

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

## ANNÉE 2019 - N°196

Etude de la relation entre les concentrations de stéroïdes sexuels et la détérioration de la microarchitecture osseuse, chez les hommes âgés

*Relationship between sex steroids concentrations and deterioration of bone microarchitecture, in older men*

### THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le 10 Octobre 2019  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Piot Anne,  
Née le 07 Avril 1990, à Saint-Pierre (974)

Sous la direction du Pr Roland Chapurlat



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président

Pr Frédéric FLEURY

Président du Comité de Coordination  
Des Etudes Médicales

Pr Pierre COCHAT

Directeur Général des services

M. Damien VERHAEGHE

## **Secteur Santé :**

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est

Pr Gilles RODE

Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud  
Charles Mérieux

Pr Carole BURILLON

Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques

Pr Christine VINCIGUERRA (ISPB)

Doyenne de l'UFR d'Odontologie

Pr Dominique SEUX

Directrice du département de Biologie Humaine

Pr Anne-Marie SCHOTT

## **Secteur Sciences et Technologie :**

Directeur de l'UFR Sciences et Technologies

M. Fabien DE MARCHI

Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des  
Activités Physiques et Sportives (STAPS)

M. Yanick VANPOULLE

Directeur de Polytech

Pr Emmanuel PERRIN

Directeur de l'IUT

Pr Christophe VITON

Directeur de l'Institut des Sciences Financières  
Et Assurances (ISFA)

M. Nicolas LEBOISNE

Directrice de l'Observatoire de Lyon

Pr Isabelle DANIEL

Directeur de l'Ecole Supérieure du Professorat  
et de l'Education (ESPé)

Pr Alain MOUGNIOTTE

# Faculté de Médecine Lyon Est

## Liste des enseignants 2018/2019

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

|                |               |                                                                                    |
|----------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| BLAY           | Jean-Yves     | Cancérologie ; radiothérapie                                                       |
| BORSON-CHAZOT  | Françoise     | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale            |
| COCHAT         | Pierre        | Pédiatrie                                                                          |
| ETIENNE        | Jérôme        | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                                     |
| GUERIN         | Claude        | Réanimation ; médecine d'urgence                                                   |
| GUERIN         | Jean-François | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| MORNEX         | Jean-François | Pneumologie ; addictologie                                                         |
| NIGHOGHOSSIAN  | Norbert       | Neurologie                                                                         |
| NINET          | Jean          | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                           |
| OVIZE          | Michel        | Physiologie                                                                        |
| PONCHON        | Thierry       | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                                     |
| REVEL          | Didier        | Radiologie et imagerie médicale                                                    |
| RIVOIRE        | Michel        | Cancérologie ; radiothérapie                                                       |
| THIVOLET-BEJUI | Françoise     | Anatomie et cytologie pathologiques                                                |
| VANDENESCH     | François      | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                                     |

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

|            |              |                                                                                               |
|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| BOILLOT    | Olivier      | Chirurgie digestive                                                                           |
| BRETON     | Pierre       | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                                                     |
| CHASSARD   | Dominique    | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                                              |
| CLARIS     | Olivier      | Pédiatrie                                                                                     |
| COLIN      | Cyrille      | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                                             |
| D'AMATO    | Thierry      | Psychiatrie d'adultes ; addictologie                                                          |
| DELAHAYE   | François     | Cardiologie                                                                                   |
| DENIS      | Philippe     | Ophtalmologie                                                                                 |
| DOUEK      | Philippe     | Radiologie et imagerie médicale                                                               |
| DUCERF     | Christian    | Chirurgie digestive                                                                           |
| DURIEU     | Isabelle     | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie |
| FINET      | Gérard       | Cardiologie                                                                                   |
| GAUCHERAND | Pascal       | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                                                |
| GUEYFFIER  | François     | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie                            |
| HERZBERG   | Guillaume    | Chirurgie orthopédique et traumatologique                                                     |
| HONNORAT   | Jérôme       | Neurologie                                                                                    |
| LACHAUX    | Alain        | Pédiatrie                                                                                     |
| LEHOT      | Jean-Jacques | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                                              |
| LERMUSIAUX | Patrick      | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                                      |
| LINA       | Bruno        | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                                                |
| MARTIN     | Xavier       | Urologie                                                                                      |
| MERTENS    | Patrick      | Anatomie                                                                                      |
| MIOSSEC    | Pierre       | Immunologie                                                                                   |
| MOREL      | Yves         | Biochimie et biologie moléculaire                                                             |
| MORELON    | Emmanuel     | Néphrologie                                                                                   |
| MOULIN     | Philippe     | Nutrition                                                                                     |

|         |               |                                                |
|---------|---------------|------------------------------------------------|
| NEGRIER | Claude        | Hématologie ; transfusion                      |
| NEGRIER | Sylvie        | Cancérologie ; radiothérapie                   |
| OBADIA  | Jean-François | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire       |
| RODE    | Gilles        | Médecine physique et de réadaptation           |
| TERRA   | Jean-Louis    | Psychiatrie d'adultes ; addictologie           |
| ZOULIM  | Fabien        | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Première classe**

|                  |                 |                                                                                                  |
|------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADER             | Florence        | Maladies infectieuses ; maladies tropicales                                                      |
| ANDRE-FOUET      | Xavier          | Cardiologie                                                                                      |
| ARGAUD           | Laurent         | Réanimation ; médecine d'urgence                                                                 |
| AUBRUN           | Frédéric        | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                                                 |
| BADET            | Lionel          | Urologie                                                                                         |
| BERTHEZENE       | Yves            | Radiologie et imagerie médicale                                                                  |
| BERTRAND         | Yves            | Pédiatrie                                                                                        |
| BESSEREAU        | Jean-Louis      | Biologie cellulaire                                                                              |
| BRAYE            | Fabienne        | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ;<br>Brûlologie                               |
| CHARBOTEL        | Barbara         | Médecine et santé au travail                                                                     |
| CHEVALIER        | Philippe        | Cardiologie                                                                                      |
| COLOMBEL         | Marc            | Urologie                                                                                         |
| COTTIN           | Vincent         | Pneumologie ; addictologie                                                                       |
| COTTON           | François        | Radiologie et imagerie médicale                                                                  |
| DEVOUASSOUX      | Mojgan          | Anatomie et cytologie pathologiques                                                              |
| DI FILLIPO       | Sylvie          | Cardiologie                                                                                      |
| DUBERNARD        | Gil             | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                                                   |
| DUMONTET         | Charles         | Hématologie ; transfusion                                                                        |
| DUMORTIER        | Jérôme          | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                                                   |
| EDERY            | Charles Patrick | Génétique                                                                                        |
| FAUVEL           | Jean-Pierre     | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie                                                |
| FELLAHI          | Jean-Luc        | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                                                 |
| FERRY            | Tristan         | Maladies infectieuses ; maladies tropicales                                                      |
| FOURNERET        | Pierre          | Pédopsychiatrie ; addictologie                                                                   |
| GUENOT           | Marc            | Neurochirurgie                                                                                   |
| GUIBAUD          | Laurent         | Radiologie et imagerie médicale                                                                  |
| JACQUIN-COURTOIS | Sophie          | Médecine physique et de réadaptation                                                             |
| JAVOUHEY         | Etienne         | Pédiatrie                                                                                        |
| JUILLARD         | Laurent         | Néphrologie                                                                                      |
| JULLIEN          | Denis           | Dermato-vénéréologie                                                                             |
| KODJIKIAN        | Laurent         | Ophtalmologie                                                                                    |
| KROLAK SALMON    | Pierre          | Médecine interne ; gériatrie et biologie du<br>vieillessement ; médecine générale ; addictologie |
| LEJEUNE          | Hervé           | Biologie et médecine du développement et de la<br>reproduction ; gynécologie médicale            |
| MABRUT           | Jean-Yves       | Chirurgie générale                                                                               |
| MERLE            | Philippe        | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                                                   |
| MICHEL           | Philippe        | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                                                |
| MURE             | Pierre-Yves     | Chirurgie infantile                                                                              |
| NICOLINO         | Marc            | Pédiatrie                                                                                        |
| PICOT            | Stéphane        | Parasitologie et mycologie                                                                       |
| PONCET           | Gilles          | Chirurgie générale                                                                               |
| RAVEROT          | Gérald          | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;<br>gynécologie médicale                       |
| ROSSETTI         | Yves            | Physiologie                                                                                      |
| ROUVIERE         | Olivier         | Radiologie et imagerie médicale                                                                  |

|                 |            |                                                                         |
|-----------------|------------|-------------------------------------------------------------------------|
| ROY             | Pascal     | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| SAOUD           | Mohamed    | Psychiatrie d'adultes et addictologie                                   |
| SCHAEFFER       | Laurent    | Biologie cellulaire                                                     |
| SCHEIBER        | Christian  | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| SCHOTT-PETHELAZ | Anne-Marie | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| TILIKETE        | Caroline   | Physiologie                                                             |
| TRUY            | Eric       | Oto-rhino-laryngologie                                                  |
| TURJMAN         | Francis    | Radiologie et imagerie médicale                                         |
| VANHEMS         | Philippe   | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| VUKUSIC         | Sandra     | Neurologie                                                              |

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

|                    |                 |                                                                         |
|--------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------|
| BACCHETTA          | Justine         | Pédiatrie                                                               |
| BOUSSEL            | Loïc            | Radiologie et imagerie médicale                                         |
| BUZLUCA DARGAUD    | Yesim           | Hématologie ; transfusion                                               |
| CALENDER           | Alain           | Génétique                                                               |
| CHAPURLAT          | Roland          | Rhumatologie                                                            |
| CHENE              | Gautier         | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                          |
| COLLARDEAU FRACHON | Sophie          | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| CONFAVREUX         | Cyrille         | Rhumatologie                                                            |
| CROUZET            | Sébastien       | Urologie                                                                |
| CUCHERAT           | Michel          | Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique ; addictologie       |
| DAVID              | Jean-Stéphane   | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                        |
| DI ROCCO           | Federico        | Neurochirurgie                                                          |
| DUBOURG            | Laurence        | Physiologie                                                             |
| DUCLOS             | Antoine         | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| DUCRAY             | François        | Neurologie                                                              |
| FANTON             | Laurent         | Médecine légale                                                         |
| GILLET             | Yves            | Pédiatrie                                                               |
| GIRARD             | Nicolas         | Pneumologie                                                             |
| GLEIZAL            | Arnaud          | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                               |
| GUEBRE-EGZIABHER   | Fitsum          | Néphrologie                                                             |
| HENAINE            | Roland          | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                |
| HOT                | Arnaud          | Médecine interne                                                        |
| HUISSOUD           | Cyril           | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                          |
| JANIER             | Marc            | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| JARRAUD            | Sophie          | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                          |
| LESURTEL           | Mickaël         | Chirurgie générale                                                      |
| LEVRERO            | Massimo         | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                          |
| LUKASZEWICZ        | Anne-Claire     | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                        |
| MAUCORT BOULCH     | Delphine        | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MEWTON             | Nathan          | Cardiologie                                                             |
| MILLION            | Antoine         | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire                              |
| MONNEUSE           | Olivier         | Chirurgie générale                                                      |
| NATAF              | Serge           | Cytologie et histologie                                                 |
| PERETTI            | Noël            | Nutrition                                                               |
| POULET             | Emmanuel        | Psychiatrie d'adultes ; addictologie                                    |
| RAY-COQUARD        | Isabelle        | Cancérologie ; radiothérapie                                            |
| RHEIMS             | Sylvain         | Neurologie                                                              |
| RICHARD            | Jean-Christophe | Réanimation ; médecine d'urgence                                        |
| RIMMELE            | Thomas          | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence                        |
| ROBERT             | Maud            | Chirurgie digestive                                                     |
| ROMAN              | Sabine          | Physiologie                                                             |
| SOUQUET            | Jean-Christophe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                          |
| THAUNAT            | Olivier         | Néphrologie                                                             |

|         |        |                           |
|---------|--------|---------------------------|
| THIBAUT | Hélène | Physiologie               |
| WATTEL  | Eric   | Hématologie ; transfusion |

### Professeur des Universités - Médecine Générale

|             |         |
|-------------|---------|
| FLORI       | Marie   |
| LETRILLIART | Laurent |
| ZERBIB      | Yves    |

### Professeurs associés de Médecine Générale

|         |         |
|---------|---------|
| BERARD  | Annick  |
| FARGE   | Thierry |
| LAMBLIN | Gery    |
| LAINÉ   | Xavier  |

### Professeurs émérites

|            |               |                                                |
|------------|---------------|------------------------------------------------|
| BAULIEUX   | Jacques       | Cardiologie                                    |
| BEZIAT     | Jean-Luc      | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie      |
| CHAYVIALLE | Jean-Alain    | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| CORDIER    | Jean-François | Pneumologie ; addictologie                     |
| DALIGAND   | Liliane       | Médecine légale et droit de la santé           |
| DROZ       | Jean-Pierre   | Cancérologie ; radiothérapie                   |
| FLORET     | Daniel        | Pédiatrie                                      |
| GHARIB     | Claude        | Physiologie                                    |
| GOUILLAT   | Christian     | Chirurgie digestive                            |
| MAUGUIERE  | François      | Neurologie                                     |
| MELLIER    | Georges       | Gynécologie                                    |
| MICHALLET  | Mauricette    | Hématologie ; transfusion                      |
| MOREAU     | Alain         | Médecine générale                              |
| NEIDHARDT  | Jean-Pierre   | Anatomie                                       |
| PUGEAUT    | Michel        | Endocrinologie                                 |
| RUDIGOZ    | René-Charles  | Gynécologie                                    |
| SINDOU     | Marc          | Neurochirurgie                                 |
| TOURAINÉ   | Jean-Louis    | Néphrologie                                    |
| TREPO      | Christian     | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| TROUILLAS  | Jacqueline    | Cytologie et histologie                        |

### Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

|                 |                |                                                                                    |
|-----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| BENCHAIB        | Mehdi          | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| BRINGUIER       | Pierre-Paul    | Cytologie et histologie                                                            |
| CHALABREYSSE    | Lara           | Anatomie et cytologie pathologiques                                                |
| GERMAIN         | Michèle        | Physiologie                                                                        |
| KOLOPP-SARDA    | Marie Nathalie | Immunologie                                                                        |
| LE BARS         | Didier         | Biophysique et médecine nucléaire                                                  |
| NORMAND         | Jean-Claude    | Médecine et santé au travail                                                       |
| PERSAT          | Florence       | Parasitologie et mycologie                                                         |
| PIATON          | Eric           | Cytologie et histologie                                                            |
| SAPPEY-MARINIER | Dominique      | Biophysique et médecine nucléaire                                                  |
| STREICHENBERGER | Nathalie       | Anatomie et cytologie pathologiques                                                |
| TARDY GUIDOLLET | Véronique      | Biochimie et biologie moléculaire                                                  |

## Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

### Première classe

|                   |           |                                                                         |
|-------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------|
| BONTEMPS          | Laurence  | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| CHARRIERE         | Sybil     | Nutrition                                                               |
| COZON             | Grégoire  | Immunologie                                                             |
| ESCURET           | Vanessa   | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                          |
| HERVIEU           | Valérie   | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| LESCA             | Gaëtan    | Génétique                                                               |
| MENOTTI           | Jean      | Parasitologie et mycologie                                              |
| MEYRONET          | David     | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| PHAN              | Alice     | Dermato-vénéréologie                                                    |
| PINA-JOMIR        | Géraldine | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| PLOTTON           | Ingrid    | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| RABILLOUD         | Muriel    | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| SCHLUTH-BOLARD    | Caroline  | Génétique                                                               |
| TRISTAN           | Anne      | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière                          |
| VASILJEVIC        | Alexandre | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| VENET             | Fabienne  | Immunologie                                                             |
| VLAEMINCK-GUILLEM | Virginie  | Biochimie et biologie moléculaire                                       |

## Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

### Seconde classe

|                 |                |                                                |
|-----------------|----------------|------------------------------------------------|
| BOUCHIAT SARABI | Coralie        | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| BUTIN           | Marine         | Pédiatrie                                      |
| CASALEGNO       | Jean-Sébastien | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| COUR            | Martin         | Réanimation ; médecine d'urgence               |
| COUTANT         | Frédéric       | Immunologie                                    |
| CURIE           | Aurore         | Pédiatrie                                      |
| DURUISSEAU      | Michaël        | Pneumologie                                    |
| HAESEBAERT      | Julie          | Médecin de santé publique                      |
| JOSSET          | Laurence       | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| LEMOINE         | Sandrine       | Physiologie                                    |
| MARIGNIER       | Romain         | Neurologie                                     |
| NGUYEN CHU      | Huu Kim An     | Pédiatrie Néonatalogie Pharmaco Epidémiologie  |
|                 |                | Clinique Pharmacovigilance                     |
| ROLLAND         | Benjamin       | Psychiatrie d'adultes                          |
| SIMONET         | Thomas         | Biologie cellulaire                            |

## Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

|                |            |
|----------------|------------|
| PIGACHE        | Christophe |
| DE FREMINVILLE | Humbert    |
| ZORZI          | Frédéric   |

## Maîtres de Conférences

|           |            |                                                    |
|-----------|------------|----------------------------------------------------|
| LECHOPIER | Nicolas    | Epistémologie, histoire des sciences et techniques |
| NAZARE    | Julie-Anne | Physiologie                                        |
| PANTHU    | Baptiste   | Biologie Cellulaire                                |
| VIALLO    | Vivian     | Mathématiques appliquées                           |
| VIGNERON  | Arnaud     | Biochimie, biologie                                |
| VINDRIEUX | David      | Physiologie                                        |

## Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

# Remerciements

## Au président du jury

*Monsieur le Professeur Chapurlat*, je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse, de m'avoir confié ce travail, et de m'avoir poussé à me spécialiser dans le sujet passionnant de l'ostéoporose masculine. J'ai vécu une expérience très enrichissante dans la préparation de sa publication. J'ai essayé de m'inspirer de la rigueur et de la justesse scientifique que vous détenez. Merci de la confiance que vous m'avez accordée afin que je puisse présenter ce travail en public. Enfin, je vous remercie de m'accueillir dans votre service en tant que chef de clinique à partir de Novembre. J'espère que nous pourrons développer les réseaux de soins pour améliorer la prise en charge ostéoporotique des hommes.

## Aux membres du jury

*Monsieur le Professeur Gerald Raverot*, je vous remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse. Je suis certaine que l'apport de vos connaissances en endocrinologie permettra d'éclairer d'un point de vue spécialisé la relation complexe entre les systèmes osseux et endocrinien. Je vous remercie également de m'avoir poussée à présenter mon travail de mémoire au congrès de l'ECE. Ce fut une expérience intéressante, et notamment l'occasion d'entendre des spécialistes sur des sujets captivant. Veuillez trouver ici la marque de ma gratitude.

*Monsieur le Professeur Cyrille Confavreux*. Cher Cyrille, je te remercie de juger mon travail de thèse. Les discussions qui en découleront, pourront je l'espère apporter de nouvelles perspectives sur notre travail commun. Je te prie de recevoir ma gratitude pour la confiance que tu as placée en moi avec l'étude KLINOS. Avec toi, j'ai appris la rigueur d'une étude scientifique, l'importance de partager les résultats avec la communauté scientifique, et à me passionner pour un sujet de recherche comme tu le fais toi-même avec tes travaux. J'ai vraiment à cœur que nous terminions ce que nous avons commencé par une belle publication.

*Monsieur le Professeur Thierry Thomas*, je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Vos connaissances en ostéopathies fragilisantes permettront d'alimenter la discussion autour de ce sujet de l'ostéoporose masculine. J'ai pris plaisir à participer aux cours de DES organisés sous votre responsabilité. Ce fut un moment de pédagogie mais aussi le lieu d'échange avec les internes de la région. Merci de nous pousser à explorer le monde de la recherche. Soyez assuré de mon estime et de mon respect.

*Madame la Docteure Charline Estublier*. Chère Charline, je te remercie de juger mon travail de thèse. Tu es ma première Chef de Clinique de Rhumatologie, et ce fut un grand plaisir de travailler avec toi. J'ai apprécié tes enseignements, tes connaissances cliniques et scientifiques, ta rigueur mais aussi le sens de la médecine « humaine » dont tu fais preuve. J'essaie de m'inspirer de ce que tu m'as transmis pour être à mon tour un bon médecin. Je sais que tu sauras évaluer avec justesse ce travail, de part ton expérience en ostéopathies fragilisantes que tu poursuis à la PMO.

## A ma famille, à mes familles

*Je dédis cette thèse à mes parents*, ma base, mon soutien, mes modèles.

Chère maman, avec toi, j'ai compris que l'amour maternel ne connaissait pas de limite. Tu as toujours mis de côté tes peines et tes peurs de me voir m'envoler si loin de toi, pour me pousser à sans cesse avancer. Tu es ma source de courage.

Cher papa, par ta patience et ton enseignement, tu m'as appris que la volonté a raison de tout. Je ressens la force que tu m'as transmise au quotidien, et l'envie de toujours me dépasser. Tu es un socle qui sécurise mon monde.

Je ne sais comment vous remercier pour cette enfance heureuse, pour continuer à maintenir cette « famille Piot mi di a zot ! », soudée et aimante malgré la distance.

Ma plus grande fierté aujourd'hui est d'être votre fille. Merci.

A *Rémi*, mon grand frère au coeur d'or. L'amour ne s'exprime pas que par les mots, et du tien je n'ai jamais douté. Tu es celui qui me rappelle le caractère sacré de la famille et l'importance de ses origines. Parce que je sais que je pourrais toujours compter sur toi. *Angeliz*, welcome in the family! Thank you for flying today from South Africa. I hope that we will share more time together.

A *Cécile*, ma complice, ma confidente, ma béquille et ma meilleure amie. Parce que l'on n'a pas besoin de se parler pour se comprendre, ni de se voir pour être si proches. Il y a bien longtemps que tu n'es plus simplement ma "petite" soeur, mais une grande et belle personne, et je suis si fière de toi.

A *Théo*, car tu fais partie de ma famille désormais. Merci pour ta tendresse et ton amour. Au renouveau et notre avenir!

A *Mathilde*, toi aussi tu as toute ta place sur cette page. Comme pour ce samedi 3 août 2019, j'ai du mal à m'exprimer pour te remercier de cette amitié que les mots ne peuvent décrire, infaillible et immuable. La chance de t'avoir dans ma vie est inestimable. *Quentin*, merci de ton amitié sincère, à ces souvenirs partagés et aux joyeux moments qui nous attendent.

A *la famille Lereuil*. Chez vous je me toujours sentie si bien. Merci de m'avoir accueillie dans votre famille avec ce naturel et cette sincère gentillesse. J'espère que nous aurons d'autres heureux moments à partager ensemble, des tomates de Sivignon aux marches sur le feu à la Réunion.

A *la famille Lambert*, pour avoir accueilli avec soin dans votre foyer une petite Réunionnaise frigorifiée il y a 10 ans maintenant. Depuis, j'ai appris à vous connaître et à vous aimer chacun séparément. *Hiroko*, thank you for a special saturday afternoon in Paris.

A *ma grande famille de la Réunion*, que j'affectionne et qui me manque. A ceux qui nous ont quittés trop tôt.

Aux *Marianne*, pour leur gentillesse et pour m'avoir toujours accueillis comme leur fille.

## **A mes amis**

### *A la dream team*

Valentine, ma douce amie, quelle bonheur de te compter parmi mes proches. A chaque retrouvaille, je ressens la même joie sereine. La distance ne pourra jamais altérer notre amitié, je tiens tellement à toi.

Constance, ma p'tite Consti, je suis si heureuse de te savoir dans mon quotidien, que tu remplis de ta générosité, de tes rires et de ta spontanéité. Ton amitié m'est si précieuse...à tous les tunnels que l'on va rider ensemble!

Yohan, mon cher Yoyo, ensemble nous avons été étudiants, voisins de chambre et colloc. Mais nous partageons surtout cette amitié sincère et profonde qui n'a pas changé depuis 10 ans et qui me rend heureuse.

Issam, mon ami au grand coeur, merci de ton amitié sincère et sans faille. Je sais que je pourrais toujours compter sur toi. Ce lien ne s'altérera pas, tu sois à Saint-Etienne ou au Maroc.

Au chaleureux Kévin et à la pétillante Caroline, j'ai hâte de partager encore des moments avec vous.

### *Au foyer Ormières*

Maud, ma chère bibiche, notre amitié se renforce à chaque instant. Parce que je peux compter sur toi les yeux fermés. Tu es indispensable à ma vie. A Cédric pour ta joie de vivre.

Akiki, ma belle amie, malgré la distance, nos retrouvailles sont toujours aussi sincères; tu es une femme inspirante et rayonnante.

Valérie, merci m'avoir fait découvrir Lyon, pour m'avoir toujours ouvert ta porte lorsque j'en avais besoin, pour ton amitié joyeuse.

A *Morgane*, ma soeur jumelle, dont l'amitié ne faillit pas malgré la distance. A votre petite Lola que j'ai hâte de rencontrer!

A *Claire-Marine*. Merci de nos discussions dans notre colloc du 6ème, pour ton amitié et ton soutien dans les moments sombres.

A *Marine*, la meilleure, ma supportrice de tous les instants. Ta force et ta détermination sont inspirantes. Je suis tellement heureuse de t'avoir rencontré, et j'ai grande confiance dans notre amitié.

