Effect of back supports on back strength in patients with osteoporosis: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:235-41.
120. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, Larson DR, Kaufman KR. Balance disorder and increased risk of falls in osteoporosis and kyphosis: significance of kyphotic posture and muscle strength. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1004-1010.
121. Birnbaum K, Siebert CH, Hinkelmann J, Prescher A, Niethard FU. Correction of kyphotic deformity before and after transection of the anterior longitudinal ligament: a cadaver study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2001; 121:142-7.
122. Ensrud KE, Black DM, Harris F, Ettinger B, Cummings SR. Correlates of kyphosis in older women. The Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45; 682-687.
123. Huang MH, Barrett-Connor E, Greendale GA, Kado DM. Hyperkyphotic posture and risk of future osteoporotic fractures: The Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 419-423.

124. McGrother CW, Donaldson MM, Clayton D, Abrams KR, Clarke M. Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women: the Melton Osteoporotic Fracture (MOF) study. *Osteoporos Int.* 2002; 13:89-96.
125. Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, Horlait S, Orcel P, Roux C. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005; 16:2175-9.
126. Miyakoshi N, Itoi E, Kobayashi M, Kodama H. Impact of postural deformities and spinal mobility on quality of life in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003; 14:1007-12.
127. Greig AM, Bennell KL, Briggs AM, Wark JD, Hodges PW. Balance impairment is related to vertebral fracture rather than thoracic kyphosis in individuals with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2007; 18:543-51.
128. Harrison RA, Kiminoski K, Vethanayagam D, Majumdar SR. Osteoporosis-related kyphosis and impairments in pulmonary function: a systematic review. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 447-57.
129. Kado DM, Greendale GA, Lui L, Ensrud KE, Fink HA, Hillier T, Cummings SR. Hyperkyphosis predicts mortality independent of vertebral osteoporosis in older women. *J Bone Miner Res* 2003; 18: S249.
130. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1991 ; 6 : 25-34.
131. Smith-Bindman R, Cummings SR, Steiger P, Genant HK. A comparison of morphometric definitions of vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 25-34.

132. Ware JE, Snow KK, Kosinski MK et al (1993) SF-36 Health Survey, Manual and interpretation Guide. The Health Institute, New England Medical Center, Boston, Massachussets.
133. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1617-1624.
134. Ferrar L, Jiang G, Adams J, Eastell R. Identification of vertebral fractures: an update. *Osteoporos Int* 2005; 16: 717-728.
135. Jiang G, Barrington NA, Eastell R, Ferrar L. Visual identification of prevalent vertebral fracture: comparison between methods. *Osteoporos Int* 2004; 15: 887- 896.
136. Abdul-Hamid Osman A, Bassionni H, Koutri R, Nus J, Geusens P, Dequeker J. Aging of the thoracic spine : distinction between wedging in osteoarthritis and fracture in osteoporosis – a cross sectional and longitudinal study. *Bone* 1994; 15:437-442.
137. Marquis P, Roux C, de la Loge C, Diaz-Curiel M, Cormier C, Isaia G et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 503-510.
138. Bruyere O, Delferriere D, Roux C, Wark JD, Spector T, Devogelaer JP et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:335-339.
139. Neogi T, Nevitt MC, Ensrud KE, Bauer D, Felson DT. The effect of alendronate on progression of spinal osteophytes and disc space narrowing. *Ann Rheum Dis* 2008; feb 14.
140. Martin AR, Sornay-Rendu E, Chandler JM, Duboeuf F, Girman CJ, Delmas PD. The impact of osteoporosis on quality of life: the OFELY cohort. *Bone* 2002; 31: 32-36.
141. Szulc P. Bone density, geometry, and fracture in elderly men. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4:57-63

142. Glüer CC, Cummings SR, Pressman A, et al. Prediction of hip fractures from pelvic radiographs: the study of osteoporotic fractures. The study of osteoporotic fractures group. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 671-677.
143. Pulkkinen P, Partanen J, Jalovaara P, et al. Combination of bone mineral density and upper femur geometry improves the prediction of hip fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15:274-80.
144. Gnudi S, Ripamonti C, Gualtieri G, Malavolta N. Geometry of proximal femur in the prediction of hip fracture in osteoporotic women. *The British J of Radiol* 1999; 72:729-733.
145. El-Kaissi S, Pasco JA, Henry MJ, et al. Femoral neck geometry and hip fracture risk: the Geelong osteoporosis study. *Osteoporos Int* 2005; 16:1299-303.
146. Pasco JA, Panahi S, Henry MJ, et al. Femoral neck dimensions are unlikely to be associated with age at menarche. *Osteoporos Int* 1999; 9: 557-9.
147. Beck TJ, Ruff CB, Scott WW Jr, et al. Sex differences in geometry of the femoral neck with aging: a structural analysis of bone mineral data. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 24-9.
148. Ahlborg HG, Nguyen ND, Nguyen TV, et al. Contribution of hip strength indices to hip fracture risk in elderly men and women. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1820-7.
149. Szulc P, Duboeuf F, Schott AM, et al. Structural determinants of hip fracture in elderly women: re-analysis of the data from the EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2006; 17:231-6.
150. Martin RB, Burr D. Non-invasive measurement of long bone cross-sectional moment of inertia by photon absorptiometry. *J of Biomech* 1984; 17:195-201.
151. Melton LJ 3rd, Beck TJ, Amin S, et al. Contributions of bone density and structure to fracture risk assessment in men and women. *Osteoporos Int* 2005; 16:460-7.

152. Crabtree NJ, Kroger H, Martin A, et al. Improving risk assessment: hip geometry, bone mineral distribution and bone strength in hip fracture cases and controls. The EPOS study. *Osteoporosis Int* 2002; 13:48-54.
153. Greenspan SL, Beck TJ, Resnick NM, et al. Effect of hormone replacement, alendronate, or combination therapy on hip structural geometry: a 3-year, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1525-1532.
154. Uusi-Rasi K, Semanick LM, Zanchetta JR, et al. Bone. Effects of teriparatide [rhPTH (1-34)] treatment on structural geometry of the proximal femur in elderly osteoporotic women. *Bone* 2005; 36:948-58.
155. Uusi-Rasi K, Beck TJ, Semanick LM, et al. Structural effects of raloxifene on the proximal femur: results from the multiple outcomes of raloxifene evaluation trial. *Osteoporosis Int* 2006; 17:575-86.
156. Zebaze RM, Seeman E. Cortical stability of the femoral neck and hip fracture risk. *Lancet* 2005; 366:129-35.
157. Khoo BC, Beck TJ, Qiao QH, et al. In vivo short-term precision of hip structure analysis variables in comparison with bone mineral density using paired dual-energy X-ray absorptiometry scans from multi-center clinical trials. *Bone* 2005; 37:112-21.
158. Cody DD, McCubbrey DA, Divine GW, et al. Predictive value of proximal femoral bone densitometry in determining local orthogonal material properties. *J Biomech* 1996; 29:753-61.
159. Cody DD, Gross GJ, Hou FJ, et al. Femoral strength is better predicted by finite element models than QCT and DXA. *J Biomech* 1999; 32:1013-20.
160. Cheng X, Li J, Lu Y, Keyak J, Lang T. Proximal femoral density and geometry measurements by quantitative computed tomography: association with hip fracture. *Bone* 2007; 40:169-174.

161. Le Bras A, Kolta S, Soubrane P, et al. Assessment of femoral neck strength by 3-dimensional X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom* 2006; 9:425-30.
162. Cordey J, Schneider M, Belendez C, et al. Effect of bone size, not density, on the stiffness of the proximal part of normal and osteoporotic human femora. *J Bone Miner Res* 1992; S437-44.
163. Lochmüller EM, Groll O, Kuhn V, et al. Mechanical strength of the proximal femur as predicted from geometric and densitometric bone properties at the lower limb versus the distal radius *Bone* 2002; 30:207-16.
164. Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int*. 2002; 13:97-104.
165. Bousson V, Le Bras A, Roqueplan F, et al. Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: relationships linking geometric and densitometric variables to bone strength. Role for compact bone. *Osteoporos Int* 2006; 17: 855-64.
166. Cheng XG, Lowet G, Boonen S, Nicholson PH, Brys P, Nijs J, Dequeker J. Assessment of the strength of proximal femur in vitro: relationship to femoral bone mineral density and femoral geometry. *Bone* 1997; 20:213-8.
167. Pinilla TP, Boardman KC, Boussein ML, et al. Impact direction from a fall influences the failure load of the proximal femur as much as age-related bone loss. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 231-5.
168. Mayhew PM, Thomas CD, Clement JG, et al. Relation between age, femoral neck cortical stability, and hip fracture risk. *Lancet* 2005; 366:129-35.
169. Alonso CG, Curiel MD, Carranza FH, et al. Femoral bone mineral density, neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int* 2000; 11:714-20.

170. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, et al. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1211-1217.
171. Crabtree N, Lunt M, Holt G, et al. Hip geometry, bone mineral distribution, and bone strength in European men and women: the EPOS study. *Bone* 2000; 27:151-9.
172. Faulkner KG, Wacker WK, Barden HS, et al. Femur strength index predicts hip fracture independent of bone density and hip axis length. *Osteoporos Int* 2006; 17:593-9.
173. Duan Y, Beck TJ, Wang XF, Seeman E. Structural and biomechanical basis of sexual dimorphism in femoral neck fragility has its origins in growth and aging. *J Bone Miner Res*. 2003; 18:1766-74.
174. Filardi S, Zebaze RM, Duan Y, et al. Femoral neck fragility in women has its structural and biomechanical basis established by periosteal modeling during growth and endocortical remodeling during aging. *Osteoporos Int* 2004; 15:103-7.
175. Duboeuf F, Hans D, Schott AM, et al. Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: the EPIDOS Study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1895-902.
176. Bergot C, Bousson V, Meunier A, et al. Hip fracture risk and proximal femur geometry from DXA scans. *Osteoporos Int* 2002;13:542-50.
177. Michelotti J, Clark J. Femoral neck length and hip fracture risk. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1714-20.
178. Rivadeneira F, Zillikens MC, De Laet CE, et al. Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:1781-90.

