



Ostéoporose chez l'homme

Rev Med Suisse 2013; 9: 1260-4

E. Biver
B. Uebelhart

Drs Emmanuel Biver
et Brigitte Uebelhart
Service des maladies osseuses
Département des spécialités
de médecine
HUG et Faculté de médecine
1211 Genève 14
emmanuel.biver@hcuge.ch
brigitte.uebelhart@hcuge.ch

Osteoporosis in men

One man out of 5 experiences an osteoporotic fracture in his remaining lifetime at 50 years. Many comorbidities are associated with osteoporosis and fracture risk in men, with numerous associated risk factors beyond a decrease in bone mineral density (BMD), and also taking into account the risk of falling. A prevalent fragility fracture, oral glucocorticoid therapy for at least 3 months, and androgen deprivation therapy for prostate cancer are the three most common situations of increased risk of osteoporosis in men. Bisphosphonates, denosumab and teriparatide increase BMD and change bone turnover markers in the same magnitude as in women. The first anti-fracture data in men were obtained with zoledronic acid and denosumab.

Un homme sur cinq présente une fracture ostéoporotique au cours de sa vie à partir de 50 ans. De nombreuses comorbidités sont associées à l'ostéoporose chez l'homme. De multiples facteurs influencent le risque de fracture, au-delà de la simple diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et du risque de chute. Un antécédent de fracture, un traitement prolongé par glucocorticoïdes ou un traitement antiandrogène lors de cancer de la prostate, sont les trois situations les plus fréquemment associées à l'ostéoporose. Les bisphosphonates, le dénosumab et le téraparatide augmentent la DMO et modifient les marqueurs du remodelage osseux dans les mêmes proportions que chez les femmes. L'acide zolédronique et le dénosumab sont les premiers traitements avec lesquels une diminution du risque de fracture a été démontrée chez l'homme.

INTRODUCTION

Considérée comme une problématique féminine, l'ostéoporose a longtemps été sous-estimée et sous-diagnostiquée chez l'homme. Pourtant, les progrès récents dans les domaines de son épidémiologie, de sa physiopathologie, et de sa prise en charge en font un problème important, en particulier face au vieillissement de la population masculine.

QUELLES SINGULARITÉS DANS L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTÉOPOROSE CHEZ L'HOMME ?

L'ostéoporose chez l'homme expose à un risque de fracture et constitue un problème de santé publique sous-diagnostiqué. Quatre à 6% des hommes après 50 ans ont une ostéoporose densitométrique, 20% environ présentent une fracture par fragilité osseuse au cours de leur vie à partir de 50 ans. Quarante pour cent des fractures ostéoporotiques surviennent chez les hommes. Deux pics d'incidence sont observés, l'un chez les hommes adultes jeunes correspondant à des fractures secondaires à des traumatismes sportifs ou professionnels, l'autre chez les hommes âgés, correspondant à des fractures par fragilité osseuse. Ces fractures ostéoporotiques augmentent comme chez les femmes avec l'âge mais surviennent en moyenne cinq à dix ans plus tard que chez elles. Cette incidence biphasique des fractures n'est pas observée chez les femmes, qui voient leur risque de fracture augmenter essentiellement avec l'âge, de manière exponentielle, en particulier après la ménopause. Les conséquences de ces fractures en termes de morbidité et de mortalité sont également plus importantes.¹ Une densité minérale osseuse (DMO) basse ou un antécédent de fracture ostéoporotique sont des indicateurs de mortalité plus marqués chez l'homme que chez la femme.² La mortalité après une fracture de hanche est deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes.³

Par rapport aux femmes, l'acquisition de la masse osseuse est un peu plus longue chez les hommes pour atteindre à l'âge adulte un pic de masse osseuse supérieur. Il n'y a pas chez l'homme d'équivalent de la ménopause, malgré un



déclin avec l'âge de la sécrétion des hormones sexuelles, et leur masse osseuse reste constamment supérieure à celle des femmes pour un âge donné. Les pièces osseuses des hommes sont aussi plus volumineuses que celles des femmes, et leur diamètre a tendance à augmenter par apposition périostée de manière plus importante avec l'âge (figure 1). Ces différences confèrent une plus grande résistance mécanique au squelette de l'homme.

