

**ÉCOLE DOCTORALE SANTÉ, SCIENCES BIOLOGIQUES ET
CHIMIE DU VIVANT**

Laboratoire I3MTO - EA 4708

Thèse présentée par :

Thibault SUTTER

Présentée et soutenue publiquement le :
24 mai 2018

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

Discipline/ Spécialité : Sciences et techniques des activités physiques et sportives
Filière biologie et santé

**Etude des relations os/muscle et projet de courbes de référence de la
densité minérale osseuse et de la composition corporelle chez l'homme
jeune :
Etude multicentrique Française**

Eric LESPESSAILLES

Daniel COURTEIX
Pascal GUGGENBUHL

Eric LESPESSAILLES
Daniel COURTEIX
Pascal GUGGENBUHL
Hechmi TOUMI
Fabrice PRIEUR
Jean-Yves HOGREL

Thèse dirigée par :

PhD, HDR, Praticien hospitalier, CHR d'Orléans

Rapporteurs :

Professeur, Université de Clermont Auvergne
Professeur, Université de Rennes

Jury :

PhD, HDR, Praticien hospitalier, CHR d'Orléans
Professeur, Université de Clermont Auvergne
Professeur, Université de Rennes – Président du Jury
Professeur, Université d'Orléans
Maître de conférence-HDR, Université d'Orléans
PhD, HDR, Institut de Myologie, Paris

Tout obstacle renforce la détermination. Celui qui s'est fixé un but n'en change pas (Léonard de Vinci)

Remerciements

Dans la vie il y a des épreuves bien plus difficiles que la réalisation d'une thèse mais cette étape a été une des plus compliquées pour moi. Entre joie, déception, remise en question et doutes, ces trois années de thèse m'ont changé à jamais.

Je retiens de ces années de travail, des rencontres, des échanges et une absorption d'informations et de conseils très formateurs. Je me dois de remercier toutes ces personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

Mes remerciements les plus sincères s'adressent tout particulièrement à Eric Lespessailles, mon directeur de thèse. Eric, je vous suis très reconnaissant de m'avoir offert la possibilité de réaliser cette thèse au sein de votre laboratoire. Travailler auprès de vous durant ces années a été une énorme opportunité et un moyen d'apprendre et de me perfectionner sur plusieurs domaines. Merci d'avoir partagé vos connaissances et votre expérience pour la réalisation de cette thèse. Je vous remercie également pour toutes les discussions que nous avons pu avoir, elles m'ont beaucoup apporté. J'espère avoir la chance de pouvoir continuer à collaborer avec vous.

Je remercie le professeur Hechmi Toumi pour sa disponibilité, ses conseils, ses relectures et corrections des articles. Un grand merci également pour ta gentillesse et ta disponibilité. Hechmi, trouve ici tous mes remerciements les plus sincères.

J'adresse mes remerciements au professeur Daniel Courteix et au professeur Pascal Guggenbuhl, pour avoir accepté de rapporter cette thèse. Merci pour vos retours et conseils qui m'ont permis d'améliorer de façon importante mon manuscrit.

Je remercie Monsieur Fabrice Prieur pour avoir accepté d'être jury pour ma thèse.

Un grand merci à la société Française de Rhumatologie et au Groupe de Recherche et Intervention sur les Ostéoporoses d'avoir financé en partie cette thèse.

Merci à l'ensemble des professeurs, médecins, chercheurs avec qui j'ai eu la chance d'apprendre. Merci d'avoir partagé vos connaissances. Un remerciement particulier au Dr

Jean-Yves Hogrel, directeur du laboratoire de physiologie et d'évaluation neuromusculaire, à l'Institut de Myologie. Jean-Yves, cette expérience dans ton laboratoire m'a donné le goût de la recherche. Trouve ici à jamais toute ma reconnaissance.

Je souhaite remercier tous les membres de l'IPROS, Nathalie, Evelyne, Sabrina, Béatrice, Corinne, Christelle. Merci pour votre gentillesse, votre accueil et toute votre aide apportée durant ma thèse.

Je tiens à remercier mes amis et collègues avec qui j'ai partagé beaucoup durant ces années de thèse, Mohammed, Masnsen et en particulier Thomas. Notre conférence à Florence fût mémorable.

Je remercie tous mes patients qui me suivent depuis sept ans et surtout pour ces trois dernières années où vous avez subi des changements d'heures, des annulations de rendez-vous de dernières minutes et pourtant vous souhaitiez tous repasser entre mes mains et m'encourager dans cette étape. Merci infiniment pour tout ce que vous m'avez apporté.

Je souhaiterais remercier tous mes amis les plus chères, Kévin, Romain, Antoine, Camille, Amaury, Ben, Mike, Pierre, Jean-Guy, Al, Anthony, Aurore, Jordan, l'équipe de Biarritz, l'équipe de Marbella, toute l'équipe d'IPEO et tous ceux que je ne peux citer par manque de place. Merci à tous d'avoir toujours été là pour moi, votre soutien et vos encouragements m'ont porté. Vous faites tous partis de ma famille.

Merci pour tout à ma famille, mon amour pour vous est très important. Merci d'avoir toujours cru en moi et d'avoir tout fait pour que je puisse réussir mes projets dans les meilleures conditions possibles.

Je tiens à remercier ma belle-famille, Catherine et Lionel, un grand merci pour votre soutien et vos encouragements, je suis tellement fier d'avoir intégré votre famille.

Et enfin, comme on dit le meilleur pour la fin, à toi, Gladys, ma future épouse... Je ne pourrais jamais assez te remercier pour ta patience, ton écoute et ton soutien qui est immense au quotidien. Sans toi je n'aurai jamais réussi. Mon admiration et ma reconnaissance à jamais

n'a d'égal que mon amour pour toi. Une nouvelle vie nous attend, un déménagement, le mariage et tant d'autres choses...

Liste des abréviations

ALM : Appendicular Lean Mass
ALMI : Appendicular Lean Muscle Mass Index
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP : Activité physique
ARC : Attaché de Recherche Clinique
BLU : Bone Loading Unit
BMC : Bone Mineral Content
BMD : Bone Mineral Density
BMP 2 : Bone Morphogenetic Protein 2
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
BR : Buckling ratio
BSI : Bending strength index
CE : Corps entier
CF : Col fémoral
CHRO : Centre Hospitalier Régional d'Orléans
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
CMO : Contenu minéral osseux
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CSI : Compression strength index
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRF: Case Report Form
CSA : Cross-sectional area
CSMI : Cross Section Moment of Inertia
CTX : C-terminal cross linked telopeptide of type 1 of collagen
CV : Coefficient de variabilité
DMO : Densité minérale osseuse
DPD : Deoxypyridinolines
DS : Déviation Standard
DXA : Absorptiomètre bi-photonique à rayons X
EIG : Effet Indésirable Grave
EIG : Effet Indésirable Grave
ESCNM : European Society Clinical Nutrition Metabolism
EvIG : Evènement Indésirable Grave
EWGSOP : European Working Group on Sarcopenia in Older people
FNIH : Foundation for the National Institutes
GH : Growth Hormone
HAS : Hip Structural Analysis
HT : Hanche totale
ICH : International Conference on Harmonization
IGF-1 : Insulin-Like Growth Factor -1
IL-6 : Interleukin 6
IMC : Indice de Masse Corporelle
IMMA : Indice de Masse Musculaire Appendiculaire
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IPROS : Institut de Prévention et de Recherche sur l'Ostéoporose
ISCD : International Society for Clinical Densitometry
ISI : Impact strength index

IWGS : International Working Group on Sarcopenia
LACF : Longueur de l'Axe du Col Fémoral
LRP5 : Lipoprotein Receptor-related Protein 5
MET : Metabolic Equivalent Task
MEC : Matrice Extra-Cellulaire
IMG : Indice de masse grasse
FM : Fat Mass
FMI : Fat Mass Index
MMA : Masse Musculaire Appendiculaire
MG : Masse Grasse
NAHNES : National Health and Nutrition Examen Survey
NTX : N-terminal cross-linked telopeptide of type 1 collagen
ODF : Osteoclast Differentiation Factor
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OPG : Ostéoprotégérine
PYD : Pyridolines
RANK : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B
RANK-L : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand
RL : Rachis Lombaire
RMS : Root Mean Square
SSCWD : Society on Sarcopenia Cachexia and Wasting Disorders
SHBG : Sex Hormon Binding Globulin
SPPB : Short Physical Performance Battery
TEC : Technicien d'Etude Clinique
TGF- β : Transforming Growth Factor beta
TLM : Total Lean mass
TNF α : Tumor Necrosis Factor α
VAT : Visceral Adipose Tissue

Table des matières

Introduction	10
Revue de littérature.....	13
1. Le processus de remodelage osseux.....	13
2. Le pic de masse osseuse	15
2.1 Différence de croissance hommes – femmes	18
3. Modifications osseuses liées à l'âge.....	20
3.1 Différence hommes – femmes face au vieillissement osseux.....	22
4. Ostéoporose et perte osseuse	23
4.1 Définition nominale.....	23
4.2 Définition densitométrique	24
5. Physiopathologie de l'ostéoporose masculine.....	27
5. 1 Physiopathologie de l'ostéoporose masculine	27
5.2 Ostéoporoses primaires	27
5.2.1 Ostéoporose sénile.....	27
5.2.2 Ostéoporose idiopathique	30
5. 3 Ostéoporoses secondaires.....	30
5.3.1 Ostéoporose cortico-induite	30
5.3.2 Alcoolisme	31
5.3.3 Tabagisme.....	33
5.3.4 Hypogonadisme.....	33
6. Epidémiologie de l'ostéoporose masculine.....	34
6.1 Les sites fracturaires chez l'homme.....	36
6.2 Complications des fractures chez l'homme	37
6.3 Impact économique.....	37
6.4 Incidence et prévalence de l'ostéoporose masculine	37
6.5 La controverse de l'utilisation du T-score et des courbes de référence.....	39
7. Caractérisation de la structure osseuse	42
7.1 Imagerie 2D	42
7.1.1 Densitométrie ou DXA.....	42
7.1.2 Histomorphométrie.....	46
7.1. 3 Ultrasons	48
7.2 Imagerie 3D	48
7.2.1 Tomographie à rayons X.....	48
7.2.2 HR-pQCT.....	49
7.3.3 Imagerie par résonance magnétique	49
7.4 Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux	50
8. Sarcopénie	53
8.1 Définition	53
8.2 Consensus sur la définition de la sarcopénie	55
8.3 Définition stricte de la sarcopénie	57
8.4 La sarcopénie : syndrome gériatrique ou pathologie ?.....	57
8.5 Physiopathologie de la sarcopénie	58
8.6 Identification clinique des sujets sarcopéniques	60
8.7 Prévalence de la sarcopénie	62
8.8 Evaluation de la masse musculaire	64
8.9 Imagerie médicale.....	64
8.10 Absorptiométrie Bi-photonique à rayons X (DXA)	65
8.11 Bio- impédancemétrie	65

8.12 Mesures anthropométriques	66
8.13 Evaluation de la force musculaire	67
9. Relations entre tissu osseux, composition corporelle et activité physique	71
9.1 Relations entre tissu musculaire et tissu osseux.....	71
9.2 Relations entre tissu graisseux et tissu osseux	73
9.3 Interactions cellulaires entre adipocytes et ostéocytes	74
9.4 Impacts de l'activité physique sur le tissu musculaire et sur le tissu osseux	77
9.5 Influences de la quantité d'activité physique sur le tissu osseux.....	78
Hypothèses de travail et objectifs	83
Etude 1.....	84
Relations entre la masse musculaire, la force musculaire, l'activité physique et la	
densité minérale osseuse chez le homme jeune	84
1. Introduction	85
2. Objectif de l'étude	85
3. Matériels et méthodes	86
3.1 Aspects réglementaires	86
3.2 Population	86
3.3 Procédure de recrutement.....	86
3.4 Déroulement pratique de l'étude	87
3.5 Mesures anthropométriques.....	87
3.6 Force de préhension	87
3.7 Evaluation de la performance physique et du niveau d'activité physique.....	88
3.8 Mesure de la densité minérale osseuse et de la composition corporelle.....	90
3.9 Paramètres biomécaniques	94
4. Analyses statistiques	95
5. Résultats	96
6. Discussion	100
7. Conclusion.....	104
Etude 2.....	125
Cross calibration in vitro des paramètres de composition corporelle mesurés par	
absorptiométrie biphotonique à rayons X.....	125
1. Introduction	126
2. Objectif de l'étude	126
3. Matériels et méthodes	127
3.1 Calibration.....	127
3.2 Cross-calibration	127
3.3 Procédure d'acquisition des données du fantôme corps entier.....	129
4. Analyses statistiques	131
5. Résultats	132
6. Discussion	138
7. Conclusion.....	140
Conclusions générales et perspectives.....	142
Bibliographie	146
Liste des communications et prix	167
Annexes.....	168
Communiqué de presse diffusé au sein du CHRO d'Orléans.....	169
Autorisation du CPP de Tours et de l'ANSM pour notre étude.....	173
Questionnaire de facteurs de risques de l'ostéoporose chez l'homme	175
Consentement de participation à l'étude	178
Lettre d'information	182

Introduction

Un déclin progressif de la densité minérale osseuse (DMO), de la masse musculaire et de la force musculaire sont les caractéristiques clés du processus de vieillissement [1]. L'ostéoporose et la sarcopénie sont fréquentes chez les personnes âgées et sont associées à une morbidité et une mortalité significatives. L'ostéoporose est définie comme une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fracture. En France, parmi les 10,5 millions de femmes ménopausées, 40 % d'entre elles sont diagnostiquées ostéoporotiques et 1,5 millions (soit 1 femme sur 7) a déjà présenté une complication fracturaire. Toutefois, cette pathologie a été trop longtemps considérée comme une pathologie exclusivement féminine, alors que l'ostéoporose n'épargne pas les hommes. L'espérance de vie plus faible, l'absence d'équivalent de la ménopause et l'existence d'un pic élevé de masse osseuse sont trois facteurs qui expliquent la moindre incidence de l'ostéoporose masculine. Néanmoins, les données épidémiologiques font état d'une prévalence de 15 % chez les hommes âgés de plus de 50 ans [2]. Fondé sur les analyses démographiques mondiales, le nombre de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez l'homme va augmenter de 400 000 par an en 2000 à 800 000 par an en 2025 [3]. De plus la mortalité consécutive aux principales fractures ostéoporotiques quand elles surviennent chez l'homme excède celle observée chez la femme [4]. La mesure de la DMO par des techniques non invasives et peu irradiantes permet d'évaluer les ostéopathies fragilisantes et représente l'élément central de leur prise en charge. La mesure de la densité minérale osseuse par absorptiomètre bi-photonique à rayons X (DXA) est actuellement reconnue comme la méthode de référence clinique pour diagnostiquer l'ostéoporose et évaluer le risque fracturaire. Aux Etats – Unis, un organisme (NHANES) a réalisé une étude sur la DMO au moyen d'une DXA sur une cohorte de 7000 personnes. Cette étude a donné lieu à une courbe de référence densitométrique (NHANES III) largement acceptée et utilisée dans le domaine médical et de la recherche. La valeur de référence qui est utilisée pour définir l'ostéoporose au niveau du col fémoral chez les femmes est également utilisée pour le diagnostic de l'ostéoporose chez les hommes. Toutefois, des études antérieures [5,6] ont montré la nécessité d'établir des données de référence de chaque population pour la mesure de la DMO. Il a été montré que le diagnostic d'ostéoporose densitométrique était très dépendant des courbes de référence et en particulier de la population adulte jeune qui sert au calcul du T-score [5]. A ce jour, il n'existe pas de données de référence française pour une population masculine saine et les appareils de densitométrie osseuse installés sur le marché français ne sont fournis qu'avec

des courbes de référence établies à partir de populations américaines. En plus de la perte osseuse liée à l'âge, le vieillissement est également caractérisé par une perte progressive de la masse musculaire squelettique et une diminution de la force musculaire pouvant contribuer à augmenter le risque de chutes et de fractures [7,8]. Une des applications de la DXA en dehors de la mesure de la DMO est la mesure de la composition corporelle. Cet outil permet l'obtention d'un indice de sarcopénie [9]. La sarcopénie est une affection caractérisée par la perte de masse musculaire et la force musculaire [10,11]. En 2010, le groupe de travail européen analysant la sarcopénie chez les personnes âgées (EWGSOP) [12] a proposé des critères basés sur l'utilisation de la DXA pour évaluer la sévérité de la sarcopénie. En dépit de ces propositions, rares sont encore les études à grande échelle utilisant ces critères de diagnostic. La mesure de la force musculaire ou bien d'une performance physique apparaît comme un paramètre essentiel dans le diagnostic de la sarcopénie, ces derniers reflétant les capacités physiques réelles de l'individu [13]. Toutefois, les méthodes d'estimation de prévalence de la sarcopénie et ses risques associés dans les populations font défaut ceci est dû en partie au manque de méthode standardisée d'évaluation de la masse maigre squelettique [14].

La sarcopénie est apparue comme un facteur de risque important pour l'ostéoporose [1,2]. En, plus d'augmenter de façon accrue le risque de chute, la sarcopénie peut engendrer une faible résistance osseuse en raison de la diminution des charges mécaniques subies par le squelette lors d'activités quotidiennes. Bien que la relation entre la DMO et la composition corporelle ait été largement décrite chez les femmes jeunes, chez les femmes âgées et ménopausées [15–17] moins de données sont disponibles chez les hommes jeunes [18]. La physiopathologie et l'étiologie de ces deux pathologies ainsi que leur relation reste complexe et multifactorielles. Dans le contexte actuel de population vieillissante, où l'autonomie et la morbidité des seniors représentent un objectif de santé publique majeur, la compréhension des déterminants de la DMO ainsi que l'évaluation précise de la DMO et de la masse musculaire permettrait d'optimiser l'identification des hommes à risque de fractures.

Cette thèse a donc plusieurs objectifs :

Notre objectif principal est d'établir des courbes de référence de la DMO et de la composition corporelle dans un projet multicentrique (Orléans, Lyon et Lille) sur les appareils Hologic.

Du fait des difficultés de recrutement, deux autres objectifs ont été fixés :

1) Etudier les déterminants de la DMO corps entier mais aussi spécifiques de site osseux en lien avec les mesures de composition corporelle, de force musculaire et de l'activité physique chez l'homme jeune

2) Etude de la variabilité inter centre avec cross calibration in vitro des paramètres de DMO et de composition corporelle mesurés par DXA afin d'établir des facteurs correctifs à appliquer in vivo dans le cadre d'un projet de courbe de référence chez l'homme jeune

1. Le processus de remodelage osseux

Que ce soit dans l'os compact ou trabéculaire, le tissu osseux est en constant renouvellement. Ce remodelage, dans lequel s'intriquent la résorption et la formation du tissu osseux, s'effectue au sein d'unités fonctionnelles de remodelage où les ostéoclastes et les ostéoblastes sont associés dans l'espace et dans le temps. La durée de ce remodelage dure environ 4 mois chez l'adulte, la phase de formation étant plus longue que celle de la résorption. Le remodelage osseux, qui a lieu notamment pendant la période de croissance du squelette ou lors des réparations fracturaires, est un processus de formation osseuse, non précédé de résorption osseuse.

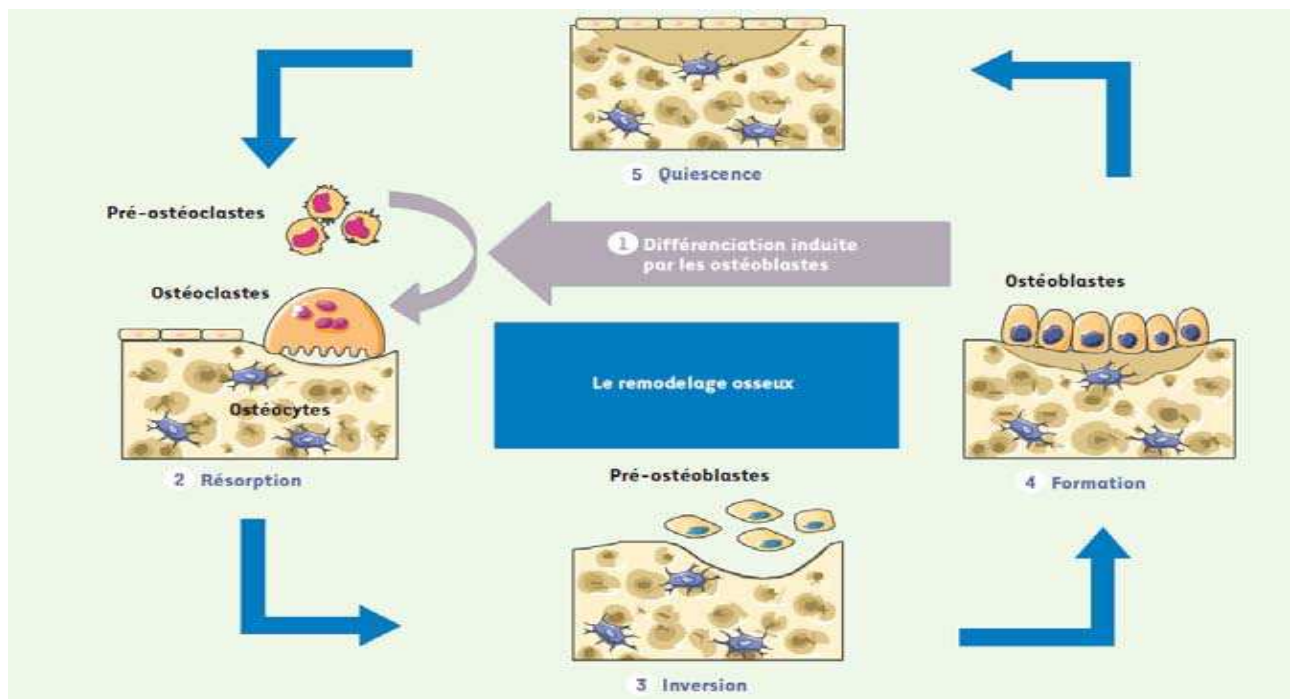


Figure 1 : Schématisation du processus de remodelage osseux [19]

Le cycle de remodelage osseux est un processus durant lequel l'os est résorbé à peu près au même rythme que l'os est synthétisé [20]. Dans le tissu osseux, les unités multicellulaires de base composent l'unité de remodelage de l'os et sont composées des ostéoclastes qui stimulent la résorption osseuse, les ostéoblastes responsables de la néoformation osseuse ainsi que les ostéocytes, les ostéoblastes présents dans un état réduit d'activité (Figure 1).

Le processus de remodelage osseux commence avec l'activation des ostéoblastes situés sur la surface des cellules stromales de l'os et de la moelle osseuse [21–23]. Il semblerait que les ostéocytes soient responsables du début et de la fin du remodelage [24]. Ces cellules sont considérées comme le « commandement et le contrôle » du remodelage.

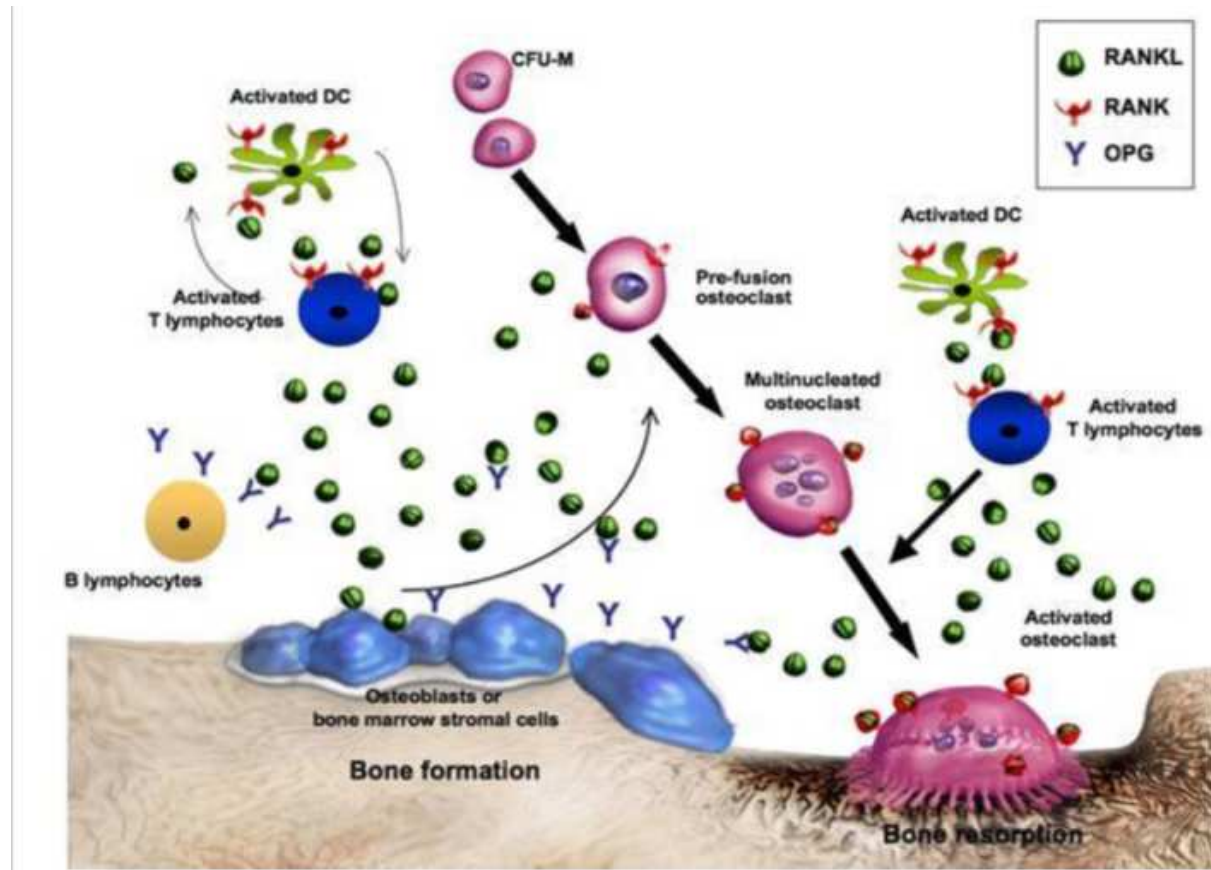


Figure 2 : Système d'interaction entre RANK, RANKL et OPG

A l'inverse des ostéoblastes, les ostéoclastes sont dérivés de cellules pluripotentes de la moelle osseuse, dont découle aussi la lignée des monocytes et macrophages. La différenciation en pré- ostéoclastes puis en ostéoclastes matures dépend d'un système de 3 molécules : RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B), RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), et OPG (ostéoprotégérine). RANKL est situé dans la membrane plasmique des ostéoblastes et sur les cellules stromales de la moelle osseuse. OPG est pour sa part sécrétée par les ostéoblastes. Ces deux molécules sont en compétition pour la liaison avec RANK, récepteur qui se trouve dans la membrane des pré- ostéoclastes. RANKL stimule la différenciation en ostéoclaste, alors qu'OPG inhibe cette différenciation [25].

Il s'ensuit une phase de résorption de la matrice osseuse par les ostéoclastes. Enfin, les ostéoclastes se détachent et meurent par apoptose, puis les précurseurs des ostéoblastes se

différencient en pré-ostéoblastes puis en ostéoblastes qui vont générer une matrice osseuse afin de combler les lacunes de résorption.

Tableau 1 : Facteurs participants à la formation et à la résorption osseuse [26]

Facteurs participants à la formation osseuse	Facteurs participants à la résorption osseuse
Calcium, Vitamine D, les stéroïdes sexuels, IGF-1, ostéocalcine, OPG, IL-4, TGF- β	La parathormone, Cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11, IL-13 et IL-17), RANK-L, ODF, M-CSF

2. Le pic de masse osseuse

A partir de la naissance et jusqu'à l'âge de 18 ans, la synthèse de la matrice osseuse est accompagnée d'une augmentation de la masse osseuse. Lors de la croissance, il se produit une croissance en longueur et en épaisseur, il se produit donc une augmentation de la masse osseuse. La longueur et l'épaisseur des réseaux trabéculaires entrecroisés augmentent proportionnellement à l'espace médullaire qui s'est également élargi [27]. Cette croissance cellulaire se fait sous le contrôle de plusieurs hormones (GH, hormones androgènes et oestrogènes) dont le pic est atteint durant la puberté. L'hormone principale responsable de la croissance osseuse est la GH. Cette dernière stimule la production d'IGF-1 au niveau des cartilages de croissance. L'impact des hormones sexuelles sur la croissance est divisé en deux phases : La première phase consiste en un accroissement progressif des taux hormonaux au début de la puberté. Cette phase stimule la croissance sans induire de maturation des cartilages trop précoce des cartilages de conjugaisons, alors que la deuxième phase qui se produit en fin de puberté conduit à l'ossification de ces cartilages et mettent fin à la croissance staturale [28].

Deux études épidémiologiques ont montré que l'augmentation du pic de masse osseuse ou de

la DMO de 10 % (1 déviation standard) peut diminuer le risque fracturaire d'à peu près 50 pour cent après la ménopause [29,30].

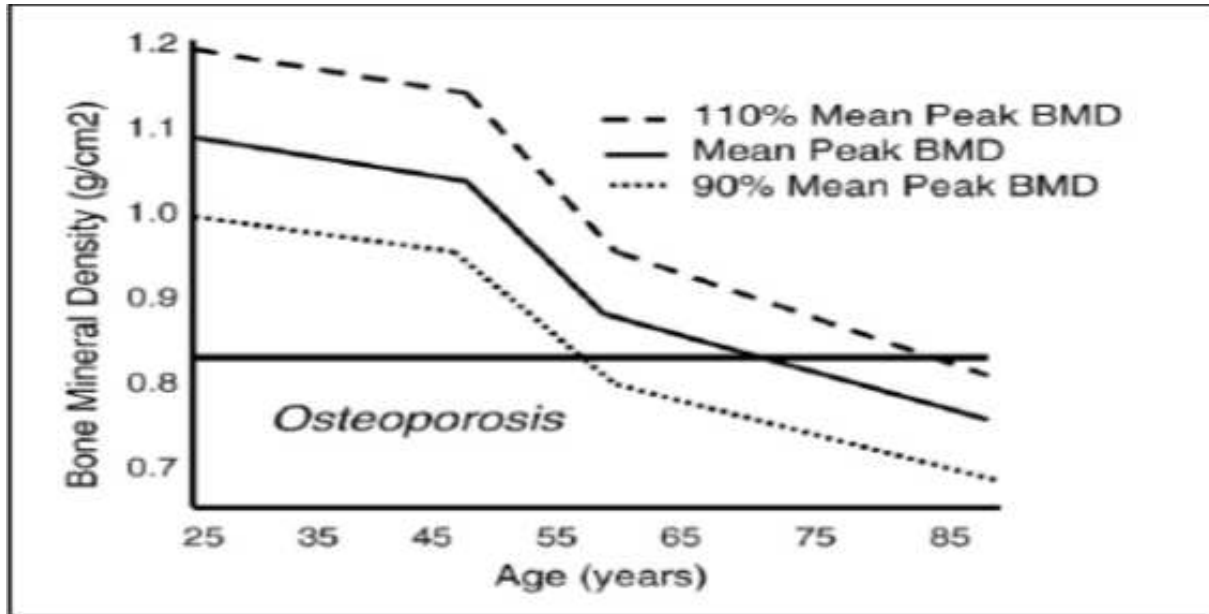


Figure 3: Pic de la DMO à l'âge de 25 ans et apparition de l'ostéoporose en fonction de l'âge [31]

Lorsque, cette masse osseuse atteint une quantité maximale, on l'appelle pic de masse osseuse. Chez la femme, 80 % du pic est atteint à l'âge de 18 ans alors qu'il atteint ce pourcentage à l'âge de 20 ans chez les hommes.

Il a été montré qu'une augmentation de l'âge de la ménopause de 10 % peut retarder l'apparition de l'ostéoporose de 2 ans seulement [32]. Le pic de masse osseuse apparaît donc comme le facteur le plus important pour la prévention de l'ostéoporose [32]. Il a également été montré que le risque fracturaire après l'âge de 60 ans est en relation directe avec les propriétés biomécaniques et structurales de l'os acquises durant les trois premières décennies [33]. Cette corrélation s'applique aussi bien au niveau vertébrales qu'au niveau du col fémoral [33,34]. L'augmentation du pic de masse osseuse représente le moyen le plus efficace pour la prévention de l'ostéoporose et des fractures ostéoporotiques liées au vieillissement [35].

Les déterminants de la masse osseuse maximale sont interconnectés et influencent l'acquisition de la masse osseuse [35] :

- Génétiques : Les gènes impliqués dans l'acquisition de la masse osseuse sont variés: RANK-L, OPG, IGF-1, IL-6, TGF- β , LRP5, collagène 1, leptine et BMP2 [36]. Ces facteurs génétiques pourraient expliquer jusqu'à 80 % de la variabilité de la masse osseuse chez l'adulte [35].

- Mécaniques : Relatifs aux poids et à la quantité d'exercices physiques pratiqués lors de l'enfance et de l'adolescence. En effet, les activités physiques qui engendrent des contraintes mécaniques élevées sont associées à une augmentation de la DMO sur les sites osseux spécifiques qui sont sous contraintes [37]. Comme le montrent plusieurs études transversales, la pratique régulière des sports collectifs est associée à une augmentation de la DMO au niveau du rachis lombaire et de la hanche [37,38].

- Hormonaux : L'augmentation de la masse et de la densité osseuse dépend en grande partie des facteurs hormonaux et en particulier de l'hormone de croissance (GH). Cette hormone a un rôle crucial dans l'augmentation de la masse osseuse [36]. Chez les garçons, l'IGF-1 ainsi que les hormones sexuelles favorisent la croissance osseuse périostée [27].

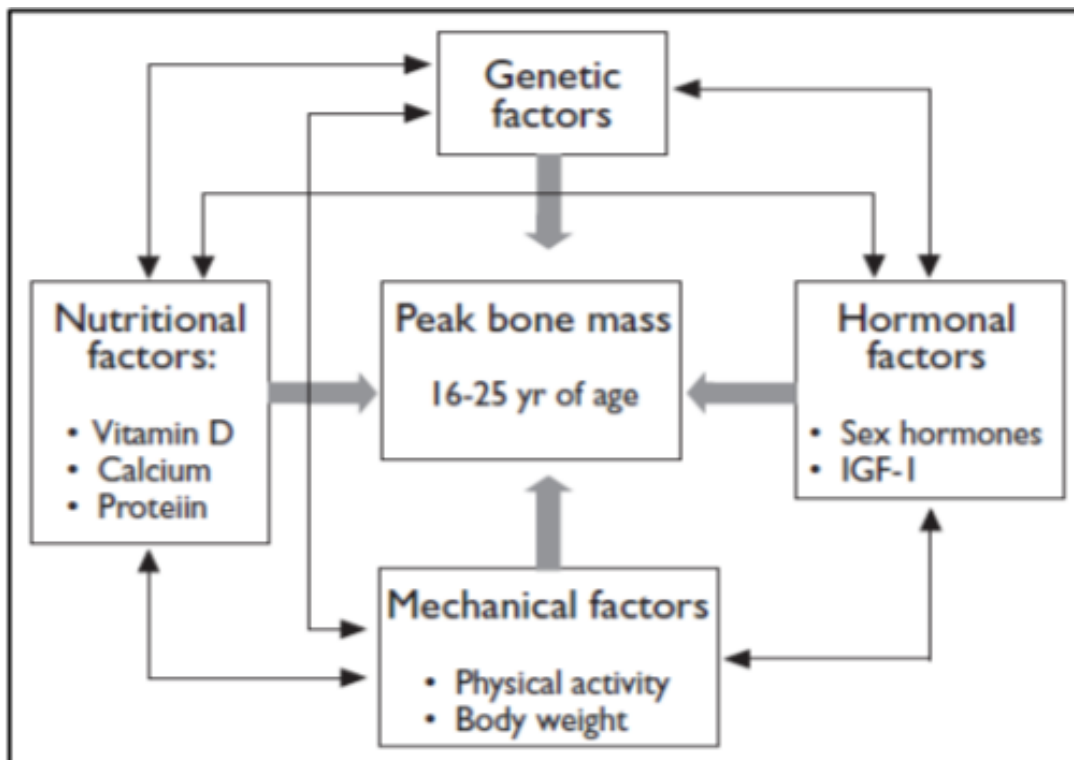


Figure 4 : Les déterminants physiologiques du pic de masse osseuse et leurs interconnexions [39]

2.1 Différence de croissance hommes – femmes

A la naissance, la consistance osseuse est là même chez les filles et les garçons. C'est à la puberté que la différence se fait. En effet, les garçons sont soumis à une phase de croissance pré-pubertaire plus longue que les filles ce qui donne une croissance en longueur et en épaisseur plus importante.

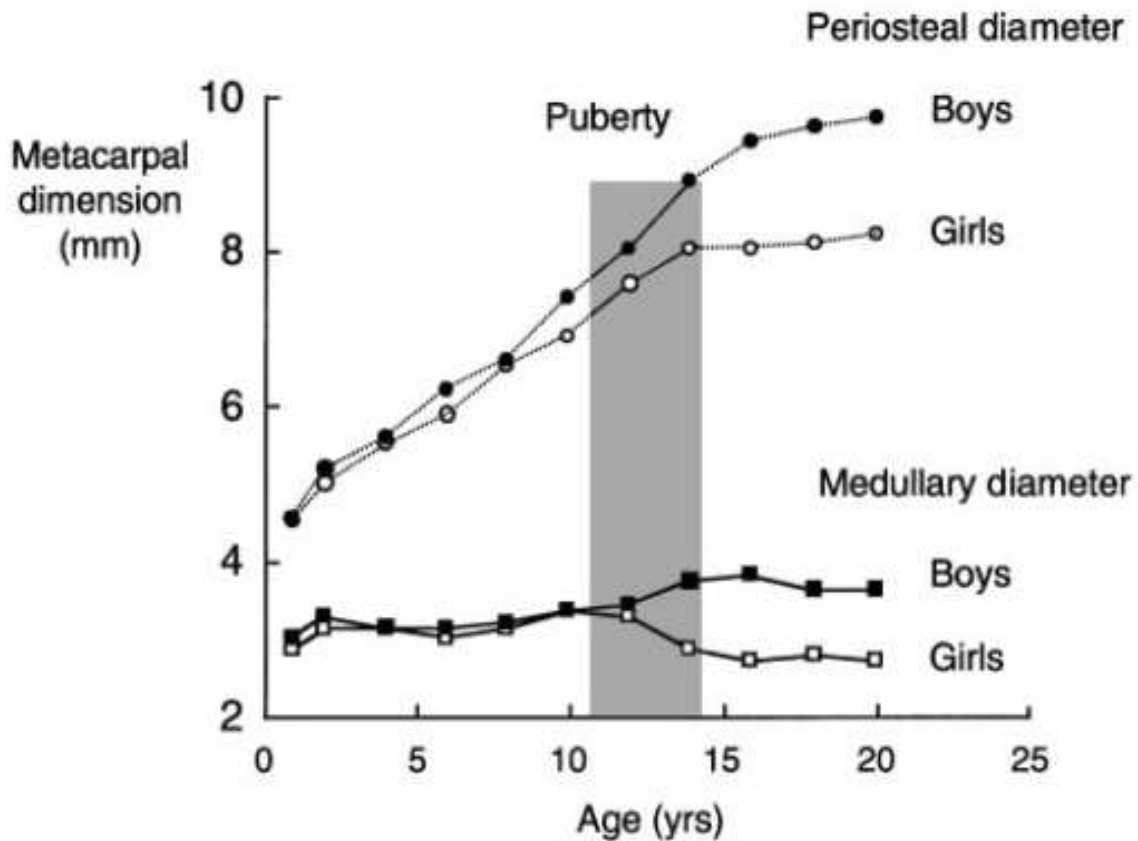
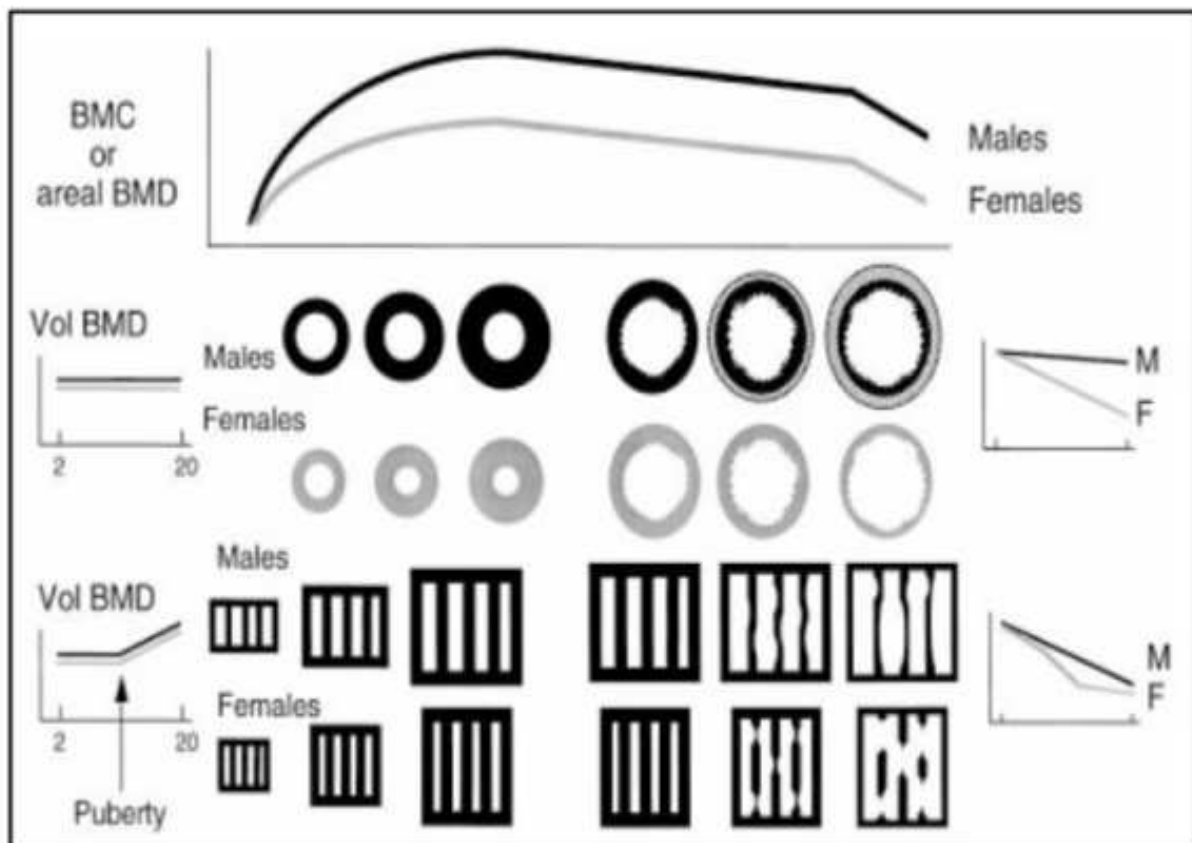


Figure 5 : Diamètre du périoste chez les filles et chez les garçons [27]

La figure 5 montre que la croissance périostée s'arrête plus tôt chez les filles en comparaison avec les garçons. L'apposition périostée augmente la largeur de l'os chez les garçons et les filles pendant la croissance prépubertaire. La puberté est associée à une apposition périostée accélérée avec moins d'expansion endocorticale chez les garçons, ce qui entraîne une dilatation du diamètre de l'os, un épaissement cortical et une augmentation du diamètre médullaire [27]. Cette différence explique que les hommes ont une meilleure résistance aux contraintes mécaniques. Ce pic de masse osseuse a donc une importance cruciale car elle correspond au capital osseux de l'individu. Plus ce pic sera faible, plus les chances de développer a posteriori une ostéoporose seront élevées.



La figure 6 montre qu'au niveau trabéculaire, la DMO volumétrique augmente à la puberté du fait de l'augmentation de l'épaisseur et du nombre de trabécules [40].

Figure 6 : Evolution des différents paramètres osseux en fonction de l'âge et du sexe [27]

3. Modifications osseuses liées à l'âge

Le pic de masse osseuse qui a été décrit dans la partie précédente doit être le plus élevé possible afin que le déclin de la masse osseuse à venir dû au vieillissement soit le moins brutal possible. La masse osseuse se maintient à son maximum pendant une dizaine d'années après le pic de masse osseuse.

Cette stabilisation est due à l'équilibre entre l'activité ostéoclastique et ostéoblastique. Dès l'âge de 35 ans, il s'opère une diminution progressive de la masse osseuse, au rythme de 0,5% par an. Cette perte osseuse est attribuée au vieillissement cellulaire osseux, et en particulier à l'excès de résorption par augmentation du nombre de sites de résorption activés. Cette perte

osseuse est asymptomatique. Chez l'homme, cette décroissance entraîne un déclin d'environ 20 à 30% de la masse osseuse. L'homme perdrait environ 35% de l'os trabéculaire et 25% de l'os cortical. Ce vieillissement osseux qui est physiologique correspond à une diminution de la formation osseuse et à un amincissement progressif des travées [41]. Chez le sujet âgé de plus de 60 ans, le réseau trabéculaire des corps vertébraux est moins dense et les travées horizontales sont plus minces ou deviennent inexistantes. De plus l'épaisseur corticale des os tubulaires est moins importante. La face interne de l'os cortical est plus spongieuse alors que la face externe est peu modifiée. Cette fragilité osseuse conduisant aux fractures dépend de plusieurs mécanismes. En effet, la solidité et la résistance de l'os sont conditionnées par des facteurs quantitatifs et qualitatifs [27]. Ces facteurs sont imbriqués et complexes à comprendre. Toutefois, les facteurs les plus importants du déterminisme de cette résistance sont :

- Structuraux : macroarchitecture et géométrie de l'os (taille et forme) ainsi que la microarchitecture de l'os spongieux et cortical.
- Biologiques : degré de minéralisation et qualité du collagène.
- Physiologiques (masse musculaire)

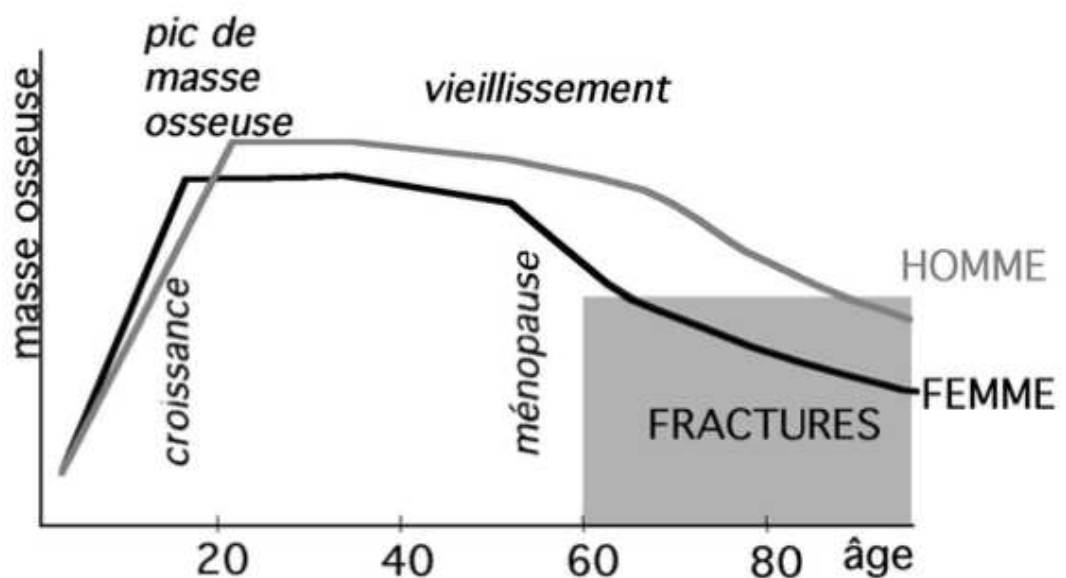


Figure 7 : Evolution de la masse osseuse en fonction de l'âge

3.1 Différence hommes – femmes face au vieillissement osseux

En observant les modifications liées à l'âge, une étude a montré que dans le compartiment trabéculaire et sur la surface périostée la quantité d'os trabéculaire perdue pendant le vieillissement chez les femmes et les hommes est similaire ou légèrement inférieure chez les hommes [42].

Chez les hommes, il n'y a pas d'accélération du remodelage osseux au cours de la quarantaine parce que les hommes ne passent pas par la ménopause, mais la perte osseuse se produit en raison de la réduction de la formation osseuse et de l'amincissement des trabécules. Les hommes ont un squelette qui s'adapte mieux au vieillissement en raison d'une plus grande apposition périostée ce qui augmente donc la taille de l'os et compense la perte osseuse mieux que chez les femmes [27].

Chez la femme, la ménopause qui induit une carence œstrogénique, engendre une brutale accélération de la perte osseuse de l'ordre de 1 à 3% par an pendant une dizaine d'années [43]. En effet, la carence œstrogénique est associée à la production de nombreuses cytokines libérée au niveau de la moelle osseuse, telles que des TNF, IL-1, IL-6 et RANKL, qui stimulent la résorption osseuse (tableau 1). Cette brutale diminution, qui entraîne une perte osseuse de plus de 40% du capital osseux initial est marquée très fortement les 3 premières années et touche essentiellement l'os spongieux. Vers l'âge de 60 ans, on observe un ralentissement de la perte osseuse.

Sur la figure ci-dessous (figure 8), on peut observer que l'acquisition osseuse varie entre les deux sexes.

