

Literature review / Revue de la littérature

Diagnosis and treatment of osteoporosis in spinal cord injury patients: A literature review

*Diagnostic et thérapeutique de l'ostéoporose chez le blessé médullaire.
Revue de la littérature*

C. Charmetant ^{a,*}, V. Phaner ^{a,b}, A. Condemine ^{a,b}, P. Calmels ^{a,b}

^a Service de médecine physique et de réadaptation, hôpital Bellevue, CHU de Saint-Étienne, boulevard Pasteur, 42055 Saint-Étienne cedex, France

^b Laboratoire de physiologie de l'exercice (EA4338), faculté de médecine Jacques-Lisfranc, 42005 Saint-Etienne cedex, France

Received 25 February 2010; accepted 20 September 2010

Abstract

Objective. – To present an up-to-date literature review of osteoporosis in spinal cord injury (SCI) patients, in view of the seriousness of this complication (with a high risk of fractures) and the complexity of its diagnosis, evaluation and treatment.

Methods. – A Medline search with the following keywords: immobilization osteoporosis, spinal cord injury, bone loss, dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), bisphosphonate.

Results. – Our analysis of the literature noted a bone metabolism imbalance in SCI patients, with accelerated early bone resorption (particularly during the first 6 months post-injury). Although dual energy X-ray absorptiometry constitutes the “gold standard” diagnostic method, the decrease in bone mineral density only becomes significant 12 months after the injury. Bisphosphonate therapy has proven efficacy. Despite the frequent use of various physical therapies, these methods have not been found to be effective.

Conclusion. – Although our literature review did not identify any guidelines on the strategy for diagnosing and treating osteoporosis in SCI patients, several findings provide guidance on procedures for early diagnosis and preventive treatment.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Immobilization osteoporosis; Spinal cord injuries; Bone loss; Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA); Bisphosphonate

Résumé

Objectif. – Établir une revue de la littérature sur l'ostéoporose chez les blessés médullaires, car elle constitue une complication fréquente, importante à prendre en compte en raison du risque fracturaire qui en découle, et en raison des conditions difficiles de diagnostic et de traitement.

Méthode. – Recherche bibliographique sur *Medline* à partir des mots-clés suivants: *immobilization osteoporosis, spinal cord injuries, bone loss, dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), bisphosphonate*.

Résultats. – L'analyse de la littérature rapporte un déséquilibre du métabolisme osseux avec une accélération de la résorption osseuse précoce, en particulier les six premiers mois, chez le blessé médullaire. L'ostéodensitométrie constitue l'examen diagnostique de référence, mais significatif qu'à partir de 12 mois post-lésion. Le traitement par bisphosphonate a fait la preuve de son efficacité dans plusieurs études mais pas les moyens physiques, pourtant encore souvent utilisés.

Conclusion. – Il n'y a pas dans la littérature de recommandation sur la conduite à tenir diagnostique et thérapeutique de l'ostéoporose chez le blessé médullaire, mais certaines données peuvent contribuer à proposer une conduite à tenir.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Ostéoporose d'immobilisation ; Blessé médullaire ; Déminéralisation osseuse ; Ostéodensitométrie ; Bisphosphonate

* Corresponding author.

E-mail address: claire_charmetant@yahoo.fr (C. Charmetant).

1. English version

1.1. Introduction

Osteoporosis in spinal cord injury (SCI) patients was first described in 1948 [2]. Since then, many publications have addressed this condition and its characteristics, such as the most frequently affected bone sites and the kinetics of bone resorption. These studies have revealed the speed and extent of bone loss – even in the young subject. Since this loss is related to the decrease in mechanical stress on the bone, the term “immobilization osteoporosis” is often used. However, damage to the neurovegetative system also appears to be partly responsible for the occurrence of this type of osteoporosis by inducing vascular changes [19]. Furthermore, hormone deficiencies may also be involved [4,5,54,69,87]. Hence, in view of these various factors, it would be correct to state that the exact physiopathology of this bone disorder is not well characterized.

Studies of bone metabolism in the acute and subacute post-injury phases have revealed a progressive elevation of bone resorption marker levels from the first week onwards [83,104] and a peak between 3 and 6 months later [34,55,56,80,83,99]. There is a concomitant, moderate rise in levels of bone formation markers [24,55,56,80,83], which explains the imbalance [18,19,82,83,80] and thus the bone loss. From the 16th month post-injury onwards, the bone metabolism tends towards a new stable state [11,18,34]. This hyper-remodelling translates into a decrease in the bone mineral density (BMD) from 12 months post-injury onwards [93].

In the SCI patient, osteoporosis primarily affects sublesional areas which tend to be weight-bearing (such as the proximal and distal femur) or have a high trabecular bone content (such as the proximal tibia) [11,24,30,32,34,55,102]. In contrast, strongly cortical sites (such as the femoral and tibial diaphyses) are relatively unaffected [18,24,31]. In contrast to the legs, the spinal column does not appear to be affected by demineralization (regardless of the time since injury) [32,55,82,85]. Some authors (such as Biering-Sorensen and Schaadt [12]) have even reported that the BMD of the lumbar region increases. The increased stress on the spinal cord caused by sitting in a wheelchair for a long time may have an osteogenic effect on the vertebrae and could thus contribute to the maintenance of or increase in vertebral BMD. For the upper limbs, the outcome depends on the lesion level: only tetraplegic patients present a decrease in BMD in the arms and forearms [24,27,34,97]. Hence, the level of neurological damage determines the extent of demineralization but not its intensity.

Furthermore, bone alterations are more marked in complete spinal cord lesions than in incomplete forms [27,33,34,85,102]. In a cross-sectional study, Demirel et al. [27] reported a significant difference in BMD when comparing a group of tetraplegic patients (Z-score: -2.29 ± 0.51) with a group of paraplegics (Z-score: -0.12 ± 0.22). In contrast, there was no correlation between BMD and age or gender. Neither is spasticity a factor which influences the kinetics of bone loss [102].

Once osteoporosis has been diagnosed, managing the condition's complications (i.e. fractures, above all) remains a real problem. Fractures occur in SCI patients during minor trauma, such as wheelchair-bed transfers [39,48,81]. The prevalence of fractures is hard to judge (probably because of the few apparent symptoms) but has been variously estimated at between 1 and 34% [12,29,39,48,73,81]. However, it is known that the fracture prevalence increases with time since injury [39,81,104] and that the proximal and distal femur and the proximal tibia (i.e. the most demineralized areas) are the most affected areas [12,39,48]. Given that:

- these fractures are associated with additional risks (such as the occurrence of bedsores, increased spasticity and the formation of malunions [39]);
- their treatment involves lengthy immobilization, the prevention and treatment of osteoporosis remains a major challenge.