L'ostéoporose primitive chez l'homme conduit comme chez la femme à une perte d'os trabéculaire qui semble plus précoce que la perte d'os cortical, avec une relative préservation du nombre de travées, mais davantage d'aminçissement de ces travées par réduction de la formation osseuse.¹ Cette perte osseuse survient essentiellement à partir de 50 ans, possiblement en lien avec le déclin relatif des hormones sexuelles. Chez l'homme comme chez la femme, l'œstradiol semble être l'hormone sexuelle influençant le plus le métabolisme osseux, l'imputabilité de la diminution des taux sériques de testostérone totale et libre sur l'ostéoporose et le risque de fracture étant discutée. Les hommes en bonne santé n'ont en effet pas de diminution significative de la testostérone avec l'âge. Bien que plusieurs études aient montré une diminution des taux de testostérone totale et libre parallèle à la diminution de la DMO avec l'âge, les données récentes tendent à souligner que, chez les hommes âgés, la DMO est davantage corrélée au taux sérique d'œstradiol biodisponible plutôt que de n'im-

porte quel autre androgène. La source majeure d'œstradiol chez l'homme est l'aromatase de la testostérone et les mécanismes de régulation de l'aromatase sont probablement une piste intéressante à étudier pour des approches à la fois physiopathologiques et thérapeutiques de l'ostéoporose masculine.

ÉVALUATION DU RISQUE DE FRACTURE CHEZ L'HOMME

L'incidence des fractures augmente de manière exponentielle avec l'âge et la plupart résultent de chutes. L'évaluation du risque de fracture prend donc en compte à la fois les facteurs de risque de DMO basse et ceux de chute (tableau 1). L'âge élevé, les antécédents de fracture et la DMO abaissée participent de manière substantielle à l'augmentation du risque de fracture. L'excès d'alcool et le tabagisme chronique représentent de loin les facteurs de risque les plus fréquemment rencontrés en cas d'ostéoporose chez l'homme.

L'âge est l'un des principaux déterminants du risque de fracture chez l'homme, tant au niveau des fractures vertébrales que périphériques. L'association entre DMO et risque de fracture est moins évidente, un certain nombre de fractures ostéoporotiques survenant chez des hommes avec DMO normale ou ostéopénique. Concernant l'association entre fractures prévalentes et risque de fracture, un antécédent de fracture vertébrale ou périphérique par fragilité osseuse augmente de manière marquée l'incidence des fractures ostéoporotiques chez l'homme (RR de 3,47 chez l'homme versus 1,95 chez la femme).⁴ Les facteurs de risque de fractures associées à une masse osseuse basse chez les hommes ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses: l'âge, un indice de masse corporelle bas, un tabagisme actif, un excès d'alcool, une corticothérapie prolongée, des antécédents de fracture, de chute, d'hypogonadisme, d'accident vasculaire cérébral et de diabète, une sédentarité, et les traitements antiandrogéniques sont significativement associés à ces fractures par fragilité osseuse.^{5,6} L'amplitude de ces associations reste cependant faible. Dans des cohortes d'hommes plus âgés (MrOs), des facteurs de risque d'ordre gérontologique ont été identifiés: dépression et antidépresseurs tricycliques, incapacité à réaliser un demi-tour.⁷