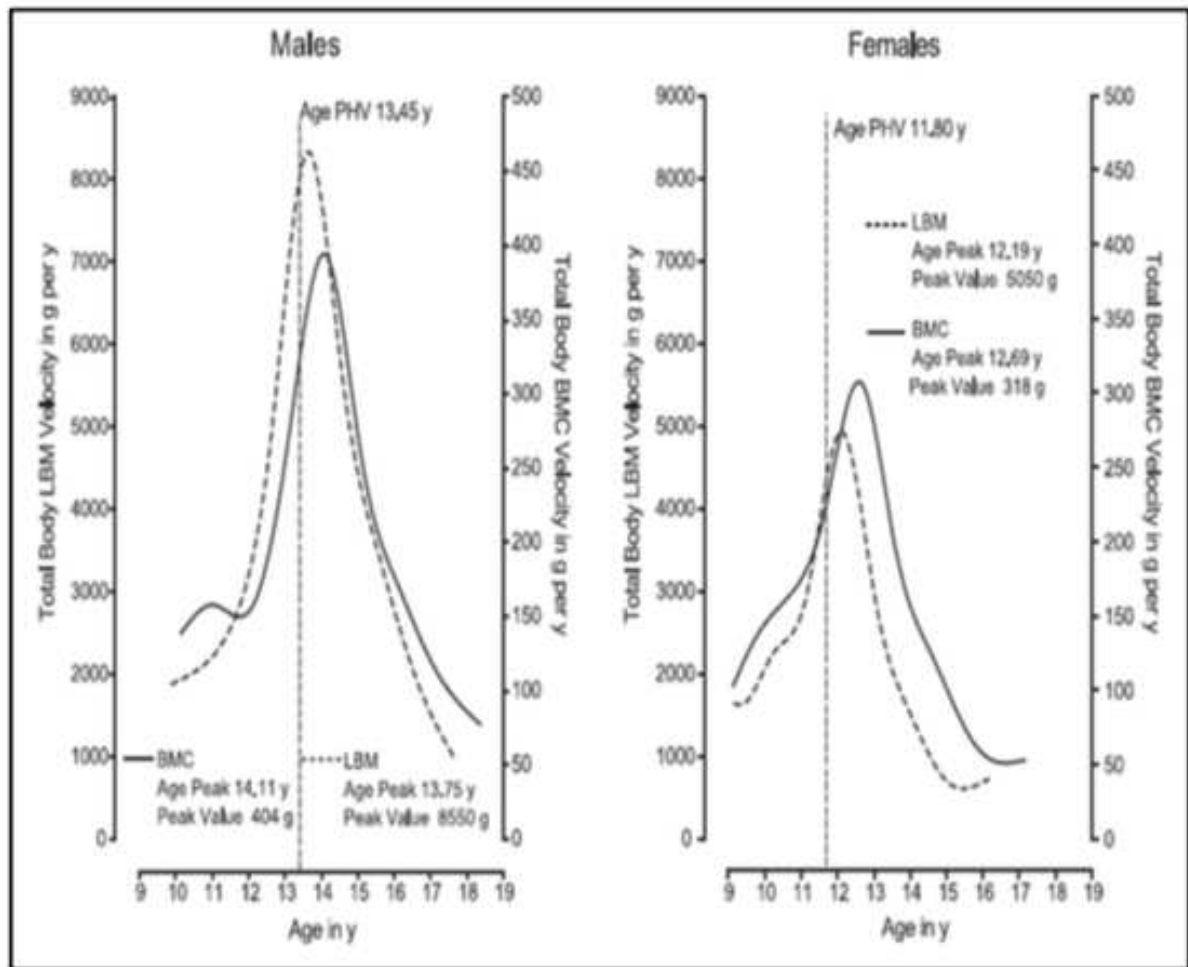


Figure 8 : Représentation de la vitesse d'acquisition de la masse maigre et du contenu minéral osseux chez le garçon et la fille entre 9 et 19 ans [44]

Le pic d'acquisition de la masse musculaire est antérieur à celui de la masse osseuse [44].

4. Ostéoporose et perte osseuse

4.1 Définition nominale

A Hong Kong en 1993, a eu lieu une conférence afin de trouver un consensus sur la définition de l'ostéoporose. Cette dernière a été éditée par l'OMS : « l'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et d'un risque élevé de fracture » [45].

En 2001, cette définition a été simplifiée. L'ostéoporose est reconnue comme « une maladie générale du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse prédisposant le patient à un risque accru de fractures » [46].

L'altération des propriétés biomécaniques de l'os résulte de plusieurs facteurs. D'une part, de la diminution progressive de la masse osseuse et d'autre part, de l'altération de la qualité du tissu osseux et en particulier de sa microarchitecture. Ces altérations induisent des fractures de fragilité, survenant spontanément ou à la suite de traumatisme de faible énergie. La définition de l'ostéoporose repose donc sur la diminution de la quantité de la masse osseuse et sur l'altération de la qualité du tissu osseux.

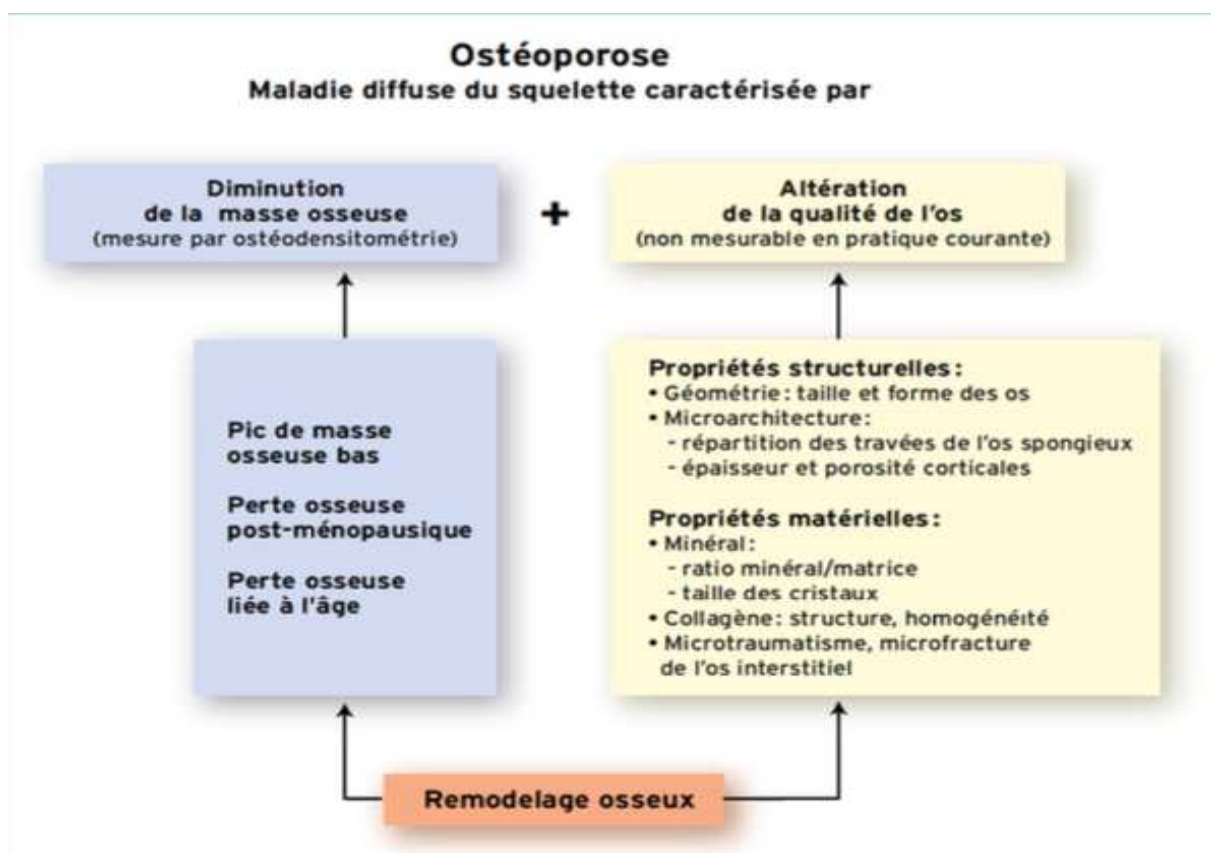


Figure 9 : Les déterminants de la fragilité osseuse dans l'ostéoporose d'après (Roux et al. [47])

4.2 Définition densitométrique

Cette définition a été établie par un groupe d'experts auprès de l'OMS. Elle est basée sur des résultats d'absorptiométrie osseuse. Cette définition densitométrique indique une ostéoporose si la mesure de la DMO est inférieure de plus de 2,5 déviations standard (DS) à la moyenne

de référence [48]. La moyenne et l'écart-type sont des valeurs de référence qui sont obtenues pour une population jeune dont la période de croissance est terminée, au moment où le capital osseux a atteint son maximum qu'on appelle le pic de masse osseuse. Ces valeurs servent à normaliser les résultats de la DMO pour faciliter la lecture du résultat pour le clinicien. Le résultat normalisé est nommé T-score, et est calculé de la façon suivante [49]:

$$\text{T-Score} : \frac{\text{DMO patient} - \text{DMO référence}}{\text{DS référence}}$$

A partir de ce score, il a été défini 4 catégories de statut osseux. Ces derniers, sont utilisés pour le diagnostic de l'ostéoporose :

Tableau 2 : Tableau définissant les 4 stades osseux

Normalité	T-score > - 1 DS
Ostéopénie	-1 DS > T-score > - 2,5 DS
Ostéoporose	T-score ≤ 2,5 DS
Ostéoporose sévère	T-score ≤ - 2,5 DS et présence d'une ou plusieurs fractures par fragilité

En 1994, un groupe de travail (OMS) a établi des seuils de densité minérale osseuse qui pourraient être utilisés pour le diagnostic de l'ostéoporose (tableau 2). La définition densitométrique de l'ostéoporose ne s'applique qu'aux femmes ménopausées et caucasiennes.

Les résultats du patient obtenus par DXA sont comparés à une courbe de référence (NHANES III) pour chaque site de mesure. Cette comparaison en écarts-types s'effectue avec deux valeurs :

Le T-score : c'est la différence, en écarts-types entre la DMO mesurée et la valeur moyenne de l'adulte jeune (ou pic de masse osseuse).

Le Z-score = c'est la différence en écarts-types entre la DMO mesurée et la valeur moyenne des personnes du même âge et de même sexe.

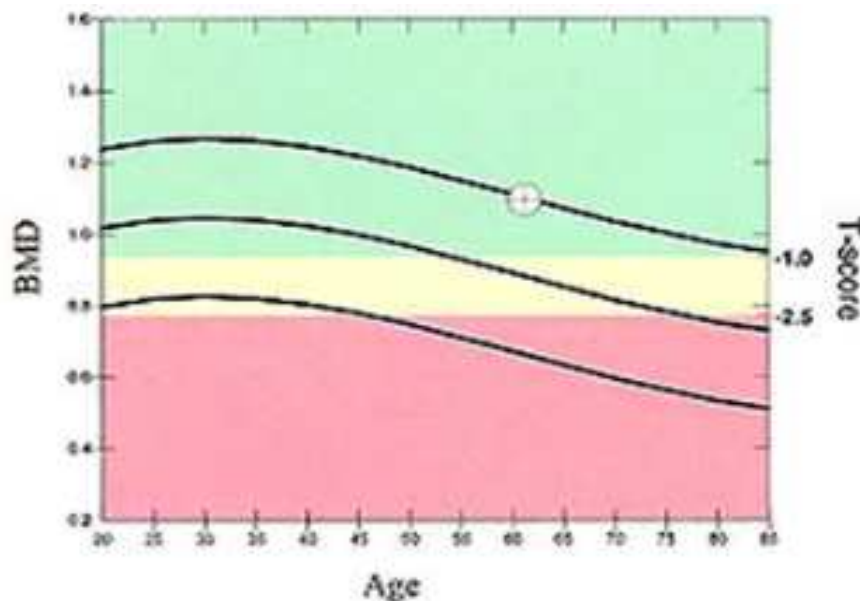


Figure 10 : Courbe représentant la diminution de la DMO en fonction de l'âge

Deux études ont proposé des recommandations et des critères de diagnostic de l'ostéoporose avec comme site de référence le col fémoral. Les valeurs de référence sont issues de population NHANES III (femmes de 20 à 29 ans) et sont recommandées pour la normalisation des résultats [50,51].

Ce site osseux a été proposé comme site de référence car les mesures de la DMO à la hanche ont la valeur prédictive la plus importante pour les fractures de hanche [52] et prédisent aussi bien les fractures à d'autres sites osseux [53,54]. De plus, la fracture de hanche représente la complication la plus grave en termes de morbidité, mortalité et coûts socio-économiques [55].

5. Physiopathologie de l'ostéoporose masculine

5.1 Physiopathologie de l'ostéoporose masculine

L'ostéoporose masculine possède deux origines. Une origine primaire et une secondaire. L'origine primaire est généralement divisée en ostéoporose sénile et ostéoporose idiopathique. On estime qu'environ un cas sur deux d'ostéoporose masculine possède une origine secondaire.

5.2 Ostéoporoses primaires

5.2.1 Ostéoporose sénile

Chez l'homme, l'ostéoporose sénile s'installe progressivement et est généralement diagnostiquée chez des sujets de plus de 70 ans, car passé cet âge, la perte osseuse semble significative. On observe une atteinte de tous les tissus osseux, à la fois corticaux et trabéculaires.

Le vieillissement osseux physiologique est multifactoriel :

Le facteur hormonal : on observe une diminution des concentrations d'androgènes libres circulantes (déplétion de 60% à 80 ans). Le taux d'androgène total varie peu avec l'âge, cependant, il y a augmentation de la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) qui se fixent à la testostérone et l'inactive. L'effet des oestrogènes serait plus important chez l'homme que celui de la testostérone. Avec le vieillissement, le taux de testostérone biodisponible chute, lié à la fois à l'augmentation de la SHBG et à la baisse de production d'androgène. L'axe hypothalamus-hypophyse-testicule ne parvient pas à compenser l'augmentation de la SHBG. Sur la figure 11, on observe qu'au point A, ayant une concentration en oestradiol normale, la DMO est normale. Le point B, chez des individus ayant une concentration en oestradiol insuffisante, par exemple chez le sujet âgé, met en évidence une baisse de la DMO.

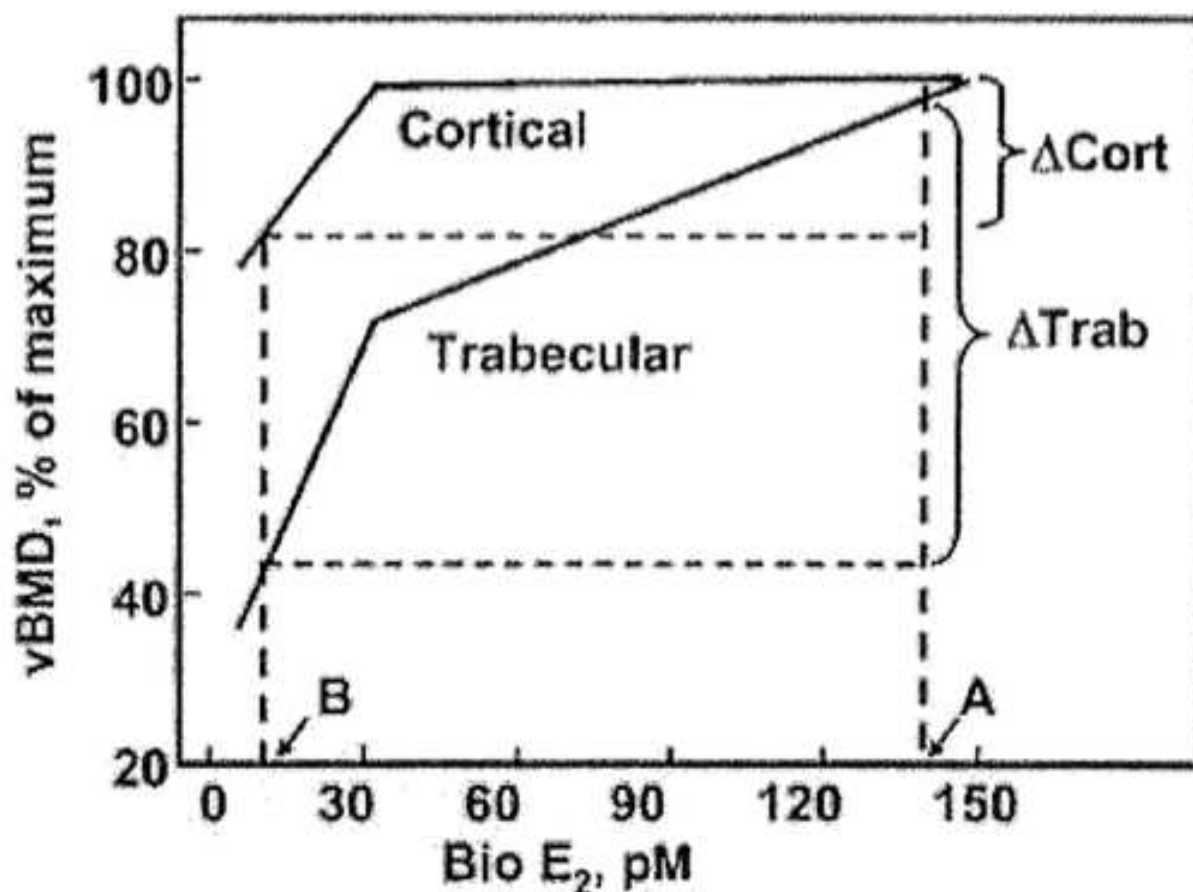


Figure 11 : Variation de la DMO volumétrique cortical et trabéculaire en fonction de la concentration sanguine en Oestradiol [56]

Les androgènes ont un rôle crucial dans l'homéostasie du tissu osseux [57]. Ces derniers stimulent directement la prolifération, la différenciation et la fonction des ostéoblastes, inhibent le recrutement des ostéoclastes et influencent les interactions entre les ostéoclastes et les ostéoblastes. Les récepteurs aux androgènes ont été localisés dans les ostéoblastes et les ostéoclastes [58]. Cependant, il semble que les œstrogènes jouent également un rôle important dans l'étiopathogénie de l'ostéoporose chez l'homme [58,59]. Une ostéoporose sévère a été rapportée chez des hommes présentant une délétion du gène du récepteur des œstrogènes et des mâles déficients en aromatasase. Il convient cependant de souligner qu'un risque de fracture chez les hommes est corrélé à la concentration d'œstradiol seulement pour des valeurs basses (< à 16-20 pg / ml) [60].

Chez les hommes âgés, les niveaux de testostérone sont inversement corrélés au risque de fracture [61] en raison des effets anabolisants des androgènes. Étant donné qu'environ 70% des hommes atteints d'ostéoporose souffrent de déficit en testostérone, la carence de cette

hormone représente l'un des mécanismes majeurs et les plus importants de l'ostéoporose involutive sénile [62,63]

Le deuxième facteur est une altération du métabolisme vitamino-calcique. Cette altération entraîne une diminution de l'absorption du calcium intestinale ainsi que de la synthèse de la vitamine D. De plus, il est associé une dégradation du système rénale ainsi qu'une diminution de l'exposition solaire des sujets âgés. L'hypocalcémie et l'hypovitaminose D favorisent de manière directe la résorption osseuse et une hyperparathyroïdie secondaire qui va accroître cette résorption. La diminution de production d'IGF-1, marqueur assimilé au statut nutritionnel et musculaire du sujet âgé, participe également à la réduction de la formation osseuse [64] (figure 12).

Enfin, il a été remarqué une augmentation de la fréquence d'activation de la phase de résorption du tissu osseux et donc par conséquent entraînant une perte de la masse osseuse.

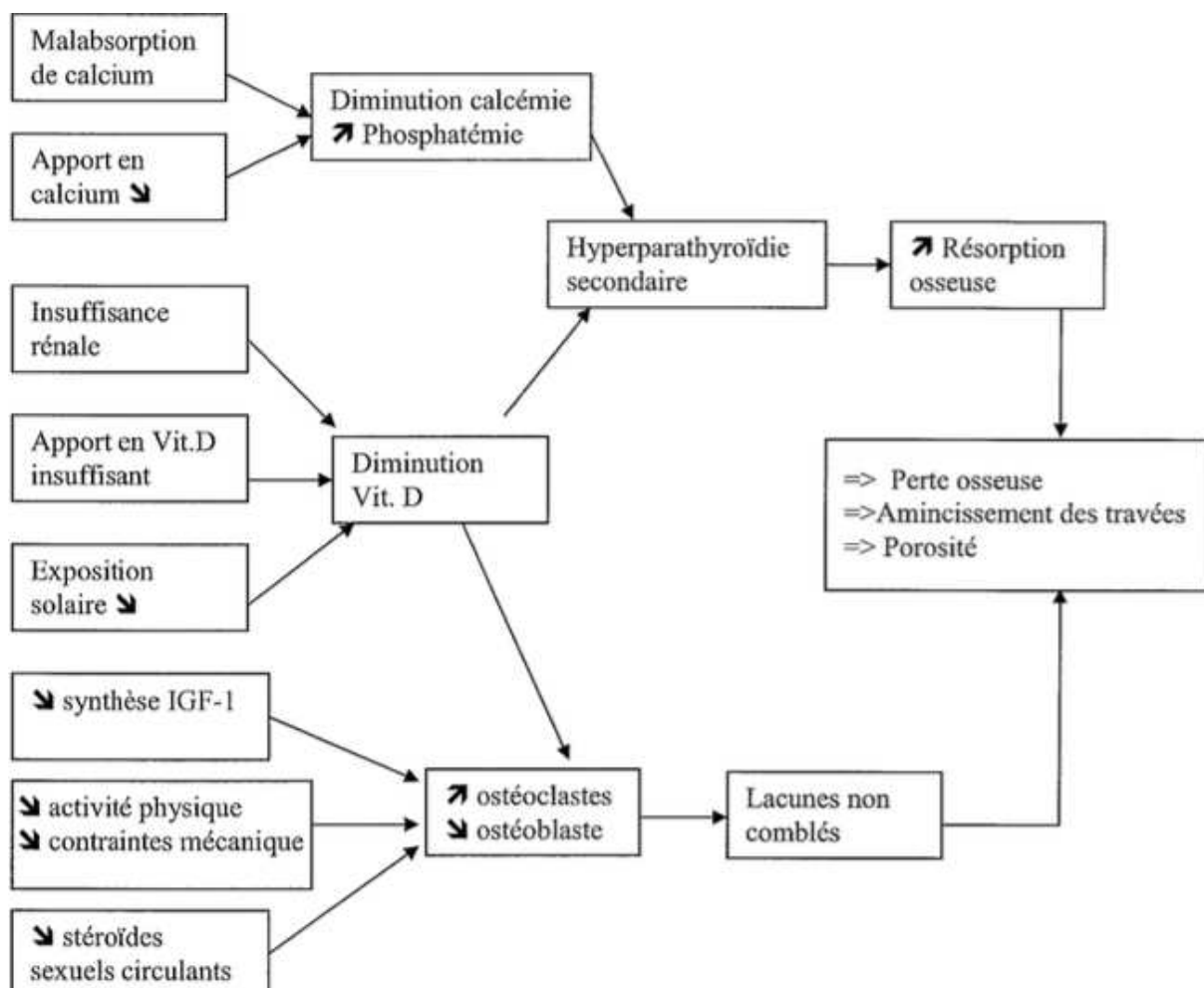


Figure 12 : Facteurs impliqués dans l'ostéoporose sénile

5.2.2 Ostéoporose idiopathique

Elle représente environ 40% des cas et on la retrouve généralement chez des patients âgés de 30 à 60 ans [65]. Cette forme d'ostéoporose est la plus fréquente des ostéoporoses masculines mais la physiopathologie demeure inconnue. Une des hypothèses concernant la physiopathologie suggère l'existence d'une diminution de la formation osseuse engendrée par perturbation de la sécrétion de l'IGF-1. Une étude a confirmé la présence d'un déficit des taux sériques d'IGF-1 entraînant une diminution de l'index de testostérone libre et une augmentation de la SHBG [66].

5. 3 Ostéoporoses secondaires

Parmi les nombreux facteurs de l'ostéoporose secondaire, quatre causes majeures expliquent à elles seules 85% de cette pathologie :

- L'excès d'absorption de glucocorticoïdes (d'origine endogène ou exogène).
- L'abus d'alcool et tabagisme
- L'hypogonadisme

5.3.1 Ostéoporose cortico-induite

L'étiologie de cette forme d'ostéoporose est en lien avec un apport exogène médicamenteux de corticoïdes. Elle survient chez environ 30 à 50% des patients sous corticothérapie au long court. Les glucocorticoïdes modifient l'activité proliférative et métabolique des cellules osseuses. Ils diminuent essentiellement la formation osseuse et l'augmentation de la résorption osseuse semble moins impliquée.

Effets des corticoïdes sur les ostéoblastes

Les glucocorticoïdes diminuent l'activité métabolique des ostéoblastes. Ils inhibent les fonctions des cellules différenciées. En effet, ils inhibent la synthèse de collagène de type 1, composant majeur de la matrice osseuse, et modulent la synthèse d'autres protéines de la matrice osseuse (ostéocalcine, ostéopontine...).

Effets des corticoïdes sur les ostéoclastes

L'action des glucocorticoïdes sur les ostéoclastes est moins claire. Selon la méthode utilisée, la dose et la catégorie de glucocorticoïde utilisée, ces derniers peuvent stimuler ou inhiber la résorption osseuse *in vitro*. Plus récemment, Hofbauer et al. [67] a montré que la synthèse d'ostéoclastes pourrait être augmentée par les glucocorticoïdes, par l'intermédiaire de l'inhibition de la synthèse de l'ostéoprotégérine (OPG) et de l'augmentation de la synthèse de Rank-Ligand (Rank-L). L'action des glucocorticoïdes sur la formation et la résorption osseuse est probablement due à un découplage entre activité de formation osseuse fortement diminuée et maintien d'une résorption osseuse normale.

Effets sur la masse osseuse

La corticothérapie induit une diminution de la DMO. Cette perte osseuse est très rapide durant les six premiers mois de traitement (5 à 15 %), puis diminue ensuite (2 % par an).

La perte osseuse prédomine sur l'os trabéculaire. Il existe une forte corrélation entre la dose cumulée de glucocorticoïdes et la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau du rachis et de la hanche [68].

5.3.2 Alcoolisme

Ce facteur représente environ 10% des cas d'ostéoporose masculine. L'abus d'alcool est fréquemment associé à des fractures chez l'homme, selon les études épidémiologiques réalisées par Laitinen et Vâlimäki [69] de 1970 à 1991; 25 % des hommes admis à l'hôpital pour une fracture des membres inférieurs étaient éthyliques [70]. Le nombre de fractures étaient quatre fois plus fréquentes chez 107 sujets alcooliques chroniques comparés à des témoins appariés en âge [71]. L'alcoolisme favorise également les accidents et les chutes de 17 à 77 % ; plusieurs études de cohortes et transversales ont montré une association entre alcool et traumatismes, fracturaires ou non, chez la femme ; cependant, le risque de traumatisme peut être élevé pour une consommation d'alcool moins importante chez la femme que chez l'homme [72]. L'éthylisme est un facteur étiologique reconnu dans 17 à 36 % des cas d'ostéoporose masculine rapportés.

Impact de l'alcool sur la masse osseuse et remodelage osseux

Une étude a rapporté une diminution de la DMO chez les hommes alcooliques [73]. En effet, les données histomorphométriques chez l'alcoolique montrent une diminution de l'activité des ostéoclastes corrélée à une baisse d'un marqueur biochimique de la formation osseuse, l'ostéocalcine [74,75] et moins fréquemment à une diminution de la résorption [74]. Les données histologiques et biochimiques sur la résorption sont plus contradictoires : elle peut être normale [76] diminuée [73] ou augmentée [77]. Certains travaux ont mis en évidence une association entre l'abus d'alcool et une balance cellulaire osseuse négative [78] ou une résorption osseuse progressive [79]. Une étude [80] réalisée sur des rats exposés à des inhalations de vapeurs d'alcool pendant 11 semaines a montré une diminution de la DMO et de la microarchitecture osseuse au fémur et au tibia.

Cependant, les mécanismes sous jacents entre alcool et DMO restent à éclaircir. Il semblerait que l'alcool pourrait avoir une fonction de « protection » lorsque la consommation est modérée (à raison de 150 g/semaine) (figure 13). Cette « protection » serait due à une augmentation de la synthèse d'androgènes par les glandes surrénales. Une étude rapporte une hausse du taux sérique d'oestradiol [81] et des récepteurs aux oestrogènes hépatiques [82]. Toutefois, ces études comportent des biais, notamment le fait que des comportements sains n'aient pas été pris en compte durant l'étude.

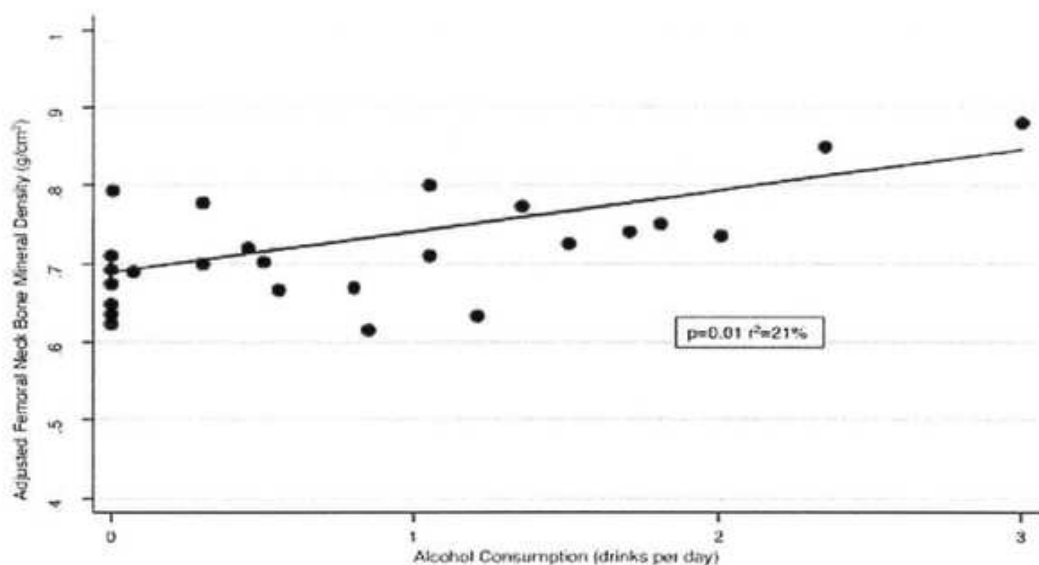


Figure 13 : Relation linéaire entre la consommation d'alcool et la DMO fémoral [83]

5.3.3 Tabagisme

Une étude a montré [70] que le risque de fracture localisé au niveaux vertébrales était multiplié par trois chez les fumeurs âgés de plus de 60 ans. Une autre a rapporté une diminution de la DMO mesurée à l'avant-bras chez les consommateurs de tabac et que cette perte osseuse était corrélée avec le nombre de cigarettes consommées [84]. Toutefois d'autres études ont démontré une absence de lien entre consommation tabagique et diminution de la DMO [85].

5.3.4 Hypogonadisme

L'hypogonadisme peut être lié à plusieurs facteurs. Soit au vieillissement qui entraîne une diminution importante des androgènes et des oestrogènes circulants, soit génétique [86]. Il peut être également en lien avec un faible taux d'androgène induit par des traitements anti-cancéreux ciblant la prostate [87].

Une étude a montré qu'un déficit en androgènes induit une accélération de la résorption osseuse, et ceci de façon plus importante au niveau trabéculaire [88]. Ce mécanisme s'apparente à celui de la ménopause. Une autre étude a montré que lorsque des sujets étaient

traités par déprivation androgénique, 54% d'entre eux présentaient une ostéopénie et 27% d'entre eux, une ostéoporose [89]. De plus, lorsque des patients sont traités par hormonothérapie (agonistes de la GnRH), le traitement entraînait une diminution progressive de la DMO. Cette baisse atteint 14% et 28 % au niveau du rachis et du col fémoral respectivement après dix ans de traitement [90].

6. Epidémiologie de l'ostéoporose masculine

Alors que la plupart des études sur l'ostéoporose se sont concentrées sur les femmes ménopausées, les hommes plus âgés ont également un risque accru de fractures de fragilité [3,91,92]. Les fractures ostéoporotiques sont la principale cause de morbidité et de mortalité chez les hommes qui vieillissent [93,94]. Chez un homme de 50 ans, le risque de subir une fracture ostéoporotique est estimé à environ 13% (alors que chez la femme il est estimé à 40%). Chez un homme de 80 ans, ce pourcentage passe à 25% [95,96].

Environ 1/3 des fractures de la hanche dans le monde survient chez l'homme. Ces fractures sont très souvent associées à une mortalité plus importante que chez la femme. Ce facteur est important à prendre en compte, étant donné que les fractures de la hanche représentent la complication la plus grave de l'ostéoporose. Il s'avère donc nécessaire de réévaluer la prise en charge de l'ostéoporose chez l'homme. À l'échelle internationale, les hommes vieillissent plus rapidement. D'après la figure 14, d'ici 2050, le nombre d'hommes de 60 ans ou plus aura augmenté de façon exponentielle. Le nombre d'hommes atteints d'ostéoporose et souffrant de fractures de fragilité associées devrait atteindre des niveaux record.

Cette pathologie est considérée comme faisant partie des cent objectifs prioritaires du gouvernement et ceci depuis la loi du 9 août 2004.

Tableau 3 : Objectifs du gouvernement concernant l'ostéoporose

	Objectif n°82	Indicateur
Objectifs quantifiables	Ostéoporose : Réduire de 10% l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur d'ici à 2008 (actuellement 67,9 pour 10 000 chez les femmes et 26,1 pour 10 000 chez les hommes de 65 ans et plus).	Taux d'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur par âge et sexe.

À la fin du siècle dernier, les hommes âgés de plus de 60 ans étaient de 275 millions et d'ici 2050, on comptera plus de 900 millions de sexagénaires.

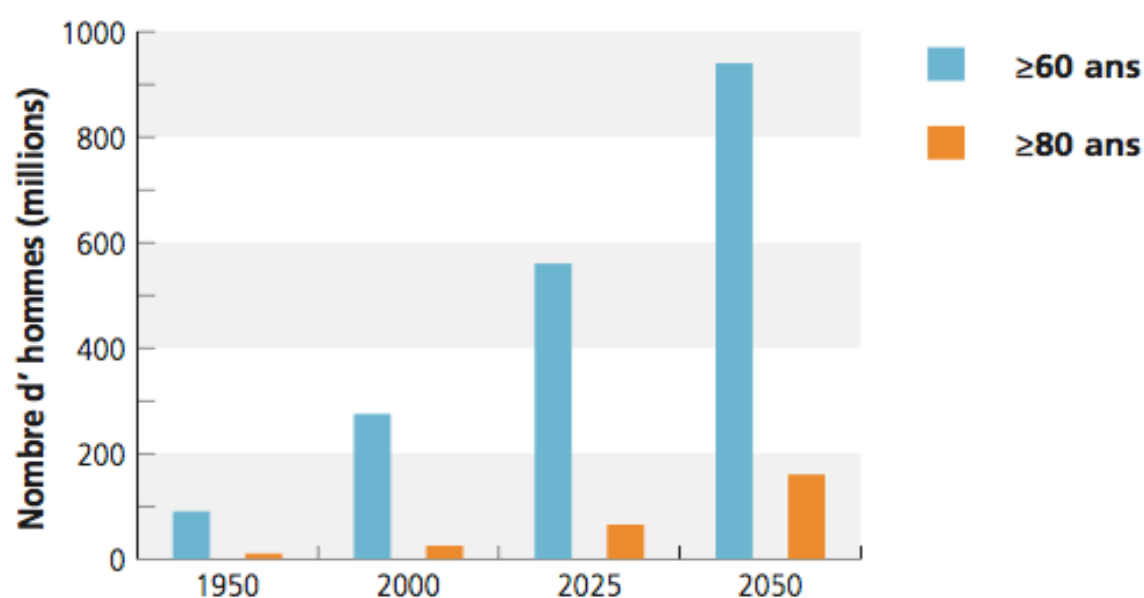


Figure 14 : Vieillesse de la population masculine dans le monde entre 1950 et 2050 [97]

De plus, il a été montré que les fractures de la hanche chez l'homme sont associées à une mortalité plus élevée que chez la femme. Ce taux représente 37 % la première année suivant la fracture et que la mortalité augmente après des fractures de fragilité chez l'homme, et pas uniquement suite à des fractures de la hanche [98].

En 2013, l'IOF a établi un rapport sur la prise en charge, l'épidémiologie et le poids de l'ostéoporose au sein de l'Union Européenne. Ce dernier rapport souligne le fait qu'en 2010, 5,5 millions d'hommes étaient atteints d'ostéoporose et près de 1,2 millions d'hommes souffraient de fractures de fragilité [97,99,100].

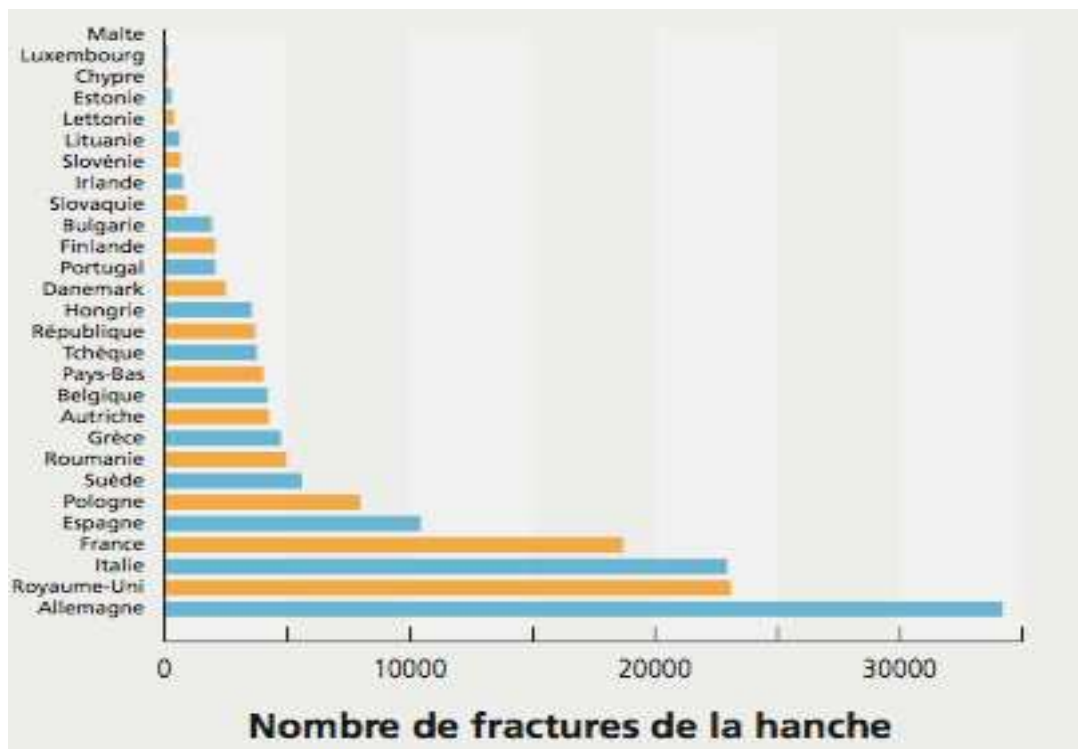


Figure 15 : Nombre de fractures de la hanche chez l'homme dans les 27 pays de l'union Européen en 2010 [97]

La figure 15 montre plus de 150 000 fractures de la hanche sont survenues chez l'homme dans 4 pays de l'union européenne.

Les estimations laissent sous-entendre que le nombre total de fractures chez l'homme va croître de 34 % d'ici 10 ans.

6.1 Les sites fracturaires chez l'homme

Une étude [3] a montré que chez les hommes âgés entre 50 à 54 ans, les fractures les plus fréquentes sont les côtes, les vertèbres et l'avant bras. Concernant cette tranche d'âge, l'incidence des fractures liées à l'ostéoporose est évaluée à 1% par an, alors que pour la même population mais âgée de 80 à 84 ans, cette incidence est estimée à 10%. Il semblerait donc qu'on observe une augmentation de la proportion des fractures du col fémoral en lien avec le vieillissement.

Une autre étude, a montré que le pourcentage de fracture le plus élevé est retrouvé sur le col fémoral (52%), alors pour le rachis lombaire et le bassin 22% et 17% pour les membres supérieurs [101].

Cependant, les fractures du rachis sont très souvent sous estimées car elles sont souvent

asymptomatiques. La prévalence des fractures ostéoporotiques chez l'homme a été évaluée à 5 % après 50 ans, 30% après 60 ans et 40 % après 80 ans [102]. Chez l'homme, surviennent un tiers des fractures et le taux de mortalité est 3 fois supérieur à celui de la femme (10 à 15% chez les hommes contre 5% chez la femme).

6.2 Complications des fractures chez l'homme

Après une période de 12 mois post fracture (hanche ou rachis), l'homme, à un taux de mortalité trois fois plus élevé que la femme [3]. Les auteurs suggèrent que des facteurs de comorbidité sont sûrement impliqués. Il faut souligner que les fractures vertébrales sont prédictives d'autres fractures vertébrales mais aussi de la survenue d'autres types de fractures dont les fractures de l'extrémité supérieure du fémur accroissant ainsi l'excès de mortalité.

6.3 Impact économique

Il a été montré dans les parties précédentes que la situation concernant l'augmentation du nombre de risques de fractures chez l'homme va empirer dans les années à venir. Chaque année en France, le nombre d'hospitalisations lié majoritairement à des fractures de hanche est de l'ordre de 23 000. Or, le coût d'une hospitalisation liée à une fracture ostéoporotique est à peu près de 4200 euros. Toutefois, ce montant varie en fonction du site osseux (1300 à 11 000 euros) pour le poignet et le col fémoral respectivement. Une étude a montré que le coût moyen d'une hospitalisation due à une fracture de hanche est de 9907 euros en France.

Il est également important de prendre en compte les consultations médicales chez le généraliste ou spécialiste, plus les prescriptions médicamenteuses ainsi que le transport des patients via des ambulances. La sécurité sociale a estimé ce coût annuel à environ 200 millions d'euros. Parmi ces coûts 73 % de ce total seraient imputés aux fractures du col fémoral. A titre indicatif, le coût chez la femme représente environ 610 millions d'euros (dont 61 % lié aux fractures du col fémoral). En 2000, le coût total de l'ostéoporose était estimé à 31,7 milliards d'euros au niveau européen et les estimations pour 2050 tendent vers un coût de 76,7 milliards.

6.4 Incidence et prévalence de l'ostéoporose masculine

Avec l'allongement de l'espérance de vie, on observe une augmentation de l'incidence de l'ostéoporose masculine. Cependant, la prévalence de la maladie reste difficile à appréhender pour plusieurs raisons. D'une part, l'incertitude de la présence de fractures asymptomatiques

(comme par exemple les fractures vertébrales) qui ne seront pas déclarées et d'autre part, la différence architecturale de l'os selon le sexe. Ceci peut faire varier la sensibilité des outils de diagnostic. La différence architecturale et les sites de fractures différents pourraient amener à dépister l'ostéoporose sur des sites différents de ceux de la femme, avec des outils différents. Tous ces facteurs entraînent une variation des estimations. A ce jour, le débat persiste pour définir les critères les plus appropriés afin de définir l'ostéoporose masculine. Il semblerait que l'utilisation d'une référence spécifique liée au sexe fournisse une meilleure estimation de la proportion d'hommes à risque de fractures ostéoporotiques. Ainsi l'étude de Looker et al. [103] dépistant l'ostéoporose par absorptiométrie biphotonique à rayon X (DXA) chez des adultes de plus de 50 ans, révèle une forte variation de la prévalence selon la valeur de référence de DMO. En se basant sur la valeur seuil de la femme, actuellement utilisée, la prévalence de l'ostéoporose chez l'homme est de 1 à 4 % et celle de l'ostéopénie de 15 à 33%. Si des seuils propres au sexe masculin sont choisis, la prévalence de l'ostéoporose atteint 3 à 6% et l'ostéopénie 28 à 47%.

La figure 16, issue de la cohorte de Rotterdam [104] montre que chez l'homme, environ 61% des fractures non vertébrales et 58% des fractures de hanche se produisent en situation ostéopénique, alors que la proportion est respectivement d'environ 43% et 31% chez la femme, et ce, malgré l'utilisation de T-scores spécifiques. Le risque fracturaire chez l'homme survient donc à des densités osseuses plus élevées que chez la femme. Ce constat montre qu'il est important de redéfinir des valeurs seuils de l'ostéoporose en fonction du sexe et qu'il serait utile d'utiliser des techniques de diagnostic différentes permettant de prendre compte les variations dues aux différences architecturales et géométriques du tissu osseux entre les deux sexes. La prévalence de l'ostéoporose chez les hommes reste donc problématique car à l'heure actuelle n'y a pas de consensus sur une définition établie.

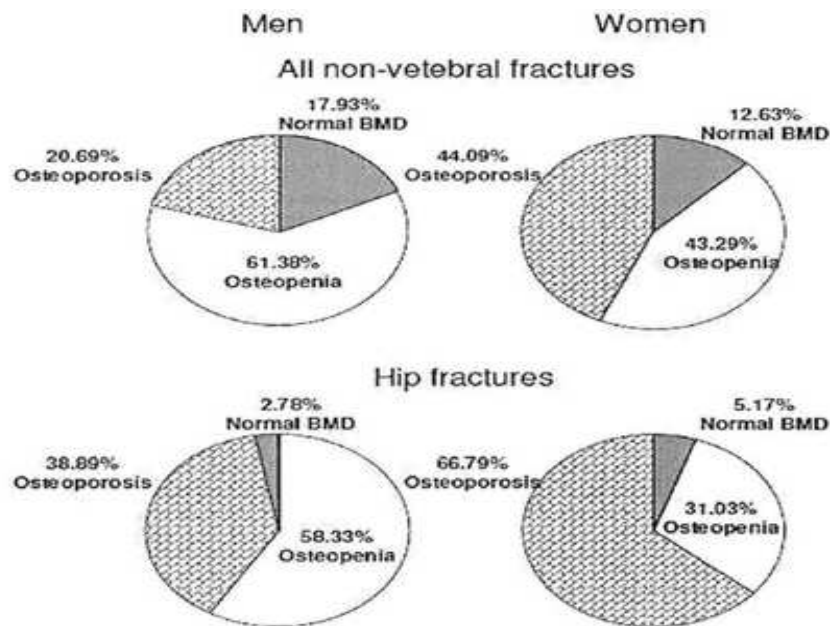


Figure 16 : Pourcentage de fractures non vertébrales et de fractures de hanche qui surviennent chez les hommes et les femmes présentant une ostéopénie, une ostéoporose ou une DMO normale [104]

6.5 La controverse de l'utilisation du T-score et des courbes de référence

Toutefois, la définition de l'ostéoporose telle qu'elle a été proposée par un panel d'experts sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé n'est théoriquement pas validée dans la population masculine [5]. De plus, très peu d'études ont été publiées sur la densité minérale osseuse chez l'homme [2,105]. La nécessité de créer une base de données sur la DMO masculine est reconnue mais cette dernière est contrainte par le coût élevé de ce genre d'étude et par les difficultés à obtenir un taux élevé de participants [105]. En pratique, du fait de l'absence de consensus, la définition de l'ostéoporose proposée par l'OMS peut être appliquée chez les hommes si la population de référence considérée est constituée d'homme jeune [106–108]. A ce jour, les courbes de référence utilisées pour étudier l'ostéoporose chez les hommes dérivent de la courbe de référence américaine NHANES III. Compte tenu des différences anthropométriques existantes entre les populations françaises et nord-américaines ainsi que les modifications séculaires, il est probable que l'établissement d'une courbe masculine spécifique française puisse permettre un meilleur dépistage des hommes à risque de fracture. Plusieurs études [2,51,109] souffrent du manque de randomisation ou de leur taille d'échantillons mais également de l'évidente variation de la DMO en fonction de la localisation géographique [2,32,76]. Il est également établi que la valeur de la densité « normale » est différente selon l'ethnie. En effet, toutes les personnes de race blanche n'ont

pas une densité comparable [111]. Les sujets de race blanche ont une densité supérieure à celle des sujets de race asiatique et inférieure à celle des sujets de race noire. Cependant, de nombreux facteurs interviennent dans ces variations. Une étude a montré que la DMO des populations rurales africaines était inférieure à la DMO des Américains d'origine Africaine [112]. Ces différences peuvent s'expliquer par le mode de vie différent et le mode d'alimentation ainsi que par les différences quantitatives et architecturales de l'os en fonction du sexe. Le diamètre et la taille des os chez les hommes sont plus grands ce qui peut donc engendrer des impacts sur les explorations radiologiques du tissu osseux. Plusieurs études [51,113] ont comparé différentes courbes et ont conclu que la prévalence de l'ostéoporose est modifiée selon la courbe utilisée. Cette prévalence peut varier de 6 à 15 % au rachis lombaire et de 3 à 23 % au col fémoral, selon qu'on utilise une courbe locale ou une courbe du constructeur [114]. Bien qu'un consensus absolu de toutes les sociétés savantes ne soit pas établi [115], le risque fracturaire chez l'homme semble donc survenir pour des densités osseuses plus élevées que chez la femme. Ceci appuie le fait qu'il faut redéfinir des valeurs seuils de l'ostéoporose en fonction du sexe. L'utilisation des techniques de diagnostic différentes permettront de prendre en compte les variations dues aux différences architecturales du tissu osseux entre les deux sexes. En pratique, il faudrait toujours utiliser une courbe adaptée à la population étudiée. Si celle-ci n'existe pas, il est conseillé d'utiliser la courbe adaptée qui s'en rapproche le plus [5].