Even though the literature data on this subject are abundant, there is no consensus on the criteria for “early” or “preventive” diagnosis of osteoporosis before fracture or the subsequent treatment procedures.

In this context, we decided to review the literature with a view to making practice recommendations.

1.2. Objectives

The objective of this work was to suggest (on the basis of a literature review) criteria and procedures for screening for osteoporosis in SCI patients and for implementing preventive and/or curative treatments.

1.3. Methodology

The Medline database was searched with the following keywords: immobilization osteoporosis, spinal cord injuries, bone loss, dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), bisphosphonate.

1.4. Results

Our literature search identified 104 articles which were directly related to the subject of interest. The set of articles included several English-language reviews which facilitated our work but did not feature any practice recommendations [13,23,35,41,58]. A high proportion of these 104 articles dealt with descriptions of the physiopathology of the condition, the most frequently affected sites and the factors influencing bone loss. In terms of the diagnosis of osteoporosis in SCI patients, only eight studies suggested a diagnostic approach of some kind. The published reviews mainly covered the physiopathology of osteoporosis, the various treatments having been trialled but not the diagnostic procedures.

1.4.1. The diagnosis of osteoporosis

At present, the diagnosis of osteoporosis is based on bone densitometry (determination of the BMD). This examination

can confirm the decrease in bone mass and estimate the subsequent risk of fractures by evaluating the degree of bone loss [48]. According to the 1994 WHO criteria [76], osteoporosis is indicated by a T-score of more than -2.5 standard deviations for the spinal column, the neck of the femur or the radius. In many studies in SCI patients, this method has been used to diagnose and quantify post-injury osteoporosis and monitor the efficacy of treatment. According to Leduc et al. [49], it is not necessary to perform this examination systematically to evaluate the fracture risk in SCI patients (except in very active individuals) but it is recommended once a fracture has occurred. According to Jones et al. [43], this examination is the most appropriate one for assessing bone mass and should be used much more widely in the population of SCI patients. Only the 1998 study by Szollar et al. [93] concluded that the performance of densitometry at 12 months would be a good way to screen for bone loss. However, the available evidence concerning the kinetics of osteoclastogenesis markers suggests that screening should be performed in the acute post-injury phase because the bone resorption peak occurs between 3 and 6 weeks after the spinal injury. Furthermore, the bone densitometry used in routine practice explores the wrist, the L1–L4 lumbar spine and the whole of the hip (Ward's triangle, the neck of the femur, the trochanter and the intertrochanter area). Hence, the sites most exposed to the risk of fracture in SCI patients are not analyzed at all, with a concomitant risk of underestimating the degree of bone loss. This is why Shields et al. [88] suggested (in 2005) a protocol for evaluating the BMD in the distal femur and proximal tibia (i.e. high fracture risk zones in SCI patients). Morse et al. subsequently emphasized that the BMD of the distal femur is higher than that of the proximal tibia [68]. Furthermore, the WHO diagnostic criteria for osteoporosis were defined for menopausal women and so do not necessarily apply to other populations or to the physiopathology of osteoporosis in SCI patients. Lastly, in SCI patients, one must take account of heterotopic ossification (a frequent complication which can lead to overestimation of the true BMD [40]) and the presence of lumbar osteosynthesis materials (which perturb examination of the spine). Even though bone densitometry can be used for diagnosis of osteoporosis in SCI patients, it is important to bear in mind these limitations when interpreting the results.

Other investigative techniques have been used to evaluate bone density and/or structure. Several authors report the use of quantitative computed tomography ([QCT], also referred to as a high-resolution scanner or bone microscanner [25,29,52]) for measuring the cortical and trabecular zones separately, analyzing the bone architecture and identifying subjects with a greater fracture risk. The measurement unit is the apparent bone density (in mg/cm^3) and the reference values depend on the subject's age. Liu et al. [52] emphasized that this examination can (in contrast to bone densitometry) reveal the presence of lumbar osteoporosis. Although a lumbar examination can be performed on most of today's CT systems, dedicated machines (peripheral QCTs) are required for the peripheral bones. The latter give highly reproducible results but are expensive and are only found in certain specialized centres.

Evaluation with quantitative ultrasonography has also been reported; the technique provides information on bone architecture, elasticity and density and thus facilitates evaluation of the fracture risk. The ultrasound measurements are performed on the heel bone or the phalanges. A study by Warden et al. [100] showed that there was no significant difference between bone densitometry and quantitative ultrasonography in terms of the diagnostic precision for short-term bone loss in the calcaneus. However, this technique has not been validated in the diagnosis of osteoporosis [21] and is thus limited to research use only.

In SCI patients, clinical biochemistry results may constitute diagnostic evidence. In contrast to postmenopausal osteoporosis (in which the blood chemistry profile is normal), the acute post-SCI phase is associated with an increase in calciuria [56] and phosphaturia [10,62]. Maïmoun et al.'s study of seven patients having sustained a SCI an average of 3 months previously [56] showed that bone densitometry did not detect any variation in BMD at this acute stage, whereas specific biochemical markers of bone turnover revealed a significant elevation of calciuria and a decrease in serum intact parathyroid hormone and 1,25 (OH)(2) vitamin D levels. Furthermore, the blood and urine biochemistry profiles (reflecting the activity of bone remodelling) may be useful for screening for osteoporosis in SCI patients. According to Craven et al. [23], the most frequently assayed biological markers of bone remodelling are osteocalcin, N-telopeptide (NTX) and hydroxyprolinuria. However, one must take account of the fact that a high proportion of SCIs results from vertebral fractures, which perturbs the levels of bone markers like C-telopeptide (CTX) for several months. Thus, the best markers for the diagnosis of osteoporosis in SCI patients and the ideal time point for performance of a putative diagnostic test have not yet been determined.

1.4.2. The treatment of osteoporosis

The question of osteoporosis treatment in SCI patients has been addressed by many different studies. A wide range of would-be preventive or curative pharmacological or physical therapies has been suggested.

Pharmacological approaches mainly involve antiosteoclastic compounds.

Calcitonin is a strong inhibitor of bone resorption, with a direct effect on osteoclasts and (by inhibiting fusion) their precursors. It temporarily reduces immobilization hypercalcaemia and hypercalciuria [46,60]. The compound was used in the 1980s but has since been abandoned, due to the lack of a true effect on bone loss.

