



# Rôle de l'urologue dans le dépistage des maladies osseuses

Rev Med Suisse 2010; 6: 2340-5

M. Valerio  
O. Lamy  
D. A. Paduch  
P. Jichlinski  
L. Vaucher

## Role of the urologist in the screening of bone diseases

During their lifetime, 20% of men will suffer from a fracture secondary to osteoporosis, and morbidity and mortality of a hip fracture in men are more severe than in women. Despite these facts, there are only few studies on osteoporosis in men. Hypogonadism is a known risk factor for bone mineral density decrease. Hypogonadism can be found in patients diagnosed with prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy, but can also be discovered in patients with male infertility or erectile dysfunction. Urologists have central role in men's health aftercare, and therefore have key role in the screening and in the multidisciplinary treatment of osteoporosis and osteopenia.

Environ 20% des hommes vont souffrir d'une fracture secondaire à l'ostéoporose durant leur vie, et la morbidité et la mortalité dues à une fracture de hanche chez l'homme sont plus importantes que chez la femme. Malgré ces faits, ces pathologies sont nettement moins étudiées que chez la femme. L'hypogonadisme est un des facteurs de risque principaux de diminution de la densité osseuse. Cette pathologie est retrouvée chez les patients atteints d'un cancer de la prostate soumis à un traitement de déprivation en androgènes, mais est également retrouvée chez certains patients souffrant d'infertilité masculine ou de dysfonction érectile. L'urologue, de par sa position privilégiée dans la prise en charge de la santé masculine, est un maillon essentiel dans le dépistage et la prise en charge multidisciplinaire de l'ostéoporose et de l'ostéopénie.

## INTRODUCTION

En Suisse, à partir de l'âge de 50 ans, un homme sur cinq et une femme sur deux vont présenter une fracture sur ostéoporose (OP).<sup>1</sup> La majorité des patients souffrant de ces fractures étant des femmes d'âge mûr, c'est tout naturellement sur cette population que se sont focalisées les études sur le dépistage, le diagnostic et le traitement de l'OP et de l'ostéopénie. Ces pathologies ont été nettement moins étudiées chez le sujet masculin, et il existe en particulier très peu d'études sur leur prévalence chez les hommes de moins de 50 ans. Alors que le dépistage est fréquemment effectué chez la femme, la plupart des hommes ne sont investigués que lorsqu'une complication secondaire à l'OP est déjà survenue. De récentes études ont par ailleurs démontré que la cause primaire d'OP peut être identifiée chez 60% des hommes, contre un pourcentage beaucoup plus faible chez la femme.<sup>2</sup>

Bien que l'hypogonadisme (HG) soit reconnu comme la cause secondaire la plus fréquente d'ostéoporose chez l'homme,<sup>3</sup> un dépistage par mesure de la densité minérale osseuse (DMO) chez les patients souffrant de cette affection n'est que rarement effectué. L'urologue, en tant que spécialiste de référence dans l'investigation des patients souffrant de dysfonction érectile ou d'infertilité masculine, deux pathologies fréquemment associées à une baisse de la testostérone sérique, a une position privilégiée dans l'identification précoce des patients à risque d'OP et d'ostéopénie. Les urologues traitent également par déprivation androgénique (ADT, *Androgen deprivation therapy*) des patients atteints d'un carcinome de la prostate avancé, traitement augmentant de manière significative le risque des fractures ostéoporotiques.<sup>4</sup>

Tous ces aspects médicaux et socio-économiques supportent le dépistage précoce de l'OP chez les hommes, et confirment le rôle de l'urologue dans ce problème de santé publique.

## ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'OSTÉOPOROSE CHEZ L'HOMME

La prévalence de l'OP est d'environ 5% chez les hommes à 50 ans. La survenue de fractures ostéoporotiques chez l'homme intervient généralement dix ans après



la femme, et l'incidence des fractures chez les hommes augmente rapidement après l'âge de 75 ans. Environ 20% des hommes vont souffrir d'une fracture secondaire à l'OP durant leur vie, et la prévalence est amenée à augmenter avec l'allongement de l'espérance de vie.<sup>5</sup> De plus, la mortalité et la morbidité liées à une fracture de la hanche sont plus importantes chez les hommes que chez les femmes; la mortalité à cinq ans est de 55 et de 31% respectivement.<sup>6</sup>