A *Morgane*, de collègues à véritables amies, notre relation a évolué depuis quelques années, et je suis fière de te compter parmi mes proches.

*Aux filles et fils du forgeron*: Adam, Julie, Vincent, Agathe, Pierre, Marion, Nathan, Aude, Médéric, Agathe-Cécile, Thomas, Camille, qui ont rempli ma vie Lyonnaise de joyeux moments d'amitié et de tellement de ski! A tous les paquitos qui nous attendent!

A *mes amis de Valence*. Hugo, mon cher premier co-interne à l'humour acéré. A la douce Capucine pour ta gentillesse et ta sincérité. A Caro Pauch pour ton peps et ta joie de vivre contagieuse.

A *François et Agnès*, pour cette joyeuse amitié qui nous unit. Merci de votre soutien dans les moments sombres, et à tous les weekend de ski qui nous attendent!

## A la Rhumatologie Lyonnaise

*Au service de Rhumatologie d'Edouard Herriot.* Chères Aurélie, Elisabeth et Déborah, merci de votre gentillesse et votre bienveillance. Ma chère Emmanuelle, je te remercie pour ces mois passés à F2, pour ton enseignement de qualité et ton amitié. J'ai hâte de revenir au Pavillon F pour cette nouvelle expérience!

*Au service de Rhumatologie de Lyon Sud.* Au Pr Tébib, à Muriel, Fabienne, et Jean-Paul. A ma super chef de Clinique Amandine; à mon énergique maître Yoda, Loïs.

*Au service d'onco-hémato de Valence.* Ce premier semestre a démarré en puissance, en termes de lourdeur de soins, que d'amitié et de fous rires. Merci à Dominique, Todizara, Hélène, Bruno et Jixing.

*Au service de Rééducation d'Henri Gabrielle,* où j'ai compris l'importance de la dimension humaine en médecine. Je respecte tellement le travail que vous faites auprès des patients. A ma chère Amandine pour ton humanité. Au Pr Rode et au Pr Jacquin-Courtois pour votre bienveillance.

*Au service de Médecine Interne de Croix-Rousse,* merci à l'accueil chaleureux du Pr Broussolle et du Pr Sève. A Mathieu, Yvan, Julie, Audrey et mes co-internes déjantés.

*Au service de Neurologie de Saint-Luc Saint-Joseph.* Merci infiniment de votre soutien pendant cet été compliqué. Cher Adrien, merci pour ces vendredis, et ces mercredis, et tous ces jours de travail que tu remplis de joie sincère et de ton humour au verbe raffiné. Chère Amandine au grand cœur, j'ai beaucoup appris de toi, tu es un médecin exemplaire. Chère Marie, ma co-interne de choc, merci pour ce semestre plein d'efficacité et d'amitié. A Hélène, une belle rencontre. Au tuber melanosporum !

*A mes futurs co-chefs de folie.* Hélène, j'ai hâte de te retrouver au pavillon F, merci de ton amitié. Anaïs, je suis heureuse de début cette expérience avec toi et d'apprendre à te connaître plus.

*A mes co-internes lyonnais,* pour les heures de débriefs endiablés dans les covoiturages des cours de DES. A Mélanie, Adrien, Thomas, Sarah, Caro, Camille, Lauriane, Alex, Jordane, Blandine, Elodie, Marie, Marie-Eva.... A mon cher Maxime que j'affectionne. A Marine pour ton énergie et ton peps.

*A l'unité INSERM 1033.* Cher Pawel, quelle expérience que ces mois dans ton bureau à écouter de l'opéra! Merci infiniment de ton amitié, de ton aide à la réalisation de ce travail et de sa publication, pour ces longues discussions sur le mystère de l'ostéoporose masculine. A Blandine, Olivier, Jean-Charles, Marjorie et Catherine pour ces sympathiques déjeuners. Philippe, je ne sais comment te remercier pour ton aide généreuse. Tu es une personne formidable et un bel avenir t'attend.

*A ceux qui m'ont aidés dans KLINOS ;* au Dr Plotton et à Sylviane pour leur aide précieuse.

*A toutes les équipes paramédicales,* qui m'ont accueillies, m'ont fait confiance, m'ont pardonnés mes erreurs et ont rendus mon internat joyeux et amical. Bravo pour votre travail auprès des patients.

*"Celui qui ignore d'où il vient, ne peut pas savoir où il va"*

A mon île.

A mes ancêtres indiens.

## Liste des abréviations

AFTC : Apparent Free Testosterone Concentration

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AR : Récepteur aux androgènes

DMO : Densité Minérale Osseuse

DXA : Dual-energy X-ray Absorptiometry

EMAS : European Male Ageing Study

ER : Récepteur aux œstrogènes

GNRH : Gonadotropin Releasing Hormone

HR-pQCT : High Resolution-peripheral Quantitative Computed Tomography

MrOS : Osteoporotic Fractures in Men Study

NTX : Téloptides N terminaux du collagène de type I

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P1NP : Propeptide N-terminal du procollagène de type I

pQCT : peripheral Quantitative Computed Tomography

PTH : Parathormone

QCT : Quantitative Computed Tomography

SARM : Selective Androgen Receptor Modulators

SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators

SHBG : Sex Hormone-binding Globulin

STRAMBO : Structure of the Aging Men's Bones

TST : Traitement Substitutif par Testostérone

# Sommaire

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| I. INTRODUCTION.....              | 1  |
| II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....    | 3  |
| A. Introduction.....              | 3  |
| B. Modèles génétiques .....       | 3  |
| C. Données expérimentales .....   | 4  |
| D. Histomorphométrie .....        | 5  |
| E. DXA.....                       | 5  |
| F. Microarchitecture.....         | 6  |
| 1. QCT, pQCT .....                | 6  |
| 2. HR-pQCT .....                  | 7  |
| G. Fractures .....                | 8  |
| III. TRAVAIL DE THESE .....       | 10 |
| A. Justification.....             | 10 |
| B. Résumé.....                    | 11 |
| IV. ARTICLE .....                 | 13 |
| V. DISCUSSION.....                | 26 |
| VI. CONCLUSIONS.....              | 30 |
| VII. ANNEXE : ETUDE STRAMBO ..... | 33 |
| A. Protocole de recherche.....    | 33 |
| B. Publications référencées ..... | 43 |
| VIII. BIBLIOGRAPHIE.....          | 45 |

## I. INTRODUCTION

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a défini l'ostéoporose comme "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 donc d'un risque élevé de fracture"(1).

L'ostéoporose post-ménopausique est maintenant reconnue par la communauté médicale et scientifique, de même que par le grand public, comme une pathologie majeure, qu'il convient de comprendre, de dépister et de soigner. Si en 2019, la prise en charge de ces femmes reste nettement insuffisante, celle des hommes l'est encore plus. L'ostéoporose masculine est une affection sous-diagnostiquée et souvent peu traitée.

La gravité de cette pathologie réside dans la survenue de fracture de fragilité. Actuellement, un homme de plus de 50 ans a 20-25% de risque de faire une fracture au cours de sa vie (2,3). La survenue d'une fracture du col du fémur représente un tournant évolutif majeur dans l'espérance et la qualité de vie. Actuellement, seules 30% des fractures du col du fémur concernent les hommes (4), mais celles-ci sont responsables d'une plus grande mortalité que chez la femme : 30% des hommes décèdent dans l'année qui suit une fracture du col du fémur (5,6). La morbidité est également plus élevée chez l'homme: après une fracture, presque la moitié d'entre eux est institutionnalisée (7) et la probabilité de retrouver l'état d'autonomie antérieur à un an est plus faible que chez la femme (8). Par ailleurs, la probabilité d'être traité après un tel événement est inférieure à celle de la femme (9).

Le retentissement économique actuel des complications fracturaires est majeur, et il est amené à augmenter avec le vieillissement de la population. Selon certaines estimations, la population européenne devrait rester relativement stable dans les 25 années à venir, mais la proportion de sujets âgés devrait s'accroître de 56% chez les hommes (10). Le nombre de fractures et les coûts induits devraient donc conséquemment augmenter. Dans une revue épidémiologique mondiale récente, le coût lié à l'ostéoporose des hommes de plus de 50 ans au sein de l'Union Européenne est actuellement estimé à 16.4 milliards/an de dollars américains (US\$) et devrait atteindre 21.9 milliards US\$ en 2025 (11).

Ainsi, l'approfondissement des connaissances sur la physiopathologie de cette affection, sur les moyens de dépistage et de prise en charge, constitue un enjeu majeur pour les années à venir.

## II. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

### A. Introduction

Les stéroïdes sexuels (testostérone,  $17\beta$ -estradiol [ $17\beta$ E2]) jouent un rôle majeur dans la régulation du métabolisme osseux durant la croissance et chez le jeune adulte.

Chez l'homme au cours du vieillissement, il n'existe pas d'arrêt brutal de la sécrétion des stéroïdes sexuels, à l'instar de la ménopause. La sécrétion testiculaire de testostérone ne diminue que très peu au cours du vieillissement, et la plupart des hommes âgés ont un taux de testostérone totale au-dessus du seuil d'hypogonadisme (12,13). En revanche, il existe une augmentation légère à modérée de la protéine porteuse SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) (14). Or, celle-ci se complexe à une partie des hormones sexuelles circulantes et rend impossible leurs liaisons aux récepteurs cellulaires et donc leurs activités biologiques. Les fractions de testostérone et de  $17\beta$ -estradiol biologiquement actives, dont la fraction libre (1-3%, non liée à la SBHG) et la fraction biodisponible (35-55%, faiblement liée à l'albumine), diminuent ainsi au cours du vieillissement chez l'homme (12,13,15,16).

Ci-dessous, nous résumons l'état des connaissances scientifiques sur le retentissement de la baisse des stéroïdes sexuels sur le statut osseux (évalué par différents modèles et méthodes), et l'association avec la survenue de fractures.

### B. Modèles génétiques

L'étude de patients présentant des mutations génétiques permet de mieux appréhender l'effet des stéroïdes sexuels sur l'os masculin. Les hommes ayant une mutation du gène de l'isoforme alpha du récepteur aux œstrogènes ( $ER\alpha$ ) (17) ou un déficit en enzyme aromatasase (18–21), présentent des caractéristiques communes: des épiphyses non fusionnées, une faible masse osseuse, une élévation des marqueurs du remodelage osseux, et ceci malgré des taux normaux, voire élevés de testostérone. De plus, chez les hommes ayant un déficit en aromatasase, un traitement par œstrogènes permet d'augmenter la DMO estimée par DXA (18,20,22,23).

Au contraire, les hommes atteints du Syndrome d'Insensibilité aux Androgènes avec mutation du récepteur aux androgènes (AR), ont une altération de la DMO plutôt modérée (24,25); le traitement par œstrogènes améliore la DMO volumique corticale et trabéculaire mais non la circonférence périostée (26).

### **C. Données expérimentales**

En 2000, Falahati-Nini a réalisé une étude expérimentale en supprimant la production de testostérone et d'œstrogène par une combinaison d'analogue de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) et d'inhibiteur de l'aromatase (27). Les 59 hommes âgés étaient ensuite traités par patch de testostérone et d'œstrogène. Dans un second temps, les patients étaient randomisés en 4 groupes : poursuite de deux traitements, poursuite de la testostérone seule, poursuite de l'œstrogène seul, arrêt des 2 traitements.

L'augmentation significative des marqueurs de résorption osseuse urinaires (Désoxypyridinoline et NTX [Téloptides N terminaux du collagène de type I]) était complètement prévenue par l'administration des deux hormones. L'œstrogène seul était plus efficace que la testostérone seule pour prévenir l'augmentation de la résorption osseuse.

Le traitement substitutif par œstrogène et testostérone empêchait la diminution des marqueurs de formation osseuse sériques (ostéocalcine sérique, P1NP [propeptide N-terminal du procollagène de type I] induite par la suppression hormonale. Les taux d'ostéocalcine étaient maintenus par le traitement par œstrogène ou testostérone, alors que les taux de P1NP uniquement par œstrogène.

Dans l'étude de Leder et al., avec un schéma d'expérimentation différent, l'œstrogène et la testostérone permettent de prévenir la résorption osseuse chez l'homme (28).

Dans un essai randomisé, l'administration pendant un an d'un inhibiteur de l'aromatase (Anastrozole) chez 69 hommes âgés ayant de faibles taux de testostérone totale, est associée à une augmentation de la testostérone totale, une diminution de la 17 $\beta$ -estradiol et une altération de la DMO surfacique au rachis lombaire (29).

## D. Histomorphométrie

L'histomorphométrie permet d'évaluer la structure osseuse. Chez les jeunes hommes ostéoporotiques présentant un hypogonadisme, l'analyse des biopsies d'os iliaque mettait en évidence un faible volume trabéculaire, une réduction de l'épaisseur du tissu ostéoïde, et un faible taux d'apposition (30).

## E. DXA

Plusieurs travaux se sont intéressés à la relation entre la baisse des taux de stéroïdes sexuels et la DMO surfacique estimée par DXA, dans des cohortes d'hommes adultes.

Initialement en 1997, Slemenda et al. avait retrouvé que la DMO surfacique évaluée à différents sites chez 93 hommes âgés de plus de 55 ans était corrélée positivement au taux d'œstrogènes (31). Par la suite, plusieurs études transversales ont mis en évidence une association entre de faibles concentrations d'œstrogènes, notamment de 17 $\beta$ -estradiol biodisponible, et une moindre DMO surfacique chez les hommes âgés (14,15,31–37).

Ces données ont par la suite été confirmées par des études longitudinales. Dans le travail de Khosla et al., chez les 130 hommes âgés de plus de 60 ans, la DMO surfacique estimée par DXA au radius et à l'ulna diminuait de 0.49 à 0.66% par an. Cette diminution était plus fortement corrélée aux faibles taux de 17 $\beta$ -estradiol biodisponible qu'à ceux de testostérone libre (38). Par ailleurs, des analyses complémentaires suggéraient qu'il existe un seuil de 17 $\beta$ -estradiol biodisponible en dessous duquel on observe une réelle altération de la DMO surfacique, estimé approximativement à 40 pmol/L (11 pg/ml), et qui correspond à la médiane de 17 $\beta$ -estradiol biodisponible dans la cohorte. Des données similaires ont été retrouvées dans la cohorte italienne de l'étude de Gennari et al (39). Les hommes âgés ayant un taux de 17 $\beta$ -estradiol biodisponible inférieur à la médiane ont une perte osseuse au rachis lombaire et au col du fémur à 4 ans, contrairement aux hommes ayant des taux supérieurs à ce seuil.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études longitudinales, étayant l'hypothèse du rôle prédominant des œstrogènes dans la régulation du métabolisme osseux au cours du vieillissement chez l'homme (40–42).

Les données pour les androgènes sont plus discordantes. Certains travaux reportaient une baisse de la DMO surfacique chez les hommes ayant de faibles taux de testostérone (totale, biodisponible ou libre), mais les relations étaient plus faibles que pour le 17 $\beta$ -estradiol (14,15,33,43,44). D'autres études n'ont pas retrouvé de relation (32,35,36,45), voire même une relation négative entre les taux de testostérone et la DMO surfacique estimée par DXA (31).

## **F. Microarchitecture**

### **1. QCT, pQCT**

Les scanners quantitatifs type QCT (Quantitative Computed Tomography) et pQCT (peripheral QCT) sont des méthodes non invasives permettant d'analyser séparément les compartiments corticaux et trabéculaire.

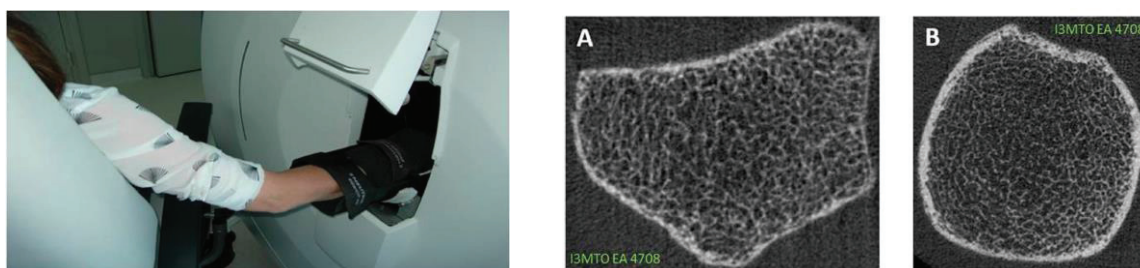
Dans une étude transversale utilisant le QCT au rachis lombaire, col du fémur, radius distal et au tibia distal, le 17 $\beta$ -estradiol biodisponible prédisait mieux l'altération de la DMO volumique à tous les sites, et certains paramètres de géométrie osseuse, que la testostérone biodisponible. La notion de "seuil" de 17 $\beta$ -estradiol biodisponible évoquée précédemment était surtout évidente au niveau de l'os cortical et non trabéculaire (46).

Des résultats similaires ont été obtenus dans l'analyse transversale du statut osseux par pQCT chez les hommes de la cohorte européenne EMAS (European Male Ageing Study). Au radius, les taux de 17 $\beta$ -estradiol biodisponible étaient positivement associés à la DMO volumique corticale et trabéculaire. La testostérone biodisponible était quant à elle associée à l'aire musculaire et osseuse totale (47).

Les études longitudinales sont rares et leurs résultats sont discordants. Dans l'étude de Riggs et al., il existait une corrélation entre les faibles taux de 17 $\beta$ -estradiol et de testostérone biodisponibles, et la perte osseuse corticale au radius distal et trabéculaire au rachis lombaire, évaluée par QCT chez les hommes de plus de 50 ans (48). Au contraire chez 514 hommes âgés de 40 à 79 ans suivis 4.3 ans, les stéroïdes sexuels (17 $\beta$ -estradiol et testostérone totaux, libres et biodisponibles) n'était pas corrélés à la détérioration de la microarchitecture osseuse évaluée par pQCT. (49).

## 2. HR-pQCT

L'HR-pQCT (High Resolution-peripheral Quantitative Computed Tomography), ou scanner périphérique haute résolution, est une technologie innovante. Cette technique a été développée et validée dans l'évaluation de la microarchitecture osseuse in vivo de manière non invasive (50–53). Elle permet l'étude séparée des compartiments corticaux et trabéculaires, au niveau du radius distal et du tibia distal, avec une résolution de 82  $\mu\text{m}$ .



*HR-pQCT: coupe au radius distal (image A) et au tibia distal (image B). Lespessailles E, et al. Contribution of high resolution peripheral quantitative CT to the management of bone and joint diseases. Joint Bone Spine 2018 (54).*

Ainsi, dans l'étude transversale de Vandenput et al., le  $17\beta$ -estradiol total et libre, et non les androgènes (testostérone totale et libre), étaient associés à une augmentation de la porosité corticale, chez 440 hommes âgés de 80 ans (55). Chez 110 hommes âgés de plus de 60 ans, la microarchitecture trabéculaire au radius distal évaluée par HR-pQCT était associée aux taux de  $17\beta$ -estradiol biodisponible, et dans une moindre mesure, à ceux de testostérone biodisponible (56).

Une étude transversale portant sur la relation entre les stéroïdes sexuels et la microarchitecture osseuse évaluée par HR-pQCT chez les hommes âgés, a été réalisée sur la cohorte STRAMBO (Structure of the Aging Men's Bones), sur laquelle est basé ce travail de thèse (57). Chez les hommes de plus de 65 ans, les concentrations élevées de  $17\beta$ -estradiol biodisponible étaient associées à la DMO volumique et l'épaisseur corticale, ainsi que la DMO volumique trabéculaire. Les plus hautes concentrations de testostérone libre (AFTC: Apparent Free Testosterone Concentration) étaient quant à elles positivement corrélées à la DMO volumique corticale au tibia.

## G. Fractures

Le lien entre la baisse des stéroïdes sexuels au cours du vieillissement et le risque de fracture reste difficile à établir chez l'homme.

Initialement, deux études avaient retrouvé une association entre l'hypogonadisme ou une baisse de la testostérone totale, et l'augmentation du risque de fracture. Cependant, les œstrogènes n'avaient pas été dosés, et ainsi on ne peut conclure concernant l'imputabilité de la testostérone (58,59).

Dans l'étude prospective Rancho-Bernardo, les faibles concentrations de  $17\beta$ -estradiol total et biodisponible, mais non de testostérone, étaient associées à la survenue de fracture vertébrale (60). Des résultats similaires ont été observés dans la cohorte EPIC-Oxford(61).

Parmi les 793 hommes de l'étude Framingham suivis 18 ans, ceux ayant de faibles taux  $17\beta$ -estradiol total avaient un risque augmenté de fracture de hanche (OR 3.1; IC95% 1.4–6.9), par rapport à ceux ayant des taux élevés (62). Alors qu'une association avec les concentrations de testostérone totale n'a pas été retrouvée, les hommes ayant à la fois de faibles concentrations de  $17\beta$ -estradiol total et de testostérone totale avaient le plus grand risque de présenter une fracture (OR: 6.5; IC95% 2.9 to 14.3). Selon les données d'une cohorte suédoise et de la cohorte Dubbo, les taux de testostérone totale et libre étaient un facteur de risque indépendant d'avoir une fracture prévalente (63,64). Il est intéressant de noter que dans ces deux travaux, l'effet prédictif des androgènes était indépendant de la DMO surfacique évaluée par DXA. Ceci suggère que les androgènes moduleraient des facteurs non osseux, comme le statut musculaire, prédisposant alors aux chutes et donc aux fractures.

De manière similaire, parmi les 5995 hommes âgés de la cohorte MrOS (Osteoporotic Fractures in Men Study), ceux ayant des taux de  $17\beta$ -estradiol biodisponible abaissés et de SHBG élevés avaient un risque augmenté de fracture non vertébrale; la combinaison des faibles concentrations de  $17\beta$ -estradiol et de testostérone biodisponibles était le meilleur prédicteur de la survenue de fracture (OR 3.4; IC95% 2.2-5.3) (65). Des résultats identiques ont été observés dans une cohorte chinoise. (66)

Au contraire, dans l'étude Rotterdam, ni la baisse de  $17\beta$ -estradiol total, ni celle de testostérone totale, n'étaient associées à la survenue de fracture, possiblement en raison d'un manque de puissance (67).

Les données sur le caractère prédictif de l'augmentation de la SHBG sur le risque fracturaire sont également discordantes. L'association entre les concentrations élevées de SHBG et le risque fracturaire a été retrouvée dans certaines (65,68–72), mais non dans toutes les études (67,73).

### III. TRAVAIL DE THESE

#### A. Justification

En reprenant l'ensemble de ces données, il semble que les œstrogènes, et notamment le 17 $\beta$ -estradiol biodisponible, jouent un rôle fondamental dans la pathogénie de la perte osseuse au cours du vieillissement chez l'homme. Les données sur les androgènes sont plus discordantes.

Cependant, les études citées ci-dessus présentent certaines limites.

Les données issues des modèles génétiques et expérimentaux sont exploratoires, et ne nous permettent pas de retenir une causalité.

L'analyse en histomorphométrie des biopsies osseuses est une méthode invasive ; par ailleurs l'os iliaque n'est pas représentatif des autres sites squelettiques (74).

L'analyse de la DMO surfacique par DXA est la méthode de référence pour le diagnostic d'ostéoporose chez la femme ménopausée. Cependant chez l'homme, cette technique présente plusieurs limites. D'une part, la DXA ne permet de détecter que 20% des hommes à risque de fracture (75,76). D'autre part, le seuil de l'ostéoporose masculine n'est pas clairement défini, et la question de l'utilisation de courbes de référence spécifiques au sexe est encore débattue. Par ailleurs, de manière générale, la DXA n'apporte aucune information sur la géométrie osseuse ni la microarchitecture, et ne peut étudier séparément les compartiments corticaux et trabéculaires.

Le QCT et pQCT sont des techniques innovantes qui permettent de répondre à ces problématiques.

L'HR-pQCT permet une analyse encore plus précise du squelette appendiculaire du fait de sa haute résolution. Cependant, les données sur le sujet ont été obtenues à partir d'études transversales. Ainsi, il est impossible de savoir si la baisse des stéroïdes sexuels impacte le statut osseux au moment de l'acquisition du pic de masse osseuse, ou alors s'il s'agit d'une perte excessive au cours du vieillissement. Des données longitudinales sont donc nécessaires.

Ce travail de thèse a été réalisé pour répondre à cette question. Il porte sur l'étude de la relation entre les faibles taux de stéroïdes sexuels et la détérioration de la

microarchitecture osseuse, qui a été évaluée de manière prospective, chez des hommes âgés de plus de 60 ans.

Les sujets sont issus de la cohorte lyonnaise STRAMBO, dont le promoteur est l'INSERM, et dont le protocole de recherche et les publications référencées sont présentés en annexe.

Ce travail a fait l'objet d'une publication sous forme d'un article scientifique, dans le Journal of Bone and Mineral Research, dont nous présentons ci-dessous le résumé.

## **B. Résumé**

**Introduction.** Au cours du vieillissement chez l'homme, il existe une diminution des concentrations de testostérone totale et de  $17\beta$ -estradiol. La diminution des œstrogènes semble être un déterminant majeur dans la perte osseuse chez l'homme âgé. En revanche, les données sur la testostérone sont discordantes.