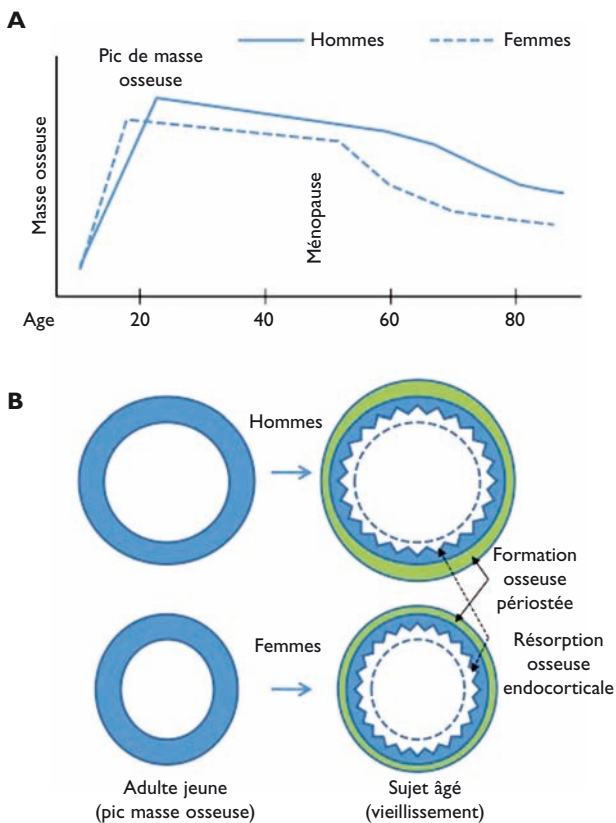


Figure 1. Evolution différentielle de la masse osseuse (A) et du diamètre osseux transversal (B) avec l'âge chez les hommes et les femmes

Tableau 1. Principaux facteurs de risque de fracture chez l'homme

- Age élevé
- Antécédents de fracture, en particulier hanche, poignet et vertèbre
- Antécédent familial au premier degré de fracture de hanche
- Densité minérale osseuse abaissée (colonne ou hanche)
- Indice de masse corporelle bas ($\leq 19 \text{ kg/m}^2$)
- Tabagisme actif
- Excès d'alcool (≥ 3 unités/jour)
- Corticothérapie prolongée ($> 5 \text{ mg}$ équivalent prednisone/jour pendant ≥ 3 mois)
- Chute dans l'année précédente
- Causes secondaires d'ostéoporose: hypogonadisme, sédentarité, maladies inflammatoires digestives, polyarthrite rhumatoïde, diabète de type 1, hyperthyroïdie, BPCO, status postgreffe
- Accident vasculaire cérébral
- Traitements antiandrogéniques, antidépresseurs, diurétiques de l'anse, inhibiteurs de la pompe à protons



Parmi ces facteurs de risque, le risque de fracture est multiplié par cinq entre les patients sans et avec au moins trois facteurs de risque. En combinant ces facteurs avec la DMO, le risque est multiplié par quinze entre les patients sans facteur de risque avec DMO dans le plus haut tertile et ceux avec au moins trois facteurs de risque et une DMO dans le tertile le plus bas. L'algorithme FRAX, applicable aux hommes, permet d'évaluer le risque de fractures ostéoporotiques majeures ou de hanche à dix ans. Enfin, de nombreux médicaments ont été associés à une augmentation du risque de fracture, en particulier les antalgiques opioïdes et apparentés, les diurétiques de l'anse, les antidépresseurs et les inhibiteurs de la pompe à protons. L'augmentation du risque de chute par ces thérapeutiques est à l'évidence un facteur confondant.

DIAGNOSTIC POSITIF DE L'OSTÉOPOROSE CHEZ L'HOMME

Trois catégories d'hommes sont à risques particuliers de fracture, et doivent bénéficier d'une évaluation et d'un traitement de l'ostéoporose :

- les hommes ayant déjà présenté une fracture par fragilité osseuse ;
- les hommes sous traitements glucocorticoïdes pendant plus de trois mois ;
- les hommes sous un traitement antiandrogène pour cancer de la prostate.