179. Kaptoge S, Beck TJ, Reeve J, et al. Prediction of Incident Hip Fracture Risk by Femur Geometry Variables Measured by Hip Structural Analysis in the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2009 (in press).
180. Cauley JA, Lui LY, Genant HK, Salamone L, Browner W, Fink HA, Cohen P, Hillier T, Bauer DC, Cummings SR; Study of Osteoporotic Fractures Research and Group. Risk factors for severity and type of the hip fracture. *J Bone Miner Res* 2009; 24:943-55.
181. Mautalen CA, Vega EM, Einhorn TA, et al. Are the etiologies of cervical and trochanteric hip fractures different? *Bone* 1996; 18:133S-137S.
182. Yoshikawa T, Turner CH, Peacock M, Slemenda CW, Weaver CM, Teegarden D, Markwardt P, Burr DB. Geometric structure of the femoral neck measured using dual-energy x-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1053-64.
183. Ettinger B, Sidney S, Cummings SR, et al. Racial differences in bone density between young adult black and white subjects persist after adjustment for anthropometric, lifestyle, and biochemical differences. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:429-34.
184. Theobald TM, Cauley JA, Gluer CC, et al. Black-white differences in hip geometry. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int* 1998; 8:61-7.
185. Nelson DA, Barondess DA, Hendrix SL, et al. Cross-sectional geometry, bone strength, and bone mass in the proximal femur in black and white postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1992-7.
186. Nelson DA, Pettifor JM, Barondess DA, et al. Comparison of cross-sectional geometry of the proximal femur in white and black women from Detroit and Johannesburg *Bone Miner Res* 2004;19:560-5.
187. Nakamura T, Turner CH, Yoshikawa T, et al. Do variations in hip geometry explain differences in hip fracture risk between Japanese and white Americans? *J Bone Miner Res* 1994; 9:1071-6.

188. Beck TJ, Stone KL, Oreskovic TL, et al. Effects of current and discontinued estrogen replacement therapy on hip structural geometry: The Study of Osteoporosis Fractures. *J Bone Miner Res* 2001; 16:2103–2110.
189. Chen Z, Beck TJ, Cauley JA, Lewis E, Lacroix A, Bassford T, Wu G, Sherrill D, Going S. Hormone Therapy Improves Femur Geometry Among Ethnically Diverse Postmenopausal Participants in the Women's Health Initiative Hormone Intervention Trials. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1935-1945.
190. Beck TJ, Michael Lewiecki E, Miller PD, et al. Effects of Denosumab on the Geometry of the Proximal Femur in Postmenopausal Women in Comparison with Alendronate. *J Clin Densitom* 2008 (in press).
191. van der Meulen MC, Ashford MW Jr, Kiratli BJ, et al. Determinants of femoral geometry and structure during adolescent growth. *J Orthop Res* 1996; 14:22-9.
192. Bradney M, Pearce G, Naughton G, Sullivan C, Bass S, Beck T, Carlson J, Seeman E. Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: a controlled prospective study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1814-21.
193. Woodhead HJ, Kemp AF, Blimkie CJR, et al. Measurement of midfemoral shaft geometry: repeatability and accuracy using magnetic resonance imaging and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 2001; 16:2251-9.
194. Bousson V, Le Bras A, Roqueplan F, et al. Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: relationships linking geometric and densitometric variables to bone strength. Role for compact bone. *Osteoporos Int* 2006; 17: 855-64.
195. Nielsen SP, Slosman D, Sørensen OH, Basse-Cathalinat B, De Cassin P, Roux CR, Meunier PJ. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom* 1999; 2: 371-9.

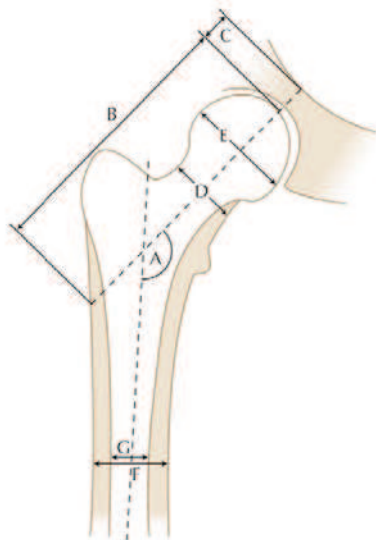
196. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichat B, Roux JP, Delmas PD, Meunier PJ. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008; 23:215-22.
197. Rizzoli R, Felsenberg D, Laroche M, Seeman E, Krieg M, Frieling I, Thomas T, Delmas P. Le ranélate de strontium a des effets bénéfiques plus importants que l'alendronate sur l'os cortical et trabéculaire de l'extrémité distale du tibia chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. *Revue du rhumatisme* 2008 : Ma 151.
198. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD (2007) Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2007 22:425–433.

VII. ANNEXES

1. Annexe n°1 : Principales abréviations et les différents paramètres de géométrie

- Densité minérale osseuse (DMO)
- IMC : indice de masse corporelle (poids/taille² en Kg/m²)
- Extrémité supérieure du fémur (ESF)
- Extrémité supérieure de l'humérus (ESH)
- Imagerie 2D : imagerie en 2 dimensions
- Imagerie 3D : imagerie en 3 dimensions
- Cross-sectional area (CSA) : surface de la section d'os
- CSMI (cross-sectional moment of inertia) : moment d'inertie de la section d'os.
- HSA (Hip Structural Analysis) : outil d'évaluation de la géométrie de l'ESF.
- QCT (Quantitative Computed Tomography): scanner
- pQCT (peripheral Quantitative Computed Tomography) : scanner périphérique.

Les différents paramètres de géométrie de l'ESF



A= Angle cervicodiaphysaire (ACE) : angle entre l'axe du col du fémur et de la diaphyse

B= Longueur de l'axe du col du fémur (FNAL, Femoral Neck Axis Length)

B+C= Longueur de l'axe de la hanche ((HAL, Hip Axis Length)

D= Diamètre du col du fémur

E= Diamètre de la tête du fémur

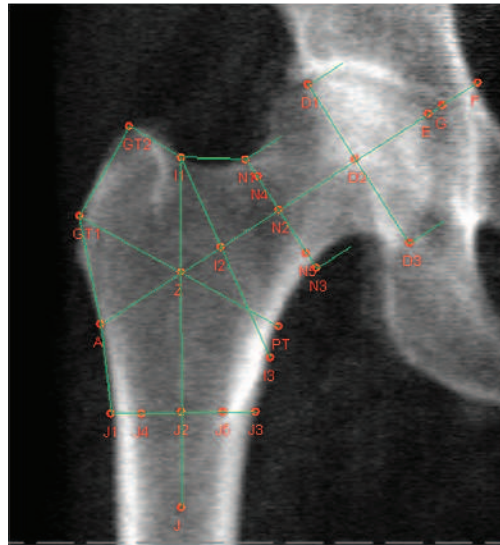
F= Diamètre de la diaphyse du fémur

G= Diamètre endocortical de la diaphyse du fémur

Les paramètres calculés par l'outil HSA

- CSA (Cross-sectional area) ou surface de la coupe (cm²)
- CSMI (Cross Section Moment of Inertia) (cm⁴) ou moment d'inertie polaire: mesure de la résistance osseuse en flexion. C'est le reflet de la mesure de la résistance de l'os à la flexion. Le calcul du CSMI est donc un paramètre important de la mesure de la résistance osseuse du fémur.
- Section Modulus (Z) ou module de section (cm³) est un index reflétant la résistance à la flexion qui est égal au rapport CSMI/y, y étant la distance bord externe du centre de la section de l'os.
- Diamètre endocortical
- Epaisseur corticale : elle peut être calculée au col du fémur, à la région intertrochantérienne et à la diaphyse.
- Buckling ratio (BR) ou degré d'instabilité corticale : il est égal au rapport entre la distance (centre de l'os et le bord externe de l'os)/ épaisseur corticale moyenne.

Les différents paramètres de géométrie mesurés par l'outil de géométrie



A-F : longueur de l'axe de la hanche

A-E : longueur de l'axe du col du fémur

F-G : épaisseur acétabulaire

D1-D3 : diamètre de la tête du fémur

D2 : centre de la tête du fémur

N1-N3 : Diamètre du col du fémur à la partie la plus étroite

N3-N5 : épaisseur de la corticale inférieure du col fémoral

J1-J3 : diamètre de la diaphyse du fémur

J1-J4 : épaisseur de la corticale externe de la diaphyse du fémur

J5-J3 : épaisseur de la corticale interne de la diaphyse du fémur

GT1-PT : mesure de la région trochantérienne (localisation comparable à celle du score HSA de Beck TJ et al)

I1-I3 : autre mesure de la région intertrochantérienne

Angle cervicodiaphysaire : angle formé par l'axe du col du fémur et par l'axe de la diaphyse fémorale.

2. Annexe n°2: Article soumis à la revue Bone

Increase in vertebral body size in postmenopausal women with osteoporosis

Briot K^{1,2}, Kolta S¹, Fechtenbaum J¹, Said-Nahal R¹, Benhamou CL², Roux C¹

¹ Paris Descartes University, Rheumatology Department, Cochin Hospital, Paris France.

² Unité INSERM U 658, Rheumatology Department, CHR d'Orléans, 1 rue Porte-Madeleine, Orléans, France.

Corresponding author

Christian Roux, MD, PhD

Paris Descartes University, Rheumatology Department, Cochin Hospital, Paris France

Email: christian.roux@cch.aphp.fr

Abstract

Bone geometry plays a prominent role in bone strength. Cross-sectional studies have shown that advancing age is associated with increasing diameter of long bones, related to both periosteal apposition and endosteal resorption. However, there are few data provided by prospective studies, especially concerning the changes in vertebral body dimensions. The objective of this prospective study is to measure the changes occurring in the vertebral body size of women with postmenopausal osteoporosis.

Three-year data from placebo groups of the SOTI and TROPOS trials, performed in women with postmenopausal osteoporosis, were used for this study. In these trials, patients underwent lateral radiographs of the thoracic and lumbar spine at baseline and annually over three years, according to standardized procedures. Six-point digitization method was used: the four corner points of the vertebral body from T4 to L4 are marked, as well as an additional point in the middle of the upper and lower endplates. From these 6 points, the vertebral body perimeter, area and depth were measured at baseline and at three years. The analysis excluded all vertebrae with prevalent or incident fracture.

A total of 2017 postmenopausal women (mean age 73.4 ± 6.1 years) with a mean lumbar spine T score of -3.1 ± 1.5 , and a mean femoral neck T score of -3.0 ± 0.7 are included in the analysis. Vertebral body dimensions increased over 3 years, by $2.1 \pm 5.5\%$ (mean depth $\pm$ SD), by $1.7 \pm 8.3\%$ (mean area $\pm$ SD) and by $1.5 \pm 4.9\%$ (mean perimeter $\pm$ SD) at the thoracic level (T4 to T12). At the lumbar level (L1 to L4), these dimensions increased as well: $1.4 \pm 3.6\%$ (mean depth $\pm$ SD), $1.4 \pm 5.7\%$ (mean area $\pm$ SD), $0.7 \pm 2.9\%$ (mean perimeter $\pm$ SD). A significant increase in vertebral body size was observed for each vertebral level from T5 to L4 for each of these parameters ($p < 0.01$).