L'objectif de notre travail était d'étudier la relation entre les concentrations initiales de stéroïdes sexuels et la détérioration de la microarchitecture osseuse, qui a été évaluée de manière prospective par HR-pQCT, chez les hommes âgés.

**Sujets et méthodes.** La cohorte STRAMBO est une étude prospective monocentrique réalisée en collaboration avec l'INSERM. Huit-cent vingt hommes, âgés de 60 à 88 ans, ont été recrutés à partir de listes de la Mutuelle des Travailleurs de la Région Lyonnaise. A l'inclusion, les concentrations de testostérone totale et de  $17\beta$ -estradiol total ont été mesurées, et les taux d'AFTC et de  $17\beta$ -estradiol biodisponible ont été calculés. La microarchitecture osseuse a été évaluée au radius distal et au tibia distal par HR-pQCT, à l'inclusion, à 4 ans et à 8 ans.

**Résultats.** Que ce soit au radius distal ou au tibia distal, les concentrations de testostérone totale et de  $17\beta$ -estradiol total n'étaient pas corrélées à la détérioration de la microarchitecture osseuse.

Les hommes ayant les plus faibles concentrations de testostérone libre ont une perte osseuse accélérée par rapport aux hommes ayant les concentrations les plus élevées, en

terme d'aire corticale au radius. Au tibia, on observait une diminution plus rapide de l'épaisseur corticale et une augmentation plus rapide de l'aire trabéculaire.

Au tibia, les hommes ayant les plus faibles taux de  $17\beta$ -estradiol biodisponible avaient une perte osseuse plus rapide que les hommes ayant les taux les plus élevés, en termes de contenu minéral osseux, de densité volumique totale, d'épaisseur et d'aire corticales. Ces hommes présentaient également une augmentation plus rapide de l'aire trabéculaire.

Les hommes ayant à la fois des taux de testostérone libre et de  $17\beta$ -estradiol biodisponible inférieurs au premier quartile (« groupe à risque ») présentaient une perte osseuse accélérée par rapport aux hommes ayant les taux d'hormones dans les trois premiers quartiles (« groupe de référence »), en terme de densité corticale au radius. Au tibia, on observait une diminution plus rapide de la densité volumique totale, des paramètres corticaux (aire, épaisseur, densité volumique), ainsi qu'une augmentation plus rapide de l'aire trabéculaire, dans le groupe de référence par rapport au groupe à risque.

Enfin, chez les hommes ayant un cancer de la prostate recevant un traitement par analogue de la GNRH, on observait une diminution beaucoup plus rapide du contenu minéral osseux, de la densité volumique totale et de tous les paramètres corticaux, associée à une augmentation plus rapide de l'aire trabéculaire, par rapport aux hommes ne recevant pas ce traitement, que ce soit au radius ou au tibia.

**Conclusion.** Il s'agit de la première étude prospective évaluant la relation entre les concentrations de stéroïdes sexuels et la détérioration prospective de la microarchitecture osseuse par HR-pQCT, chez les hommes âgés.

Nous avons montré que les hommes ayant de faibles concentrations initiales de  $17\beta$ -estradiol biodisponible, et dans une moindre mesure d'AFTC, avaient une accélération de la détérioration de la microarchitecture osseuse corticale. Cet effet semble prédominer au niveau du tibia.

Les hommes souffrant d'un cancer de la prostate traité par analogue de la GNRH ont des taux effondrés de stéroïdes sexuels et une accélération majeure de la perte osseuse corticale.

## IV. ARTICLE

Ce travail a été publié sous forme d'un article scientifique dans le Journal of Bone and Mineral Research (JBMR) en Septembre 2019.

Les résultats ont été présentés au cours des congrès suivants:

- Communication orale, Congrès de la Société Française de Rhumatologie, Paris, 2018
- Communication orale, Congrès d'Aix-les-Bains, 2019
- Poster, Congrès de l'IOF-ESCEO, Paris, 2019
- Communication orale en plénière, Congrès de l'ECTS, Budapest, 2019

Il a bénéficié des bourses et prix suivants:

- Bourse de recherche dans le cadre d'un Master II, Société Française de Rhumatologie, 2017
- Bourse du Congrès IOF-ESCEO par les laboratoires Lilly, 2019
- Second prix de recherche, Congrès d'Aix-les-Bains, 2019

# Relationship Between Sex Steroids and Deterioration of Bone Microarchitecture in Older Men: The Prospective STRAMBO Study

Anne Piot,<sup>1</sup> Roland D Chapurlat,<sup>1</sup> Bruno Claustrat,<sup>2</sup> and Pawel Szulc<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>INSERM UMR 1033, University of Lyon, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

<sup>2</sup>Prosom, Lyon, France

## ABSTRACT

In older men, low estrogen levels are associated with poor bone microarchitecture. Data on androgens are discordant. We studied the link between baseline sex steroid levels (total 17 $\beta$ -estradiol [17 $\beta$ E2], total testosterone [tT], calculated bioavailable 17 $\beta$ E2 [bio-17 $\beta$ E2], and apparent free testosterone concentration [AFTC]) and bone microarchitecture deterioration assessed prospectively in a 820 older men followed for 8 years. Bone microarchitecture was assessed by HR-pQCT at baseline, then after 4 and 8 years. At both the skeletal sites, the bone microarchitecture deterioration rate did not correlate with serum levels of tT and 17 $\beta$ E2. At the distal radius, cortical area (Ct.Ar) decreased more rapidly in the lowest versus the highest AFTC quartile. At the distal tibia, cortical thickness (Ct.Th) decreased and trabecular area (Tb.Ar) increased more rapidly in the highest versus the lowest AFTC quartile. At the tibia, bone mineral content (BMC), total volumetric bone mineral density (Tt.vBMD), Ct.Th, and Ct.Ar decreased, whereas Tb.Ar increased faster in the lowest versus the highest bio-17 $\beta$ E2 quartile. In men who had both AFTC and bio-17 $\beta$ E2 in the lowest quartile (high-risk group), distal radius cortical vBMD (Ct.vBMD) decreased more rapidly compared with men who had both hormones in the three upper quartiles (reference group). At the distal tibia, Tt.vBMD, Ct.Th, Ct.Ar, and Ct.vBMD decreased, whereas Tb.Ar increased more rapidly in the high-risk group versus the reference group. In men receiving androgen deprivation therapy (ADT) for prostate cancer, BMC, Tt.vBMD, Ct.Th, Ct.Ar, and Ct.vBMD decreased, whereas Tb.Ar increased more rapidly than in men not receiving ADT at both the skeletal sites. Thus, in older men followed up prospectively, low levels of bio-17 $\beta$ E2, and to a smaller extent AFTC, are associated with accelerated cortical bone deterioration. Cortical bone deterioration was strongly accelerated in men receiving ADT who had very low levels of all sex steroids. © 2019 American Society for Bone and Mineral Research.

**KEY WORDS:** BONE MICROARCHITECTURE; MEN; AGING; HR-pQCT; SEX STEROIDS

## INTRODUCTION

Osteoporosis in elderly men is a major public health problem. Thirty percent of hip fractures occur in men. They are associated with higher morbidity and mortality than in women.<sup>(1–3)</sup>

Sex steroids (testosterone, 17 $\beta$ -estradiol [17 $\beta$ E2]) play a major role in the regulation of bone maturation during growth and in young men.<sup>(4,5)</sup> An aging-related increase in the sex hormone-binding globulin (SHBG) level that is associated with a decrease in testosterone secretion contributes to decreased serum free testosterone levels.<sup>(6–8)</sup> As 17 $\beta$ E2 originates mainly from peripheral aromatization of testosterone, these phenomena also contribute to the decrease in bioavailable 17 $\beta$ E2 (bio-17 $\beta$ E2) levels. Low estrogen levels seem to be a major determinant of bone loss in aging men. Cross-sectional studies show lower areal bone mineral density (aBMD) in men with low 17 $\beta$ E2 levels.<sup>(6,7,9–13)</sup> These data were confirmed in longitudinal studies, where low bio-17 $\beta$ E2 levels were

associated with greater bone loss.<sup>(14–18)</sup> Some studies reported lower aBMD in men with low testosterone levels (total, bioavailable, free), but these relationships were weaker than those for 17 $\beta$ E2.<sup>(6,7,10,19,20)</sup> However, DXA does not assess separately cortical and trabecular bone, nor does it provide information on bone architecture.

Histomorphometry evaluates bone structure. Low trabecular bone volume, reduced osteoid thickness, and a low appositional rate were found in osteoporotic hypogonadal men.<sup>(21)</sup> Yet, it remains an invasive method, and iliac biopsy is not representative of all skeletal sites.<sup>(22)</sup> QCT and pQCT are noninvasive methods that assess cortical and trabecular compartments separately. Cross-sectional studies using pQCT reported low volumetric BMD (vBMD) in each compartment in men with low 17 $\beta$ E2 and bioavailable testosterone.<sup>(23,24)</sup> A study using HR-pQCT showed that low bio-17 $\beta$ E2 levels correlated with poorer cortical bone status.<sup>(25)</sup>

Received in original form October 18, 2018; revised form February 28, 2019; accepted April 14, 2019. Accepted manuscript online June 27, 2019.

Address correspondence to: Pawel Szulc, MD PhD, INSERM UMR 1033, Hôpital Edouard Herriot, Pavillon F, Place d'Arsonval, 69437 Lyon, France. E-mail: pawel.szulc@inserm.fr

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 34, No. 9, September 2019, pp. 1562–1573

DOI: 10.1002/jbmr.3746

© 2019 American Society for Bone and Mineral Research

Yet, it is not clear whether this link is because of impaired peak bone mass acquisition or to excessive bone loss in aging. Thus, longitudinal data are needed. In men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy (ADT), serum total testosterone, but not  $17\beta\text{E}_2$ , was related to greater cortical bone loss.<sup>(26)</sup> However, ADT decreases levels of both hormones. No link between sex steroid levels and bone microarchitecture deterioration was found in 540 men aged 40 to 79 followed for 4.3 years and in 201 men aged 50 and over followed for 3 years.<sup>(27,28)</sup> Overall, prospective data are scarce.

Our aim was to evaluate the association between baseline sex steroid levels and deterioration of bone microarchitecture prospectively assessed by HR-pQCT in a large cohort of older men.

## Subjects and Methods

### Cohort

The STRAMBO (Structure of the Aging Men's Bones) study is a single-center prospective cohort study assessing bone fragility in men.<sup>(25)</sup> It is a collaboration between INSERM (National Institute of Health and Medical Research) and the Mutuelle des Travailleurs de la Région Lyonnaise (MTRL), a complementary health insurance company open to all citizens. Participants were recruited from 2006 to 2008 from MTRL lists. Letters inviting participation were sent to a randomly selected sample of men aged 20 to 85 years living in greater Lyon. Informed consent was given by 1169 men. Men aged 60 years and over ( $n = 823$ ) were followed prospectively for 8 years. The study obtained authorization from the local ethics committee and was performed in agreement with the Helsinki Declaration of 1975 and 1983.

### Serum measurements

At baseline, nonfasting serum was collected at 1:00 PM and stored at  $-80^\circ\text{C}$  for less than 1 year before assay. Total testosterone (tT) was measured by tritiated RIA after diethylether extraction with a detection limit of 0.06 nmol/L.<sup>(25)</sup> The interassay coefficient of variation (CV) was  $\leq 10\%$ .  $17\beta\text{E}_2$  was measured by an ultrasensitive RIA (Cisbio Bioassays, Codolet, France) with a detection limit of 5 pmol/L, intraassay CV  $\leq 6\%$ , and interassay CV  $\leq 8\%$ .<sup>(25)</sup> Sex hormone-binding globulin (SHBG) was measured by RIA (Cisbio Bioassays) with an intraassay CV  $\leq 4\%$  and an interassay CV  $\leq 5\%$ . Bio- $17\beta\text{E}_2$  was calculated according to Södergård et al.<sup>(29)</sup> and AFTC according to the Vermeulen formula.<sup>(30)</sup>

### Microarchitecture assessment

Volumetric BMD (vBMD) and microarchitecture were assessed at the nondominant distal radius and right distal tibia by HR-pQCT (XtremeCT-1; Scanco Medical, Brüttisellen, Switzerland) at baseline and after 4 and 8 years of follow-up. An anteroposterior scout view was used to define the volume of interest (VOI). At each site, a stack of 110 parallel slices with an isotropic voxel size of 82  $\mu\text{m}$  was obtained, allowing a delivery of a 3D representation of a segment of approximately 9 mm in the axial direction. The most distal CT slice was respectively placed 9.5 and 22.5 mm proximal to the endplate of radius and tibia. Quality control was performed by daily scans of a phantom containing hydroxyapatite (HA) rods embedded in resin (QRM, Moehrendorf, Germany). CV of the phantom was 0.7% to 1.5%. In vivo CV was 0.7% to 1.5% for

density (total, trabecular, and cortical) measurements and 0.9% to 4.4% for structural parameters.<sup>(31)</sup> VOI was separated into cortical and trabecular regions using the software algorithm. Cortical thickness (Ct.Th) was calculated as the cortical volume divided by the outer bone surface. Trabecular bone volume/total volume (BV/TV, %) was derived from Tb.vBMD assuming fully mineralized bone to have a mineral density of 1200 mg HA/cm<sup>3</sup>. Trabecular vBMD (Tb.vBMD, mg HA/cm<sup>3</sup>) was computed as the average vBMD in the trabecular VOI. Trabecular elements were identified by the mid-axis transformation, and the distance between them was assessed by the 3D distance transformation. Trabecular separation (Tb.Sp,  $\mu\text{m}$ ) was defined as the mean separation of the midaxes. Trabecular number (Tb.N; 1/mm) was defined as the inverse of Tb.Sp. Trabecular thickness (Tb.Th;  $\mu\text{m}$ ) was derived from BV/TV and Tb.N. Intraindividual distribution of Tb.Sp (Tb.Sp.SD;  $\mu\text{m}$ ) reflects the heterogeneity of the trabecular network and was quantified using the standard deviation of the distance between the mid-axes. We excluded scans with motion artifacts (score  $\geq 4$ )<sup>(32)</sup> and secondarily, those with less than 85% of overlap between the two consecutive scans.

### Covariates

At baseline, men replied to an interviewer-administered questionnaire covering lifestyle and health status. Current smoking and comorbidities (diabetes, prior stroke, Parkinson disease, cancer, chronic obstructive pulmonary disease [COPD]) were self-reported (Y/N). Calcium intake was estimated by a food-frequency questionnaire adapted to French alimentary habits.<sup>(33)</sup> Physical activity was estimated by the number of hours/week spent on walking, gardening, and leisure sport activity. Whole-body composition was assessed by DXA (Hologic Discovery A; Hologic Inc; Bedford, MA, USA). Relative appendicular lean mass (RALM) is the sum of lean mass of both arms and legs divided by (height)<sup>2</sup>. Grip strength was measured by a hand dynamometer (Martin Vigorimeter; Martin Gebrüder GmbH&Co, Tuttlingen, Germany) at the dominant hand.<sup>(34)</sup> Serum 25-hydroxycholecalciferol (25OHD) was assessed by RIA (DiaSorin, Stillwater, MN, USA) after acetonitrile extraction.<sup>(35)</sup> PTH was measured by human specific immunochimiluminescence assay (Roche, Mannheim, Germany).<sup>(35)</sup> High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was measured by immunoturbidimetric latex assay (Roche).<sup>(36)</sup> The compensated Jaffé method was used for detection of creatinine and glomerular filtration rate (GFR) was estimated with the CKD-EPI equation.<sup>(37)</sup>

### Statistical analysis

Analyses were performed using the R 3.4.4 software (2017; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.r-project.org/>). The distribution of variables was assessed using the Shapiro-Wilk's test. Tb.Sp and Tb.Sp.SD had skewed distribution and were log-transformed. Correlations between bone variables and confounders were calculated using Pearson's coefficient. Comparisons of baseline values according to the quartiles of sex steroids was performed using ANCOVA with and without age adjustment for continuous variables, and the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables. Linear mixed models were used to compare the rates of change in bone microarchitectural variables between groups of men according to the sex steroid quartiles. We excluded 16 men with prostate cancer receiving ADT. Among 15 variables selected on the basis of current knowledge, we retained 6 variables (age, BMI, 25OHD,

hsCRP, diabetes, current smoking), which consistently showed  $P < 0.15$  in bivariable analyses with microarchitectural variables. All the models are adjusted for age and follow-up duration interaction, which is a measure of the aging-related acceleration of the deterioration of bone microarchitecture. Random effects models were added to characterize individual trajectories by lmer4 and lmerTest functions of the lmer R package. Mixed-models were also performed for the 4-class variables including bio-17βE2 and AFTC jointly and to compared men with or without ADT. Model assumptions were checked by histograms and quantile-quantile plots of residuals. The statistical quality of the model was checked by the Bayesian information criterion. For each model we retained confounders showing  $P < 0.05$  in the model. Results are expressed as mean  $\pm$  SEM. Log-transformations were used to analyze percentage loss. Given multiple comparisons, significance level was set at  $P < 0.025$  using Benjamini-Hochberg's criterion.

## RESULTS

### Description of the population

Among the 823 men aged 60 and over at baseline, 3 had no hormonal measurements, 168 died during the follow-up, and 149 dropped out. Respectively at baseline, after 4 and 8 years of

follow-up, we obtained 731, 568 (78%), and 396 (54%) good-quality scans at the radius and 795, 620 (78%), and 456 (57%) at the tibia. Men who did not complete the 8-year follow-up ( $n = 317$ ) were older than those who did ( $n = 506$ ). After adjustment for age, they had higher BMI, fat mass, and levels of hsCRP and PTH. They had lower grip strength, leisure physical activity, RALM, and GFR, as well as lower concentrations of tT, AFTC, and bio-17βE2. All the analyses were performed after exclusion of 16 men treated with ADT at the time of recruitment.

### Total testosterone

Men in the lowest quartile of tT were heavier, had greater BMI, RALM, and hsCRP, and lower AFTC, 17βE2, bio-17βE2, SHBG, and GFR compared with those in the highest quartile (Table 1). At the distal radius, BMC and Ct.vBMD decreased, whereas Tb.Ar, BV/TV, Tb.vBMD, and Tb.N increased in all the quartiles (Supplementary Table S1). At the distal tibia, BMC and Ct.vBMD decreased, whereas BV/TV, Tb.vBMD, and Tb.N increased in all the quartiles. However, at both sites, there were no consistent trends across the testosterone quartiles. Further adjustment for grip strength had no impact on the patterns.

### Total 17β-estradiol

Men in the lowest quartile of 17βE2 were older, slimmer, and had lower concentrations of tT, AFTC, bio-17βE2, and hsCRP compared

**Table 1.** Description of the Cohort According to Quartiles of Total Testosterone

|                                  | 1st quartile<br>$n = 214$<br><8.7 nmol/L | 2nd quartile<br>$n = 210$<br>8.7 to 11.4 nmol/L | 3rd quartile<br>$n = 194$<br>11.4 to 15.1 nmol/L | 4th quartile<br>$n = 186$<br>>15.1 nmol/L | $p^{\circ\circ}$ | $p^{\circ\circ}$ |
|----------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------|------------------|
| Age (years)                      | 72.7 $\pm$ 0.7                           | 72.2 $\pm$ 0.7                                  | 71.5 $\pm$ 0.8                                   | 72.2 $\pm$ 0.5                            | 0.47             | ...              |
| Weight (kg)                      | 83.2 $\pm$ 1.1***                        | 79.1 $\pm$ 1.1***                               | 76.7 $\pm$ 1.1*                                  | 74.3 $\pm$ 0.7                            | $p < 0.001$      | $p < 0.001$      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )         | 29.3 $\pm$ 0.3***                        | 28.0 $\pm$ 0.3***                               | 27.0 $\pm$ 0.4*                                  | 26.3 $\pm$ 1.2                            | $p < 0.001$      | $p < 0.001$      |
| RALM (kg/m <sup>2</sup> )        | 8.40 $\pm$ 0.08***                       | 8.31 $\pm$ 0.08***                              | 8.19 $\pm$ 0.08***                               | 8.02 $\pm$ 0.05                           | $p < 0.001$      | $p < 0.001$      |
| Grip strength (KPa)              | 67.7 $\pm$ 1.62                          | 68 $\pm$ 1.63                                   | 72.5 $\pm$ 1.75                                  | 69.2 $\pm$ 1.14                           | $p < 0.05$       | $p = 0.07$       |
| Physical activity (hours/week)   | 5.0 $\pm$ 0.6                            | 4.7 $\pm$ 0.6                                   | 5.6 $\pm$ 0.7                                    | 5.7 $\pm$ 0.4                             | 0.29             | ...              |
| Calcium intake (mg/d)            | 759 $\pm$ 23                             | 776 $\pm$ 23                                    | 754 $\pm$ 25                                     | 769 $\pm$ 16                              | 0.79             | ...              |
| AFTC (pmol/L)                    | 156 $\pm$ 5***                           | 225 $\pm$ 5***                                  | 270 $\pm$ 6***                                   | 333 $\pm$ 4                               | $p < 0.001$      | $p < 0.001$      |
| 17βE2 (pg/L)                     | 35.9 $\pm$ 1.4**                         | 38.0 $\pm$ 1.4                                  | 39.1 $\pm$ 1.5                                   | 39.7 $\pm$ 1.0                            | $p < 0.05$       | $p = 0.05$       |
| bio-17βE2 (pg/L)                 | 46.3 $\pm$ 1.8***                        | 52.0 $\pm$ 1.8***                               | 55.3 $\pm$ 2.0**                                 | 61.6 $\pm$ 1.3                            | $p < 0.001$      | $p < 0.001$      |
| SHBG (nmol/L)                    | 30.2 $\pm$ 1.7***                        | 38.1 $\pm$ 1.7***                               | 44.1 $\pm$ 1.8***                                | 60.9 $\pm$ 1.2                            | $p < 0.001$      | $p < 0.001$      |
| PTH (pg/mL)                      | 49.8 $\pm$ 2.4                           | 49.1 $\pm$ 2.4                                  | 46.9 $\pm$ 2.6                                   | 49.1 $\pm$ 1.7                            | $p = 0.73$       | ...              |
| 25OHD (ng/mL)                    | 21.0 $\pm$ 0.9*                          | 21.3 $\pm$ 0.9                                  | 23.3 $\pm$ 1.0                                   | 23.0 $\pm$ 0.7                            | $p < 0.05$       | $p = 0.07$       |
| hsCRP (ng/mL)                    | 1.9[1.1–3.9]                             | 1.8[0.9–3.7]                                    | 1.4[0.8–2.6]                                     | 1.4[0.8–2.7]                              | $p < 0.05$       | $p < 0.001$      |
| GFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 67.8 $\pm$ 1.5**                         | 70.6 $\pm$ 1.5                                  | 71.2 $\pm$ 1.6                                   | 72.4 $\pm$ 1.0                            | $p < 0.05$       | $p < 0.05$       |
| Comorbidities                    |                                          |                                                 |                                                  |                                           |                  |                  |
| Cancer ( $n$ , %)                | 22 (10.3)                                | 21 (10.0)                                       | 22 (13.5)                                        | 24 (11.1)                                 | 0.72             | ...              |
| COPD ( $n$ , %)                  | 15 (7.0)                                 | 14 (6.7)                                        | 10 (6.1)                                         | 12 (5.5)                                  | 0.92             | ...              |
| Parkinson disease ( $n$ , %)     | 4 (1.9)                                  | 6 (2.9)                                         | 2 (1.2)                                          | 2 (0.9)                                   | 0.47             | ...              |
| Diabetes ( $n$ , %)              | 42 (19.7)                                | 29 (13.8)                                       | 10 (6.1)                                         | 14 (6.5)                                  | $p < 0.001$      | ...              |
| Stroke ( $n$ , %)                | 8 (3.8)                                  | 12 (5.7)                                        | 3 (1.8)                                          | 8 (3.7)                                   | 0.30             | ...              |
| Current smoking ( $n$ , %)       | 10 (4.7)                                 | 15 (7.1)                                        | 7 (4.3)                                          | 14 (6.5)                                  | 0.57             | ...              |

Data are expressed in mean  $\pm$  SEM or median (interquartile range). Comorbidities are expressed in number (percentage). Comparisons were realized with ANCOVA test, without ( $p^{\circ}$ ) and with ( $p^{\circ\circ}$ ) adjustment for age. Post hoc test (Dunnett-Hsu) was performed to compare with the fourth quartile with age adjustment: \* $<0.05$ , \*\* $<0.01$ , \*\*\* $<0.005$ , \*\*\*\* $<0.001$  versus the 4th quartile. Comparison of hs-CRP with adjustment for age was performed by Kruskal-Wallis test. Age-adjusted comparisons of the prevalence of comorbidities were performed by Cochran-Martin-Haenszel test.