Le diagnostic positif est basé sur la mesure de la DMO par DXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*) sur deux sites, la hanche et le rachis. Les valeurs de DMO peuvent être surestimées par les remaniements dégénératifs, le col fémoral sert ainsi de site de référence. La mesure au poignet présente un intérêt en cas de remaniement dégénératif important ou chez les patients présentant une hyperparathyroïdie, une hyperthyroïdie ou un cancer de la prostate sous antiandrogènes. L'ostéoporose est définie par l'OMS comme une DMO inférieure ou égale à -2,5 déviations standards en dessous de la normale des sujets jeunes exprimés en T-score. Cette définition a été développée pour les femmes caucasiennes mais est utilisée également chez l'homme, à condition de prendre pour référence la population jeune masculine.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DE L'OSTÉOPOROSE CHEZ L'HOMME

L'ostéoporose chez l'homme est plus fréquemment d'origine secondaire que chez la femme, dont il convient de rechercher de manière systématique les causes (**tableau 2**). Les plus communes sont les traitements par glucocorticoïdes, l'alcool et les différentes formes d'hypogonadisme.

La cause la plus fréquente d'hypogonadisme est l'hypogonadisme associé aux traitements antiandrogènes des cancers de la prostate. Viennent ensuite les causes organiques et les hypogonadismes fonctionnels (**tableau 2**). Il faut par ailleurs souligner que l'hypogonadisme participe à la diminution de la masse et de la force musculaires, appelée sarcopénie, contribuant à l'augmentation du risque de chute et de fracture. Ceci souligne l'intrication de plusieurs causes

Tableau 2. Principales causes d'ostéoporose secondaire chez l'homme

- Glucocorticoïdes
- Consommation excessive d'alcool
- Hypogonadismes : antiandrogènes lors de cancers de la prostate, causes organiques (tumeurs hypophysaires ou anomalies testiculaires primitives), hypogonadisme fonctionnel associé à la consommation excessive d'alcool ou induit par les analgésiques opiacés, au diabète ou à l'obésité
- Hypercalciuries
- Causes endocriniennes : hyperparathyroïdie primitive, hyperthyroïdie, syndrome de Cushing, prolactinome
- Troubles gastro-intestinaux : maladie cœliaque, maladies inflammatoires du tube digestif, insuffisance exocrine pancréatique, chirurgie des ulcères et bariatrique
- Infection par le VIH en elle-même et les traitements antirétroviraux associés
- Maladies inflammatoires chroniques : BPCO et asthme, rhumatismes inflammatoires chroniques
- Hémochromatose
- Mastocytose
- Myélome multiple
- Traitements immunosuppresseurs chez les patients transplantés
- Thalassémies

d'ostéoporose participant à la diminution de la masse osseuse et à l'augmentation du risque de fracture. D'autres causes secondaires méritent d'être recherchées, la liste n'étant pas exhaustive et ceci souligne l'importance de l'anamnèse médicale et de l'examen clinique pour rechercher des signes évocateurs de l'une ou de l'autre de ces causes.

QUELS EXAMENS DE LABORATOIRE SONT À RÉALISER DEVANT UNE OSTÉOPOROSE MASCULINE ?

L'apport des examens de laboratoire est relativement modeste et doit inclure certains dosages de base systématiques et d'autres guidés selon les points d'appel cliniques ou anamnétiques pour rechercher des causes secondaires d'ostéoporose (**tableau 3**). La numération globulaire, l'électrophorèse des protéines sériques, la calcémie, la phosphatémie, la créatininémie, l'albumine, la 25-hydroxyvitamine D, la calciurie et la créatininurie de 24 heures, sont les examens réalisés en première intention. Si le patient a des signes cliniques évocateurs d'hypogonadisme, les dosages de la testostérone, de la SHBG (sex hormone-binding globulin), LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculo-stimulante) doivent être envisagés. Chez les hommes âgés avec ostéoporose et fracture par fragilité, la recherche d'un hypogonadisme biologique n'a pas d'intérêt en l'absence de supplémentation en testostérone envisagée. Le dosage de la PTH (hormone parathyroïdienne) est réalisé en première ou seconde intention, dans l'exploration des hypercalcémies ou hypocalcémies et peut permettre de révéler des hyperparathyroïdies normocalcémiques.⁸

TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE CHEZ L'HOMME

Au-delà du traitement des causes secondaires d'ostéoporose, un traitement spécifique individualisé doit être envisagé devant un risque de fracture caractérisé. Après



Tableau 3. Examens biologiques pour l'exploration d'une ostéoporose chez l'homme

SHBG: sex hormone-binding globulin; LH: hormone lutéinisante; FSH: hormone folliculo-stimulante; PTH: hormone parathyroïdienne; TSH: thyrostimuline.