As strong inhibitors of bone resorption and soft tissue calcification, bisphosphonates have been considered as the most appropriate therapy for SCI patients for several decades. The results of the many studies to have been performed in this patient population tend to show a reduction in hypercalcaemia and bone loss when bisphosphonates are administered on either a preventive or curative basis (Tables 1 and 2, respectively). On the whole, preventive treatment initiated within 12 months of the injury appears to be effective,

Table 1
Preventive treatment with bisphosphonates.

Study	Number of subjects	Time since injury	Compound used	Dose	Treatment duration	Effects on biological markers	BMD/other markers
Minaire et al. (1980) [62]	21 SCI 7 controls	Mean: 17.6 days (5–29 days)	Clodronate	400 or 1600 mg/d	3 months 1/2	Decrease in calcaemia Decrease in calciuria Decrease in hydroxyprolinuria	BMD: increased after 3 months Histomorphometry: a drop in the osteoclast count after 3 months
Chappard et al. (1995) [20]	20 SCI 6 controls	4–19 days	Tiludronate	400 mg/d or 200 mg/d	3 months		Histomorphometry: a slight increase in bone volume in subjects having received 400 mg/d; a decrease in the osteoclast count
Pearson et al. (1997) [79]	13 SCI 7 controls	6 weeks	Etidronate	800 mg/d	2 cycles of 2 weeks		BMD: decreased in tetraplegics and was stable in paraplegics
Nance et al. (1999) [70]	24 SCI 10 controls	6 weeks	Pamidromate	30 mg/4 weeks	6 months	Decrease in urine NTX levels	BMD: increased in lumbar and femoral areas (neck and metaphysis)
Luethi et al. (2001) [53]	60 SCI No controls	10.6 years	Alendronate	10 mg/d	18 months		BMD: increased in lumbar region and stable at the hip and the tibia
Sniger et al. (2002) [91]	1 SCI No controls	27 years	Alendronate	10 mg/d	2 years		BMD: increased for the lumbar region and the hips
Bubbear et al. (2004) [16]	4 SCI No controls	12.75 years (2–30 years)	Alendronate	10 mg/d	2 years		BMD: increased in the lumbar region, the neck of the femur and the hips as a whole
Bauman et al. (2005) [6]	6 SCI 5 controls	22–65 days	Pamidronate	60 mg at 0, 1, 2, 3, 6, 9 and 12 months	12 months	Lower 24-hour calciuria at 1 month	BMD: same decrease as in control subjects
Gilchrist et al. (2007) [36]	31 SCI 16 controls	10 days	Alendronate	70 mg per week	12 months	Decrease in calciuria Decrease in CTX	BMD: smaller decrease in treated subjects
Shapiro et al. (2007) [86]	8 SCI 9 controls	10–12 weeks	Zoledronate	4 mg (<i>n</i> = 4) or 5 mg (<i>n</i> = 4) IV	Single dose	Decrease in urine NTX levels	BMD At 6 months: increased BMD at all doses At 12 months: lower for the neck of the femur

SCI: spinal cord injury patients; BMD: bone mineral density.

particularly for bisphosphonates which are administered either orally (such as clodronate, tiludronate, etidronate and alendronate [20,36,62,79]) or intravenously (such as zoledronate and pamidronate [6,8,70]). However, some studies have shown limited efficacy for etidronate in paraplegic subjects [79] and for pamidronate and the tibial site and [70] no benefit whatsoever versus controls for pamidronate [6]. Treatment with a single dose of zoledronate leads to an increase in BMD at 6 months but not at 12 months [86]. This time-limited efficacy differs from the situation in women with post-menopausal osteoporosis. In terms of curative treatment with bisphosphonates, reports are only available for alendronate but have revealed a significant beneficial effect. However, these were recent studies performed over a

maximum period of 2 years and so the treatment's long-term impact on BMD is not yet known.

On the whole, the results of the various studies on bisphosphonate treatment in SCI patients remain difficult to extrapolate to daily practice, in view of the heterogeneous inclusion criteria, the generally small study populations and methodological differences (notably concerning the BMD measurement sites).

Furthermore, vitamin D has a major role in phosphate-calcium homeostasis. It is therefore important to first identify and treat any vitamin D deficiency. The minimum recommended serum level of vitamin D is 30 ng/mL (i.e. 75 nmol/L) [15] and this parameter probably influences the efficacy of bisphosphonates. Bauman et al.'s 2005 study revealed that a

Table 2
Curative treatment with bisphosphonates.

Studies	Number of subjects	Time since injury	Compound used	Dose	Treatment duration	Effects on biological markers	BMD
Luethi et al. (2001) [53]	60 treated No controls	10.6 years	Alendronate	10 mg/d	18 months		Increased in the lumbar region, stable for the hip and the tibia
Sniger et al. (2002) [91]	1 treated	27 years	Alendronate	10 mg/d	2 years		Increased in the lumbar region and hips
Bubbear et al. (2004) [16]	4 treated	12.75 years (2–30 years)	Alendronate	10 mg/d	2 years		Increased in the lumbar region, the neck of the femur and hip total
Zehnder et al. (2004) [103]	55 treated 32 controls	9.8 years (0.1–29.5 years)	Alendronate	10 mg/d	2 years	Increase in bone alkaline phosphatases, decrease in deoxypyridinoline and osteocalcin	Increased in the lumbar region, stable for the tibia and the neck of the femur
Moran de Brito et al. (2005) [66]	19 treated Over 6 months 9 controls	Alendronate	10Moran de Britomg/d	6 months		Increased at 9 out of 12 sites	

vitamin D analogue had a significant effect on the maintenance of leg BMD in 40 tetraplegic SCI patients [7].

A more mechanical, rehabilitational approach aimed at stimulating sublesional bone segments may be a useful adjunct to drug treatment, in order to re-establish the initial physiological and biomechanical conditions as much as possible. This approach would encompass various physical techniques, such as supported standing, physical exercise, assisted walking, electrical muscle stimulation and ultrasound. In fact, the reduction in mechanical load appears to be one of the most important factors in demineralization in SCI patients, since it has been observed in several experimental conditions (such as prolonged bed rest [105] or microgravity exposure [99]). This reduction in mechanical stress decreases bone mass [12,99] and damages bone architecture [61,78]. Dauty et al. [24] have shown that the duration of the patients' initial immobilization is the most important factor in terms of changes in the BMD of the trochanter.