RALM = relative appendicular lean muscle mass; AFTC = apparent free testosterone concentration; 17βE2 = total estradiol; bio-17βE2 = bioavailable estradiol; SHBG = sex hormone binding globulin; PTH = parathyroid hormone; 25-OHD = 25-hydroxyvitamin D; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; GFR = glomerular filtration rate; COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

with those in the fourth quartile (Supplementary Table S2). At the distal radius, BMC, Ct.Th, and Ct.vBMD decreased in all the quartiles and Tb.Sp.Sd in the three upper quartiles, without any difference between the groups (Supplementary Table S3). Tb.Ar, BV/TV, and Tb.vBMD increased in all the quartiles without any difference between the groups. At the distal tibia, BMC and Ct.vBMD decreased, whereas BV/TV and Tb.vBMD increased in all the quartiles with no difference between them. Tb.Ar, BV/TV, and Tb.vBMD increased in all quartiles. At the tibia, there were no consistent trends across the 17 $\beta$ E2 quartiles. Further adjustment for grip strength had no impact on the patterns.

### Sex hormone binding globulin

Men in the highest quartile of SHBG were older, had lower BMI, and less often self-reported diabetes (Supplementary Table S4). They had higher AFTC and tT levels, and lower bio-17 $\beta$ E2 levels.

At the distal radius, BMC and Tt.vBMD decreased more rapidly in the fourth versus the first SHBG quartile (Table 2). Ct.vBMD decreased in all the quartiles without differences between the groups. Ct.Th and Ct.Ar decreased more rapidly in the highest versus the lowest SHBG quartile, but only for the percentage values. At the distal tibia, BMC and Ct.Th decreased more rapidly in the highest versus the lowest SHBG quartile. Other microarchitectural variables did not show consistent patterns across the SHBG quartiles. Further adjustment for grip strength had no impact on the patterns.

### Apparent free testosterone concentration

Men in the two lowest AFTC quartiles were older, heavier, and had self-reported diabetes more often compared with the fourth quartile. They had higher hsCRP and lower levels of PTH, tT, 17 $\beta$ E2, bio-17 $\beta$ E2, and SHBG (Supplementary Table S5). At the distal radius, BMC and Ct.vBMD decreased in all quartiles, with no difference between the groups (Table 3). Ct.Ar decreased more rapidly in the lowest versus the highest AFTC quartile. At the distal tibia, Ct.Th decreased and Tb.Ar increased more rapidly in the highest versus the lowest quartile. Other variables did not show consistent patterns across the AFTC quartiles. Further adjustment for grip strength had no impact on the patterns.

### Bioavailable 17 $\beta$ -estradiol

Men in the first bio-17 $\beta$ E2 quartile were older, thinner, and had lower RALM and grip strength compared with the fourth quartile (Supplementary Table S6). They had lower concentrations of hsCRP, tT, AFTC, and 17 $\beta$ E2, and higher concentrations of SHBG.

At the distal radius, BMC and Ct.Ar decreased more rapidly in the lowest versus the highest quartile, but only for the percentage values (Table 4). At the distal tibia, BMC, Tt.vBMD, Ct.Th, and Ct.Ar decreased, whereas Tb.Ar increased more rapidly in the lowest versus the highest bio-17 $\beta$ E2 quartile (in the absolute and percentage values). Other variables did not show consistent patterns across the bio-17 $\beta$ E2 quartiles. Further adjustment for grip strength had no impact on the patterns.

### Longitudinal changes according to the levels of two hormones

Men having the concentrations of bio-17 $\beta$ E2 and AFTC in the first quartile ("high risk group": bio-17 $\beta$ E2 < 28.2 pg/mL, AFTC

< 192 pg/mL) were compared with the reference group (bio-17 $\beta$ E2 and AFTC levels in the three upper quartiles of each hormone jointly; Table 5).

At the distal radius, Ct.vBMD decreased more rapidly in the high-risk group versus the reference group. BMC, Ct.Th, and Ct.Ar decreased more rapidly in the high-risk group compared with the reference group, but only in percentage values. At the distal tibia, Tt.vBMD, Ct.Th, Ct.Ar, and Ct.vBMD decreased and Tb.Ar increased more rapidly in the high-risk group compared with the reference group. Further adjustment for grip strength had no impact on the patterns.

### Microarchitecture according to androgen deprivation therapy

Men receiving ADT had low levels of AFTC, tT, bio-17 $\beta$ E2, and 17 $\beta$ E2 compared with men who did not receive this therapy (Supplementary Table S7). They did not differ in other characteristics. Both at the radius and tibia, BMC, Tt.vBMD, Ct.Th, Ct.Ar, and Ct.vBMD decreased, whereas Tb.Ar increased more rapidly in men receiving ADT compared with men who did not receive ADT (Table 6). Further adjustment for grip strength had no impact on the patterns.

## DISCUSSION

We show that older men with low baseline levels of bio-17 $\beta$ E2 and to a smaller extent AFTC had more rapid deterioration of bone microarchitecture compared with the men with normal concentrations of the hormones mainly at the distal tibia.

The decrease in BMC indicates that bone loss was real. The men experienced a substantial decrease in Ct.Th and Ct.Ar and a significant expansion of medullary cavity (increase in Tb.Ar) at both the radius and tibia. Endocortical expansion was significantly greater in men with low sex steroid levels. Endocortical resorption leaves cortical remnants that mimic trabecular bone and are included by the software in the trabecular compartment. Trabecularization of inner cortex may explain the counterintuitive aging-related increase in Tb.N and decrease in Tb.Sp.SD.

The role of bio-17 $\beta$ E2 in the regulation of bone loss in aging men is consistent with studies assessing aBMD by DXA.<sup>(6–9,12,14,18)</sup> The studies using QCT also found that bio-17 $\beta$ E2 levels consistently positively correlated with vBMD.<sup>(23,24)</sup> Cross-sectional and longitudinal studies highlighted the relation between bone microarchitecture and low bio-17 $\beta$ E2 levels.<sup>(25,27,38,39)</sup> Most of the studies stress the deleterious influence of low 17 $\beta$ E2 levels rather than that of androgen deficit on bone loss.<sup>(11,12,23,24,40,41)</sup>

Our findings suggest that low AFTC levels contribute to the bone microarchitecture deterioration in aging. In cross-sectional studies, the correlation between androgen levels and aBMD measured by DXA or vBMD measured by pQCT was weakly negative<sup>(19,42,43)</sup> or nonsignificant.<sup>(9,11,13,38,39,41)</sup> The links of aBMD and vBMD were weaker for free or bioavailable T than for 17 $\beta$ E2 or bio-17 $\beta$ E2.<sup>(6,7,10,14,23,24,28,38,44)</sup> Cross-sectional studies do not apportion the impact of the sex steroids on bone mass acquisition during growth and their inhibitory impact on bone loss during aging. Longitudinal data are scarce. Low levels of bioavailable T and bio-17 $\beta$ E2 were associated with faster bone loss at the hip.<sup>(18)</sup> Low tT, but not 17 $\beta$ E2, levels were associated with more rapid bone loss at the

**Table 2.** Longitudinal Changes in Bone Microarchitectural Measures According to the Quartiles of Sex Hormone-Binding Globulin

|                                    | Radius                                         |                                                       |                                                       |                                                | Tibia                                          |                                                       |                                                       |                                                |
|------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                    | 1st quartile<br><i>n</i> = 179<br><29.4 pmol/L | 2nd quartile<br><i>n</i> = 181<br>29.4 to 39.1 pmol/L | 3rd quartile<br><i>n</i> = 181<br>39.1 to 52.9 pmol/L | 4th quartile<br><i>n</i> = 178<br>>52.9 pmol/L | 1st quartile<br><i>n</i> = 196<br><29.1 pmol/L | 2nd quartile<br><i>n</i> = 194<br>29.1 to 38.6 pmol/L | 3rd quartile<br><i>n</i> = 196<br>38.6 to 52.9 pmol/L | 4th quartile<br><i>n</i> = 193<br>>52.9 pmol/L |
| <b>Changes in absolute values</b>  |                                                |                                                       |                                                       |                                                |                                                |                                                       |                                                       |                                                |
| BMC (g/cm <sup>3</sup> /year)      | -0.10 ± 0.01                                   | -0.10 ± 0.01                                          | -0.12 ± 0.01                                          | -0.13 ± 0.01*                                  | -0.06 ± 0.01                                   | -0.05 ± 0.02                                          | -0.09 ± 0.02                                          | -0.11 ± 0.02**                                 |
| Tt.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year) | -0.46 ± 0.17                                   | -0.50 ± 0.20                                          | -0.73 ± 0.21                                          | -0.99 ± 0.22*                                  | -0.05 ± 0.11                                   | 0.09 ± 0.14                                           | -0.11 ± 0.14                                          | -0.36 ± 0.15                                   |
| Ct.Th (μm/year)                    | -4.10 ± 0.80                                   | -3.91 ± 0.97                                          | -4.72 ± 0.99                                          | -5.94 ± 1.06                                   | -1.51 ± 0.98                                   | -1.15 ± 1.21                                          | -3.42 ± 1.24                                          | -4.13 ± 1.33*                                  |
| Ct.Ar (mm <sup>2</sup> /year)      | -0.30 ± 0.06                                   | -0.30 ± 0.08                                          | -0.36 ± 0.08                                          | -0.43 ± 0.09                                   | -0.10 ± 0.10                                   | -0.07 ± 0.13                                          | -0.32 ± 0.13                                          | -0.32 ± 0.14                                   |
| Ct.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year) | -1.75 ± 0.32                                   | -1.75 ± 0.39                                          | -2.04 ± 0.40                                          | -2.50 ± 0.42                                   | -2.20 ± 0.28                                   | -1.79 ± 0.34                                          | -2.16 ± 0.35                                          | -2.56 ± 0.37                                   |
| Tb.Ar (mm <sup>2</sup> /year)      | 0.24 ± 0.05                                    | 0.24 ± 0.06                                           | 0.26 ± 0.07                                           | 0.32 ± 0.07                                    | -0.09 ± 0.09                                   | -0.06 ± 0.11                                          | 0.12 ± 0.11                                           | 0.13 ± 0.12                                    |
| BV/TV                              | 0.05 ± 0.01                                    | 0.04 ± 0.01                                           | 0.03 ± 0.01                                           | 0.02 ± 0.01*                                   | 0.04 ± 0.00                                    | 0.02 ± 0.01                                           | 0.04 ± 0.01                                           | 0.04 ± 0.01                                    |
| Tb.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year) | 0.55 ± 0.08                                    | 0.49 ± 0.10                                           | 0.32 ± 0.10                                           | 0.21 ± 0.11**                                  | 0.43 ± 0.05                                    | 0.53 ± 0.06                                           | 0.44 ± 0.06                                           | 0.29 ± 0.07                                    |
| Tb.N (1/mm/year·10 <sup>3</sup> )  | 4.30 ± 1.67                                    | 3.90 ± 2.38                                           | 1.64 ± 2.40                                           | -0.51 ± 2.47                                   | 6.58 ± 1.60                                    | 5.66 ± 2.33                                           | 4.53 ± 2.35                                           | 4.88 ± 2.44                                    |
| Tb.Th (μm/year)                    | -0.02 ± 0.07                                   | -0.03 ± 0.10                                          | -0.09 ± 0.10                                          | -0.03 ± 0.10                                   | 0.00 ± 0.09                                    | 0.06 ± 0.11                                           | 0.14 ± 0.11                                           | 0.06 ± 0.12                                    |
| Tb.Sp.SD (μm/year)                 | -1.62 ± 0.47                                   | -1.02 ± 0.57                                          | -0.62 ± 0.58                                          | -0.35 ± 0.62                                   | 0.13 ± 2.48                                    | 0.84 ± 3.01                                           | 0.48 ± 3.06                                           | -0.26 ± 3.25                                   |
| <b>Changes in percentage</b>       |                                                |                                                       |                                                       |                                                |                                                |                                                       |                                                       |                                                |
| BMC (%/year)                       | -0.67 ± 0.11                                   | -0.72 ± 0.14                                          | -1.01 ± 0.14*                                         | -1.10 ± 0.15**                                 | -0.17 ± 0.07                                   | -0.20 ± 0.08                                          | -0.30 ± 0.08                                          | -0.45 ± 0.09**                                 |
| Tt.vBMD (%/year)                   | -0.06 ± 0.06                                   | -0.09 ± 0.08                                          | -0.19 ± 0.08                                          | -0.26 ± 0.09*                                  | 0.04 ± 0.05                                    | 0.05 ± 0.06                                           | -0.01 ± 0.06                                          | -0.09 ± 0.06                                   |
| Ct.Th (%/year)                     | -0.15 ± 0.16                                   | -0.18 ± 0.20                                          | -0.32 ± 0.20                                          | -0.68 ± 0.21*                                  | 0.06 ± 0.13                                    | 0.04 ± 0.15                                           | -0.16 ± 0.16                                          | -0.38 ± 0.17*                                  |
| Ct.Ar (%/year)                     | -0.11 ± 0.15                                   | -0.18 ± 0.18                                          | -0.27 ± 0.19                                          | -0.59 ± 0.20*                                  | 0.11 ± 0.12                                    | 0.09 ± 0.15                                           | -0.09 ± 0.15                                          | -0.26 ± 0.16                                   |
| Ct.vBMD (%/year)                   | -0.17 ± 0.05                                   | -0.18 ± 0.06                                          | -0.22 ± 0.06                                          | -0.30 ± 0.06                                   | -0.24 ± 0.04                                   | -0.20 ± 0.05                                          | -0.24 ± 0.05                                          | -0.31 ± 0.05                                   |
| Tb.Ar (%/year)                     | 0.09 ± 0.02                                    | 0.09 ± 0.02                                           | 0.10 ± 0.02                                           | 0.12 ± 0.02                                    | -0.01 ± 0.01                                   | -0.01 ± 0.02                                          | 0.01 ± 0.02                                           | 0.03 ± 0.02                                    |
| BV/TV (%/year)                     | 0.35 ± 0.06                                    | 0.31 ± 0.07                                           | 0.20 ± 0.07                                           | 0.20 ± 0.08                                    | 0.25 ± 0.04                                    | 0.28 ± 0.04                                           | 0.28 ± 0.04                                           | 0.20 ± 0.05                                    |
| Tb.vBMD (%/year)                   | 0.35 ± 0.06                                    | 0.30 ± 0.07                                           | 0.19 ± 0.07                                           | 0.20 ± 0.08                                    | 0.26 ± 0.03                                    | 0.30 ± 0.04                                           | 0.28 ± 0.04                                           | 0.21 ± 0.05                                    |
| Tb.N (%/year)                      | 0.21 ± 0.09                                    | 0.17 ± 0.13                                           | 0.07 ± 0.13                                           | -0.03 ± 0.13                                   | 0.36 ± 0.09                                    | 0.30 ± 0.13                                           | 0.24 ± 0.13                                           | 0.26 ± 0.14                                    |
| Tb.Th (%/year)                     | -0.03 ± 0.09                                   | -0.06 ± 0.13                                          | -0.12 ± 0.12                                          | -0.04 ± 0.12                                   | -0.02 ± 0.10                                   | 0.07 ± 0.13                                           | 0.15 ± 0.13                                           | 0.06 ± 0.14                                    |
| Tb.Sp.SD (%/year)                  | -0.58 ± 0.16                                   | -0.36 ± 0.19                                          | -0.24 ± 0.20                                          | 0.04 ± 0.21                                    | 2.58 ± 5.36                                    | 2.45 ± 6.52                                           | 3.79 ± 6.63                                           | 3.57 ± 7.03                                    |

Data are expressed in mean ± SEM. Models are adjusted for age, age and follow-up time interaction, BMI, 25OHD, log-transformed C-reactive protein, smoking, diabetes. \* < 0.025, \*\* < 0.01, \*\*\* < 0.005, \*\*\*\* < 0.001 for comparison of the 2nd, 3rd, and 4th quartile versus the 1st quartile. Values in **bold** correspond to a significant **decrease** of the variable during the follow-up (versus 0, ie, stability). Values in *italic* letters correspond to a significant **increase** of the variable during the follow-up (versus 0, ie, stability).

BMC = bone mineral content; Tt.vBMD, Ct.BMD, and Tb.vBMD = total, cortical, and trabecular bone mineral densities; Ct.Th = cortical thickness; BV/TV = bone volume/total volume; Tb.N = trabecular number; Tb.Th = trabecular thickness; Tb.Sp.SD = trabecular spacing standard deviation (trabecular distribution).

**Table 3.** Longitudinal Changes in Bone Microarchitectural Measures According to the Quartiles of Apparent Free Testosterone Concentration

|                                     | Radius                                 |                                              |                                              |                                        | Tibia                                  |                                              |                                              |                                        |
|-------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------|
|                                     | 1st quartile<br>n = 179<br><192 pmol/L | 2nd quartile<br>n = 180<br>192 to 245 pmol/L | 3rd quartile<br>n = 180<br>245 to 297 pmol/L | 4th quartile<br>n = 180<br>>297 pmol/L | 1st quartile<br>n = 194<br><192 pmol/L | 2nd quartile<br>n = 196<br>192 to 242 pmol/L | 3rd quartile<br>n = 194<br>242 to 296 pmol/L | 4th quartile<br>n = 195<br>>296 pmol/L |
| Changes in absolute values          |                                        |                                              |                                              |                                        |                                        |                                              |                                              |                                        |
| BMC (g/cm <sup>3</sup> /year)       | -0.12 ± 0.01                           | -0.09 ± 0.01                                 | -0.11 ± 0.01                                 | -0.10 ± 0.01                           | -0.09 ± 0.02                           | -0.05 ± 0.02                                 | -0.07 ± 0.02                                 | -0.06 ± 0.01                           |
| Tt.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year)  | -0.74 ± 0.22                           | -0.44 ± 0.20                                 | -0.62 ± 0.20                                 | -0.52 ± 0.16                           | -0.35 ± 0.15                           | -0.01 ± 0.14                                 | 0.05 ± 0.14                                  | -0.03 ± 0.11                           |
| Ct.Th (μm/year)                     | -6.19 ± 1.05                           | -3.77 ± 0.97                                 | -4.63 ± 0.93                                 | -3.82 ± 0.78                           | -5.28 ± 1.31**                         | -1.29 ± 1.22                                 | -2.07 ± 1.19                                 | -1.47 ± 0.98                           |
| Ct.Ar (mm <sup>2</sup> /year)       | -0.49 ± 0.08**                         | -0.29 ± 0.08                                 | -0.35 ± 0.08                                 | -0.27 ± 0.06                           | -0.44 ± 0.14*                          | -0.11 ± 0.13                                 | -0.14 ± 0.13                                 | -0.09 ± 0.10                           |
| Ct.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year)  | -2.65 ± 0.42                           | -1.48 ± 0.39                                 | -1.84 ± 0.37                                 | -1.84 ± 0.31                           | -2.79 ± 0.37                           | -2.03 ± 0.34                                 | -2.00 ± 0.33                                 | -2.03 ± 0.28                           |
| Tb.Ar (mm <sup>2</sup> /year)       | 0.35 ± 0.07                            | 0.26 ± 0.06                                  | 0.27 ± 0.06                                  | 0.20 ± 0.05                            | 0.26 ± 0.11**                          | -0.04 ± 0.11                                 | -0.04 ± 0.10                                 | -0.08 ± 0.09                           |
| BV/TV                               | 0.05 ± 0.01                            | 0.05 ± 0.01                                  | 0.04 ± 0.01                                  | 0.04 ± 0.01                            | 0.04 ± 0.01                            | 0.04 ± 0.01                                  | 0.04 ± 0.01                                  | 0.03 ± 0.01                            |
| Tb.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year)  | 0.52 ± 0.11                            | 0.57 ± 0.10                                  | 0.49 ± 0.10                                  | 0.42 ± 0.08                            | 0.46 ± 0.07                            | 0.48 ± 0.06                                  | 0.49 ± 0.06                                  | 0.44 ± 0.05                            |
| Tb.N (1/mm/year × 10 <sup>3</sup> ) | 8.80 ± 2.57                            | 5.20 ± 2.37                                  | 6.16 ± 2.29                                  | 3.46 ± 1.39                            | 6.61 ± 2.47                            | 5.01 ± 2.34                                  | 6.25 ± 2.29                                  | 4.40 ± 1.57                            |
| Tb.Th (μm/year)                     | -0.15 ± 0.10                           | -0.01 ± 0.10                                 | -0.09 ± 0.09                                 | 0.04 ± 0.06                            | 0.07 ± 0.11                            | 0.06 ± 0.11                                  | 0.00 ± 0.10                                  | 0.07 ± 0.09                            |
| Tb.Sp.SD (μm/year)                  | -0.87 ± 0.62                           | -1.06 ± 0.51                                 | -1.84 ± 0.55                                 | -0.86 ± 0.46                           | 0.51 ± 3.20                            | -1.27 ± 3.02                                 | 0.03 ± 2.99                                  | 1.33 ± 2.50                            |
| Changes in percentage               |                                        |                                              |                                              |                                        |                                        |                                              |                                              |                                        |
| BMC (%/year)                        | -0.94 ± 0.15                           | -0.61 ± 0.14                                 | -0.86 ± 0.13                                 | -0.77 ± 0.11                           | -0.36 ± 0.09                           | -0.14 ± 0.08                                 | -0.26 ± 0.08                                 | -0.21 ± 0.07                           |
| Tt.vBMD (%/year)                    | -0.21 ± 0.09                           | -0.06 ± 0.08                                 | -0.11 ± 0.08                                 | -0.10 ± 0.06                           | -0.08 ± 0.06                           | 0.03 ± 0.06                                  | 0.05 ± 0.06                                  | 0.03 ± 0.05                            |
| Ct.Th (%/year)                      | -0.66 ± 0.21                           | -0.06 ± 0.20                                 | -0.24 ± 0.19                                 | -0.19 ± 0.16                           | -0.32 ± 0.17*                          | 0.05 ± 0.16                                  | -0.10 ± 0.15                                 | 0.06 ± 0.13                            |
| Ct.Ar (%/year)                      | -0.62 ± 0.20*                          | -0.07 ± 0.18                                 | -0.20 ± 0.18                                 | -0.15 ± 0.15                           | -0.19 ± 0.16                           | 0.07 ± 0.15                                  | -0.01 ± 0.15                                 | 0.11 ± 0.12                            |
| Ct.vBMD (%/year)                    | -0.30 ± 0.06                           | -0.14 ± 0.06                                 | -0.18 ± 0.05                                 | -0.19 ± 0.04                           | -0.17 ± 0.05                           | -0.17 ± 0.05                                 | -0.17 ± 0.05                                 | -0.22 ± 0.04                           |
| Tb.Ar (%/year)                      | 0.12 ± 0.02                            | 0.10 ± 0.02                                  | 0.11 ± 0.02                                  | 0.08 ± 0.02                            | 0.04 ± 0.02**                          | -0.01 ± 0.02                                 | -0.01 ± 0.02                                 | -0.01 ± 0.01                           |
| BV/TV (%/year)                      | 0.35 ± 0.08                            | 0.32 ± 0.07                                  | 0.31 ± 0.07                                  | 0.28 ± 0.06                            | 0.26 ± 0.05                            | 0.28 ± 0.04                                  | 0.27 ± 0.04                                  | 0.26 ± 0.04                            |
| Tb.vBMD (%/year)                    | 0.31 ± 0.08                            | 0.33 ± 0.07                                  | 0.33 ± 0.07                                  | 0.27 ± 0.06                            | 0.28 ± 0.05                            | 0.27 ± 0.04                                  | 0.30 ± 0.04                                  | 0.27 ± 0.03                            |
| Tb.N (%/year)                       | 0.45 ± 0.14                            | 0.27 ± 0.13                                  | 0.35 ± 0.12                                  | 0.19 ± 0.10                            | 0.33 ± 0.14                            | 0.27 ± 0.13                                  | 0.35 ± 0.13                                  | 0.24 ± 0.09                            |
| Tb.Th (%/year)                      | -0.20 ± 0.13                           | -0.01 ± 0.12                                 | -0.12 ± 0.12                                 | 0.03 ± 0.08                            | 0.04 ± 0.14                            | 0.07 ± 0.13                                  | -0.03 ± 0.13                                 | 0.07 ± 0.10                            |
| Tb.Sp.SD (%/year)                   | -0.46 ± 0.21                           | -0.40 ± 0.19                                 | -0.61 ± 0.19                                 | -0.27 ± 0.15                           | 2.22 ± 6.92                            | 0.70 ± 6.52                                  | 1.57 ± 6.45                                  | 4.87 ± 5.39                            |

Data are expressed in mean ± SEM. Models are adjusted for age, age and follow-up time interaction, BMI, 25OHD, log-transformed C-reactive protein, smoking, diabetes. \* < 0.05, \*\* < 0.01, \*\*\* < 0.001, \*\*\*\* < 0.0001 for comparison of 1st, 2nd, and 3rd quartile to the 4th quartile. Values in **bold** correspond to a significant **decrease** of the variable during the follow-up (versus 0, ie, stability). Values in *italic* letters correspond to a significant **increase** of the variable during the follow-up (versus 0, ie, stability).

BMC = bone mineral content; Tt.vBMD, Ct.BMD, and Tb.vBMD = total, cortical, and trabecular bone mineral densities; Ct.Th = cortical thickness; BV/TV = bone volume/total volume; Tb.N = trabecular number; Tb.Th = trabecular thickness; Tb.Sp.SD = trabecular spacing standard deviation (trabecular distribution).