Tableau 4 : Comparaison de la prévalence de l'ostéoporose masculine et féminine. Données issues de l'étude NHANES III [51]

Col fémoral		Lombaires, col fémoral, radius	
Référence masculine	Référence féminine	Référence masculine	Référence féminine
6%	4%	19%	3%

Conclusion

La physiologie et la physiopathologie du tissu osseux sont des phénomènes complexes. L'acquisition optimale du pic osseux et la perte osseuse dépendent de nombreux facteurs et nécessitent des études approfondies afin d'élucider les mécanismes sous-jacents de l'ostéoporose. Cette première partie de la revue de la littérature nous a permis de définir les différences entre les hommes et les femmes et en dépit d'une architecture et d'une géométrie osseuse plus résistante, l'homme est fortement impacté par l'ostéoporose.

De part le nombre croissant d'hommes âgés de plus de 60 ans, le nombre de fractures lié à ce vieillissement, la variation de la prévalence en fonction de la courbe utilisée et les différences anthropométriques existantes entre les différences ethnies, notre objectif de courbes de références sur la DMO permettrait de mettre en œuvre des moyens de détections précoces de risques de fracture chez l'homme.

7. Caractérisation de la structure osseuse

La méthode de diagnostic clinique de l'ostéoporose repose sur la mesure de la DMO effectuée par des densitomètres ou DXA. Cependant, cette technique ne mesure pas la totalité du tissu osseux mais uniquement les minéraux. Le DXA calcule la quantité de calcium pour chaque région scannée. La quantité de minéraux (contenu minéral osseux, CMO en g) est divisée par la surface de l'os scannée. Nous obtenons donc une DMO surfacique en g/cm^2 .

7.1 Imagerie 2D

7.1.1 Densitométrie ou DXA

L'ostéodensitométrie, ou l'absorption bi-photonique à rayons X («Dual Energy X-ray Absorptiometry », DEXA ou DXA), a été introduite il y a une vingtaine d'années [108].

Il s'agit d'une technique de radiographie numérisée utilisant deux images du même site anatomique, acquises avec deux rayonnements X de différente énergie. La DXA est considérée comme la méthode de référence pour évaluer la DMO et diagnostiquer l'ostéoporose [116]. Des électrons libres sont accélérés dans un tube à rayons X et rentrent en collision avec une cible de tungstène, ce qui produit un rayonnement X. L'absorption des photons dépend de l'énergie du rayonnement X et du coefficient d'absorption du matériau traversé, définie par la loi de Lambert-Beer (équation 1).

$$\phi = \phi_0 \times \exp(-\lambda x) \quad (1)$$

ϕ_0 représente le flux incident de photons et ϕ le flux après traversé l'épaisseur x du matériau. La nature du matériau absorbant ainsi que le type de rayonnement interviennent par l'intermédiaire du coefficient d'absorption λ .

Pour déterminer la DMO, on peut transformer l'équation (1).

$$\phi = \phi_0 \times \exp(-\lambda/p \times px) \quad (2)$$

Cette transformation fait apparaître le terme px qui est la masse surfacique du matériau traversé (en Kg.m^{-2} , transposable aisément en g.cm^{-2}), c'est à dire la masse que rencontre le

rayonnement lorsqu'il traverse une colonne de matériau de surface unité

Les sites de mesures classiques sont le rachis lombaire (vertèbres L1 à L4), la hanche, le poignet ou encore le corps entier. Le temps d'acquisition est de l'ordre de 3 minutes, pour une irradiation efficace de quelques μSv seulement. Les absorptiomètres de type « fan beam », équipés d'un faisceau de rayons X en éventail, ont également permis de raccourcir la durée d'examen par rapport aux absorptiomètres à faisceau cylindrique « pencil beam », tout en permettant une meilleure résolution d'image.



Figure 17 : Tables de DXA Discovery A (Hologic, USA)

L'utilisation des rayons X permet de mesurer l'absorption des tissus (tissus mous et os) qui sont traversés par ces rayons, et d'en déduire la quantité de matière correspondante. L'acquisition en double énergie est obligatoire *in vivo*, car il est impossible d'extraire la DMO avec une seule acquisition sans que cette analyse ne soit faussée par l'absorption due aux tissus mous qui se trouve de part et d'autre de l'os (Figure 18). Le terme bi-photonique provient du fait que deux rayonnements distincts possédant deux niveaux d'énergie permettent la discrimination des tissus mous et du tissu osseux. Deux méthodes sont utilisées pour produire les deux niveaux d'énergie : soit une alimentation du tube à rayons X avec deux valeurs de tension, soit un filtrage du spectre d'émission du tube pour ne garder qu'une partie du rayonnement. Le contraste de l'image obtenue par DXA dépend donc de l'atténuation du faisceau de rayons X par l'organisme. L'absorption du rayonnement est plus forte dans le tissu osseux que dans les tissus mous. Le logiciel détermine alors la surface osseuse (en cm^2) en additionnant tous les pixels de l'os. La mesure de la DMO permet le calcul du T-score. Ce

T-score a été défini dans le chapitre « Ostéoporose et perte osseuse ». L'inconvénient de cette technique est que la DXA n'est pas capable de différencier l'os trabéculaire de l'os cortical. De plus, cette méthode est basée sur une projection en 2D de l'os alors que l'os est une structure tridimensionnelle. La troisième dimension qui est la profondeur n'est pas prise en compte par la DXA car elle a la même direction que le faisceau de photons. La DMO obtenue est donc une densité surfacique plus qu'une densité volumétrique.

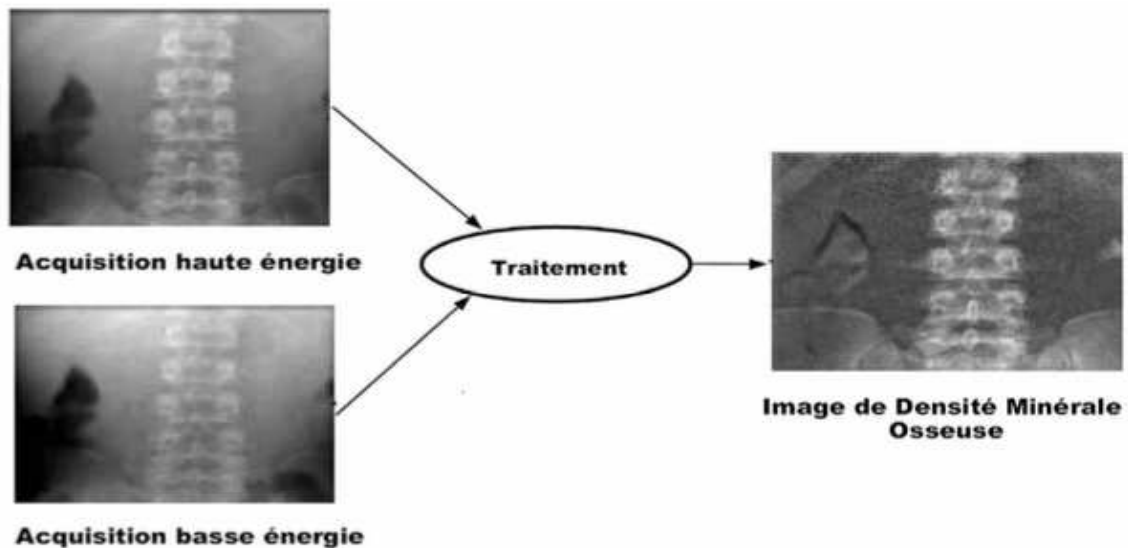


Figure 18 : Exemple d'une acquisition du rachis lombaire par DXA

A partir des clichés obtenus par DXA, nous pouvons obtenir des paramètres biomécaniques et géométriques.

Paramètres biomécaniques

Ces indices osseux ont été proposés par Karlamangla et al.[117] afin d'estimer la résistance osseuse du col fémoral :

$$\text{Compression Strength Index (CSI)} = \frac{\text{IMC} \times \text{LCF}^*}{\text{Poids}}$$

**: Longueur du col fémoral*

$$\text{Bending Strength Index (BSI)} = \frac{\text{IMC} \times \text{LCF}^2}{\text{LACF} \times \text{Poids}}$$

$$\text{Impact Strength Index (ISI)} = \frac{\text{DMO} \times \text{DMO CF} \times \text{LACF}^{**}}{\text{Taille} \times \text{Poids}}$$

** : Longueur de l'axe du col fémoral

- CSI: Compression Strength Index ou indice de force en compression. Ce paramètre reflète la capacité du col fémoral à résister à la charge axiale en compression et il est prédictif des fractures ostéoporotiques chez les personnes âgées [117]
- BSI: Bending Strength Index ou indice de force en flexion. Ce dernier reflète la capacité du col fémoral à résister à la force en flexion et il est prédictif de la fracture ostéoporotique chez les personnes âgées [117,118]
- ISI : Impact strength index ou indice de force d'impact. Il reflète la capacité du col fémoral à résister aux forces de compression [117]

Paramètres géométriques

En 1990, Beck et al.[119] ont introduit différents indices géométriques de résistance osseuse qui sont évalués au niveau du col fémoral, de la région inter trochantérienne et de la diaphyse fémorale.

Les mesures directes de la géométrie permettent d'obtenir ces paramètres :

- La longueur de l'axe de la hanche (HAL pour Hip Axis Length)
- La longueur de l'axe du col fémur (FNAL pour Femoral Neck Axis Length)
- Diamètres ou largeurs (width)

Les diamètres de la tête fémorale, du col fémoral et de la diaphyse fémorale peuvent être mesurés :

- Epaisseur corticale
- Angle cervico diaphysaire

Les mesures indirectes fournies par le score HSA (Hip Structural Analysis) [119] :

- CSA (Cross-sectional area), représente la surface de la coupe (en cm^2)
- CSMI (Cross Section Moment of Inertia, cm^4), il mesure la résistance osseuse en flexion
- Section modulus (Z) (en cm^3), reflète la résistance à la flexion qui égal au rapport CSMI/y (y = distance du bord externe du centre de la section de l'os).
- Epaisseur corticale
- BR (Buckling ratio), représente le rapport entre la distance (centre de l'os et le bord externe de l'os)/ épaisseur corticale

Ces indices sont prédictifs de la fracture ostéoporotique chez les personnes âgées et sont corrélés à la résistance mécanique [110,120,121].

7.1.2 Histomorphométrie

La technique de référence pour étudier les effets cellulaires et le processus de remodelage osseux est l'histomorphométrie. Cette technique permet de bien distinguer les travées osseuses, et d'analyser les cellules en action lors du remodelage osseux [122]. Toutefois, malgré la précision de cette technique, le caractère invasif dû à la biopsie engendre une utilisation assez rare de cette méthode d'analyse. Cette technique consiste à analyser de coupes histologiques, épaisses de $10\mu\text{m}$ en général, réalisées sur des biopsies de crêtes iliaques, prélevées sous anesthésie locale [123]. Après coloration spécifique, l'observation au microscope permet d'effectuer une analyse d'image automatisée qui permet de quantifier le tissu observé à l'échelle de la microarchitecture.

L'analyse histomorphométrique se fait en 3 temps :

- Définition de la région d'intérêt (ROI pour « Region Of Interest »)
- Opération de seuillage pour binariser l'image en tissu osseux et moelle osseuse.
- L'analyse numérique consiste en la mesure des surfaces et des périmètres, puis des calculs de microarchitecture basés sur ceux-ci.

Les mesures effectuées au sein de la ROI sont : la surface totale de la région d'intérêt, notée TV pour « Tissue Volume », la surface de la partie os, notée BV pour « Bone Volume », le périmètre des surfaces osseuses, notée BS pour « Bone Surface ».

On déduit de ces mesures :

- la fraction volumique de l'os BV/TV , exprimée en %
- la surface spécifique de l'os BS/TV

A partir de ces différentes mesures, sont calculés des indices de la microarchitecture trabéculaire en définissant le nombre de travées ($Tb.N$, en mm^{-1}), leur épaisseur ($Tb.Th$, en mm) et l'espace entre les travées osseuse ($Tb.sp$, en mm).

$$TbTh = \frac{2}{BS/BV}$$

$$TbN = \frac{BV/TV}{TbTh}$$

$$TbSp = \frac{1}{TbN} - TbTh$$

Toutefois, ce modèle suppose que les travées sont organisées en un réseau de plaques, or en réalité suivant l'état de dégradation de l'os, l'os trabéculaire est constitué d'un réseau de plaques et de poutres osseuses. Cependant, ce modèle reste celui qui est le plus utilisé pour l'analyse en histomorphométrie.

7.1. 3 Ultrasons

Cette méthode consiste à mesurer leur vitesse de propagation et les atténuations des ultrasons dues au matériau étudié. Le site osseux le plus étudié comme site de mesure avec cette technique est le calcanéum. En effet, cet os est peu parasité par son environnement anatomique (tissus mous, vaisseaux sanguins, os avoisinants) qui peuvent interagir avec les ultrasons. Les ultrasons sont des ondes élastiques qui ont la capacité de fournir des propriétés physiques et mécaniques du tissu osseux. Cette technique est une alternative pour la caractérisation du tissu osseux *in vivo* par rapport aux test biomécaniques [124]. La méthode la plus utilisée est la méthode d'analyse par transmission transverse. Les ultrasons traversent l'os de part en part. Cette méthode est particulièrement utilisée pour l'analyse de l'os trabéculaire.

Les deux principales variables exploitées sont la vitesse du son (« speed of sound » ou SOS, en m/s) qui traversent le milieu osseux, et la bande passante d'atténuation des ultrasons (« broadband ultrasound attenuation » ou BUA, en db/MHz)

Il a été montré que les ultrasons permettaient de prédire le risque de fracture, de façon quasi similaire à la DMO mesurée à la colonne ou à la hanche [125,126]. Plusieurs études ont montré que les ultrasons mesurés aux calcéum pouvaient prédire le risque de fracture [127,128]. Ces résultats prédictifs obtenus sont similaires à ceux obtenus par DXA pour différentes catégories de patients (hommes, femmes âgées et ménopausées). Cependant, cette technique reste peu utilisée car elle très dépendante du technicien et les diversités technologiques rendent impossible la comparaison des résultats des différentes études [129].

7.2 Imagerie 3D

7.2.1 Tomographie à rayons X

Cette technique de radiographie est basée un système rotatif synchronisé, composé d'une source et d'un détecteur de rayons X, qui tourne autour du patient. Le logiciel de traitement d'image applique des algorithmes de reconstruction, et l'on obtient une série de coupes radiographiques qui permettent la visualisation en 3D des zones scannées.

En utilisant un fantôme d'hydroxyapatite, une dimension quantitative au scanner est ajoutée. Ceci permet d'établir la correspondance entre atténuation des rayons X et densité minérale osseuse. On parle alors de « quantitative computerized tomography ». Cette méthodologie a l'avantage de pouvoir détailler le tissu osseux en os cortical ou os trabéculaire. Il est alors possible de mesurer des DMO volumétriques (DMOv) propres à chaque compartiment osseux, en évitant des problèmes de taille de l'os que l'on peut rencontrer en DXA [130]. L'inconvénient majeur de ce scanner est la forte dose d'irradiations reçues par les patients (1 à 3 mSv). Cette contrainte a forcé les constructeurs à développer d'autres types de scanners impliquant des doses d'irradiations beaucoup moins élevées (HR-pQCT)

7.2.2 HR-pQCT

Depuis peu, il est possible d'accéder à la microarchitecture osseuse des sites périphériques *in vivo* avec une « haute résolution » de 82 μm isotropique. Les analyses sont réalisées au niveau du radius ou du tibia. Un traitement d'images se fait après une étape de contourage semi-automatique. Cette étape consiste à sélectionner les 110 coupes de tissu osseux à analyser. Le logiciel d'analyse effectue la dissociation de l'os en compartiment cortical et trabéculaire, puis effectue une opération de segmentation de l'image. Lors de cette analyse, les voxels dont la densité dépasse le seuil de 40% de l'intensité maximum sont considérés comme de l'os, le reste est exclu de l'image finale, sur laquelle est analysée la microarchitecture trabéculaire [131].

7.3.3 Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une méthode d'imagerie qui permet d'obtenir des vues en 3D de parties anatomiques du corps humain. Cette technologie ne requiert pas l'utilisation de rayons X contrairement au scanner. L'IRM exploite le magnétisme de l'atome d'hydrogène, cet atome étant le plus abondant dans la matière organique [132]. L'IRM peut être utilisée afin d'étudier le tissu osseux. Cette technique permet d'obtenir des images des tissus mous tels que la graisse et le muscle [133]. Enfin, l'IRM offre une alternative non ionisante qui permet de visualiser l'os trabéculaire en 3D.

7.4 Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux

L'os est constitué d'une phase organique qui est composée à 90% de protéines de collagène de type 1, et d'autres protéines comme les protéoglycanes et glycoprotéines. La phase minérale est quant à elle composée principalement de cristaux d'hydroxyapatite. Ces différents composants cellulaires et extra cellulaires forment une base pour le développement de marqueurs biochimiques.

Un grand nombre de ces marqueurs est disponible pour étudier le remodelage osseux tant pour la formation osseuse (ostéocalcine, phosphatases alcalines, PINP pour proptide N terminal) que pour la résorption (CTX pour C-terminal cross linked telopeptide of type 1 of collagen, NTX pour N-terminal cross-linked telopeptide of type 1 collagen, PYD pour pyridolines, DPYR/DPD pour deoxypyridinolines et enfin l'ICTP pour C-terminal telopeptide of type 1 of collagen) [134,135].

Les biomarqueurs de la formation osseuse

L'ostéocalcine est un marqueur connu de la formation osseuse sécrétée uniquement par les ostéoblastes sous l'effet du calcitriol. L'ostéocalcine est exprimée sous deux formes différentes qui ont deux fonctions différentes: les formes carboxylées (cOC) et non-carboxylées (unOC). Cette protéine est présente dans la matrice extracellulaire de l'os et reflète directement le métabolisme osseux. Lorsque l'ostéocalcine est sécrétée, une faible quantité se retrouve dans la circulation sanguine, et cette dernière peut donc être dosée par radio-immunologie. Cette protéine est un marqueur du turnover osseux et de l'ostéoformation [136]. Lorsque l'ostéocalcine est faiblement carboxylée, cette protéine est prédictive du risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur [137].

La phosphatase alcaline sérique est une enzyme que l'on retrouve dans la membrane des pré-ostéoblastes et des ostéoblastes. Cependant, cette enzyme manque de sensibilité concernant sa spécificité avec le tissu osseux.

Les peptides d'extension du procollagène de type 1 sont synthétisés par les ostéoblastes. Ces derniers synthétisent le collagène de type 1 sous forme d'un précurseur appelé procollagène. Ce procollagène est clivé lors de sa sécrétion en une molécule de collagène et deux peptides d'extension. Une fois présent dans le sang, ces molécules peuvent être dosées car marqueurs de la prolifération ostéoblastique, cependant, leur utilité clinique est moindre que l'ostéocalcine.

Ces marqueurs sont utilisés afin de s'assurer de l'efficacité biologique d'un traitement contre l'ostéoporose. Les marqueurs du remodelage osseux augmentent chez la femme ménopausée et lors du vieillissement. Toutefois leur apport dans le diagnostic de l'ostéoporose est faible. Ils présentent plutôt un intérêt dans la prédiction du risque de fracture et le suivi thérapeutique.

Les marqueurs de la résorption osseuse

Calciurie et créatinurie sont un dosage simple mais leur dosage est le moins sensible des marqueurs de la résorption osseuse car il ne détecte pas les faibles variations du remodelage osseux.

Hydroxyprolinurie sont des molécules de pontage (cross –links) qui permettent les liaisons entre les molécules de collagène au sein de la matrice extra cellulaire. Ces molécules sont sécrétées au niveau du foie et des reins. Son dosage n'a cependant qu'une faible corrélation avec la résorption osseuse [136].

Phosphatase acide tartrate résistante est sécrétée par les ostéoclastes afin de résorber la matrice osseuse. Cette enzyme est libérée dans le sang ou son dosage peut être réalisé. La concentration de la phosphatase acide augmente avec l'augmentation du turn over osseux observé dans certaines pathologies du métabolisme osseux.

La pyridinoline (PYR) et la déoxypyridonoline (DPD) ainsi que leurs dérivés peptidiques (NTX et CTX) représentent les marqueurs de la résorption osseuse les plus prometteurs. Ils forment des liaisons avec les molécules de collagène. La pyridinoline est spécifique de l'os, des tendons, du cartilage alors que la déoxypyridinoline est spécifique uniquement de l'os. Ces deux molécules passent dans la circulation sanguine puis sont excrétées dans les urines. Dans les urines, la PYR et la DPD se retrouvent sous forme libre ou s'associent aux peptides

du collagène CTX et NTX). La pyridinoline et la désoxypyridinoline s'avèrent être des marqueurs du turnover osseux extrêmement sensible de la résorption osseuse [138].

8. Sarcopénie

8.1 Définition

Le terme sarcopénie a été proposé en 1989 par Irwin Rosenberg pour décrire un syndrome multifactoriel qui survient avec l'âge et qui résulte de la perte de la masse musculaire squelettique et de la fonction musculaire [10]. Les premières études épidémiologiques étaient uniquement basées sur l'évaluation de la masse musculaire au travers de l'absorptiométrie bi-photonique à rayons X [11]. En 1998, Baumgartner et al. [139] ont défini un indice de masse musculaire appendiculaire relatif (Relative Appendicular Skeletal Muscle Mass, RASM) qui est le rapport de la masse musculaire appendiculaire (Appendicular Skeletal Muscle Mass) sur la taille au carrée ($RASM = ASM / Taille^2$). L'indice de sarcopénie a été caractérisé par un indice de masse musculaire inférieur à 2 déviations standard par rapport à la moyenne d'une population saine composée d'hommes et de femmes âgés de 18 à 54 ans issue de la population Rosetta [139]. D'autres auteurs s'appuient sur l'utilisation d'un index basé sur la masse musculaire totale divisée par le poids de corps et multipliée par 100 [140]. Deux stades de sarcopénie ont été établis à travers cette définition : un premier stade lorsque cet index se situe de 1 à 2 écarts-type par rapport à celui d'une population de référence plus jeune, un stade 2 lorsque cet index est inférieur à 2 écarts-type [140]. Malgré ces propositions, peu d'études utilisent ces critères de diagnostic. De plus, ces définitions présentent des limites. En effet, de nombreux aspects primordiaux tel que l'évaluation de la force musculaire et des performances physiques ne sont pas pris en compte dans les critères de diagnostic proposés. Plusieurs études ont montré que la masse musculaire reste un faible prédicteur de la sarcopénie [140–143]. Il a également été montré que le rapport entre la masse musculaire et la fonction musculaire est non linéaire [140,144]. En effet, la diminution de la force musculaire est plus forte que la diminution de la masse musculaire [145,146]. Dans ce contexte confus, en 2010, l'EWGSOP (Groupe de travail européen sur la sarcopénie chez les personnes âgées) qui regroupe plusieurs sociétés scientifiques et gériatriques a proposé d'utiliser la masse, la force musculaire ainsi que la performance physique afin d'évaluer le degré de sévérité de la sarcopénie. Ce groupe de travail propose d'utiliser 3 degrés basés sur ces différents facteurs [12].

Tableau 5 : Représentation des différents états de la sarcopénie en fonction des facteurs d'évaluation clinique [147]

Etat	Masse musculaire	Force musculaire	Performance physique
Pré-sarcopénie	↓		
Sarcopénie	↓	↓	ou ↓
Sarcopénie sévère	↓	↓	↓

La présarcopénie serait caractérisée par une faible masse musculaire sans réduction de la force musculaire ou de la performance physique. La sarcopénie serait quant à elle caractérisée par une diminution de la masse musculaire associée à une faible force musculaire ou une faible performance physique. La sarcopénie sévère serait identifiée lorsque les 3 critères de la définition sont atteints. La reconnaissance de ces différents degrés de sarcopénie pourrait aider le clinicien à sélectionner des moyens d'interventions et de traitements appropriés.

L'EWGSOP a également proposé des catégories de sarcopénie dites primaire et secondaire. La sarcopénie serait dite « primaire » lorsqu'aucune cause évidente hormis l'âge ne peut être incriminée, alors qu'elle serait qualifiée de « secondaire » lorsqu'un ou plusieurs facteurs de risques peuvent être clairement identifiés comme responsable du développement de la sarcopénie (Cf tableau 6). Cette catégorisation, même si elle demeure encore imparfaite, permet d'envisager de nouveaux travaux de recherches basés sur une approche qui chercherait à isoler le rôle de chaque facteur pour mieux établir son implication dans la sarcopénie.

Tableau 6 : Définition des différents états de la sarcopénie

Sarcopénie primaire Liée au vieillissement	Résulte du vieillissement physiologique
Sarcopénie secondaire Liée à l'inactivité	Résulte d'une immobilisation, d'un mode de vie sédentaire, d'un déconditionnement à l'effort ou d'une situation d'apesanteur
Sarcopénie liée à une maladie chronique	Résulte d'une pathologie organique, d'une maladie inflammatoire, d'un cancer
Sarcopénie liée à une malnutrition	Résulte d'un apport insuffisant d'énergie et/ou en protéines lié à une mauvaise absorption ou d'un usage médicamenteux

Néanmoins, en dépit de ces propositions, rares sont encore les études à grande échelle utilisant ces critères de diagnostic. Ce concept n'est pas encore véritablement accepté dans le domaine médical. Les méthodes d'estimation de prévalence de la sarcopénie et ses risques associés dans les populations font défaut et ceci est dû en partie au manque de méthode standardisée d'évaluation de la masse maigre squelettique fonctionnelle [14].

8.2 Consensus sur la définition de la sarcopénie

Trois autres groupe de travail (la Société européenne de nutrition clinique et métabolisme: ESPEN, le Groupe de travail international sur la sarcopénie (IWGS), la Société de la sarcopénie, la cachexie et troubles métaboliques: SSCWD) ont publié récemment des définitions internationales de consensus sur la sarcopénie [12,148–150].

Le groupe ESPEN définit la sarcopénie comme « une condition caractérisée par une perte de la masse musculaire et de la force musculaire » [148]. Ils présentent la sarcopénie comme une maladie principalement associée aux personnes âgées, mais stipulent que son développement peut être lié à d'autres conditions qui ne sont pas spécifiques aux personnes âgées comme la désuétude, l'inactivité physique, la malnutrition, les maladies neurodégénératives et la

cachexie. Par conséquent, les jeunes peuvent être sarcopéniques et en particulier ceux avec des maladies inflammatoires.

L'IWGS quant à lui, définit la sarcopénie de la façon suivante : « Une perte de la masse musculaire squelettique et de la fonction musculaire » [149]. Dans cette étude, la sarcopénie est présentée comme un syndrome multifactoriel qui peut inclure une fonction endocrine altérée, des maladies chroniques, des inflammations, une résistance à l'insuline ainsi que carences nutritionnelles.

La SSCWD fournit une toute autre définition et appellation afin de caractériser la sarcopénie. En effet, les auteurs ont décidé que "la sarcopénie à mobilité réduite" serait un terme convenable pour définir les personnes suscitant une intervention thérapeutique. Ces derniers proposent comme définition : « toute personne présentant une perte musculaire qui engendre une vitesse de marche égale ou inférieure à 1m/s ou qui marchent moins de 400 mètres au cours d'un test de marche de 6 minutes » De plus, ces derniers présentent la sarcopénie comme un syndrome et non comme une maladie [150].

Même si toutes ces définitions diffèrent, elles présentent certains points communs dans la définition et caractérisation de la sarcopénie. Bien que les quatre groupes convergent sur le fait que la sarcopénie est fortement corrélée à l'âge, ils s'accordent également sur l'impact d'autres facteurs indépendants de l'âge comme la malnutrition, l'alitement, la cachexie, et des maladies endocriniennes qui pourraient être la cause de la sarcopénie chez les sujets considérés comme jeune. Dans ce cas précis, l'EWGSOP souhaiterait la décrire comme sarcopénie secondaire (cf tableau 6). Il a été évoqué par le groupe SSWS que le terme « myopenia » serait approprié pour indiquer que la perte musculaire est induite par les pathologies dues à l'âge [151] et que l'utilisation du terme " sarcopénie " serait réservée pour les personnes âgées. Certains ont fait également fait valoir que le terme « dynapenia » est mieux adapté pour décrire la perte de force et la fonction musculaire associées à l'âge. Cependant, le terme sarcopénie est largement connu et utilisé et donc une modification du nom de ce syndrome sèmerait d'avantage la confusion [12]. La fatigue musculaire pourrait être un autre paramètre dans le diagnostic de la sarcopénie, mais il n'y a aucun outil standardisé pour l'évaluer [152].

8.3 Définition stricte de la sarcopénie

Diminution de 2 écarts types de la moyenne de l'IMM = indice masse maigre (masse musculaire des 4 membres (KG)/ taille (cm²) par rapport à des personnes jeunes et en bonne santé [153]. Cette diminution de la masse musculaire apparaît à partir de 35 ans et se produit d'abord dans les membres inférieurs (20 à 35 % dès 40 ans). L'atrophie musculaire augmente de 14 % par tranche de 10 ans. A l'âge de 50 ans, il se produit une augmentation rapide de l'atrophie musculaire généralisée. Des valeurs critiques ont été établies afin de diagnostiquer ce syndrome. Un indice de masse musculaire squelettique avec une diminution de deux écarts-types par rapport à la moyenne fixé à 7,23 kg / m² chez les hommes et à $\leq 5,67$ kg / m² chez les femmes [143] un rapport de force isométrique des extenseurs du genou inférieur à 3 Nm/Kg et une force isométrique de préhension inférieure à 26 Kg pour les hommes et 16 Kg chez les femmes reflète un risque accru de problèmes fonctionnels ainsi qu'une diminution de l'habileté fonctionnelle (marche, montée des escaliers). Pour diagnostiquer la sarcopénie et identifier le degré de celle-ci, il convient de s'appuyer sur des méthodes précises afin d'évaluer la masse et la force musculaire mais aussi les performances physiques. L'une des problématiques actuelles est de déterminer ces différents paramètres de la manière la plus précise possible.

8.4 La sarcopénie : syndrome gériatrique ou pathologie ?

Le terme de syndrome gériatrique se réfère à une condition complexe à l'origine de la détérioration de la santé au cours du vieillissement. Afin de caractériser un syndrome gériatrique, plusieurs facteurs cliniques sont pris en compte. Ces critères comprennent la prévalence de ces signes cliniques chez les personnes âgées ainsi que les conséquences de ces signes cliniques sur l'autonomie. La sarcopénie représente un état altéré du système musculaire associé à des troubles de mobilité, des risques élevés de chutes et de fractures, une altération à effectuer des activités de la vie quotidienne et un risque accru de décès [154–157]. Au vu de ces différents critères, il semble donc évident que la sarcopénie doit être considérée comme un véritable syndrome gériatrique. Un grand nombre de chercheurs et cliniciens militent pour l'acceptation de la sarcopénie en tant que syndrome gériatrique afin de favoriser sa reconnaissance et une meilleure prise en charge des patients concernés [12]. Ce syndrome

multifactoriel possède de nombreuses causes interdépendantes comme le processus de vieillissement normal, mais aussi un style de vie sédentarisé, la malnutrition, les maladies chroniques ou encore certains traitements médicamenteux [158,159].

8.5 Physiopathologie de la sarcopénie

Le premier palier de la sénescence se caractérise par une atrophie musculaire qui induit des altérations de la force musculaire et une diminution des performances physiques. En dehors de toute pathologie, les causes de la sarcopénie chez les sujets sains sont variées. Dans cette pathologie complexe et multifactorielle, différents facteurs ont été analysés. A partir de la cinquième décennie, on observe une perte progressive du nombre de motoneurones de la corne ventrale, une réduction du nombre d'unités motrices [146,160], une altération du turn over protéique [161], une apoptose cellulaire accélérée [162], des capacités de régénérations diminuées [163], une altération du système neuro-musculaire, une atrophie des fibres musculaires et en particulier les fibres de type II, une diminution de la vitesse de glissement des protéines d'actine sur la myosine [164], une élévation du stress oxydant [165], des dysfonctionnements mitochondriaux [166], l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires [167], l'insulino- résistance [168] ou encore une diminution de la production d'hormones anabolisantes (GH, IGF-1, testostérone) [169]. L'inactivité physique joue un rôle clé dans le développement de la sarcopénie. Comme indiqué sur la figure 19, plusieurs mécanismes ont été décrits afin d'expliquer la sarcopénie. Toutefois, la contribution précise de chacun de ces facteurs est inconnue. Une meilleure compréhension de ces processus et liens entre les facteurs impliqués dans la sarcopénie représente un enjeu majeur pour le développement de moyens d'interventions thérapeutiques efficaces.

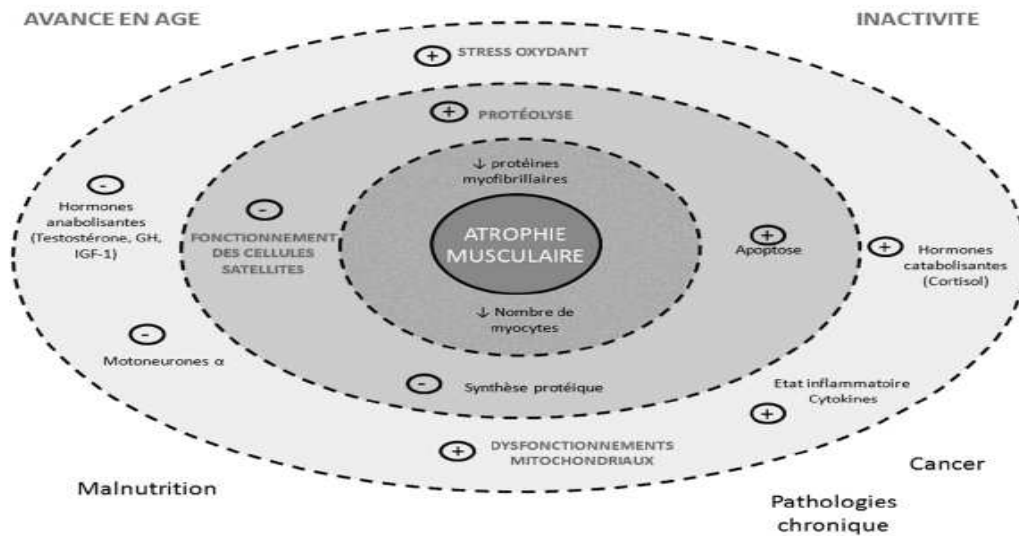


Figure 19 : Représentation des mécanismes principaux impliqués dans la sarcopénie (adapté de Buford et al. [170])

Une des causes principales retenues concerne l'altération de la synthèse des protéines musculaires chez la personne âgée. Environ 20% du poids du muscle est de nature protéique, par conséquent, des modifications de la masse musculaire sont associées à des altérations de la synthèse des protéines musculaires. La synthèse des protéines du corps entier décline de la naissance à la vieillesse [145]. Cette diminution de synthèse protéique chez les personnes âgées peut être associée à l'augmentation de la masse grasse dans le muscle (figure 20) [171].

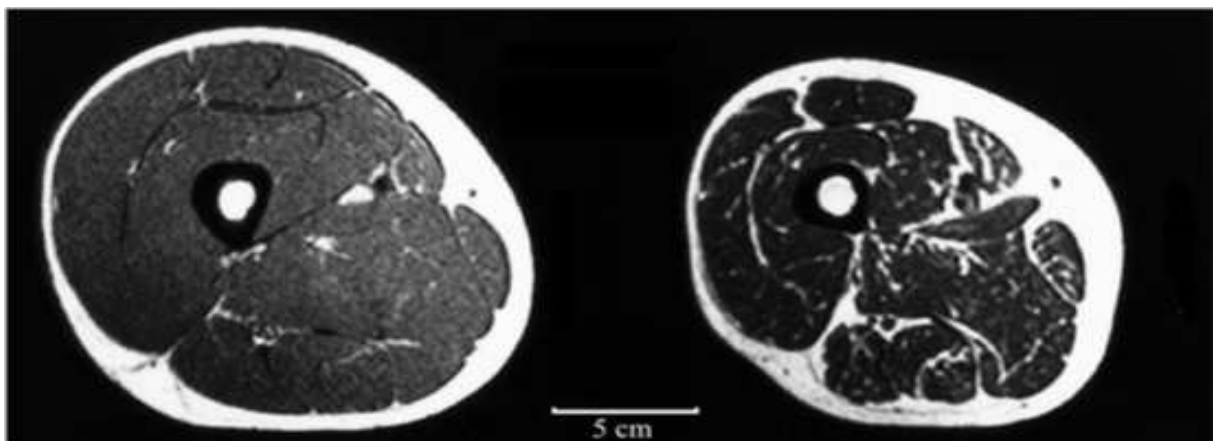


Figure 20 : Coupe transversale à mi-cuisse obtenue en imagerie par résonance magnétique nucléaire à partir d'un sujet âgé de 24 ans (gauche) et 65 ans (droite).

Ce phénomène semble lui-même différencié au sein des différentes fibres de type II avec des réductions plus importantes dans les fibres de type IIb et IIx comparées aux fibres de type I [172].

8.6 Identification clinique des sujets sarcopéniques

L'identification des sujets sarcopéniques est un des défis complexes lors de l'évaluation des patients. L'ESPEN suggère qu'afin de diagnostiquer ce syndrome, deux conditions cliniques doivent être remplies : une faible masse musculaire et une vitesse de marche faible. Pour ces derniers, la masse musculaire normale est définie par un indice de masse musculaire squelettique $\leq$ à 2 DS par rapport à une population de même âge et de même ethnie. Une faible vitesse de marche est définie comme une vitesse de marche au-dessous de 0,8 m/s dans le test de marche sur 4 mètres [173]. Cependant, ce groupe de travail ne donne aucune indication ou recommandation sur la population qui aurait besoin d'être évaluée. Comme mentionné précédemment, l'EWGSOP suggère que le diagnostic de la sarcopénie repose sur la validation d'au moins deux des trois critères recommandés par leur groupe de travail : une faible masse musculaire, une altération de la force, et / ou un manque de performance physique. Pour diagnostiquer la sarcopénie, les auteurs ont développé une approche basée sur la mesure de la vitesse de marche comme étant le moyen le plus facile et le plus fiable pour dépister les patients sarcopéniques (figure 21). Ils ont choisi une valeur seuil de référence qui est une vitesse de marche de 0,8 m/s. Cette valeur seuil correspond à un facteur de risque prédictif de la sarcopénie. Dans ce cas, toutes les personnes âgées de plus de 65 ans devraient être évaluées à partir de la mesure de la vitesse de marche. Si elle est inférieure à 0,8m/s, un test de force de préhension devra être effectué. Si la force de préhension calculée par le dynamomètre est normale, les sujets sont considérés comme non sarcopéniques. D'autre part, pour les sujets avec une vitesse de marche toujours inférieure à 0,8m/s, la masse musculaire sera également évaluée. Si cette dernière est faible, les gens sont considérés comme sarcopéniques.

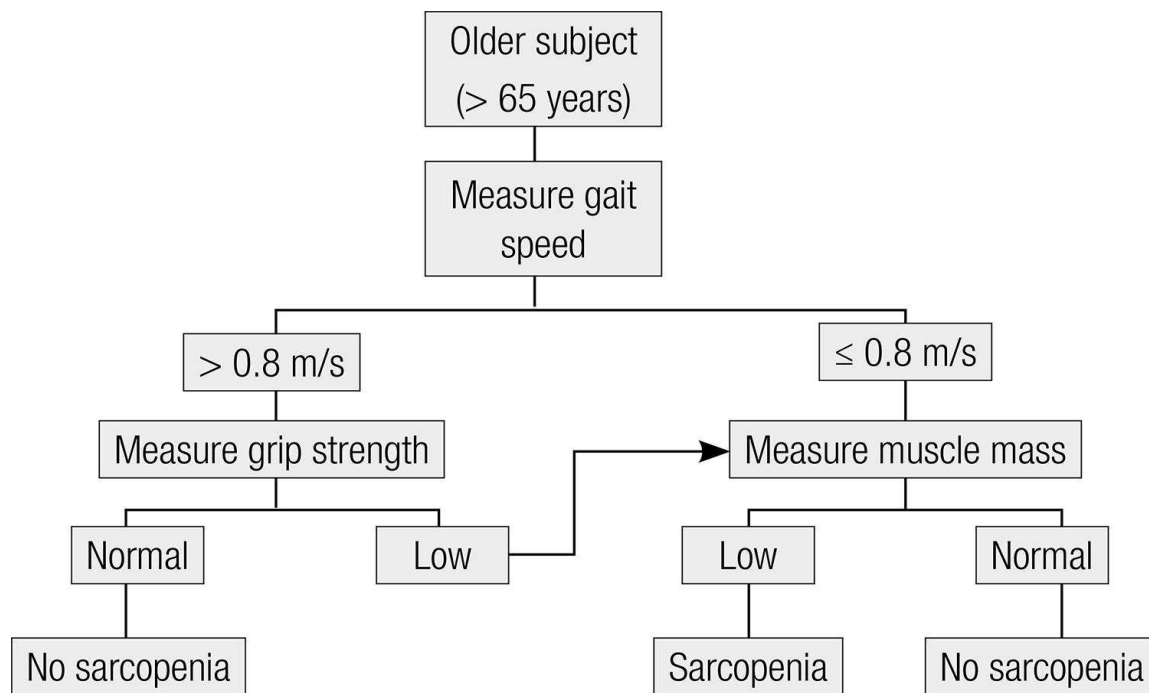


Figure 21 : Critères de diagnostic de la sarcopénie selon l’EWGSOP

Pour l’IWGS, le diagnostic de la sarcopénie devrait être effectué grâce aux résultats obtenus par DXA. Un indice de masse musculaire squelettique avec une diminution de deux écarts-types par rapport à la moyenne fixé à 7,23 kg / m² chez les hommes et à ≤ 5,67 kg / m² chez les femmes correspond à un état sarcopénique [143]. Pour ces auteurs, la présence de la sarcopénie devrait être évaluée chez les patients âgés qui ont une altération clinique de la force, de leurs capacités physiques, une perte de poids récente, des antécédents de chute ou des pathologies chroniques. La vitesse de marche doit être également réalisée chez les patients. Les auteurs précisent que pour les patients possédant une vitesse de marche très faible (inférieure à 1m/s au cours du test de marche sur 4 mètres), ces derniers doivent subir l’évaluation de la masse musculaire par DXA. Quant au SSCWD, il recommande d’utiliser le terme «sarcopénie à mobilité réduite» et de diagnostiquer ce syndrome lorsque «une personne présente une perte de masse musculaire (indice de masse musculaire squelettique à ≤ 2 DS par rapport à une population de même âge et de même ethnie et dont la vitesse de marche est égale ou inférieure à 1 m / s ou qui marchent moins de 400 m au cours d’un test de marche de 6 minutes [150]. Enfin, la FNIH (The Foundation for the National Institutes), propose de fixer comme critères de diagnostic de la sarcopénie une force de préhension < à 26 Kg pour les hommes et < à 16 Kg chez les femmes ainsi qu’une masse maigre appendiculaire ajustée pour l’indice de masse corporelle < 0,78 Kg/m² pour les hommes et < 0,51 Kg/m² pour les femmes.

Ce groupe de travail recommande que tous les patients âgés de plus de 60 ans qui ont été récemment hospitalisés, qui ont besoin d'utiliser un dispositif d'assistance pour la marche devraient être dépistés pour la sarcopénie avec une mobilité réduite.

Ces diverses recommandations prouvent qu'il n'y a pas de consensus pour le diagnostic et la stratégie de prise en charge des patients susceptibles d'être sarcopéniques. A l'heure actuelle, le dépistage de ces patients est trop dépendant de la définition et des tests utilisés. L'une est basée sur le dépistage de la population générale (EWGSOP) tandis que les autres tentent d'identifier certains groupes à risque. Le seuil de l'âge pour le dépistage fait également encore débat (EWGSOP ≥ 65 ans ; IWGS : ≥ 60 ans) mais la moyenne s'établit autour de la soixantaine. Le choix des valeurs seuil est arbitraire car il dépend de la technique de mesure et de la population de référence choisie. De plus, le manque de définition d'une population de référence est un inconvénient mais la tendance serait d'utiliser une population de jeune adulte en bonne santé.

8.7 Prévalence de la sarcopénie

Il est actuellement difficile d'établir une prévalence précise de la sarcopénie en raison de l'absence de consensus sur la définition de ce syndrome. En raison des différentes techniques de mesures utilisées, du choix de la définition, de l'absence de population de référence et de méthodes de détermination des valeurs seuils, la prévalence n'est pas représentative de la réalité.

Récemment, Abellan van Kan et al. [174] ont appliqué à la cohorte française EPIDOS (3025 femmes âgées de 75 ans et plus) six définitions différentes de la sarcopénie couramment utilisées dans la littérature [143,149,150,153,175,176]. Concernant les définitions basées uniquement sur la masse musculaire [143,153,176], ces études ont montré une prévalence plus élevée par rapport aux études prenant en compte la masse et la force musculaire ainsi que la performance physique [149,150,175]. Dans le premier cas, les valeurs vont de 9,4% à 18,8% alors que dans le second cas, elles se situaient entre 3,3% et 14,2%. Une étude récente a montré que les valeurs obtenues avec la définition de l'EWGSOP sont plus élevées que celles obtenues par la définition de l'IWGS. Ce résultat persistait quel que soit l'indice de masse musculaire utilisé [177].

Les valeurs de prévalence varient également en fonction de la méthode utilisée pour exprimer la masse musculaire. En effet, lorsque les auteurs [143,153,178,179] utilisent la méthode la

plus courante (l'indice de masse musculaire appendiculaire), ils trouvent chez les hommes de plus de 70 ans une prévalence atteignant 13,5% alors qu'avec la méthode moins courante qui consiste à diviser la masse musculaire par le poids total multiplié par 100 donne une prévalence de 19,8% [180]. L'étude de Coin et al. [178], souligne l'importante variabilité de la prévalence en fonction des valeurs seuils utilisées pour déterminer l'indice de masse musculaire squelettique. La prévalence peut varier de 0,1% chez les hommes et 0,3% chez la femme à 20 % pour les deux sexes.

Enfin, par rapport à la définition classique de la sarcopénie, si l'on prend en considération les critères de l'EGWSOP, la prévalence est fortement réduite [177,181]. Le choix de la définition induit des variations importantes dans la prévalence de la sarcopénie. Il est donc nécessaire d'établir un consensus universel sur ce syndrome.

Tableau 7: Illustration des variations de la prévalence de la sarcopénie en fonction des méthodes, des seuils de sarcopénie du genre et de l'âge des populations étudiées [149].

Citation	Method	Sarcopenia Index	Reference population	Gender	N	Age (years)	Prevalence
Baumgartner et al. 1998(5)	Anthropometrics	Appendicular lean mass/ht ² m ≤ 7.26 kg/m ² f ≤ 5.45 kg/m ²	Rosetta study (98) (m/f 18–40 yrs)	m/f	883	61–70 71–80 ≥80	13% 24% 50%
Melton et al. 2000 (76)	DXA	Appendicular lean mass/ht ² m ≤ 7.26 kg/m ² f ≤ 5.45 kg/m ²	Rosetta study (98) (m/f 18–40 yrs)	m f	100 99	≥70	28% 52%
Morley et al. 2001 (70)	DXA	Appendicular lean mass/ht ² m ≤ 7.26 kg/m ² f ≤ 5.45 kg/m ²	Rosetta study (98) (ref.) (m/f 18–40 yrs)	m/f	199	<70 ≥80	12% 30%
Janssen et al, 2002 (71)	Bioelectrical impedance	Ratio of muscle mass/total body mass m ≤ 31.5% f ≤ 22.1%	NHANES III	m f	2,224 2,278	≥60 ≥60	7% 10%
Tanko et al, 2002 (75)	DXA	Appendicular lean mass/ht ² f ≤ 5.4 kg/m ²	Rosetta study (98) (m/f 18–40 yrs)	f	67	≥70	12%
Ianuzzi-Sacich et al, 2002 (74)	DXA	Appendicular lean mass/ht ² m ≤ 7.26 kg/m ² f ≤ 5.45 kg/m ²	Rosetta study (98) (m/f 18–40 yrs)	m f	142 195	≥65	27% 23%
Gillette-Guyonnet et al, 2003 (73)		Appendicular lean mass/ht ² f ≤ 5.45 kg/m ²	Rosetta study (98) (m/f 18–40 yrs)	f	1,321	≥75	10%
Newman et al, 2003 (18)	DXA	Appendicular lean mass/ht ² m ≤ 7.23 kg/m ² f ≤ 5.67 kg/m ²	Health Aging and Body Composition baseline cohort	m f	1,435 1,549	70–79	20% 20%
Castillo et al, 2004 (72)	Bioelectrical Impedance	Fat free mass m ≤ 47.9 kg f ≤ 34.7 kg	(99)(m/f 25–44)	m f	694 1,006	70–75 ≥85	4% 3% 16% 13%
Jansson et al, 2004 (100)	Bioelectrical Impedance	Total muscle mass/ht ² m ≤ 8.50 kg/m ² f ≤ 5.75 kg/m ²	NHANES III	m f	2,223 2,276	≥60	11% 9%
Jansson et al, 2004(100)	Bioelectrical Impedance	Total lean mass/ht ² m ≤ 8.50 kg/m ² f ≤ 5.75 kg/m ²	Cardiovascular Health Study	M f	2,196 2,840	≥65	17% 11%
Schaap et al, 2006(101)	DXA	Longitudinal follow-up LASA study >3% loss of appendicular lean mass	LASA study	m f	328		15%*

8.8 Evaluation de la masse musculaire

Diverses techniques peuvent être utilisées pour évaluer la masse musculaire. Le coût, la disponibilité et la facilité d'utilisation sont des critères à prendre en compte pour déterminer si la technique est appropriée et fiable. Le tableau ci-dessous (Tableau 7) regroupe l'ensemble des techniques d'évaluation de la masse musculaire existantes chez l'homme.