Supported standing (with prone or supine standing frames) and assisted walking in the acute post-SCI phase have long been promoted as therapy for reducing calcium loss and delaying immobilization osteoporosis [1,44,45]. However, Morse et al. [67] have shown that the locomotive mode is not associated with the levels of biological markers of bone turnover. At the chronic post-injury stage, daily sessions of standing [12,38,47] or walking with various types of orthosis [72,74] do not have any significant effect on the BMD. Early-phase supported standing or assisted walking continues to be recommended [24] and De Bruin et al. [26] have reported the absence of demineralization in tibial trabecular bone in SCI patients who stood regularly (for 1 hour a day, 5 days a week) during the first 25 weeks post-injury. However, Frey-Rindova et al. [31] have

emphasized the problem of low patient motivation levels during this type of programme. Lastly, the effects of standing do not appear to persist over the long-term [12,38,47,72,74].

Physical exercise and sport have beneficial but rather localised and nonsystematized effects on bone. According to Maimoun et al. [57], the beneficial effects of physical activity on bone tissue observed in athletes may help prevent osteoporosis in patients. Jones et al. [42] reported that although very active SCI patients displayed significant demineralization of the lower body, the bone mass in their arms was maintained. This fits with data on the protective role of physical activities on the upper arms (regardless of the level of spinal injury) in tetraplegics in whom these sites are considered as being at risk of demineralization [11,24,31,34].

Functional electrical muscle stimulation (fEMS) has been recommended as having a positive, local effect on the BMD of the stimulated sites; however, this effect does not persist over time [65] and thus requires early-stage, prolonged and difficult to maintain treatment. In a 2000-study of a population of 14 chronic SCI patients, Belanger et al. [9] reported that 1 hour of quadriceps fEMS per day (5 days a week for 24 weeks) induced a significant increase in the BMD of the distal femur and the proximal tibia. However, many other months-long fEMS programmes (sometimes combined with cycling or assisted walking) have not displayed significant efficacy [8,14,28,50,72,77,84,89,90].

Lastly, even though some in vitro studies have shown that low-intensity, pulsed ultrasound may be an osteogenic stimulus [7], efficacy has not been observed in SCI patients. Warden et al.'s study [101] of a 6-week application of ultrasound to the calcaneus of 15 SCI patients (time since injury: 1 to 6 months) was not conclusive.

1.5. Discussion

When considering the set of data encompassed by this literature review, one can draw the following conclusions.

It is important to consider bone demineralization after SCI, in view of the nonnegligible fracture risk at sub-lesion bone sites (even though the fracture prevalence is poorly known). Physicians must be more aware of this problem and the need to provide information and health education to SCI patients (especially very active subjects), in order to screen more reliably for fractures which may not be highly symptomatic.

Bone demineralization is intense in the acute post-SCI stage (the first 6 months) and then tends towards a stable state after 12 months; this mirrors metabolic characteristics which are more associated with the neurological damage than with immobilization per se. Today's rehabilitation programmes are based on the idea that the changes in bone physiology observed in SCI patients are due to immobilization. However, the literature indicates that changes inherently related to neurological damage can play a more significant role in the appearance of osteoporosis. As a consequence, the term "neurological osteoporosis" proposed by Bedell et al. [8] may better define the process of bone loss after SCI than "immobilization osteoporosis".

The "gold standard" diagnostic examination for osteoporosis in SCI patients is still bone densitometry. However, it appears that the decrease in BMD (only detectable after 12 months) occurs rather late, considering the kinetics of bone resorption observed in these patients and the fact that the reference values for osteoporosis were established for healthy, menopausal women. Evaluation of the distal femur's BMD is recommended in this respect [68]. Assaying for bone metabolism markers (bone alkaline phosphatases or osteocalcin for bone formation and CTX or NTX for bone resorption) from the acute phase onwards could be useful in the early detection and prevention of bone demineralization.

Studies on the use of physical therapies to treat bone demineralization have not been conclusive [35] and can be broadly criticized in view of heterogeneous patient inclusion criteria, small study populations, various protocol differences and insufficiently long follow-up periods and times since injury. One can legitimately question the true value of these techniques, in view of the fact that immobilization is not the only factor involved and given the practical difficulties in implementing and monitoring these treatments.

Today's drug treatments do not stop the demineralization process. Bisphosphonates appear to be capable of reducing intense bone resorption activity (notably during the acute post-SCI phase). Their efficacy has certainly been demonstrated by a variety of studies, although the latter were performed on small numbers of patients and over short treatment periods. None of these compounds have received marketing authorization for the indication of osteoporosis prevention or treatment in SCI patients.

Szollar [94] suggested starting preventive drug treatment 1 year after injury, with six-monthly densitometric monitoring. However, this type of follow-up would be hard to set up in

practice. Furthermore, the introduction of preventive treatments from the 12th month onwards would come too late, since bone resorption peaks at between 3 and 6 months post-injury. Randomized studies starting sooner after injury and on larger patient populations are thus required.

Furthermore, the pharmacological treatments currently given to SCI patients with osteoporosis are derived from those developed for women with post-menopausal osteoporosis. In fact, the physiopathological mechanisms leading to bone demineralization in these two situations appear to differ. In order to develop a more well-suited drug treatment, a more accurate understanding of the aetiology of bone loss in SCI patients is still required; this justifies further studies on bone metabolism during the first 6 months post-SCI. Different posologies, the use of recently marketed drugs (strontium ranelate, for example) and the possible adjunction of rehabilitation programmes must be studied in SCI patients. Recently, Morse et al. [67] studied 66 men with SCI (time since injury: at least 1.6 years) and reported that the severity of the injury was predictive of serum osteoprotegerin levels. They also showed that levels of this bone marker were not related to locomotive mode. According to these researchers:

- there is currently no way to prevent or treat osteoporosis in SCI patients;
- osteoprotegerin may be a potential biological marker of osteoporosis in this population.

Osteoprotegerin is part of the RANK/RANKL system and inhibits bone resorption. Morse et al. concluded that it might be possible to prevent post-SCI bone loss by administering recombinant osteoprotegerin. Denosumab is an anti-RANKL antibody and it has much the same action as osteoprotegerin. Studies on the effect of denosumab on osteoporosis in SCI patients would thus be necessary. Furthermore, sclerostin is an osteocyte-synthesized protein which has a significant role in the regulation of bone formation by osteoblasts. Recent trials of biological therapies have shown that the injection of antisclerostin antibody increases bone formation and density and has an effect on bone resistance and architecture [75,94]. These novel potential treatments could represent a new therapeutic approach to osteoporosis in SCI patients.