## PHYSIOLOGIE DE L'OS

L'os assure la structure et la robustesse nécessaires à l'organisme pour la mobilité et le soutien structurel. De plus, il est le plus grand réservoir de calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), de phosphate, de magnésium et d'autres ions de l'organisme. L'os subit un remodelage constant grâce à un processus dynamique de résorption et de formation assuré par les ostéoblastes et les ostéoclastes. La régulation de ce processus complexe dépend d'hormones comme la GH (*Growth hormone*), la PTH (hormone parathyroïdienne) et les stéroïdes sexuels, de la stimulation mécanique induite par l'exercice physique ainsi que de la régulation locale par des cytokines.<sup>7</sup>

L'os est divisé en trois compartiments différents: cellulaire, extracellulaire et minéral. Le compartiment cellulaire est formé par les ostéoblastes, les ostéoclastes, les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques. Le collagène de type I et la matrice osseuse protéique (albumine, ostéopontine, fibronectine) constituent le compartiment extracellulaire nécessaire à la communication intercellulaire. Un équilibre adéquat entre la composante cellulaire et la composante minérale (calcium et phosphate) est une condition préalable pour la fonction métabolique et mécanique de l'os. Pour cette raison, une concentration extracellulaire normale en calcium est maintenue dans des limites étroites par une régulation rigoureuse sous dépendance de trois organes, l'intestin, le rein et l'os, et trois hormones, la PTH, la vitamine D et la calcitonine. Seuls 20% du  $\text{Ca}^{2+}$  ingéré par voie orale sont absorbés dans la partie proximale de l'intestin grêle, sous contrôle de la vitamine D. La plupart du  $\text{Ca}^{2+}$  est absorbé au niveau des tubules proximaux du rein de manière passive tandis que la réabsorption dans les tubules distaux est sous contrôle de la PTH et de la vitamine D. Le phosphate est absorbé passivement par l'intestin et est également réabsorbé au niveau des tubules proximaux. Sa concentration sanguine est contrôlée par la vitamine D, la glycémie et l'insuline.

Les hommes et les femmes atteignent leur pic de DMO vers l'âge de vingt ans. Sa valeur dépend de facteurs génétiques, de l'apport calorique et de  $\text{Ca}^{2+}$ , mais surtout d'un profil hormonal normal durant l'enfance et l'adolescence. Les patients souffrant d'HG ou ayant eu un apport insuffisant de  $\text{Ca}^{2+}$  pendant leur croissance auront un pic de DMO inférieur à leurs pairs. A partir de 50 ans, la baisse physiologique de la DMO est estimée d'environ 1% par an. Les patients dont le pic de DMO est plus bas ou ayant d'autres facteurs de risque pour l'OP sont à risque d'une diminution plus rapide de la DMO. De même, les patients présentant un HG à l'âge adulte auront une baisse annuelle accélérée de la DMO.

## DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE ET HORMONES SEXUELLES STÉROÏDIENNES

L'incidence élevée d'OP chez les femmes après la ménopause et chez les hommes après orchidectomie met en évidence le rôle fondamental des hormones sexuelles stéroïdiennes dans la structure et dans le métabolisme de l'os. L'implication et le mécanisme moléculaire précis de ces hormones dans la détermination de la DMO sont néanmoins encore débattus. Bien que les hommes aient un volume osseux total supérieur à celui des femmes, la DMO peut parfois être similaire dans les deux sexes, mais avec un risque fracturaire plus faible pour les hommes au vu des propriétés mécaniques différentes.

L'estradiol inhibe la résorption de l'os par les ostéoclastes. Chez l'homme et la plupart des animaux, les estrogènes sont dérivés des androgènes par l'action de l'aromatase tissulaire CYP19. Un taux normal de testostérone est donc la condition préalable à une production normale d'estradiol. Les altérations de la stéroïdogenèse, de l'aromatase ou des mutations sur les récepteurs aux estrogènes sont des causes reconnues de diminution des taux d'estradiol et donc d'OP précoce. De plus, des facteurs modulateurs de l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes, comme TGF- $\beta$ , IGF et l'interleukine-6, sont sous contrôle androgénique.

## FACTEURS DE RISQUE POUR L'OSTÉOPOROSE

L'âge et l'anamnèse familiale d'OP ont souvent été considérés comme les facteurs de risque principaux. L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes, le tabagisme et l'abus d'alcool sont également des causes reconnues de diminution de la DMO. Néanmoins, des études épidémiologiques récentes, renforcées par les résultats issus d'expérimentation animale, ont démontré que la diminution de la testostérone sérique est la cause secondaire principale d'OP (figure 1). Des dysrégulations de l'absorption intestinale et