**Table 4.** Longitudinal Changes in Bone Microarchitectural Measures According to the Quartiles of Bioavailable Estradiol

|                                    | Radius                                  |                                                |                                                |                                         | Tibia                                   |                                             |                                                |                                         |
|------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                    | 1st quartile<br>n = 180<br><28.2 pmol/L | 2nd quartile<br>n = 178<br>28.2 to 35.9 pmol/L | 3rd quartile<br>n = 182<br>35.9 to 44.9 pmol/L | 4th quartile<br>n = 179<br>>44.9 pmol/L | 1st quartile<br>n = 194<br><28.4 pmol/L | 2nd quartile<br>n = 195<br>28.4-36.2 pmol/L | 3rd quartile<br>n = 196<br>36.2 to 44.9 pmol/L | 4th quartile<br>n = 194<br>>44.9 pmol/L |
| Changes in absolute values         |                                         |                                                |                                                |                                         |                                         |                                             |                                                |                                         |
| BMC (g/cm <sup>3</sup> /year)      | <b>-0.12 ± 0.01</b>                     | <b>-0.10 ± 0.01</b>                            | <b>-0.10 ± 0.01</b>                            | <b>-0.10 ± 0.01</b>                     | <b>-0.08 ± 0.02**</b>                   | <b>-0.08 ± 0.02*</b>                        | <b>-0.07 ± 0.02</b>                            | <b>-0.04 ± 0.01</b>                     |
| Tt.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year) | <b>-0.64 ± 0.21</b>                     | <b>-0.49 ± 0.21</b>                            | <b>-0.65 ± 0.21</b>                            | <b>-0.49 ± 0.18</b>                     | -0.21 ± 0.15*                           | -0.08 ± 0.15                                | -0.15 ± 0.14                                   | 0.16 ± 0.12                             |
| Ct.Th (μm/year)                    | <b>-5.09 ± 1.01</b>                     | <b>-3.82 ± 1.00</b>                            | <b>-4.47 ± 0.99</b>                            | <b>-4.08 ± 0.84</b>                     | <b>-3.83 ± 1.28*</b>                    | -2.12 ± 1.27                                | -2.33 ± 1.24                                   | -0.73 ± 1.05                            |
| Ct.Ar (mm <sup>2</sup> /year)      | <b>-0.39 ± 0.08</b>                     | <b>-0.28 ± 0.08</b>                            | <b>-0.35 ± 0.08</b>                            | <b>-0.29 ± 0.07</b>                     | <b>-0.33 ± 0.14*</b>                    | -0.23 ± 0.13                                | -0.18 ± 0.13                                   | 0.00 ± 0.11                             |
| Ct.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year) | <b>-2.29 ± 0.40</b>                     | <b>-1.63 ± 0.40</b>                            | <b>-2.03 ± 0.40</b>                            | <b>-1.69 ± 0.34</b>                     | <b>-2.44 ± 0.36</b>                     | <b>-2.07 ± 0.35</b>                         | <b>-2.26 ± 0.35</b>                            | <b>-1.85 ± 0.29</b>                     |
| Tb.Ar (mm <sup>2</sup> /year)      | 0.28 ± 0.07                             | 0.22 ± 0.07                                    | 0.26 ± 0.07                                    | 0.24 ± 0.06                             | 0.18 ± 0.11**                           | 0.06 ± 0.11                                 | -0.04 ± 0.11                                   | -0.16 ± 0.09                            |
| BV/TV                              | 0.03 ± 0.01                             | 0.03 ± 0.01                                    | 0.04 ± 0.01                                    | 0.05 ± 0.01                             | 0.03 ± 0.01                             | 0.04 ± 0.01                                 | 0.03 ± 0.01                                    | 0.04 ± 0.00                             |
| Tb.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year) | 0.41 ± 0.10                             | 0.42 ± 0.10                                    | 0.52 ± 0.10                                    | 0.52 ± 0.09                             | 0.43 ± 0.07                             | 0.43 ± 0.07                                 | 0.42 ± 0.07                                    | 0.53 ± 0.05                             |
| Tb.N (1/mm/year·10 <sup>3</sup> )  | 3.69 ± 2.78                             | 1.67 ± 3.18                                    | 4.40 ± 2.39                                    | 1.29 ± 1.70                             | 4.19 ± 2.41                             | 5.04 ± 2.43                                 | 5.75 ± 2.39                                    | 6.91 ± 1.70                             |
| Tb.Th (μm/year)                    | -0.03 ± 0.10                            | -0.11 ± 0.10                                   | -0.07 ± 0.10                                   | 0.05 ± 0.07                             | -0.02 ± 0.11                            | -0.11 ± 0.11                                | -0.07 ± 0.11                                   | -0.05 ± 0.08                            |
| Tb.Sp.SD (μm/year)                 | -0.63 ± 0.59                            | <b>-1.22 ± 0.59</b>                            | <b>-1.44 ± 0.58</b>                            | <b>-1.14 ± 0.49</b>                     | 1.74 ± 3.12                             | 0.70 ± 3.09                                 | -0.11 ± 3.05                                   | -0.23 ± 2.60                            |
| Changes in percentage              |                                         |                                                |                                                |                                         |                                         |                                             |                                                |                                         |
| BMC (%/year)                       | <b>-1.06 ± 0.14**</b>                   | <b>-0.78 ± 0.14</b>                            | <b>-0.75 ± 0.14</b>                            | <b>-0.68 ± 0.12</b>                     | <b>-0.35 ± 0.08**</b>                   | <b>-0.28 ± 0.08</b>                         | <b>-0.24 ± 0.08</b>                            | -0.09 ± 0.07                            |
| Tt.vBMD (%/year)                   | <b>-0.20 ± 0.08</b>                     | -0.10 ± 0.08                                   | -0.11 ± 0.08                                   | -0.07 ± 0.06                            | -0.06 ± 0.06**                          | -0.01 ± 0.06                                | 0.00 ± 0.06                                    | 0.11 ± 0.05                             |
| Ct.Th (%/year)                     | <b>-0.70 ± 0.20*</b>                    | -0.12 ± 0.20                                   | -0.10 ± 0.20                                   | -0.19 ± 0.17                            | <b>-0.36 ± 0.16**</b>                   | -0.07 ± 0.16                                | 0.05 ± 0.16                                    | 0.10 ± 0.13                             |
| Ct.Ar (%/year)                     | <b>-0.64 ± 0.19**</b>                   | -0.06 ± 0.19                                   | -0.14 ± 0.19                                   | -0.14 ± 0.16                            | <b>-0.28 ± 0.16**</b>                   | -0.02 ± 0.15                                | 0.11 ± 0.15                                    | 0.16 ± 0.13                             |
| Ct.vBMD (%/year)                   | <b>-0.28 ± 0.06</b>                     | <b>-0.16 ± 0.06</b>                            | <b>-0.20 ± 0.06</b>                            | <b>-0.17 ± 0.05</b>                     | <b>-0.30 ± 0.05</b>                     | <b>-0.23 ± 0.05</b>                         | <b>-0.24 ± 0.05</b>                            | <b>-0.20 ± 0.04</b>                     |
| Tb.Ar (%/year)                     | 0.10 ± 0.02                             | 0.08 ± 0.02                                    | 0.11 ± 0.02                                    | 0.09 ± 0.02                             | 0.03 ± 0.02**                           | 0.00 ± 0.02                                 | -0.00 ± 0.02                                   | -0.02 ± 0.01                            |
| BV/TV (%/year)                     | 0.25 ± 0.08                             | 0.25 ± 0.07                                    | 0.30 ± 0.07                                    | 0.36 ± 0.06                             | 0.25 ± 0.05                             | 0.25 ± 0.05                                 | 0.24 ± 0.04                                    | 0.30 ± 0.04                             |
| Tb.vBMD (%/year)                   | 0.26 ± 0.07                             | 0.25 ± 0.07                                    | 0.34 ± 0.07                                    | 0.33 ± 0.06                             | 0.26 ± 0.05                             | 0.26 ± 0.04                                 | 0.25 ± 0.04                                    | 0.32 ± 0.04                             |
| Tb.N (%/year)                      | 0.16 ± 0.15                             | 0.10 ± 0.17                                    | 0.21 ± 0.13                                    | 0.07 ± 0.09                             | 0.21 ± 0.13                             | 0.30 ± 0.14                                 | 0.30 ± 0.13                                    | 0.36 ± 0.09                             |
| Tb.Th (%/year)                     | -0.05 ± 0.13                            | -0.16 ± 0.13                                   | -0.09 ± 0.13                                   | 0.05 ± 0.09                             | -0.04 ± 0.13                            | -0.14 ± 0.13                                | -0.11 ± 0.13                                   | -0.10 ± 0.09                            |
| Tb.Sp.SD (%/year)                  | -0.26 ± 0.20                            | <b>-0.47 ± 0.20</b>                            | <b>-0.53 ± 0.20</b>                            | -0.33 ± 0.17                            | 6.63 ± 6.76                             | 2.76 ± 6.70                                 | 3.53 ± 6.60                                    | 0.81 ± 5.64                             |

Data are expressed in mean ± SEM. Models are adjusted for age, age and follow-up time interaction, BMI, 25OHD, log-transformed C-reactive protein, smoking, diabetes. \* < 0.025, \*\* < 0.01, \*\*\* < 0.005, \*\*\*\* < 0.001 for comparison of 1st, 2nd, and 3rd quartile to the 4th quartile. Values in **bold** correspond to a significant **decrease** of the variable during the follow-up (versus 0, ie, stability). Values in *italic* letters correspond to a significant **increase** of the variable during the follow-up (versus 0, ie, stability).

BMC = bone mineral content; Tt.vBMD, Ct.vBMD, and Tb.vBMD = total, cortical, and trabecular bone mineral densities; Ct.Th = cortical thickness; BV/TV = bone volume/total volume; Tb.N = trabecular number; Tb.Th = trabecular thickness; Tb.Sp.SD = trabecular spacing standard deviation (trabecular distribution).

**Table 5.** Longitudinal Changes in Bone Microarchitectural Measures According to the Quartiles of Apparent Free Testosterone Concentration and Bioavailable Estradiol

|                                    | Radius                                  |                                          |                                          |                                          | Tibia                                   |                                          |                                          |  |
|------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|--|
|                                    | <192 pmol/L<br><28.2 pmol/L<br>(n = 76) | <192 pmol/L<br>≥28.2 pmol/L<br>(n = 103) | ≥192 pmol/L<br><28.2 pmol/L<br>(n = 104) | ≥192 pmol/L<br>≥28.2 pmol/L<br>(n = 436) | <192 pmol/L<br>≥28.4pmol/L<br>(n = 114) | ≥192 pmol/L<br><28.4 pmol/L<br>(n = 114) | ≥192 pmol/L<br>≥28.4 pmol/L<br>(n = 471) |  |
| AFTC                               |                                         |                                          |                                          |                                          |                                         |                                          |                                          |  |
| Bioavailable 17β-estradiol         |                                         |                                          |                                          |                                          |                                         |                                          |                                          |  |
| Changes in absolute values         |                                         |                                          |                                          |                                          |                                         |                                          |                                          |  |
| BMC (g/cm <sup>3</sup> /year)      | -0.13 ± 0.01                            | -0.11 ± 0.01                             | -0.11 ± 0.01                             | -0.10 ± 0.01                             | -0.10 ± 0.02                            | -0.08 ± 0.02                             | -0.06 ± 0.01                             |  |
| Tt.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year) | -0.79 ± 0.26                            | -0.73 ± 0.24                             | -0.57 ± 0.21                             | -0.52 ± 0.14                             | -0.53 ± 0.18***                         | -0.15 ± 0.16                             | -0.01 ± 0.10                             |  |
| Ct.Th (μm/year)                    | -6.31 ± 1.25                            | -6.09 ± 1.15                             | -4.59 ± 0.98                             | -3.92 ± 0.67                             | -7.01 ± 1.58***                         | -3.31 ± 1.38                             | -1.62 ± 0.84                             |  |
| Ct.Ar (mm <sup>2</sup> /year)      | -0.49 ± 0.10                            | -0.48 ± 0.09                             | -0.34 ± 0.08                             | -0.29 ± 0.05                             | -0.63 ± 0.17**                          | -0.23 ± 0.15                             | -0.13 ± 0.09                             |  |
| Ct.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year) | -3.00 ± 0.50*                           | -2.37 ± 0.46                             | -1.95 ± 0.39                             | -1.74 ± 0.27                             | -3.14 ± 0.45*                           | -2.40 ± 0.39                             | -2.04 ± 0.24                             |  |
| Tb.Ar (mm <sup>2</sup> /year)      | 0.31 ± 0.08                             | 0.38 ± 0.08                              | 0.27 ± 0.07                              | 0.22 ± 0.04                              | 0.46 ± 0.14***                          | 0.06 ± 0.12                              | -0.06 ± 0.07                             |  |
| BV/TV                              | -0.00 ± 0.01                            | 0.02 ± 0.01                              | 0.00 ± 0.01                              | 0.01 ± 0.01                              | 0.04 ± 0.01                             | 0.03 ± 0.01                              | 0.04 ± 0.01                              |  |
| Tb.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year) | 0.41 ± 0.13                             | 0.56 ± 0.12                              | 0.42 ± 0.10                              | 0.48 ± 0.07                              | 0.51 ± 0.08                             | 0.45 ± 0.07                              | 0.48 ± 0.04                              |  |
| Tb.N (1/mm/year•10 <sup>3</sup> )  | 4.90 ± 3.05                             | 10.74 ± 2.81                             | 3.66 ± 2.40                              | 4.54 ± 1.64                              | 6.47 ± 3.00                             | 5.37 ± 2.65                              | 6.02 ± 1.08                              |  |
| Tb.Th (μm/year)                    | -0.09 ± 0.12                            | -0.19 ± 0.12                             | 0.00 ± 0.10                              | -0.02 ± 0.04                             | 0.10 ± 0.14                             | 0.12 ± 0.12                              | 0.02 ± 0.07                              |  |
| Tb.Sp.SD (μm/year)                 | 0.29 ± 0.73                             | -1.67 ± 0.68                             | -1.05 ± 0.58                             | -1.15 ± 0.39                             | 2.08 ± 3.86                             | 0.96 ± 3.29                              | 0.03 ± 2.11                              |  |
| Changes in percentage              |                                         |                                          |                                          |                                          |                                         |                                          |                                          |  |
| BMC (%/year)                       | -1.23 ± 0.17**                          | -0.73 ± 0.16                             | -0.97 ± 0.14                             | -0.74 ± -1.23                            | -0.45 ± 0.11*                           | -0.24 ± 0.09                             | -0.20 ± 0.06                             |  |
| Tt.vBMD (%/year)                   | -0.30 ± 0.10                            | -0.16 ± 0.09                             | -0.15 ± 0.08                             | -0.09 ± -0.30                            | -0.16 ± 0.07**                          | 0.00 ± 0.06                              | 0.04 ± 0.04                              |  |
| Ct.Th (%/year)                     | -1.08 ± 0.25***                         | -0.37 ± 0.23                             | -0.53 ± 0.20                             | -0.13 ± -1.08                            | -0.60 ± 0.20**                          | -0.04 ± 0.18                             | 0.03 ± 0.11                              |  |
| Ct.Ar (%/year)                     | -1.05 ± 0.23***                         | -0.32 ± 0.22                             | -0.45 ± 0.18                             | -0.11 ± -1.05                            | -0.49 ± 0.19**                          | 0.10 ± 0.17                              | 0.08 ± 0.10                              |  |
| Ct.vBMD(%/year)                    | -0.39 ± 0.07**                          | -0.24 ± 0.07                             | -0.22 ± 0.06                             | -0.17 ± -0.39                            | -0.37 ± 0.06*                           | -0.26 ± 0.05                             | -0.22 ± 0.03                             |  |
| Tb.Ar (%/year)                     | 0.10 ± 0.03                             | 0.13 ± 0.03                              | 0.09 ± 0.02                              | 0.09 ± 0.10                              | 0.08 ± 0.02**                           | 0.01 ± 0.02                              | -0.01 ± 0.01                             |  |
| BV/TV (%/year)                     | -0.12 ± 0.09                            | 0.14 ± 0.09                              | -0.01 ± 0.07                             | 0.05 ± -0.12                             | 0.30 ± 0.06                             | 0.24 ± 0.05                              | 0.27 ± 0.03                              |  |
| Tb.vBMD (%/year)                   | 0.23 ± 0.09                             | 0.36 ± 0.08                              | 0.27 ± 0.07                              | 0.30 ± 0.23                              | 0.32 ± 0.06                             | 0.26 ± 0.05                              | 0.29 ± 0.03                              |  |
| Tb.N (%/year )                     | 0.23 ± 0.17                             | 0.57 ± 0.15                              | 0.19 ± 0.13                              | 0.25 ± 0.23                              | 0.33 ± 0.17                             | 0.26 ± 0.15                              | 0.33 ± 0.06                              |  |
| Tb.Th (%/year)                     | -0.12 ± 0.16                            | -0.25 ± 0.15                             | -0.01 ± 0.13                             | -0.04 ± -0.12                            | 0.08 ± 0.17                             | 0.12 ± 0.15                              | 0.01 ± 0.09                              |  |
| Tb.Sp.SD (%/year)                  | -0.06 ± 0.25                            | -0.70 ± 0.23                             | -0.36 ± 0.20                             | -0.39 ± -0.06                            | 7.59 ± 8.33                             | 1.59 ± 7.12                              | 2.47 ± 4.56                              |  |

Data are expressed in mean ± SEM. Models are adjusted for age, age and follow-up time interaction, BMI, 25OHD, log-transformed C-reactive protein, smoking, diabetes. \* < 0.05, \*\* < 0.01, \*\*\* < 0.005, \*\*\*\* < 0.001 for comparison of 1st, 2nd, and 3rd quartile to the 4th quartile. Values in **bold** correspond to a significant **decrease** of the variable during the follow-up (versus 0, ie, stability). Values in *italic* letters correspond to a significant **increase** of the variable during the follow-up (versus 0, ie, stability).

BMC = bone mineral content; Tt.vBMD, Ct.vBMD, and Tb.vBMD = total, cortical, and trabecular bone mineral densities; Ct.Th = cortical thickness; BV/TV = bone volume/total volume; Tb.N = trabecular number; Tb.Th = trabecular thickness; Tb.Sp.SD = trabecular spacing standard deviation (trabecular distribution).

**Table 6.** Longitudinal Changes in Bone Microarchitectural Measures According to Androgen Deprivation Therapy

|                                     | Radius                   |                      | Tibia                    |                      |
|-------------------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|
|                                     | ADT<br>(n = 12)          | No ADT<br>(n = 719)  | ADT<br>(n = 16)          | No ADT<br>(n = 779)  |
| Changes in absolute values          |                          |                      |                          |                      |
| BMC (g/cm/year)                     | <b>-0.21 ± 0.04*</b>     | <b>-0.10 ± 0.01</b>  | <b>-0.21 ± 0.05**</b>    | <b>-0.06 ± 0.01</b>  |
| Tt.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year)  | <b>-3.11 ± 0.78**</b>    | <b>-0.54 ± 0.14</b>  | <b>-1.42 ± 0.47**</b>    | -0.01 ± 0.10         |
| Ct.Th (µm/year)                     | <b>-21.00 ± 3.73****</b> | <b>-4.19 ± 0.65</b>  | <b>-20.65 ± 4.03****</b> | <b>-1.72 ± 0.82</b>  |
| Ct.Ar (mm <sup>2</sup> /year)       | <b>-1.64 ± 0.30****</b>  | <b>-0.31 ± 0.05</b>  | <b>-2.72 ± 0.44****</b>  | -0.11 ± 0.09         |
| Ct.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year)  | <b>-6.22 ± 1.49**</b>    | <b>-1.80 ± 0.26</b>  | <b>-5.53 ± 1.13**</b>    | <b>-2.00 ± 0.23</b>  |
| Tb.Ar (mm <sup>2</sup> /year)       | <i>1.26 ± 0.25****</i>   | <i>0.24 ± 0.04</i>   | <i>2.41 ± 0.36**</i>     | -0.06 ± 0.07         |
| BV/TV                               | <i>0.047 ± 0.033</i>     | <i>0.041 ± 0.006</i> | <i>0.080 ± 0.018*</i>    | <i>0.038 ± 0.007</i> |
| Tb.vBMD (mg/cm <sup>3</sup> /year)  | <i>0.54 ± 0.38</i>       | <i>0.48 ± 0.07</i>   | <i>0.98 ± 0.21*</i>      | <i>0.46 ± 0.04</i>   |
| Tb.N (1/mm/year × 10 <sup>3</sup> ) | 13.14 ± 8.89             | 5.08 ± 1.56          | 0.60 ± 7.55              | 5.48 ± 0.85          |
| Tb.Th (µm/year)                     | -0.40 ± 0.37             | -0.04 ± 0.04         | 0.59 ± 0.34              | 0.06 ± 0.07          |
| Tb.Sp.SD (µm/year)                  | -1.81 ± 2.14             | <b>-1.16 ± 0.38</b>  | -3.01 ± 9.00             | 0.15 ± 1.99          |
| Changes in percentage               |                          |                      |                          |                      |
| BMC (%/year)                        | <b>-2.24 ± 0.51**</b>    | <b>-0.77 ± 0.09</b>  | <b>-0.76 ± 0.27*</b>     | <b>-0.21 ± 0.05</b>  |
| Tt.vBMD (%/year)                    | <b>-0.96 ± 0.30**</b>    | <b>-0.10 ± 0.05</b>  | <b>-0.43 ± 0.19*</b>     | 0.04 ± 0.04          |
| Ct.Th (%/year)                      | <b>-3.43 ± 0.75****</b>  | -0.21 ± 0.13         | <b>-2.76 ± 0.28****</b>  | 0.01 ± 0.10          |
| Ct.Ar (%/year)                      | <b>-3.49 ± 0.07***</b>   | -0.18 ± 0.12         | <b>-3.08 ± 0.51****</b>  | 0.08 ± 0.10          |
| Ct.vBMD (%/year)                    | <b>-0.77 ± 0.21**</b>    | <b>-0.18 ± 0.04</b>  | <b>-0.73 ± 0.16**</b>    | <b>-0.22 ± 0.03</b>  |
| Tb.Ar (%/year)                      | <i>0.48 ± 0.08****</i>   | <i>0.09 ± 0.01</i>   | <i>0.33 ± 0.05****</i>   | -0.01 ± 0.01         |
| BV/TV (%/year)                      | <i>0.48 ± 0.28</i>       | <i>0.31 ± 0.05</i>   | <i>0.55 ± 0.14</i>       | <i>0.27 ± 0.03</i>   |
| Tb.vBMD (%/year)                    | <i>0.47 ± 0.27</i>       | <i>0.30 ± 0.05</i>   | <i>0.57 ± 0.14</i>       | <i>0.28 ± 0.03</i>   |
| Tb.N (%/year)                       | <i>0.77 ± 0.48</i>       | <i>0.28 ± 0.08</i>   | <i>0.08 ± 0.29</i>       | <i>0.29 ± 0.05</i>   |
| Tb.Th (%/year)                      | -0.48 ± 0.47             | -0.06 ± 0.04         | 0.67 ± 0.42              | 0.05 ± 0.08          |
| Tb.Sp.SD (%/year)                   | -0.44 ± 0.73             | -0.41 ± 0.13         | -8.12 ± 19.61            | 2.49 ± 4.34          |

Data are expressed in mean ± SEM. Models are adjusted for age, age and follow-up time interaction, BMI, 25OHD, log-transformed C-reactive protein, smoking, diabetes. \* < 0.025, \*\* < 0.01, \*\*\* < 0.005, \*\*\*\* < 0.001 for comparison to the reference group. Values in **bold** correspond to a significant **decrease** of the variable during the follow-up (versus 0, ie, stability). Values in *italic* letters correspond to a significant **increase** of the variable during the follow-up (versus 0, ie, stability).

ADT = androgen deprivation therapy; BMC = bone mineral content. Tt.vBMD, Ct.BMD, and Tb.vBMD = total, cortical, and trabecular bone mineral densities; Ct.Th = cortical thickness; BV/TV = bone volume/total volume; Tb.N = trabecular number; Tb.Th = trabecular thickness; Tb.Sp.SD = trabecular spacing standard deviation (trabecular distribution).

hip.<sup>(45)</sup> By contrast, no link was found between sex steroids and bone loss assessed by HR-pQCT in men.<sup>(27,28)</sup> However, their cohorts were smaller and follow-up duration was shorter than ours.

In an epidemiological study, it is difficult to apportion the effects of bio-17βE2 and AFTC. Testosterone and 17βE2 concentrations are strongly correlated because most of the 17βE2 comes from the aromatization of testosterone.<sup>(46)</sup> The effect of testosterone may be direct and indirect (after aromatization into 17βE2). In our previous cross-sectional study, men having low levels of bio-17βE2 and AFTC (high-risk group) had poorer bone microarchitecture versus the reference group.<sup>(25)</sup> Men with low bio-17βE2, but normal AFTC, had poor bone microarchitecture (similar to the high-risk group), but men who had only low AFTC had bone microarchitecture similar to the reference group. It suggests the importance of 17βE2 during growth and aging, which cannot be differentiated in a cross-sectional study. By contrast, in this longitudinal study, only men having low levels of both hormones had greater bone loss versus the reference group,

whereas men with low levels of one hormone had bone microarchitecture deterioration similar to the reference group. The analyses showed accelerated bone deterioration in the first quartile of both bio-17βE2 and AFTC. However, men in the lowest quartile of bio-17βE2 also have lower levels of AFTC. In mice models, both estrogens and androgens prevent cortical and trabecular loss via different mediators.<sup>(47)</sup> Estrogens and androgens decrease the birth rate of osteoclasts and osteoblasts. They reduce the lifespan of osteoclasts, but prolong the lifespan of osteoblasts and of osteocytes.<sup>(47)</sup> Thus, the deficit in one sex steroid may be offset by the other; deterioration of bone microarchitecture accelerates when both sex steroids are deficient.