These prospective results demonstrate that vertebral body dimensions increase over 3 years in women with postmenopausal osteoporosis.

Key-words: osteoporosis, geometry, vertebra, fracture.

Introduction

Bone geometry is a major determinant of bone mechanical strength. Studies have shown the importance of bone geometry (size, shape) for the risk of fracture: bigger bones are associated with higher mechanical strength (1) and cortical thickness is a strong determinant of hip fracture risk in the elderly (2). Bone tissue is a living composite which has the ability to adapt and to modify its material composition and structural design to accommodate loads. The purpose of modelling and remodelling during growth is to achieve the peak bone mass; cortical bone is made by periosteal apposition (growth in width), and cancellous bone is made by endochondral ossification (growth in length) (3-5). The continued bone resorption and formation produces a constant turnover during the life span. During adulthood, the active bone remodelling permits the bone's structural response to loading and the preservation of bone strength. Long-term intense physical activity results in an increase of the external diameter of bones supporting the load (eg, the humerus or radius in tennis players or lower limbs in football players) (6, 7). Estrogen deficiency after menopause accelerates the age-related bone loss. The observed increase in the fragility of bone with age is regarded as predominantly the result of loss of bone density, but changes of bone geometry may also influence bone strength. Age-related bone loss is the result of the imbalance in the volume of bone resorption and formation. It causes cortical thinning and increases cortical porosity. However a process of (3, 4). As the cortical bone area decreases, greater loading is localized to the bone periphery and stimulates subperiosteal bone formation which produces a slight increase in the bone cross-sectional area (CSA) (3, 8). This phenomenon has been described in cross-sectional and prospective studies for tubular bones (femoral neck, distal radius and distal tibia) (9-12). Cross-sectional studies have also suggested that such a comparable phenomenon could occur for vertebral bodies (5, 12, 13); however there is no prospective study in postmenopausal osteoporotic women assessing these changes.

The aim of this study was to measure the changes that occur in the size of vertebral bodies in a prospective study of postmenopausal women with osteoporosis.

Patients and methods

Subjects

Three years data from placebo groups of the SOTI (14) and TROPOS (15) studies were used for the present study. These randomized, double blind, placebo-controlled clinical trials of the anti-fracture effect of strontium ranelate have been presented in details previously (14, 15). Before inclusion either in the SOTI or in the TROPOS study depending on the inclusion criteria, patients were subjected to a run-in study in order to initiate normalization of their calcium and vitamin D status. In SOTI, 1649 patients were enrolled: they were included in the study if they were 50 years old or more and postmenopausal for at least 5 years, had at least one vertebral fracture confirmed by spinal X-rays, and had a lumbar spine BMD of 0.840 g/cm² or less (measured with Hologic devices). In TROPOS, 5091 patients were enrolled, and were eligible if they were 74 years (or were aged between 70 and 74 years of age with one additional fracture risk factor, i.e. history of osteoporotic fracture at the hip, spine or wrist), had been postmenopausal for at least 5 years, and had a femoral neck BMD $\leq$ 0.600 g/cm² (measured with Hologic devices). Throughout both studies, subjects received daily calcium supplements at lunchtime (up to 1000 mg of elemental calcium, depending on their dietary calcium intake) and vitamin D (400 to 800 IU depending on the baseline serum concentration of 25-hydroxyvitamin D). Because the study design, centers, BMD central reading center and the X-ray central reading center were common to both SOTI and TROPOS studies, data were pooled.

Measurements of vertebral body dimensions

Three lateral radiographs of the spine (thoracic and lumbar radiographs and an image of the thoracolumbar junction) were obtained at baseline and annually, according to standardized procedures in SOTI and TROPOS studies. At baseline, anterior-posterior radiographs of the spine were also obtained. All radiographs were assessed at a central facility; central readers were told the time sequence of each radiograph but unaware of the treatment assignment. The semi-quantitative visual assessment of each vertebra from T4 to L4 was performed by the same reader throughout the study, for the diagnosis of vertebral fractures.

A quantitative assessment was performed on all X-rays placed on a digitizing table, using a cursor-like device equipped with fine cross-hairs to allow an exact placement of points. Six-point digitization method was used: with this method, the four corner points of the vertebral body from T4 to L4 are marked, as well an additional point in the middle of the upper and lower endplates. If the outer contours of the endplate were not perfectly superimposed, the middle points were chosen in the center between the upper and the lower contours. This method ignores spurs and osteophytes; when they are present, unaffected levels above and below the affected level were used to guide the point placement. The uncinate processes at the posterior-superior corner of the vertebral body were excluded. Because of the plexiglas viewing area, it was possible to choose points at the intersection between horizontal and vertical lines to best describe the area of the vertebral body. For the whole study, only 2 physicians performed the point placement and quantitative assessment. The inter and intra-observer reproducibility of measurements of vertebral body heights has been tested in 60 patients, using the intraclass correlation coefficient (ICC); ICC was 0.99 for the measures performed on the same X-rays, and 0.97 for long term reproducibility, respectively. In order to check for the absence of drift of the digitizing table during the study, we used a lateral X-ray of a spine phantom. Six indelible points were placed on each vertebra allowing the

measurement of the 3 heights of each of the four vertebrae. Measurements were done weekly, during a period of six months. The mean CV $\pm$ SD of all the measurements (n= 35) was 0.41% $\pm$ 0.06.

From the 6 points used for vertebral body heights measurements, we calculated the vertebrae body perimeter, area and depth. Depth was calculated as the mean of the length of the superior and inferior vertebral endplate. Area has been calculated considering the vertebral body as a rectangle. These parameters were measured on lateral radiographs of spine at baseline and three years. Analysis was not performed in patients with prevalent or incident fracture.

Measurements of BMD

BMD at the lumbar spine and proximal femur was measured by DXA at baseline and at 6-month intervals (using Hologic densitometers). All the scans were analysed centrally, and a quality control of all the devices was conducted throughout the study (14, 15).

Statistical analysis

Data of the first 3 years of SOTI and TROPOS have been studied. The analyses were performed on patients having at least one baseline and one M36 assessable X-rays and

- without prevalent or incident thoracic fractures (N=1080)
- without prevalent or incident lumbar fractures (N=1355)

Baseline characteristics of patients in these subgroups were described and correlation between baseline vertebral body dimensions and baseline body height, weight and age were assessed by Pearson's simple correlation coefficient.

A Student's t-test for paired samples were used to study the 3 year evolution in the placebo group in terms of vertebral body dimensions (depth, area and perimeter) by region and by vertebrae. Correlation between the changes in lumbar vertebral body dimensions and the BMD changes has been tested using a Pearson's simple correlation coefficient. Co-variables (age, lumbar spine BMD, menopause duration, initial vertebral body size, prevalent peripheral fracture) have been introduced in logistic regression models to determine if they had an impact on the vertebral body changes over 3 years. An odd-ratio (OR) >1 means that the increase of the variable tested was associated with an increase of the vertebral body dimensions changes. All calculations were performed on SAS/PC Software version 9.1. For all the analysis, the type I error rate was set at 5%.

Results

A population of 2017 postmenopausal women has at least one baseline and one 3-year assessable X-rays, and is the basis of the study (Figure 1). After exclusion of patients with prevalent and/or incident vertebral fractures, 1080 and 1355 patients data were available for assessment of thoracic and lumbar vertebrae respectively. Baseline characteristics of these populations are in the table 1 and are very similar.

Baseline vertebral body dimensions

Baseline vertebral body dimension values (depth, area, and perimeter) from T4 to L4 are presented in table 2. Vertebral body dimensions continuously increased from T4 to T12 and from L1 to L4. Baseline body height and body weight were significantly correlated with baseline vertebral body dimensions: depth ($r=0.48$ and $r=0.24$, $p\leq 0.0001$; $r=0.47$ and $r=0.29$, $p\leq 0.0001$ at the thoracic and lumbar level, respectively), perimeter ($r=0.54$ and $r=0.21$, $p\leq 0.0001$; $r=0.59$ and $r=0.29$, $p\leq 0.0001$ at the thoracic level and the lumbar level, respectively)

and area ($r=0.57$ and $r=0.22$, $p\leq 0.0001$, $r=0.59$ and $r=0.29$, $p\leq 0.0001$ at the thoracic level and lumbar level, respectively).

Weak correlations were observed between baseline vertebral body dimensions and age at the lumbar level (depth: $r=0.08$, $p=0.003$; perimeter $r=0.07$, $p=0.007$; area $r=0.068$, $p=0.012$) with a trend at the thoracic spine.

Vertebral body dimensions changes over 3 years

Thoracic vertebral depth increased over 3 years by $2.1 \pm 5.5\%$ (i.e. 0.6 ± 1.7 mm) ($p<0.0001$), area by $1.7 \pm 8.3\%$ (i.e. 11.4 ± 64.5 mm²) ($p<0.0001$), perimeter by $1.5 \pm 4.9\%$ (i.e. 1.6 ± 5.6 mm) ($p<0.0001$). Vertebral body dimensions increased as well at the lumbar spine by $1.4 \pm 3.6\%$ (i.e. 0.5 ± 1.4 mm) ($p<0.0001$) for depth, by $1.4 \pm 5.7\%$ (i.e. 15.8 ± 70.6 mm²) ($p<0.0001$) for area, by $0.7 \pm 2.9\%$ (i.e. 0.9 ± 4.1 mm) ($p<0.0001$) for perimeter. A significant increase in vertebral body size was observed for each vertebral level from T5 to L4 for each of these parameters ($p<0.01$) (Fig 2).

The 3-year vertebral body dimensions relative changes were not significantly different in postmenopausal osteoporotic women aged <75 years and ≥ 75 years. The increase in vertebral body dimensions at both the lumbar and thoracic spine was significant whatever baseline Total hip T score. There was no correlation between the changes in lumbar vertebral body dimensions and the BMD changes (data not shown).

Determinants of the vertebral body dimensions

Logistic regression analysis showed that the lumbar vertebral body dimension (depth, area, and perimeter) increases are significantly associated with the initial vertebral body size: depth (OR=1.14; IC 95% 1.088-1.184, $p<0.0001$), perimeter (OR=1.03; IC 95% 1.017-1.045, $p<0.0001$) and area (OR=1.00; IC 95% 1.001-1.003, $p<0.0001$) and are not significantly

associated with the age, the lumbar spine BMD and the duration of menopause. Similarly, thoracic vertebral body dimension increases are significantly associated with the initial vertebral body size: depth (OR=1.27; IC 95% 1.19-1.35, $p<0.0001$), perimeter (OR=1.07; IC 95% 1.048-1.090, $p<0.0001$) and area (OR=1.01; IC 95% 1.003-1.006, $p<0.0001$) and are not associated with the age, the lumbar spine BMD and the duration of menopause, except for the 3-year changes of vertebral body depth which are correlated to the baseline lumbar BMD (OR= 3.14; IC 95% 1.23-8.03, $p=0.017$).