8.9 Imagerie médicale

Plusieurs techniques d'imagerie médicales peuvent être utilisées pour estimer la masse musculaire d'un individu : la tomographie par ordinateur (CT scan), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'absorptiométrie bi-photonique à rayons X. Le CT scan et l'IRM sont

les systèmes les plus précis en imagerie et présentent l'avantage de pouvoir différencier la masse grasse des autres tissus de l'organisme [182]. Ces méthodes sont les gold standard dans le domaine de la recherche. Cependant, le coût élevé ainsi que l'exposition aux radiations (CT scan) limitent l'utilisation de ces techniques d'imagerie dans le domaine de recherche [183]. Dans ce contexte, la DXA représente une méthode alternative dans la pratique clinique et dans la recherche médicale.

8.10 Absorptiométrie Bi-photonique à rayons X (DXA)

Les caractéristiques techniques et l'utilisation de cet appareil ont été présentées dans le chapitre « caractérisation de la structure osseuse ». Toutefois, il est important de souligner le fait que la DXA permet de distinguer le tissu osseux et le tissu musculaire.

8.11 Bio- impédancemétrie

La bio-impédancemétrie (BIA) est une méthode qui estime le rapport entre la masse maigre et la masse grasse. Cette méthode est basée sur la mesure de la conductivité et la résistance à un signal électrique des différents tissus. Ce genre d'évaluation présente l'avantage d'être peu coûteux, reproductible et adapté pour les patients sains et pathologiques. Une étude a montré que les valeurs obtenues par la BIA dans des conditions standardisées étaient bien corrélées à celles obtenues par IRM [144]. De plus, la BIA est plus utilisée que l'IRM ou le scanner en raison du coût et de l'exposition aux radiations lorsqu'une analyse corps entier est réalisée [183]. Des équations de prédiction ont été validées pour des populations multiethniques et des valeurs de référence ont été établies pour des populations d'hommes et de femmes incluant les sujets âgés [144,184]. On considère ainsi que la BIA est une bonne alternative à la DXA pour la pratique clinique.

Tableau 8 : Méthode d'évaluation de la sarcopénie

Paramètres mesurés	Outils d'examens
Masse musculaire	CT scan Imagerie par résonnance magnétique Absorption bi-photonique à rayons X (DXA) Bio-impédancemétrie
Force musculaire	Flexion/ Extension du genou Dynamomètre Grip strength
Performance physique	Batteries de tests physiques courts Vitesse de marche Test « timed get-up and go »

8.12 Mesures anthropométriques

Plusieurs études se sont intéressées à la prévalence de la sarcopénie à travers des mesures anthropométriques (poids, taille, circonférence du mollet, indice de masse musculaire). Dans l'étude de Rolland et al. [185], les auteurs ont montré que parmi ces différents critères anthropométriques, la circonférence du mollet était celui qui était le plus corrélé avec la masse musculaire ($r= 0.73$). Une circonférence inférieure à 31 cm témoigne d'une incapacité physique. Toutefois, les auteurs concluent que la circonférence du mollet ne représente pas un outil fiable de dépistage pour la sarcopénie mais constitue un marqueur potentiel de la fonction physique. De plus, la perte d'élasticité de la peau associée à des erreurs potentielles de prise de mesure contribue à engendrer de nombreuses erreurs d'estimations. En conclusion, les mesures anthropométriques restent peu pertinentes par rapport aux nombreux risques d'erreurs dans l'analyse de ces paramètres.

8.13 Evaluation de la force musculaire

Force de préhension

La force peut se définir comme la capacité d'un muscle à produire une force maximale sur un temps bref. La diminution de la masse musculaire a pour conséquence une diminution de la force musculaire. L'évaluation de ce paramètre constitue une technique complémentaire à l'étude de l'altération de la masse musculaire. Il serait plus judicieux de mesurer la force musculaire des membres inférieurs plutôt que celles des membres supérieurs, toutefois, la force de préhension de la main (grip strength) est largement utilisée car elle est bien corrélée avec d'autres indicateurs de la sarcopénie [186]. L'avantage de cette méthode d'évaluation est son faible coût et sa facilité d'utilisation. Il a été montré que la force de préhension maximale mesurée avec un dynamomètre en condition isométrique est fortement corrélée avec le couple de force de l'extension du genou et la coupe transversale de la surface du muscle du mollet [155]. L'évaluation de la force de préhension de la main est réalisée par un dynamomètre sur le bras dominant et non dominant. Le dynamomètre mesure une force linéaire au point d'application sur le membre. La force musculaire est diminuée si elle est inférieure à 30 Kg pour les hommes. Une faible force de préhension maximale est considérée comme un marqueur clinique traduisant une faible mobilité [155]. Etant donné que la force de préhension est corrélée avec un grand nombre d'indicateurs de la sarcopénie, sa mesure est actuellement considérée comme un moyen rapide et efficace d'estimer la condition physique d'une population âgée [187]. Toutefois, dans ce genre d'évaluation, il est important de prendre en considération la fatigue musculaire. Ce paramètre devrait être pris en compte dans le diagnostic de la sarcopénie [152,188]. En effet, la fatigue musculaire, c'est-à-dire la capacité d'un muscle à produire une force soutenue sur une durée prolongée semble être un indicateur complémentaire de la force musculaire. Seule, l'étude de Bautmans et al. [152,188] s'est intéressée à la corrélation entre fatigue, résistance, force et la masse musculaire. Même, si la force et la fatigue sont fortement corrélées à la masse musculaire, une masse musculaire identique peut, d'un sujet à l'autre, produire des niveaux très variables de force. Les auteurs soulignent qu'il existe également une relation positive entre force musculaire, taux circulant d'IL-6, tissu adipeux et poids corporel. Lorsque les niveaux circulants d'IL-6 sont élevés, la force produite est plus faible [189]. Toutefois, pour les auteurs, les relations entre IL-6 et la performance musculaire dépendent de la situation dans laquelle IL-6 est libéré dans la circulation sanguine. Il ne peut être exclu que les corrélations avec l'IL-6 aient été influencées

par le poids corporel des sujets, puisqu'il a été démontré que l'adiposité et le diabète de type 2 sont positivement liés à des niveaux plus élevés d'IL-6 circulante [190].

L'évaluation de la force ou de la fatigue musculaire ne peut donc pas remplacer l'évaluation de la masse musculaire pour le diagnostic de ce syndrome. De plus, une faible motivation ou toute autre condition limitant l'engagement du patient lors de la réalisation des tests peut induire une sous-estimation de ces paramètres. L'interprétation de ces paramètres est donc controversée.

Evaluation de la performance physique

Plusieurs tests ont été conçus afin d'évaluer les performances physiques et le niveau d'activité physique pratiqué des sujets : les plus couramment utilisés et cités dans la littérature sont le *Short Physical Performance Battery* (SPPB) (batterie standardisée de tests physiques courts), les tests de vitesse de marche, le test *Get-up and go* (TUG) ou encore le questionnaire « International Physical Activity Questionnaire » (IPAQ). Ces différents tests de performance physique apportent des données cliniques permettant de positionner les sujets dans des normes et de mettre en place un suivi longitudinal [12]. Parmi ces différents tests, le plus couramment utilisé est le SPPB. Il permet d'évaluer l'équilibre, la marche, la force et l'endurance à travers les capacités de l'individu à se tenir debout les pieds côte à côte, en décalé et l'un devant l'autre, à effectuer une marche sur 8 pas et à se lever et s'asseoir 5 fois d'affilés [173]. A partir de chaque épreuve, un score de performance est attribué et l'addition des scores de tous les items permet d'obtenir une performance globale. Un score inférieur à 8 est en faveur d'une sarcopénie [191]. Des tests de vitesse de marche (ou la distance varie en fonction des tests utilisés) sont également utilisés. Une vitesse maximale inférieure à 0,8 m/s sur un test de 4 mètres ou de 1 m/s sur un test de 6 mètres est associée à une sarcopénie [155]. Il existe également le test de marche de 6 minutes (6MWT). Le sujet doit parcourir la plus grande distance possible en 6 minutes. Ce test est fiable, reproductible, bien toléré et s'avère être un bon critère d'évaluation dans les essais qui visent à analyser les performances musculaires et permet un suivi clinique [192]. Le TUG permet de mesurer le temps nécessaire pour effectuer une série de mouvements moteurs basiques. Ce test consiste à se lever d'une chaise, marcher sur une courte distance, faire demi-tour et revenir s'asseoir. Ce dernier permet d'estimer l'équilibre qui est évaluée sur une échelle allant de 1 à 5 [193]. Enfin, Le questionnaire standard utilisé dans de nombreux travaux scientifiques [194–196], validé pour les sujets de 15 à 69 ans, est l'IPAQ. Ce dernier peut être réalisé en auto-évaluation et il

permet d'estimer le volume d'activité physique (AP) les sujets et de les classer en niveau faible, modéré ou élevé. A partir de ce test, il est possible de calculer les MET (Metabolic equivalent Task) qui correspond aux dépenses énergétiques du sujet sur une semaine. En 1993, une étude [197] a permis de créer une échelle afin de convertir chaque activité ou tâche ménagère en MET ; Cette unité correspond à des dépenses énergétiques. Il exprime la dépense énergétique d'un individu au repos et équivaut à la consommation 1 Kcal/kg/heure. Il exprime le rapport entre la vitesse du métabolisme lors d'une activité et la vitesse du métabolisme au repos.

Tableau 9 : Tests d'activité physique permettant d'évaluer les performances physiques chez les sujets âgés

Test utilisé	Seuils de détection pour la sarcopénie	Interprétation des résultats
SPPB	Score ≤ 8 (Le score maximum est de 12)	Le score de ce test est la somme des scores de 3 items: équilibre, vitesse de marche et endurance. Chaque item fournit une note de 0 à 4 basée sur les données de l'Established Populations of Epidemiologic Studies of the Elderly (EPESE). (Guralnik et al.2000)
Vitesse de marche	Test de marche sur 6 m Si la vitesse < 1 m/s	Basé sur l'analyse statistique des données de l'Health, Aging and Body Composition Study (Cesari et al. 2009).
	Test de marche sur 4m Si la vitesse $< 0,8$ m/s	Basé sur une analyse statistique de Laurentani et al.(2003)
TUG	Score ≤ 3	Basé sur l'étude de Mathias et al.(1986)

Conclusion

Une définition de la sarcopénie n'est pas encore clairement établie en raison de propositions trop hétérogènes émanant des différents groupes de travail. De plus, si ses causes sont multifactorielles, son étiologie reste encore obscure.

Toutefois, il s'agit d'un problème de santé majeur étant donné sa corrélation avec une augmentation de l'incapacité fonctionnelle et à un taux plus élevé de mortalité, notamment chez les personnes âgées. L'approche thérapeutique est principalement préventive et repose sur la pratique d'activités physiques. A ce jour, aucune approche médicamenteuse n'a montré son efficacité. Il semble indispensable de développer un consensus sur une définition précise de ce syndrome ce qui permettrait de réaliser des études dans différentes populations avec des approches expérimentales simplifiées.

9. Relations entre tissu osseux, composition corporelle et activité physique

Il a été montré que le tissu musculaire et osseux partagent des facteurs communs tels que des facteurs génétiques, hormonaux et métaboliques [198]. La composition corporelle et la force musculaire sont corrélées avec la densité minérale osseuse [199]. Plusieurs hypothèses sont basées sur le fait que certains déterminants peuvent influencer la densité minérale osseuse à travers la composition corporelle et également que divers déterminants de la densité minérale osseuse peuvent à leur tour influencer la masse grasse et la masse musculaire [200]. Il a également été montré que la pratique régulière d'une AP en charge et/ ou induisant des forces d'impact élevées engendre des effets bénéfiques sur la DMO et diminue le risque de fracture [201].

9.1 Relations entre tissu musculaire et tissu osseux

Il existe une relation linéaire à différents âges entre la tissu musculaire et tissu osseux [202]. De nombreuses études rapportent que la masse musculaire est corrélée positivement avec certaines zones osseuses et que l'indice de masse musculaire appendiculaire (IMMA) est également associé de manière significative avec des régions osseuses spécifiques [1,203,204]. En effet, l'IMMA apparaît comme le paramètre le plus fortement corrélé avec la DMO et en particulier avec la DMO de la hanche [205]. La masse maigre apparaît comme être le déterminant le plus important de la DMO chez des populations jeunes [206], adultes [207] et âgées [208]. Ainsi, il a été mis en relation que la masse musculaire, l'activité physique, la force ainsi que la taille expliquent une grande partie de la DMO [209].

L'implication génétique est également mise en cause depuis qu'il a été prouvé qu'il y avait de forte ressemblance de la DMO sur la hanche et de composition corporelle entre un père et un fils outre leur mode de vie partagée [210]. La masse osseuse et la masse musculaire sont significativement influencées par le contexte génétique, et il est fort probable que la perte de tissu osseux et musculaire soit en partie déterminée par des facteurs génétiques [211].

Le métabolisme osseux et musculaire sont structurellement interdépendants et les deux s'adaptent aux stimuli ressentis par l'organisme, tels que les impacts mécaniques liés à la contraction et à l'entraînement physique [212]. L'important déterminisme de la masse maigre sur la DMO se caractérise comme un reflet des contraintes mécaniques induites par l'exercice

physique. Selon Frost et al [213], le métabolisme musculaire interagit avec le métabolisme osseux pour influencer la solidité des os, par le biais du chargement dynamique des muscles. La contraction des muscles ainsi que l'impact au sol lors des activités impliquant le poids du corps influencent la résistance des os [214].

Le tissu musculaire sécrète des molécules appelés myokines dont leurs influences sur la masse osseuse méritent des investigations supplémentaires [215,216].

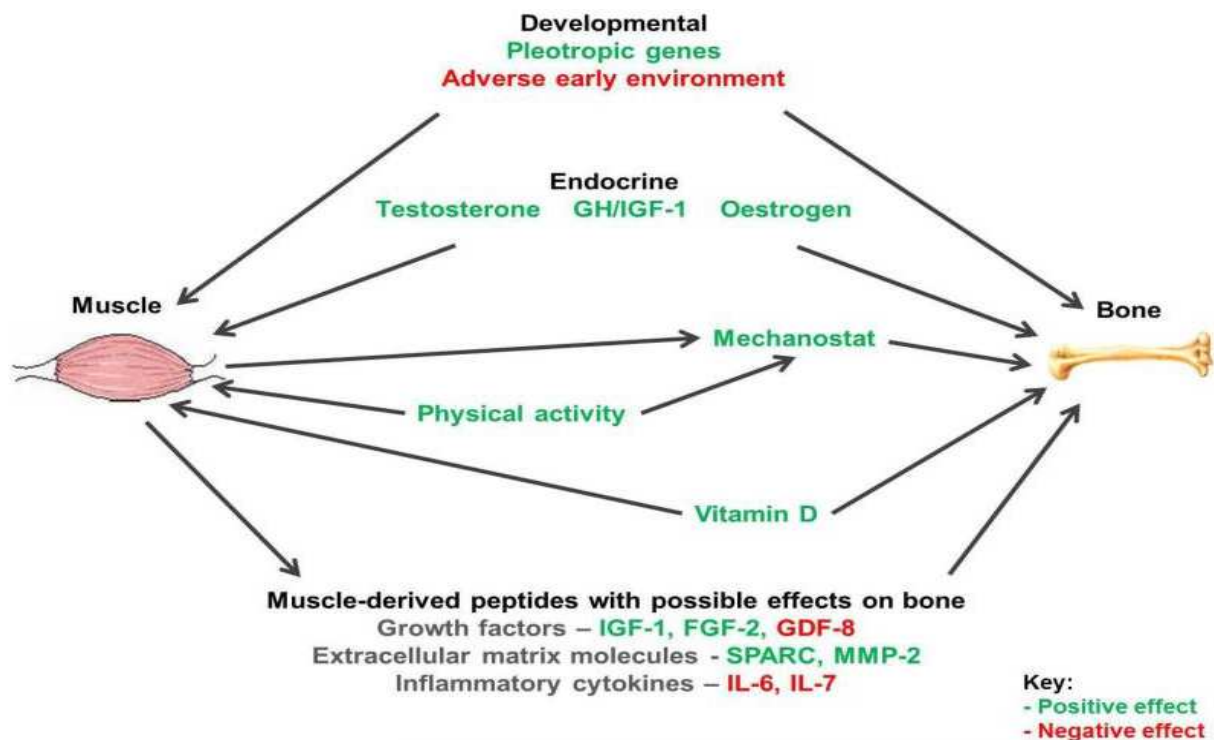


Figure 22 : Interrelation entre tissu osseux et tissu musculaire [217]

Il a été montré que l'IGF-1, hormone de croissance sécrétée principalement par le foie et exprimée dans plusieurs tissus extra-hépatiques y compris l'os et le muscle squelettique régule positivement la fonction des ostéoblastes [218,219]. De plus, même si d'autres investigations sont nécessaires, le facteur de croissance des fibroblastes (FGF-2) pourrait être un facteur ostéoinducteur libéré par le muscle [202].

D'autres molécules comme l'IL-6, l'IL-7, le FSTL-1 (Follistatin-like-1) et l'irisine [220] pourraient exercer des effets directs sur l'os adjacent ou même éloigné [221]. L'identification

récente d'un nouveau facteur de sécrétion musculaire, appelé muscline [222], dont la séquence protéique est identique à celle de l'ostéocrinine [223], suggère la possibilité d'une boucle endocrinienne reliant directement les muscles et les os.

9.2 Relations entre tissu graisseux et tissu osseux

Au cours des dernières décennies, l'obésité et l'ostéoporose sont devenues des problèmes de santé mondiaux importants avec une prévalence croissante et un impact élevé sur la mortalité et la morbidité dans le monde [224,225]. L'hypothèse avançant que l'obésité est protectrice contre l'ostéoporose a récemment été remise en question. En effet, les dernières études épidémiologiques et cliniques ont montré qu'un taux élevé de masse grasse pouvait être un facteur de risque d'ostéoporose et de fracture de fragilité [226–228].

Il a été montré que la masse grasse avait une influence négative sur la DMO. En effet, plusieurs études ont montré que la masse grasse était corrélée négativement avec la DMO et le CMO [229–231]. Cependant, une étude rapporte qu'un IMC élevé est censé augmenter la contrainte mécanique exercée sur le squelette à travers les charges dynamiques conduisant finalement à l'ostéogénèse [232]. De plus, l'étude de Cui et al. [233] a permis de mettre en évidence que la masse grasse avait une importance significative pour la DMO chez l'adulte sur des sites osseux tels que le calcaneum et les vertèbres. Les auteurs justifient ces résultats par le fait que le talon et que le rachis lombaire sont des sites osseux composés majoritairement d'os trabéculaire et que ce tissu osseux est plus sensible aux hormones stéroïdiennes et donc possède un métabolisme plus accru. Toutefois, il a été montré [234] également que les adipocytes synthétisent des hormones qui influenceraient de façon négative la DMO. Cette diminution de la DMO serait due à une accélération de la résorption osseuse.

De multiples relations entre le tissu osseux et le tissu adipeux ont pu être étudiées conduisant au concept d'obésité-sarcopénique [235]. En effet, il a été observé une augmentation de production de cytokines liées à l'excès de masse grasse entraînant de façon conjointe des perturbations endocriniennes (augmentation de la production de leptine et diminution de la production de GH) produisant une augmentation de l'activité des ostéoclastes et une diminution de l'activité des ostéoblastes [236].

Toutefois, de récents travaux ont souligné le fait qu'après avoir contrôlé les effets de la charge mécanique du poids corporel sur la masse osseuse, il y avait une inversion de l'association

entre la masse grasse et la DMO [236]. Les auteurs expliquent ces résultats contradictoires à travers le fait que la masse musculaire et la masse grasse sont les composants principaux du poids corporel et qu'ils sont fortement corrélés avec les autres composants et lorsqu'ils sont introduits dans des modèles de régression linéaire, le coefficient de régression doit être interprété avec précaution en raison des résultats multicollinéaires pouvant porter à confusion dans l'analyse des résultats. De plus, les différentes conditions expérimentales, les variations des caractéristiques démographiques, anthropométriques, ethniques et les variations hormonales peuvent également expliquer ces résultats incompatibles.

9.3 Interactions cellulaires entre adipocytes et ostéocytes

La masse grasse a longtemps été considérée comme un réservoir d'énergie passive, mais depuis la découverte de la leptine et l'identification d'autres hormones dérivées du tissu adipeux [237,238], il a fini par être considéré comme un organe actif endocrinien en tant que tel et ce dernier serait impliqué dans la modulation de l'homéostasie énergétique [201]. Les mécanismes par lesquels le tissu adipeux conduit à des altérations métaboliques, à la morbidité cardiovasculaire et à la perte osseuse sont largement basés sur le fait que ce tissu graisseux sécrète un certain nombre d'adipokines. Les adipokines, qui comprennent une variété de peptides pro-inflammatoires, sont impliquées dans de nombreux processus physiologiques ou pathologiques, y compris l'inflammation, les lésions endothéliales, l'athérosclérose, l'altération de la signalisation de l'insuline, l'hypertension et le remodelage osseux. La dysrégulation des adipokines est un déterminant important de l'état inflammatoire dans le cas de l'obésité ce qui favorise une cascade d'altérations métaboliques entraînant des complications cardiovasculaires, une résistance à l'insuline ou un diabète sucré et une perte osseuse [237,238].

La leptine, le premier facteur dérivé du tissu adipeux identifié, est une hormone sécrétée par les adipocytes proportionnellement à la teneur en graisse corporelle [239]. Chez les sujets obèses, l'hyperleptinémie a été largement reconnue comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant associé à l'hyperinsulinémie et à la résistance à l'insuline [240], alors que son action sur l'os est complexe, et que des actions négatives et positives ont été rapportées sur la DMO [241,242]. En effet, des études soulignent que la leptine est un

prédicteur positif de la DMO chez les filles pubères et prépubères [243,244], avec une association inverse entre la leptine et la DMO chez les garçons obèses [245].

Des études *in vivo* indiquent que l'effet de la leptine pourrait dépendre de son site et de son mode d'action [239] et il a été suggéré que l'administration périphérique de leptine pourrait augmenter la masse osseuse en inhibant la résorption osseuse et en augmentant la formation osseuse. Des études *in vitro* ont également montré que la leptine pouvait agir directement sur les cellules souches mésenchymateuses dérivées de la moelle osseuse pour renforcer leur différenciation en ostéoblastes et inhiber leur différenciation en adipocytes [246]. Enfin, la leptine inhibe également l'expression du neuropeptide Y (NPY), un peptide dérivé de l'hypothalamus, essentiel pour la régulation de la consommation alimentaire, l'homéostasie énergétique et le remodelage osseux [247].

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle régulateur important sur le métabolisme des lipides, la fonction des adipocytes, la signalisation de l'insuline et le remodelage osseux [248]. Les processus inflammatoires prédisposent les sujets à la perte osseuse, laissant supposer que les cytokines inflammatoires pourraient jouer un rôle dans l'activité ostéoclastique. Il a également été montré que les TNF α ont de puissants effets sur l'ostéoclastogenèse car il favorise non seulement la production de RANKL, mais aussi la synergie avec RANKL pour amplifier l'ostéoclastogenèse et donc intensifier la résorption ostéoclastique [249]. Ces effets sont probablement dus au fait que RANKL est un membre de la superfamille des TNF et fonctionnent sur les mêmes voies de signalisation.

L'IL-6 est une cytokine qui a un large éventail d'actions: elle est sécrétée par plusieurs types de cellules, dont les fibroblastes, les cellules endothéliales et les adipocytes, et ses taux plasmatiques sont significativement augmentés dans l'obésité humaine et chez les individus atteints de résistance à l'insuline [250]. Comme les TNF α , l'IL-6 est également un stimulateur bien connu de l'ostéoclastogenèse et de la résorption osseuse. Les données montrent que l'ARNm de l'IL-6 est exprimé dans les préostéoblastes et les ostéoblastes [251] et qu'elle stimule la prolifération et la différenciation des ostéoblastes en contrôlant la production de facteurs locaux [252].

D'autres adipocytokines sont en interactions avec le métabolisme osseux comme l'adiponectine, l'ostéocalcine et la sclérostine [253].

Deux études ont montré que l'adiponectine stimule l'ostéoblastogenèse et la formation osseuse dans les ostéoblastes en culture [254,255]. Une autre étude [255] a montré que l'adiponectine régulaient le renouvellement osseux en renforçant l'activateur du récepteur de l'expression du ligand du facteur nucléaire- κ B (RANKL) et en supprimant son récepteur leurre, l'ostéoprotégérine. Une relation inverse a été suggérée entre les taux d'adiponectine et l'accumulation osseuse chez les enfants avec des niveaux d'adiponectine négativement corrélés avec la DMO [243,244].

Il existe également l'ostéocalcine qui est protéine connue de la formation osseuse sécrétée par les ostéoblastes à travers le gène Ocn et reflète directement le métabolisme osseux. La forme carboxylée de cette molécule semble être la plus active avec le tissu osseux. L'expression du gène Esp, régule l'homéostasie du glucose et l'adiposité en contrôlant la sécrétion ostéoblastique de l'ostéocalcine [256]. L'OT-PTP (osteotesticular protein tyrosine phosphatase) qui est une protéine codée par le gène Esp inhibe la forme carboxylée de l'ostéocalcine. Par conséquent, la forme non carboxylée permet la prolifération des cellules β et la sécrétion d'insuline dans le pancréas et stimule également la sécrétion d'adiponectine dans les adipocytes [256].

La sclérostine est une protéine sécrétée par les ostéocytes à travers le gène SOST. Cette dernière agit sur la formation osseuse en inhibant l'activité ostéoblastique [257] et en sécrétant l'ostéocalcine. Une étude [258] a montré que la sclérostine inhibe la voie de signalisation Wnt b-caténine en se liant au corécepteur Wnt Lrp5 et à la protéine apparentée Lrp6. Or, l'activation de cette voie de signalisation conduit à la différenciation ostéoblastique, à la prolifération et à l'activité, entraînant une augmentation de la formation osseuse. La manipulation de la sclérostine est donc devenue une cible majeure pour le développement de nouveaux agents anabolisants osseux [211]

Les adipocytes et les ostéoblastes proviennent d'un progéniteur commun, une cellule souche pluripotentielle mésenchymateuse [259] qui a une tendance égale à la différenciation en

adipocytes ou ostéoblastes sous l'influence de plusieurs facteurs de transcription dérivés de cellules. Ce processus est complexe, suggérant une plasticité importante et des mécanismes de régulation multi-facettes au sein de différentes lignées cellulaires [260].

9.4 Impacts de l'activité physique sur le tissu musculaire et sur le tissu osseux

Dès le début des années 1970, deux études se sont intéressées aux effets de l'AP sur la DMO [261,262]. Les résultats ont mis en évidence une augmentation de la DMO lors de la pratique d'exercices physiques. Ce phénomène peut s'expliquer par le stimulus ostéogénique provoqué par les contraintes mécaniques.

Il a été clairement démontré que la pratique d'une AP avec du travail en charge provoque des impacts qui exerce des effets bénéfiques sur la DMO et influe sur cette dernière à tous les stades de la vie (adolescence en lien avec le pic de masse osseuse, maintien de la DMO à l'âge adulte, diminution de la perte osseuse liée à l'âge et diminution du risque de fracture [201,213].

Une DMO élevée mise en évidence sur les sites osseux sollicités par un exercice physique est due à trois facteurs : les impacts, la gravité et les contraintes musculaires.

Les protocoles d'intervention varient, mais en règle générale il faut compter au moins 3 séances par semaine comprenant 3 à 5 séries d'exercices de 4 à 20 répétitions entre 60 et 80 % de la 1 répétition maximale (RM) par semaine. Le RM correspond à la charge maximale qu'un individu peut soulever, à un moment donné, en 1 seule et unique répétition, pendant 12 semaines pour obtenir un gain en taille et en force maximale.

Une étude [263] suggère que pour maintenir les bénéfices du renforcement musculaire, il faut poursuivre un programme d'entraînement hebdomadaire. Le travail musculaire contre – résistance dans toutes les courses du muscles (concentrique, excentrique et isométrique) préserve les fibres intermédiaires. Durant les trois premières semaines, les performances s'améliorent sans adaptation au niveau nerveux ou musculaire. De la 3^{ème} à la 6^{ème} semaine, le gain de force est le plus important, principalement en raison du mécanisme d'adaptation des unités motrices (meilleur recrutement des unités motrice, meilleure synchronisation) et à une diminution des phénomènes de co-activation musculaire. De la 6^{ème} à la 12^{ème} semaine, ce sont les mécanismes d'adaptation musculaire qui prédominent (légère augmentation de masse musculaire et hypertrophie sarcoplasmique et myofibrillaire des fibres). Au-delà de 12 semaines de renforcement musculaire, la personne ne va plus

gagner en force musculaire, mais va maintenir la puissance musculaire tant qu'elle continue les exercices au même rythme. Hikida et al. [264], ont démontré qu'un entraînement en résistance trois fois par semaine d'une durée de 16 semaines sur les membres inférieurs augmentait de 30 % le nombre de fibres musculaires et un gain de force de 50,4% dans les quadriceps était observé. Une étude réalisée par Fiatarone –Singh et al. [265] a montré que le muscle squelettique conserve une remarquable plasticité chez les personnes âgées après un entraînement en résistance. Ces derniers ont observé pour la première fois chez l'homme une augmentation substantielle de la présence de l'IGF-I dans le tissu musculaire squelettique après un entraînement progressif en résistance. Les auteurs ont prouvé que bien que 90% de l'IGF-I soit synthétisé dans le foie, elle peut également être synthétisée et sécrétée par les cellules musculaires. Les facteurs de croissance, y compris l'IGF-I, sont connus pour être des médiateurs de l'activation des cellules satellites, augmentent la synthèse des protéines et jouent un rôle clé dans l'hyperplasie et hypertrophie myofibrillaire. Ces derniers ont montré que l'augmentation de la force était proportionnelle aux augmentations de l'IGF-I synthétisé dans le muscle après l'entraînement en résistance. Concernant le tissu osseux, deux études [266,267] ont montré les bénéfices de l'activité physique sur la DMO. En effet, un travail de renforcement musculaire avec des charges augmenterait de façon significative la DMO à la hanche et au rachis lombaire sur les femmes ménopausées. Ce mécanisme pourrait s'expliquer par les contraintes mécaniques appliquées sur le squelette. Un effet locorégional a été prouvé [268]. Les auteurs ont trouvé des corrélations positives entre certains muscles (psoas, quadriceps) et DMO au rachis lombaire et à la hanche.

9.5 Influences de la quantité d'activité physique sur le tissu osseux

Plusieurs études ont montré que les contractions musculaires exercent des contraintes plus importantes sur l'os que le poids du corps [269,270]. En effet, les activités physiques qui engendrent des impacts comme la course et la gymnastique stimulent l'ostéogénèse. A l'inverse, les sports sans impacts, comme la natation et le cyclisme n'ont pas d'effets positifs sur la DMO [271]. Une étude réalisée sur 128 garçons, pratiquant des activités à impacts au moins 8 heures par semaine, a montré que le contenu minéral osseux du corps entier était plus important que ceux des enfants ne pratiquant pas d'activité physique [272]. Une autre étude réalisée chez des adultes pratiquant des activités en charge a mis en évidence une augmentation de la DMO [273]. De plus, il a été montré que des exercices de musculation

entraînant des forces de flexion et de compression engendrent une réponse ostéogénique [274]. En comparant la DMO des sujets pratiquant l'haltérophilie à des sujets sédentaires, il a été montré que les haltérophiles possèdent une DMO supérieure qui peut varier de 10 à 20% [275].

La réponse du tissu osseux à une stimulation mécanique est un phénomène biologique fondamental qui permet au squelette de s'adapter aux contraintes environnementales auxquelles il est soumis. Depuis plusieurs années, il a été prouvé que le tissu osseux répond mieux à une stimulation dynamique, qu'à une stimulation statique [276]. En effet, plus les forces appliquées sur l'os sont importantes, plus la déformation est grande et plus l'anabolisme osseux est important [277]. Une étude réalisée sur 52 joueurs de tennis a confirmé la relation entre force musculaire et densité osseuse [278]. En effet, le tennis induit des contraintes mécaniques qui augmentent la surface osseuse, le contenu minéral osseux et la densité minérale osseuse sur l'avant-bras dominant. Il a été montré que pendant des activités physiques sollicitant principalement les membres inférieurs, ces derniers peuvent supporter des contraintes égales à plusieurs G^k : 3 G pendant la course à pied, 10 G et plus pour des exercices de gymnastique et 20 G pour un triple saut [279]. Afin d'évaluer le potentiel ostéogénique des AP, différentes classifications ont été proposées. Groothausen et al. [280] ont réalisé une classification qui repose essentiellement sur les forces de réaction au sol. Une autre étude [281] a intégré cette classification en plus de l'estimation de la dépense énergétique par questionnaire d'AP. Ainsworth et al. [282] ont proposé le calcul d'un indice BLU (Bone Loading Unit). Cet indice reflète le potentiel ostéogénique d'une activité sur la DMO au rachis, à la hanche et au poignet. Et enfin, d'autres auteurs [283] ont proposé un indice ostéogénique plus spécifique car il prend en compte l'amplitude ainsi que le nombre d'impacts et les périodes de repos entre les cycles de mise en charge.

Umemura et al. [284] ont démontré que des rats entraînés à sauter plusieurs fois par jour augmentaient la masse osseuse de leur tibia et de leur fémur, mais que la réponse anabolique devenait saturée après la réalisation de 40 répétitions. Les rats qui réalisaient plus de 100 sauts par jour n'amélioraient pas leur masse osseuse. Robling et al. [285] ont observé que l'os perdrait environ 98% de sa «mécanosensibilité» lorsque il y avait une surcharge de répétitions d'exercices. Ces derniers ont appliqué une force sur le tibia de rats lors de séances de 360 stimulations divisées en 4 périodes de 90 stimulations entre-coupées de pauses de 0,5, 1, 2 ou 4 heures. Un effet ostéogénique s'est révélé d'autant plus important que la période de repos était longue. En effet, une période de repos de 4 heures doublait l'activité ostéogénique. Le

potentiel ostéogénique des exercices physiques serait favorisé par l'ajout de période de repos entre les sessions d'entraînement courtes et dynamiques.

Le phénomène de mécanotransduction

L'os est en permanence soumis à diverses contraintes mécaniques et en particulier lors de la pratique d'AP. Le tissu osseux étant un tissu vivant, il s'adapte en se déformant dont l'orientation et l'amplitude diffèrent. Une étude réalisée par Frost et al. [213] a suggéré une théorie afin d'expliquer ce mécanisme. Cette adaptation osseuse induite par les contraintes mécaniques crée des mouvements de liquide dans les espaces interstitiels [286]. Ces flux liquidiens traversent la membrane des ostéocytes et créent ainsi une contrainte au niveau intracellulaire. En réponse à ces contraintes, les ostéocytes libèreraient des messagers chimiques (prostaglandines) qui se fixeraient sur les ostéoblastes. Ces molécules biochimiques activeraient les ostéoblastes. Le terme de mécanotransduction est apparu car le signal mécanique (contraintes subies par l'os) devient signal chimique (remodelage osseux).

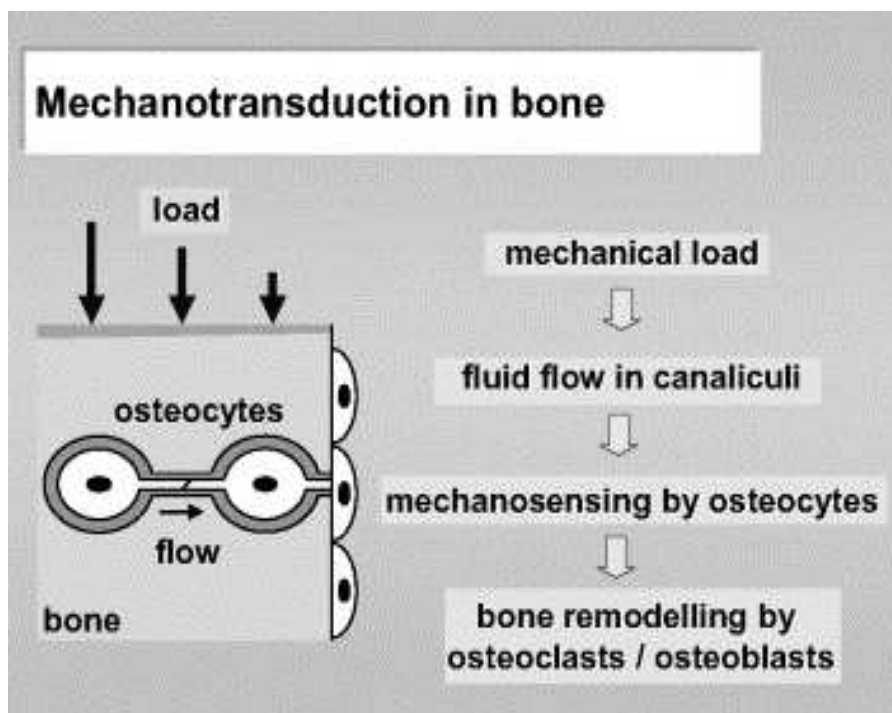


Figure 23 : Modèle de la mécanotransduction de la contrainte mécanique à l'ostéocyte [287]

Conclusion

Il a été montré dans cette revue de littérature que plusieurs mécanismes et facteurs liés à l'âge influencent la fonctionnalité du tissu osseux et musculaire. Au cours de la dernière décennie, l'os et le muscle ont été de plus en plus reconnus comme des tissus en interaction, non seulement en raison de leurs surfaces adjacentes ou en raison des effets mécaniques du muscle sur la fonction osseuse [6]. Dans cette perspective, il a été nommé l'unité « muscle osseux ». Cette unité serait un lieu d'échange privilégié dans lequel les deux tissus communiquent via des signaux paracrines et endocriniens pour coordonner leur développement et adapter leur réponse aux contraintes. Des études croissantes montrent que la sarcopénie et l'ostéoporose partagent de nombreuses voies communes, y compris la sensibilité à la réduction de la sécrétion d'hormone anabolisante, l'augmentation de l'activité cytokine inflammatoire, les molécules anaboliques ou cataboliques libérées par le muscle squelettique ou par les cellules osseuses (les myokines et les ostéokines respectivement).

Une étude a montré [200] des interactions mécaniques importantes, suggérant l'existence d'un canal biochimique de communication entre les os et les muscles. Les auteurs se sont intéressés à la communication paracrine et endocrine entre ces tissus. Ils suggèrent que ces interactions servent à détecter et transduire des signaux biochimiques tels que les contraintes ou l'inactivité. L'hypothèse d'une « traduction » de la simulation hormonale systémique en signaux biochimiques a été apportée par les auteurs. A titre d'exemple, l'ostéocalcine (OCN), qui est une protéine dérivée d'un ostéoblaste, pourrait jouer un rôle dans la régulation de la masse musculaire et être une cible pour la prévention ou le traitement de la sarcopénie. On suggère que la nature paracrine du « cross-talk » musculaire osseuse se déroule sur les sites d'insertion de fibres musculaires au niveau osseux. Les molécules inflammatoires des fibres musculaires adjacentes peuvent pénétrer l'os sous-jacent et favoriser la guérison des fractures. La sarcopénie est étroitement liée à l'ostéoporose et leurs effets combinés peuvent augmenter la détérioration de l'état de santé. L'augmentation de l'espérance de vie dans la plupart des pays et dans les deux sexes fait de leur diagnostic, de leur prévention et de leur traitement un besoin médical majeur social et éthique. Les fractures liées aux chutes sont une des conséquences les plus graves de ces pathologies systémiques. La sarcopénie pourrait être un élément prédictif du risque de fracture. L'évaluation simultanée de ces deux pathologies peut se révéler très efficace dans l'identification des patients à risque et ces derniers pourraient

bénéficier d'interventions préventives et/ou thérapeutiques [288]. Les facteurs génétiques, de développement, paracrine, endocriniens et de style de vie ont des effets doubles sur la masse et la fonction osseuse et osseuse. Toutefois, les mécanismes physiologiques et pathologiques liés à des interactions musculaires et osseux restent peu claires. De plus, la preuve des interactions biochimiques et moléculaires entre les deux tissus doit encore être explorée pour le développement d'un traitement contre ces deux conditions de vieillissement. Le ciblage des voies de signalisation qui régulent de manière centralisée les os et les muscles sont les directions privilégiées et ces dernières pourraient simultanément prévenir ou réduire la diminution de la masse musculaire et de la densité osseuse.

Hypothèses de travail et objectifs

Notre objectif principal est d'établir des courbes de référence de la DMO et de la composition corporelle dans un projet multicentrique (Orléans, Lyon et Lille) sur les appareils Hologic.

Ce travail émet l'hypothèse d'une part que la masse maigre musculaire, la force et l'activité physique influent de façon positive la DMO et d'autre part le fait d'obtenir des données précises de la DMO masculine chez des sujets jeunes permettrait à terme d'établir des courbes de référence afin d'optimiser l'identification des hommes à risque de fracture.

Du fait des difficultés de recrutement, deux autres objectifs ont été fixés :

- 1) Etudier les déterminants de la DMO corps entier mais aussi spécifiques de site osseux en lien avec les mesures de composition corporelle, de force musculaire et de l'activité physique chez l'homme jeune (ETUDE 1)
- 2) Etude de la variabilité inter centre avec cross calibration in vitro des paramètres de DMO et de composition corporelle mesurés par DXA afin d'établir des facteurs correctifs à appliquer in vivo dans le cadre d'un projet de courbe de référence chez l'homme jeune (ETUDE 2)

Etude 1

Relations entre la masse musculaire, la force musculaire, l'activité physique et la densité minérale osseuse chez le homme jeune

1. Introduction

Illustrant les interactions masse maigre-os [202] [289] et masse grasse-os [290], les changements dans la composition corporelle surviennent tout au long de la vie. Ces changements ont des conséquences métaboliques et fonctionnelles importantes comme l'illustrent la cachexie et la sarcopénie [154,291]. En plus de la perte osseuse liée à l'âge, le vieillissement est également caractérisé par une perte progressive de la masse musculaire squelettique et diminution de la force musculaire pouvant contribuer à augmenter le risque de chutes et de fractures [7,17]. Bien que la relation entre la densité minérale osseuse (DMO) et la composition corporelle ait été largement décrite chez les jeunes femmes [43], les femmes post-ménopausées [16] et chez les femmes âgées [18], moins de données sont disponibles chez les hommes jeunes [18,292]. De plus, les résultats de ces études ont rapporté une corrélation entre la masse maigre et la DMO au corps entier mais aucune n'a évalué les corrélations entre les sites osseux régionaux spécifiques et les paramètres de composition corporelle. De plus, aucune de ces études n'a examiné le rôle potentiel du volume d'activité physique dans ces relations.

En outre, une meilleure connaissance du lien entre la force musculaire, la masse musculaire, le niveau de performance physique et les paramètres de la DMO est utile en raison du développement de la sarcopénie et des données en lien avec le vieillissement.

2. Objectif de l'étude

- Etudier les déterminants de la DMO corps entier mais aussi spécifiques de site osseux en lien avec les mesures de composition corporelle
- Etudier les déterminants de la DMO corps entier mais aussi spécifiques de site osseux en lien avec la force musculaire et l'activité physique

3. Matériels et méthodes

Les sujets ont été recrutés dans le cadre de notre projet multicentrique portant sur les courbes de référence de la DMO et de la composition corporelle chez l'homme jeune.

3.1 Aspects réglementaires

Un avis favorable a été émis par le Comité de Protection des Personnes de Tours le 2 mars 2016 (voir annexes) sous la référence CHRO 2015-2016, numéro EudraCT/ID RCB : 2015-A011786-43.

3.2 Population

La population de notre étude était composée de sujets masculins (n=100) d'origine caucasienne âgés entre 20 à 30 ans.

Ces sujets ont participé à cette étude au sein du CHR d'Orléans : Institut de prévention et de Recherche sur l'Ostéoporose, 45067 Orléans.

Critères d'inclusion :

- Etre âgés entre 20 et 30 ans
- D'origine caucasienne

Critères de non inclusion:

- Agé de moins de 20 ans ou de plus de 30 ans
- Absence de consentement éclairé
- Présence de pièces métalliques ou plastiques se trouvant dans le champ d'examen
- Pathologies qui engendrent des difficultés techniques pour l'évaluation correcte de la hanche et du rachis (dysplasie sévère, chirurgie de la hanche ou du rachis lombaire)

3.3 Procédure de recrutement

Un communiqué de presse a été transmis par voie électronique et postale chez les professionnels de santé (médecins, kinésithérapeutes, infirmiers, pharmacies...). Un mail d'information a été transmis à la médecine du travail du CHR d'Orléans. Un mail d'information a également été transmis aux étudiants de l'Université d'Orléans et un

affichage dans les commerces d'Orléans a été effectué. Les volontaires ont perçu une indemnité de 40 euros en compensation de leurs participations.

3.4 Déroulement pratique de l'étude

La participation des sujets a nécessité un passage d'une durée d'une heure maximum au sein du CHR d'Orléans.

Une rencontre avec le médecin investigateur servait à vérifier si les sujets correspondaient aux critères d'inclusion de l'étude. Lors de l'inclusion des sujets dans l'étude et une fois le formulaire de consentement éclairé, l'étude se déroulait de la façon suivante :

3.5 Mesures anthropométriques

Le poids a été évalué à l'aide d'une balance numérique (SECA 709, Hambourg, Allemagne) avec une précision de 0,1kg. Les sujets étaient vêtus de leurs sous-vêtements. La taille a été mesurée avec un stadiomètre Holtain avec une précision de 1mm (Holtain, ltd, cry-MyHC, UK). L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé par le poids corporel / taille ² (Kg / m²). La circonférence du mollet gauche (CM) a été mesurée avec le sujet en décubitus dorsal, le genou gauche relevé et fléchi de 90°. La mesure a été effectuée de façon identique une seconde fois après repositionnement. La circonférence de la hanche a été évaluée à l'aide d'un mètre au niveau de la partie la plus large des fesses. La circonférence de la taille a été mesurée entre la face inférieure de la dernière côte palpable et la partie supérieure de la crête iliaque [293].

3.6 Force de préhension

La force de préhension a été mesurée par un dynamomètre Jamar (Jamar Plus +, Sammons Preston, Bolingbrook, Il, USA) (figure 1). Ce dynamomètre a été calibré comme décrit précédemment [294] et utilisé selon les recommandations de l'American Society of Hand Therapists [295]. La mesure a été réalisée avec le sujet en position assise, les épaules en adduction et en rotation neutre. Le coude était fléchi à 90 °, l'avant-bras en position neutre et le poignet entre 0 et 30 ° de dorsiflexion. Les participants ont été encouragés à serrer aussi fort et aussi longtemps que possible pendant 3 à 5 secondes pour chacune des mesures. Deux séries de mesures ont été effectuées. Chaque série comprenait six mesures. Le test de force a

été effectué de cette façon : trois mesures sur la main droite et trois mesures sur la main gauche avec 15 secondes de récupération entre chaque mesure. La première série de mesures a été effectuée avant les analyses densitométriques et la deuxième série de mesures après ces analyses. Le temps accordé entre ces deux mesures permettait d'éviter un potentiel biais induit par la fatigue musculaire. Nous avons conservé la meilleure valeur de ces deux séries. La valeur maximale a été enregistrée comme recommandé précédemment [296,297]. Ce protocole a été retenu car la valeur maximale est moins susceptible d'être affectée par le nombre d'essais contrairement à la moyenne [298].



Figure 1 : Grip strength (Jamar Plus +, Sammons Preston, Bolingbrook, IL, USA) utilisé lors de notre étude

3.7 Evaluation de la performance physique et du niveau d'activité physique

Afin d'évaluer les performances physiques des sujets, nous leur avons fait réaliser le test « *Short Physical Performance Battery test* » (SPPB) (figure 2) [173]. Ce test repose sur une épreuve d'équilibre, de vitesse de marche pour parcourir 4 mètres, et des tests répétés de lever sur une chaise. Le test du lever de la chaise est un test chronométré qui oblige les participants à se lever consécutivement cinq fois à partir d'une chaise sans s'aider des bras et à retourner à la position assise. Nous avons choisi d'extraire la vitesse de marche car ce paramètre est le plus pertinent pour notre population et est en concordance avec la littérature [12].