1.6. Conclusion

The term "neurological osteoporosis" appears to be more appropriate than "immobilization osteoporosis", in view of the condition's location and dependence on the level of the SCI [82]. The observed changes in levels of bone metabolism markers in the acute post-SCI phase show that there is an imbalance between bone resorption and formation. The imbalance decreases from the 12th month post-injury onwards but is never completely resolved. Biological screening in the first 12 months post-SCI might help prevent this osteoporosis and avoid fractures. Bone densitometry only becomes useful as a treatment indicator 12 months after injury. Of course, as part of secondary prevention, this examination is necessary after a

fracture occurs. The various physical therapies may be of interest but do not have proven efficacy in this indication. Pharmacological treatment with bisphosphonates is thus necessary. Studies (particularly long-term ones) in this field are scarce. Screening and treatment guidelines for osteoporosis in SCI patients have not been established; this type of initiative is necessary for better patient management.

Conflicts of interest statement

The authors declare the absence of conflicts of interest.

2. Version française

2.1. Introduction

L'ostéoporose chez le blessé médullaire a été décrite pour la première fois en 1948 [2]. Depuis, ce sujet a fait l'objet de nombreuses publications, concernant notamment ses caractéristiques particulières comme les sites d'atteinte préférentielle ou encore la cinétique de la résorption osseuse. Ces études révèlent une perte osseuse rapide et importante, touchant même le sujet jeune. Cette perte osseuse est liée à une baisse de la contrainte mécanique sur l'os, c'est pourquoi le terme « d'ostéoporose d'immobilisation » est souvent utilisé, mais la lésion du système neurovégétatif semble avoir aussi une part de responsabilité dans la survenue de cette ostéoporose en entraînant des modifications vasculaires [17,19]. Par ailleurs, des déficiences hormonales seraient aussi en cause [4,5,54,63,69,87]. De fait, considérant ces différents facteurs, il apparaît plutôt que la physiopathologie exacte du trouble osseux n'est pas précisément connue.

Les études du métabolisme osseux aux phases aiguë et subaiguë de la lésion médullaire ont montré une augmentation continue des marqueurs de la résorption osseuse dès les premières semaines [83,98,104] pour atteindre un maximum entre le troisième et le sixième mois [34,55,56,80,83,99]. Parallèlement, les marqueurs de la formation osseuse augmentent modérément [24,55,56,80,83], ce qui explique le déséquilibre [18,19,82,83,80] et donc la perte osseuse. À partir du 16^e mois post-lésionnel, le processus métabolique osseux tend vers un nouvel état stable [11,18,34]. Cet hyperremodelage osseux se traduit par une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) à partir de 12 mois après la lésion médullaire [93].

Les sites préférentiellement concernés par l'ostéoporose chez le blessé médullaire sont des zones sub-lésionnelles, et principalement les sites porteurs du squelette, tels que le fémur proximal et distal, ainsi que le tibia proximal, riches en os trabéculaire [11,24,30,32,34,55,102], alors que les diaphyses fémorale et tibiale, qui sont des sites fortement corticaux, sont relativement épargnés [18,24,31]. Contrairement aux membres inférieurs, la colonne vertébrale ne semble pas être affectée par la déminéralisation, quel que soit le délai post-traumatique [32,51,55,82,85,92]. Certains auteurs, comme Biering-Sorensen et Schaadt [12], montrent même que la DMO est augmentée au niveau lombaire. La mise en charge du

segment rachidien liée aux durées prolongées en station assise sur un fauteuil roulant aurait un effet ostéogénique sur les vertèbres et contribuerait ainsi au maintien ou à l'augmentation de la DMO vertébrale. Aux membres supérieurs, les résultats rapportés dépendent du niveau lésionnel: seuls les patients tétraplégiques présentent une diminution de la DMO au niveau des bras et des avant-bras [24,27,34,96,97]. Ainsi, le niveau neurologique détermine l'étendue, mais pas le degré de déminéralisation.

Par ailleurs, les altérations osseuses sont plus marquées dans les lésions médullaires complètes que dans les formes incomplètes [27,33,34,85,102]. Demirel et al. [27] montrent, dans une étude transversale, une différence significative de DMO entre un groupe de patients ayant une lésion complète (Z-score à $-2,29 \pm 0,51$) par rapport à un groupe ayant une lésion incomplète (Z-score à $-0,12 \pm 0,22$). En revanche, ils ne retrouvent pas de corrélation entre les mesures de densité osseuse et l'âge ou le sexe. Par ailleurs, la spasticité n'est pas un facteur influençant la cinétique de la perte osseuse [102].

Au-delà du diagnostic d'ostéoporose, ce sont surtout ses complications, à savoir essentiellement les fractures, qui demeurent un réel problème. Celles-ci surviennent chez le blessé médullaire lors de traumatismes mineurs, le plus souvent lors des transferts du fauteuil roulant au lit [39,48,81]. Leur fréquence reste encore difficile à apprécier, probablement du fait de leur caractère paucisymptomatique, étant estimée selon les études entre 1 et 34 % [12,29,39,48,73,81]. On peut rapporter cependant que la prévalence augmente avec le délai post-lésionnel [39,81,104] et que les sites préférentiels sont le fémur proximal et distal ainsi que le tibia proximal, zones les plus déminéralisées [12,39,48]. Comme ces fractures induisent elles-mêmes des risques tels que la survenue d'escarre, une augmentation de la spasticité, la formation de cals vicieux [39] et que leur traitement comporte une longue immobilisation, la prévention et la gestion de l'ostéoporose reste toujours un grand défi. En effet, si les données de la littérature sur le sujet sont nombreuses, les conditions d'un diagnostic « précoce » ou « préventif » d'une ostéoporose avant fracture, de même que les critères et les modalités de la thérapeutique ne font pas preuve de données consensuelles.

Dans ce contexte, nous proposons une analyse de la littérature en vue de propositions de conduite à tenir.

2.2. Objectifs

L'objectif de ce travail est de proposer, à partir d'une revue de la littérature, les conditions et les modalités du dépistage d'une ostéoporose chez le blessé médullaire, et la mise en place d'une thérapeutique préventive et/ou curative.

2.3. Méthodologie

Une recherche bibliographique a été réalisée sur *Medline* à partir des mots-clés suivants: *immobilisation osteoporosis, spinal cord injuries, bone loss, dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), diphosphonates*.

2.4. Résultats

Cette recherche a permis d'identifier 104 articles en rapport direct avec le sujet. Il a surtout été rapporté plusieurs revues déjà établies en anglais, permettant cette analyse mais sans proposition stratégique [13,23,35,41,58]. De ces 104 articles répertoriés au total, un grand nombre porte sur la description physiopathologique, les localisations préférentielles et les facteurs influençant cette perte osseuse. Concernant le diagnostic de l'ostéoporose du blessé médullaire, seules huit études proposent des éléments diagnostiques. Les revues déjà effectuées portent essentiellement sur la physiopathologie de cette ostéoporose et les différents traitements expérimentés. Les modalités diagnostiques n'y sont pas analysées.