Discussion

This prospective study shows that vertebral body dimensions increase over 3 years in untreated postmenopausal women with osteoporosis. This increase is observed for each vertebra, from T5 to T12 and from L1 to L4.

This study is the first prospective study confirming previous cross-sectional data and extending their results to the whole spine. In a study of 327 men and 686 women (age 18-92 years), Duan et al showed, using posterior-anterior and lateral DXA scans that the CSA of the third lumbar vertebrae increases over life, by 9.7% in men and 3.3% in women (13). Riggs et al showed that bone area of the third lumbar vertebrae measured by QCT increased over life (from 20 to 90 years) by 7-15% (10). An increase of L3 dimensions has been shown, using DXA, in 720 men followed up for to 90 months: the CSA increased over the follow-up period by 0.17%/year (12).

Bone size increases with ageing due to periosteal apposition or expansion (3, 4, 8). Periosteal apposition consists in forming new bone tissue on the external bone surface, increasing bone width and total CSA (3-4). The term “periosteal apposition” refers to the cellular process whereas the term “periosteal expansion” refers to the increase in bone width and in CSA. The periosteal expansion has been well studied for tubular bones. It explains the increase in total

CSA and in total marrow area by 7-15% at femoral neck, distal radius and tibia in populations with large age ranges (from 20 to 90 years), (10). These results were confirmed by longitudinal studies. Ahlborg and al, reported in 108 women followed after menopause for a mean period of 15 years an increase in the periosteal diameter (+0.7(0.3%)/year and in the medullary bone diameter (+1.1(0.9) %/year of the distal radius with a significant association between the extent of endocortical resorption and periosteal expansion (11). The women in the highest quartile of medullary expansion had more loss of BMD and greater periosteal apposition than women in the lowest quartile (11). Contrasting with these results, Szulc et al showed in the OFELY study conducted in 821 women (aged 30-89 years) and followed for 7.1 (± 2.5 years) that periosteal expansion assessed at the radius by DXA does not increase after menopause to compensate the bone loss, concluding that the bone fragility of osteoporosis is a consequence of reduced periosteal bone formation and increased endocortical resorption (16).

Less data are available at the spine. Resistance of vertebra to trauma is provided by a bone structure that integrates the cortical shell with trabecular bone. Cortical shell thickness measured by histomorphometry decreases slightly with age (17) and anterior-posterior differences in this change have been shown (18). Studies underlined the importance of the cortical shell in the vertebral bone strength, explaining 45% of the strength at the midtransverse section and 15% close to the endplates, although cortex and trabeculae are inextricably linked (19-21).

It has been suggested that a periosteal expansion can occur in vertebral bodies (10, 12, 13, 22). In a cross-sectional study conducted in 1013 subjects, estimating that the increase in volume of the vertebral body is caused only by periosteal expansion, Duan et al, calculated that in women the periosteal expansion results in an absolute gain of 1.2g of bone mineral (22). However, there is no study that measures directly by non invasive imaging technique the

vertebral periosteal expansion , mainly for technical reasons, as the cortical shell is very thin (18).

Periosteal apposition on peripheral bones may vary by age, sex, years since menopause and region of skeleton studied (23-28). Greater periosteal expansion in men than in women that can contribute to a lesser risk of fracture has been reported in several cross-sectional and longitudinal studies (22, 23, 26, 27), but not confirmed by others (10, 28). Whether periosteal apposition is greater in males than in females may be related to the differences in the initial bone size. There is no prospective study of the determinants of vertebral body size changes. In our study, the increase in vertebral body dimensions is strongly correlated to the initial bone size. Thus, we hypothesize that more periosteal apposition is needed to maintain bending strength in bigger bones (23, 24). Previous studies showed a worsening pattern of hip structural geometry and unfavourable structural features with increasing age (29); we did not observe an effect of age on changes in vertebral dimensions. However, the details of the magnitude of changes in periosteal apposition during ageing and the study of its determinants are limited by duration of follow-up and dimensions of the compartment to be measured.

For tubular bones, the significant increase in bone size has biomechanical consequences, confirmed in vivo. A cross sectional study using pQCT at the tibia which showed that the total CSA of the bone become progressively wider with age, but the magnitude of the age-associated increment is significantly higher in men than in women (27). In ageing men, the minimum moment of inertia, a parameter which estimates bone mechanical resistance to bending, remains almost stable with age. In women, there is a less pronounced increase in size, resulting in a progressive decrease in the minimum moment of inertia. Such data are not available at the spine, precluding conclusions on biomechanical consequences of the increase in vertebral body size were measured.

Our study has strengths and limitations. This is the first prospective study using direct measurements on X-rays and evaluating all the vertebrae from T4 to L4. The radiographic method of measurement avoided measuring vertebral degenerative changes. These data were obtained in postmenopausal osteoporotic women without fractures and therefore, we do not know if the presence of prevalent vertebral fractures modifies the results, or if the changes are different in patients with incident fractures.

Taking into account these strengths and limits, this prospective study demonstrates that vertebral body dimensions of postmenopausal osteoporotic women increases over 3 years.

References

1. Nieves JW, Formica C, Rufing J, et al. Males have larger skeletal size and bone mass than females, despite comparable body size. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 529-35.
2. Rivadeneira F, Zillikens MC, De Laet CE, et al. Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1781-90.
3. Seeman E. The periostum-a surface for all seasons. *Osteoporos Int* 2007; 18: 123-28.
4. Seeman E. Periosteal bone formation-a neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med*. 2003; 349: 320-3.
5. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002; 359: 1841-50.
6. Kontulainen S, Sievänen H, Kannus P, Pasanen M, Vuori I. Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimated strength of humerus and radius of female racquet-sports players: a peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls. *J Bone Miner Res* 2002;17: 2281-9.
7. Ducher G, Daly R, Bass S. The Effects of Repetitive Loading on Bone Mass and Geometry in Young Male Tennis Players: a Quantitative Study Using Magnetic Resonance Imaging. *J Bone Miner Res*. 2009 (in press).
8. Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, et al. Aging bone in men and women: beyond changes in bone mineral density. *Osteoporos Int* 2003;14:531-8.
9. Marshall LM, Lang TF, Lambert LC, Zmuda JM, Ensrud KE, Orwoll E. Dimensions and volumetric BMD of the proximal femur and their relation to age among older US men. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1197-1206.
10. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Min Res* 2004; 19: 1945-54.

11. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 2003; 349: 327-34.
12. Szulc P, Delmas PD. Bone loss in elderly men: increased endosteal bone loss and stable periosteal apposition. The prospective MINOS study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 495-503.
13. Duan Y, Seeman E, Turner CH. The biomechanical basis of vertebral body fragility in men and women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2276-83.
14. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis *N Engl J Med* 2004; 351:459-68.
15. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2816-22.
16. Szulc P, Seeman E, Duboeuf F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Bone fragility: failure of periosteal apposition to compensate for increased endocortical resorption in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1856-63.
17. Silva MJ, Keaveny TM, Hayes WC. Load sharing between the shell and centrum in the lumbar vertebral body. *Spine* 1997; 22: 140-50.
18. Fazzalari NL, Parkinson IH, Fogg QA, Sutton-Smith P. Antero-postero differences in cortical thickness and cortical porosity of T12 to L5 vertebral bodies. *Joint Bone Spine* 2006;73:293-7.
19. Andresen R, Werner HJ, Schober HC. Contribution of the cortical shell of vertebrae to mechanical behaviour of the lumbar vertebrae with implications for predicting fracture risk. *Br J Radiol* 1998; 71: 759-65.
20. Eswaran SK, Gupta A, Adams MF, Keaveny TM. Cortical and trabecular load sharing in the human vertebral body. *J Bone Miner Res* 2006; 21:307-14.

21. Eastell R, Mosekilde L, Hodgson SF, Riggs BL. Proportion of human vertebral body bone that is cancellous. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 1237-41.
22. Duan Y, Turner CH, Kim BT, Seeman E. Sexual dimorphism in vertebral fragility is more the result of gender differences in age-related bone gain than bone loss. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2267-75.
23. Duan Y, Beck TJ, Wang XF, Seeman E. Structural and biomechanical basis of sexual dimorphism in femoral neck fragility has its origins in growth and aging. *J Bone Miner Res* 2003; 17: 1766-74.
24. Lazenby RA. Continuing periosteal apposition I: documentation, hypotheses, and interpretation. *Am J Phys Anthropol* 1990; 82: 451-472.
25. Lazenby RA. Continuing periosteal apposition II: documentation, hypotheses, and interpretation. *Am J Phys Anthropol* 1990; 82: 478-484.
26. Orwoll ES. Toward an expanded understanding of the role of the periosteum in skeletal health. *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 949-54.
27. Russo CR, Lauretani F, Seeman E, Bartali B, Bandinelli S, Di LOrio A et al. Structural adaptations to bone loss in aging men and women. *Bone* 2006; 38: 112-8.
28. Kaptoge S, Dalzell N, Loveridge N, Beck TJ, Khaw KT, Reeve J. Effects of gender, anthropometric variables and aging on the evolution of hip strength in men and women aged over 65. *Bone* 2003; 32: 561-70.
29. Yates LB, Karasik D, Beck TJ, Cupples LA, Kiel DP. Hip structural geometry in old and old-old age: similarities and differences between men and women. *Bone* 2007; 41:722-32.

Table n°1: Baseline characteristics of the patients

N	Population studied for the thoracic level n=1080	Population studied for the lumbar level N=1355	Total N = 2017
Age (years)	74.0±5.3	73.7±5.7	73.4±6.1
Years since menopause	25.6±7.5	25.5±7.8	25.3±8.0
Body mass index (BMI, kg/m ²)	25.5±4.0	25.6±4.0	25.6±4.0
Height (cm)	155.3±6.1	155.2±6.1	154.8±6.3
Weight (kg)	61.4±9.7	61.5±9.8	61.4±9.9
Lumbar spine T score	-2.8±1.5	-2.9±1.5	-3.1±1.5
Femoral neck T score	-2.9±0.6	-2.9±0.6	-3.0±0.7

Data are mean ± SD.