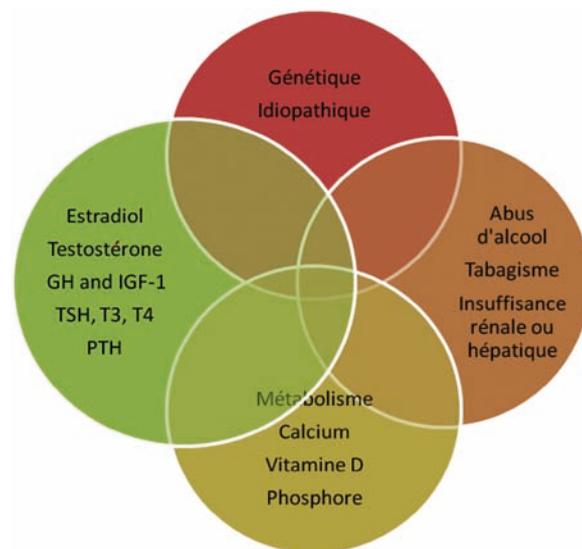


Figure 1. Facteurs influençant l'homéostasie du calcium



de l'action rénale sur l'homéostasie du  $\text{Ca}^{2+}$  peuvent aussi jouer un rôle dans la pathogenèse de l'OP. Une hypercalciurie idiopathique est une cause classique d'OP. Sa prévalence a été retrouvée chez 15% des patients ostéoporotiques dans une série.<sup>5</sup> Certains médicaments, comme les anticonvulsivants, augmentent le métabolisme de la vitamine D et diminuent l'absorption intestinale de  $\text{Ca}^{2+}$ . Le **tableau 1** résume les principales causes secondaires d'OP. Comme mentionné précédemment, les patients atteints d'un cancer de la prostate sont à risque élevé d'ostéoporose, en raison du traitement par déprivation androgénique. Cette dernière peut être continue (castration chirurgicale par orchidectomie bilatérale) ou intermittente (injections itératives d'analogues du GnRH). La déprivation continue est clairement associée à un risque fracturaire majeur. Une étude a d'autre part démontré que plus de 70% des patients avec un carcinome prostatique non traités par ADT présentaient une OP ou une ostéopénie.<sup>4</sup>

**Tableau 1. Facteurs de risque pour l'ostéoporose**

**Risques élevés**

- Fracture à basse énergie
- Densité minérale osseuse abaissée
- Traitement par glucocorticoïdes
- Hypogonadisme
- Hyperparathyroïdisme
- Déprivation androgénique

**Risques modérés**

- Abus d'alcool
- Tabagisme actif
- Anamnèse familiale d'ostéoporose
- Myélome multiple, lymphome
- Arthrite rhumatoïde
- Hyperthyroïdisme
- Age
- Médicaments (anticonvulsivants, héparine, excès de thyroxine, etc.)

**Risques faibles**

- Résection gastrique et by-pass gastrique
- Hypercalciurie idiopathique
- Insuffisance rénale chronique
- IMC (index de masse corporelle) diminué

de fracture à basse énergie, avec HG ou sous traitement stéroïdien.

La mesure de la DMO est une valeur absolue qui peut être utilisée pour le diagnostic et pour le suivi clinique et thérapeutique. La méthode la plus fréquemment utilisée pour mesurer la DMO est l'absorptiométrie biphotonique (DXA). La DXA mesure la densité de minéralisation osseuse par unité de surface au niveau de L2-L4 et au niveau du fémur proximal, et compare les résultats à ceux d'une population normalisée pour l'âge, la race et le sexe. Le T-score mesure la déviation de la DMO du patient par rapport au pic de la DMO normalisée, et est un bon indice du risque de fracture. Le Z-score mesure la déviation de la DMO du patient par rapport à la DMO d'une population de référence normalisée au même âge, et est un indicateur pour une autre cause que l'âge d'une DMO basse. Ces scores sont largement utilisés en clinique. L'OMS définit l'ostéopénie comme un T-score inférieur à une déviation standard (DS) et l'OP à partir de valeurs inférieures à -2,5 DS. Chez les patients de moins de vingt ans, il faut utiliser le Z-score, le pic de masse osseuse n'étant pas atteint. Ces valeurs de référence ont été établies dans une population féminine. Cependant, aussi bien chez la femme que chez l'homme, ce n'est pas le T-score seul qui pose l'indication au traitement, mais le risque fracturaire associant des facteurs de risque clinique et la DMO.<sup>9</sup>

**BILAN SANGUIN**

Ce bilan sanguin complet chez les patients à risque d'OP est présenté dans le **tableau 2**. La mesure de la phosphatase alcaline osseuse, qui est élevée dans certaines maladies (ostéomalacie, maladie de Paget et hyperparathyroïdisme primaire), a pour but le suivi des patients à long terme.