By contrast, we did not observe any difference between the lowest and the highest quartile of 17βE2 and tT. This is expected, as a part of the sex steroid level is bound to albumin or SHBG, and therefore does not entirely reflect the biological activity of the hormone. Men in the highest quartile of SHBG had a faster decline of BMC at both skeletal sites, of Tt.vBMD at the radius, and Ct.vBMD at the tibia. SHBG increases with age,

leading to a decrease of the bioavailable and free fraction of estrogens and androgens.<sup>(48)</sup> Most of the observational studies reported an association between SHBG and bone loss in aging.<sup>(18,49–51)</sup> SHBG may reflect levels of bioavailable and free fractions rather than having a direct role on bone homeostasis.

Relationships with bio-17βE2 and AFTC were stronger at the distal tibia. No associations were found at the distal radius, except for SHBG. This difference between the skeletal sites may be related to the effect of sex steroids on the adaptative response to mechanical load found in experimental studies.<sup>(52)</sup> Tibia may be more sensitive to the decrease in sex steroids being weight-bearing compared with the radius. However, in male mice, the link between sex steroids and mechanical load varies by the receptor (estrogen receptor α or β, androgen receptor) and bone compartment.<sup>(52)</sup> Thus, the experimental data cannot be directly extrapolated on the clinical results.

We excluded patients receiving ADT. Those patients had levels of tT, 17βE2, AFTC, and bio-17βE2 lower than the men in the first quartile of each hormone in the rest of the cohort. They had a strongly accelerated cortical bone loss at both radius and tibia. Those data, in line with those of Hamilton and colleagues, may explain the increased risk of fragility fractures in this population.<sup>(26,53)</sup> Together with the main analysis of this study, they show that very low, but not moderately decreased, sex steroid levels are associated with a rapid deterioration of cortical bone.

To our knowledge, this is the first prospective study of the link between sex steroid levels and bone microarchitecture deterioration assessed by HR-pQCT in men. Mixed models allow for inclusion of all values of measurement, which partly compensates for the dropout.

Two major limitations of the study concern sex steroid measurements. RIA is not currently recommended for sex steroids. Our RIAs were validated by the National Quality Control Program using serum samples calibrated with LCMS (unpublished). RIA 17βE2 measures may be biased by CRP, but our results were significant after adjustment for hsCRP.<sup>(54)</sup> The values of low levels may be inaccurate, which has an impact on the categorization, especially the lowest quartile. RIA may not be specific enough for low 17βE2 levels, but Khosla and colleagues reported similar relationships of aBMD with sex steroids assessed by RIA and mass spectroscopic measurements.<sup>(20)</sup> Blood was collected in the early afternoon. As circadian variation of serum testosterone decreases with age, a random sample may reflect its average levels in older men. However, we cannot analyze our data in comparison with the normal reference values. Moreover, the thresholds from our study cannot be extrapolated to other populations or cohorts. Finally, as testosterone shows a stronger circadian variation than 17βE2, nonfasting samples do not permit the apportionment of the contribution of each hormone to the regulation of bone microarchitectural deterioration.

Moreover, older volunteers having better health status may not be representative of the French population. Interpretation of data concerning trabecular bone is limited by trabecularization. Tb.Th and Ct.Th are calculated. Partial-volume effect may bias the results of Ct.vBMD and Ct.Th, mainly in men with thin cortices. Thin trabeculae may be missed leading to an underestimation of Tb.N.

Thus, low levels of bio-17βE2 and more weakly AFTC, are associated with more rapid deterioration of bone microarchitecture at the distal tibia in older men. These associations are stronger for cortical than trabecular bone. Our data need to be

confirmed by further studies. However, they are consistent with the indications that older men with low sex steroid levels may benefit from the assessment of their bone status and those with low aBMD should have their testosterone concentration measured.

## Disclosures

All the authors declare that they have no conflict of interest concerning this manuscript.

## ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by grants from the Roche pharmaceutical company, Basel, Switzerland, from Agence Nationale de la Recherche (ANR-07-PHYSIO-023-01), from Abondement ANVAR (E1482.042), and from Hospices Civils de Lyon (50564). The personal research-related expenditures of AP were supported by a research fellowship from the French Society of Rheumatology (2017).

Authors' roles: Study design: PS and RC. Study conduct: PS. Data collection: PS. Measurements of sex steroid hormones: BC. Data analysis: AP, PS. Data interpretation: AP, RC, PS. Drafting manuscript: AP and PS. Revising manuscript content: AP, RC, BC, PS. Approving final version of manuscript: AP, RC, BC, PS. PS takes responsibility for the integrity of the data analysis.

## REFERENCES

1. Blümel 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(5): 513.
2. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12): 1726–33.
3. Adler RA. Update on osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5): 759–72.
4. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*. 1994;331(16): 1056–61.
5. Finkelstein JS, Lee H, Leder BZ, et al. Gonadal steroid-dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men. *J Clin Invest*. 2016;126(3): 1114–25.
6. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(7): 2266–74.
7. Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res*. 1997;12(11): 1833–43.
8. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, et al. Testosterone and estradiol among older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4): 1336–44.
9. Szulc P, Munoz F, Claustat B, et al. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1): 192–9.
10. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10): 3626–35.
11. Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piasseu N, Chailurkit L. Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene

- polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol*. 1998;49(6): 803–9.
12. van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9): 3276–82.
  13. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Intern Med*. 2000;133(12): 951–63.
  14. 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(8): 3555–61.
  15. Ensrud KE, Lewis CE, Lambert LC, et al. Endogenous sex steroids, weight change and rates of hip bone loss in older men: the MrOS study. *Osteoporos Int*. 2006;17(9): 1329–36.
  16. Gennari L, Merlotti D, Martini G, et al. Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11): 5327–33.
  17. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Kaufman JM. Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7): 3075–81.
  18. Cauley JA, Ewing SK, Taylor BC, et al. Sex steroid hormones in older men: longitudinal associations with 4.5-year change in hip bone mineral density—the osteoporotic fractures in men study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9): 4314–23.
  19. Lauretani F, Bandinelli S, Russo CR, et al. Correlates of bone quality in older persons. *Bone*. 2006;39(4): 915–21.
  20. 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*. 2008;19(10): 1465–71.
  21. Delmas P, Meunier PJ. Osteoporosis in Klinefelter's syndrome. Quantitative bone histological data in 5 cases and relationship with hormonal deficiency. *Nouv Presse Med*. 1981;10(9): 687–90.
  22. Tong X, Burton IS, Jurvelin JS, Isaksson H, Kröger H. Iliac crest histomorphometry and skeletal heterogeneity in men. *Bone Rep*. 2017;6:9–16.
  23. Khosla S, Melton LJ, Robb RA, et al. Relationship of volumetric BMD and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in men. *J Bone Miner Res*. 2005;20(5): 730–40.
  24. Ward KA, Pye SR, Adams JE, et al. Influence of age and sex steroids on bone density and geometry in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int*. 2011;22(5): 1513–23.
  25. Argoud T, Boutroy S, Claustrat B, Chapurlat R, Szulc P. Association between sex steroid levels and bone microarchitecture in men: the STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4): 1400–10.
  26. Hamilton EJ, Ghasem-Zadeh A, Gianatti E, et al. Structural decay of bone microarchitecture in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12): E456–463.
  27. Pye SR, Ward KA, Cook MJ, et al. Bone turnover predicts change in volumetric bone density and bone geometry at the radius in men. *Osteoporos Int*. 2017;28(3): 935–44.
  28. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res*. 2008;23(2): 205–14.
  29. Södergård R, Bäckström T, Shanbhag V, Carstensen H. Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 beta to human plasma proteins at body temperature. *J Steroid Biochem*. 1982;16(6): 801–10.
  30. Vermeulen A, Stoica T, Verdonck L. The apparent free testosterone concentration, an index of androgenicity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;33(5): 759–67.
  31. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12): 6508–15.
  32. Sode M, Burghardt AJ, Pialat J-B, Link TM, Majumdar S. Quantitative characterization of subject motion in HR-pQCT images of the distal radius and tibia. *Bone*. 2011;48(6): 1291–7.
  33. Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, et al. Evaluation of the calcium content of diet by frequent self-questionnaire. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1991;58(2): 99–103.
  34. Szulc P, Blaizot S, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R. Impaired bone microarchitecture at the distal radius in older men with low muscle mass and grip strength: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(1): 169–78.
  35. Chaitou A, Boutroy S, Vilayphiou N, et al. Association of bone microarchitecture with parathyroid hormone concentration and calcium intake in men: the STRAMBO study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(1): 151–9.
  36. Rolland T, Boutroy S, Vilayphiou N, Blaizot S, Chapurlat R, Szulc P. Poor trabecular microarchitecture at the distal radius in older men with increased concentration of high-sensitivity C-reactive protein—the STRAMBO study. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(6): 496–506.
  37. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150(9): 604–12.
  38. Khosla S, Melton LJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Hormonal and biochemical determinants of trabecular microstructure at the ultradistal radius in women and men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3): 885–91.
  39. Vandenput L, Lorentzon M, Sundh D, et al. Serum estradiol levels are inversely associated with cortical porosity in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7): E1322–26.
  40. Szulc P, Claustrat B, Marchand F, Delmas PD. Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11): 5240–7.
  41. Szulc P, Uusi-Rasi K, Claustrat B, Marchand F, Beck TJ, Delmas PD. Role of sex steroids in the regulation of bone morphology in men. The MINOS study. *Osteoporos Int*. 2004;15(11): 909–17.
  42. Murphy S, Khaw KT, Cassidy A, Compston JE. Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone Miner*. 1993;20(2): 133–40.
  43. Rudman D, Drinka PJ, Wilson CR, et al. Relations of endogenous anabolic hormones and physical activity to bone mineral density and lean body mass in elderly men. *Clin Endocrinol*. 1994;40(5): 653–61.
  44. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, et al. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1): 124–31.
  45. Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10): 3908–15.
  46. Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP. Aromatase activity and bone homeostasis in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12): 5898–907.
  47. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and Androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2017;97(1): 135–87.
  48. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8): 2430–9.
  49. Hsu B, Cumming RG, Seibel MJ, et al. Reproductive hormones and longitudinal change in bone mineral density and incident fracture risk in older men: the Concord Health and Aging in Men Project. *J Bone Miner Res*. 2015;30(9): 1701–8.

50. Vanderschueren D, Pye SR, Venken K, et al. Gonadal sex steroid status and bone health in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int.* 2010;21(8): 1331–9.
51. Boonen S, Pye SR, O'Neill TW, et al. Influence of bone remodelling rate on quantitative ultrasound parameters at the calcaneus and DXA BMDa of the hip and spine in middle-aged and elderly European men: the European Male Ageing Study (EMAS). *Eur J Endocrinol.* 2011;165(6): 977–86.
52. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, et al. Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev.* 2014;35(6): 906–60.
53. Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(2): 154–64.
54. Ohlsson C, Nilsson ME, Tivesten A, et al. Comparisons of immunoassay and mass spectrometry measurements of serum estradiol levels and their influence on clinical association studies in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6): E1097–102.

## V. DISCUSSION

Ainsi, les faibles concentrations de  $17\beta$ -estradiol biodisponible, et dans une moindre mesure d'AFTC, sont associées à une détérioration accélérée de la microarchitecture osseuse corticale, chez les hommes âgés.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude prospective évaluant l'impact de la baisse des stéroïdes sexuels sur la microarchitecture osseuse évaluée par HR-pQCT.

On peut s'interroger sur l'applicabilité clinique de ces résultats.

### ***Les stéroïdes sexuels peuvent-ils être utilisés comme marqueurs biologiques de dépistage?***

Un des enjeux majeurs de l'ostéoporose masculine est le dépistage en prévention primaire. Comme décrit précédemment, chez l'homme, les stéroïdes sexuels diminuent de manière progressive au cours du vieillissement. Il n'y a pas de "signe d'alarme de fragilité osseuse clinique" évident, comme ce que représente la ménopause chez la femme.

Selon les recommandations de la Société d'Endocrinologie Américaine (The Endocrine Society), la DXA est indiquée à partir de 70 ans, même en l'absence de fracture ou de facteur de risque (77). Cependant, actuellement en France, il n'existe pas de mesure de dépistage systématique de l'ostéoporose masculine. Il n'existe actuellement pas de consensus sur les examens biologiques à réaliser dans l'exploration d'une ostéoporose densitométrique. Le dosage de la testostérone totale est réalisé selon les pratiques en première ou en deuxième intention.

Dans notre travail, les hommes ayant de faibles concentrations de  $17\beta$ -estradiol biodisponible et d'AFTC ont une perte osseuse accélérée. On peut s'interroger sur la pertinence de ces dosages dans le cadre d'un dépistage généralisé chez tous les hommes sains âgés. Il faut cependant tempérer ces propos de plusieurs limites.

Tout d'abord, l'étude n'a pas été réalisée à cet effet, et ne nous permet pas de répondre directement à cette question. D'autre part, dans la littérature et la pratique courante, il existe une grande hétérogénéité des techniques de dosage et des seuils utilisés. Il est donc délicat d'extrapoler nos données aux autres cohortes ou en population générale.

Par ailleurs, l'utilité clinique de ces dosages ne fait pas l'unanimité dans les travaux sur le sujet. Dans une étude transversale d'Orwoll, les taux de  $17\beta$ -estradiol total, de testostérone totale ou de SHBG ne sont pas associés à une perte osseuse estimée par DXA ou au risque de fracture (78). Dans une cohorte norvégienne suivie pendant 6.5 ans, seule la SHBG était associée à une diminution de la DMO surfacique, et seule 1% de la variance de la perte osseuse était expliquée par les stéroïdes sexuels (79).

Il est à noter que la pertinence de ces dosages serait intéressante en combinaison, et notamment pour la prédiction du risque fracturaire. L'association  $17\beta$ -estradiol total/testostérone totale dans la cohorte de Framingham et de  $17\beta$ -estradiol et testostérone biodisponibles/SHBG dans la cohorte MrOs, étaient les meilleurs facteurs prédictifs de survenue de fracture de fragilité (62,65).

Actuellement, il n'existe pas de données suffisantes pour affirmer l'utilité clinique du dosage des stéroïdes sexuels comme marqueur de dépistage de l'ostéoporose masculine; ceci sera à étayer par des travaux ultérieurs.

### ***Une population à haut risque de fragilité osseuse: les patients traités par anti-androgénique pour cancer de la prostate.***

Un point important concernant la fragilité de ces patients mérite d'être souligné ici. Les hommes traités par agonistes de la GHRH dans le cadre d'un cancer de la prostate ont une altération du statut osseux et musculaire, une microarchitecture osseuse compromise et une augmentation du risque de fracture (80–82). Les modifications sont, au moins en partie, liées à l'effondrement des stéroïdes sexuels; ainsi, chez les hommes traités en monothérapie par anti-androgénique et ayant des taux de  $17\beta$ -estradiol et de testostérone total augmentés, on n'observe pas d'impact sur la DMO surfacique ou le remodelage osseux (83,84).

Dans notre étude, les 16 hommes recevant cette thérapeutique avaient des taux effondrés de tous les stéroïdes sexuels et des taux augmentés de SHBG. L'amplitude de détérioration de la microarchitecture osseuse chez ces patients est la plus importante parmi celles observées au cours de notre étude (sous réserve de l'absence de comparabilité entre les différentes analyses).

Il semble donc que ce sont les concentrations effondrées de stéroïdes sexuels, et non des taux modérés (comme chez les hommes âgés sains) qui soient responsables d'une réelle altération de la microarchitecture osseuse.

Cette étude apporte des arguments supplémentaires sur la nécessité absolue de dépistage et de traitement de ces patients à risque, afin de prévenir le risque fracturaire.

### ***Quelle est la place des traitements dérivés de stéroïdes sexuels dans l'ostéoporose masculine?***

En France, les traitements par biphosphonates (Risedronate, Alendronate, Acide Zolédronique), et de l'analogue de la PTH (Parathormone, Teriparatide) ont l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans le traitement de l'ostéoporose masculine.

Chez les adolescents et les jeunes hommes atteints d'hypogonadisme, le traitement substitutif par testostérone (TST) augmente la DMO surfacique (85–87), ainsi que la DMO volumique corticale et trabéculaire vertébrale (88,89). En revanche, les données sont moins claires chez les hommes adultes.

Chez les hommes ayant des faibles taux d'androgènes et traités par TST pendant au moins un an, on observait une amélioration modeste de la DMO surfacique au rachis lombaire, et dans certaines études à la hanche totale (90–93). Au contraire, les essais de courte durée (6 mois environ) ayant utilisé de faibles doses de TST ne retrouvaient pas de différence par rapport au placebo (94,95). L'effet était parfois limité uniquement aux hommes ayant des taux de testostérone abaissés (86,96).

Sur le plan musculaire, le TST augmente la masse maigre et la force musculaire (86,97). Ceci aurait en théorie un effet protecteur sur le risque de chute (qui est associé aux concentrations de testostérone chez les hommes âgés (98)), et donc de fractures.

Cependant, les preuves de prévention du risque fracturaire chez les hommes hypogonadiques sont faibles (99).

Par ailleurs, il existe des réserves liées à l'utilisation de ce traitement en raison de la survenue d'effets indésirables, notamment cardiovasculaires et prostatiques. Le rapport bénéfice/risque au long terme n'a pas été clairement établi (100).

Les traitements autorisés dans la prise en charge de l'ostéoporose masculine cités plus haut semblent efficaces pour prévenir la perte osseuse, même chez les hommes hypogonadiques. Pour cette raison, l'Endocrine Society recommande l'utilisation des bisphosphonates ou d'autres thérapies validées, même chez les hommes hypogonadiques (77). Chez ces patients, l'utilisation de TST plutôt que d'une thérapie à visée osseuse, n'est

recommandée que chez les hommes ayant des faibles taux de testostérone totale (<200 ng/dL) et présentant des symptômes cliniques d'hypogonadisme.

Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM: Selective Estrogen Receptor modulators), sont des molécules capables de se lier au récepteur des œstrogènes, et d'induire un effet agoniste ou antagoniste selon les tissus. Chez les hommes, l'effet bénéfique serait limité à ceux ayant de faibles concentrations d'œstrogènes. Dans un essai randomisé chez des hommes âgés traités par Raloxifene, les marqueurs du remodelage osseux diminuaient seulement chez les hommes ayant des taux de  $17\beta$ -estradiol < 22 pg/mL (101). De la même manière, dans un essai randomisé chez des hommes âgés, le traitement par hautes doses de Raloxifene réduisait le remodelage osseux seulement chez les hommes ayant des faibles concentrations de  $17\beta$ -estradiol biodisponible (102).

En revanche, chez les hommes traités par castration chimique dans le cadre d'un cancer de la prostate, le traitement par Raloxifene ou Toremifene permet de prévenir la perte osseuse comparé au placebo, et dans le cas du Toremifene, également de diminuer de 50% le risque de fracture vertébrale (103,104).

Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes (SARM: Selective Androgen Receptor Modulators) activent le récepteur aux androgènes, ce qui en fait en théorie une voie thérapeutique intéressante pour ses effets bénéfiques sur le système musculosquelettique. Découvert dans les années 1990, l'absence de sélectivité tissulaire, associée à une faible biodisponibilité orale, a concouru à interrompre leur développement.

Pourtant, plusieurs études expérimentales ont mis en évidence un effet osseux bénéfique de ce traitement chez les rats mâles orchidectomisés (105–111). Cependant, cette observation n'a pas été reproduite dans les essais de phase II chez les hommes âgés (112).

Pour résumer, il n'existe pas de données actuelles en faveur de l'utilisation d'un traitement par stéroïdes sexuels ou dérivés dans la prise en charge de l'ostéoporose masculine; les traitements anti-résorbeurs et ostéo-formateurs classiquement validés chez les hommes sont les seuls traitements ayant démontré une efficacité anti-fracturaire avec un profil de tolérance favorable.

## VI. CONCLUSIONS

Chez l'homme au cours du vieillissement, les faibles taux de  $17\beta$ -estradiol biodisponible et d'AFTC sont associés à une détérioration accrue de la microarchitecture osseuse corticale, notamment au tibia.

Ces résultats nous éclairent sur la pathogénie de la perte osseuse au cours du vieillissement chez l'homme.

Cependant l'application clinique est limitée. Les données dans la littérature ne sont pas suffisantes pour proposer un dosage systématique du  $17\beta$ -estradiol biodisponible et/ou de l'AFTC devant toute ostéoporose densitométrique, ou encore pour un dépistage généralisé chez les hommes sains âgés.

Par ailleurs, il n'existe pas de thérapie hormonale (substitutive ou via la stimulation de récepteurs hormonaux) efficace et validée dans la prise en charge de l'ostéoporose masculine.

Enfin, les hommes traités par analogue de la GNRH dans le cadre d'un cancer de la prostate présentent une détérioration de leur microarchitecture osseuse, au moins en partie liée à un effondrement des stéroïdes sexuels, et doivent être dépistés et traités afin de prévenir la survenue de fracture.



PIOT Anne

## CONCLUSIONS

L'ostéoporose masculine, souvent peu diagnostiquée et sous-traitée, est un enjeu majeur de santé publique. La compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette affection est donc nécessaire pour améliorer son dépistage et sa prise en charge.

Au cours du vieillissement chez l'homme, il existe une diminution des concentrations de testostérone totale et de  $17\beta$ -estradiol. La diminution des estrogènes semble être un déterminant majeur dans la perte osseuse chez l'homme âgé. En revanche, les données sur la testostérone sont discordantes.

L'objectif de notre travail était d'étudier la relation entre les concentrations initiales de stéroïdes sexuels et la détérioration de la microarchitecture osseuse, qui a été évaluée de manière prospective par HR-pQCT (High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography – Scanner périphérique haute résolution), chez les hommes âgés.

La cohorte STRAMBO est une étude prospective monocentrique réalisée en collaboration avec l'INSERM. Huit-cent vingt hommes, âgés de 60 à 88 ans, ont été recrutés à partir de listes de la Mutuelle des Travailleurs de la Région Lyonnaise. A l'inclusion, les concentrations de testostérone totale et de  $17\beta$ -estradiol totale ont été mesurées, et les taux de testostérone libre (AFTC : Apparent Free Testosterone Concentration) et de  $17\beta$ -estradiol biodisponible ont été calculés. La microarchitecture osseuse a été évaluée au radius distal et au tibia distal par HR-pQCT, à l'inclusion, à 4 ans et à 8 ans.

Que ce soit au radius distal ou au tibia distal, les concentrations de testostérone totale et de  $17\beta$ -estradiol totale n'était pas corrélées à la détérioration de la microarchitecture osseuse.

Les hommes ayant les plus faibles concentrations de testostérone libre ont une perte osseuse accélérée par rapport aux hommes ayant les concentrations les plus élevées, en termes d'aire corticale au radius. Au tibia, on observait une diminution plus rapide de l'épaisseur corticale et une augmentation plus rapide de l'aire trabéculaire. Au tibia, les hommes ayant les plus faibles taux de  $17\beta$ -estradiol biodisponible avaient une perte osseuse plus rapide que les hommes ayant les taux les plus élevés, en termes de contenu minéral osseux, de densité volumique totale, d'épaisseur et d'aire corticale. Ces hommes présentaient également une augmentation plus rapide de l'aire trabéculaire.

Les hommes ayant à la fois des taux de testostérone libre et de  $17\beta$ -estradiol biodisponible inférieurs au premier quartile (« groupe à risque ») présentaient une perte osseuse accélérée par rapport aux hommes ayant les taux



d'hormones dans les trois premiers quartiles (« groupe de référence »), en termes de densité corticale au radius. Au tibia, on observait une diminution plus rapide de la densité volumique totale, des paramètres corticaux (aire, épaisseur, densité volumique), ainsi qu'une augmentation plus rapide de l'aire trabéculaire, dans le groupe de référence par rapport au groupe à risque.

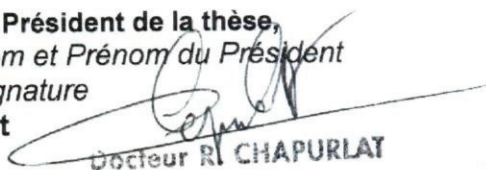
Enfin, chez les hommes recevant un traitement anti-androgénique pour un cancer de la prostate, on observait une diminution plus rapide du contenu minéral osseux, de la densité volumique totale et de tous les paramètres corticaux, associée à une augmentation plus rapide de l'aire trabéculaire, par rapport aux hommes ne recevant pas ce traitement, que ce soit au radius au tibia.

En conclusion, il s'agit de la première étude prospective évaluant la relation entre les concentrations de stéroïdes sexuels et la détérioration de la microarchitecture osseuse, évaluée prospectivement par HR-pQCT, chez les hommes âgés.