Table n°2: Baseline values of vertebral body dimensions for thoracic and lumbar level

	Depth (mm)		Perimeter (mm)		Area (mm ²)	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD
Thoracic level n=1080	31.23	2.28	111.87	6.93	767,49	92.22
T4	25.98	2.00	95.37	6.19	554.29	71.69
T5	27.41	2.08	99.47	6.49	602.28	77.48
T6	28.94	2.24	103.45	6.68	650.98	82.17
T7	30.46	2.45	107.28	6.95	696.66	88.29
T8	31.76	2.65	110.84	7.22	741.34	93.65
T9	32.78	2.72	114.67	7.47	796.18	101.45
T10	33.63	2.74	119.71	7.81	871.78	111.99
T11	34.54	2.78	125.00	8.14	951.14	122.34
T12	35.39	2.80	131.09	8.64	1050.84	137.47
Lumbar level n= 1355	38.12	2.81	142.58	8.39	1241.07	142.17
L1	36.77	2.84	137.48	8.53	1155.00	141.32
L2	38.00	2.97	142.61	8.72	1233.56	148.63
L3	38.84	3.03	145.50	8.87	1289.40	153.88
L4	38.70	2.97	144.20	8.62	1284.29	150.27

Figure n°1: Flow-chart of the study

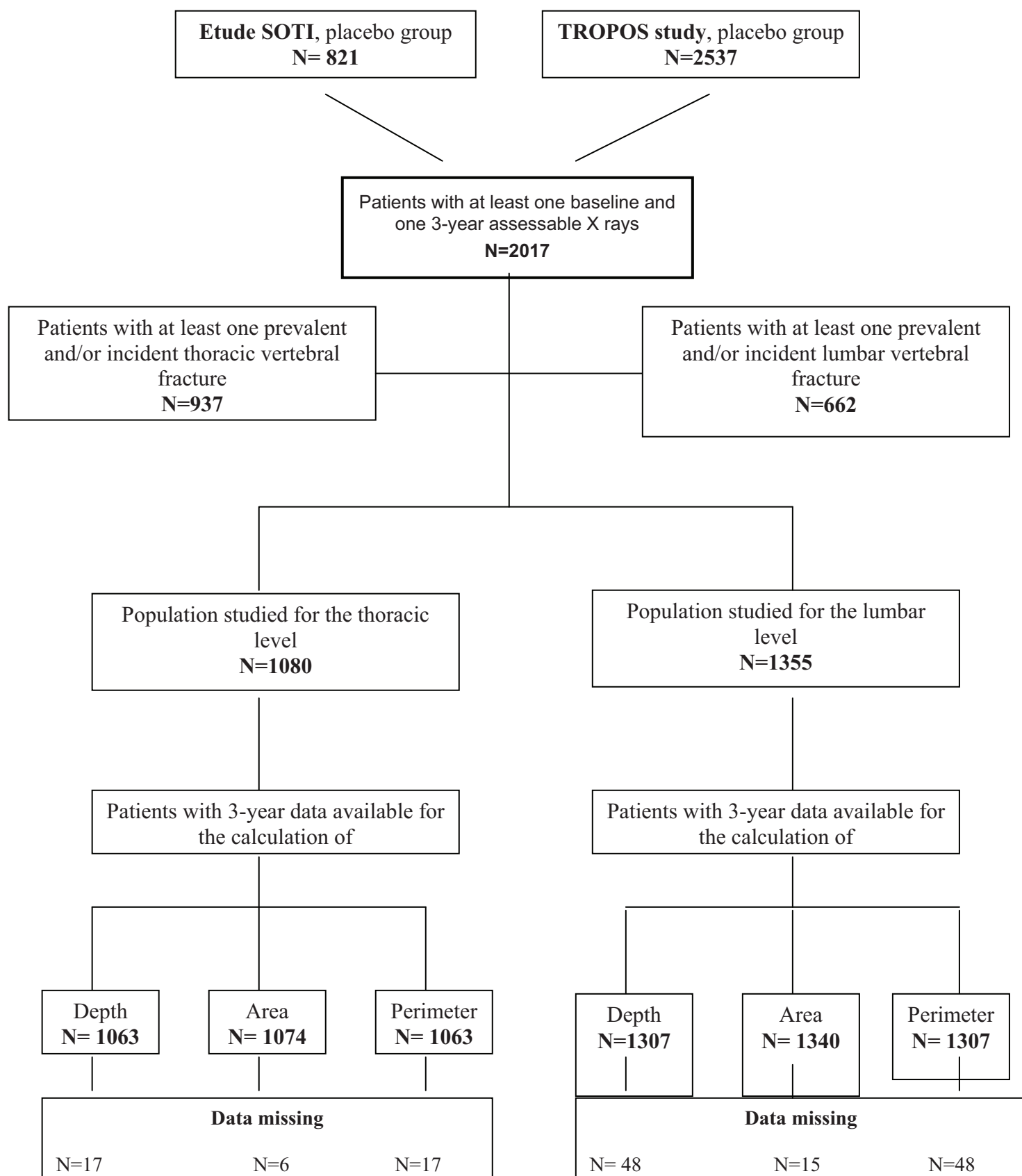
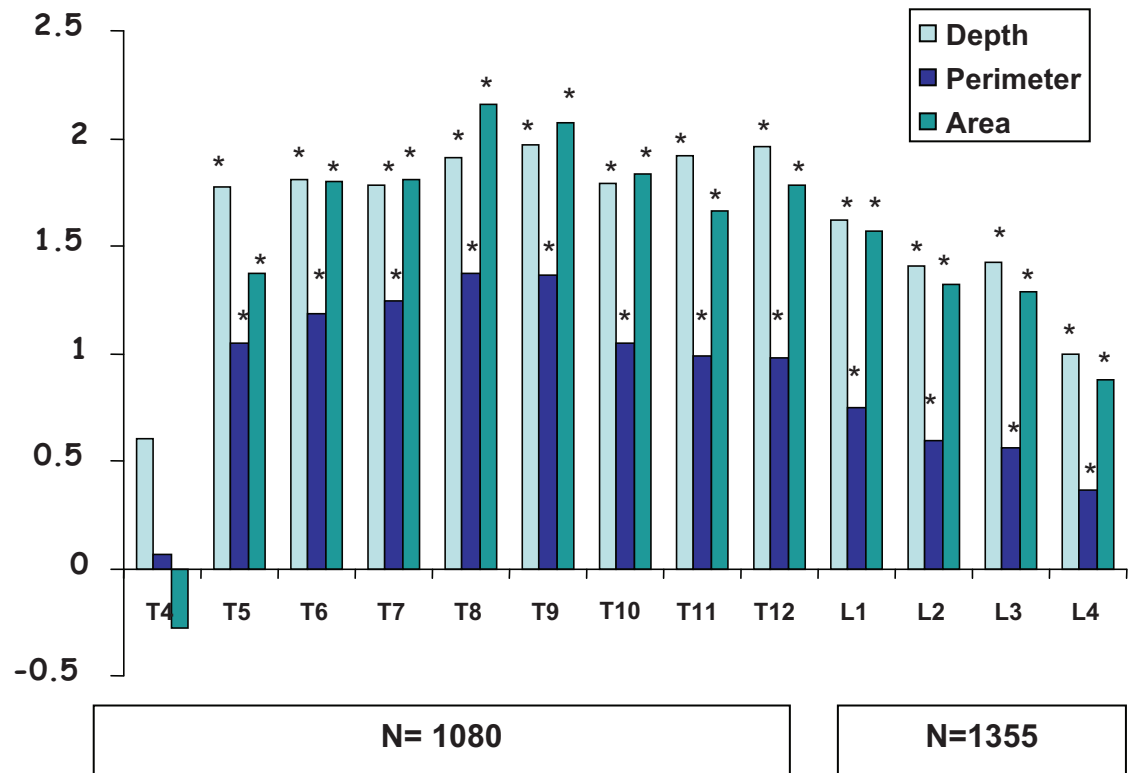


Figure n°2: 3-year relative changes in vertebral body dimensions

3-year changes in vertebral
body dimensions (%)



* $p \leq 0.05$

Annexe n°3 : article accepté dans la revue J Bone Miner Res

Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Said-Nahal R, Briot K, Benhamou CL. Prospective Assessment of Thoracic Kyphosis in Postmenopausal Women with Osteoporosis. J Bone Miner Res. 2009 Jul 13 (in press).

Revised Manuscript

**PROSPECTIVE ASSESSMENT OF THORACIC KYPHOSIS IN
POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS**

Christian Roux¹, Jacques Fechtenbaum¹, Sami Kolta¹, Roula Said-Nahal¹, Karine Briot¹, Claude-Laurent Benhamou²

¹ Paris-Descartes University, Cochin Hospital, Rheumatology Department, Paris, France.

² INSERM U 658, Orleans, France.

Key words : Thoracic kyphosis; postmenopausal osteoporosis; vertebral fracture risk; quality of life; strontium ranelate

ABSTRACT

To assess quantitatively the thoracic kyphosis, its influence on incident fractures and quality of life over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis, and the effect of strontium ranelate on thoracic kyphosis progression.

This study was performed on women with postmenopausal osteoporosis from SOTI and TROPOS studies. Vertebral fractures were assessed on lateral thoracic radiographs performed at baseline and at 3 years according to standardized procedure. Kyphosis index (KI, %), was defined as the percentage ratio between the maximum depth of thoracic curvature and the height measured from T4 to T12 vertebrae.

Baseline characteristics of the 3218 patients (1594 strontium ranelate; 1624 placebo) were: mean age 73.3 years, spine BMD T score (L2-L4): -3.1; femoral neck T score: -3.0; KI: 25.4%. In the placebo group, patients with baseline highest KI experienced significantly more vertebral fractures compared to those with medium KI (RR = 1.53 (95%CI 1.19; 1.96) $p < 0.001$) or lowest KI (RR= 1.70 (95%CI 1.32; 2.21) $p < 0.001$), even after adjusting on presence of prevalent fractures, age, BMI and BMD. There was no difference in the risk of non-vertebral fractures according to baseline KI. 3-year changes in quality of life physical scores reflected significantly better status for patients in the lowest tertile of KI as compared to those in the highest at baseline. Over 3 years, the KI increased for all patients indicating worsening of thoracic kyphosis, whatever the presence of prevalent or incident vertebral fractures. This KI progression was lower in the strontium ranelate group compared to placebo.

Thoracic kyphosis is a risk factor for vertebral fractures over 3 years, and influences physical capacities changes, in postmenopausal women with osteoporosis. The thoracic kyphosis progression over 3 years is lower in a sub group of strontium ranelate treated patients as compared to placebo.