2.4.1. Le diagnostic d'ostéoporose

Il repose à l'heure actuelle sur l'ostéodensitométrie (DMO). Cet examen permet de confirmer la diminution de la masse osseuse et d'estimer le risque ultérieur de fractures en évaluant l'amplitude de la perte osseuse [48]. Selon les critères de l'OMS définis en 1994 [76], le stade d'ostéoporose correspond à un T-score inférieur à $-2,5$ D.S. au niveau de la colonne vertébrale, de l'extrémité supérieure du fémur ou du radius. Cet examen a été utilisé lors de nombreuses études réalisées chez le blessé médullaire pour prouver l'existence de l'ostéoporose post-lésionnelle, la quantifier, ou bien comme moyen de contrôle d'efficacité des thérapeutiques proposées. Selon Leduc et al. [49], il n'est pas nécessaire de réaliser cet examen de façon systématique sauf chez les blessés médullaires très sportifs afin d'évaluer le risque fracturaire et il est recommandé chez tous les blessés médullaires à la suite d'une fracture. Pour Jones et al. [43], cet examen serait le plus approprié pour évaluer la masse osseuse et devrait être beaucoup plus employé dans la population des blessés médullaires. Seule l'étude de Szollar et al. en 1998 [93] permet de considérer que la réalisation d'une densitométrie à 12 mois serait alors un moyen de détecter une perte osseuse, mais les indications concernant la cinétique des marqueurs de l'ostéoclastogénèse suggèrent que le dépistage devrait se faire dès la phase aiguë puisque le pic de résorption osseuse se situe entre la troisième et la sixième semaine après la lésion médullaire. Par ailleurs, l'ostéodensitométrie utilisée en pratique courante explore le poignet, le rachis lombaire de L1 à L4, et la hanche totale (triangle de Ward, col fémoral, trochanter et région intertrochantérienne). Les sites les plus soumis au risque de fracture chez le blessé médullaire ne sont donc pas tous analysés, ce qui peut induire un risque de sous-estimation du niveau de perte osseuse. C'est pourquoi Shields et al., en 2005 [88], proposent un protocole d'évaluation de la DMO du fémur distal et du tibia proximal, zones à plus haut risque fracturaire chez les blessés médullaires. Par la suite, Morse et al. soulignent que la DMO du fémur distal est plus significative que la DMO du tibia proximal [68]. Par ailleurs, les critères diagnostiques d'ostéoporose retenus par l'OMS ont été définis pour les femmes ménopausées, ce qui ne correspond pas à l'ensemble de la population et à la physiopathologie de l'ostéoporose du blessé médullaire. Enfin, concernant les blessés médullaires, il faut prendre en compte les paraostéoar-

thropathies qui sont des complications fréquentes, pouvant augmenter faussement la DMO évaluée [40] et le matériel d'ostéosynthèse lombaire qui perturbe au niveau rachidien l'interprétation de l'examen. Ainsi, si le diagnostic de l'ostéoporose du blessé médullaire est possible par examen ostéodensitométrique, il est important d'en retenir ces quelques limites d'interprétation.

D'autres moyens d'études ont été proposés pour évaluer la densité ou la structure osseuse. Plusieurs auteurs font état de l'utilisation de la tomodynamométrie quantitative (*quantitative computed tomography* [QCT]) [22,25,29,52], encore appelée scanner à haute résolution ou microscanner osseux, permettant de mesurer les zones corticales et trabéculaires séparément et d'analyser l'architecture osseuse, afin d'identifier les sujets étant plus à risque de fracture. L'unité de mesure est la densité osseuse apparente (en milligramme par centimètre cube), les normes dépendent de l'âge du patient. Liu et al. [52] soulignent que cet examen révélerait la présence d'ostéoporose au niveau lombaire, contrairement à l'ostéodensitométrie. Il peut être réalisé avec la plupart des appareils de tomodynamométrie sur la colonne lombaire mais nécessite des appareils spécifiques pour les os périphériques: les tomographes dédiés aux sites périphériques (pQCT). Ces derniers ont une très bonne reproductibilité mais leur coût est élevé et ils se trouvent uniquement dans certains centres spécialisés.

La technique d'évaluation par ultrasonographie quantitative est aussi rapportée, renseignant non seulement sur la densité osseuse mais aussi sur l'architecture et l'élasticité osseuses, afin d'évaluer le risque fracturaire. Les mesures sont effectuées au calcaneum ou aux phalanges. Dans son étude, Warden et al. [100] montre qu'il n'y a pas de différence significative de précision entre l'ostéodensitométrie et l'ultrasonographie quantitative pour le diagnostic de perte osseuse à court terme au niveau du calcaneum. Mais cette technique n'est pas validée pour diagnostiquer l'ostéoporose [21] et de ce fait, elle est actuellement réservée à la recherche.

Chez le blessé médullaire, le bilan biologique pourrait constituer un élément du diagnostic. Contrairement à l'ostéoporose post-ménopausique dont le bilan biologique est normal, on retrouve à la phase aiguë chez le blessé médullaire une augmentation de la calciurie [56] et de la phosphaturie [10,62]. Maimoun et al., dans leur étude croisée de sept patients ayant une lésion médullaire datant de trois mois [56], montrent qu'à ce stade aigu, aucune variation de la DMO n'est détectée par ostéodensitométrie, alors que le dosage des marqueurs biologiques de l'homéostasie calcique montre une élévation significative de la calciurie, et une diminution de la PTH et de la 25(OH)D3. Par ailleurs, le bilan biologique sanguin et urinaire mesurant l'activité du remodelage osseux serait intéressant pour dépister cette ostéoporose. Selon Craven et al. [23], les marqueurs biochimiques les plus souvent dosés pour évaluer le turnover du remodelage osseux sont l'ostéocalcine, le N-télopeptide (NTX) et l'hydroxyprolinurie. Cependant, il faut prendre en compte le fait qu'une grande partie des lésions médullaires sont la conséquence de fractures vertébrales, qui induisent une perturbation des marqueurs osseux comme le CTX pendant plusieurs mois. Ainsi, les marqueurs nécessaires

pour le diagnostic d'ostéoporose chez le blessé médullaire de même que le moment le plus adapté ne sont pas définis.

2.4.2. Le traitement de l'ostéoporose

Cette question chez le blessé médullaire a fait l'objet de nombreuses études et propositions, tant à visée préventive que curative, tant par médication que par moyens physiques.