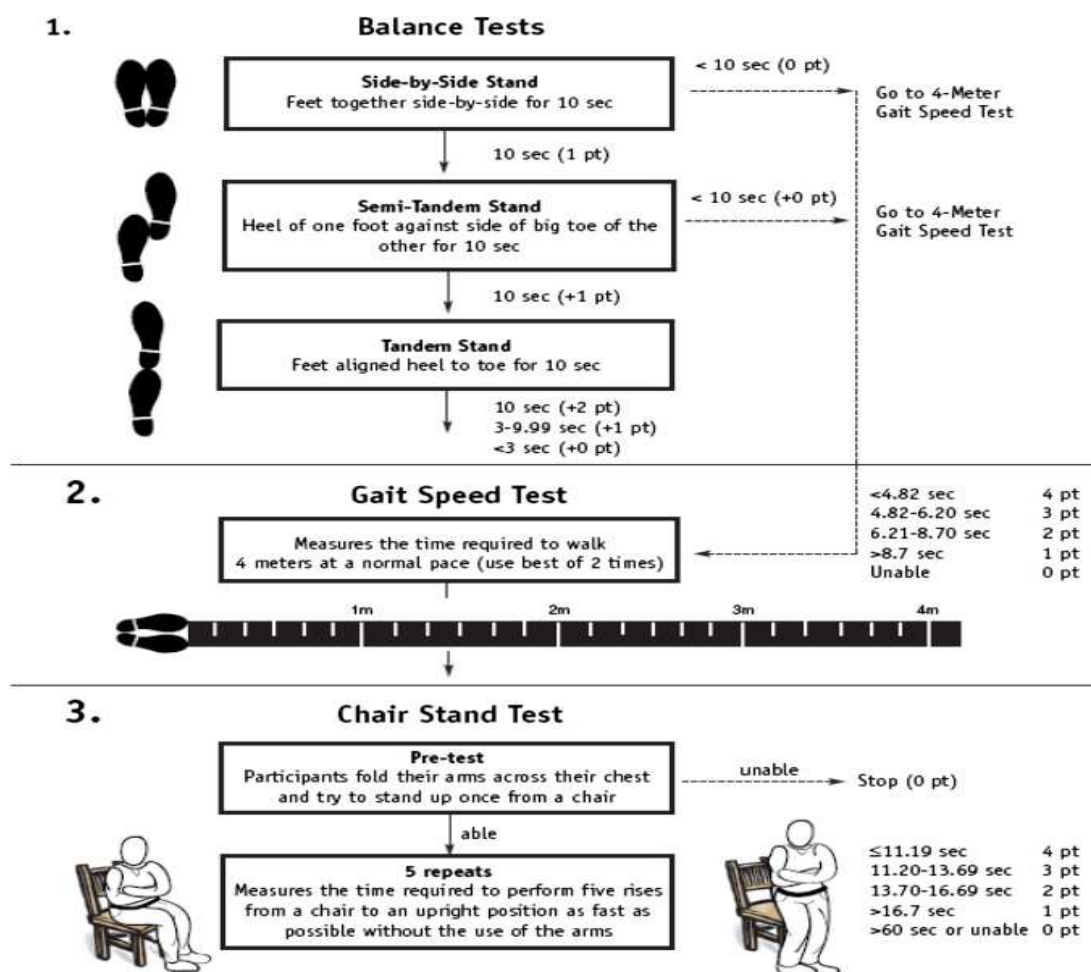


Figure 2 : Test du SPPB

L'évaluation du niveau d'activité physique pratiqué durant les sept derniers jours a également été évalué à l'aide du questionnaire IPAQ [195]. Le questionnaire s'intéresse à la pratique d'activités intenses, modérées, de marche et d'assise, que ce soit au cours d'activités de loisir, au travail, dans la vie quotidienne, lors des transports. Il en existe plusieurs versions dont une version courte (7 questions) ou longue (27 questions) que les patients peuvent s'auto-administrer ou auxquelles les patients peuvent répondre par téléphone. Le questionnaire permet de classer le sujet selon 3 niveaux d'activité : inactive, modéré, élevé. Nous avons utilisé la version courte de ce questionnaire. Les estimations subjectives de l'intensité de l'exercice ont été déterminées à l'aide des équivalents métaboliques (Metabolic Equivalent Task : MET) pour toutes les activités physiques réalisées au cours des sept derniers jours [197]. Le score d'activité physique pour les dépenses énergétiques hebdomadaires a été exprimé en MET-minutes par semaine [203].

3.8 Mesure de la densité minérale osseuse et de la composition corporelle

Les examens ont été réalisés sur un densitomètre (Hologic[®] Discovery A, Bedford, MA, US). La DMO en g/cm² du rachis lombaire (RL) (figure 3), de la hanche totale (figure 4) (HT) et du col fémoral (CF) et du corps total (figure 5) (CT), ont été mesurés. Nous avons également évalué la masse grasse totale (FM en kg), la masse maigre totale (TLM en kg) et le pourcentage de masse grasse (% FM), selon les procédures recommandées par le fabricant. L'analyse des scans a été effectuée à l'aide du logiciel (Hologic Discovery, version 13.4.2) et les régions d'intérêt pour tous les sites ont été placées manuellement par un technicien formé selon un protocole d'analyse standard. Toutes les analyses ont été vérifiées par le même chercheur (TS). La masse maigre appendiculaire (MMA en kg) a été déterminée par la somme des bras et des jambes. L'indice de masse maigre appendiculaire (IMMA) a été obtenue à partir de la MMA / Taille² (kg / m²) tel que proposé par Petak et al. [300]. L'indice de masse grasse (IMG) a été calculé à partir de la masse grasse totale (MG) : MG / Taille² (kg / m²) [300]. Le pourcentage de masse grasse corporelle a été calculé de la façon suivante (FM/Poids total en Kg x100). La masse grasse viscérale (VAT g) a également été obtenue par la mesure des indices adipeux fournie par le même logiciel. Un contrôle qualité qui comprenait un scan du fantôme anthropométrique était réalisé une fois par semaine tel que recommandé par le protocole du fabricant.

NOUVEL HOPITAL D'ORLEANS

Unité fonctionnelle de densitométrie - Point orange - niveau 2 - 14 avenue de l'hôpital
45067 ORLEANS

Telephone: 02.38.74.40.25

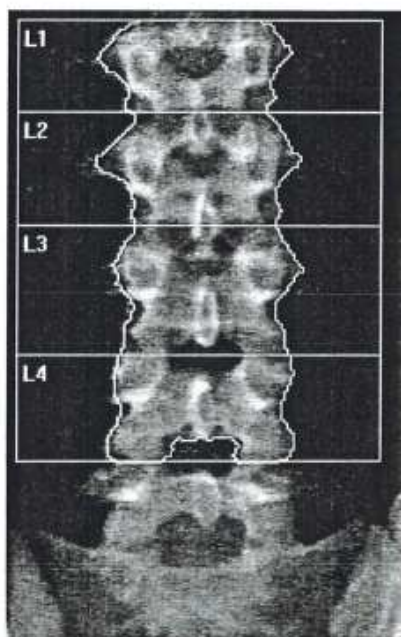
Fax: 02.38.74.40.24

Name: , MT
Patient ID: COURDO
DOB: 19 June 1990

Sex: Male
Ethnicity: Française

Height: 176.0 cm
Weight: 71.0 kg
Age: 25

Referring Physician: Sutter



k = 1.125, d0 = 43.3
116 x 141
DAP: 4.6 cGy*cm²

Scan Information:

Scan Date: 24 March 2016 ID: A0324160L
Scan Type: a Lumbar Spine
Analysis: 31 March 2016 11:29 Version 13.4.2:3
Spine
Operator:
Model: Discovery A (S/N 81563)
Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm²)	BMC (g)	BMD (g/cm²)	T-score	PR (%)	Z-score	AM (%)
L1	14.90	15.87	1.065	-0.1	99	-0.1	99
L2	18.73	19.43	1.037	-0.5	95	-0.5	95
L3	21.31	20.53	0.963	-1.3	87	-1.3	87
L4	17.99	19.62	1.090	0.0	100	0.0	100
Total	72.94	75.46	1.035	-0.5	95	-0.5	95

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.028, BCF = 1.001, TH = 6.579

Figure 3: Mesure densitométrique du rachis lombaire en incidence antéro-postérieure

NOUVEL HOPITAL D'ORLEANS

Unité fonctionnelle de densitométrie - Point orange - niveau 2 - 14 avenue de l'hôpital
45067 ORLEANS

Telephone: 02.38.74.40.25

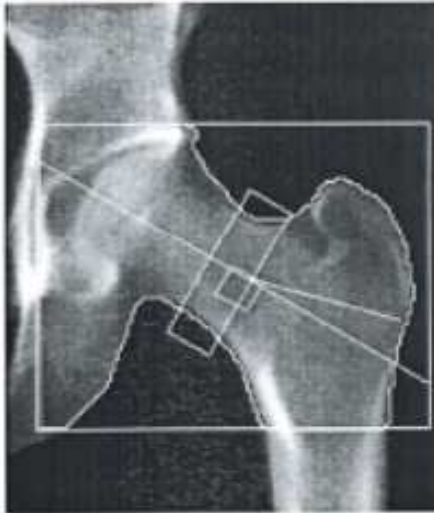
Fax: 02.38.74.40.24

Name: , MT
Patient ID: COURDO
DOB: 19 June 1990

Sex: Male
Ethnicity: Française

Height: 176.0 cm
Weight: 71.0 kg
Age: 25

Referring Physician: Sutter



k = 1.33E, μ = 46.7
113 x 93
NECK: 49 x 33
DAP: 3.5 cGy/cm²

Scan Information:

Scan Date: 24 March 2016 ID: A0324160N
Scan Type: a Left Hip
Analysis: 24 March 2016 12:51 Version 13.4.2:3
Hip
Operator:
Model: Discovery A (S/N 81563)
Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ³)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
Neck	5.31	5.60	1.053	0.9	113	0.9	114
Troch	13.43	10.84	0.807	0.2	104	0.3	104
Intar	16.73	22.65	1.354	0.9	113	0.9	113
Total	35.48	39.09	1.102	0.5	107	0.5	107
Wards	1.13	1.05	0.928	1.0	118	1.1	119

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.028, BCF = 1.001, TH = 5.453

Figure 4 : Mesure densitométrique du col fémoral

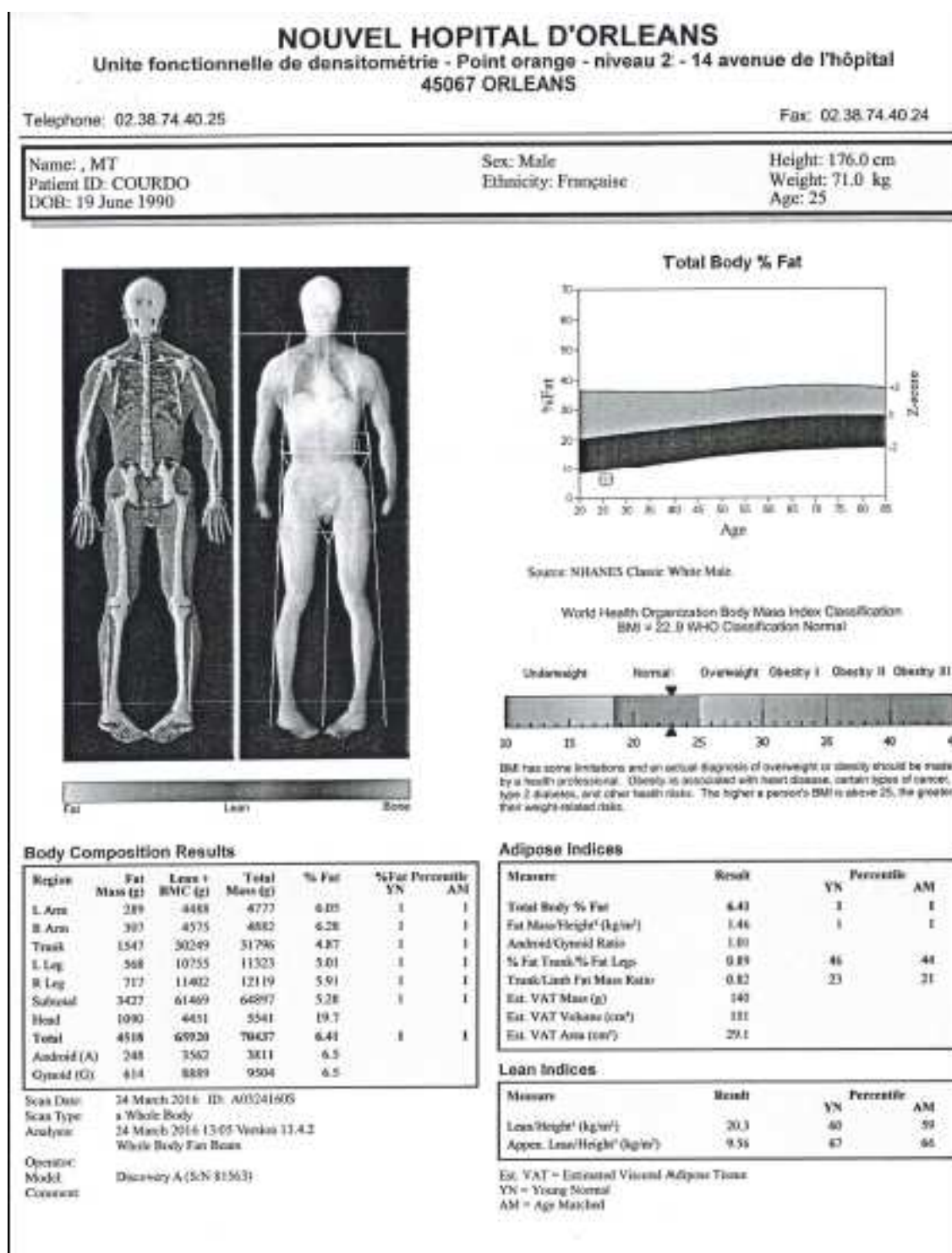


Figure 5 : Mesure des paramètres de composition corporelle du corps entier

3.9 Paramètres biomécaniques

Ces différents paramètres biomécaniques ont été calculés selon l'étude de Karlamangla et al. [117].

$$\text{Compression Strength Index (CSI)} = \frac{\text{IMC} \times \text{LCF}}{\text{Poids}}$$

$$\text{Bending Strength Index (BSI)} = \frac{\text{IMC} \times \text{LCF}^2}{\text{LACF} \times \text{Poids}}$$

$$\text{Impact Strength Index (ISI)} = \frac{\text{DMO} \times \text{DMO CF} \times \text{LACF}}{\text{Taille} \times \text{Poids}}$$

Mesure de la longueur de l'axe du col fémoral et de l'épaisseur du col fémoral.

La longueur de l'axe du col fémoral a été mesurée le long de l'axe du col fémoral à partir de la base du grand trochanter jusqu'au bord interne du bassin. Pour les appareils Hologic, cet axe est positionné de façon automatique, perpendiculairement à la zone la plus étroite du col fémoral. L'épaisseur du col fémoral a été également été mesurée.

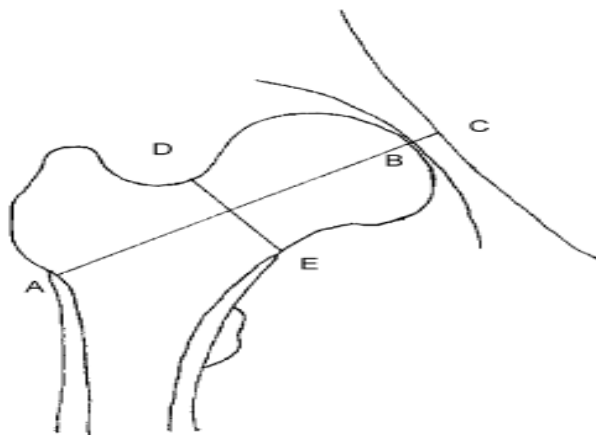


Figure 6 : Géométrie du col fémoral : AC représente la longueur de l'axe de la hanche et DE représente la largeur du col fémor

4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R (2015, R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche, version 0.99.896, RStudio, INC).

Analyses statistiques pour les relations entre masse musculaire, force musculaire, performance physique, paramètres biomécaniques et DMO

Les moyennes et les écarts types ont été calculés pour les mesures anthropométriques. Les analyses de corrélation ont été effectuées avec le r de Pearson ou avec le rho de Spearman lorsque les variables n'étaient pas distribuées normalement, comme par exemple, la masse grasse [301]. Des régressions linéaires simples ont été effectuées entre les variables de la composition corporelle, la force de préhension et le test SPPB avec la densité minérale osseuse à différents sites. Seules les variables avec $r > 0,2$ ont été sélectionnées pour des analyses multivariées. Afin d'obtenir les meilleures variables explicatives, une matrice de corrélation a été construite pour éviter la redondance et minimiser le biais de colinéarité estimé avec le facteur d'inflation de variance [302]. Des modèles de régression linéaire multiple ont été construits pour évaluer la contribution relative de la composition corporelle, de la force de préhension et du test SPPB à la DMO à différents sites osseux. Afin de sélectionner le meilleur modèle, une méthode d'analyse pas à pas (critère d'Akaike) [303] a été utilisée. Les résultats de toutes les analyses de régression linéaire multiple ont été exprimés en coefficients β et en erreur de déviation standard. Le coefficient de détermination (R^2) a également été calculé. Les associations ont été considérées comme significatives pour des valeurs de $p < 0,05$. Les intervalles de confiance à 95% ont également été calculés pour chaque facteur. L'agrément entre les résultats des meilleures valeurs de chaque série de mesures de la force de préhension a été examiné avec la méthode de Bland-Altman [304]

5. Résultats

Caractéristiques de la population

Les caractéristiques détaillées des participants sont indiquées dans le tableau 1.

100 jeunes hommes d'âge moyen de $24,4 \pm 2,8$ ans, une taille moyenne de $176,4 \pm 6,19$ et un IMC moyen de $23,4 \pm 2,8$ kg / cm² ont été inclus dans l'analyse. Aucun des participants n'avait de maladie chronique ou des médicaments pouvant affecter le métabolisme osseux.

Tableau 1 Caractéristiques de la population étudiée (n=100)

Variables	moyenne $\pm$ ecart-type
Age (an)	24,4 $\pm$ 2,81
Taille (cm)	176,4 $\pm$ 6,19
Poids (Kg)	72,9 $\pm$ 9,34
IMC (Kg/m ²)	23,4 $\pm$ 2,81
Circonférence du mollet (cm)	36,8 $\pm$ 0,13
Circonférence de la taille (cm)	82,4 $\pm$ 7,66
Circonférence de la hanche (cm)	94,9 $\pm$ 7,03
DMO Corps entier (g/cm ²)	1,23 $\pm$ 0,10
DMO col fémoral (g/cm ²)	1,01 $\pm$ 0,14
DMO hanche totale (g/cm ²)	1,11 $\pm$ 0,14
DMO rachis lombaire (g/cm ²)	1,07 $\pm$ 0,13
Masse musculaire totale (Kg)	61,91 $\pm$ 7,48
Masse musculaire appendiculaire (Kg)	28,09 $\pm$ 3,83
Indice de masse musculaire appendiculaire (Kg/m ²)	9,04 $\pm$ 1,22
Masse grasse totale (Kg)	11,40 $\pm$ 4,67
Pourcentage de masse grasse	15,28 $\pm$ 4,87
Indice de masse grasse (Kg/m ²)	3,65 $\pm$ 1,48
Masse grasse viscérale (g)	273 $\pm$ 80,49
Force de la poigne (Kg)	49,32 $\pm$ 7,90
Test d'activité physique (SPPB)	11,95 $\pm$ 0,26
Equivalent métabolique de l'effort physique (Met-min/sema	6892 $\pm$ 2047
Vitesse de marche (m/s)	3,74 $\pm$ 0,67

Coefficient de corrélation de Pearson (IC 95%) des sites de DMO avec les paramètres sélectionnés de composition corporelle et les paramètres de performance

Le tableau 2 montre les corrélations entre les variables anthropométriques, la force de la poigne et le test SPPB avec la DMO sur différents sites osseux. Les analyses de régression univariées ont montré que l'IMMA était positivement corrélée avec la DMO à tous les sites osseux. La corrélation la plus forte a été trouvée entre l'IMMA et la DMO de la hanche totale ($r = 0,64$; $p < 0,05$). Inversement, aucune corrélation n'a été trouvée entre les paramètres d'indice de masse grasse et la DMO à tous les sites osseux mesurés. En analyse univariée, l'IMC, mais pas la taille, était positivement associé à la DMO à tous les sites. La circonférence du mollet (CM) et la force de la poigne était significativement corrélée avec les paramètres de la DMO quel que soit le site osseux considéré. La corrélation la plus élevée entre ces deux paramètres et la DMO a été observée sur le site total de la hanche (tableau 2). La vitesse de marche n'était pas significativement associée à la DMO. Nous n'avons pas trouvé de relation significative entre le volume d'activité physique et les paramètres de composition corporelle. Nous avons cependant observé une faible corrélation entre l'IMMA et l'équivalent métabolique de l'effort physique ($r = 0,33$, $p < 0,05$). Des corrélations significatives ont été trouvées entre CM et l'IMMA ($r = 0,61$; $p < 0,05$) et entre CM et la force de la poigne ($r = 0,34$, $p < 0,05$).

Tableau 2 Coefficient de corrélation de Pearson (IC 95%) entre des sites osseux avec paramètres de composition corporelle sélectionnés et des paramètres de performance physique

Variable (unités)	Corps entier	Col fémoral	Hanche totale	Rachis lombaire
Taille (cm)	-0,05 (-0,246;0,145)	-0,01(-0,246;0,145)	-0,04 (-0,238;0,153)	-0,07 (-0,264;0,126)
IMC (Kg/m^2)	0,40 (0,232;0,561)*	0,32 (0,141;0,493)*	0,40 (0,227;0,557)*	0,42 (0,249;0,573)*
Circonférence du mollet (cm)	0,34 (0,159;0,507)*	0,38 (0,200;0,537)*	0,42 (0,250;0,574)*	0,29 (0,135;0,488)*
IMMA (Kg/m^3)	0,62 (0,514;0,747)*	0,54(0,399;0,675)*	0,64(0,538;0,761)*	0,56(0,466;0,717)*
IMG (Kg/m^3) ⁺⁺	-0,15	-0,12	-0,14	-0,12
Equivalent métabolique effort physique (MET-min/semaine)	0,18 (-0,008;0,370)	0,16 (-0,036;0,346)	0,22 (0,026;0,400)	0,21 (0,016;0,392)
Force musculaire de la poigne (Kg)	0,35 (0,166;0,512)*	0,28 (0,180;0,421)*	0,36 (0,177;0,521)*	0,29 (0,100;0,460)*
Vitesse de marche (m/s)	-0,12 (-0,317;0,068)	-0,02 (-0,215; 0,176)	-0,03 (-0,230;0,161)	-0,11(-0,300;0,088)

IMC: Indice de masse corporelle, IMMA : Indice de masse musculaire appendiculaire, IMG: Indice de masse grasse; DMO: Densité minérale osseuse

* $P < 0,05$

++: Correlation de Spearman

Analyses de régression linéaire multiple entre variables anthropométriques, activité physique, force de préhension, composition corporelle et DMO (modèle avec la méthode pas à pas)

Les modèles de régression linéaire multivariée ont démontré une association entre la DMO et les facteurs indépendants (tableau 3). Dans notre modèle multivarié incluant la force de la poigne, l'IMG, l'IMMA et CM, nous avons observé que l'IMMA restait significativement associé aux paramètres de la DMO au corps entier, au col fémoral et à la hanche totale ($\beta = 0,072$, $\beta = 0,047$ et $\beta = 0,063$) respectivement, $p < 0,001$.

Bien que la CM était significativement associée à la DMO au col fémoral et à la hanche totale ($\beta = 0,016$ et $\beta = 0,015$ respectivement), CM n'était pas un facteur contribuant pour expliquer la DMO sur les sites corps entier et rachis lombaire. L'IMG était associé à la DMO sur tous les sites, mais sa contribution dans le modèle multivarié était inférieure à celle de l'IMMA et était constamment liée de façon négative à la DMO. La force de la poigne n'était pas inclus dans les modèles de régression. Dans l'ensemble, les variables incluses dans ces modèles représentaient de 36 à 54% de la variabilité de la DMO. Une combinaison de la CM, IMG et IMMA a donné la meilleure valeur de R^2 pour la hanche totale.

Tableau 3 Régression linéaire multiple entre les variables anthropométriques, l'activité physique, la force de préhension, la composition corporelle et la DMO (Méthode pas à pas)

Variables indépendantes	Variables dépendantes			
	Corps entier	Col fémoral	Hanche totale	Rachis lombaire
Force de la poigne (Kg)	-0,001 (0,001)	-	-	-0,003(0,0017)
Age (an)	0,005(0,002)	-	-0,006 (0,003)	0,007*(0,0038)
Taille (cm)	0,0039**(0,001)	-	-	0,003*(0,002)
IMG (Kg/m ³)	-0,023*** (0,005)	-0,033*** (0,009)	-0,032*** (0,008)	-0,075*** (0,009)
IMMA (Kg/m ³)	0,072*** (0,008)	0,047*** (0,012)	0,063*** (0,010)	-
Circonférence du mollet (cm)	-	0,016* (0,006)	0,015** (0,005)	-
R^2 pour ce modèle	0,5	0,36	0,52	0,44

IMG : Indice de masse grasse ; IMMA : Indice de masse musculaire appendiculaire

Résultats exprimés en coefficients β et l'erreur de déviation standard

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

Régression linéaire multiple entre les indices de résistance biomécaniques et la force musculaire, l'activité physique et la composition corporelle *(ces données n'ont pas été incluses dans l'article)*

Le tableau 4 montre les résultats obtenus par des analyses de régression multiples entre les indices de résistance biomécaniques du col fémoral (CSI, BSI et ISI), la performance physique, la force de préhension et les paramètres de composition corporelle (masse musculaire et masse grasse).

Table 4 Régression linéaire multiple entre les composantes biomécaniques de la hanche, l'activité physique, la force de préhension et les paramètres de composition corporelle (Méthode pas à pas)

Variables indépendantes	Variables dépendantes		
	Compression strength index (g/Kg-m)	Bending strength index (g/Kg-m)	Impact strength index (g/Kg-m)
IMG (Kg/m ²)	-0.276*** (0.055)	-0.104** (0.033)	-0.010*** (0.0023)
Circonférence du mollet (cm)	0.086** (0.032)	0.028 (0.018)	0.0038** (0.0013)
Force de la poigne (Kg)	-0.017 (0.009)	-	-0.006 (0.0003)
R ² pour le modèle	0.2	0.1	0.2

IMG : Indice de masse grasse (Kg/m²)

Résultats exprimés en coefficients β avec l'erreur de déviation standard.

*** P < 0,001; ** P < 0,01 ; * P < 0,05

L'IMG a contribué négativement à la construction des modèles produisant une influence négative sur les capacités de résistance et d'absorption des chocs du col fémoral (β : -0,27 pour CSI, β : -0,10 pour BSI et β : - 0,01 pour ISI) ainsi que la force de préhension (β : -0,01 pour CSI et β : - 0,0006 pour ISI) alors que la circonférence du mollet était associée positivement à ces indices biomécaniques (β : 0,08 pour CSI, B: 0,02 pour BSI et β : 0,003 pour ISI).

Reproductibilité des mesures du grip strength (ces données n'ont pas été incluses dans l'article)

La représentation graphique du Bland et Altman (figure 7) montre que la reproductibilité des mesures obtenues par le test de force de préhension est bonne. En effet, seulement 4 mesures ne sont pas comprises dans les intervalles de confiance.

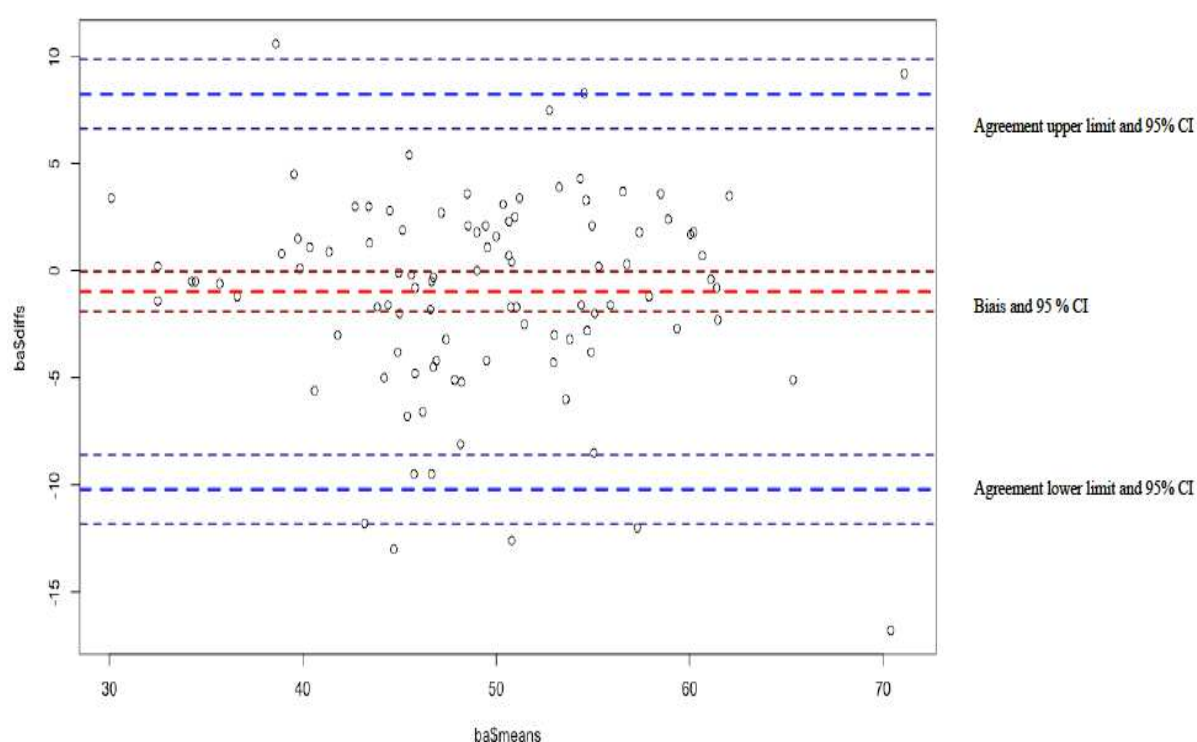


Figure 7 : Représentation graphique du Bland et Altman des différences entre les moyennes pour les deux séries de mesures du grip strength

6. Discussion

Notre étude a confirmé que parmi les variables de la composition corporelle et les caractéristiques anthropométriques, l'IMMA était le facteur le plus important associé aux paramètres de la DMO sur tous les sites osseux. Dans l'ensemble, cette variable représentait environ entre 29 à 41% de la variabilité de la DMO chez les jeunes hommes en bonne santé âgés de 20 à 30 ans. Nos résultats sont cohérents avec la plupart des études antérieures sur les

relations entre la composition corporelle et la DMO [1,203,205,263,305]. Cependant, chez les personnes âgées, l'IMMA explique entre 15% et 20% de la variabilité au col fémoral [1,204]. Dans notre étude, le modèle de régression linéaire multiple a montré que l'IMMA était le facteur qui contribuait le plus pour expliquer la DMO sur les sites osseux CE, CF et HT. La masse maigre est l'un des meilleurs déterminants de la DMO. Les mécanismes qui peuvent expliquer cette relation sont les suivants: le lien mécanique entre l'os et le muscle, les facteurs génétiques, les facteurs hormonaux (la GH, l'IGF-1, les androgènes et l'insuline) qui influencent positivement la masse maigre et la DMO [306,307].

En revanche, l'IMG n'a pas été corrélé avec la DMO dans les analyses univariées. Cependant, malgré l'absence de relations significatives entre les paramètres IMG et DMO dans les analyses univariées, l'IMG a contribué négativement en tant que facteur indépendant dans les modèles multivariés sur tous les sites osseux. Notre étude est en accord avec Taes et al. [308] où une contribution négative de la masse grasse sur tous les sites osseux a été observée chez les jeunes mâles sains. Toutefois, la relation entre masse grasse et DMO a été controversée. En effet, la plupart des études n'ont trouvé aucune association ou relation inverse [308–311], alors que certaines études ont montré une corrélation positive [292,312]. Fait intéressant dans ces dernières études, bien que les auteurs aient trouvé un rôle positif pour la masse grasse dans le pic de masse osseuse chez les jeunes adultes mâles, ils représentaient seulement 1,8% de la variation de la DMO [292]. Une inflammation associée à une augmentation des cytokines dans le cas d'un excès de tissu adipeux, produit un impact négatif sur le métabolisme osseux [313]. En effet, il a été observé qu'une augmentation de production de cytokines liées à l'excès de masse grasse entraînaient de façon conjointe des perturbations endocriniennes (augmentation de la production de leptine et diminution de la production de GH) produisant une augmentation de l'activité des ostéoclastes et une diminution de l'activité des ostéoblastes [237]. Ainsi, dans notre étude, nous avons évalué spécifiquement le tissu adipeux viscéral par DXA et avons recherché une association avec les paramètres osseux, mais nous n'avons trouvé aucune corrélation ni dans les analyses univariées ni multivariées.

Notre étude a également souligné que la force de préhension était significativement mais modérément corrélée avec la DMO sur tous les sites osseux. La force de préhension expliquait de 8 à 13% la variance des paramètres de la DMO et sa contribution dans le modèle multivarié était également faible et limitée pour la densité du corps entier et du rachis lombaire. Dans une jeune population masculine (21 ans), ni la force de préhension ni les forces de flexion ou d'extension du genou n'étaient associées à la DMO totale du corps [18].

A l'inverse, dans les populations masculines âgées, les résultats de nombreuses études révèlent la relation significative entre la force de préhension et les paramètres de la DMO [7,305]. L'analyse multivariée (tableau 4) construite entre les paramètres de résistance osseuse (CSI, BSI et ISI) et la composition corporelle, la force de préhension et les paramètres de performance de l'activité physique montrent que l'IMG influence négativement la résistance mécanique du col fémoral. La DMO est fortement corrélée à la résistance biomécanique de l'os [314]. En pratique clinique, la DMO reste le meilleur déterminant du risque fracturaire comme déjà démontré par plusieurs études [52,95]. Ceci signifierait théoriquement qu'une masse grasse élevée pourrait être associée à un risque de fracture de la hanche plus élevé. Karlamangla et al. [315] ont analysé la prédiction du risque de fracture de la hanche à travers les indices de résistance biomécaniques. Ces paramètres reflètent la capacité du CF à résister aux forces de compression et de flexion axiales et à la capacité d'absorber l'énergie d'un impact [316]. Ces indices ont montré un intérêt dans la détection des risques de fracture de la hanche et des évaluations de la force osseuse chez les personnes âgées [315,317]. Chez les enfants et les jeunes adultes, la pratique de l'activité physique influence positivement ces indices [316,318].

Théoriquement, l'activité physique pourrait expliquer la relation entre la masse musculaire, les indices de force et la DMO. Dans notre étude, l'activité physique n'a pas été incluse dans notre modèle statistique pour expliquer les paramètres de la DMO. Toutefois, ce manque de relation peut être dû à la faible variation de volume de l'activité physique effectuée par nos sujets.

Outre l'IMMA et la force de préhension, la performance physique est un autre indicateur permettant la catégorisation des sujets pour le diagnostic de la sarcopénie [12]. Nous avons évalué la vitesse de marche, le SPPB et la dépense énergétique (MET). Cependant, aucun de ces paramètres n'était significativement associé aux paramètres de la DMO dans les analyses univariées ou multivariées. Bien que la vitesse de marche et le SPPB soient des paramètres pertinents dans la population vieillissante, ces deux paramètres n'étaient pas utiles dans cette

population jeune où chaque sujet pouvait marcher rapidement et effectuer complètement les tests SPPB.

L'analyse du graphique du Bland et Altman (figure 7) montre que la mesure de la force de préhension est reproductible. Néanmoins, la population susceptible d'être testée pour la sarcopénie par la mesure de la force de préhension est une population beaucoup plus âgée que la nôtre. La moyenne de la force de préhension chez un homme de 75 ans est de 35,6 kg [40]. Parmi les différents critères anthropométriques généralement utilisés dans l'évaluation de la sarcopénie, la CM s'est révélé être le plus corrélée à la masse musculaire [185]. Aucun de nos sujets n'a présenté de CM <31 cm (indicatif d'un état sarcopénique) [185]. Nous avons trouvé des corrélations significatives entre CM et DMO sur tous les sites osseux expliquant 8 à 18% de sa variance. En outre, la circonférence du mollet était un paramètre faible mais significatif inclus dans les modèles multivariés expliquant la DMO à la hanche et au col fémoral.

Très peu d'études ont étudié les relations entre la DMO et la composition corporelle chez l'homme jeune [319,320]. Les forces de notre étude sont, qu'à notre connaissance, nous avons été les seuls à évaluer les déterminants de la DMO corps entier mais aussi spécifiques de site osseux (HT, RL, CF) en lien avec les mesures de composition corporelle, de force musculaire et du volume de l'activité physique chez l'homme jeune. Les sujets inclus dans l'étude sont représentatifs d'une région urbaine et rurale de la France (en se basant sur les données de l'observatoire régional de la santé d'Orléans) et que les outils de mesures ayant servi à l'évaluation de la masse musculaire, la force musculaire et la performance physique sont recommandés par l'EWGSOP et l'IWGS [12]. Conformément à la méthodologie NHANES, les seules exclusions de sujets pour cette étude ont été faites pour des raisons d'impossibilité d'analyse par DXA [321].

Les limites de notre étude sont l'absence d'information concernant l'apport de nutriments, et en particulier ceux des protéines et de la vitamine D, qui jouent un rôle important dans la régulation de la fonction métabolique des muscles [322]. Nous avons effectué une étude transversale sur une population relativement petite ($n = 100$) ce qui peut engendrer des difficultés quant à l'interprétation sur les relations causales. Nous n'avons également pas pris en compte le potentiel ostéogénique des activités sportives pratiquées par nos sujets.

7. Conclusion

Nous avons démontré dans cette étude que l'IMMA était le facteur le plus fort associé à la DMO chez les jeunes hommes. Toutefois, les muscles et les os sont des tissus connectés et entretiennent à la fois des liens mécaniques et biochimiques. L'impact faible mais négatif de la masse grasse sur le phénotype osseux que nous avons trouvé, peut illustrer le rôle des adipokines dans cette relation complexe entre tissus osseux, musculaires et graisseux. Les adipokines, sont impliquées dans de nombreux processus physiologiques ou pathologiques, y compris l'inflammation, les lésions endothéliales, l'athérosclérose, l'altération de la signalisation de l'insuline, l'hypertension et le remodelage osseux. La dysrégulation des adipokines est un déterminant important de l'état inflammatoire dans les cas d'obésité ce qui favorise une cascade d'altérations métaboliques entraînant de multiples complications cardiovasculaires, une résistance à l'insuline et une diminution de la DMO [237,238].

La recherche dans ce domaine devrait conduire à une meilleure connaissance afin de réduire l'écart persistant entre les données fondamentales et la pratique clinique et les recommandations concernant le sport et l'activité physique.

Cette étude a donné lieu à la soumission d'un article original dans : *International Journal Journal of Sports medicine*

(Article en révision)

Ce travail a fait l'objet d'une soumission et a été accepté comme une communication affichée lors du congrès World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal diseases

Relationships between muscle mass, strength and bone mineral density in young men

1 **Relationships between muscle mass, strength and bone mineral density in young men**

2

3 **Abstract**

4 **Purpose:** The relative contribution of appendicular lean mass (ALM) and fat mass (FM) to
5 bone mineral density (BMD) has been rarely evaluated in young men. **Methods:** We assessed
6 100 young men (age: 24.4 ± 2.8 ; height: 176.4 ± 6.2 cm; weight: 72.9 ± 9.3 kg. Appendicular
7 lean mass index (ALM/H^2) (ALMI), fat mass index (FM/H^2) (FMI), BMD at lumbar spine
8 (LS), total hip (TH), femoral neck (FN) and whole body (WB) were measured using DXA.
9 Correlations and interactions between all variables were assessed using univariate and
10 stepwise regression analyses. **Results:** ALM index (ALMI) was correlated with BMD at all
11 sites ($r = 0.62$ for WB, $r = 0.54$ for FN, $r = 0.64$ for TH, $r = 0.56$ for LS) $p < 0.05$ whereas FMI
12 was not. ALMI contributed significantly to the models ($\beta = 0.07$ for WB, $\beta = 0.04$ for FN, $\beta =$
13 0.06 for TH) $p < 0.001$. Conversely, FMI was negatively associated with BMD at all sites ($\beta =$
14 -0.02 for WB, $\beta = -0.03$ for FN, $\beta = -0.03$ for TH, $\beta = -0.07$ for LS) $p < 0.001$. **Conclusions:**
15 BMD was positively associated with ALM while negatively with FM. ALMI is the strongest
16 factor associated with BMD in a population of young men.

17

18 **Keywords** Body composition, bone mineral density, osteoporosis, physical activity, grip
19 strength

20

21 **Introduction**

22 Illustrating the muscle-bone (DiGirolamo, Kiel, & Esser, 2013a; Tagliaferri, Wittrant,
23 Davicco, Walrand, & Coxam, 2015) and fat-bone interactions (Kawai, de Paula, & Rosen,
24 2012) changes in body composition occur throughout life. These changes have important
25 metabolic and functional consequences as illustrated in cachexia and sarcopenia (Cawthon et
26 al., 2015; Jeejeebhoy, 2012) .

27 Although the relationship between Bone Mineral Density (BMD) and body composition has
28 been widely described in young women, post-menopausal women and in elder women less
29 data is available in young men (Ribom et al., 2004; Zhu et al., 2014).

30 The findings of these studies (Ribom et al., 2004; Zhu et al., 2014) reported correlation
31 between lean body mass with whole body BMD (WBBMD) but none have assessed the
32 correlations between specific regional bone sites and body composition parameters.
33 Furthermore, none of these studies have investigated the potential role of physical activity
34 volume in these relationships. In addition, there are controversies concerning the link between
35 fat mass and BMD, negative association has been found (Taes et al., 2009) while positive
36 correlations were reported by others (Ribom et al., 2004; Zhu et al., 2014).

37 Therefore, the first aim of this study was to investigate the relationships between body
38 composition (fat mass, lean mass) and BMD both at the whole body and at specific bone sites
39 (lumbar spine and the hip) in a group of young men. The second was to explore the
40 relationships between muscle strength and physical performance variables with BMD at
41 various sites.

42

46 **Materials and methods**

47 **Subjects**

48 The present study included 100 ambulatory young French Caucasian men aged 20 - 30 years.

49 We did not include mixed race or transgender subjects.

50 These young men were recruited between March and May 2016 in Orleans and the suburb
51 through advertising in regional press releases as well as transmission of this press release

52 among health professionals (physiotherapists, pharmacies...) and through regional businesses.

53 An information email (which included the items listed in the press release) was relayed both
54 to the occupational medicine Orleans hospital and to the students of the University of Orleans.

55 General exclusion criteria were non-caucasian origin and the presence of external or internal
56 artifacts that could affect the region being scanned and that compromise the analysis or

57 interpretation of the scan bone density at the hip, spine or total body. The subjects received an

58 allowance of 40 euros for their participation in the study .The study was approved by the local

59 Ethical Committee (2015-A01786-43) a written informed consent was obtained from all
60 subjects, and carried out between february and may 2016.

61

62 **Anthropometric measurements**

63 Anthropometric measurements were carried out in our laboratory and performed by the same

64 operator (TS) in our research laboratory. Body weight was assessed using a digital scale

65 (SECA 709, Hamburg, Germany) to the nearest 0.1kg with participants dressed in light

66 clothes. In order to limite variability body height was measured with a Holtain stadiometer to

67 the nearest 0.1cm (Holtain, ltd, cry-MyHC, UK). Body mass index (BMI) was calculated by

68 $\text{body weight} / \text{body height}^2$ (Kg/m^2). Left calf circumference (CC) was measured with

69 participant supine, with left knee raised and flexed 90° to the thigh. The measurement was

70 carried out a second time with repositioning. The circumference of the hip was assessed using

71 a tape measure at the widest portion of the buttocks. Waist circumference was measured at the
72 midpoint between the lower margin of the last palpable rib and the top of the iliac crest.

73

74 **Grip strength measurement**

75 Handgrip strength was measured by a Jamar hydraulic hand dynamometer (Jamar Plus +,
76 Sammons Preston, Bolingbrook, IL, USA). This dynamometer was calibrated as previously
77 described (Bohannon, 2003), and used according to the recommendations of the American
78 Society of Hand Therapists with standardized condition. Measurement position adopted was
79 the seated position with shoulders adducted and neutrally rotated, elbow flexed at 90°, the
80 forearm in the neutral position and the wrist between 0 and 30° of dorsiflexion. Participants
81 were encouraged to squeeze as hard and as tightly as possible during 3 to 5 seconds for each
82 of the measurements. Two sets of measurements have been carried out. Each set consisted of
83 six measures. The force test was carried out this way: three measurements on the right hand
84 and three measurements on the left hand with 15 seconds of recovery between each
85 measurement. The first series of measurements was carried out before the densitometric
86 analyzes and the second series of measurements after these analyzes. We retained the best
87 value of these two series. The maximum value was recorded as recommended previously
88 (Inskip et al., 2006) accounting for the knowledge that the maximum value is less likely to be
89 affected by the number of trials than the mean.

90

91

92 **Physical performance tests**

93 All participants underwent a series of tests using Short Physical Performance Battery test
94 (SPPB) (Guralnik et al., 1994). Briefly, this included balance, gait speed and the repeated
95 chair stand tests. The latter is a timed test requiring participants to rise consecutively for five

96 times from a chair without their arms and return to the seated position. Physical activity was
97 also assessed using the IPAQ questionnaire (Craig et al., 2003). Subjective estimates of
98 exercise intensity were determined using activity codes and the metabolic equivalents of task
99 (MET) for all physical activities performed over the last seven days (Ainsworth et al., 2000).
100 The physical activity score for weekly energy expenditure was expressed in MET-minutes per
101 week.

102

103 **Whole body composition assessment**

104 A dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scanner (Hologic Discovery A, Hologic Inc.,
105 Bedford, MA, USA) was used to measure BMD (g/cm^2) at the whole body (WB), lumbar
106 spine (LS), total hip (TH) and femoral neck (FN). The coefficient of variation for our device
107 during measurement on a standard phantom was less than 1% for FN, WB and LS BMD. We
108 further assessed total body fat mass (FM, kg), total lean mass (LM, kg) and the percentage of
109 fat mass according to manufacturer-recommended procedures. Analysis of scans was
110 performed using software (Hologic Discover, version 13.4.2) and the regions of interest for all
111 sites were placed manually by trained study staff according to a standard analysis protocol.
112 All analyses were checked by one researcher for consistency (TS). Appendicular lean mass
113 (ALM, kg) was determined by the sum of arms and legs. The appendicular lean mass index
114 (ALMI) was obtained from the appendicular lean mass (ALM)/height² (kg/m^2) according to
115 the official position of ISCD (International Society for Clinical Densitometry)
116 recommendations (Petak et al., 2013). The fat mass index (FMI) was calculated by the fat
117 mass (FM)/height² (kg/m^2) (Petak et al., 2013). The percentage of body fat mass was
118 calculated as fat mass divided by total mass x 100. Visceral adipose tissue (VAT in g) was
119 also obtained by the adipose indices measurement provided by the same software. Subjects
120 were underwear during densitometric measurements. The quality control program included

121 both a daily spine phantom scan and at least once per week body composition phantom scan
122 as recommended by the manufacturer protocol.

123

124 **Statistical analyses**

125 Means and standard deviations (SD) were calculated for anthropometric measures.
126 Correlation analyses were performed with Pearson's r or with Spearman's ρ when variables
127 were not normally distributed for instance with fat mass. Only variables with $r > 0.2$ were
128 selected for multivariate analyses. Simple linear regressions were conducted between
129 variables of body composition, grip strength and SPPB test with bone mineral density at
130 different sites. In order to get the best explanatory variables a correlation matrix was
131 constructed to avoid redundancy and minimize collinearity bias estimated with the variance
132 inflation factor (Mickey & Greenland, 1989). Multiple linear regression models were built to
133 evaluate the relative contribution of body composition, grip strength and SPPB test to the
134 BMD at various sites. In order to select the best model, a stepwise forward method (Akaike
135 criterion) was used. The results of all multiple linear regression analyses were expressed as β
136 coefficients and standard deviation error. The coefficient of determination (R^2) was also
137 calculated. Associations were considered significant at p value < 0.05 . The 95% confidence
138 intervals were also calculated for each factor. Statistical analyses were performed using the R
139 software Core Team (2015, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Version
140 0.99.896, RStudio, INC).

141

142 **Results**

143 **Descriptive characteristics of the population**

144 One hundred men with a mean age of 24.4 ± 2.8 years, height of 176.4 ± 6.19 and mean BMI of
145 23.4 ± 2.8 Kg/cm² were included in the analysis. None of the participation had a chronic

146 disease or medications known to affect bone. Detailed participant characteristics are shown
147 in Table 1.

148 The percentage of overweight participants ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) was 28 % [19%-36%]. Among
149 these participants 22% were students, 77% worked in various media (medical doctors,
150 mechanics, engineers, technicians) and 1% were unemployed. The Orleanaise population
151 census undertaken in 2014 has shown that the young men population of this region was
152 distributed as follows: 71%, 26% and 3% were respectively workers, students and
153 unemployed people. There were 11% [5%-17%] of smokers in our population. We have
154 found significantly lower values of BMD at all sites in smokers versus non- smokers. The
155 mean results of handgrip strength measurement were $48.83 \pm 8.17 \text{ kg}$ for the first set of
156 measurements and $49.81 \pm 8.32 \text{ kg}$ for the second set. The best value retained of the two sets
157 corresponded to the dominant hand of the participants. The values of MET were in the
158 following range [1890-9990] (Met-Min /Week) and the mean was 6891 ± 2047 . The lowest
159 walking speed found in our subjects was to 2,15 (m/s).

160

161

162

163 **Correlation between BMD and other body composition parameters**

164 Table 2 shows the correlations between anthropometric variables, handgrip strength and
165 SPPB test with BMD at different sites. Univariate regression analyses showed that ALMI was
166 positively correlated with BMD at all the bone sites . The strongest correlation was found
167 between ALMI and TH ($r = 0,64$; $p < 0.05$). Conversely, no correlation was found between
168 FMI and BMD parameters. In univariate analysis, BMI but not height was positively
169 associated with BMD at all sites. CC and handgrip strength were correlated significantly with
170 BMD parameters whatever the bone site considered. The highest correlation between these

171 two last parameters and BMD was observed at the total hip site. The highest correlation
172 between these two parameters and BMD was observed at the total hip site (table 2). Walking
173 speed was not significantly associated with BMD. Although globally we did not find any
174 significant relationships between the volume of physical activity and body composition
175 parameters. We observed however a weak correlation between ALMI and the MET ($r=0,33$;
176 $p<0.05$). Significant correlations were found between CC and ALMI ($r=0,61$; $p<0.05$) and
177 between CC and handgrip strength ($r=0,34$; $p<0.05$).