**TRAITEMENT**

La prise en charge des patients présentant une pathologie urologique associée à une OP ou à une ostéopénie devrait être multidisciplinaire, l'aspect urologique et os-

**Tableau 2. Bilans à effectuer chez les patients à risque d'ostéoporose**

**Radiologique**

- DXA (absorptiométrie biphotonique)

**Bilan sanguin**

- FSC (formule sanguine complète)
- Evaluation complète de la fonction rénale
- Calcium et phosphate
- Vitamine D et PTH (hormone parathyroïdienne)
- Phosphate alcaline osseuse
- Estradiol et testostérone
- PSA (antigène prostatique spécifique)
- TSH, hormones thyroïdiennes
- Marqueurs sanguins du remodelage osseux (B-crosslaps, PINP)
- Calciurie de 24 heures (selon le cas)
- Electrophorèse sérique (selon le cas)

**DIAGNOSTICS DE L'OSTÉOPOROSE ET DE L'OSTÉOPÉNIE**

L'OP est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme une maladie systémique du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse, avec une détérioration de la microarchitecture entraînant une fragilité osseuse accrue associée à l'augmentation du risque de fracture.<sup>8</sup> L'ostéopénie n'est pas considérée comme une maladie, mais comme une baisse de la DMO corrigée pour l'âge, le sexe et la race. Elle peut donc être considérée comme un état intermédiaire entre l'os normal et l'OP. Actuellement, il n'existe pas d'indications précises pour le dépistage de l'OP chez l'homme. Cependant, un bilan complet est recommandé chez les hommes avec antécédents



seux ayant un rôle également important. La stratégie thérapeutique doit tenir compte de la nécessité d'éviter les complications à long terme de l'OP, de préserver la fonction reproductive chez les patients plus jeunes et d'éviter la perte ultérieure de DMO, voire de l'augmenter à long terme. Le traitement est initialement basé sur l'étiologie de l'OP et sur le risque imminent des fractures.

Dans cette revue des différents traitements, nous allons focaliser notre attention sur les thérapies chez les patients urologiques et sur l'influence de ces traitements sur la fonction reproductive.

## Androgènes

Les patients hypogonadiques ont un métabolisme cellulaire osseux qui mime une OP à *turn-over* élevé, ce qui détermine à long terme une perte de masse osseuse surtout au niveau trabéculaire. La colonne lombaire étant constituée principalement d'os trabéculaire, c'est elle qui est la plus fréquemment atteinte chez les patients hypogonadiques. Un an après une orchidectomie, une perte allant jusqu'à 10% de la DMO peut être observée au niveau lombaire.<sup>3,10</sup> Lors de traitement par déprivation androgénique dans le cancer du sein, la perte osseuse observée après deux ans se situe entre 3 et 6% sur la colonne lombaire et entre 1,5 et 10% sur la hanche totale.<sup>11</sup> Pour ces mêmes patients, le risque fracturaire annuel se situe entre 1,4 et 8%, soit un RR entre 1,2 et 3,6. Le rôle des androgènes, qu'ils soient sous forme topique ou injectable, est de rétablir une concentration sérique normale en testostérone. L'efficacité d'une thérapie androgénique chez les patients hypogonadiques avec une DMO basse a été démontrée dans plusieurs études.<sup>12,13</sup> Il est important de noter que l'augmentation de la DMO après thérapie substitutive est inversement proportionnelle aux valeurs de testostérone avant le début du traitement.

Une FSC (formule sanguine complète), un PSA (antigène prostatique spécifique), un profil lipidique et des examens métaboliques doivent être effectués avant le début de la thérapie androgénique. Les valeurs sont contrôlées aux six mois, et la DMO est contrôlée après un an. Une augmentation de 3% de la DMO est un signe de bonne réponse au traitement.

## Modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes (SERM)

Pour les patients en âge de procréer, la thérapie androgénique devrait être évitée puisqu'elle diminue les valeurs de FSH (hormone folliculo-stimulante) et LH (hormone lutéinisante), et par-là même la spermatogenèse. Les modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes sont une classe de médicaments prometteuse chez cette catégorie de patients puisqu'ils ont un effet positif sur la production de testostérone, tout en ne diminuant pas les taux de FSH et LH. Ceci permet de stabiliser ou d'augmenter la DMO en préservant la fonction reproductive.