Les possibilités pharmacologiques retenues concernent essentiellement les substances antiostéoclastiques.

La calcitonine, puissant inhibiteur de la résorption osseuse avec une action directe sur les ostéoclastes et sur leurs précurseurs en évitant leur fusion, réduit temporairement l'hypercalcémie et l'hypercalciurie d'immobilisation [46,60]. Elle fut utilisée dans les années 1980 mais elle est actuellement

abandonnée car elle ne présente pas d'efficacité réelle sur la perte osseuse.

Les bisphosphonates, inhibiteurs puissants de la résorption osseuse et de la calcification des tissus mous, sont considérés comme l'approche thérapeutique la plus adaptée pour les blessés médullaires depuis plusieurs décennies. Ils ont fait l'objet de nombreuses études chez cette population de patients, avec des résultats tendant à montrer une réduction de l'hypercalcémie et de la perte osseuse, que ce soit en préventif (Tableau 1) ou en curatif (Tableau 2). Globalement, un traitement préventif débuté dans la première année post-lésionnelle semble efficace, particulièrement avec des bisphosphonates administrés par voie orale comme le clodronate, le tiludronate, l'etidronate ou l'alendronate [20,36,62,64,79], ou

Tableau 1
Traitement préventif par bisphosphonates.

Études	Nombre de sujets	Delai post-traumatique	Molécule utilisée	Dose	Durée de traitement	Marqueurs biologiques	DMO/Autres marqueurs
Minaire et al. (1980) [62]	21 BM 7 contrôles	Moy: 17,6 jours (5–29 jours)	Clodronate	400 ou 1600 mg/j	3 mois 1/2	Calcémie diminuée Calciurie diminuée Hydroxyprolinurie diminuée	DMO: augmentée après 3 mois Histomorphométrie: baisse du nombre d'ostéoclastes après 3 mois
Chappard et al. (1995) [20]	20 BM 6 contrôles	4–19 jours	Tiludronate	400 mg/j ou 200 mg/j	3 mois		Histomorphométrie: légère augmentation du volume osseux chez sujets ayant reçu 400 mg/j, et diminution du nombre d'ostéoclastes
Pearson et al. (1997) [79]	13 BM 7 contrôles	6 semaines	Étidronate	800 mg/j	2 cycles de 2 semaines		DMO: diminuée chez sujets lésions complètes et stable chez sujets lésions incomplètes
Nance et al. (1999) [70]	24 BM 10 contrôles	6 semaines	Pamidromate	30 mg/4 semaines	6 mois	NTX urinaire diminué	DMO: augmentée en lombaire et fémoral (col et métaphyse)
Luethi et al. (2001) [53]	60 BM Pas contrôles	10,6 ans	Alendronate	10 mg/j	18 mois		DMO: augmentée en lombaire, et table à la hanche et au tibia
Sniger et al. (2002) [91]	1 BM Pas contrôles	27 ans	Alendronate	10 mg/j	2 ans		DMO: augmentée en lombaire et aux hanches
Bubbear et al. (2004) [16]	4 BM Pas contrôles	12,75 ans (2–30 ans)	Alendronate	10 mg/j	2 ans		DMO: augmentée en lombaire, col fémoral et hanche totale
Bauman et al. (2005) [6]	6 BM 5 contrôles	22–65 jours	Pamidronate	60 mg à 0, 1, 2, 3, 6, 9, 12 mois	12 mois	Calciurie des 24 heures plus basse à 1 mois	DMO: baisse identique aux sujets témoins
Gilchrist et al. (2007) [36]	31 BM 16 contrôles	10 jours	Alendronate	70 mg par semaine	12 mois	Calciurie diminuée CTX diminué	DMO: diminution moins importante chez sujets traités
Shapiro et al. (2007) [86]	8 BM 9 contrôles	10–12 semaines	Zolédronate	4 mg (n = 4) ou 5 mg (n = 4) intraveineux	Dose unique	NTX urinaire diminué	DMO À 6 mois: augmentée quel que soit le dosage À 12 mois: diminuée au col fémoral

BM: blessé médullaire; DMO: densité minérale osseuse.

Tableau 2
 Traitement curatif par bisphosphonates.

Études	Nombre de sujets	Delai post-traumatique	Molécule utilisée	Dose	Durée de traitement	Marqueurs biologiques	DMO
Luethi et al. (2001) [53]	60 traités Pas contrôles	10,6 ans	Alendronate	10 mg/j	18 mois		Augmentée en lombaire Stable à la hanche et au tibia
Sniger et al. (2002) [91]	1 traité	27 ans	Alendronate	10 mg/j	2 ans		Augmentée en lombaire et aux hanches
Bubbear et al. (2004) [16]	4 traités	12,75 ans (2–30 ans)	Alendronate	10 mg/j	2 ans		Augmentée en lombaire, col fémoral et hanche totale
Zehnder et al. (2004) [103]	55 traités 32 contrôles	9,8 ans (0,1–29,5 ans)	Alendronate	10 mg/j	2 ans	Phosphatases Alcalines osseuses augmentées Déoxyridoline et ostéocalcine diminuées	Augmentée en lombaire Stable au tibia et au col fémoral
Moran De Brito et al. (2005) [66]	19 traités 9 contrôles	Plus de 6 mois	Alendronate	10 mg/j	6 mois		Augmentée dans 9 sites sur 12

par voie intraveineuse comme le zolédronate ou le pamidronate [6,8,59,70]. Certaines études ont montré cependant une efficacité limitée, par exemple pour les lésions incomplètes et l'etidronate [79], pour la localisation tibiale et le pamidronate [70], ou même aucun effet par rapport à un groupe témoin pour le pamidronate [6]. Le traitement par zolédronate, en dose unique entraîne une augmentation de la DMO à six mois mais non persistante à 12 mois [86]. Cette durée limitée de l'utilisation du zolédronate diffère du cas de la femme présentant une ostéoporose postménopausique. Concernant le traitement curatif par bisphosphonates, seules des études utilisant l'alendronate ont été réalisées, mettant en évidence un effet bénéfique significatif. Ces études récentes, réalisées sur une durée maximale de traitement de deux ans, ne permettent pas de connaître l'évolution ultérieure de la DMO après traitement.

Globalement, ces différentes études sur le traitement par bisphosphonates chez le blessé médullaire restent encore difficiles à extrapoler dans la pratique quotidienne compte tenu de la variabilité concernant les critères d'inclusions, la taille réduite la plupart du temps des populations étudiées et les différences méthodologiques en particulier concernant les sites de mesures de la DMO.