178

179 **Regression analyses of body composition, muscle strength and BMD**

180 Multivariable linear regression models demonstrated an association between BMD and
181 independent factors (table 3). In our stepwise multivariable model including handgrip
182 strength, FMI, ALMI and CC, we observed that ALMI remained significantly associated with
183 BMD parameters at WB, FN and TH ($\beta=0,072$, $\beta = 0,047$ and $\beta=0,063$) respectively, all p
184 values $<0,001$. Although CC was significantly associated with BMD at FN and TH ($\beta=0,016$
185 and $\beta = 0,015$) respectively, CC was not a contributing factor to explain BMD at the WB and
186 LS sites. FMI was associated with BMD at all sites but its effect size was lower than those of
187 ALMI and being consistently negatively linked to BMD. Handgrip strength was not included
188 in models of contribution for BMD. Overall, the variables included in these models accounted
189 for 36 to 54% of the variability in BMD. A combination of CC, FMI and ALMI with
190 respective increasing contributions in the model gave the better R^2 value at the total hip bone
191 site.

192

193 **Discussion**

194 Our study confirmed that among the body composition variables and baseline anthropometric
195 characteristics, ALMI was the strongest factor associated with BMD parameters at all sites.

Overall this variable accounted for approximately 29 - 41% of the variability in BMD in healthy young men aged 20 to 30 years. Our findings are consistent with most previous studies on the relationships between body composition and BMD (Blain et al., 2010; Taaffe et al., 2001; Verschueren et al., 2013). However, in older population the appendicular skeletal muscle mass factor explains between 15% to 20% of the variability at the femoral neck (Blain et al., 2010; Verschueren et al., 2013). Herein, the stepwise multivariable model showed that ALMI was the strongest independent determinant of BMD at the WB, FN and TH. In contrast, FMI was not correlated with BMD in univariate analyses. However, despite the lack of a significant relationship between FMI and BMD parameters in univariate analyses, FMI contributed negatively as an independent factor in multivariate models at all sites. Our study is in agreement with Taes and al. (Taes et al., 2009) where a negative contribution of fat mass at all bone sites was observed in healthy young men. However, the relationship between FM and BMD has been controversial, most of the studies have found no association or an inverse relationship (Bijlsma et al., 2013; Janicka et al., 2007; Makovey, Naganathan, & Sambrook, 2005; Reid, Plank, & Evans, 1992; Taes et al., 2009) while some studies have shown a positive relationship (Zhu et al., 2014). Interestingly, in this last study, the authors have found a positive role for fat mass in peak bone mass attainment in young male adults, however it accounted only for 1.8% of the variation in whole body BMD. Gender differences have been consistently reported in the relationship between fat mass and bone mass (Lim et al., 2004; Zhu et al., 2014). This difference might be explained by gender-specific effects of sex hormones on muscle and bone. Furthermore, this complex relationship between bone parameters and muscle might be different according to the age and pubertal growth stage of the population studied but also according to the anatomical sites measured. The low grade inflammation, associated with increased inflammatory cytokines in the case of excess adipose tissue, produces a negative impact on bone metabolism (Cao, 2011). In addition skeletal

221 muscle metabolism might be altered in obese subjects due to the increase in lipotoxicity and
222 insulin resistance (Karpe, Dickmann, & Frayn, 2011). Thus, in the present study, we
223 specifically assess the visceral adipose tissue by DXA and look for its association with bone
224 parameters but we did not find any correlation either in univariate or multivariate analyses.
225 Conversely, visceral fat measured by computerized tomography in 100 healthy young women
226 had a negative effect on the femoral bone (Gilsanz et al., 2009). Due to the weak age range of
227 the subjects, we did not find any association between ALMI and this variable.

228 Our study also highlighted that grip strength was significantly but moderately correlated with
229 BMD at all sites. Handgrip strength accounted for 8 to 13% of variation in BMD parameters
230 and its contribution in the multivariate model analysis was also weak and limited to the
231 variation of WB BMD and LS BMD. In a young European male population (21 years old),
232 neither handgrip strength nor isokinetic knee flexion or extension strength variables were
233 associated with total body BMD (Ribom et al., 2004). Conversely, in aged men population,
234 evidence from numerous studies has revealed the significant relationship between handgrip
235 strength and BMD parameters (Baumgartner et al., 1998).

236 Theoretically, Physical activity might underly the relationship between muscle mass and
237 strength indices and BMD. In our study, physical activity was not captured in our statistical
238 model to explain BMD parameters. Again, this lack of relationship may be due to the low
239 range of variation in the volume of physical activity done by our subjects like it can be
240 assessed through the IPAQ questionnaire. In addition, our assessment of activity physical
241 volume did not distinguish resistance exercise and endurance type exercise done by the
242 participants.

243 Besides ALMI and handgrip strength, physical performance is also used for the diagnosis of
244 sarcopenia (Cruz-Jentoft et al., 2014). We thus assessed walking speed, SPPB and Metabolic
245 Equivalence of Task. However none of these parameters were significantly associated with

246 BMD parameters in univariate or multivariate analyses. Although walking speed and SPPB
247 are relevant parameters in aged population these two parameters were not useful in this young
248 population in which every subject was able to walk quickly and to perform completely the
249 SPPB tests.

250

251 Among different anthropometric parameters generally used in the evaluation of the
252 sarcopenia, the CC has been shown to be the most correlated with muscle mass (Rolland et
253 al., 2003). We found significant correlations between CC and BMD at all sites explaining 8 to
254 18% of its variance. Furthermore, calf circumference was a weak but significant parameter
255 included in the multivariate models explaining TH and FN BMD.

256 Our study has strengths and limitations. The strengths are the assessment of representative
257 young men from of semi-urban, semi-rural area in France with validated tools to measure
258 both muscle mass, strength and physical performance as recommended by the EWGSOP and
259 IWGS (Cruz-Jentoft et al., 2014). In accordance with the NHANES methodology the only
260 exclusions in this cohort were made for reasons of DXA scan accuracy (Kelly, Wilson, &
261 Heymsfield, 2009). To the best of our knowledge, our study was the sole to have assessed
262 correlation between WBBMD but also peripheral sites of interest (FN, TH, LS) and body
263 composition parameters in a young men population. Nevertheless we performed a cross-
264 sectional study in a rather small population (n=100) that cannot authorize causal relationships
265 conclusions. Another limitation was the lack of information on nutrient supply particularly
266 those of protein and vitamin D which play a significant role in mediating muscle metabolic
267 function (Sinha, Hollingsworth, Ball, & Cheetham, 2013). Furthermore we did not measure
268 bone-marrow fat which may also play a role in the relationship between bone, muscle and fat
269 (Rosen & Buxsein, 2006).

270 In conclusion, we have demonstrated in this study that ALMI was the strongest factor
271 associated with BMD in young men. Other determinants not captured by muscle strength,
272 muscle mass nor physical performance might intervene in the bone phenotype. Herein, muscle
273 and bone are connected tissues with both mechanical and biochemical cross-talks
274 (DiGirolamo, Kiel, & Esser, 2013b; Laurent et al., 2016), the weak but negative impact of FM
275 on bone phenotype that we also have found illustrates the possible role of adipokines in the
276 complex relationship between bone, muscle and fat tissues. Research in this field should lead
277 to a better knowledge in order to reduce the continuing gap between fundamental data and
278 clinical practice and recommendations concerning sports and physical activity.

279

280

281 References

- 282 Ainsworth, B. E., Haskell, W. L., Whitt, M. C., Irwin, M. L., Swartz, A. M., Strath, S. J., ...
 283 Leon, A. S. (2000). Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET
 284 intensities. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(9 Suppl), S498-S504.
- 285 Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S. B., Ross, R.
 286 R., ... Lindeman, R. D. (1998). Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New
 287 Mexico. *American Journal of Epidemiology*, 147(8), 755-763.
- 288 Bijlsma, A. Y., Meskers, M. C. G., Molendijk, M., Westendorp, R. G. J., Sipilä, S., Stenroth,
 289 L., ... Maier, A. B. (2013). Diagnostic measures for sarcopenia and bone mineral density.
 290 *Osteoporosis International*, 24(10), 2681-2691. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2376-8>
- 291 Blain, H., Jaussent, A., Thomas, E., Micallef, J.-P., Dupuy, A.-M., Bernard, P. L., ... Rossi,
 292 M. (2010). Appendicular skeletal muscle mass is the strongest independent factor associated
 293 with femoral neck bone mineral density in adult and older men. *Experimental Gerontology*,
 294 45(9), 679-684. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2010.04.006>
- 295 Bohannon, R. W. (2003). Grip Strength: A Summary of Studies Comparing Dominant and
 296 Nondominant Limb Measurements. *Perceptual and Motor Skills*, 96(3), 728-730.
 297 <https://doi.org/10.2466/pms.2003.96.3.728>
- 298 Cao, J. J. (2011). Effects of obesity on bone metabolism. *Journal of Orthopaedic Surgery and*
 299 *Research*, 6(1), 30.
- 300 Cawthon, P. M., Blackwell, T. L., Cauley, J., Kado, D. M., Barrett-Connor, E., Lee, C. G., ...
 301 Orwoll, E. S. (2015). Evaluation of the Usefulness of Consensus Definitions of Sarcopenia in
 302 Older Men: Results from the Observational Osteoporotic Fractures in Men Cohort Study.
 303 *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2247-2259.
 304 <https://doi.org/10.1111/jgs.13788>
- 305 Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E.,
 306 ... Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and
 307 validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(8), 1381-1395.
 308 <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
- 309 Cruz-Jentoft, A. J., Landi, F., Schneider, S. M., Zuniga, C., Arai, H., Boirie, Y., ...
 310 Cederholm, T. (2014). Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a
 311 systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS).
 312 *Age and Ageing*, 43(6), 748-759. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu115>
- 313 DiGirolamo, D. J., Kiel, D. P., & Esser, K. A. (2013a). Bone and skeletal muscle: neighbors

314 with close ties. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(7), 1509–1518.

315 DiGirolamo, D. J., Kiel, D. P., & Esser, K. A. (2013b). Bone and skeletal muscle: neighbors
 316 with close ties. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American*
 317 *Society for Bone and Mineral Research*, 28(7), 1509–1518. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1969>

318 Gilsanz, V., Chalfant, J., Mo, A. O., Lee, D. C., Dorey, F. J., & Mittelman, S. D. (2009).
 319 Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *The*
 320 *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(9), 3387–3393.
 321 <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2422>

322 Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G.,
 323 ... Wallace, R. B. (1994). A short physical performance battery assessing lower extremity
 324 function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing
 325 home admission. *Journal of Gerontology*, 49(2), M85-94.

326 Inskip, H. M., Godfrey, K. M., Robinson, S. M., Law, C. M., Barker, D. J., & Cooper, C.
 327 (2006). Cohort Profile: The Southampton Women's Survey. *International Journal of*
 328 *Epidemiology*, 35(1), 42–48. <https://doi.org/10.1093/ije/dyi202>

329 Janicka, A., Wren, T. A. L., Sanchez, M. M., Dorey, F., Kim, P. S., Mittelman, S. D., &
 330 Gilsanz, V. (2007). Fat Mass Is Not Beneficial to Bone in Adolescents and Young Adults.
 331 *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(1), 143–147.
 332 <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0794>

333 Jeejeebhoy, K. N. (2012). Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and
 334 cachexia: overlap of clinical features. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic*
 335 *Care*, 15(3), 213–219. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328352694f>

336 Karpe, F., Dickmann, J. R., & Frayn, K. N. (2011). Fatty Acids, Obesity, and Insulin
 337 Resistance: Time for a Reevaluation. *Diabetes*, 60(10), 2441–2449.
 338 <https://doi.org/10.2337/db11-0425>

339 Kawai, M., de Paula, F. J. A., & Rosen, C. J. (2012). New insights into osteoporosis: the
 340 bone-fat connection. *Journal of Internal Medicine*, 272(4), 317–329.
 341 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02564.x>

342 Kelly, T. L., Wilson, K. E., & Heymsfield, S. B. (2009). Dual Energy X-Ray Absorptiometry
 343 Body Composition Reference Values from NHANES. *PLoS ONE*, 4(9).
 344 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007038>

345 Laurent, M. R., Dubois, V., Claessens, F., Verschueren, S. M. P., Vanderschueren, D., Gielen,
 346 E., & Jardi, F. (2016). Muscle-bone interactions: From experimental models to the clinic? A
 347 critical update. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 432, 14–36.

<https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.10.017>
 Lim, S., Joung, H., Shin, C. S., Lee, H. K., Kim, K. S., Shin, E. K., ... Cho, S.-I. (2004).
 Body composition changes with age have gender-specific impacts on bone mineral density.
Bone, 35(3), 792–798. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.05.016>
 Makovey, J., Naganathan, V., & Sambrook, P. (2005). Gender differences in relationships
 between body composition components, their distribution and bone mineral density: a cross-
 sectional opposite sex twin study. *Osteoporosis International: A Journal Established as*
Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National
Osteoporosis Foundation of the USA, 16(12), 1495–1505. [https://doi.org/10.1007/s00198-](https://doi.org/10.1007/s00198-005-1841-4)
 Mickey, R. M., & Greenland, S. (1989). The impact of confounder selection criteria on effect
 estimation. *American Journal of Epidemiology*, 129(1), 125–137.
 Petak, S., Barbu, C. G., Yu, E. W., Fielding, R., Mulligan, K., Sabowitz, B., ... Shepherd, J.
 A. (2013). The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Body
 Composition Analysis Reporting. *Journal of Clinical Densitometry*, 16(4), 508–519.
<https://doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.018>
 Reid, I. R., Plank, L. D., & Evans, M. C. (1992). Fat mass is an important determinant of
 whole body bone density in premenopausal women but not in men. *The Journal of Clinical*
Endocrinology and Metabolism, 75(3), 779–782. <https://doi.org/10.1210/jcem.75.3.1517366>
 Ribom, E., Ljunggren, O., Piehl-Aulin, K., Ljunghall, S., Bratteby, L. E., Samuelson, G., &
 Mallmin, H. (2004). Muscle strength correlates with total body bone mineral density in young
 women but not in men. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 14(1), 24–29.
 Rolland, Y., Lauwers-Cances, V., Cournot, M., Nourhashemi, F., Reynish, W., Riviere, D., ...
 Grandjean, H. (2003). Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly
 women: a cross-sectional study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(8), 1120–
 1124.
 Rosen, C. J., & Bouxsein, M. L. (2006). Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of
 bone? *Nature Clinical Practice. Rheumatology*, 2(1), 35–43.
<https://doi.org/10.1038/ncprheum0070>
 Sinha, A., Hollingsworth, K. G., Ball, S., & Cheetham, T. (2013). Improving the vitamin D
 status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative
 function in skeletal muscle. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(3),
 E509–513. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3592>
 Taaffe, D. R., Cauley, J. A., Danielson, M., Nevitt, M. C., Lang, T. F., Bauer, D. C., & Harris,

382 T. B. (2001). Race and sex effects on the association between muscle strength, soft tissue, and
 383 bone mineral density in healthy elders: the Health, Aging, and Body Composition Study.
 384 *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for*
 385 *Bone and Mineral Research*, 16(7), 1343–1352. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.7.1343>
 386 Taes, Y. E. C., Lapauw, B., Vanbillemont, G., Bogaert, V., De Bacquer, D., Zmierzak, H.,
 387 ... Kaufman, J.-M. (2009). Fat Mass Is Negatively Associated with Cortical Bone Size in
 388 Young Healthy Male Siblings. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(7),
 389 2325–2331. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2501>
 390 Tagliaferri, C., Wittrant, Y., Davicco, M. J., Walrand, S., & Coxam, V. (2015). Muscle and
 391 bone, two interconnected tissues. *Ageing Research Reviews*, 21, 55–70.
 392 <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.03.002>
 393 Verschueren, S., Gielen, E., O'Neill, T. W., Pye, S. R., Adams, J. E., Ward, K. A., ...
 394 Boonen, S. (2013). Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged
 395 and elderly European men. *Osteoporosis International*, 24(1), 87–98.
 396 <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2057-z>
 397 Zhu, K., Briffa, K., Smith, A., Mountain, J., Briggs, A. M., Lye, S., ... Walsh, J. P. (2014).
 398 Gender differences in the relationships between lean body mass, fat mass and peak bone mass
 399 in young adults. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation*
 400 *between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis*
 401 *Foundation of the USA*, 25(5), 1563–1570. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2665-x>
 402
 403

404 **Table Legends**

405 Table 1. Characteristics of the study population

406 Table 2. Pearson's correlation coefficient (CI 95%) of BMD sites with selected body
407 composition parameters strength and physical performance parameters

408 Table 3. Multiple linear regression analyses between anthropometric variables, physical
409 activity, grip strength, body composition and BMD (Model with the stepwise method)

410

Table 1 Characteristics of the study population (n=100)

Variables	mean±SD
Age (year)	24.4±2.81
Height (cm)	176.4±6.19
Weight (Kg)	72.9±9.34
Body mass index (Kg/m ²)	23.4±2.81
Calf circumference (cm)	36.8±0.13
Waist circumference (cm)	82.4±7.66
Hip circumference (cm)	94.9±7.03
Whole Body BMD (g/cm ³)	1.23±0.10
Femoral Neck BMD (g/cm ³)	1.01±0.14
Total Hip BMD (g/cm ³)	1.11±0.14
Lumbar spine BMD (g/cm ³)	1.07±0.13
Total Lean mass (Kg)	61.91±7.48
Appendicular lean mass (Kg)	28.09±3.83
Appendicular lean mass index (Kg/m ²)	9.04±1.22
Total fat mass (Kg)	11.40±4.67
% Fat Mass	15.28±4.87
Fat mass index (Kg/m ²)	3.65±1.48
Visceral adipose tissue (g)	273±80.49
Handgrip strength (Kg)	49.32±7.90
Short physical performance battery test	11.95±0.26
Metabolic Equivalent of Task (MET-Min/Week)	6892±2047
Walking speed (m/s)	3.74±0.67

Table 2 Pearson's correlation coefficient (CI 95%) of BMD sites with selected body composition parameters strength and physical performance parameters

Variable (units)	Whole body BMD	Femoral neck BMD	Total hip BMD	Lumbar spine BMD
BMI (Kg/m ²)	0.40 (0.232;0.561)*	0.32 (0.141;0.493)*	0.40 (0.227;0.557)*	0.42 (0.249;0.573)*
Calf circumference (cm)	0.34 (0.159;0.507)*	0.38 (0.200;0.537)*	0.42 (0.250;0.574)*	0.29 (0.135;0.488)*
ALMI (Kg/m ³)	0.62 (0.514;0.747)*	0.54 (0.399;0.675)*	0.64 (0.538;0.761)*	0.56 (0.466;0.717)*
FMI (Kg/m ³) ^a	-0.15	-0.12	-0.14	-0.12
MET (MET·Min/week)	0.18 (-0.008;0.370)	0.16 (-0.036;0.346)	0.22 (-0.026;0.400)	0.21 (0.016;0.392)
Handgrip strength (Kg)	0.35 (0.166;0.512)*	0.28 (0.180;0.421)*	0.36 (-0.177;0.521)*	0.29 (0.100;0.460)*
Walking speed (m/s)	-0.12 (-0.317;0.068)	-0.02 (-0.215;0.176)	-0.03 (-0.230;0.161)	-0.11 (-0.300;0.088)

BMI : Body mass index

ALMI : Appendicular lean mass index

FMI : Fat mass index

*P<0.05

^a : Results of Soeraman correlation

Table 3 Multiple linear regression analyses between anthropometric variables, physical activity, grip strength, body composition and BMD (Model with the stepwise method)

Independent variables	Dependent variables			
	Whole Body BMD	Femoral neck BMD	Total Hip BMD	Lumbar spine BMD
Handgrip strength (Kg)	-0.001 (0.001)	-	-	-0.003 (0.0017)
Age (year)	0.005 (0.002)	-	-0.006 (0.003)	0.007* (0.0038)
FMI (Kg/m ³)	-0.023*** (0.005)	-0.033*** (0.009)	-0.032*** (0.008)	-0.075*** (0.009)
ALMI (Kg/m ³)	0.072*** (0.008)	0.047*** (0.012)	0.063*** (0.010)	-
Calf circumference (cm)	-	0.016* (0.006)	0.015** (0.005)	-
R ² for the model	0.50	0.36	0.52	0.44

Results expressed as β coefficients and standard deviation error

ALMI : Appendicular lean mass index

FMI : Fat mass index

***P<0.001 ; **P<0.01 ; *P<0.05

Etude 2

**Cross calibration in vitro des paramètres de
composition corporelle mesurés par
absorptiométrie biphotonique à rayons X**

1. Introduction

L'absorptiométrie à rayons X à double énergie (DXA) est une méthode de référence pour l'évaluation de la densité minérale osseuse [116] (DMO) et est maintenant largement utilisée pour l'analyse de la composition corporelle [323]. De plus, un suivi fiable de la DMO par DXA est essentiel tant dans la pratique clinique que dans la recherche médicale. Cependant, des DXA issus du même ou de différents fabricants peuvent compromettre la fiabilité des mesures. L'International Society Of Clinical Densitometry (ISCD) recommande qu'une procédure de cross-calibration in vivo doit être effectuée dès lors qu'un DXA est remplacé, et ce indépendamment du fait qu'il provienne du même fabricant ou d'un fabricant différent [324]. La cross-calibration est d'autant plus importante car les différences systématiques entre les instruments peuvent dépasser les variations biologiques annuelles de la DMO [324].

La disponibilité de cet appareil, son faible taux d'irradiations et ses temps d'analyses rapides a conduit à son utilisation dans des essais multicentriques. Cependant, il est bien connu que les mesures varient selon le type de DXA utilisés. [325,326]. Une étude a démontré qu'il y avait des différences significatives in vivo dans la composition des graisses (Δ 3 kg, $p < 0,0006$) et la masse corporelle maigre (Δ 3,8 kg, $p < 0,0001$) analysée par DXA à partir du même modèle (Lunar, DPX, Rayonnement lunaire Corporation, Madison, WI, USA) [327]. Tothill et al. [328] ont montré que ces différences peuvent atteindre 15% pour les mesures de la masse musculaire du tronc en utilisant différents dispositifs (Norland et Hologic). Par conséquent, il est nécessaire d'effectuer des analyses longitudinales sur le même dispositif [328].

2. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude 2, était d'étudier la variabilité inter centre avec cross calibration in vitro des paramètres de DMO et de composition corporelle mesurés par DXA afin d'établir des facteurs correctifs à appliquer in vivo dans le cadre d'un projet de courbe de référence chez l'homme jeune.

Pour répondre à cet objectif, nous avons analysés les variabilités intra centre et inter centre du contenu minéral osseux (CMO), de la densité minérale osseuse (DMO) et de la composition corporelle sur un fantôme reproduisant les valeurs du corps entier.

3. Matériels et méthodes

Etant donné que trois centres de recherche sont impliqués dans ce projet, une cross calibration entre les différents appareils DXA a été réalisée afin d'établir les facteurs correctifs à appliquer in vivo.

Les trois centres impliqués dans le projet de courbe de référence sur les appareils de la courbe HOLOGIC sont les suivants :

- CHRU de Lille : Hopital Roger Salengro, 59037 Lille.
- CHR d'Orléans : Institut de prévention et de Recherche sur l'Ostéoporose, 45067 Orléans.
- CHRU de Lyon – Hospices civils de Lyon, 69737 Lyon

3.1 Calibration

Sur les appareils Hologic, la calibration est interne. Elle est simultanée et continue à l'aide d'un cylindre de calibration interposé dans le passe des rayons et contenant des compartiments avec des quantités connues d'équivalent d'os et de parties molles ou d'air (vide).

3.2 Cross-calibration

Les analyses des fantômes ont été réalisées sur des densitomètres de type Hologic[®] Discovery A (Bedford, MA, US) pour les hôpitaux de Lyon et d'Orléans et l'appareil Hologic[®] Discovery W (Bedford, MA, US) pour celui de Lille.

Afin de pouvoir corriger les discordances des résultats des mesures de la DMO entre les 3 centres hospitaliers, nous avons scanné les quatre fantômes ci-dessous dix fois chacun selon les recommandations de la société internationale de densitométrie clinique.

Fantôme de linéarité (Hologic N°010-1146, Numéro de série : 3513, Hologic®, USA, Bedford, MA) :

Ce fantôme est constitué de trois cubes d'hydroxyapatite de taille et de densité respectives de 0.608, 0.993 et 1.579 g/cm² placés dans un bloc de résine époxy simulant les parties molles. Chaque iDXA est calibré quotidiennement avant l'acquisition de patients, avec un fantôme de contrôle de linéarité étalonné à un fantôme « gold standard » présent à l'usine assurant une parfaite calibration (figure 1).

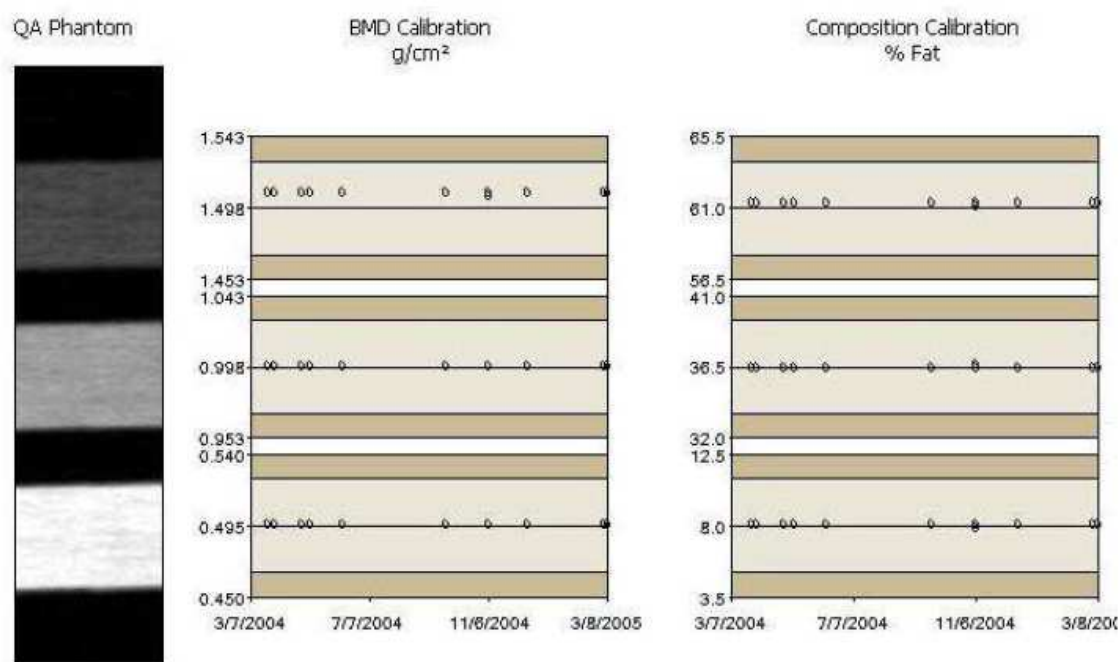


Figure 1 : Exemple de résultats du contrôle qualité obtenu par le fantôme de linéarité

Fantôme « rachis lombaire »

Ce fantôme est formé de trois cubes de taille et de densité différentes (aux alentours de 0,6, 1 et 1,6 g/cm²). Il est constitué d'hydroxyapatite et placé dans un bloc de résine époxy simulant les parties molles.

Fantôme « col fémoral »

Ce dernier est constitué d'hydroxyapatite et placé dans un bloc de résine époxy. Il simule le col fémoral humain.

Fantôme « corps entier »: Ce bloc d'assurance qualité corps entier conçu par le constructeur (N° 1206, Hologic®, USA, Bedford, MA), contient des compartiments de quantités connues d'équivalent d'os et de parties molles. Il est composé de six couches blanches rectangulaires de polyéthylène haute densité (HDPE blancs) (Figure 2). Une feuille de polychlorure de vinyle gris (PVC) est liée à des couches de HDPE de base, et diverses combinaisons de HDPE (imitant la masse grasse) et de PVC (imitant le tissu maigre) permettent d'obtenir des valeurs de pourcentage de masse grasse en adéquation avec la gamme physiologique humaine. L'aluminium est incorporé dans la couche de HDPE de base, afin de simuler le squelette. Lorsque ce fantôme est entièrement assemblé il pèse 28 kg.

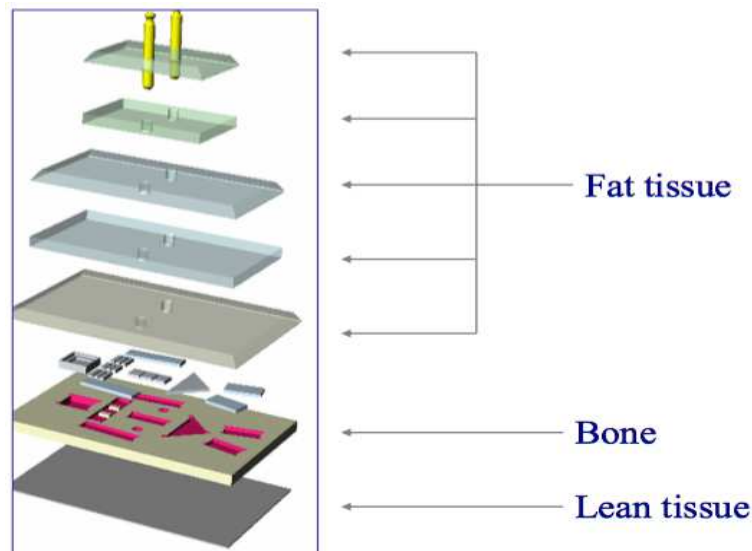


Figure 2 : Composition du fantôme corps entier utilisé pour la cross-calibration (Hologic, Europe)

3.3 Procédure d'acquisition des données du fantôme corps entier

Les acquisitions du fantôme corps entier dans les trois centres ont été réalisées par le même opérateur (TS). Dans tous les centres impliqués les appareils fonctionnaient avec un faisceau en éventail et avec un mode standard de balayage du corps entier. Selon la procédure décrite par le constructeur, le fantôme a été placé au centre de la table, la tête du haut du fantôme positionnée vers le haut de la table à 20 cm environ de celle-ci, parallèle à la longueur de la table de sorte que les distances entre les côtés du fantôme et les bords de la table soient égales (Figure 3). Le fantôme corps entier (Hologic) a été analysé 10 fois de suite selon les

recommandations de la société internationale de densitométrie. Le logiciel d'analyse (Hologic APEX Software) installé sur les ordinateurs des différents centres disposant du système d'exploitation Windows XP a été utilisé (version 13.3.01 pour le centre de Lyon, version 13.5.3.1 pour celui de Lille et la version 13.4.2 pour celui d'Orléans) pour l'analyse des données. Le mode d'analyse « Whole Body » a été sélectionné pour scanner le fantôme. La durée des analyses du corps entier pour les centres est de 3 minutes. Les variables évaluées étaient la surface projetée (surface en cm^2) de la partie osseuse du fantôme, le contenu minéral osseux (CMO en g), la densité minérale osseuse (DMO en g/cm^2), la masse grasse (en g), la masse maigre (en g), la masse totale (en g) et le sous total (en g) (analyse du fantôme corps entier sans les composantes de la tête).

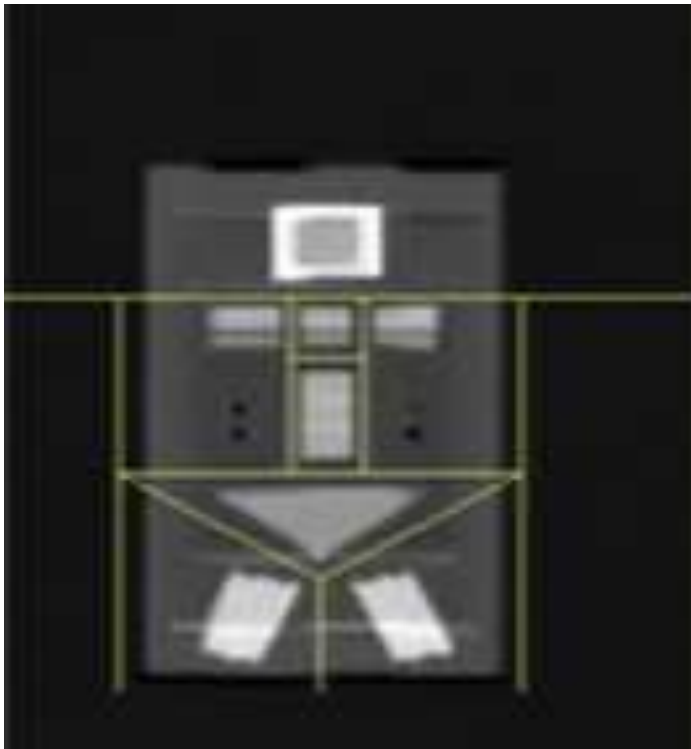


Figure 3: Régions d'analyse du fantôme corps entier (Hologic, Europe, Belgium)

4. Analyses statistiques

La comparaison des résultats entre les DXA a été effectuée grâce à des tests statistiques non paramétriques.

Pour le fantôme de linéarité

Pour chacune des trois densitomètres nous avons effectué une régression linéaire entre les valeurs des densités vertébrales mesurées et les valeurs simulées. Ceci permet de vérifier l'exactitude des trois DXA.

Pour le fantôme corps entier, col fémoral et rachis lombaire

Chaque fantôme a été analysé 10 fois de suite selon les recommandations de la société internationale de densitométrie.

La comparaison des moyennes entre les variables issues des DXA a été réalisée avec le test de Kruskal-Wallis. Lorsque la différence était significative, la comparaison entre les 2 groupes a été évaluée avec le test de Mann-Whitney. La différence entre les trois appareils est exprimée en valeur absolue (surface en cm^2 ; CMO en g; DMO en g/cm^2) et en pourcentage. Les données pour le fantôme col fémoral et le fantôme rachis lombaire ont été traitées de la même façon. Le coefficient de variation (CV) a été calculé en intra centre. Il est calculé de la façon suivante : $\text{CV en \%} = \text{écart type} / \text{moyenne} \times 100$.

Le root mean square inter centre (RMS CV) a également été calculé [329] ainsi que les corrélations intra classe afin d'évaluer la concordance des méthodes de mesure [330].

Régressions linéaires de la composition corporelle et de la DMO entre les différents DXA

Des régressions linéaires ont été appliquées pour la DMO et pour la composition corporelle entre les différents centres. Les équations de ces droites nous ont permis de corriger les données entre les différents centres lorsqu'ils étaient significativement différents.

5. Résultats

Fantôme de linéarité

Pour chacun des centres, une linéarité est observée entre les valeurs exactes (données du fabricant) et les valeurs mesurées de densité osseuse. Le coefficient de détermination pour la DMO est de $r^2 = 0,996$ (Figure 4).

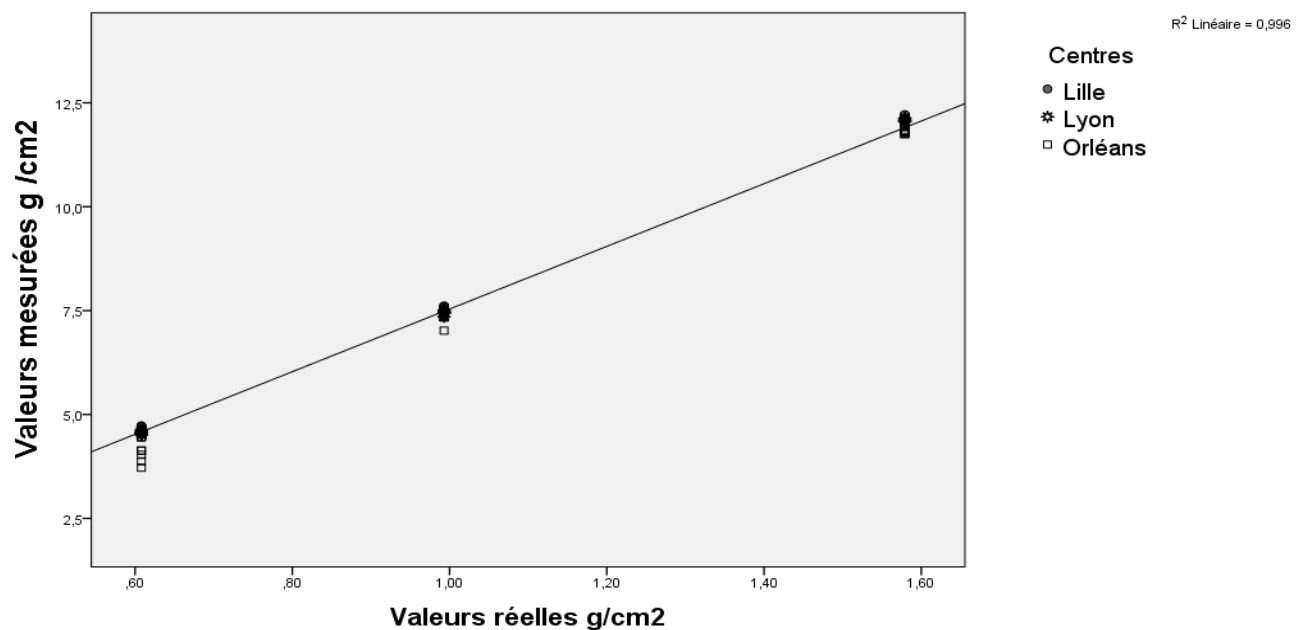


Figure 4 : Régression linéaire entre les valeurs de références du constructeur et les valeurs mesurées par les DXA des centres.

Fantôme corps entier

Les valeurs moyennes avec leurs écarts-types des valeurs CMO, DMO, masse grasse, masse maigre, surface, le CV (en %) intra et et le root mean square inter centre (en %) sont présentées dans le tableau 1 pour les valeurs totales et dans le tableau 2 pour les valeurs subtotaux (sans les données de la tête).

Tableau 1 : Variabilité de la DMO, CMO et de la composition corporelle évaluée sur le phantome corps entier (valeurs totales) entre les 3 centres

	Centre A n=10	Centre B n=10	Centre C n=10	Tous les centres n=30
	p*			
DMO (g/cm2)				
Moyenne	1,058 ^{b,c}	1,242 ^{a,c}	1,115 ^{a,b}	<0.01
ET	0,017	0,02	0,011	
CV intra-centre (%)	1,61	1,61	0,99	
RMS CV (%)				6,40
CCIC				0,89
CMO (g)				
Moyenne	729,16 ^{b,c}	723,94 ^{a,c}	689,32 ^{a,b}	<0.01
ET	4,11	12,47	4,97	
CV intra-centre (%)	0,56	1,72	0,72	
RMS CV (%)				2,8
CCIC				0,59
Surface (cm2)				
Moyenne	688,99 ^{b,c}	582,03 ^{a,c}	618,55 ^{a,b}	<0.01
ET	13,09	8,74	6,81	
CV intra-centre (%)	1,90	1,50	1,10	
RMS CV (%)				7,89
CCIC				0,57
Masse grasse (g)				
Moyenne	12681,38 ^{b,c}	13543,91 ^{a,c}	13618,31 ^{a,b}	<0.01
ET	162,08	135,48	52,39	
CV intra-centre (%)	1,28	1,00	0,38	
RMS CV (%)				3,10
CCIC				0,52
Masse maigre (g)				
Moyenne	17019,85 ^{b,c}	14547,02 ^{a,c}	15597,41 ^{a,b}	<0.01
ET	158,15	129,42	74,128	
CV intra-centre (%)	0,93	0,89	0,48	
RMS CV (%)				6,80
CCIC				0,67
Masse totale (g)				
Moyenne	29701,24 ^{b,c}	28090,93 ^{a,c}	29215,72 ^{a,b}	<0.01
ET	34,97	19,49	50,37	
CV intra-centre (%)	0,12	0,07	0,17	
RMS CV (%)				1,90
CCIC				0,74

DMO: Densité Minérale Osseuse; T : Ecart-Type ; CV: Coefficient de Variation; RMS CV : Root mean square inter centre ; CCIC : Coefficient corrélation intra classe, ET : Ecart-Type;

- $p \leq 0,05$ (test de Kruskal et Wallis), Orléans contre Lille (a); Orléans contre Lyon (b), Lille contre Lyon (c) (test de Mann et Whitney)
- DXA du centre de Lille ; B : DXA du centre d'Orléans ; C : DXA du centre de Lyon

La première constatation importante mais attendue est que la moyenne des coefficients de variation intra centre (DMO : 1,40 % ; CMO : 1,00 % ; surface : 1,50 % ; masse grasse : 0,89 % ; masse maigre : 0,76 % ; masse totale: 0.12 %) est inférieure au RMS inter centre (DMO : 6,40 % ; CMO: 2,80 % ; surface : 7,89 % ; masse grasse: 3,10 % ; masse maigre : 6,80 % ; masse totale: 1,90 %) pour le tableau 1. Cette constatation est également valable pour le tableau 2 (moyenne des CV intra centre DMO : 1,70 % ; CMO : 1,13 % ; surface : 1,77 % ; masse grasse : 0,96 % ; masse maigre : 1,02 % ; masse totale: 0,15 %) et (RMS CV inter centre : DMO : 5,60 %; CMO: 1,20%; surface : 7,94% ; masse grasse: 3,20% ; masse maigre :

7,30%; masse totale: 2,32%). Les coefficients de corrélation intra classe montrent un bon degré de répétabilité au sein de chaque groupe. Ces derniers sont compris entre [0,52 ; 0,89] pour les valeurs totales et entre [0,56 ; 0,85] pour les valeurs sans la tête.

Ces résultats montrent que le coefficient de variation intra centre reste raisonnablement bas pour toutes les variables étudiées ($CV \leq 2\%$). Ceci est vérifié aussi bien pour les analyses totales et sub totales du fantôme corps entier (tableau 1 et tableau 2). Le RMS inter- centre est plus élevé pour les variables DMO, surface et masse maigre avec des valeurs respectives de 6,40 %, 7,92% et 6,80% (tableau 1) et de 5,60%, 7,89% et 7,30 % (tableau 2). Les résultats du Kruskal et Wallis et du Mann et Withney du tableaux 1 et 2 montrent une différence significative entre les trois centres pour toutes les variables étudiées ($p \leq 0,01$).

Tableau 2 : Variabilité de la DMO, CMO et de la composition corporelle évaluée sur le fantôme corps entier (sans les valeurs de la tête) entre les 3 centres

	Centre A n=10	Centre B n=10	Centre C n=10		Tous les centres n=30
				p*	
DMO (g/cm²)					
Moyenne	0,948 ^{b,c}	1,103 ^{a,c}	1,040 ^{a,b}	<0.01	
ET	0,019	0,022	0,011		
CV intra-centre (%)	2,00	1,99	1,06		
RMS CV (%)					5,60
CCIC					0,85
CMO (g)					
Moyenne	539,46 ^{b,c}	520,28 ^{a,c}	526,12 ^{a,b}	<0.01	
ET	4,51	9,44	3,91		
CV intra-centre (%)	0,84	1,81	0,74		
RMS CV (%)					1,20
CCIC					0,92
Surface (cm²)					
Moyenne	568,91 ^{b,c}	471,65 ^{a,c}	507,08 ^{a,b}	<0.01	
ET	12,902	8,59	6,25		
CV intra-centre (%)	2,27	1,82	1,23		
RMS CV (%)					7,94
CCIC					0,65
Masse grasse (g)					
Moyenne	10995,45 ^{b,c}	11954,52 ^{a,c}	11918,25 ^{a,b}	<0.01	
ET	136,26	137,12	61,06		
CV intra-centre (%)	1,24	1,15	0,51		
RMS CV (%)					3,20
CCIC					0,70
Masse maigre (g)					
Moyenne	12661,15 ^{b,c}	10618,86 ^{a,c}	11628,37 ^{a,b}	<0.01	
ET	142,21	122,38	93,74		
CV intra-centre (%)	1,12	1,15	0,81		
RMS CV (%)					7,30
CCIC					0,56
Masse totale (g)					
Moyenne	23656,61 ^{b,c}	22573,36 ^{a,c}	23546,62 ^{a,b}	<0.01	
ET	33,85	30,76	42,25		
CV intra-centre (%)	0,14	0,14	0,18		
RMS CV (%)					2,32
CCIC					0,68

DMO: Densité Minérale Osseuse; T : Ecart-Type ; CV: Coefficient de Variation; RMS CV : Root mean square inter centre ; CCIC : Coefficient corrélation intra classe, ET : Ecart-Type;

- $p \leq 0,05$ (test de Kruskal et Wallis), Orléans contre Lille (a); Orléans contre Lyon (b), Lille contre Lyon (c) (test de Mann et Whitney)
- DXA du centre de Lille ; B : DXA du centre d'Orléans ; C : DXA du centre de Lyon

Tableau 3 : Variabilité de la DMO évaluée sur le fantôme rachis lombaire et col fémoral entre les 3 centres

	Centre A n=10	Centre B n=10	Centre C n=10		Tous les centres n=30
Fantome rachis lombaire				p*	
DMO (g/cm²)					
Moyenne	1,011 ^{b,c}	1,043 ^{a,c}	1,028 ^{a,b}	<0.01	
ET	0,02	0,03	0,02		
CV intra-centre (%)	1,97	2,87	1,94		
RMS CV (%)					2,60
CCIC					0,55
Fantome col fémoral					
DMO (g/cm²)					
Moyenne	0,784 ^{b,c}	0,774 ^{a,c}	0,759 ^{a,b}	<0.01	
ET	0,004	0,001	0,003		
CV intra-centre (%)	0,51	1,29	0,39		
RMS CV (%)					1,4
CCIC					0,75

DMO: Densité Minérale Osseuse; T : Ecart-Type ; CV: Coefficient de Variation; RMS CV : Root mean square inter centre ; CCIC : Coefficient corrélation intra classe, * $p \leq 0,05$ (test de Kruskal et Wallis), Orléans contre Lille (a); Orléans contre Lyon (b), Lille contre Lyon (c) (test de Mann et Whitney)

Les résultats du tableau 3 montrent une différence significative ($p < 0.01$) pour les variables de la DMO pour le fantôme rachis lombaire et col fémoral entre les 3 centres. Le RMS CV inter centre est plus élevé pour les mesures de la DMO sur le fantôme rachis lombaire.

Tableau 4 : Equations des régressions linéaires entre les différents centres pour les variables DMO, masse maigre et masse grasse

DMO : Densité Minérale Osseuse

Le tableau 4 montre les équations des régressions linéaires entre les trois centres impliqués dans le projet de recherche multicentrique portant sur les courbes de référence de la DMO masculine.

Lyon (Centre A)					
	Masse Grasse	Masse Maigre	DMO corps entier	DMO Rachis lombaire	DMO col fémoral
Orléans (Centre B)	$0,92x + 47,3$	$1,10x - 51,2$	$1,300x - 0,369$	$0,947x + 0,066$	$1,333x - 0,282$
Lille (Centre C)	$0,92x + 47,9$	$1,19x - 120,7$	$1,001x - 0,164$	$1,190x - 0,1765$	$1,182x - 0,153$

Orléans (Centre B)					
	Masse Grasse	Masse Maigre	DMO corps entier	DMO Rachis lombaire	DMO col fémoral
Lyon (Centre A)	$1,085x - 50,230$	$0,911x + 49,126$	$0,662x + 0,419$ ($r=0,99$)	$1,008x - 0,021$	$0,749x + 0,212$
Lille (Centre C)	$1,003x + 0,03$	$1,088x - 65,257$	$0,445x + 0,656$	$1,297x - 0,302$	$0,862x + 0,098$

Lille (Centre C)					
	Masse Grasse	Masse Maigre	DMO corps entier	DMO Rachis lombaire	DMO col fémoral
Lyon (Centre A)	$1,082x + 48,384$	$0,836x + 114,612$	$0,934x + 0,233$	$0,695x + 0,296$	$0,845x + 0,129$
Orléans (Centre B)	$0,997x + 1,0675$	$0,918x + 67,779$	$1,246x - 0,149$	$0,712x + 0,292$	$1,127x - 0,109$

6. Discussion

La DXA est maintenant largement utilisée pour évaluer cliniquement l'efficacité de nouveaux médicaments ciblant les maladies osseuses et musculaires [331,332]. Des études de validation ont démontré que la mesure de la composition corporelle par DXA est précise par rapport aux méthodes de référence [116,333,334]. Cependant, les mesures des tissus mous du corps entier diffèrent entre les machines DXA de différents fabricants [333] mais aussi entre les différentes machines du même fabricant [335]. Ainsi, dans le but de regrouper les données provenant de différents dispositifs provenant du même fabricant, une cross calibration est nécessaire. Dans la présente étude, l'étude de la variabilité entre les centres a révélé des différences significatives pouvant atteindre 6,40 % pour le RMS CV de l'inter centre de la DMO et 7,30 % pour le RMS CV inter centre de la masse maigre.

Variabilité intra-centre et inter-centre

Le fantôme de linéarité a pour objectif de s'assurer de la stabilité des mesures sur les DXA. Pour chacun des centres, une forte linéarité a été trouvée ($r^2 > 0,9$ pour la DMO) entre les valeurs réelles et les valeurs mesurées. Les résultats montrent que les variabilités intra centre sont du même ordre de grandeur ($CV < 2\%$) pour les valeurs de la DMO, CMO et de la composition corporelle (Tableau 1 et 2). Parallèlement, nos résultats indiquent que le coefficient de variation inter-centre et le pourcentage d'erreur est élevé pour la DMO, la surface et la masse maigre concernant les résultats du corps entier (tableau 1 et 2). Plusieurs études ont montré que ces variations inter centre peuvent atteindre jusqu'à 7% pour les mesures du corps entier entre les appareils de différents fabricants [325,326]. Bien que plus modéré, dans la littérature ces variations significatives peuvent atteindre 5,6% entre appareils issus du même fabricant [113,323,335]. Ces variabilités inter-machine représentent un sujet de préoccupation majeure et une limite dans l'utilisation de cette technique, notamment lors de la réalisation d'études multicentriques. Abrahamsen et al. [113], ont montré que l'appareil Hologic QDR-2000 donne des valeurs de masse grasse de 3.2 % ($p < 0,001$) plus élevée et des valeurs de masse maigre de 2.3 % plus basse comparativement à un appareil Hologic QDR-1000W. La masse totale des tissus mous est significativement inférieure avec le QDR-2000 (0,6%, $p < 0,001$). De même, en comparant un QDR 4500W et un Discovery W, Covey et al. [336] ont trouvé des différences significatives pour les valeurs inter centre. Le QDR 4500W a tendance à surestimer la masse maigre et à sous estimer la masse grasse par rapport au Discovery Wi.