Nous avons montré que les hommes ayant de faibles concentrations initiales de  $17\beta$ -estradiol biodisponible, et dans une moindre mesure d'AFTC, ont une accélération de la détérioration de la microarchitecture osseuse corticale. Cet effet semble prédominer au niveau du tibia.

Les hommes souffrant d'un cancer de la prostate traité par anti-androgéniques ont des taux effondrés de stéroïdes sexuels et une accélération majeure de la perte osseuse corticale.

**Le Président de la thèse,**  
**Nom et Prénom du Président**  
**Signature**  
**Est**

  
**Docteur R. CHAPURLAY**  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Service de Rhumatologie & Pathologie Osseuse  
Pavillon F  
HOPITAL EDOUARD HERRIOT  
69437 LYON Cedex 3  
04 78 77 70 154

**Vu :**  
**Pour le Président de l'Université,**  
**Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon**



  
**Professeur Gilles RODE**

**Vu et permis d'imprimer**  
**Lyon, le 02 SEP. 2019**

## VII. ANNEXE : ETUDE STRAMBO

### A. Protocole de recherche

|                                                                                                                                                                      |                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>COSSEC</b><br>Comité d'Orientation Stratégique et de Suivi<br>des Essais Cliniques<br><b>DEMANDE DE PROMOTION</b><br>N° de dossier (réservé à l'administration) : | <b>Inserm</b><br>Institut national<br>de la santé et de la recherche médicale |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|

### PROJET DE RECHERCHE CLINIQUE

#### PARTIE 9 : PROTOCOLE DE LA RECHERCHE

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom, Prénom du responsable du projet :<br><b>DELMAS Pierre D.</b><br><br>Titre hospitalier/Grade Inserm : <b>Professeur de Médecine, Directeur de l'unité INSERM 403</b><br><br>Docteur en médecine (Année) : <b>1981</b><br><br>Tel : <b>04 72 11 74 84</b><br>Fax : <b>04 72 11 74 83</b><br>e-mail : <b>delmas@lyon.inserm.fr</b> | Appartenance administrative :<br><b>Unité INSERM 403, Service de Rhumatologie et de Pathologie Osseuse, Hôpital Edouard Herriot</b><br><br>Adresse :<br><b>Hôpital Edouard Herriot, Pavillon F,<br/>Place d'Arsonval, 69437 Lyon</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Titre du projet :

**Etude épidémiologique de la fragilité osseuse chez l'homme et de ses déterminants**

## PLAN DU PROTOCOLE DE RECHERCHE

### 1. Résumé des objectifs et du plan expérimental

a) objectifs: descriptif - décrire l'évolution en fonction de l'âge des paramètres structuraux et biochimiques de la qualité osseuse dans une cohorte d'hommes âgés de 20 à 85 ans; explicatif - étudier les déterminants des paramètres structuraux et biochimiques de la qualité osseuse chez l'homme; prédictif - étudier l'intérêt des paramètres structuraux et biochimiques de la qualité osseuse pour la prédiction des fractures ostéoporotiques chez l'homme âgé.

b) résumé du protocole - Il s'agit d'une étude épidémiologique prospective monocentrique de la fragilité osseuse chez l'homme et de ses déterminants. L'étude sera effectuée dans une cohorte de 1000 hommes âgés de 20 à 85 ans. Nous effectuerons: questionnaire épidémiologique, examen clinique, microtomodensitométrie du radius et du tibia, ostéodensitométrie à rayons X y compris une évaluation ostéodensitométrie des

fractures vertébrales, bilan biologique (prélèvement sanguin, recueil des urines). Les hommes âgés de 61 à 85 ans seront en outre suivis de manière prospective pendant 8 ans en vue d'obtenir les informations sur les fractures incidentes. Ils seront également invités à passer une microtomodensitométrie du radius et du tibia ainsi qu'une évaluation ostéodensitométrique des fractures vertébrales à 4 et 8 ans. Nous nous focaliserons sur l'évolution avec l'âge des paramètres structuraux (microarchitecture trabéculaire, épaisseur corticale) et des marqueurs biochimiques de la qualité osseuse (homocystéine, pentosidine, formes isomérisées et racémisées du télopeptide C-terminal du collagène du type I).

## **2. Sélection des personnes**

3. L'étude sera effectuée dans une cohorte masculine recrutée parmi les adhérents de la mutuelle MTRL. Cette mutuelle est destinée aux particuliers et aux entreprises. Les adhérents de la MTRL représentent les différentes catégories socio-professionnelles. Les hommes étant ses adhérents exercent une activité professionnelle nécessitant un degré d'activité physique très variable. La distribution d'âge couvre toutes les tranches d'âge de la population française.

3.1. critères d'inclusion - hommes volontaires âgés de 20 à 85 ans adhérents de la MTRL;

3.2. critères de non inclusion - état de santé pathologique, espérance de vie réduite;

3.3. critères d'exclusion - pas de critère spécifique;

3.4. nombre de personnes - 1000 hommes, dont 300 hommes âgés de 20 à 59 ans et 700 hommes âgés de 60 à 85 ans;

3.5. mode de recrutement - une lettre d'invitation sera envoyée à un échantillon d'hommes tiré au hasard parmi les adhérents de la MTRL; pour mieux préserver l'anonymat, les lettres d'invitation seront envoyées directement par les services de la MTRL en collaboration avec l'unité INSERM 403; les hommes qui auront accepté de participer à l'étude renverront leurs coupons-réponses avec leurs coordonnées à l'unité INSERM 403, puis ils seront contactés par la secrétaire de l'étude pour préciser les modalités pratiques de leur participation (chaque participant recevra une lettre avec la date et l'heure de sa visite dans les locaux de l'unité INSERM 403 ainsi qu'avec une instruction pour préparer le recueil des urines).

4. **Administration des produits** - aucun produit pharmacologique ne sera administré aux participants

## 5. **Déroulement pratique du protocole**

### 5.1. organisation

- l'entretien, l'ostéodensitométrie, la tomодensitométrie et le bilan biologique seront réalisés dans les locaux du Service d'Epidémiologie des Ostéoporoses de l'unité INSERM 403 au Pavillon F de l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon;
- la secrétaire de l'étude contactera les hommes volontaires par téléphone et par courrier, puis elle sera chargée de leur accueil le jour de leurs examens;
- les dossiers des participants seront également stockés dans le Service d'Epidémiologie des Ostéoporoses dans une pièce fermée à clé;
- les échantillons de sérum et d'urines seront récupérés par un laborantin de l'unité, aliquotés et stockés dans des congélateurs à -80°C dans la pièce de congélateurs de l'unité INSERM 403.

### 5.2. description détaillée des actes pratiqués sur les personnes :

#### 5.2.1. bilan

A) description des acts pratiqués chez tous les participants lors du bilan initial:

- les participants signeront le consentement éclairé après avoir obtenu les informations souhaitées de la part du médecin puis ils répondront au questionnaire épidémiologique portant sur les informations concernant le mode de vie (en particulier l'activité physique professionnelle, sportive et de loisir), les antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux, l'état de santé, la prise des médicaments et l'apport calcique;
- les participants subiront un examen clinique comprenant la mesure du poids et de la taille, les mesures anthropométriques (distance biacromiale, distance biiliaque), mesure de la force musculaire (force de préhension du poignet mesurée en utilisant le Vigorimeter Martin) ainsi que testes cliniques (équilibre statique avec les yeux ouvert et avec les yeux fermés, marche en funambule);
- examen ostéodensitométrique de la densité minérale osseuse qui sera effectuée par une technicienne habilitée en utilisant l'appareil HOLOGIC 4500 (colonne lombaire, corps entier avec une mesure de la composition corporelle, extrémité supérieure du

fémur, avant-bras distal, morphométrie ostéodensitométrique de la colonne vertébrale [MXA]) - il s'agit d'une méthode acceptée pour le diagnostic de l'ostéoporose, les mesures effectuées par cet appareil sont entièrement indolores et ne posent aucun risque pour le participant, la durée de l'examen varie d'une minute à 8 minutes en fonction du site, la dose de rayonnement absorbée est de l'ordre de 0.1 à 75  $\mu$ Sv en fonction du site;

- microtomodensitométrie du radius distal et du tibia distal par par une technicienne habilitée en utilisant l'appareil Xtreme CT SCANCO; les mesures effectuées par cet appareil sont entièrement indolores et ne posent aucun risque pour le participant, la durée de l'examen est environ 5 minutes pour chaque site, la dose de rayonnement absorbée est de l'ordre de 3  $\mu$ Sv pour chaque site; cet appareil est conforme à la directive 94/42/CEE de la Communauté Européenne relative à la sécurité des produits médicaux (marque CE 0123);
- le prélèvement sanguin sera effectué le matin à jeun dans les locaux de l'unité INSERM 403 par une infirmière habilitée; après l'introduction de l'aiguille dans une veine de l'avant-bras, environ 25 ml de sang seront prélevés dans des tubes stériles qui seront récupérés par un technicien; le sérum sera utilisé pour les dosages des marqueurs sériques du remodelage osseux et des hormones impliquées dans la régulation du métabolisme osseux;
- les deuxièmes urines du matin (second morning volume, appelées aussi "spot") seront recueillies à l'hôpital lors du bilan, le matériel sera ensuite récupéré, mesuré et aliquoté par un technicien; les urines seront utilisées pour les dosages des marqueurs urinaires de la résorption osseuse.

B) description des actes pratiqués chez les participants âgés de plus de 60 ans (au moment du commencement de l'étude) lors des bilans à 4 et à 8 ans

- questionnaire épidémiologique portant sur les informations concernant le mode de vie, les antécédents médicaux, chirurgicaux en particulier les fractures incidentes, l'état de santé et la prise des médicaments pendant la période depuis le bilan précédent;
- morphométrie ostéodensitométrique de la colonne vertébrale comme lors du premier bilan;
- microtomodensitométrie du radius distal et du tibia distal par par une technicienne habilitée en utilisant l'appareil Xtreme CT SCANCO comme lors du premier bilan;

- entre les bilans, les participants âgés plus de 60 ans (au moment du commencement de l'étude) seront contactés une fois par an par la secrétaire de l'étude afin d'obtenir les informations sur les fractures incidentes;

5.2.2. tests d'exploration: microtomodensitométrie, ostéodensitométrie de la colonne lombaire, de l'extrémité supérieure du fémur, du corps entier et de l'avant-bras distal; morphométrie ostéodensitométrique de la colonne vertébrale, prise de sang, examen urinaire;

5.2.3. contraintes imposées - les participants doivent arriver à jeun pour le premier bilan, après la prise de sang, ils prendront un petit déjeuner dans les locaux du Service d'Epidémiologie des Ostéoporoses; le protocole ne prévoit pas d'autre contrainte particulière.

5.2.4. mode d'obtention des données: interrogatoire épidémiologique, ostéodensitométrie, microtomodensitométrie, dosages biochimiques et hormonaux sanguins et urinaires.

## **5. Critères d'évaluation**

Puisque il s'agit d'une étude épidémiologique, nous n'évaluerons pas d'efficacité d'un produit pharmaceutique. Les critères principaux de la fiabilité de nos données seront la diminution de la densité minérale osseuse surfacique et volumétrique en fonction de l'âge ainsi que la diminution de l'épaisseur corticale et du nombre de travées osseuse en fonction de l'âge.

## **6. Recueil et analyse des données**

6.1.cahier d'observation et/ou fiches standardisées - les informations seront recueillies en utilisant un questionnaire épidémiologique

6.2.responsable de la saisie des données - Docteur Pawel Szulc

6.3.analyse statistique

6.3.1. choix des comparaisons - l'objectif principal de cette étude est d'évaluer les relations entre les variables étudiées; les comparaisons seront effectuées moins souvent et, principalement, à titre indicatif (comparaisons des

paramètres tomodensitométriques, ostéodensitométriques, biochimiques et hormonaux en fonction de la présence d'une fracture incidente ou en fonction de la présence d'un facteur de risque à caractère qualitatif);

6.3.2. choix des méthodes - corrélation simple et partielle, régression linéaire simple et multiple, analyse de covariance, régression logistique, modèles multi-niveau.

6.3.3. justification du nombre de personnes

- analyse transversale - la corrélation avec l'âge est un critère principal d'évaluation, l'objectif est d'avoir une cohorte stratifiée par classe d'âge - environ 75 hommes par décennie, ce choix est justifié parce que, chez les hommes âgés de moins de 40, nous nous attendons à une augmentation de l'épaisseur corticale mesurée par la tomodensitométrie, l'effectif de 150 hommes entre 20 et 40 ans devrait être suffisant pour détecter une corrélation de 0.17 ( $p < 0.05$ ) avec une probabilité de 80 %,
- analyse longitudinale - pendant 7,5 ans de suivi, nous avons observé 78 fractures incidentes vertébrales et périphériques chez 74 hommes âgés de plus de 50 ans, ainsi, dans cette étude, nous attendons au moins 90 fractures chez les 700 hommes âgés de 60 ans suivis pendant 8 ans. Nous estimons que ce nombre de fractures sera suffisant pour détecter un risque relatif estimé (O.R.) de l'ordre de 1.3 par un écart-type de la densité minérale osseuse. Nous estimons que le bilan de 8 ans pourra être effectué chez environ 65 % de la cohorte initiale. Cette diminution de la cohorte sera déterminée par la mortalité (environ 25 % au total allant de 15 % dans la tranche d'âge de 60 à 70 ans jusqu'à plus de 40 % dans la tranche d'âge de 80 à 85 ans) ainsi que par les pertes de vues et par les abandons (y compris les abandons dus à une détérioration de l'état de santé). Le temps de participation de tous les hommes sera calculé en personnes-temps. Pour les hommes qui ne participeront pas à l'étude pendant toute la durée de surveillance (8 ans), le temps de participation sera calculé entre la date d'origine définie par la date des examens tomodensitométrique et ostéodensitométrique, et la date de dernières nouvelles (fracture, décès, la dernière information avant la perte de vue). Chez les hommes qui refuseront de venir à l'hôpital pour passer les examens du suivi, nous recueillerons les informations sur les fractures incidentes par téléphone ou par courrier.

6.3.4. responsable de l'analyse - Mme Françoise MUNOZ

6.4. résultats attendus - diminution de la densité minérale osseuse et de l'épaisseur corticale en fonction de l'âge, détérioration de l'architecture trabéculaire, augmentation de l'excrétion urinaire de la pentosidine, corrélation significative entre le taux de  $17\beta$ -estradiol et la masse osseuse corticale et trabéculaire, corrélation significative entre le taux de testostérone libre et la masse osseuse trabéculaire, corrélation positive de la masse osseuse corticale avec la masse et la force musculaire.

## **7. Effets indésirables**

Les examens que nous nous proposons d'effectuer sont indolores et ne donnent pas d'effet indésirable.

## **8. Sortie du protocole**

8.1. décision délibérée d'une personne - chaque participant peut à tout moment renoncer à sa participation sans que cela entraîne les conséquences dommageables pour lui;

8.2. décision imposée - n'est pas prévue.

## **9. Confidentialité**

Comme c'était précisé ci-dessus, toutes les lettres d'invitation seront envoyées directement par les services de la MTRL et la liste nominative de ses adhérents ne sera pas transmise à l'équipe de recherche de l'unité INSERM 403. Toutes les données recueillies lors de l'étude resteront entièrement confidentielles. Les données scientifiques seront stockées dans une base de données accessible par un mot de passe où le participant ne sera identifiable que par son numéro d'inclusion. Les données nominatives seront stockées dans une autre base de données accessible également par un mot de passe. La base de données de l'étude a été soumise à la CNIL. Les dossiers cliniques individuels des participants (nécessairement nominatifs) seront stockés dans une pièce fermée à clé. Les échantillons biologiques seront identifiables par le numéro d'inclusion et les initiales.

## **11. Suivi de la recherche**

11.1. Calendrier des inclusions

septembre 2005 - juin 2007 - recrutement de la cohorte,

septembre 2009 - juin 2011 - bilan de 4 ans chez les hommes âgés de plus de 60 ans

septembre 2013 - juin 2015 - bilan de 8 ans chez les hommes âgés de plus de 60

- 11.2. Adhérence au protocole - afin d'assurer une bonne adhérence, nous utiliserons les mêmes méthodes qui se sont avérées efficaces dans les projets précédents (prise en charge du transport des hommes âgés, envoi des résultats personnels aux participants et aux médecins de leur choix, information sur le déroulement de l'étude dans le bulletin MTRL

## **12. Contrôle de qualité**

- 12.1. Information et formation de l'équipe

12.1.1. Réunion de mise en place de l'étude est prévu pour le début du mois de septembre, lors de cette réunion, tous les intervenants seront informés de leur rôle dans l'étude ainsi que de l'organisation détaillée de l'étude;

12.1.2. Organisation pratique du déroulement de l'étude - tous les intervenants ont acquis une bonne expérience dans le domaine des études épidémiologiques lors des précédents projets; la secrétaire enverra les lettres d'invitation, puis elle sera chargée de la prise de rendez-vous; chaque jour, elle transmettra les noms des participants à d'autres intervenants; le contrôle de qualité des examens tomodensitométriques sera effectué par Madame Stéphanie BOUTROY, les résultats des examens ostéodensitométriques seront transmis au responsable du Service d'Ostéodensitométrie (Monsieur François Duboeuf) pour le contrôle de qualité, les échantillons biologiques seront transmis au responsable des dosages biologiques (Monsieur Olivier BOREL) qui sera chargé de leur traitement.

12.1.3. Contact avec les autres partenaires de l'étude - le Docteur Szulc sera chargé des contacts avec d'autres intervenant impliqués dans le déroulement de l'étude (responsables des laboratoires diagnostiques où une partie des dosages sera effectuée, société de saisie informatique, achat du matériel, etc.).

- 12.2. Traçabilité des données

- 12.2.1. Procédures d'étiquetage des produits et des échantillons - les tubes contenant les échantillons biologiques auront des étiquettes portant le numéro d'inclusion du participant et ses initiales.
- 12.2.2. Recueil des résultats des examens biologiques et cliniques - le médecin responsable de l'étude (Docteur SZULC) sera chargé de la mise en place et de la mise à jour d'une base de données où tous les examens (numéro d'inclusion, initiales, interrogatoire épidémiologique, examen clinique, prise de sang, examen urinaire, tomodensitométrie, examens ostéodensitométriques) seront répertoriés.
- 12.2.3. Recueil des données sur cahier d'observation - ces données seront recueillies par le Docteur Szulc lors des entretiens avec les participants, le Docteur Szulc sera également chargé du codage des informations dans l'interrogatoire nécessaire pour la saisie informatique des données.
- 12.3. Saisie informatique des données
- 12.3.1. Code d'accès à l'ordinateur - les bases de données de l'étude et les ordinateurs sur lesquels elles seront stockés seront protégés par les mots de passe (un mot de passe pour l'ordinateur, un mot de passe pour la base de données);
- 12.3.2. Codage des données saisies - les données épidémiologiques (interrogatoire), les résultats tomodensitométriques et ostéodensitométriques ainsi que les résultats des dosages biochimiques et hormonaux seront stockés dans les bases de données où le participant ne sera identifié que par son numéro d'inclusion et par ses initiales; les données d'interrogatoire seront saisies par une société de saisie à Lyon avec laquelle nous travaillons depuis plusieurs années; les données ostéodensitométriques seront transférées directement de la base de données de l'ostéodensitomètre; les résultats des dosages biochimiques et hormonaux seront, en fonction du dosage, transférés directement de la base de données de l'appareil de mesure ou saisies manuellement par le personnel du laboratoire qui sera également chargé de la vérification de la fiabilité de leur saisie;
- 12.3.3. Validation - la fiabilité des données transférées des disques durs des appareils sera validée de manière sélective sur les dossiers choisis au hasard; la fiabilité de la saisie manuelle sera vérifiée pour tous les résultats; la société

de saisie chargée de la saisie des interrogatoires épidémiologiques utilise la méthode de la double saisie.

- 12.4. Archivage des données - toutes les données recueillies lors de l'étude seront stockées sur les deux ordinateurs, la copie sera stockée sur le CD-ROM; les dossiers individuels ostéodensitométriques et tomодensitométriques seront stockés sur les disques optiques et sur les CD-ROM; chaque participant aura son dossier personnel contenant la version imprimée des résultats de ses examens.

### **13. Bénéfices attendus et/ou risques prévisibles pour les personnes**

Tous les participants bénéficieront d'un bilan approfondi de leur status osseux qui sera effectué entièrement gratuitement. Il est à noter que le tomодensitомètre SCANCO qui sera utilisé pour cette étude est un des premiers appareils de ce type dans le monde et donne une possibilité d'évaluer *in vivo* les paramètres de l'architecture trabéculaire qui, jusqu'ici, ne pouvaient être évalués dans une biopsie osseuse. Les examens ostéodensitométriques et tomодensitométriques, que nous effectuerons dans le cadre de cette étude, sont entièrement indolores et ne posent aucun risque. La dose de rayons X absorbée au cours de tous ces examens est inférieure à la dose absorbée lors d'une radiographie des poumons. Outre leur intérêt scientifique, les examens que nous effectuerons dans le cadre de notre étude présentent une utilité diagnostique directe. Les résultats des examens ostéodensitométriques, biochimiques et radiologiques seront envoyés au médecin désigné par le participant. Cela signifie que chaque participant aura une évaluation très détaillée de son état osseux (densité minérale osseuse, présence des fractures vertébrales, large éventail des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ainsi qu'une évaluation détaillée de son status hormonal). Tous ces examens seront effectués entièrement gratuitement. De plus, ils sont indolores et ne posent aucun risque. Leurs résultats pourront être transmis au participant ou à un médecin de son choix puis utilisés, en cas de nécessité, pour le diagnostic plus approfondi et pour le traitement. Il est évident que l'intérêt principal de cette étude est l'avancement des connaissances dans le domaine de l'ostéoporose masculine. Cependant, il existe également un bénéfice individuel direct au moins potentiel pour chaque participant avec un rapport bénéfice-risque avantageux.

Il est à noter que les examens effectués lors des précédentes études épidémiologiques (OFELY, MINOS) ont permis de déceler plusieurs cas d'hyperparathyroïdie primitive, de

maladie de Paget, d'anévrysme aortique, d'ostéoporose avec les fractures vertébrales multiples ainsi que les métastases osseuses. Dans tous ces cas, le médecin traitant était informé et la diagnostic plus approfondi suivi d'un traitement a été commencé.

## **B. Publications référencées**

Cette cohorte a fait l'objet de publications internationales référencées sur pubmed :

- Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, Juillard L, Guebre-Egziabher F, Rognant N, et al. Early impairment of trabecular microarchitecture assessed with HR-pQCT in patients with stage II-IV chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2010;25(4):849-57.
- Chaitou A, Boutroy S, Vilayphiou N, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat R, et al. Association between bone turnover rate and bone microarchitecture in men: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res.* 2010;25(11):2313-23.
- Vilayphiou N, Boutroy S, Szulc P, van Rietbergen B, Munoz F, Delmas PD, et al. Finite element analysis performed on radius and tibia HR-pQCT images and fragility fractures at all sites in men. *J Bone Miner Res.* 2011;26(5):965-73.
- Szulc P, Boutroy S, Vilayphiou N, Chaitou A, Delmas PD, Chapurlat R. Cross-sectional analysis of the association between fragility fractures and bone microarchitecture in older men: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(6):1358-67.
- Chaitou A, Boutroy S, Vilayphiou N, Varennes A, Richard M, Blaizot S, et al. Association of bone microarchitecture with parathyroid hormone concentration and calcium intake in men: the STRAMBO study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1):151-9.
- Szulc P, Hawa G, Boutroy S, Vilayphiou N, Schoppet M, Chapurlat R, et al. Cortical bone status is associated with serum osteoprotegerin concentration in men: the STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2216-26.
- Szulc P, Debiesse E, Boutroy S, Vilauphiou N, Chapurlat R. Poor trabecular microarchitecture in male current smokers: the cross-sectional STRAMBO study. *Calcif Tissue Int.* 2011;89(4):303-11.
- Schoppet M, Hofbauer LC, Brinskel-Schmal N, Varennes A, Goudable J, Richard M, et al. Serum level of the phosphaturic factor FGF23 is associated with abdominal aortic calcification in men: the STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2012;97(4):E575-583.
- Rolland T, Boutroy S, Vilayphiou N, Blaizot S, Chapurlat R, Szulc P. Poor trabecular microarchitecture at the distal radius in older men with increased concentration of high-sensitivity C-reactive protein--the STRAMBO study. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(6):496-506.
- Szulc P, Schoppet M, Goettsch C, Rauner M, Dschietzig T, Chapurlat R, et al. Endocrine and clinical correlates of myostatin serum concentration in men--the STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3700-8.