INTRODUCTION

Exaggerated thoracic kyphosis, ie a forward curvature of the thoracic spine, is a frequent feature in the elderly, and in postmenopausal women with osteoporosis. An increase in thoracic kyphosis has been associated with height loss, upper and middle back pain, decreased physical function (1, 2) increased body sway and risk of falls (3), impairments in pulmonary function (4), esophageal hiatal hernia (5), and an increased risk of mortality in older women (6, 7, 8). Limited prospective data exist on the natural history of thoracic kyphosis in the elderly (9).

Thoracic kyphosis can be caused by vertebral fractures, frequent at the mid-thoracic spine (10) and characterized by a decrease in vertebral height predominant on the middle and anterior parts of vertebral bodies (11). However, at least one-half of patients having hyperkyphosis with clinical complications don't have vertebral fractures (7, 10, 12, 13), and the exaggerated curvature is also related to degenerative changes of the spine, including intervertebral disc space narrowing, deformities of the anterior part of the vertebrae, and reduced spinal muscles strength (3, 10). Whether or not patients have prevalent vertebral fractures, hyperkyphosis has been shown to be a risk factor of sustaining fractures (14). Therefore, thoracic kyphosis deserves clinical attention. Several treatments have shown an efficacy in decreasing the risk of vertebral fractures in patients with osteoporosis, but their effect on spinal curvatures including kyphosis has not been assessed.

The aims of this study were to assess prospectively, in postmenopausal women with osteoporosis : 1 – the predictive value of baseline hyperkyphosis on the risk of subsequent fractures, 2 – the 3-year change of thoracic kyphosis, 3 – the effect of strontium ranelate on this change.

MATERIALS AND METHOD

Study subjects

Data from SOTI (15) and TROPOS (16) were used for this current study. These randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials have been presented in details previously (15, 16). In SOTI, 1649 patients were enrolled (50 years old or more and postmenopausal for at least 5 years, at least one vertebral fracture confirmed by spinal X-rays, and lumbar spine bone mineral density (BMD) of 0,840 g/cm² or less). In TROPOS, 5091 patients were enrolled (≥ 74 years of age ,or

between 70 and 74 years with one additional fracture risk factor, postmenopausal for at least 5 years, and femoral neck BMD $\leq 0.600 \text{ g/cm}^2$ (Hologic devices)). As study design, centers, BMD and X-ray central reading centers were common to both studies, the data were pooled. Throughout both studies, subjects received daily calcium supplements and vitamin D according to their needs. They were randomly assigned to receive 2g/day of strontium ranelate or placebo.

Assessment of outcomes

The assessment of vertebral fractures and BMD was similar in both studies. Three lateral radiographs of the spine (thoracic and lumbar radiographs and an image of the thoracolumbar junction) were obtained with subjects in the left lateral decubitus position, at baseline and annually over 3 years, according to standardized procedures of acquisition. All radiographs were assessed at a central facility; central readers were blinded to the treatment assignment. The semiquantitative visual assessment of each vertebra, was performed by the same reader throughout the study, using a grading scale from 0 to 3 (17). A new vertebral fracture was defined as a change in the score of a vertebra from grade 0 at baseline to a subsequent grade of 1 or more. The deformities of non-osteoporotic origin were not graded.

A quantitative assessment was performed on all X-rays placed on a digitizing table, using a cursor-like device equipped with fine cross-hairs to allow an exact placement of points. Because of the plexiglass viewing area, it was possible to choose points at the intersection between horizontal and vertical lines to best describe the area of the vertebral body. Six-point digitization method was used: the four corner points of the vertebral body from T4 to L4 were marked, as well as an additional point in the middle of the upper and lower endplates (18). In case the outer contours of the endplate were not perfectly superimposed, the middle points were chosen in the center between the upper and the lower contours. The method ignores spurs and osteophytes; when present, unaffected levels above and below the affected level were used to guide the point placement. The uncinat processes at the postero superior corner of the vertebral body were excluded.

All these measurements were performed at the time of reception of X-rays in the central facility, and the coordinates of the points stored in the database. After the end of the studies, we used these points to calculate a kyphosis index as the ratio $[\text{BD}/\text{AC} \times 100]$ (fig 1), AC being a line going from the anterior superior edge of T4 (A)

to the anterior inferior edge of T12 (C), and BD being a perpendicular line from the furthest superior or inferior posterior point of T7, T8 or T9 vertebrae to the line AC. We calculated the length of AC using the coordinates of the points A and C. We then calculated the area of the triangle ABC from the lengths of its 3 sides. The value of BD was calculated as the height of the triangle ABC. The KI was used to assess thoracic kyphosis at baseline and at the end of follow-up (3 years). The higher the KI value, the worse the thoracic kyphosis. KI was not available when either A, B or C coordinates were lacking because of poor legibility. The reproducibility of KI was calculated using intra class correlation coefficient from the data of baseline X-rays of 22 patients. Intra and inter-reader reproducibilities were 0.996 (CI 95%, 0.990-0.998) and 0.989 (CI 95%, 0.956-0.996) respectively.

BMD at lumbar spine and proximal femur sites was measured by DXA at baseline and at 6-month intervals (Hologic densitometers). All the scans were analyzed centrally, and a quality control of all the devices was conducted throughout the study. For patient diagnostic categorization, baseline lumbar spine and femoral neck BMD T-scores were used (calculated using reference database from D.O. Slosman, Geneva, Switzerland).

An assessment of quality of life was performed for all patients with the SF-36® generic questionnaire [19] using physical and psychological scores.

STATISTICAL ANALYSIS

Data of the first 3 years of SOTI and TROPOS have been studied. The flow chart of patients is shown in figure 2.

1 – KI and risk of fractures:

The predictive value of baseline KI on fracture risk over 3 years was assessed on a subpopulation of 1624 patients of the placebo group having a baseline value for KI (fig 2). Three groups were defined using the tertiles of the distribution of KI. Baseline characteristics of patients in these subgroups were described and compared using Chi2 tests or analysis of variance according to the nature of the criteria. The incidence of patients experiencing a first new vertebral fracture was estimated according to Kaplan-Meier method. A Cox regression model was used to estimate the relative risk (and its 95% confidence interval) of new fracture, in subjects

in the highest tertile of KI at baseline as compared to those in the medium tertile and then to those in the lowest tertile. To assess the predictive value of the KI whatever the presence of prevalent vertebral fractures, the same analysis was performed adjusting on this latter covariate. The impact of the KI on the occurrence of fractures was also assessed after adjustment on potential risk factors (age, BMI, baseline lumbar BMD, presence of prevalent vertebral fractures) in the Cox models. The same analysis was also performed on non-vertebral fractures.

2 – KI and quality of life:

The predictive value of KI on quality of life over 3 years was studied in a subpopulation of 1228 patients (among the 1624 having non missing KI at baseline) having completed the SF36 questionnaire at baseline and M36. The changes in quality of life in subjects in the highest tertile of KI were compared to those in the medium tertile and in the lowest tertile using generalized linear models adjusted on the quality of life scale baseline value.

3 – 3-year changes of KI:

The assessment of the relative change in KI over 3 years was performed in a subpopulation of 2019 patients (out of 4055) having non-missing baseline and M36 values for KI (fig 2), and, in a second step, in a group of patients with no prevalent or incident thoracic fracture (N=1193, out of the 2019 patients mentioned above). Baseline characteristics (age, BMI, lumbar spine T score, prevalence of vertebral fractures, KI) was similar in patients excluded for the 3-year changes analysis, as in studied patients (data not shown). A Student's t-test was used to compare the relative changes in KI over 3 years in placebo and strontium ranelate groups. In each treatment group, the baseline KI value was compared to the M36 value using a paired Student's t-test. Similar analyses were performed in order to compare the sum of anterior heights of thoracic vertebrae between groups of KI.

RESULTS

1) KI and risk of fractures:

A population of 1624 patients had an assessable KI at baseline (figure 2). The characteristics of these 1624 patients were not different from those of the initial group (table 1). The population was divided in three subgroups according to the KI tertiles (tertile 1: baseline KI $\leq$ 22.83; tertile 2: KI $>$ 22.83 and $\leq$ 27.16; tertile 3: baseline KI $>$ 27.16). Baseline characteristics of the patients according to baseline KI are shown in table 1.

In the highest tertile, patients were older and T-scores were lower ($p < 0.0001$). The number of prevalent vertebral (whole spine) or thoracic vertebral fractures was significantly different between tertiles. Patients in the lowest KI tertile had less prevalent fractures than patients in the highest KI tertile, where the number of patients with 2 or more prevalent vertebral fractures was the highest (table 1). On average, half of the patients had no prevalent vertebral fracture at baseline, even in the highest tertile of KI. Moreover, in this sub group, 52.9% of patients did not have thoracic vertebral fractures.

Patients with the highest KI experienced significantly more new vertebral fractures over the 3-year study period (incidence 27.36%) compared to those in the medium tertile (fracture incidence 19.07%; RR = 1.5 (95%CI[1.19;1.96], $p < 0.001$), or to those in the lowest tertile (incidence 17.31%; RR = 1.70 (95%CI[1.32;2.21], $p < 0.001$). When adjusting on the presence of prevalent fractures, the difference in vertebral fracture occurrence between patients in the highest KI remained statistically significant compared to those in the medium (RR = 1.43 (95%CI[1.11;1.84], $p = 0.005$), or in the lowest tertile (RR = 1.58 (95%CI[1.22;2.05], $p < 0.001$)). A further adjustment on additional risk factors (age, BMI, baseline lumbar BMD, presence of prevalent vertebral fractures) led to similar results (table 2). There was no effect of baseline KI values on the risk of non-vertebral fractures (data not shown).

2) KI and quality of life:

There was no relationship between baseline KI and baseline values of SF 36 scores. A significant difference was found for changes over 3 years in the physical dimensions for SF 36 questionnaires in patients according to their baseline KI value. The 3-year change difference between the highest tertile of KI and 2 other tertiles

was -0.96 ± 0.56 ($p=0.08$), and the difference between the highest and the lowest tertiles was -1.36 ± 0.56 ($p=0.015$). There was no difference in the psychological scores changes according to baseline KI.

3) 3-years changes of KI:

Data were obtained in 2019 patients having KI data at both baseline and M36 evaluations (fig 2). Characteristics of these patients are in table 3; they were not different as those of the initial group.

Over 3 years, there was a significant increase in KI for postmenopausal patients in the placebo group: $+4.70 \pm 7.32\%$ ($p < 0.001$ versus baseline) (fig.3). Strontium ranelate limited the progression of KI ($+3.71 \pm 7.69\%$, $p < 0.001$ vs. baseline) by comparison with placebo ($p=0.003$) (fig.3).