Nos résultats sont également en accord avec plusieurs études [323,337] qui ont montré des variations inter centre beaucoup plus élevées que les variations intra centre malgré des appareils de même marque et de même génération (QDR 4500 Hologic).

Les différences observées entre centre ayant des appareils du même constructeur peuvent être expliquées par plusieurs hypothèses. Une des raisons avancée est que les logiciels utilisés peuvent conduire à des techniques de calculs différentes ou utilisées des facteurs de détections des segments osseux différents [328]. L'étude de Kohrt et al. [116], s'est intéressée à ces différentes versions des logiciels d'analyse. Ces travaux montrent que les résultats obtenus sur une même machine (Hologic QDR-1000W) mais avec des versions de logiciels différentes ne donnent pas les mêmes résultats. En effet, la version 5.50 (logiciel Hologic) sous-estime le pourcentage de tissus mous dans la région centrale du corps (55%) alors qu'une version mise à jour (version 5.64, logiciel Hologic) corrige ces variations et quantifie 96 % des tissus mous dans cette même région. Plusieurs études ont montré que ces erreurs étaient plus élevées dans les zones de faible densité osseuse tels que les doigts, le bassin ou les côtes. Les résultats d'Economou et al. [338] valident cette hypothèse. Néanmoins, les différences ne semblent pas être liées uniquement aux modèles et logiciels d'analyse des DXA mais aussi aux différents réglages de calibration et à la particularité du tube X de l'appareil. Effectivement, des études ont prouvé que les différences observées étaient induites en fonction du choix du faisceau pour l'analyse et du mode de balayage sélectionné [113,339]. Selon Paton et al. [327], l'absence de consensus sur la calibration des machines et la difficulté d'inclure des constantes de calibration dans les logiciels d'analyse affectent les résultats de la DMO et donc la quantification des tissus mous. Dans notre étude, il semblerait que les variations observées soient essentiellement dues à des différences de logiciel et de calibration étant donné qu'un seul opérateur a effectué les manipulations et que les machines sont issues du même fabricant et sont de même marque. Ces variations induisent une fluctuation du seuillage entre les différents tissus (osseux, musculaire et graisseux).

Nous observons des différences de détection entre ces différents tissus objectivées par la forte variabilité de la surface osseuse et de la masse musculaire. Nous constatons que la variable de surface est plus élevée pour l'appareil de Lyon, ceci suggère que le seuillage pour la surface est plus large. Par conséquent la masse musculaire serait également « seuillée » de manière plus large (masse maigre élevée) induisant une masse graisseuse mesurée abaissée. Ces variations peuvent s'expliquer par une différence d'algorithme de détection des contours entraînant inévitablement des différences au niveau des surfaces analysées.

De plus, sur les appareils Hologic, la calibration est interne. Elle est simultanée et continue à l'aide d'un cylindre de calibration et contient des compartiments avec des quantités connues d'équivalent d'os, de parties molles ou d'air. Cette calibration interne et propre à chaque machine peut également expliquer les différences retrouvées dans notre étude.

Toutefois, la limite de notre étude est que sur le plan clinique, le fantôme corps entier n'est qu'une représentation « figée » d'un corps humain et ne représente donc pas la variabilité humaine. La présente étude a montré que les différences systématiques entre les différents DXA possédaient une relation linéaire étroite sur l'ensemble des valeurs de la DMO.

Facteurs correctifs

Etant donné qu'une différence significative a été retrouvée entre les trois centres pour chaque variable (DMO, masse maigre et masse grasse), ces équations (tableau 4) seront utilisées comme facteurs correctifs à appliquer sur toutes les variables du centre A et C. En effet, le centre B (Orléans) est considéré comme le centre de référence car porteur du projet multicentrique. Les valeurs initiales ont été recalculées à l'aide des facteurs correctifs ci dessus. Les tests de comparaison ne montraient plus de différences significatives. Cette méthodologie de cross-calibration à travers des facteurs correctifs issus d'équations a été utilisée dans deux études [324,340]. Les auteurs ont utilisé des équations de regression afin de réduire les variabilités de la composition corporelle entre des DXAs différents (GE prodigy et iDXA). Toutefois, la méthodologie utilisée dans cette étude concernant représente une limite de son utilisation dans la pratique clinique avec les différents DXA utilisées en pratique médicale.

7. Conclusion

Notre étude montre que l'oscillation des résultats entre les différents centres est un sujet de préoccupation pour les études multicentriques et en particulier pour l'évaluation de la composition corporelle. Une vérification systématique de la reproductibilité inter-centre entre les DXA issues du même et de différents fabricants apparaît indispensable. Il serait également souhaitable de cerner les sources de variations et de proposer des protocoles de cross-calibration universelle afin d'améliorer les algorithmes de détection des contours osseux. Nos résultats sont en adéquation avec les résultats des études précédentes [323,335,339]. De plus, la fluctuation des valeurs inter centre pour les variables corps entier et DMO, souligne le fait

qu'il faut redéfinir des algorithmes servant à calculer la surface osseuse à analyser pour que les seuillages soient équivalents pour tous les DXA.

Les analyses des droites de régression permettant de calculer les facteurs correctifs à appliquer sur les différents appareils sont indispensables pour les projets multicentriques. Il apparaît important de vérifier également les conditions d'examens de densitométries (vitesse d'acquisition, positionnement du patient et choix du faisceau d'analyse afin de limiter la variabilité inter machine.

L'hétérogénéité de ces résultats rend compte de l'interet primordial que constituerait la mise au point d'un fantôme corps entier universel avec lequel les différents DXA seront calibrés pour les études de recherche multicentriques.

Conclusions générales et perspectives

Il a été prouvé que le diagnostic d'ostéoporose par densitométrie était très dépendant des courbes de référence et en particulier de la population adulte jeune qui sert au calcul du T-score. A ce jour, il n'existe pas de données de référence masculine française et les appareils de densitométrie osseuse installés sur le marché français ne sont fournis qu'avec des courbes de référence établies à partir de données issues des populations américaines (NHANES III). Cependant, il est clairement établi que les valeurs d'une DMO « normale » est différente selon l'ethnie et le sexe et que la prévalence de l'ostéoporose peut varier de façon très importante en fonction des régions osseuses analysées.

De plus, il est bien connu que les mesures de la DMO et de composition corporelle varient selon le type de DXA utilisé et que les différences peuvent atteindre 15% pour les mesures de la masse musculaire. Les deux constructeurs principaux étant Hologic et Lunar, un projet de courbe de référence sur les appareils Lunar est également en cours.

Notre objectif à court terme est donc d'établir des courbes de référence de la DMO et de la composition corporelle. Ces courbes adaptées à la population masculine permettront de mieux détecter les hommes qui ont une DMO faible et donc un risque plus élevé de fracturer ultérieurement. Le recrutement arrive à terme pour le dernier centre (Lyon) impliqué dans cette étude multicentrique. Le traitement des données et la réalisation des courbes de référence sera réalisée pour Juin 2018.

Notre objectif principal était d'établir des courbes de référence de la DMO et de la composition corporelle dans un projet multicentrique (Orléans, Lyon et Lille) sur les appareils Hologic.

Du fait des difficultés de recrutement, deux autres objectifs ont été fixés :

- Etudier les déterminants de la DMO corps entier mais aussi spécifiques de site osseux en lien avec les mesures de composition corporelle, de force musculaire et de l'activité physique chez l'homme jeune (ETUDE 1)
- Etude de la variabilité inter centre avec cross calibration in vitro des paramètres de DMO et de composition corporelle mesurés par DXA afin d'établir des facteurs correctifs à appliquer in vivo dans le cadre d'un projet de courbe de référence chez l'homme jeune (ETUDE 2)

Etude 1

Notre étude a confirmé que parmi les variables de composition corporelle et les caractéristiques anthropométriques, l'IMMA était le facteur le plus important associé aux paramètres de la DMO sur tous les sites osseux et que l'IMG avait un impact faible mais négatif sur la DMO. Notre étude n'a pas montré de relation significative entre le volume de l'activité physique et les paramètres de la composition corporelle. Cependant, ces résultats présentent plusieurs limites : l'étendue faible du volume d'activité physique de notre population étudiée, l'utilisation du test SPPB n'est pas le meilleur outil d'évaluation du volume d'activité pour les populations jeunes et enfin nous n'avons pas comparé ces résultats d'AP avec un groupe contrôle et notre étude était transversale.

Toutefois, comme il a été montré dans plusieurs études, l'âge influence les relations os/muscle. Il serait donc nécessaire d'étudier l'interaction entre croissance osseuse et la pratique d'une activité sportive lors d'une étude longitudinale dans laquelle l'âge de début de pratique et le volume d'entraînement devraient être pris en compte. Les recherches dans ce domaine devraient conduire à une meilleure connaissance de cette interaction afin de réduire

l'écart existant entre les données fondamentales et les pratiques cliniques et les recommandations concernant le sport et l'activité physique.

Avec le vieillissement de la population, on observe une prévalence importante de l'ostéoporose et de la sarcopénie chez l'homme. Les preuves des interactions biochimiques et moléculaires entre les tissus osseux et musculaires nécessitent des investigations plus précises. Les voies de ciblage qui régulent de manière centralisée les os et les muscles sont les axes privilégiés qui pourraient simultanément prévenir, réduire ou restaurer l'atrophie osseuse et musculaire.

Etude 2

Cette étude nous a permis de mettre en évidence les variabilités intra et inter centre et également de calculer les facteurs correctifs à appliquer in vitro lors de la réalisation des courbes de référence. Le centre d'Orléans étant le centre de référence pour cette étude, les facteurs correctifs seront appliqués sur les données du centre de Lyon et de Lille.

Perspectives

La définition des seuils densitométriques de risque de fracture chez l'homme permettra une prise en charge médicale optimale et adaptée de l'ostéoporose masculine, dont la fréquence va augmenter avec le vieillissement de la population.

Grâce à ce projet consistant à établir des courbes de référence masculine sur la DMO et sur la composition corporelle, l'implémentation de mesures ostéodensitométriques permettrait d'anticiper toute altération du tissu osseux et musculaire.

La diminution de la masse musculaire et de la force musculaire est principalement engendrée par une faible activité physique et les changements physiologiques liés au vieillissement.

À ce jour et étant donné qu'aucun traitement pharmacologique n'a montré de preuves efficaces pour prévenir l'ostéoporose et la sarcopénie, l'entraînement en force est la seule approche efficace pour traiter et prévenir l'altération de la DMO et de la composition corporelle. Il serait donc nécessaire d'établir des programmes d'activité physique générant des contraintes en charge avec un volume d'activité physique précis en fonction de l'âge. Le pic de masse osseuse et la masse musculaire sont significativement influencés par le contexte génétique, et il est probable que la perte de tissu osseux et musculaire soit en partie

déterminée par des facteurs génétiques. Il y a de plus en plus de preuves qu'il existe des gènes pléiotropiques qui jouent un rôle important dans les deux tissus, suggérant la possibilité que la découverte de tels gènes ouvre des options thérapeutiques pour le traitement de l'ostéoporose et de la sarcopénie ensemble [341]. Certains progrès ont été réalisés pour identifier les médiateurs circulants et locaux qui couplent fonctionnellement muscles et os et peuvent jouer un rôle dans la diminution de la masse musculaire et osseuse liée à l'âge, comme l'hormone IGF-1, la production axiale et paracrine de IGF-1 et le facteur de croissance des fibroblastes-23 [342]. Des recherches récentes ont montré que les inhibiteurs de la croissance musculaire, comme la myostatine, ont des effets bénéfiques sur l'os [343,344]. Toutefois, il existe un manque d'études interdisciplinaires combinant l'expertise des champs tissulaires et musculaires afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de l'interaction muscle-os.

La méthodologie utilisée dans l'étude 2 concernant les facteurs correctifs représente une limite de son utilisation dans la pratique clinique avec les différents DXA utilisées en pratique médicale. Cependant, nos résultats ont montré l'intérêt primordial que constituerait la mise au point d'un fantôme corps entier universel avec lequel les différents DXA seront calibrés pour les études de recherche multicentriques.

Bibliographie

- [1] Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW, Pye SR, Adams JE, Ward KA, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int* 2013;24:87–98. doi:10.1007/s00198-012-2057-z.
- [2] Szulc P, Beck TJ, Marchand F, Delmas PD. Low Skeletal Muscle Mass Is Associated With Poor Structural Parameters of Bone and Impaired Balance in Elderly Men-The MINOS Study. *J Bone Miner Res* 2004;20:721–9. doi:10.1359/JBMR.041230.
- [3] Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. *Calcif Tissue Int* 2004;75:90–9. doi:10.1007/s00223-004-0287-6.
- [4] Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2006;17:1726–33. doi:10.1007/s00198-006-0172-4.
- [5] Levasseur R, Guaydier-Souquières G, Marcelli C, Sabatier JP. The absorptiometry T-score: influence of selection of the reference population and related considerations for everyday practice. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2003;70:290–3.
- [6] Simmons A, Simpson DE, O'Doherty MJ, Barrington S, Coakley AJ. The effects of standardization and reference values on patient classification for spine and femur dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1997;7:200–6.
- [7] He H, Liu Y, Tian Q, Papasian CJ, Hu T, Deng H-W. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2016;27:473–82. doi:10.1007/s00198-015-3241-8.
- [8] Lang TF. The bone-muscle relationship in men and women. *J Osteoporos* 2011;2011:702735. doi:10.4061/2011/702735.
- [9] Lohman TG, Harris M, Teixeira PJ, Weiss L. Assessing body composition and changes in body composition. Another look at dual-energy X-ray absorptiometry. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:45–54.
- [10] Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127:990S–991S.
- [11] Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M716–724.
- [12] Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zuniga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43:748–59. doi:10.1093/ageing/afu115.
- [13] Koster A, Ding J, Stenholm S, Caserotti P, Houston DK, Nicklas BJ, et al. Does the amount of fat mass predict age-related loss of lean mass, muscle strength, and muscle quality in older adults? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:888–95. doi:10.1093/gerona/qlr070.
- [14] Bijlsma AY, Meskers CGM, Ling CHY, Narici M, Kurrle SE, Cameron ID, et al. Defining sarcopenia: the impact of different diagnostic criteria on the prevalence of

- sarcopenia in a large middle aged cohort. *Age* 2013;35:871–81. doi:10.1007/s11357-012-9384-z.
- [15] Chen Z, Wang Z, Lohman T, Heymsfield SB, Outwater E, Nicholas JS, et al. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Is a Valid Tool for Assessing Skeletal Muscle Mass in Older Women. *J Nutr* 2007;137:2775–80.
- [16] Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S, Cantet C, Albarède JL, Vellas B, et al. Body composition in French women 75+ years of age: the EPIDOS study. *Mech Ageing Dev* 2003;124:311–6.
- [17] Wang MC, Bachrach LK, Van Loan M, Hudes M, Flegal KM, Crawford PB. The relative contributions of lean tissue mass and fat mass to bone density in young women. *Bone* 2005;37:474–81. doi:10.1016/j.bone.2005.04.038.
- [18] Ribom E, Ljunggren O, Piehl-Aulin K, Ljunghall S, Bratteby LE, Samuelson G, et al. Muscle strength correlates with total body bone mineral density in young women but not in men. *Scand J Med Sci Sports* 2004;14:24–9.
- [19] OPG/RANKL : Implication et cible thérapeutique dans l'ostéoporose n.d. <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/6274> (accessed March 12, 2018).
- [20] Rosen CJ. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext*, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- [21] Bonewald LF. The Role of the Osteocyte in Bone and Nonbone Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:1–18. doi:10.1016/j.ecl.2016.09.003.
- [22] Emery JG, McDonnell P, Burke MB, Deen KC, Lyn S, Silverman C, et al. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *J Biol Chem* 1998;273:14363–7.
- [23] Suda T, Takahashi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev* 1992;13:66–80. doi:10.1210/edrv-13-1-66.
- [24] Reagan MR, Rosen CJ. Navigating the bone marrow niche: translational insights and cancer-driven dysfunction. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:154–68. doi:10.1038/nrrheum.2015.160.
- [25] Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142:5050–5. doi:10.1210/endo.142.12.8536.
- [26] Baron R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *Médecine/Sciences* 2001;17:1260–1269.
- [27] Seeman E. Sexual Dimorphism in Skeletal Size, Density, and Strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4576–84. doi:10.1210/jcem.86.10.7960.
- [28] Guénard H. *Physiologie humaine*. Pradel; 2001.
- [29] Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet Lond Engl* 2002;359:1761–7. doi:10.1016/S0140-6736(02)08657-9.
- [30] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254–9.
- [31] Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone* 2010;46:294–305. doi:10.1016/j.bone.2009.10.005.
- [32] Hernandez CJ, Beaupré GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2003;14:843–7. doi:10.1007/s00198-003-1454-8.
- [33] Duan Y, Beck TJ, Wang X-F, Seeman E. Structural and biomechanical basis of sexual dimorphism in femoral neck fragility has its origins in growth and aging. *J Bone*

- Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res 2003;18:1766–74.
doi:10.1359/jbmr.2003.18.10.1766.
- [34] Zebaze RMD, Jones A, Knackstedt M, Maalouf G, Seeman E. Construction of the femoral neck during growth determines its strength in old age. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2007;22:1055–61. doi:10.1359/jbmr.070329.
- [35] Bonjour J-P, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex* 2009;51 Suppl 1:S5-17.
- [36] Alos N, Rauch F. [Bone mass acquisition in children: pathophysiology and evaluation]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr* 2009;16:591–3. doi:10.1016/S0929-693X(09)74078-3.
- [37] Tenforde AS, Fredericson M. Influence of sports participation on bone health in the young athlete: a review of the literature. *PM R* 2011;3:861–7. doi:10.1016/j.pmrj.2011.05.019.
- [38] Egan E, Reilly T, Giacomoni M, Redmond L, Turner C. Bone mineral density among female sports participants. *Bone* 2006;38:227–33. doi:10.1016/j.bone.2005.08.024.
- [39] Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak bone mass. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1994;4 Suppl 1:7–13.
- [40] Rauch F. Histomorphometric evaluation of skeletal development. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:29–31.
- [41] Cohen-Solal M, de Vernejoul M-C. Génétique de l'ostéoporose. *Rev Médecine Interne* 2004;25:S526–30. doi:10.1016/S0248-8663(04)80050-X.
- [42] Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K. The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin Orthop* 1987;260–71.
- [43] Chen Z, Lohman TG, Stini WA, Ritenbaugh C, Aickin M. Fat or lean tissue mass: which one is the major determinant of bone mineral mass in healthy postmenopausal women? *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1997;12:144–51. doi:10.1359/jbmr.1997.12.1.144.
- [44] Rauch F, Bailey DA, Baxter-Jones A, Mirwald R, Faulkner R. The “muscle-bone unit” during the pubertal growth spurt. *Bone* 2004;34:771–5. doi:10.1016/j.bone.2004.01.022.
- [45] Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1–129.
- [46] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–95.
- [47] Roux C, Breuil V, Orcel P, Fardellone P. [Diagnosis of osteoporosis]. *Rev Prat* 2004;54:2107–19.
- [48] Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1994;4:368–81.
- [49] Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002;288:1889–97.
- [50] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008;42:467–75. doi:10.1016/j.bone.2007.11.001.
- [51] Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al.

- Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1997;12:1761–8. doi:10.1359/jbmr.1997.12.11.1761.
- [52] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254–9.
- [53] Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1994;4:325–31.
- [54] Schott AM, Cormier C, Hans D, Favier F, Hausherr E, Dargent-Molina P, et al. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1998;8:247–54. doi:10.1007/s001980050061.
- [55] Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet Lond Engl* 2002;359:1761–7. doi:10.1016/S0140-6736(02)08657-9.
- [56] Khosla S, Amin S, Singh RJ, Atkinson EJ, Melton LJ, Riggs BL. Comparison of sex steroid measurements in men by immunoassay versus mass spectroscopy and relationships with cortical and trabecular volumetric bone mineral density. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2008;19:1465–71. doi:10.1007/s00198-008-0591-5.
- [57] Misirowski W. Osteoporosis in men. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev* 2017;16:70–3. doi:10.5114/pm.2017.68596.
- [58] Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000;106:1553–60. doi:10.1172/JCI10942.
- [59] Amin S, Zhang Y, Felson DT, Sawin CT, Hannan MT, Wilson PWF, et al. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med* 2006;119:426–33. doi:10.1016/j.amjmed.2005.10.048.
- [60] Mellström D, Vandenput L, Mallmin H, Holmberg AH, Lorentzon M, Odén A, et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2008;23:1552–60. doi:10.1359/jbmr.080518.
- [61] Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL, et al. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med* 2008;168:47–54. doi:10.1001/archinternmed.2007.2.
- [62] Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1998;13:763–73. doi:10.1359/jbmr.1998.13.5.763.
- [63] Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O’Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3555–61. doi:10.1210/jcem.86.8.7736.
- [64] Blain H, Vuillemin A, Blain A, Guillemin F, De Talance N, Doucet B, et al. Age-related femoral bone loss in men: evidence for hyperparathyroidism and insulin-like growth factor-1 deficiency. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:1285–9.
- [65] Pfeilschifter J, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, Woitge HW, Blum WF, Wüster C, et al. Relationship between circulating insulin-like growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. *J Clin*

Endocrinol Metab 1996;81:2534–40. doi:10.1210/jcem.81.7.8675573.

[66] Paccou J, Dewailly J, Cortet B. La baisse des taux d'IGF-1 sérique est corrélée à la présence de fractures ostéoporotiques lors de l'ostéoporose masculine idiopathique. Rev Rhum 2012;79:258–262. doi:10.1016/j.rhum.2011.06.012.

[67] Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinology 1999;140:4382–9. doi:10.1210/endo.140.10.7034.

[68] van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA 2002;13:777–87. doi:10.1007/s001980200108.

[69] Laitinen K, Kärkkäinen M, Lalla M, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Tähtelä R, et al. Is alcohol an osteoporosis-inducing agent for young and middle-aged women? Metabolism 1993;42:875–81.

[70] Seeman E, Hopper JL, Young NR, Formica C, Goss P, Tsalamandris C. Do genetic factors explain associations between muscle strength, lean mass, and bone density? A twin study. Am J Physiol 1996;270:E320–327.

[71] Kristensson H, Lundén A, Nilsson BE. Fracture incidence and diagnostic roentgen in alcoholics. Acta Orthop Scand 1980;51:205–7.

[72] Bradley KA, Badrinath S, Bush K, Boyd-Wickizer J, Anawalt B. Medical risks for women who drink alcohol. J Gen Intern Med 1998;13:627–39.

[73] Bikle DD, Genant HK, Cann C, Recker RR, Halloran BP, Strewler GJ. Bone disease in alcohol abuse. Ann Intern Med 1985;103:42–8.

[74] Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. Am J Clin Nutr 2000;72:1206–13.

[75] Laitinen K, Tähtelä R, Luomanmäki K, Välimäki MJ. Mechanisms of hypocalcemia and markers of bone turnover in alcohol-intoxicated drinkers. Bone Miner 1994;24:171–9.

[76] de Vernejoul MC, Bielakoff J, Herve M, Gueris J, Hott M, Modrowski D, et al. Evidence for defective osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco consumption in osteoporosis in middle-aged men. Clin Orthop 1983:107–15.

[77] Díez A, Puig J, Serrano S, Mariñoso ML, Bosch J, Marrugat J, et al. Alcohol-induced bone disease in the absence of severe chronic liver damage. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res 1994;9:825–31. doi:10.1002/jbmr.5650090608.

[78] Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Härkönen M, Välimäki M. Bone mineral density and abstention-induced changes in bone and mineral metabolism in noncirrhotic male alcoholics. Am J Med 1992;93:642–50.

[79] Odvina CV, Safi I, Wojtowicz CH, Barengolts EI, Lathon P, Skapars A, et al. Effect of heavy alcohol intake in the absence of liver disease on bone mass in black and white men. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2499–503. doi:10.1210/jcem.80.8.7629250.

[80] Maurel DB, Jaffré C, O'Brien ES, Tournier CC, Houchi H, Benhamou C-L, et al. Chronic and intermittent exposure to alcohol vapors: a new model of alcohol-induced osteopenia in the rat. Alcohol Clin Exp Res 2013;37 Suppl 1:E216–220. doi:10.1111/j.1530-0277.2012.01899.x.

[81] Gavalier JS, Van Thiel DH. The association between moderate alcoholic beverage consumption and serum estradiol and testosterone levels in normal postmenopausal women: relationship to the literature. Alcohol Clin Exp Res 1992;16:87–92.

[82] Chung KW. Effects of chronic ethanol intake on aromatization of androgens and

concentration of estrogen and androgen receptors in rat liver. *Toxicology* 1990;62:285–95.

[83] Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA, et al. Association Between Alcohol Consumption and Both Osteoporotic Fracture and Bone Density. *Am J Med* 2008;121:406–18. doi:10.1016/j.amjmed.2007.12.012.

[84] Hollenbach KA, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Holbrook T. Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Public Health* 1993;83:1265–70.

[85] Poór G, Atkinson EJ, Lewallen DG, O’Fallon WM, Melton LJ. Age-related hip fractures in men: clinical spectrum and short-term outcomes. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1995;5:419–26.

[86] Devogelaer JP, De Cooman S, Nagant de Deuxchaisnes C. Low bone mass in hypogonadal males. Effect of testosterone substitution therapy, a densitometric study. *Maturitas* 1992;15:17–23.

[87] Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154–64. doi:10.1056/NEJMoa041943.

[88] Goldray D, Weisman Y, Jaccard N, Merdler C, Chen J, Matzkin H. Decreased bone density in elderly men treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist decapeptyl (D-Trp6-GnRH). *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:288–90. doi:10.1210/jcem.76.2.7679397.

[89] Bruder JM, Ma JZ, Basler JW, Welch MD. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. *Urology* 2006;67:152–5. doi:10.1016/j.urology.2005.07.017.

[90] Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, Terris MK. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2001;57:127–32.

[91] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2000;11:669–74.

[92] Haentjens P, Johnell O, Kanis JA, Bouillon R, Cooper C, Lamraski G, et al. Evidence from data searches and life-table analyses for gender-related differences in absolute risk of hip fracture after Colles’ or spine fracture: Colles’ fracture as an early and sensitive marker of skeletal fragility in white men. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2004;19:1933–44. doi:10.1359/JBMR.040917.

[93] Poór G, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Melton LJ. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clin Orthop* 1995:260–5.

[94] 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 Lond Engl* 1999;353:878–82. doi:10.1016/S0140-6736(98)09075-8.

[95] Melton LJ, Atkinson EJ, O’Connor MK, O’Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1998;13:1915–23. doi:10.1359/jbmr.1998.13.12.1915.

[96] Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med* 1995;98:76S-88S.

[97] Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013;8:137. doi:10.1007/s11657-013-0137-0.

[98] Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk

- associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513–21. doi:10.1001/jama.2009.50.
- [99] Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8:136. doi:10.1007/s11657-013-0136-1.
- [100] Kanis JA, Borgström F, Compston J, Dreinhöfer K, Nolte E, Jonsson L, et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos* 2013;8:144. doi:10.1007/s11657-013-0144-1.
- [101] Blain H. L'ostéoporose masculine: épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, prévention et traitement. /data/revues/02488663/002500S5/04800547/ n.d.
- [102] Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008;29:441–64. doi:10.1210/er.2008-0002.
- [103] Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1997;12:1761–8. doi:10.1359/jbmr.1997.12.11.1761.
- [104] Schuit SCE, van der Klift M, Weel AE a. M, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004;34:195–202.
- [105] Henry MJ, Pasco JA, Korn S, Gibson JE, Kotowicz MA, Nicholson GC. Bone mineral density reference ranges for Australian men: Geelong Osteoporosis Study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2010;21:909–17. doi:10.1007/s00198-009-1042-7.
- [106] Briot K. DXA parameters: beyond bone mineral density. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2013;80:265–9. doi:10.1016/j.jbspin.2012.09.025.
- [107] Binkley N, Kiebzak GM, Lewiecki EM, Krueger D, Gangnon RE, Miller PD, et al. Recalculation of the NHANES database SD improves T-score agreement and reduces osteoporosis prevalence. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2005;20:195–201. doi:10.1359/JBMR.041115.
- [108] Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom* 1999;2:343–50.
- [109] Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L, et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2000;11:897–904.
- [110] Kaptoge S, da Silva JA, Brixen K, Reid DM, Kröger H, Nielsen TL, et al. Geographical variation in DXA bone mineral density in young European men and women. Results from the Network in Europe on Male Osteoporosis (NEMO) study. *Bone* 2008;43:332–9. doi:10.1016/j.bone.2008.04.001.
- [111] Lunt M, Felsenberg D, Adams J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, et al. Population-based geographic variations in DXA bone density in Europe: the EVOS Study. *European Vertebral Osteoporosis. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1997;7:175–89.
- [112] Aspray TJ, Prentice A, Cole TJ, Sawo Y, Reeve J, Francis RM. Low bone mineral content is common but osteoporotic fractures are rare in elderly rural Gambian women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1996;11:1019–25.

doi:10.1002/jbmr.5650110720.

- [113] Abrahamsen B, Gram J, Hansen TB, Beck-Nielsen H. Cross calibration of QDR-2000 and QDR-1000 dual-energy X-ray densitometers for bone mineral and soft-tissue measurements. *Bone* 1995;16:385–90.
- [114] Ahmed AI, Blake GM, Rymer JM, Fogelman I. Screening for osteopenia and osteoporosis: do the accepted normal ranges lead to overdiagnosis? *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1997;7:432–8.
- [115] Watts NB. Osteoporosis in men. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2013;19:834–8. doi:10.4158/EP13114.RA.
- [116] Kohrt WM. Preliminary evidence that DEXA provides an accurate assessment of body composition. *J Appl Physiol* 1998;84:372–7.
- [117] Karlamangla AS, Barrett-Connor E, Young J, Greendale GA. Hip fracture risk assessment using composite indices of femoral neck strength: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int* 2004;15:62–70. doi:10.1007/s00198-003-1513-1.
- [118] Faulkner KG, Wacker WK, Barden HS, Simonelli C, Burke PK, Ragi S, et al. Femur strength index predicts hip fracture independent of bone density and hip axis length. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2006;17:593–9. doi:10.1007/s00198-005-0019-4.
- [119] Beck TJ, Ruff CB, Warden KE, Scott WW, Rao GU. Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. *Invest Radiol* 1990;25:6–18.
- [120] LaCroix AZ, Beck TJ, Cauley JA, Lewis CE, Bassford T, Jackson R, et al. Hip structural geometry and incidence of hip fracture in postmenopausal women: what does it add to conventional bone mineral density? *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2010;21:919–29. doi:10.1007/s00198-009-1056-1.
- [121] Beck TJ. Extending DXA beyond bone mineral density: understanding hip structure analysis. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5:49–55.
- [122] Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1987;2:595–610. doi:10.1002/jbmr.5650020617.
- [123] Frost HM. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res* 1969;3:211–37.
- [124] Laugier P. Osteoporose et mesure de la resistance osseuse par ultrasons. *ITBM-RBM* 2000;6:341–50. doi:10.1016/S1297-9562(00)90034-2.
- [125] Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2004;19:782–93. doi:10.1359/JBMR.040304.
- [126] Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet Lond Engl* 1996;348:511–4.
- [127] Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet Lond Engl* 1996;348:511–4.
- [128] Khaw K-T, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, et al. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet Lond Engl* 2004;363:197–202. doi:10.1016/S0140-6736(03)15325-1.

- [129] Glüer CC, Hans D. How to use ultrasound for risk assessment: a need for defining strategies. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1999;9:193–5. doi:10.1007/s001980050135.
- [130] Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1992;7:137–45. doi:10.1002/jbmr.5650070204.
- [131] Laib A, Rüegsegger P. Comparison of structure extraction methods for in vivo trabecular bone measurements. *Comput Med Imaging Graph Off J Comput Med Imaging Soc* 1999;23:69–74.
- [132] Wehrli FW, Song HK, Saha PK, Wright AC. Quantitative MRI for the assessment of bone structure and function. *NMR Biomed* 2006;19:731–64. doi:10.1002/nbm.1066.
- [133] *Bone Mechanics Handbook, Second Edition*. CRC Press 2001. <https://www.crcpress.com/Bone-Mechanics-Handbook-Second-Edition/Cowin/p/book/9780849391170> (accessed March 13, 2018).
- [134] Sørensen MG, Henriksen K, Schaller S, Karsdal MA. Biochemical markers in preclinical models of osteoporosis. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem* 2007;12:266–86. doi:10.1080/13547500601070842.
- [135] Maïmoun L, Sultan C. Effects of physical activity on bone remodeling. *Metabolism* 2011;60:373–88. doi:10.1016/j.metabol.2010.03.001.
- [136] Delmas PD, Malaval L, Arlot ME, Meunier PJ. Serum bone Gla-protein compared to bone histomorphometry in endocrine diseases. *Bone* 1985;6:339–41.
- [137] Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993;91:1769–74.
- [138] Seibel MJ. Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. *Clin Biochem Rev Aust Assoc Clin Biochem* 2005;26:97–122.
- [139] Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755–63.
- [140] Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1059–64.
- [141] Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol* 2007;36:228–35. doi:10.1093/ije/dyl224.
- [142] Visser M. Towards a definition of sarcopenia--results from epidemiologic studies. *J Nutr Health Aging* 2009;13:713–6.
- [143] Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:72–7.
- [144] Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2000;89:465–71.
- [145] Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2000;88:1321–6.
- [146] Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2003;95:1717–27. doi:10.1152/japplphysiol.00347.2003.
- [147] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European

- Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412–23.
doi:10.1093/ageing/afq034.
- [148] Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics.” *Clin Nutr Edinb Scotl* 2010;29:154–9.
doi:10.1016/j.clnu.2009.12.004.
- [149] Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:249–56. doi:10.1016/j.jamda.2011.01.003.
- [150] Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:403–9. doi:10.1016/j.jamda.2011.04.014.
- [151] Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia—a new universal term for muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:1–3. doi:10.1007/s13539-011-0025-7.
- [152] Bautmans I, Van Puyvelde K, Mets T. Sarcopenia and functional decline: pathophysiology, prevention and therapy. *Acta Clin Belg* 2009;64:303–16.
doi:10.1179/acb.2009.048.
- [153] Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755–63.
- [154] Cawthon PM, Blackwell TL, Cauley J, Kado DM, Barrett-Connor E, Lee CG, et al. Evaluation of the Usefulness of Consensus Definitions of Sarcopenia in Older Men: Results from the Observational Osteoporotic Fractures in Men Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2247–59. doi:10.1111/jgs.13788.
- [155] Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95:1851–60.
doi:10.1152/japplphysiol.00246.2003.
- [156] Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008;12:433–50.
- [157] Topinková E. Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* 2008;52 Suppl 1:6–11.
doi:10.1159/000115340.
- [158] Sayer AA, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2008;12:427–32.
- [159] Thompson DD. Aging and sarcopenia. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:344–5.
- [160] Basualto-Alarcón C, Varela D, Duran J, Maass R, Estrada M. Sarcopenia and Androgens: A Link between Pathology and Treatment. *Front Endocrinol* 2014;5.
doi:10.3389/fendo.2014.00217.
- [161] Combaret L, Dardevet D, Béchet D, Taillandier D, Mosoni L, Attaix D. Skeletal muscle proteolysis in aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:37–41.
doi:10.1097/MCO.0b013e32831b9c31.
- [162] Marzetti E, Lawler JM, Hiona A, Manini T, Seo AY, Leeuwenburgh C. Modulation of age-induced apoptotic signaling and cellular remodeling by exercise and calorie restriction in skeletal muscle. *Free Radic Biol Med* 2008;44:160–8.
doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.028.

- [163] Snijders T, Verdijk LB, van Loon LJC. The impact of sarcopenia and exercise training on skeletal muscle satellite cells. *Ageing Res Rev* 2009;8:328–38. doi:10.1016/j.arr.2009.05.003.
- [164] Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve* 2002;25:17–25.
- [165] Ji LL. Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress? *Ann N Y Acad Sci* 2001;928:236–47.
- [166] Huang JH, Hood DA. Age-associated mitochondrial dysfunction in skeletal muscle: Contributing factors and suggestions for long-term interventions. *IUBMB Life* 2009;61:201–14. doi:10.1002/iub.164.
- [167] Lee CE, McArdle A, Griffiths RD. The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2007;26:524–34. doi:10.1016/j.clnu.2007.05.005.
- [168] Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2011;27:365–85. doi:10.1016/j.cger.2011.03.005.
- [169] Lee CE, McArdle A, Griffiths RD. The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clin Nutr* 2007;26:524–34. doi:10.1016/j.clnu.2007.05.005.
- [170] Buford TW, Anton SD, Judge AR, Marzetti E, Wohlgemuth SE, Carter CS, et al. Models of Accelerated Sarcopenia: Critical Pieces for Solving the Puzzle of Age-Related Muscle Atrophy. *Ageing Res Rev* 2010;9:369. doi:10.1016/j.arr.2010.04.004.
- [171] Ribeiro SML, Kehayias JJ. Sarcopenia and the Analysis of Body Composition12. *Adv Nutr* 2014;5:260–7. doi:10.3945/an.113.005256.
- [172] Aniansson A, Hedberg M, Henning GB, Grimby G. Muscle morphology, enzymatic activity, and muscle strength in elderly men: a follow-up study. *Muscle Nerve* 1986;9:585–91. doi:10.1002/mus.880090702.
- [173] Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49:M85–94.
- [174] Abellan van Kan G, Cesari M, Gillette-Guyonnet S, Dupuy C, Nourhashémi F, Schott A-M, et al. Sarcopenia and cognitive impairment in elderly women: results from the EPIDOS cohort. *Age Ageing* 2013;42:196–202. doi:10.1093/ageing/afs173.
- [175] Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zuniga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43:748–59. doi:10.1093/ageing/afu115.
- [176] Delmonico MJ, Harris TB, Lee J-S, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:769–74. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x.
- [177] Lee W-J, Liu L-K, Peng L-N, Lin M-H, Chen L-K, ILAS Research Group. Comparisons of sarcopenia defined by IWGS and EWGSOP criteria among older people: results from the I-Lan longitudinal aging study. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:528.e1–7. doi:10.1016/j.jamda.2013.03.019.
- [178] Coin A, Sarti S, Ruggiero E, Giannini S, Pedrazzoni M, Minisola S, et al. Prevalence of sarcopenia based on different diagnostic criteria using DEXA and appendicular skeletal muscle mass reference values in an Italian population aged 20 to 80. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:507–12. doi:10.1016/j.jamda.2013.02.010.

- [179] Figueiredo CP, Domiciano DS, Lopes JB, Caparbo VF, Scazufca M, Bonfá E, et al. Prevalence of sarcopenia and associated risk factors by two diagnostic criteria in community-dwelling older men: the São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2014;25:589–96. doi:10.1007/s00198-013-2455-x.
- [180] Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:889–96.
- [181] Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009;13:708–12.
- [182] Kent-Braun JA, Ng AV. Specific strength and voluntary muscle activation in young and elderly women and men. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1999;87:22–9.
- [183] Chien M-Y, Huang T-Y, Wu Y-T. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1710–5. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01854.x.
- [184] Roubenoff R, Baumgartner RN, Harris TB, Dallal GE, Hannan MT, Economos CD, et al. Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997;52:M129-136.
- [185] Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashémi F, Reynish W, Riviére D, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1120–4.
- [186] Bautmans I, Gorus E, Njemini R, Mets T. Handgrip performance in relation to self-perceived fatigue, physical functioning and circulating IL-6 in elderly persons without inflammation. *BMC Geriatr* 2007;7:5. doi:10.1186/1471-2318-7-5.
- [187] Norman K, Stobäus N, Reiß J, Schulzke J, Valentini L, Pirlich M. Effect of sexual dimorphism on muscle strength in cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012;3:111–6. doi:10.1007/s13539-012-0060-z.
- [188] Theou O, Jones GR, Overend TJ, Kloseck M, Vandervoort AA. An exploration of the association between frailty and muscle fatigue. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab* 2008;33:651–65. doi:10.1139/H08-058.
- [189] Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2005;98:1154–62. doi:10.1152/jappphysiol.00164.2004.
- [190] Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2002;16:1335–47. doi:10.1096/fj.01-0876rev.
- [191] Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M221-231.
- [192] McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2010;41:500–10. doi:10.1002/mus.21544.
- [193] Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;67:387–9.
- [194] van der Ploeg HP, Tudor-Locke C, Marshall AL, Craig C, Hagströmer M, Sjöström M, et al. Reliability and validity of the international physical activity questionnaire for assessing walking. *Res Q Exerc Sport* 2010;81:97–101. doi:10.1080/02701367.2010.10599632.

- [195] Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381–95. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
- [196] Lee PH, Macfarlane DJ, Lam T, Stewart SM. Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): A systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2011;8:115. doi:10.1186/1479-5868-8-115.
- [197] Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S498-504.
- [198] Cederholm T, Cruz-Jentoft AJ, Maggi S. Sarcopenia and fragility fractures. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013;49:111–7.
- [199] Ormsbee MJ, Prado CM, Ilich JZ, Purcell S, Siervo M, Folsom A, et al. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:183–92. doi:10.1007/s13539-014-0146-x.
- [200] Isaacson J, Brotto M. Physiology of Mechanotransduction: How Do Muscle and Bone “Talk” to One Another? *Clin Rev Bone Miner Metab* 2014;12:77–85. doi:10.1007/s12018-013-9152-3.
- [201] MacDougall JD, Webber CE, Martin J, Ormerod S, Chesley A, Younglai EV, et al. Relationship among running mileage, bone density, and serum testosterone in male runners. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 1992;73:1165–70.
- [202] Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco MJ, Walrand S, Coxam V. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev* 2015;21:55–70. doi:10.1016/j.arr.2015.03.002.
- [203] Douchi T, Kuwahata R, Matsuo T, Uto H, Oki T, Nagata Y. Relative contribution of lean and fat mass component to bone mineral density in males. *J Bone Miner Metab* 2003;21:17–21.
- [204] Blain H, Jaussent A, Thomas E, Micallef J-P, Dupuy A-M, Bernard PL, et al. Appendicular skeletal muscle mass is the strongest independent factor associated with femoral neck bone mineral density in adult and older men. *Exp Gerontol* 2010;45:679–84. doi:10.1016/j.exger.2010.04.006.
- [205] Blain H, Jaussent A, Thomas E, Micallef J-P, Dupuy A-M, Bernard PL, et al. Appendicular skeletal muscle mass is the strongest independent factor associated with femoral neck bone mineral density in adult and older men. *Exp Gerontol* 2010;45:679–84. doi:10.1016/j.exger.2010.04.006.
- [206] Young D, Hopper JL, Nowson CA, Green RM, Sherwin AJ, Kaymakci B, et al. Determinants of bone mass in 10- to 26-year-old females: a twin study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1995;10:558–67. doi:10.1002/jbmr.5650100408.
- [207] Khosla S, Atkinson EJ, Riggs BL, Melton LJ. Relationship between body composition and bone mass in women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1996;11:857–63. doi:10.1002/jbmr.5650110618.
- [208] Flicker L, Hopper JL, Rodgers L, Kaymakci B, Green RM, Wark JD. Bone density determinants in elderly women: a twin study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1995;10:1607–13. doi:10.1002/jbmr.5650101102.
- [209] Bassey EJ, Rothwell MC, Littlewood JJ, Pye DW. Pre- and postmenopausal women have different bone mineral density responses to the same high-impact exercise. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1998;13:1805–13. doi:10.1359/jbmr.1998.13.12.1805.
- [210] Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Jouanny P, Jeandel C, Bihan E. Lean mass plays a gender-specific role in familial resemblance for femoral neck bone mineral density in adult subjects. *Osteoporos Int* 2006;17:897–907. doi:10.1007/s00198-005-0062-1.