Examens de première intention	Numération globulaire, électrophorèse des protéines sériques, calcémie, phosphatémie, créatininémie, albumine, 25-hydroxyvitamine D, calciurie et créatininurie de 24 heures	
Examens de seconde intention en cas de suspicion d'ostéoporose secondaire	Hypogonadisme	Testostérone totale, SHBG, LH, FSH, œstradiol, parfois prolactine
	Hyperthyroïdie	TSH, FT4 (thyroxine libre)
	Syndrome de Cushing	Cortisol libre urinaire de 24 heures, test de freinage à la dexaméthasone
	Hyperparathyroïdie	PTH
	Maladie cœliaque	Anticorps antitranglutaminase et antiendomysium
	Hémochromatose	Ferritine, coefficient de saturation de la sidérophiline
	Myélome multiple	Immuno-électrophorèse des protéines sériques et urinaires
	Mastocytose	Tryptase sérique

Tableau 4. Traitements validés de l'ostéoporose chez l'homme en Suisse

		Posologies et voies d'administration	Indications chez l'homme	Indications dans l'ostéoporose cortisonique
Bisphosphonates	Alendronate	10 mg/jour ou 70 mg/semaine PO	Traitement de l'ostéoporose	Traitement et prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes
	Risédrionate	35 mg/semaine PO	Traitement de l'ostéoporose	Traitement et prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes
	Acide zolédronique	5 mg/an IV	Traitement de l'ostéoporose; prévention des fractures cliniques après fracture du col du fémur	Traitement et prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes
Parathormone	Tériparatide	20 µg/jour pendant 18 mois SC	Traitement de l'ostéoporose primaire ou hypogonadique avec risque augmenté de fracture	Traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes chez les adultes présentant un risque accru de fracture
Anticorps anti-RANKL	Dénosumab	60 mg tous les 6 mois SC	Traitement d'accompagnement, en cas d'augmentation du risque fracturaire, chez les hommes atteints de cancer de la prostate sous traitement hormono-ablatif	Non

enquête étiologique exhaustive (clinique et biologique), des mesures générales doivent être envisagées, notamment l'optimisation des apports en calcium, le traitement de l'insuffisance vitaminique D, la lutte contre l'insuffisance musculaire, la prévention des chutes, l'arrêt du tabac et de l'alcool et la correction des facteurs de risque modifiables.⁹

Les traitements antiostéoporotiques validés en Suisse pour l'indication «ostéoporose de l'homme» sont l'alendronate, le risédronate, l'acide zolédronique, le tériparatide, et le dénosumab chez les hommes sous traitement hormono-ablatif pour un cancer de la prostate (tableau 4). Les bisphosphonates et le tériparatide ont été validés dans l'indication «ostéoporose de l'homme» sur la base d'études de *bridging*, c'est-à-dire montrant une augmentation de la DMO et une modification des marqueurs du remodelage osseux similaires à celles observées dans les études ayant démontré chez les femmes une diminution du risque de fracture.⁹ Deux études récentes apportent des données en termes de réduction du risque de fracture chez l'homme:

- la première chez les hommes sous antiandrogènes pour cancer de la prostate: le dénosumab augmente la DMO et

diminue les fractures vertébrales morphométriques à deux ans dans cette population.¹⁰ Cette étude est à l'origine de l'indication du dénosumab dans le cadre précis de la prévention du risque de fracture chez l'homme sous traitement hormono-ablatif pour cancer de la prostate.