The same calculations were repeated after exclusion of patients having either prevalent or incident thoracic vertebral fractures, leading to 1193 patients included in this analysis (fig 2). The increase in KI was lower ($p < 0.001$) in the strontium ranelate groups by comparison with placebo ($+2.72 \pm 7.17\%$ and $+4.34 \pm 6.54\%$ respectively, both $p < 0.001$ as compared to baseline values). In these patients without vertebral fractures we assessed the sum of anterior heights of thoracic vertebrae (T4 to T12) at baseline and at the end of 3 year-follow-up using the quantitative assessment database. There was no difference in baseline values and changes of the heights (-3.79 ± 8.44 and -4.01 ± 8.11 mm in the placebo group and strontium group respectively) indicating that anterior heights of vertebral bodies changes do not explain this difference in KI changes.

DISCUSSION

This study shows that thoracic kyphosis is a determinant of incident vertebral fractures and deterioration of physical capacities in postmenopausal osteoporotic women. Moreover this prospective study suggests that there is a worsening of the kyphosis in this population over 3 years.

Previous data on thoracic kyphosis have been obtained with clinical measurements such as the distance from the occiput to the table in patients unable to lie flat without neck hyperextension (14), or in patients in the upright position, using

a ruler pressed against their back (20, 21). Our study is the first using prospective radiological assessment of KI. It confirms that hyperkyphosis is a risk factor for vertebral fractures in patients with post menopausal osteoporosis. In the Rancho Bernardo study, conducted in community-dwelling women, older women with hyperkyphosis had a 1.7 fold increased risk of having a future fracture (14), which is in line with the risk calculated, while with a different kyphosis assessment method, in our population for women in the highest tertile. Actually, as the kyphosis increases, the pressure on anterior parts of the vertebral bodies is increasing, increasing then the probability of a fracture occurrence. However, our result is still significant after adjustment on prevalent vertebral fractures, age, BMI and BMD, confirming data shown previously (14). This indicates that both osseous and non-osseous parameters must be assessed to interpret appropriately cross sectional and prospective KI results.

Limited data exist on the natural history of thoracic kyphosis in the elderly (9, 10). In cross sectional studies, the increase in kyphosis angle can be assessed in every decade (12). Our prospective data show that changes in thoracic spine curvature can occur in the short-term, ie over 3 years, in osteoporotic elderly women. This worsening is slight but it has been shown that small increments of kyphosis have strong clinical implications (14).

From our data, kyphosis index increases over 3 years in osteoporotic postmenopausal women without prevalent and incident vertebral fractures. This may be related to the wedging of the vertebrae. This deformity may be of osteoporotic origin, responsible for a progressive vertebral deformity. However, our methodology took care to qualify appropriately any vertebral deformity (11). The fracture assessment was conducted using standardized procedures of acquisition, in the context of a clinical trial, and the centralized reading of X-rays was performed by a single experienced investigator, throughout the study, including comparison with patient's previous X-rays. Before diagnosis of fracture, a non-osteoporotic origin was considered for each deformity. Attention was paid on osteoporotic depressions of the central end plates of the vertebrae as osteoarthritic changes occur only on the anterior part of the vertebrae (22, 23, 24). The interpretation of isolated short anterior vertebral heights at the mid-thoracic spine took into account degenerative changes of adjacent discs, and the presence of deformities of similar appearances on contiguous vertebrae, both signs being more in favor of a non-osteoporotic origin of the

deformity. Thus deformities of osteoporotic origin cannot explain all the results of KI changes. Degeneration of the inter-vertebral discs occurs mainly in the anterior fibers of the annulus fibrosus, and decrease in anterior parts of the discs is a common feature in the elderly. Interestingly, there was a difference in KI changes in patients receiving placebo or strontium ranelate. This observation has been made also in patients without any prevalent or incident vertebral fractures. Moreover, using morphometric data, we checked that the mean sum of thoracic vertebrae anterior heights at baseline and their changes over the study were similar in both treatment groups. Strontium ranelate, besides its anti-fracture efficacy, has been associated with demonstrated clinical benefits on back pain and quality of life (25). Strontium ranelate, and alendronate as well, have shown to be associated with less lumbar disc space narrowing (26-27), suggesting that these anti osteoporotic treatments can alter the pathologic process of osteoarthritis. Whether or not this effect could have an implication on thoracic kyphosis warrants further studies. Kyphosis changes can be related to the reduced thoracic extensor muscular strength, as shown in the elderly, and in osteoporotic women (3, 10, 28). Because X-rays were performed in lying position, we cannot assess the role of decreased muscle strength in the spine curvature.

Our results show that KI has an impact on changes of physical dimensions of quality of life in osteoporotic postmenopausal women. Controversies raised in the literature on the relationship between thoracic kyphosis and quality of life. Ettinger (20) stated that kyphosis does not cause substantial disability in older women; Martin (29) found that kyphosis is associated with increased physical difficulty in daily life activities. In a cross sectional study conducted in the elderly, women with greater degrees of kyphosis were only slightly more likely to report back-related disability (2). Differences in results may be explained by differences in studied population, location of fractures and means of kyphosis assessment. Moreover, the link between symptoms and anatomical lesions is not easy to be established in a cross sectional assessment, as symptoms are mainly related to structural changes (ie incident vertebral fracture or disc narrowing). Indeed, we did not find any difference in quality of life parameters at baseline among tertiles of KI, but in contrast, we found a difference between tertiles on changes in these parameters assessed prospectively. No effect of KI was found on psychological dimensions of the quality of life scores. This may be a result of the disease acceptance by patients as an inescapable effect

of ageing or to the context of this assessment, as participating to a clinical study may decrease anxiety.

Our study has several limitations. Data were obtained in osteoporotic women, and thus cannot be directly applied to other populations including men. Thoracic kyphosis assessment was indirect using coordinates of points from a database, and not direct measurement on X-rays. Moreover, it is possible that KI changes were underestimated as patients were not in standing position for spine X-ray acquisition, and thus our results can be considered as conservative. Results on strontium ranelate effect were obtained in a post hoc analysis, and other determinants of hyperkyphosis, as muscle strength, were not available.

Our data show that thoracic kyphosis is a risk factor for vertebral fractures, even after adjustment on the main determinants of these fractures. Progression of thoracic kyphosis can be observed over 3 years, and may be decreased by strontium ranelate according to a post-hoc analysis. Thoracic kyphosis deserves clinical attention in an optimal management of postmenopausal women with osteoporosis.

REFERENCES

1. Kado DM, Huang MH, Barrett-Connor E, Greendale GA. Kyphotic posture and poor physical functional ability in older community dwelling men and women: The Rancho Bernardo Study. *J Gerontol Med Sci* 2005; 60: 633-637.
2. Ensrud KE, Black DM, Harris F, Ettinger B, Cummings SR. Correlates of kyphosis in older women. The Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 682-687.
3. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, Larson DR, Kaufman KR. Balance disorder and increased risk of falls in osteoporosis and kyphosis: significance of kyphotic posture and muscle strength. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1004-1010.
4. Harrison RA, Kiminoski K, Vethanayagam D, Majumdar SR. Osteoporosis-related kyphosis and impairments in pulmonary function: a systematic review. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 447-457.
5. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yamada H, Kanzawa M, Yano S, Yamauchi M, Chihara K. The presence and severity of vertebral fractures is associated with the presence of esophageal hiatal hernia in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 331-336.
6. Kado DM, Huang MH, Karlamangla A, Barrett-Connor E, Greendale GA. Hyperkyphotic posture predicts mortality in older community dwelling men and women: a prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 62: 1662-1667.
7. Kado DM, Greendale GA, Lui L, Ensrud KE, Fink HA, Hillier T, Cummings SR. Hyperkyphosis predicts mortality independent of vertebral osteoporosis in older women. *J Bone Miner Res* 2003; 18: S249.

8. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1215-1220.
9. Milne JS, Williamson J. A longitudinal study of kyphosis in older people. *Age Ageing* 1983; 12: 225-233.
10. Bartynski WS, Heller MT, Grahovac SZ, Rothfus WE, Kurs-Lasky M. Severe thoracic kyphosis in the older patient in the absence of vertebral fracture: association of extreme curve with age. *Am J Neuroradiol* 2005; 28: 2077-2085.
11. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1617-1624.
12. Schneider DL, von Mühlen DG, Barrett-Connor E, Sartoris D. Kyphosis does not equal vertebral fractures: the Rancho Bernardo Study. *J Rheumatol* 2004; 31: 747-752.
13. Manns RA, Haddaway MJ, McCall IW, Cassar PV, Davie MW. The relative contribution of disc and vertebral morphometry to the angle of kyphosis in asymptomatic subjects. *Clin Radiol* 1996; 51: 258-262.
14. Huang MH, Barrett-Connor E, Greendale GA, Kado DM. Hyperkyphotic posture and risk of future osteoporotic fractures: The Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 419-423.
15. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Rizzoli R et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-468.

24. Abdul-Hamid Osman A, Bassionni H, Koutri R, Nus J, Geusens P, Dequeker J. Aging of the thoracic spine : distinction between wedging in osteoarthritis and fracture in osteoporosis – a cross sectional and longitudinal study. *Bone* 1994; 15: 437-442.
25. Marquis P, Roux C, de la Loge C, Diaz-Curiel M, Cormier C, Isaia G et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 503-510.
26. Bruyere O, Delferriere D, Roux C, Wark JD, Spector T, Devogelaer JP et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67:335-339.
27. Neogi T, Nevitt MC, Ensrud KE, Bauer D, Felson DT. The effect of alendronate on progression of spinal osteophytes and disc space narrowing. *Ann Rheum Dis* 2008; feb 14.
28. Mika A, Unnithan VB, Mika P. Differences in thoracic kyphosis and in back muscle strength in women with bone loss due to osteoporosis. *Spine* 2005; 30: 241-246.
29. Martin AR, Sornay-Rendu E, Chandler JM, Duboeuf F, Girman CJ, Delmas PD. The impact of osteoporosis on quality of life: the OFELY cohort. *Bone* 2002; 31: 32-36.