## Autres traitements

Les patients présentant un HG et une OP devraient également bénéficier de suppléments en  $Ca^{2+}$  et vitamine D.<sup>14</sup> Chez les patients qui ne répondent pas à la thérapie

androgénique ou qui présentent un carcinome de la prostate associé à une OP, une thérapie par bisphosphonates ou par inhibiteur du RANK Ligand peut être envisagée.<sup>15,16</sup> La complication souvent redoutée de ces traitements est l'ostéonécrose de la mâchoire. Cependant, son risque lors de traitement de l'ostéoporose se situe entre 1/1000 et 1/10000/an, alors qu'il est entre 1/10 et 1/100 avec les doses utilisées en oncologie. Ces traitements, lorsqu'ils sont administrés chez des patients avec un cancer de la prostate traités par déprivation androgénique, induisent un gain de densité osseuse proche de 7% sur la colonne lombaire et de 2 à 4% sur le col fémoral. A ce jour, dans cette indication, c'est uniquement l'inhibiteur du RANK Ligand qui a démontré une efficacité antifracturaire avec une diminution de 62% du risque de fracture vertébrale morphométrique.<sup>17</sup>

## CONCLUSION

La prévalence de l'OP est élevée chez les patients consultant un urologue. Outre les patients recevant une thérapie de déprivation en androgènes, les patients hypofertiles et ceux qui présentent une dysfonction érectile sont à risque accru d'OP. Toutes les données actuellement disponibles concordent vers le fait que les patients atteints d'OP et d'HG doivent être traités, mais les données manquent sur la durée et la modalité thérapeutiques optimales pour ces patients. Pour cette raison, une approche multidisciplinaire qui évalue les bénéfices et les effets indésirables d'une thérapie individuelle est indispensable. ■

### Implications pratiques

- > Un dépistage précoce chez les jeunes patients à risque de maladies osseuses peut diminuer le risque de complications
- > Les patients hypogonadiques et ceux souffrant d'une dysfonction érectile sont à risque de diminution de la densité de minéralisation osseuse (DMO)
- > Le bilan à effectuer chez les patients à risque d'ostéoporose doit comprendre un profil hormonal complet et une absorptiométrie biphotonique au niveau lombaire et du fémur proximal
- > La stratégie thérapeutique de l'ostéoporose doit tenir compte de la nécessité d'éviter les complications à long terme de l'ostéoporose, de préserver la fonction reproductive chez les patients plus jeunes et d'éviter la perte ultérieure de densité minérale osseuse, voire de l'augmenter à long terme



## Adresses

**Drs Massimo Valerio et Laurent Vaucher**

**Pr Patrice Jichlinski**

**Service d'urologie**

**Dr Olivier Lamy**

**Service de médecine interne**

**CHUV, 1011 Lausanne**

**Massimo.Valerio@chuv.ch**

**Laurent.Vaucher@chuv.ch**

**Patrice.Jichlinski@chuv.ch**

**Olivier.Lamy@chuv.ch**

**Dr Darius A. Paduch**

**Urology Department**

**Weill Cornell Medical College**

**New York 10021**

**USA**

**dap1000@cornell.med.edu**

## Bibliographie

- 1 Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 2009;20:1131-40.
- 2 Uebelhart B, Rizzoli R. Osteoporosis and anti-androgenic therapy in case of prostate cancer. *Rev Med Suisse* 2005;1:2261-2, 2264-5.
- 3 \*\* Francis RM. The effects of testosterone on osteoporosis in men. *Clin Endocrinol* 1999;50:411-4.
- 4 \* Conde FA, Aronson WJ. Risk factors for male osteoporosis. *Urol Oncol* 2003;21:380-3.
- 5 Binkley N. Osteoporosis in men. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:764-74.
- 6 \* Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: An observational study. *Lancet* 1999;353:878-82.
- 7 Ferrari S. Bone remodeling: New therapeutic approaches. *Rev Med Suisse* 2009;5:1325-8.
- 8 Consensus development conference on osteoporosis. Hong Kong, April 1-2, 1993. *Am J Med* 1993;95:1S-78.
- 9 Orwoll E. Assessing bone density in men. *J Bone Miner Res* 2000;15:1867-70.
- 10 Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58(2 Suppl. 1):101-7.
- 11 Saad F, Adachi JD, Brown JP, et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5465-76.
- 12 Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997;82:2386-90.
- 13 Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996;81:4358-65.
- 14 Kenny AM, Prestwood KM. Osteoporosis. Pathogenesis, diagnosis, and treatment in older adults. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:569-91.
- 15 Smith MR. Treatment-related osteoporosis in men with prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 2):6315s-9s.
- 16 Smith MR. The role of bisphosphonates in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *Oncology Williston Park, NY* 2004;18(5 Suppl. 3):21-5.
- 17 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.

\* à lire

\*\* à lire absolument