- Blaizot S, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R, Szulc P. Poor bone microarchitecture in older men with impaired physical performance--the STRAMBO study. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2785-96.
- Szulc P, Hofbauer LC, Rauner M, Goettsch C, Chapurlat R, Schoppet M. Serum myostatin levels are negatively associated with abdominal aortic calcification in older men: the STRAMBO study. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(6):873-80.
- Szulc P, Blaizot S, Boutroy S, Vilayphiou N, Boonen S, Chapurlat R. Impaired bone microarchitecture at the distal radius in older men with low muscle mass and grip strength: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(1):169-78.
- Szulc P, Samelson EJ, Sornay-Rendu E, Chapurlat R, Kiel DP. Severity of aortic calcification is positively associated with vertebral fracture in older men--a densitometry study in the STRAMBO cohort. *Osteoporos Int.* 2013;24(4):1177-84.
- Szulc P, Boutroy S, Vilayphiou N, Schoppet M, Rauner M, Chapurlat R, et al. Correlates of bone microarchitectural parameters and serum sclerostin levels in men: the STRAMBO study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(8):1760-70.
- Szulc P, Schoppet M, Rachner TD, Chapurlat R, Hofbauer LC. Severe abdominal aortic calcification in older men is negatively associated with DKK1 serum levels: the STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):617-24.
- Argoud T, Boutroy S, Claustrat B, Chapurlat R, Szulc P. Association between sex steroid levels and bone microarchitecture in men: the STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1400-10.
- Schoppet M, Rauner M, Benner J, Chapurlat R, Hofbauer LC, Szulc P. Serum fetuin-A levels and abdominal aortic calcification in healthy men - The STRAMBO study. *Bone.* 2015;79:196-202.
- Szulc P, Feyt C, Chapurlat R. High risk of fall, poor physical function, and low grip strength in men with fracture-the STRAMBO study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(3):299-311.
- Szulc P, Chapurlat R, Hofbauer LC. Prediction of Fractures and Major Cardiovascular Events in Men Using Serum Osteoprotegerin Levels: The Prospective STRAMBO Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32(11):2288-96.
- Wagner P, Chapurlat R, Ecochard R, Szulc P. Low Muscle Strength and Mass Is Associated With the Accelerated Decline of Bone Microarchitecture at the Distal Radius in Older Men: the Prospective STRAMBO Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(9):1630-40.
- Samelson EJ, Broe KE, Xu H, Yang L, Boyd S, Biver E, et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(1):34-43.
- Ebner N, Anker SD, von Haehling S. Recent developments in the field of cachexia, sarcopenia, and muscle wasting: highlights from the 11th Cachexia Conference. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(1):218-25.

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* juin 1993;94(6):646-50.
2. Nguyen ND, Ahlborg HG, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Residual lifetime risk of fractures in women and men. *J Bone Miner Res.* juin 2007;22(6):781-8.
3. 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.* juill 2009;20(7):1131-40.
4. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* sept 2012;23(9):2239-56.
5. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med.* 28 oct 2002;162(19):2217-22.
6. Bass E, French DD, Bradham DD, Rubenstein LZ. Risk-adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures. *Ann Epidemiol.* juill 2007;17(7):514-9.
7. Poór G, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. *Clin Orthop.* oct 1995;(319):260-5.
8. Schürch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res.* déc 1996;11(12):1935-42.
9. Shibli-Rahhal A, Vaughan-Sarrazin MS, Richardson K, Cram P. Testing and treatment for osteoporosis following hip fracture in an integrated U.S. healthcare delivery system. *Osteoporos Int J.* déc 2011;22(12):2973-80.
10. 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.
11. Willson T, Nelson SD, Newbold J, Nelson RE, LaFleur J. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature. *Clin Epidemiol.* 2015;7:65-76.
12. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2011;96(8):2430-9.
13. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 8 juill 2010;363(2):123-35.
14. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 1998;83(7):2266-74.

15. Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res.* nov 1997;12(11):1833-43.
16. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Phipps K, Blank J, Barrett-Connor E, et al. Testosterone and estradiol among older men. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2006;91(4):1336-44.
17. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med.* 20 oct 1994;331(16):1056-61.
18. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, et al. Effect of Testosterone and Estradiol in a Man with Aromatase Deficiency. *N Engl J Med.* 10 juill 1997;337(2):91-5.
19. Bouillon R, Bex M, Vanderschueren D, Boonen S. Estrogens are essential for male pubertal periosteal bone expansion. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2004;89(12):6025-9.
20. Maffei L, Murata Y, Rochira V, Tubert G, Aranda C, Vazquez M, et al. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2004;89(1):61-70.
21. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1995;80(12):3689-98.
22. Rochira V, Faustini-Fustini M, Balestrieri A, Carani C. Estrogen replacement therapy in a man with congenital aromatase deficiency: effects of different doses of transdermal estradiol on bone mineral density and hormonal parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2000;85(5):1841-5.
23. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med.* 27 août 1998;339(9):599-603.
24. Han TS, Goswami D, Trikudanathan S, Creighton SM, Conway GS. Comparison of bone mineral density and body proportions between women with complete androgen insensitivity syndrome and women with gonadal dysgenesis. *Eur J Endocrinol.* août 2008;159(2):179-85.
25. Danilovic DLS, Correa PHS, Costa EMF, Melo KFS, Mendonca BB, Arnhold IJP. Height and bone mineral density in androgen insensitivity syndrome with mutations in the androgen receptor gene. *Osteoporos Int.* mars 2007;18(3):369-74.
26. Taes Y, Lapauw B, Vandewalle S, Zmierzczak H, Goemaere S, Vanderschueren D, et al. Estrogen-specific action on bone geometry and volumetric bone density: longitudinal observations in an adult with complete androgen insensitivity. *Bone.* août 2009;45(2):392-7.
27. 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.* déc 2000;106(12):1553-60.
28. Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, Eastell R, Finkelstein JS. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2003;88(1):204-10.
29. Burnett-Bowie S-AM, McKay EA, Lee H, Leder BZ. Effects of aromatase inhibition on bone mineral density and bone turnover in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2009;94(12):4785-92.

30. Delmas P, Meunier PJ. [Osteoporosis in Klinefelter's syndrome Quantitative bone histological data in 5 cases and relationship with hormonal deficiency (author's transl)]. *Nouv Presse Med.* 28 févr 1981;10(9):687-90.
31. Slemenda C. Prevention of hip fractures: risk factor modification. *Am J Med.* 18 août 1997;103(2A):65S-71S; discussion 71S-73S.
32. Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnero P, Marchand F, Duboeuf F, et al. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2001;86(1):192-9.
33. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 1999;84(10):3626-35.
34. Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L. Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol (Oxf).* déc 1998;49(6):803-9.
35. van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2000;85(9):3276-82.
36. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Intern Med.* 19 déc 2000;133(12):951-63.
37. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SMF, Smit JH, de Ronde W, Lips P. The association of sex hormone levels with quantitative ultrasound, bone mineral density, bone turnover and osteoporotic fractures in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2007;67(2):295-303.
38. 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.* août 2001;86(8):3555-61.
39. Gennari L, Merlotti D, Martini G, Gonnelli S, Franci B, Campagna S, et al. Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2003;88(11):5327-33.
40. Ensrud KE, Lewis CE, Lambert LC, Taylor BC, Fink HA, Barrett-Connor E, et al. Endogenous sex steroids, weight change and rates of hip bone loss in older men: the MrOS study. *Osteoporos Int.* 2006;17(9):1329-36.
41. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Kaufman JM. Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2003;88(7):3075-81.
42. Cauley JA, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Ensrud KE, Bauer DC, et al. Sex steroid hormones in older men: longitudinal associations with 4.5-year change in hip bone mineral density--the osteoporotic fractures in men study. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2010;95(9):4314-23.
43. Lauretani F, Bandinelli S, Russo CR, Maggio M, Di Iorio A, Cherubini A, et al. Correlates of bone quality in older persons. *Bone.* oct 2006;39(4):915-21.
44. 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.* oct 2008;19(10):1465-71.

45. Szulc P, Uusi-Rasi K, Claustrat B, Marchand F, Beck TJ, Delmas PD. Role of sex steroids in the regulation of bone morphology in men. The MINOS study. *Osteoporos Int.* nov 2004;15(11):909-17.
46. Khosla S, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Oberg AL, et al. Relationship of volumetric BMD and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in men. *J Bone Miner Res.* mai 2005;20(5):730-40.
47. Ward KA, Pye SR, Adams JE, Boonen S, Vanderschueren D, Borghs H, et al. Influence of age and sex steroids on bone density and geometry in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int.* mai 2011;22(5):1513-23.
48. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res.* févr 2008;23(2):205-14.
49. Pye SR, Ward KA, Cook MJ, Laurent MR, Gielen E, Borghs H, et al. Bone turnover predicts change in volumetric bone density and bone geometry at the radius in men. *Osteoporos Int.* mars 2017;28(3):935-44.
50. Müller R, Hildebrand T, Rüegsegger P. Non-invasive bone biopsy: a new method to analyse and display the three-dimensional structure of trabecular bone. *Phys Med Biol.* janv 1994;39(1):145-64.
51. Müller R, Hildebrand T, Häuselmann HJ, Rüegsegger P. In vivo reproducibility of three-dimensional structural properties of noninvasive bone biopsies using 3D-pQCT. *J Bone Miner Res.* nov 1996;11(11):1745-50.
52. Laib A, Hildebrand T, Häuselmann HJ, Rüegsegger P. Ridge number density: a new parameter for in vivo bone structure analysis. *Bone.* déc 1997;21(6):541-6.
53. MacNeil JA, Boyd SK. Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys.* déc 2007;29(10):1096-105.
54. Lespessailles E, Ibrahim-Nasser N, Toumi H, Chapurlat R. Contribution of high resolution peripheral quantitative CT to the management of bone and joint diseases. *Joint Bone Spine.* 1 mai 2018;85(3):301-6.
55. Vandenput L, Lorentzon M, Sundh D, Nilsson ME, Karlsson MK, Mellström D, et al. Serum estradiol levels are inversely associated with cortical porosity in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2014;99(7):E1322-1326.
56. Khosla S, Melton LJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Hormonal and biochemical determinants of trabecular microstructure at the ultradistal radius in women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2006;91(3):885-91.
57. Argoud T, Boutroy S, Claustrat B, Chapurlat R, Szulc P. Association between sex steroid levels and bone microarchitecture in men: the STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2014;99(4):1400-10.
58. Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, Deiss WP. Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc.* août 1991;39(8):766-71.

59. Baillie SP, Davison CE, Johnson FJ, Francis RM. Pathogenesis of vertebral crush fractures in men. *Age Ageing*. mars 1992;21(2):139-41.
60. Barrett-Connor E, Mueller JE, von Mühlen DG, Laughlin GA, Schneider DL, Sartoris DJ. Low levels of estradiol are associated with vertebral fractures in older men, but not women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2000;85(1):219-23.
61. Roddam AW, Appleby P, Neale R, Dowsett M, Folkard E, Tipper S, et al. Association between endogenous plasma hormone concentrations and fracture risk in men and women: the EPIC-Oxford prospective cohort study. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(4):485-93.
62. 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*. mai 2006;119(5):426-33.
63. 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*. 14 janv 2008;168(1):47-54.
64. Mellström D, Johnell O, Ljunggren O, Eriksson A-L, Lorentzon M, Mallmin H, et al. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J Bone Miner Res*. avr 2006;21(4):529-35.
65. LeBlanc ES, Nielson CM, Marshall LM, Lapidus JA, Barrett-Connor E, Ensrud KE, et al. The effects of serum testosterone, estradiol, and sex hormone binding globulin levels on fracture risk in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2009;94(9):3337-46.
66. Woo J, Kwok T, Leung JCS, Ohlsson C, Vandenput L, Leung PC. Sex steroids and bone health in older Chinese men. *Osteoporos Int*. mai 2012;23(5):1553-62.
67. Goderie-Plomp HW, van der Klift M, de Ronde W, Hofman A, de Jong FH, Pols HAP. Endogenous sex hormones, sex hormone-binding globulin, and the risk of incident vertebral fractures in elderly men and women: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2004;89(7):3261-9.
68. 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*. oct 2008;23(10):1552-60.
69. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Hormonal and biochemical parameters and osteoporotic fractures in elderly men. *J Bone Miner Res*. juill 2000;15(7):1405-11.
70. Legrand E, Hedde C, Gallois Y, Degasne I, Boux de Casson F, Mathieu E, et al. Osteoporosis in men: a potential role for the sex hormone binding globulin. *Bone*. juill 2001;29(1):90-5.
71. Lormeau C, Soudan B, d'Herbomez M, Pigny P, Duquesnoy B, Cortet B. Sex hormone-binding globulin, estradiol, and bone turnover markers in male osteoporosis. *Bone*. juin 2004;34(6):933-9.
72. Bjørnerem A, Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GKR, Fønnebø V, Jørgensen L, et al. A prospective study of sex steroids, sex hormone-binding globulin, and non-vertebral fractures in women and men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol*. juill 2007;157(1):119-25.
73. Nyquist F, Gärdsell P, Sernbo I, Jeppsson JO, Johnell O. Assessment of sex hormones and bone mineral density in relation to occurrence of fracture in men: a prospective population-based study. *Bone*. févr 1998;22(2):147-51.

74. Tong X, Burton IS, Jurvelin JS, Isaksson H, Kröger H. Iliac crest histomorphometry and skeletal heterogeneity in men. *Bone Rep.* juin 2017;6:9-16.
75. Szulc P, Munoz F, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Bone mineral density predicts osteoporotic fractures in elderly men: the MINOS study. *Osteoporos Int.* oct 2005;16(10):1184-92.
76. 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.* janv 2004;34(1):195-202.
77. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2012;97(6):1802-22.
78. Orwoll ES, Lapidus J, Wang PY, Vandenput L, Hoffman A, Fink HA, et al. The Limited Clinical Utility of Testosterone, Estradiol, and Sex Hormone Binding Globulin Measurements in the Prediction of Fracture Risk and Bone Loss in Older Men. *J Bone Miner Res.* mars 2017;32(3):633-40.
79. Bjørnerem A, Emaus N, Berntsen GKR, Joakimsen RM, Fønnebø V, Wilsgaard T, et al. Circulating sex steroids, sex hormone-binding globulin, and longitudinal changes in forearm bone mineral density in postmenopausal women and men: the Tromsø study. *Calcif Tissue Int.* août 2007;81(2):65-72.
80. Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 13 janv 2005;352(2):154-64.
81. Greenspan SL, Wagner J, Nelson JB, Perera S, Britton C, Resnick NM. Vertebral fractures and trabecular microstructure in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Bone Miner Res.* févr 2013;28(2):325-32.
82. Hamilton EJ, Ghasem-Zadeh A, Gianatti E, Lim-Joon D, Bolton D, Zebaze R, et al. Structural decay of bone microarchitecture in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2010;95(12):E456-463.
83. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol.* 1 juill 2004;22(13):2546-53.
84. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int.* sept 2009;104(6):800-5.
85. Aminorroaya A, Kelleher S, Conway AJ, Ly LP, Handelsman DJ. Adequacy of androgen replacement influences bone density response to testosterone in androgen-deficient men. *Eur J Endocrinol.* juin 2005;152(6):881-6.
86. Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS, Umpleby AM, Sonksen P. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr Rev.* juin 2012;33(3):314-77.
87. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2000;85(8):2670-7.

88. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal DI, Segre GV, et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 1989;69(4):776-83.
89. Leifke E, Körner HC, Link TM, Behre HM, Peters PE, Nieschlag E. Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol.* janv 1998;138(1):51-8.
90. Bouloux PMG, Legros J-J, Elbers JMH, Geurts TBP, Kaspers MJGH, Meehan AG, et al. Effects of oral testosterone undecanoate therapy on bone mineral density and body composition in 322 aging men with symptomatic testosterone deficiency: a 1-year, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Aging Male.* juin 2013;16(2):38-47.
91. Basurto L, Zarate A, Gomez R, Vargas C, Saucedo R, Galván R. Effect of testosterone therapy on lumbar spine and hip mineral density in elderly men. *Aging Male.* sept 2008;11(3):140-5.
92. Wang Y-J, Zhan J-K, Huang W, Wang Y, Liu Y, Wang S, et al. Effects of low-dose testosterone undecanoate treatment on bone mineral density and bone turnover markers in elderly male osteoporosis with low serum testosterone. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:570413.
93. Kenny AM, Kleppinger A, Annis K, Rathier M, Browner B, Judge JO, et al. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. *J Am Geriatr Soc.* juin 2010;58(6):1134-43.
94. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TMTW, Bosch JLHR, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2 janv 2008;299(1):39-52.
95. Christmas C, O'Connor KG, Harman SM, Tobin JD, Münzer T, Bellantoni MF, et al. Growth hormone and sex steroid effects on bone metabolism and bone mineral density in healthy aged women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* janv 2002;57(1):M12-18.
96. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 1999;84(6):1966-72.
97. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie S-AM, Pallais JC, Yu EW, Borges LF, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med.* 12 sept 2013;369(11):1011-22.
98. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, Lane MA, Undavalli C, Elraiyah T, et al. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2012;97(6):1861-70.
99. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2006;91(6):2011-6.
100. Gennari L, Rotatori S, Bianciardi S, Gonnelli S, Nuti R, Merlotti D. Appropriate models for novel osteoporosis drug discovery and future perspectives. *Expert Opin Drug Discov.* 2015;10(11):1201-16.
101. Doran PM, Riggs BL, Atkinson EJ, Khosla S. Effects of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on bone turnover markers and serum sex steroid and lipid levels in elderly men. *J Bone Miner Res.* nov 2001;16(11):2118-25.

102. 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.* sept 2004;19(9):1518-24.
103. Smith MR, Morton RA, Barnette KG, Sieber PR, Malkowicz SB, Rodriguez D, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* janv 2013;189(1 Suppl):S45-50.
104. Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* août 2004;89(8):3841-6.
105. Gao W, Reiser PJ, Coss CC, Phelps MA, Kearbey JD, Miller DD, et al. Selective androgen receptor modulator treatment improves muscle strength and body composition and prevents bone loss in orchidectomized rats. *Endocrinology.* nov 2005;146(11):4887-97.
106. Martinborough E, Shen Y, Oeveren A van, Long YO, Lau TLS, Marschke KB, et al. Substituted 6-(1-pyrrolidine)quinolin-2(1H)-ones as novel selective androgen receptor modulators. *J Med Chem.* 18 oct 2007;50(21):5049-52.
107. Miner JN, Chang W, Chapman MS, Finn PD, Hong MH, López FJ, et al. An orally active selective androgen receptor modulator is efficacious on bone, muscle, and sex function with reduced impact on prostate. *Endocrinology.* janv 2007;148(1):363-73.
108. Sinnesael M, Laurent MR, Jardi F, Dubois V, Deboel L, Delisser P, et al. Androgens inhibit the osteogenic response to mechanical loading in adult male mice. *Endocrinology.* avr 2015;156(4):1343-53.
109. McCoy SC, Yarrow JF, Conover CF, Borsa PA, Tillman MD, Conrad BP, et al. 17 $\beta$ -Hydroxyestra-4,9,11-trien-3-one (Trenbolone) preserves bone mineral density in skeletally mature orchietomized rats without prostate enlargement. *Bone.* oct 2012;51(4):667-73.
110. Beck DT, Yarrow JF, Beggs LA, Otzel DM, Ye F, Conover CF, et al. Influence of aromatase inhibition on the bone-protective effects of testosterone. *J Bone Miner Res.* nov 2014;29(11):2405-13.
111. Venken K, Boonen S, Van Herck E, Vandenput L, Kumar N, Sitruk-Ware R, et al. Bone and muscle protective potential of the prostate-sparing synthetic androgen 7 $\alpha$ -methyl-19-nortestosterone: evidence from the aged orchidectomized male rat model. *Bone.* avr 2005;36(4):663-70.
112. Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, Hancock ML, Rodriguez D, Dodson ST, et al. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* sept 2011;2(3):153-61.

PIOT ANNE

**Etude de la relation entre les concentrations de stéroïdes sexuels et la détérioration de la microarchitecture osseuse, chez les hommes âgés***Relationship between sex steroids concentrations and deterioration of bone microarchitecture, in older men.***RESUME**

**Introduction.** Chez les hommes âgés, les faibles taux d'œstrogènes sont associés à une altération de la microarchitecture osseuse. Les données sur les androgènes sont discordantes.

**Sujets et Méthodes.** Nous avons étudié la relation entre les taux initiaux de stéroïdes sexuels (17 $\beta$ -estradiol [17 $\beta$ E2] total, testostérone totale [tT], 17 $\beta$ E2 biodisponible [bio-17 $\beta$ E2], testostérone libre [AFTC : Apparent Free Testosterone Concentration]) et la dégradation de la microarchitecture osseuse chez 820 hommes âgés. La microarchitecture osseuse a été évaluée par HR-pQCT à l'inclusion, puis après 4 et 8 ans.

**Résultats.** Que ce soit au radius distal ou au tibia distal, les concentrations de tT et de 17 $\beta$ E2 n'étaient pas corrélées à la détérioration de la microarchitecture osseuse. Les hommes ayant les plus faibles concentrations d'AFTC ont une perte osseuse accélérée par rapport aux hommes ayant les concentrations les plus élevées, en terme d'aire corticale (Ai.Ct), au radius. Au tibia, on observait une diminution plus rapide de l'épaisseur corticale (Ep.Ct) et une augmentation plus rapide de l'aire trabéculaire (Ai.Tb). Au tibia, les hommes ayant les plus faibles taux de bio-17 $\beta$ E2 avaient une perte osseuse plus rapide que les hommes ayant les taux les plus élevés, en termes de contenu minéral osseux (CMO), de densité volumique totale (vDMO.t), Ai.Ct et Ep.Ct. Ces hommes présentaient également une augmentation plus rapide de l'Ai.Tb. Les hommes ayant à la fois des taux de d'AFTC et de bio-17 $\beta$ E2 inférieurs au premier quartile (« groupe à risque ») présentaient une perte osseuse accélérée par rapport aux hommes ayant les taux d'hormones dans les trois premiers quartiles (« groupe de référence »), en terme de vDMO corticale (vDMO.Ct) au radius. Au tibia, on observait une diminution plus rapide de la vDMO.t, Ai.Ct, Ep.Ct, vDMO.Ct, ainsi qu'une augmentation plus rapide de l'Ai.Tb, dans le groupe de référence par rapport au groupe à risque. Enfin, chez les hommes ayant un cancer de la prostate recevant un traitement par analogue de la GnRH, on observait une diminution plus rapide du CMO, vDMO.t, Ai.Ct, Ep.Ct, vDMO.Ct, associée à une augmentation plus rapide de Ai.Tb, par rapport aux hommes ne recevant pas ce traitement, que ce soit au radius ou au tibia.

**Conclusion.** Chez 820 hommes âgés suivis prospectivement, des faibles concentrations de bio-17 $\beta$ E2 et, dans une moindre mesure d'AFTC, sont associées à une détérioration accélérée de l'os cortical. Les hommes recevant un traitement anti-androgénique pour cancer de la prostate avaient de très faibles taux de stéroïdes sexuels et présentaient une très forte détérioration de leur microarchitecture osseuse corticale.

**ABSTRACT**

**Introduction.** In older men, low estrogen levels are associated with poor bone microarchitecture. Data on androgens are discordant.

**Subjects and Methods.** We studied the link between baseline sex steroid levels (total 17 $\beta$ -estradiol [17 $\beta$ E2], total testosterone [tT], calculated bioavailable 17 $\beta$ E2 [bio-17 $\beta$ E2], and Apparent Free Testosterone Concentration [AFTC]) and bone microarchitecture deterioration assessed prospectively in 820 older men followed for 8 years. Bone microarchitecture was assessed by HR-pQCT at baseline, then after 4 and 8 years.

**Results.** At both the skeletal sites, the bone microarchitecture deterioration rate did not correlate with serum levels of tT and 17 $\beta$ E2. At the distal radius, cortical area (Ct.Ar) decreased more rapidly in the lowest versus the highest AFTC quartile. At the distal tibia, cortical thickness (Ct.Th) decreased and trabecular area (Tb.Ar) increased more rapidly in the highest versus the lowest AFTC quartile. At the tibia, bone mineral content (BMC), total volumetric bone mineral density (Tt.vBMD), Ct.Th, and Ct.Ar decreased, whereas Tb.Ar increased faster in the lowest versus the highest bio-17 $\beta$ E2 quartile. In men who had both AFTC and bio-17 $\beta$ E2 in the lowest quartile ("high-risk group"), distal radius cortical vBMD (Ct.vBMD) decreased more rapidly compared with men who had both hormones in the three upper quartiles ("reference group"). At the distal tibia, Tt.vBMD, Ct.Th, Ct.Ar, and Ct.vBMD decreased, whereas Tb.Ar increased more rapidly in the high-risk group versus the reference group. In men receiving androgen deprivation therapy (ADT) for prostate cancer, BMC, Tt.vBMD, Ct.Th, Ct.Ar, and Ct.vBMD decreased, whereas Tb.Ar increased more rapidly than in men not receiving ADT at both the skeletal sites.

**Conclusion.** In older men followed up prospectively, low levels of bio-17 $\beta$ E2, and to a smaller extent AFTC, are associated with accelerated cortical bone deterioration. Cortical bone deterioration was strongly accelerated in men receiving ADT who had very low levels of all sex steroids.

**MOTS-CLEFS :** vieillissement ; microarchitecture osseuse ; HR-pQCT ; hommes ; stéroïdes sexuels

**JURY :**

Président : Monsieur le Pr R.D Chapurlat  
Membres : Monsieur le Pr G. Raverot  
Monsieur le Pr C.B Confavreux  
Monsieur le Pr T. Thomas  
Madame la Dr C.Estublier

**ADRESSE DE L'AUTEUR :** 39, rue de l'Université, 69007 Lyon  
anne.piot@chu-lyon.fr