TABLE 1: Kyphosis Index and 3-year risk of fracture: baseline characteristics of the patients

	Initial placebo group	KI TERTILES		
		Placebo group with KI assessment at baseline		
N	2017	1 (KI<or=22.83) 543	2 (22.83 < KI < or = 27.16) 540	3 (KI > 27.16) 541
Age (years)	73.4±5.1	72.1±6.0	73.2±6.2	74.3±5.7
Body mass index (BMI, kg/m ²)	25.6±4.0	25.6±3.7	25.6±4.0	25.5±4.0
Lumbar spine T score	-3.1±1.5	-2.8±1.6	-3.1±1.4	-3.4±1.4
Femoral neck T score	-3.0±0.7	-2.9±0.7	-3.0±0.6	-3.1±0.6
Prevalent vertebral fractures (%)				
0 fracture	1025 (50.8)	294 (54.2)	290 (53.7)	245 (45.3)
1 fracture	462 (22.9)	124 (22.8)	135 (25.0)	123 (22.7)
≥ 2 fractures	530 (26.3)	125 (23.0)	115 (21.3)	173 (32.0)
Prevalent thoracic vertebral fractures (%)				
0 fracture	1266 (62.8)	387 (71.3)	354 (65.5)	286 (52.9)
1 fracture	412 (20.4)	104 (19.1)	116 (21.5)	118 (21.8)
≥ 2 fractures	339 (16.8)	52 (9.6)	70 (13.0)	137 (25.3)
Baseline kyphotic index	25.4±5.3	20.0±2.1	24.9±1.2	31.3±3.7
Quality of life parameters SF36				
- Physical score	39.3±10.3	39.2±10.0	40.5±10.6	39.0±10.3
- Psychological score	47.2±11.4	45.9±11.2	47.7±11.1	47.7±11.7

TABLE 2: Relative risks of subsequent vertebral fractures in post menopausal women with osteoporosis, according to tertiles of baseline kyphosis index

TERTILES	Unadjusted	Adjusted*	Adjusted**
HIGH-LOW	1.70 (1.32-2.21) p<0.001	1.58 (1.22-2.05) p<0.001	1.42 (1.08-1.86) p<0.011
HIGH-MEDIUM	1.50 (1.19-1.96) p<0.001	1.43 (1.11-1.84) p=0.005	1.30 (1.00-1.68) p = 0.045

*prevalent vert fractures

**prevalent vert fractures, age, BMI, spine BMD

TABLE 3: 3-year changes of kyphosis Index: baseline characteristics of the patients

N	Placebo 981	Strontium ranelate 1038	Initial population 4055
Age (years)	72.7±6.0	73.4±5.9	73.5±6.1
Body mass Index (BMI, kg/m ²)	25.2±3.6	25.5±4.0	25.7±4.0
Lumbar spine T score	-3.1±1.4	-3.1±1.5	-3.1±1.5
Femoral neck T score	-3.0±0.7	-3.0±0.6	-3.0±0.6
Prevalent vertebral fractures (%)	461 (47.0)	487 (46.9)	1967 (48.5)
Prevalent thoracic vertebral fractures (%)	342 (34.9)	362 (34.9)	1500 (37.0)
Prevalent lumbar fractures (%)	262 (26.7)	287 (27.7)	1150 (28.4)

Figures for revision

[Click here to download Figures for revision: Figures Article Kyphosis_C. Roux et al.ppt](#)

Figure 1 : Kyphosis index (defined as BD/AC ratio)



Figure 2 : Flow chart

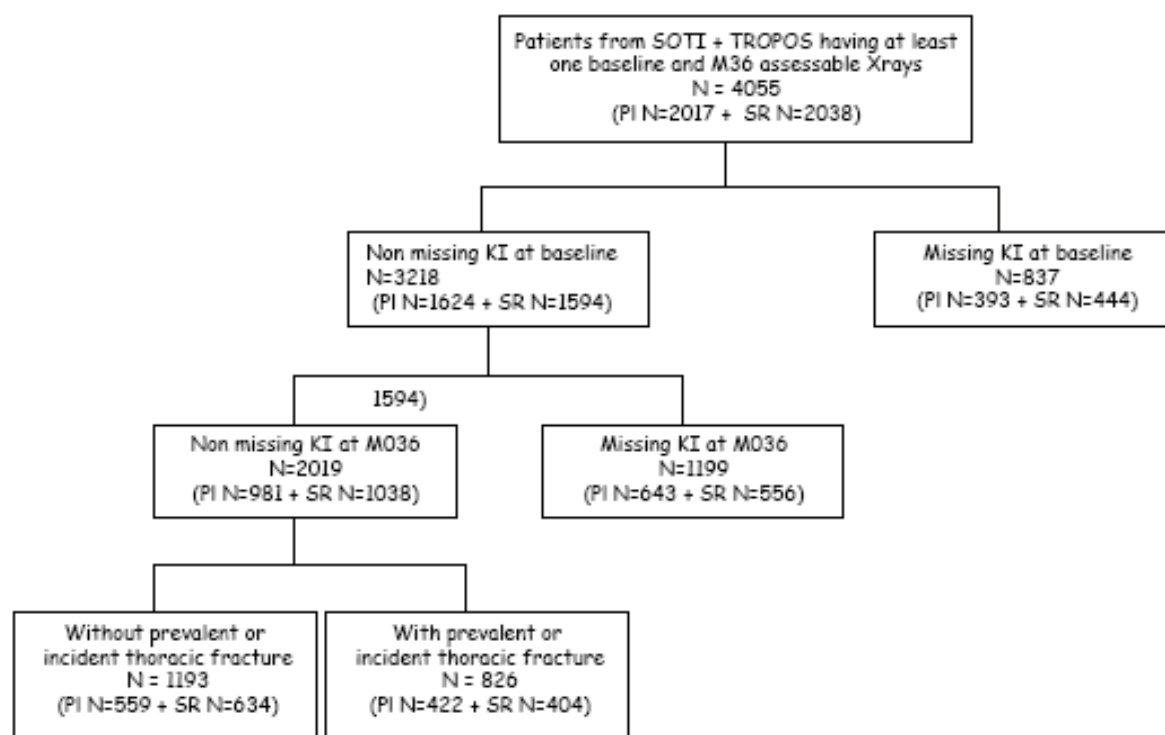
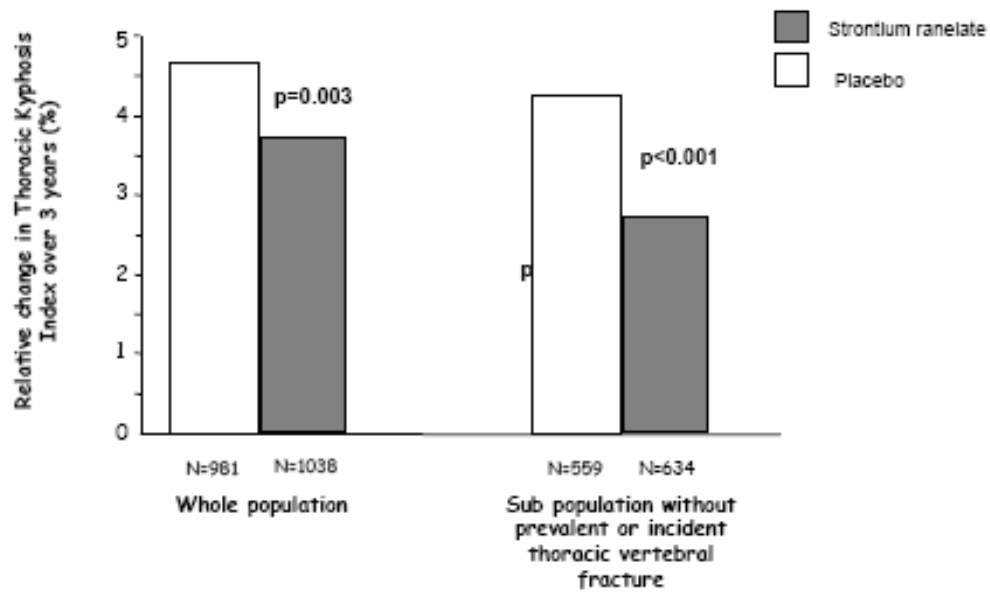


Figure 3 : Relative changes versus baseline in kyphosis index in postmenopausal women with osteoporosis receiving strontium ranelate or placebo over 3 years, expressed as %



Karine Briot

Macroarchitecture et résistance osseuse : rôle de l'os cortical

Résumé

L'objectif de ce travail était d'étudier certains aspects de la géométrie ou macroarchitecture afin de mieux comprendre la contribution de la géométrie sur le risque de fracture. Pour les os tubulaires, l'apposition périostée tente de compenser la perte osseuse après la ménopause et il existe peu d'études pour les vertèbres. Dans une étude prospective, les dimensions des corps vertébraux augmentent significativement à 3 ans chez les femmes ménopausées ostéoporotiques et que cette augmentation est fortement associée à la taille initiale des os suggérant que les os plus grands ont besoin d'une expansion périostée plus importante pour maintenir la résistance osseuse. Des études antérieures ont suggéré qu'il fallait évaluer la géométrie du rachis dans sa globalité en étudiant le rôle des courbures rachidiennes. Dans une deuxième étude prospective de 3 ans chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, la cyphose thoracique est un facteur de risque de fractures vertébrales même après ajustement sur la présence de fractures vertébrales prévalentes. Une troisième étude prospective qui a cherché à identifier les paramètres géométriques associés au risque de fracture de hanche chez les femmes ménopausées ostéoporotiques non traitées montre que l'épaisseur corticale fémorale mesurée par l'outil HSA (Hip Structural Analysis) améliore la prédiction du risque de fracture de hanche indépendamment de la mesure de la densité minérale osseuse (DMO). L'outil géométrique que nous avons développé pour s'affranchir de l'influence de la DMO montre que l'augmentation de la distance intertrochantérienne est associée à une augmentation du risque de fracture indépendamment de la DMO. En revanche l'outil actuel est peu reproductible pour la mesure de la corticale fémorale.

Mot-clés : fracture, résistance osseuse, macroarchitecture, épaisseur corticale, cyphose

Macroarchitecture and bone strength: role of the cortical bone

Abstract

The aim of the study was to study certain aspects of bone geometry or macroarchitecture to understand better the contribution of bone geometry on the risk of fracture. For tubular bones, periosteal apposition can occur to compensate bone loss after the menopause and there is no data concerning the prospective changes in vertebral body dimensions. In a prospective study of women with postmenopausal osteoporosis, vertebral body dimensions increase over 3 years in women and the bigger bones need more periosteal expansion to maintain bone strength. Previous studies showed that whole spine geometry and especially the spinal curvatures need be evaluated to understand the role of vertebral geometry on the risk of fracture. In a second prospective study in postmenopausal osteoporotic women, thoracic kyphosis is a risk factor for vertebral fractures over 3 years, even after adjusting on presence of prevalent fractures. A third prospective study aimed at identifying the geometric parameters associated with an increase risk of hip fracture in postmenopausal osteoporotic women untreated. Femoral cortical thickness measured by HSA tool (Hip Structural Analysis) is associated with an increase risk of hip fracture, independently of bone mineral density (BMD). The geometrical tool which we developed to eliminate the influence of the BMD shows that increase in the intertrochanteric distance is associated with an increase risk of hip fracture.

Key-words: fracture, bone strength, macroarchitecture, cortical thickness, kyphosis