- [211] Bonewald LF, Kiel DP, Clemens TL, Esser K, Orwoll ES, O’Keefe RJ, et al. Forum on bone and skeletal muscle interactions: summary of the proceedings of an ASBMR workshop. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2013;28:1857–65. doi:10.1002/jbmr.1980.
- [212] Bailey DA, McCulloch RG. Bone tissue and physical activity. *Can J Sport Sci J Can Sci Sport* 1990;15:229–39.
- [213] Frost HM. Bone’s mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003;275:1081–101. doi:10.1002/ar.a.10119.
- [214] Ferretti JL, Cointy GR, Capozza RF, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. *Mech Ageing Dev* 2003;124:269–79.
- [215] Trendelenburg AU, Meyer A, Rohner D, Boyle J, Hatakeyama S, Glass DJ. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;296:C1258-1270. doi:10.1152/ajpcell.00105.2009.
- [216] Trendelenburg AU, Meyer A, Jacobi C, Feige JN, Glass DJ. TAK-1/p38/nNFκB signaling inhibits myoblast differentiation by increasing levels of Activin A. *Skelet Muscle* 2012;2:3. doi:10.1186/2044-5040-2-3.
- [217] Edwards MH, Gregson CL, Patel HP, Jameson KA, Harvey NC, Sayer AA, et al. Muscle size, strength, and physical performance and their associations with bone structure in the Hertfordshire Cohort Study: MUSCLE STRENGTH AND BONE STRUCTURE. *J Bone Miner Res* 2013;28:2295–304. doi:10.1002/jbmr.1972.
- [218] Huang W, Yang S, Shao J, Li Y-P. Signaling and transcriptional regulation in osteoblast commitment and differentiation. *Front Biosci J Virtual Libr* 2007;12:3068–92.
- [219] Ohlsson C, Mohan S, Sjögren K, Tivesten A, Isgaard J, Isaksson O, et al. The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocr Rev* 2009;30:494–535. doi:10.1210/er.2009-0010.
- [220] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:457–65. doi:10.1038/nrendo.2012.49.
- [221] Kular J, Tickner J, Chim SM, Xu J. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. *Clin Biochem* 2012;45:863–73. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.03.021.
- [222] Yasui A, Nishizawa H, Okuno Y, Morita K, Kobayashi H, Kawai K, et al. Foxo1 represses expression of musclin, a skeletal muscle-derived secretory factor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;364:358–65. doi:10.1016/j.bbrc.2007.10.013.
- [223] Moffatt P, Thomas GP. Osteocrin--beyond just another bone protein? *Cell Mol Life Sci CMLS* 2009;66:1135–9. doi:10.1007/s00018-009-8716-3.
- [224] Rössner S. Obesity: the disease of the twenty-first century. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* 2002;26 Suppl 4:S2-4. doi:10.1038/sj.ijo.0802209.
- [225] Hu FB. Overweight and obesity in women: health risks and consequences. *J Womens Health* 2002 2003;12:163–72. doi:10.1089/154099903321576565.
- [226] Greco EA, Francomano D, Fornari R, Marocco C, Lubrano C, Papa V, et al. Negative association between trunk fat, insulin resistance and skeleton in obese women. *World J Diabetes* 2013;4:31–9. doi:10.4239/wjd.v4.i2.31.
- [227] Greco EA, Fornari R, Rossi F, Santiemma V, Prossomariti G, Annoscia C, et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract* 2010;64:817–20. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02301.x.
- [228] Compston JE, Flahive J, Hosmer DW, Watts NB, Siris ES, Silverman S, et al. Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women

- (GLOW). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2014;29:487–93. doi:10.1002/jbmr.2051.
- [229] Hsu Y-H, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y, Niu T, Li Z, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006;83:146–54.
- [230] Travison TG, Araujo AB, Esche GR, Beck TJ, McKinlay JB. Lean mass and not fat mass is associated with male proximal femur strength. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2008;23:189–98. doi:10.1359/jbmr.071016.
- [231] Zhao L-J, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J, et al. Correlation of Obesity and Osteoporosis: Effect of Fat Mass on the Determination of Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2007;23:17–29. doi:10.1359/jbmr.070813.
- [232] Zhu K, Hunter M, James A, Lim EM, Cooke BR, Walsh JP. Discordance between fat mass index and body mass index is associated with reduced bone mineral density in women but not in men: the Busselton Healthy Ageing Study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2017;28:259–68. doi:10.1007/s00198-016-3710-8.
- [233] Cui L-H, Shin M-H, Kweon S-S, Park K-S, Lee Y-H, Chung E-K, et al. Relative contribution of body composition to bone mineral density at different sites in men and women of South Korea. *J Bone Miner Metab* 2007;25:165–71. doi:10.1007/s00774-006-0747-3.
- [234] Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197–207.
- [235] Ormsbee MJ, Prado CM, Ilich JZ, Purcell S, Siervo M, Folsom A, et al. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:183–92. doi:10.1007/s13539-014-0146-x.
- [236] Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD* 2008;18:388–95. doi:10.1016/j.numecd.2007.10.002.
- [237] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26:439–51. doi:10.1210/er.2005-0005.
- [238] Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gómez JM, Gutiérrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004;12:962–71. doi:10.1038/oby.2004.118.
- [239] Thomas T. The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:295–300. doi:10.1016/j.coph.2004.01.009.
- [240] Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1201–10. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.060.
- [241] Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2004;19:546–51. doi:10.1359/JBMR.040107.
- [242] Goulding A, Taylor RW. Plasma Leptin Values in Relation to Bone Mass and Density and to Dynamic Biochemical Markers of Bone Resorption and Formation in Postmenopausal Women. *Calcif Tissue Int* 1998;63:456–8. doi:10.1007/s002239900557.
- [243] Rhie YJ, Lee KH, Chung SC, Kim HS, Kim DH. Effects of Body Composition, Leptin, and Adiponectin on Bone Mineral Density in Prepubertal Girls. *J Korean Med Sci*

- 2010;25:1187–90. doi:10.3346/jkms.2010.25.8.1187.
- [244] Russell M, Mendes N, Miller KK, Rosen CJ, Lee H, Klibanski A, et al. Visceral Fat Is a Negative Predictor of Bone Density Measures in Obese Adolescent Girls. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:505. doi:10.1097/OGX.0b013e3181f07b98.
- [245] Prado W, de Piano A, Lazaretti-Castro M, De Mello M, Garcia Stella S, Tufik S, et al. Relationship between bone mineral density, leptin and insulin concentration in Brazilian obese adolescents. *J Bone Miner Metab* 2009;27:613–9. doi:10.1007/s00774-009-0082-6.
- [246] Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:1630–8. doi:10.1210/endo.140.4.6637.
- [247] Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M, Enriquez RF, Thomas GP, Gardiner EM, et al. Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation. *J Clin Invest* 2002;109:915–21. doi:10.1172/JCI14588.
- [248] Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:1084–9. doi:10.1006/bbrc.2001.6307.
- [249] Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, Namba N, Novack D, Woodring J, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha. *J Clin Invest* 2000;106:1229–37. doi:10.1172/JCI11066.
- [250] Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 2001;9:414–7. doi:10.1038/oby.2001.54.
- [251] Dodds RA, Merry K, Littlewood A, Gowen M. Expression of mRNA for IL1 beta, IL6 and TGF beta 1 in developing human bone and cartilage. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc* 1994;42:733–44. doi:10.1177/42.6.8189035.
- [252] Taguchi Y, Yamamoto M, Yamate T, Lin SC, Mocharla H, DeTogni P, et al. Interleukin-6-type cytokines stimulate mesenchymal progenitor differentiation toward the osteoblastic lineage. *Proc Assoc Am Physicians* 1998;110:559–74.
- [253] Chaplais E, Thivel D, Greene D, Dutheil F, Duche P, Naughton G, et al. Bone-adiposity cross-talk: implications for pediatric obesity. A narrative review of literature. *J Bone Miner Metab* 2015;33:592–602. doi:10.1007/s00774-015-0654-6.
- [254] Williams GA, Wang Y, Callon KE, Watson M, Lin J, Lam JBB, et al. In vitro and in vivo effects of adiponectin on bone. *Endocrinology* 2009;150:3603–10. doi:10.1210/en.2008-1639.
- [255] Luo X-H, Guo L-J, Xie H, Yuan L-Q, Wu X-P, Zhou H-D, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2006;21:1648–56. doi:10.1359/jbmr.060707.
- [256] Wolf G. Energy regulation by the skeleton. *Nutr Rev* 2008;66:229–33. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00027.x.
- [257] Morse A, McDonald MM, Kelly NH, Melville KM, Schindeler A, Kramer I, et al. Mechanical load increases in bone formation via a sclerostin-independent pathway. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2014;29:2456–67. doi:10.1002/jbmr.2278.
- [258] Turner CH, Warden SJ, Bellido T, Plotkin LI, Kumar N, Jasiuk I, et al. Mechanobiology of the Skeleton. *Sci Signal* 2009;2:pt3. doi:10.1126/scisignal.268pt3.
- [259] Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung U-I, Kubota N, et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from

- bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004;113:846–55. doi:10.1172/JCI19900.
- [260] Gimble JM, Robinson CE, Wu X, Kelly KA, Rodriguez BR, Kliewer SA, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation by thiazolidinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells. *Mol Pharmacol* 1996;50:1087–94.
- [261] Dalén N, Olsson KE. Bone mineral content and physical activity. *Acta Orthop Scand* 1974;45:170–4.
- [262] Nilsson BE, Westlin NE. Bone density in athletes. *Clin Orthop* 1971;77:179–82.
- [263] Taaffe DR, Cauley JA, Danielson M, Nevitt MC, Lang TF, Bauer DC, et al. Race and sex effects on the association between muscle strength, soft tissue, and bone mineral density in healthy elders: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2001;16:1343–52. doi:10.1359/jbmr.2001.16.7.1343.
- [264] Hikida RS, Staron RS, Hagerman FC, Walsh S, Kaiser E, Shell S, et al. Effects of High-Intensity Resistance Training on Untrained Older Men. II. Muscle Fiber Characteristics and Nucleo-Cytoplasmic Relationships. *J Gerontol Ser A* 2000;55:B347–54. doi:10.1093/gerona/55.7.B347.
- [265] Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994;330:1769–75. doi:10.1056/NEJM199406233302501.
- [266] Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Resistance training and bone mineral density in women: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;80:65–77.
- [267] Zehnacker CH, Bemis-Dougherty A. Effect of weighted exercises on bone mineral density in post menopausal women. A systematic review. *J Geriatr Phys Ther* 2001;2007;30:79–88.
- [268] Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP, et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002;30:836–41.
- [269] Burr DB. Muscle strength, bone mass, and age-related bone loss. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1997;12:1547–51. doi:10.1359/jbmr.1997.12.10.1547.
- [270] Schoenau E, Frost HM. The “Muscle-Bone Unit” in Children and Adolescents. *Calcif Tissue Int* 2002;70:405–7. doi:10.1007/s00223-001-0048-8.
- [271] Courteix D, Lespessailles E, Peres SL, Obert P, Germain P, Benhamou CL. Effect of physical training on bone mineral density in prepubertal girls: a comparative study between impact-loading and non-impact-loading sports. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1998;8:152–8. doi:10.1007/BF02672512.
- [272] Ginty F, Rennie KL, Mills L, Stear S, Jones S, Prentice A. Positive, site-specific associations between bone mineral status, fitness, and time spent at high-impact activities in 16- to 18-year-old boys. *Bone* 2005;36:101–10. doi:10.1016/j.bone.2004.10.001.
- [273] Magnusson SP, Hansen P, Kjaer M. Tendon properties in relation to muscular activity and physical training. *Scand J Med Sci Sports* 2003;13:211–23.
- [274] Heinonen A, Sievänen H, Kannus P, Oja P, Vuori I. Site-specific skeletal response to long-term weight training seems to be attributable to principal loading modality: a pQCT study of female weightlifters. *Calcif Tissue Int* 2002;70:469–74. doi:10.1007/s00223-001-1019-9.
- [275] Heinonen A, Oja P, Kannus P, Sievänen H, Haapasalo H, Mänttari A, et al. Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. *Bone* 1995;17:197–203.
- [276] Hert J, Lisková M, Landa J. Reaction of bone to mechanical stimuli. 1. Continuous

and intermittent loading of tibia in rabbit. *Folia Morphol* 1971;19:290–300.

[277] Milgrom C, Finestone A, Levi Y, Simkin A, Ekenman I, Mendelson S, et al. Do high impact exercises produce higher tibial strains than running? *Br J Sports Med* 2000;34:195–9.

[278] Ducher G, Jaffré C, Arlettaz A, Benhamou C-L, Courteix D. Effects of long-term tennis playing on the muscle-bone relationship in the dominant and nondominant forearms. *Can J Appl Physiol Rev Can Physiol Appl* 2005;30:3–17.

[279] Seeman E. The growth and age-related origins of bone fragility in men. *Calcif Tissue Int* 2004;75:100–9. doi:10.1007/s00223-004-0289-4.

[280] Groothausen J, Siemer H, Kemper HCG, Twisk JWR, Welten DC. Influence of peak strain on lumbar bone mineral density: an analysis of 15-year physical activity in young males and females. *Pediatr Exerc Sci* 1997;9:159–72. doi:10.1123/pes.9.2.159.

[281] Kemper HCG, Bakker I, Twisk JWR, van Mechelen W. Validation of a physical activity questionnaire to measure the effect of mechanical strain on bone mass. *Bone* 2002;30:799–804.

[282] Ainsworth BE, Shaw JM, Hueglin S. Methodology of activity surveys to estimate mechanical loading on bones in humans. *Bone* 2002;30:787–91.

[283] Turner CH. Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli. *Bone* 1998;23:399–407.

[284] Umemura Y, Ishiko T, Yamauchi T, Kuroso M, Mashiko S. Five jumps per day increase bone mass and breaking force in rats. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1997;12:1480–5. doi:10.1359/jbmr.1997.12.9.1480.

[285] Robling AG, Burr DB, Turner CH. Recovery periods restore mechanosensitivity to dynamically loaded bone. *J Exp Biol* 2001;204:3389–99.

[286] Forwood MR, Turner CH. Skeletal adaptations to mechanical usage: results from tibial loading studies in rats. *Bone* 1995;17:197S–205S.

[287] Klein-Nulend J, Bacabac RG, Mullender MG. Mechanobiology of bone tissue. *Pathol Biol (Paris)* 2005;53:576–80. doi:10.1016/j.pathbio.2004.12.005.

[288] Oliveira A, Vaz C. The role of sarcopenia in the risk of osteoporotic hip fracture. *Clin Rheumatol* 2015;34:1673–80. doi:10.1007/s10067-015-2943-9.

[289] DiGirolamo DJ, Kiel DP, Esser KA. Bone and skeletal muscle: neighbors with close ties. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2013;28:1509–18. doi:10.1002/jbmr.1969.

[290] Kawai M, de Paula FJA, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. *J Intern Med* 2012;272:317–29. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02564.x.

[291] Jeejeebhoy KN. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:213–9. doi:10.1097/MCO.0b013e328352694f.

[292] Zhu K, Briffa K, Smith A, Mountain J, Briggs AM, Lye S, et al. Gender differences in the relationships between lean body mass, fat mass and peak bone mass in young adults. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2014;25:1563–70. doi:10.1007/s00198-014-2665-x.

[293] Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:2–5. doi:10.1038/ejcn.2009.139.

[294] Bohannon RW. Grip Strength: A Summary of Studies Comparing Dominant and Nondominant Limb Measurements. *Percept Mot Skills* 2003;96:728–30. doi:10.2466/pms.2003.96.3.728.

- [295] American society.pdf n.d.
- [296] Inskip HM, Godfrey KM, Robinson SM, Law CM, Barker DJ, Cooper C. Cohort Profile: The Southampton Women's Survey. *Int J Epidemiol* 2006;35:42–8. doi:10.1093/ije/dyi202.
- [297] Boyd A, Golding J, Macleod J, Lawlor DA, Fraser A, Henderson J, et al. Cohort Profile: the 'children of the 90s'--the index offspring of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol* 2013;42:111–27. doi:10.1093/ije/dys064.
- [298] Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing* 2011;40:423–9. doi:10.1093/ageing/afr051.
- [299] Minton JA. Physical Activity and Social Support for Exercise in a Sample of College Sorority and Fraternity Members 2008.
- [300] Petak S, Barbu CG, Yu EW, Fielding R, Mulligan K, Sabowitz B, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Body Composition Analysis Reporting. *J Clin Densitom* 2013;16:508–19. doi:10.1016/j.jocd.2013.08.018.
- [301] Travison TG, Araujo AB, Esche GR, McKinlay JB. The relationship between body composition and bone mineral content: threshold effects in a racially and ethnically diverse group of men. *Osteoporos Int* 2008;19:29–38. doi:10.1007/s00198-007-0431-z.
- [302] Mickey RM, Greenland S. The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol* 1989;129:125–37.
- [303] Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans Autom Control* 1974;19:716–723.
- [304] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet Lond Engl* 1986;1:307–10.
- [305] Bijlsma AY, Meskers MCG, Molendijk M, Westendorp RGJ, Sipilä S, Stenroth L, et al. Diagnostic measures for sarcopenia and bone mineral density. *Osteoporos Int* 2013;24:2681–91. doi:10.1007/s00198-013-2376-8.
- [306] Slemenda CW. Body composition and skeletal density--mechanical loading or something more? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1761–3. doi:10.1210/jcem.80.6.7775618.
- [307] Seeman E, Hopper JL, Young NR, Formica C, Goss P, Tsalamandris C. Do genetic factors explain associations between muscle strength, lean mass, and bone density? A twin study. *Am J Physiol* 1996;270:E320–327. doi:10.1152/ajpendo.1996.270.2.E320.
- [308] Taes YEC, Lapauw B, Vanbillemont G, Bogaert V, De Bacquer D, Zmierzczak H, et al. Fat Mass Is Negatively Associated with Cortical Bone Size in Young Healthy Male Siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2325–31. doi:10.1210/jc.2008-2501.
- [309] Janicka A, Wren TAL, Sanchez MM, Dorey F, Kim PS, Mittelman SD, et al. Fat Mass Is Not Beneficial to Bone in Adolescents and Young Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:143–7. doi:10.1210/jc.2006-0794.
- [310] Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:779–82. doi:10.1210/jcem.75.3.1517366.
- [311] Makovey J, Naganathan V, Sambrook P. Gender differences in relationships between body composition components, their distribution and bone mineral density: a cross-sectional opposite sex twin study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2005;16:1495–505. doi:10.1007/s00198-005-1841-4.
- [312] Bogl LH, Latvala A, Kaprio J, Sovijärvi O, Rissanen A, Pietiläinen KH. An investigation into the relationship between soft tissue body composition and bone

- mineral density in a young adult twin sample. *J Bone Miner Res* 2011;26:79–87. doi:10.1002/jbmr.192.
- [313] Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg* 2011;6:30.
- [314] Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2003;14 Suppl 3:S13-18. doi:10.1007/s00198-002-1345-4.
- [315] Karlamangla AS, Barrett-Connor E, Young J, Greendale GA. Hip fracture risk assessment using composite indices of femoral neck strength: the Rancho Bernardo study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2004;15:62–70. doi:10.1007/s00198-003-1513-1.
- [316] El Hage R, Theunynck D, Rocher E, Baddoura R. Geometric indices of hip bone strength in overweight and control elderly men. *J Med Liban* 2014;62:150–5.
- [317] Yu N, Liu Y-J, Pei Y, Zhang L, Lei S, Kothari NR, et al. Evaluation of Compressive Strength Index of the Femoral Neck in Caucasians and Chinese. *Calcif Tissue Int* 2010;87:324–32. doi:10.1007/s00223-010-9406-8.
- [318] Sardinha LB, Baptista F, Ekelund U. Objectively measured physical activity and bone strength in 9-year-old boys and girls. *Pediatrics* 2008;122:e728-736. doi:10.1542/peds.2007-2573.
- [319] Zhu K, Briffa K, Smith A, Mountain J, Briggs AM, Lye S, et al. Gender differences in the relationships between lean body mass, fat mass and peak bone mass in young adults. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2014;25:1563–70. doi:10.1007/s00198-014-2665-x.
- [320] Guimarães BR, Pimenta LD, Massini DA, dos Santos D, Siqueira LO da C, Simionato AR, et al. Muscle strength and regional lean body mass influence on mineral bone health in young male adults. *PLoS ONE* 2018;13. doi:10.1371/journal.pone.0191769.
- [321] Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Reference Values from NHANES. *PLoS ONE* 2009;4. doi:10.1371/journal.pone.0007038.
- [322] Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S, Cheetham T. Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E509-513. doi:10.1210/jc.2012-3592.
- [323] Louis O, Verlinde S, Thomas M, De Schepper J. Between-centre variability versus variability over time in DXA whole body measurements evaluated using a whole body phantom. *Eur J Radiol* 2006;58:431–4. doi:10.1016/j.ejrad.2006.01.012.
- [324] Saarelainen J, Hakulinen M, Rikkonen T, Kröger H, Tuppurainen M, Koivumaa-Honkanen H, et al. Cross-Calibration of GE Healthcare Lunar Prodigy and iDXA Dual-Energy X-Ray Densitometers for Bone Mineral Measurements. *J Osteoporos* 2016;2016:1424582. doi:10.1155/2016/1424582.
- [325] Diessel E, Fuerst T, Njeh CF, Tykavsky F, Cauley J, Dockrell M, et al. Evaluation of a new body composition phantom for quality control and cross-calibration of DXA devices. *J Appl Physiol* 2000;89:599–605.
- [326] Soriano J-MP, Ioannidou E, Wang J, Thornton JC, Horlick MN, Gallagher D, et al. Pencil-beam vs fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry comparisons across four systems: body composition and bone mineral. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom* 2004;7:281–9.
- [327] Paton NIJ, Macallan DC, Jebb SA, Pazianas M, Griffin GE. Dual-energy X-ray absorptiometry results differ between machines. *The Lancet* 1995;346:899–900.
- [328] Tothill P, Avenell A, Reid DM. Precision and accuracy of measurements of whole-

body bone mineral: comparisons between Hologic, Lunar and Norland dual-energy X-ray absorptiometers. *Br J Radiol* 1994;67:1210–7. doi:10.1259/0007-1285-67-804-1210.

[329] Glüer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 1995;5:262–70.

[330] Weir JP. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *J Strength Cond Res* 2005;19:231–40. doi:10.1519/15184.1.

[331] Albanese CV, Diessel E, Genant HK. Clinical applications of body composition measurements using DXA. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom* 2003;6:75–85.

[332] Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical Use of Bone Densitometry: Scientific Review. *JAMA* 2002;288:1889–97. doi:10.1001/jama.288.15.1889.

[333] Tothill P, Avenell A, Love J, Reid DM. Comparisons between Hologic, Lunar and Norland dual-energy X-ray absorptiometers and other techniques used for whole-body soft tissue measurements. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:781–94.

[334] Johansson AG, Forslund A, Sjödin A, Mallmin H, Hambraeus L, Ljunghall S. Determination of body composition--a comparison of dual-energy x-ray absorptiometry and hydrodensitometry. *Am J Clin Nutr* 1993;57:323–6. doi:10.1093/ajcn/57.3.323.

[335] Covey MK, Berry JK, Hacker ED. Regional Body Composition: Cross-calibration of DXA Scanners—QDR4500W and Discovery Wi. *Obesity* 2010;18:632–7. doi:10.1038/oby.2009.420.

[336] Covey MK, Smith DL, Berry JK, Hacker ED. Importance of cross-calibration when replacing DXA scanners: QDR4500W and Discovery Wi. *J Nurs Meas* 2008;16:155–70.

[337] Milliken LA, Going SB, Lohman TG. Effects of variations in regional composition on soft tissue measurements by dual-energy X-ray absorptiometry. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* 1996;20:677–82.

[338] Economos CD, Nelson ME, Fiatarone MA, Dallal GE, Heymsfield SB, Wang J, et al. A multicenter comparison of dual-energy X-ray absorptiometers: In vivo and in vitro measurements of bone mineral content and density. *J Bone Miner Res* 1996;11:275–285.

[339] Ellis KJ, Shypailo RJ. Bone mineral and body composition measurements: Cross-calibration of pencil-beam and fan-beam dual-energy X-ray absorptiometers. *J Bone Miner Res* 1998;13:1613–1618.

[340] Oldroyd B, Treadgold L, Hind K. Cross Calibration of the GE Prodigy and iDXA for the Measurement of Total and Regional Body Composition in Adults. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom* 2017. doi:10.1016/j.jocd.2017.05.009.

[341] Karasik D, Kiel DP. Evidence for pleiotropic factors in genetics of the musculoskeletal system. *Bone* 2010;46:1226–37. doi:10.1016/j.bone.2010.01.382.

[342] Perrini S, Laviola L, Carreira MC, Cignarelli A, Natalicchio A, Giorgino F. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J Endocrinol* 2010;205:201–10. doi:10.1677/JOE-09-0431.

[343] Tsuchida K. Targeting myostatin for therapies against muscle-wasting disorders. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2008;11:487–94.

[344] Elkasrawy MN, Hamrick MW. Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and bone structure. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010;10:56–63.

Liste des communications et prix

Article

« Relationships between muscle mass, strength and bone mineral density in young men »
SUTTER.T, TOUMI.H, PINTI.A, VALERY.A, EL HAGE.R, LESPESSAILLES.E

Soumis au journal *European Journal Of Sport Science*

Communications affichées

« Relationships between bone mineral density, muscle mass and strength in young men »
SUTTER.T, TOUMI.H, PINTI.A, VALERY.A, EL HAGE.R, LESPESSAILLES.E
World congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 22 au 25 Mars
2017 (Florence, Italy)

Abstract publié dans Osteoporosis International WCO-2017

Relationships between muscle mass, strength and bone mineral density in young men

Prix

- Lauréat d'une bourse de financement par la société Française de Rhumatologie
- Bourse jeune chercheur « Laboratoire Lilly »

Annexes



L'ostéoporose touche environ 4 millions de femmes en France et plus d'un million d'hommes. Une affection qui tend à devenir de plus en plus courante avec l'augmentation de la durée de vie. Un des enjeux de la prise en charge de cette pathologie, c'est son dépistage précoce

Vous êtes un homme jeune d'origine caucasienne âgé entre 20 et 30 ans et vous souhaitez participer à une étude de recherche clinique, qui permettra de mieux prendre en charge l'ostéoporose (fragilité osseuse) des hommes.

Qu'est ce que l'ostéoporose :

L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une faible densité osseuse et une détérioration générale du tissu osseux. Une perte osseuse accélérée est induite par un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuse. La fragilité de l'os entraîne des fractures qui sont la manifestation clinique principale de la maladie. Les trois fractures principales concernent le col du fémur, les vertèbres et le radius.

Cette pathologie représente un problème majeur de santé publique. Non seulement elle est extrêmement fréquente (une femme sur trois), mais elle est aussi en augmentation permanente en raison de l'accroissement de l'espérance de vie, donc du vieillissement des populations, et des mauvaises habitudes alimentaires en vigueur dans nos sociétés.



OS SAIN



OS OSTÉOPOROTIQUE

Développement de l'ostéoporose?

L'ostéoporose résulte essentiellement d'un déséquilibre du remodelage osseux : les cellules qui résorbent l'os (ostéoclastes) fonctionnent plus que celles qui le construisent (ostéoblastes).

L'ostéoporose peut aussi découler d'une mauvaise acquisition de la masse osseuse ou capital osseux, à l'adolescence. En effet le capital osseux s'acquiert lors de la puberté, vers 13-14 ans chez la fille, un peu plus tard chez le garçon. Cette acquisition de la masse osseuse se fait selon les proportions suivantes.

Enfin, avec le vieillissement, le tissu osseux perd de ses qualités mécaniques et ceci est souvent associé à la sarcopénie (diminution de la force musculaire). Ces deux facteurs expliquent l'augmentation de fréquence des fractures ostéoporotiques, inéluctable, avec l'âge et le risque de chute.

Quelles conséquences ?

L'ostéoporose va donc favoriser des fractures osseuses : toute fracture, hors fracture du crâne et des mains, survenant pour un faible traumatisme (chute de sa hauteur) doit être considérée comme une fracture par fragilité osseuse ou fracture ostéoporotique.

Les fractures les plus associées à l'ostéoporose sont :

Les fractures du poignet survenant vers la cinquantaine.

Les fractures (ou tassements) vertébrales survenant vers 70 ans.

Les fractures de la hanche ou du col fémoral survenant après 80 ans.

A noter que l'ostéoporose n'occasionne pas de douleurs en dehors des fractures et que les fractures favorisées par l'ostéoporose consolident normalement.

Qui concerne-t-elle ?

Dans les pays européens, 30 à 40 % des femmes et 7 à 10 % des hommes auront une fracture ostéoporotique. Il s'agit donc d'une maladie très fréquente.

Quand faut-il y penser ?

L'ostéoporose doit être évoquée devant toute fracture survenue pour une chute de sa hauteur, surtout si on est en âge d'avoir cette maladie. La fracture du poignet, chez la femme de la cinquantaine, en particulier, doit a priori être considérée comme une fracture ostéoporotique.

Toute douleur lombaire ou dorsale persistante, vers la soixantaine, doit faire effectuer des radiographies pour éliminer un tassement vertébral.

A la ménopause, toute femme doit s'interroger sur son statut osseux.

Toute perte de taille de plus de 4 cm doit faire évoquer un tassement vertébral passé inaperçu (30 ou 40 % d'entre eux sont peu douloureux) et doit motiver la prescription de radiographies.

Diagnostic de l'ostéoporose :

Le diagnostic des fractures se fait par la radiographie. Dans de rares cas, il est nécessaire de réaliser un scanner ou une IRM supplémentaire pour mieux préciser celles-ci.

Le diagnostic de l'ostéoporose avant la fracture repose sur l'**ostéodensitométrie**. Cet examen permet de mesurer la masse calcique ou densité minérale osseuse. Il s'agit d'une mesure fiable, reproductible, pratiquement non irradiante et peu onéreuse. C'est l'examen clé pour savoir s'il faut ou non vous traiter.



Pourquoi une étude sur l'ostéoporose masculine :

L'espérance de vie plus faible, l'absence d'équivalent de la ménopause et l'existence d'un pic élevé de masse osseuse sont trois facteurs qui expliquent la moindre incidence de l'ostéoporose masculine. Toutefois les données épidémiologiques font état d'une prévalence de 15 % chez les hommes âgés de plus de 50 ans. Fondé sur les analyses démographiques mondiales, le nombre de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez l'homme va augmenter de 400 000 par an en 2000 à 800 000 par an en 2025. De plus la mortalité consécutive aux principales fractures ostéoporotiques quand elles surviennent chez l'homme excède celle observée chez la femme.

But de l'étude :

Le but de l'étude est la réalisation d'une courbe de référence française sur la densité minérale osseuse masculine au travers de mesures densitométrique. L'ostéodensitométrie permet également de mesurer la composition corporelle (masse musculaire et masse grasse). Ces mesures vont nous permettre d'établir également une courbe de référence de la composition musculaire chez le sujet masculin.

Qui peut participer à l'étude ?

Toutes les personnes masculines caucasiennes entre 20 et 30 ans.

Déroulement de l'étude :

Votre participation nécessitera un passage d'une durée d'une heure environ au CHR d'Orléans (Point orange, niveau 2, 14 avenue de l'hôpital, 45067

ORLEANS Cedex 2).

La visite se déroulera de la façon suivante :

- Un examen clinique (mesure poids, taille, Tension artérielle...)
- Une évaluation de votre densité osseuse et de votre composition corporelle (masse grasse et masse musculaire) (durée de l'examen : 15 minutes)
- Une évaluation de votre force musculaire par un test de force de préhension de la main (durée de l'examen : 5 minutes)
- Une évaluation de votre niveau d'activité physique (durée de l'examen : 15 minutes)

Tous les examens sont gratuits et se dérouleront dans le service de densitométrie osseuse du CHR d'Orléans. Cette étude ne suscitera aucune dépense pour vous.

Pour participer à cette étude vous devez être affilié ou bénéficiaire d'un régime de la sécurité sociale.

Tous les examens sont au frais du centre de recherche de l'IPROS et du CHR d'Orléans. Cette étude ne suscitera aucune dépense pour vous. Pour participer à cette étude ***vous devez être affiliée ou bénéficiaire d'un régime de la sécurité sociale.***

Pour les personnes retenues dans l'étude, vous recevrez une rémunération de 40 euros, en compensation des examens réalisés

Important :

- Ces examens sont indolores, et n'exposent qu'à un taux d'irradiation faible
- Vous ne devez pas avoir participé à d'autres études dans les 48 heures précédentes
- Vous ne pouvez également pas participer simultanément à une autre recherche
- Vous ne pouvez également pas participer simultanément à une autre recherche
- Un médecin du CHR d'Orléans du service de rhumatologie, vous fournira toutes les explications nécessaires concernant cette recherche.
- L'étude a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

* Inscription et demande de renseignements : secrétariat du service d'ostéodensitométrie du CHR d'Orléans : 02.38.74.40.14

Autorisation du CPP de Tours et de l'ANSM pour notre étude



Comité de Protection des Personnes TOURS - Région Centre - Ouest 1

<http://cpp.med.univ-tours.fr>
CPP agréé FDA IRB n° IORG0008143 OMB : 0990-0279

Dr Philippe BERTRAND
Président ☎ 02-47-47-80-79
E-mail : bertrand@med.univ-tours.fr
Mme Bettina MALVOIR
Vice-Présidente
Mme Marie-Pierre ADAM
Secrétaire Générale
Mme Yola COLSAET
Secrétaire Générale

Secrétariat Administratif
Mme Gaëlle BENHARRAT
Tél. : 02-47-47-82-21
Fax : 02-47-47-84-39
E-Mail : cpp@med.univ-tours.fr

Madame Aurélie DESPUJOLS
Recherche Cliniques – Essais Cliniques
CHR d'ORLÉANS
Hôpital Porte Madeleine
1, rue Porte Madeleine
BP 2439
45032 ORLÉANS Cedex 1

Tours, le 02 mars 2016

Dossier CPP n° 2016-R2

Ref. étude : CHRO 2015-06

N° EudraCT/ID RCB : 2015-A01786-43

CH/ANSM (520)

Madame,

Le Comité de TOURS, dans sa séance du mardi 26 Janvier 2016, a étudié le protocole de recherche biomédicale intitulé :

◆ Courbe de référence sur la densité minérale osseuse chez l'homme : étude multicentrique Française.

Le Comité donne un Avis Favorable.

Respectueusement.

Le Président

Docteur Philippe BERTRAND

Bureau du Comité : Hôpital Bretonneau – CHRU TOURS
Groupement d'Imagerie Médicale – Bâtiment B1 A - 2, bd. Tonnellé - 37044 TOURS Cedex 9
Secrétariat : 02-47-47-82-21 Fax : 02-47-47-84-39 du mardi au vendredi de 08h30 à 16h30



AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE (ESSAI-HPS)

Nombre de pages : 1
(Incluant la page de garde)

Envoi par Télécopie

Date : 11 MARS 2016

Identifiants de l'essai clinique			
Titre : Courbe de référence sur la densité minérale osseuse chez l'homme: étude multicentrique Française - COURDO			
Promoteur	Centre Hospitalier Régional d'Orléans	Réf. CPP	ND
Réf. Promoteur	2015-06	N° ID RCB	2015-A01786-43
		Réf. ANSM	151604B-32
Expéditeur		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)	
ANSM / Direction Produit NEURHO / Equipe DOLORH		Direction de la recherche clinique, CHR d'Orléans	
Dossier suivi par : Jean-Marc Laurent-Vo		1 rue Porte Madeleine	
Tél : 33 (0) 1 55 87 38 66		45032 Orléans Cedex 1	
Fax : 33 (0) 1 55 87 33 09		Fax : 02 38 71 49 12	
Mel : jean-marc.laurent-vo@ansm.sante.fr			
CPP destinataire en copie		Fax : 02 47 47 84 39	
Ouest I			

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, R. 1123-32 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision. Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Cette autorisation est délivrée, considérant que les examens complémentaires mis en œuvre pour les besoins de la recherche doivent être effectués avec les mêmes mesures de sécurité que celles habituellement recommandées en pratique clinique. Il revient donc aux investigateurs et intervenants de se conformer aux usages en vigueur.

En outre, je vous rappelle notamment que pendant le déroulement de la recherche et pour ce qui concerne l'ANSM :

- toute modification substantielle du dossier initialement soumis doit faire l'objet d'une demande d'autorisation en vertu des articles L. 1123-9 et R. 1123-35 du code de la santé publique ;
- les effets indésirables graves inattendus ainsi que les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes doivent être déclarés en vertu des articles L. 1123-10 et R. 1123-46 du code de la santé publique.

Le directeur
Direction des médicaments en neurologie,
psychiatrie, analgésie, rhumatologie, pneumologie,
ORL, ophtalmologie, stupéfiants.

Philippe VELLA

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : aec@ansm.sante.fr. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'ANSM pour information : MSI/ Réf ANSM du dossier
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA/ Réf ANSM du dossier

Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction Produit NEURHO / Equipe DOLORH au : 33 (0) 1 55 87 33 09.

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier.

Merci.

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

Page 1 sur 1

Questionnaire de facteurs de risques de l'ostéoporose chez l'homme

QUESTIONNAIRE DE FACTEURS DE RISQUES DE L'OSTEOPOROSE CHEZ L'HOMME

Date de naissance : |_|_| | |_|_| | |_|_|_|_|

Sexe : masculin Ethnie (blanche, noire, jaune):

Taille à l'âge de 20 ans : |_|_|_|_| cm

Taille actuelle : |_|_|_|_| cm

Poids : |_|_|_|_| kg

Droitier(e) : |_|

Gaucher |_|

Traitements (0 pour non / 1 pour oui) : |_| ou ne sait pas |_| Si oui :

. **Hormones thyroïdiennes** (Levothyrox, L-Thyroxine, Cynomel, Euthyral....)

Date de début : |_|_|_|_|_|

Date de fin: |_|_|

|_|_|

Dose par jour : |_|_|_| µg

Agoniste de la LH-RH (traitement de la prostate) (Décapeptyl, Enantone, Androtardyl, Casodex,

Flutamide, Zoladex..)

Date de début : |_|_|_|_|_|

Date de fin: |_|_|

|_|_|

Dose par jour : |_|_|_| mg

Anti-convulsant (Dépakine, Valroate, Micropakine...)

Date de début : |_|_|_|_|_|

Date de fin: |_|_|

|_|_|

Dose par jour : |_|_|_| mg

Traitement pour l'Ostéoporose (0 pour non / 1 pour oui) : |_| ou ne sait pas |_|

Si oui :

Durée (mois)

Arrêt (mois)

. Biphosphonate (Didronel ou Fosamax ou Actonel) |_|_|_|_|

|_|_|_|

. Biphosphonate IV |_|_|_|_| |_|_|_|_|

. FORSTEO |_|_|_|_| |_|_|_|_|

. Calcium et Vitamine D |_|_|_|_| |_|_|_|_|

Antécédents paternel ou maternel de fracture de hanche : (0 pour non / 1 pour oui) |__| ou ne sait pas |__|

Si oui : Père : oui |__| ou non |__| à l'âge de : ans

Mère : oui |__| ou non |__| à l'âge de : ans

Antécédent personnel de fractures (0 pour non / 1 pour oui) :

|__| **ou ne sait pas**

|__| **Si oui :**

- due à un léger traumatisme (ex : chute de sa hauteur) oui |__| ou

non |__|

- due à un traumatisme important (ex : accident de voiture) oui |__| ou

non |__|

- survenue avant l'âge de 60 ans

oui |__| ou

non

|__|

- survenue après l'âge de 60ans

oui |__| ou

non

|__|

Col fémoral (hanche)

|__|

Date : |__| |__| |__| |__|

D ()

G ()

Poignet

|__|

Date : |__| |__| |__| |__|

D ()

G ()

Tassement vertébral

|__|

Date : |__| |__| |__| |__|

radios – compte-rendu

Autres fractures

|__|

Si oui, préciser avec dates :

.....

.....

Traitement Cortisonique + de 3 mois (0 pour non / 1 pour oui) : |__| ou ne sait pas

|__| **Si oui :**

. **Glucocorticoïdes** (Cortisone, Hydrocortisone, Prednisone, Prednisolone, Méthylprednisone, Triamcinolone,

Paraméthasone, Bétaméthasone, Dexaméthasone, Cortivazol),

Date de début : |__| |__| |__| |__|

Date de fin:

|__| |__|

|__| |__|

Dose par jour :

|__| |__| mg

Infiltration : nombre : date :

Inhalation : nombre : date :

Tabac (0 pour non / 1 pour oui) : |__| Si oui :

Age de début : |__| |__|

Arrêt (1 pour oui / 0 pour non) : |__|

si oui : âge

de l'arrêt : |__| |__|

Nombre actuel de cigarette par jour en moyenne : |__| |__|

Nombre de paquets par années : |__| |__|

Alcool (0 pour non / 1 pour oui) : | _ |

Si oui :

Nombre de verre de vin par semaine : | _ | _ |
semaine : | _ | _ |

Nombre d'apéritif par

Nombre de verre de liqueur par semaine : | _ | _ |
semaine :

Nombre de bière par

Maladie(s) et Interventions (Hypercorticisme, hyperthyroïdie, maladie hépatique, insuffisance rénale, insuffisance rénale, entéropathie.....), Si oui : (préciser avec l'année si possible)

.....
Traitements (photocopie des ordonnances en cours) :

Exercice physique :

.....
Questionnaire alimentaire = mg/jour

Consentement de participation à l'étude

Courbe de référence sur la densité minérale osseuse chez l'homme : étude multicentrique Française

Pour la Recherche Interventionnelle biomédicale hors produit de santé, en conformité avec le code de la santé publique, titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales.

Investigateur coordonnateur principal :

Dr. Eric LESPESSAILLES
CHR Orléans, IPROS

Promoteur:

CHR Orléans,

**1 rue Porte Madeleine,
45032 ORLEANS cedex 1**

La source, 14 avenue de l'hôpital
CS 86709
45067 ORLEANS CEDEX 2

Je soussigné (*nom, prénom*) certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Dr / qui m'a proposé de participer à une étude intitulée « Courbe de référence sur la densité minérale osseuse chez l'homme : étude multicentrique Française COURDO ». Cette étude se déroulera à l'IPROS (Institut de Prévention et de Recherche sur l'Ostéoporose) au CHR d'Orléans ainsi qu'au CHRU de Lyon et de Lille. Il s'agit de mesures physiques et d'examens d'imagerie non-invasifs, non-douloureux et peu irradiants.

Aucun risque n'est à prévoir.

J'ai reçu et j'ai bien compris les informations suivantes :

- Le but de l'étude est la réalisation d'une courbe de référence française sur la densité minérale osseuse masculine au travers de mesures densitométrique. Cette étude me sollicitera pour une durée d'une heure au maximum.

Afin d'éclairer ma décision, j'ai reçu une explication sur les objectifs et les modalités de cette recherche. J'ai compris ces informations et il m'a laissé le temps et le loisir de poser toutes les questions que je souhaitais.

J'atteste que je suis affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime, et que je ne participe pas à une autre étude. Une assurance a été souscrite auprès de la SHAM, par le promoteur de l'étude, le CHR Orléans.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes de *Tours OUEST I* le et l'autorisation de l'ANSM le et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

J'ai noté que les données recueillies lors de cette recherche demeuraient strictement confidentielles et ne pourraient être consultées que par l'équipe recherche et les autorités sanitaires et judiciaires habilités, comme indiqué dans la lettre d'information.

J'accepte le traitement informatisé des données nominatives qui me concernent en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et des lois subséquentes qui l'ont modifiée. J'ai noté que je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de cette loi en m'adressant auprès du Dr LESPESSAILLES ou du CHR Orléans ainsi qu'au CHRU de Lyon et de Lille. Les données qui me concernent resteront confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par :

- des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'organisateur : Dr LESPESSAILLES.
- éventuellement, un représentant des Autorités de Santé.

Si certaines questions ou problèmes surviennent à n'importe quel moment de l'étude, je pourrai contacter : le coordonnateur de l'étude dont les coordonnées figurent dans la lettre d'information.

Je connais la possibilité qui m'est réservée de participer ou de retirer mon consentement à tout moment quelle qu'en soit la raison, sans avoir à la justifier et sans aucun préjudice pour moi-même. J'en informerai alors au préalable le responsable de l'étude. Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités.

J'ACCEPTE DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRECISEES DANS CE DOCUMENT.

J'ai bien noté que les données qui me concernent demeureront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à l'étude, désignées par les organisateurs : le Docteur LESPESSAILLES, le doctorant Thibault SUTTER et éventuellement un représentant des autorités de santé.

J'ai bien noté que mes droits d'accès et de rectification pourront être exercés auprès du médecin de l'étude qui me communiquera les renseignements ainsi que toutes les informations nécessaires sur mon état de santé (Loi n° 2002-303 du 3 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé ; décret N° 2002-637 du 29 avril 2002 ; les articles 26, 34 et 40 de la loi N° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés).

En cas de publication des résultats dans une revue scientifique, mon identité ne sera pas révélée.

Je certifie qu'un exemplaire du formulaire d'information et de consentement éclairé et écrit m'a été remis.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche « *Courbe de référence sur la densité minérale osseuse chez l'homme: étude multicentrique Française* »

✍ *A remplir de la main du participant*

Le participant :
Nom / prénom en lettre capitale
Date :
Signature :

✍ *A remplir par l'investigateur*

L'investigateur :
Nom / prénom en lettre capitale
Date :
Signature :

*Document fait en 2 exemplaires :
Un exemplaire pour l'investigateur,
Un exemplaire pour le participant,*

Courbe de référence sur la densité minérale osseuse chez l'homme: étude multicentrique Française

PROMOTEUR : CHR d'ORLEANS. 1 rue Porte Madeleine, 45032 ORLEANS cedex 1
REFERENCE

INVESTIGATEUR COORDONATEUR PRINCIPAL : Dr Eric LESPESSAILLES
Scientifique associé : Thibault SUTTER, Doctorant

Monsieur,

Nous vous proposons de participer à un projet de recherche intitulé « Courbe de référence sur la densité minérale osseuse chez l'homme : étude multicentrique Française COURDO ». Prenez le temps de lire cette lettre avant de prendre une décision.

Un chercheur se chargera plus particulièrement de votre suivi dans le cadre de cette recherche.

La participation à cette étude est entièrement volontaire et ne vous occasionnera aucun frais. Si vous ne comprenez pas certaines informations, n'hésitez pas à demander des explications au coordonnateur de l'étude ou à votre expérimentateur.

Pourquoi cette recherche?

Notre objectif principal vise à établir des courbes de référence chez des volontaires masculins âgés de 20 à 30 ans à travers l'évaluation de la densité minérale osseuse du rachis, de la hanche. Une étude de la composition corporelle (masse grasse, masse maigre) est également prévue. La définition de l'ostéoporose telle qu'elle a été proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé n'est théoriquement pas validée dans la population masculine. La nécessité de créer une base de données sur la densité minérale osseuse masculine est reconnue mais cette dernière est contrainte par le coût élevé de ce genre d'étude et par les difficultés à obtenir un taux élevé de participants. A ce jour, les courbes de référence utilisées pour étudier l'ostéoporose chez les hommes dérivent de la courbe de référence américaine. L'espérance de vie plus faible, l'absence d'équivalent de la ménopause et l'existence d'un pic élevé de masse

osseuse sont trois facteurs qui expliquent la moindre incidence de l'ostéoporose masculine. Toutefois les données épidémiologiques font état d'une prévalence de 15 % chez les hommes âgés de plus de 50 ans. Fondé sur les analyses démographiques mondiales, le nombre de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez l'homme va augmenter de 400 000 par an en 2000 à 800 000 par an en 2025. Il a également été montré que la mortalité consécutive aux principales fractures ostéoporotiques quand elles surviennent chez l'homme excède celle observée chez la femme. Dans un contexte actuel de population vieillissante, où l'autonomie et la morbidité des séniors représentent un objectif de santé public majeur, l'évaluation précise de la DMO et de la masse musculaire permettrait d'optimiser la prise en charge thérapeutique et de détecter de façon précoce les populations à risque.

2. Déroulement de l'étude :

Dans chaque centre de recrutement (CHR d'Orléans, CHRU de Lyon et de Lille), votre participation nécessitera un passage d'une durée d'une heure maximum.

Déroulement de la visite : Dans chacun des trois centres de recrutement, une rencontre avec le médecin investigateur servira à vérifier si vous pouvez participer à l'étude. En cas d'inclusion dans l'étude et lorsque vous acceptez de participer à la recherche en signant le formulaire de consentement éclairé, le déroulement pratique de l'étude s'organisera de la façon suivante :

- Les investigateurs de chaque centre de recrutement recueilleront votre poids. Il sera mesuré en Kg sur une balance (SECA 709, Hamburg, Germany) et votre taille en cm sera mesurée en position debout au mm le plus proche par un stadiomètre mural de laboratoire (Holtain, Ltd, Cry-Myth, UK).

Puis chaque centre de recrutement procédera à plusieurs analyses:

- Mesures densitométriques de la hanche et du rachis lombaire à travers une méthode d'imagerie médicale appelée DEXA (Absorptiométrie bi-photonique à rayons X. La Durée de l'examen pour ces deux mesures est 10 minutes. Une mesure du corps entier sera également réalisée (évaluation masse grasse et masse maigre). Cette analyse dure 3 minutes.

- Evaluation de votre force musculaire à travers un test de force de préhension de la main. Vous aurez trois essais pour réaliser la meilleure performance. (durée de l'examen : 5 minutes)
- Evaluation de votre niveau d'activité physique. Le test le plus couramment utilisé est le SPPB (Short Physical Performance Battery). Ce test permet d'évaluer l'équilibre, la marche, la force et l'endurance. La réalisation du test d'activité physique dure 10 minutes.

Tous les examens sont au frais du CHR d'Orléans (promoteur de l'étude). Cette étude ne suscitera aucune dépense pour vous. Pour participer à cette étude vous devez être affilié ou bénéficiaire d'un régime de la sécurité sociale.

Quels sont les bénéfices attendus?

L'étude ne prévoit aucun bénéfice direct pour les volontaires sains, mais de nombreux bénéfices en terme de santé publique sont attendus tels que l'optimisation de la prise en charge thérapeutique et la détection des populations à risques de fracturer ultérieurement.

Quels sont les inconvénients possibles?

Ces examens sont indolores, non-invasifs et présentent un faible taux d'irradiation.

3. Participation à d'autres études :

Vous ne devez pas avoir participé dans les 48 heures précédant la recherche. Vous ne pouvez également pas participer simultanément à une autre recherche.

4. Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche.

Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche à laquelle le CHR d'Orléans, le CHRU de Lyon et le CHRU de Lille vous propose de participer, des données vous concernant (données sociodémographiques et données médicales) vont être recueillies. Ces données vont être enregistrées dans une base de données informatique pour permettre leur analyse. Les données enregistrées seront rendues anonymes, identifiées uniquement par un numéro de code et la première lettre de votre nom et de votre prénom. Cette base de données a fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification ((loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés).). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel et susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un chercheur de votre choix à l'ensemble de vos données. Ces droits s'exercent auprès du coordonnateur.

Les résultats de cette étude pourront faire l'objet de communications lors de congrès scientifiques et/ou être publiés dans une revue scientifique. Dans tous les cas l'anonymat sera préservé.

A la fin de l'étude, si vous le souhaitez, vous pourrez être informé des résultats globaux de la recherche en effectuant une demande écrite auprès du coordonnateur de l'étude.

Vous pouvez prendre tout le temps nécessaire pour décider de participer ou non à cette étude. Votre participation ne peut être que volontaire, aussi nous vous demandons, si vous y consentez, de signer le formulaire de consentement écrit conformément aux exigences légales. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Nous vous informons que vous serez inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévu à l'article L.1121-16 du code de la santé publique. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministre chargé de la santé l'exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier et la destruction de celles-ci au terme du délai prévu par la loi.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique (art L1121-1 à L1126-6 du code de la santé publique) :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de *TOURS OUEST 1* et l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le.....,
- le promoteur de cette recherche, le CHR d'ORLEANS, a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société SHAM.
- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux,

5. Rémunération des participants

Vous recevrez une rémunération de 40 euros, en compensation des contraintes subies

Titre en Français

Etude des relations Os/ muscle et projet de courbes de référence de la densité minérale osseuse et de la composition corporelle chez l'homme jeune: Etude multicentrique Française

Résumé en français

Notre objectif à court terme est d'établir des courbes de référence Française de la densité osseuse (DMO) et de la composition corporelle masculine une fois que nous aurons toutes les données issues de tous les centres. Nous avons donc réalisé deux études préliminaires dans le cadre de ce projet dont les objectifs sont les suivants :

A) Etudier les déterminants de la DMO corps entier mais aussi spécifiques de site osseux en lien avec les mesures de composition corporelle, de force musculaire et de l'activité physique chez l'homme jeune B) Cross-calibration in vitro des paramètres de densité osseuse et de composition corporelle mesurés par l'absorptiométrie bi-photonique à rayons X (DXA) afin d'établir les facteurs correctifs à appliquer in vivo dans le cadre de notre projet de courbe de référence chez l'homme jeune.

Grâce à la DXA, notre étude a confirmé que la masse maigre était le facteur le plus important associé aux paramètres de la DMO sur tous les sites osseux étudiés et que la masse grasse avait un impact négatif sur la DMO. Aucune association n'a été trouvée entre activité physique et DMO. La force de préhension était significativement mais modérément corrélée avec la DMO. Concernant la cross-calibration, les résultats ont montré que l'oscillation des résultats entre les différents DXA des centres est un sujet de préoccupation pour les études multicentriques et en particulier pour l'évaluation de la composition corporelle. La cross-calibration nous a permis de calculer les facteurs correctifs à appliquer sur les données issues des centres impliqués. Afin de limiter ces variations, il serait souhaitable de mettre au point un fantôme corps entier standard qui serait utilisé pour les études multicentriques.

Mots-clés

Densité Minérale Osseuse, Masse musculaire, Force Musculaire, DXA, Activité Physique

Titre en Anglais

Relationships between bone/muscle and project of reference curves of bone mineral density and body composition in young men: French multicenter study

Résumé en Anglais

Our short-term goal is to establish French reference curves of bone mineral density (BMD) and body composition once we have data from all centers. We have therefore carried out two preliminary studies for this project whose objectives are as follows: A) To study the determinants of whole body BMD but also bone site specific in relation to measurements of body composition, muscle strength and physical activity in young men B) Cross-calibration in vitro of bone mineral density and body composition parameters measured by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in order to establish in vivo the correction factors to be used in our baseline project in young men. Using DXA, our study confirmed that lean mass was the most important factor associated with BMD parameters at all bone sites and fat mass had a negative impact on BMD. Grip strength was significantly but moderately correlated with BMD at all sites. No association was found between physical activity and BMD. Regarding cross-calibration, the results showed that the oscillation of the results between the different DXA centers is a problem for multicenter studies and in particular for the evaluation of body composition. Cross-calibration allowed us to calculate the corrective factors to be applied to the data from the centers involved. In order to limit these variations, it would be desirable to develop a standard whole-body phantom that would be used for multicenter studies.

Mots-clés

Bone Mineral Density, Muscle Mass, Muscular Strength, DXA, Physical Activity

Discipline-Spécialité Doctorale

Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives – Filière Biologie et Santé

Intitulé et adresse de l'U.F.R et du laboratoire

UFR STAPS
2, allée du Château
BP 6237
45062 Orléans Cedex 2

Laboratoire IPROS
Institut de Prévention et de Recherche sur l'Ostéoporose
14 avenue de l'hôpital, CHR Orléans
45067 ORLEANS Cedex 2