- La plus récente dans une large population masculine suffisante pour avoir comme objectif primaire le risque de fracture, dans laquelle l'acide zolédronique, comparé au placebo sur deux ans chez 1200 hommes environ, réduit de 67% le risque de fractures vertébrales morphométriques, ordre de grandeur comparable à celui observé chez la femme.¹¹

Par ailleurs, après fracture de hanche, l'acide zolédronique diminue le risque de fractures vertébrales cliniques et périphériques chez les femmes et les hommes, donnée sur laquelle repose l'indication de l'acide zolédronique pour la prévention des fractures cliniques après fracture du col du fémur.¹²

Concernant la question du traitement d'un hypogonadisme associé, il a été montré que la supplémentation en testostérone augmente la DMO, sans donnée sur le risque de fracture et avec une augmentation du risque cardiovas-



culaire. Cependant, les études ayant testé l'alendronate, l'acide zolédronique et le téraparatide incluent des hommes avec hypogonadisme, qui ont répondu de manière similaire aux hommes eugonadiques. Ainsi, les traitements spécifiques de l'ostéoporose restent indiqués en première intention chez les hommes avec hypogonadisme et la supplémentation en testostérone limitée uniquement chez les hommes avec un hypogonadisme symptomatique.¹³ Concernant les SERM (*selective estrogen receptor modulators*), il est intéressant de noter que le raloxifène diminue le remodelage osseux chez les hommes uniquement avec des taux sériques de testostérone ou d'œstrogènes bas.¹⁴ Chez des patients sous traitement hormono-ablatif traités pour un cancer de la prostate, il a récemment été montré que le SERM torémifène diminue le risque de fractures vertébrales à deux ans.¹⁵

CONCLUSION

Les hommes ont une masse osseuse plus importante que les femmes et une morphologie osseuse plus favorable pour résister aux contraintes mécaniques. Pourtant, les

fractures ostéoporotiques concernent un homme sur cinq après 50 ans, avec une mortalité importante. Les causes secondaires d'ostéoporose sont plus fréquentes chez les hommes et doivent être recherchées. Des traitements antiostéoporotiques sont validés, avec des données sur la diminution du risque de fracture établies pour certains d'entre eux. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > Penser à l'ostéoporose même chez l'homme
- > Rechercher systématiquement les facteurs de risque et les causes secondaires d'ostéoporose
- > Les traitements antiostéoporotiques sont aussi efficaces chez les hommes que chez les femmes

Bibliographie

- 1 ** Kaufman JM, Reginster JY, Boonen S, et al. Treatment of osteoporosis in men. *Bone* 2013;53:134-44.
- 2 Johansson H, Oden A, Kanis J, et al. Low bone mineral density is associated with increased mortality in elderly men: MrOS Sweden. *Osteoporos Int* 2010;22:1411-8.
- 3 Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, et al. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporos Int* 2002;13:731-7.
- 4 Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007;297:387-94.
- 5 Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, et al. Screening for osteoporosis in men: A systematic review for an American College of Physicians guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:685-701.
- 6 * Drake MT, Murad MH, Mauck KF, et al. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1861-70.
- 7 Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Predictors of non-spine fracture in elderly men: The MrOS study. *J Bone Miner Res* 2007;22:211-9.
- 8 Adler RA. Laboratory testing for secondary osteoporosis evaluation. *Clin Biochem* 2013;45:894-900.
- 9 Biver E, Borg S, Chopin F, et al. Male osteoporosis: Who should be treated and how? *Joint Bone Spine* 2011;78(Suppl. 2):S202-7.
- 10 Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55.
- 11 * Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012;367:1714-23.
- 12 Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
- 13 * Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1802-22.
- 14 Uebelhart B, Herrmann F, Pavo I, Draper MW, Rizzoli R. Raloxifene treatment is associated with increased serum estradiol and decreased bone remodeling in healthy middle-aged men with low sex hormone levels. *J Bone Miner Res* 2004;19:1518-24.
- 15 Smith MR, Morton RA, Barnette KG, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2013;189(Suppl. 1):S45-50.

* à lire

** à lire absolument