Par ailleurs, le rôle de la vitamine D sur l'homéostasie phosphocalcique est majeur. Il est donc important de dépister initialement un déficit en vitamine D, afin de le traiter. Le taux sérique de vitamine D minimum recommandé est de 30 ng/mL (soit 75 nmol/L) [15] et ce taux conditionne probablement l'efficacité des bisphosphonates. Une étude sur l'effet d'un analogue de la vitamine D sur le maintien de la DMO des membres inférieurs de 40 blessés médullaires présentant une lésion complète a été réalisée par Bauman et al. en 2005 et révélait un résultat significativement efficace [7].

Une approche plus mécanique et rééducative de réstimulation des segments osseux sous-lésionnels pourrait être complémentaire au traitement médicamenteux, afin de retrouver, autant que possible, les conditions physiologiques et biomécaniques initiales. Elle engloberait différents moyens physiques comme la verticalisation, les exercices physiques, la

marche assistée, la stimulation électrique et les ultrasons. En effet, parmi les facteurs induisant une déminéralisation chez le blessé médullaire, la réduction de la charge mécanique semble être particulièrement déterminante, comme cela a été observé dans des conditions expérimentales telles que le repos prolongé au lit [105] ou l'absence de pesanteur [99]. Cette réduction des contraintes mécaniques induit une atteinte de la masse [12,99] et de l'architecture de l'os [61,78]. Dauty et al. [24] ont montré que la durée d'immobilisation initiale des patients blessés médullaires est le facteur le plus significatif qui affecte la DMO du trochanter.

La verticalisation précoce par standing ou table basculante, ou bien par divers systèmes de marche assistée, a été longtemps promue comme thérapie pour réduire les pertes calciques et retarder l'ostéoporose associée à la lésion médullaire [1,44,45]. Cependant, Morse et al. [67] montrent que la mobilisation a peu d'effet sur la concentration des marqueurs biologiques du turnover osseux. Au stade chronique de la lésion médullaire, des séances de standing quotidiennes [12,38,47] ou de marche avec orthèses quel qu'en soit le type [72,74] n'ont montré aucun effet significatif sur la DMO. La verticalisation à la phase précoce continue d'être recommandée [24] et De Bruin et al. [26] ont rapporté l'absence de déminéralisation dans l'os trabéculaire tibial chez les patients verticalisés pendant les 25 premières semaines après la lésion (une heure par jour et cinq jours par semaine). Cependant, Frey-Rindova et al. [31] soulignent les problèmes de motivation des patients lors de la réalisation de tels programmes. Enfin, les effets au long court ne semblent pas persister [12,37,38,47,72,74].

Les activités physiques et le sport présentent un effet bénéfique sur l'os, mais plutôt localisé et non systématisé. Pour Maïmoun [57], les effets bénéfiques de l'activité physique sur le tissu osseux observés chez l'athlète pourraient avoir une action thérapeutique pour la prévention de l'ostéoporose. En fait, pour Jones et al. [42], chez des blessés médullaires très actifs, la masse osseuse des membres supérieurs est préservée alors que l'on observe une déminéralisation significative de la partie inférieure du corps ce qui est conforme à certaines données sur le rôle protecteur des activités physiques sur les membres

supérieurs, quel que soit le niveau lésionnel, dont les tétraplégiques chez qui ces sites ont été considérés comme à risque de déminéralisation [11,24,31,34].

La stimulation électrique fonctionnelle (SEF) musculaire a été préconisée avec un effet positif localisé sur la DMO des sites stimulés et un effet pas maintenu dans le temps [65] ce qui exigerait en pratique une prise en charge précoce et prolongée difficile à maintenir. Belanger et al. [9] rapportent en 2000 auprès d'un échantillon de 14 blessés médullaires chroniques qu'une heure de SEF par jour effectuée sur le quadriceps, cinq jours sur sept pendant 24 semaines, induit une augmentation significative de la DMO au niveau du fémur distal et du tibia proximal. De nombreux autres programmes de SEF testés pendant plusieurs mois, parfois associés à du vélo ou à la marche assistée, n'ont pas montré d'efficacité significative [8,14,28,50,72,77,84,89,90].

Enfin, si des études *in vitro* ont démontré que les ultrasons pulsés basse intensité (US) pouvaient constituer un stimulus ostéogène [71], cette efficacité n'a pas été retrouvée chez des patients blessés médullaires [3]. L'étude réalisée par Warden et al. [101] après application des US sur le calcaneum de 15 blessés médullaires pendant six semaines, dans un délai d'un à six mois après lésion médullaire, n'a effectivement pas été concluante.

2.5. Discussion

La déminéralisation osseuse après une lésion médullaire est importante à considérer en raison du risque fracturaire non négligeable sur les sites osseux sous-lésionnels même si la fréquence en est mal connue. Cela doit induire une attention clinique, une information et une éducation des sujets blessés médullaires, en particulier actifs, pour mieux dépister les fractures qui sont paucisymptomatiques.

Cette déminéralisation osseuse est intense au stade aigu, dans les six premiers mois, pour ensuite tendre vers un état plus stable à partir de 12 mois, traduisant un caractère métabolique lié à la lésion neurologique plus qu'à la simple immobilisation. Les programmes de rééducation courants sont basés sur l'idée que les changements physiologiques osseux observés chez les patients blessés médullaires sont dus à l'immobilité. Toutefois, la littérature indique que les altérations inhérentes au dommage neurologique peuvent jouer un plus grand rôle dans l'apparition de l'ostéoporose. En conséquence, le terme d'« ostéoporose neurologique » proposé par Bedell et al. [8] définirait mieux le processus de perte osseuse après lésion médullaire que celui d'« ostéoporose d'immobilisation ».

L'examen diagnostique de référence de l'ostéoporose chez le blessé médullaire reste l'ostéodensitométrie, mais le fait que la diminution de la DMO ne soit dépistable qu'à partir de 12 mois semble un peu trop tardif, compte tenu de la cinétique de la résorption osseuse observée chez ces patients, et sachant que les normes d'ostéoporose utilisées correspondent à la situation de la femme saine ménopausée. L'évaluation de la DMO du fémur distal est recommandée dans ce cadre [68]. Le dosage de certains marqueurs du métabolisme osseux (phosphatases alcalines osseuses ou ostéocalcine pour la

formation osseuse et CTX ou NTX pour la résorption osseuse) dès la phase précoce pourrait être un élément influençant une détection précoce et prévention de la déminéralisation osseuse.

Les études sur l'usage de traitements physiques sur la déminéralisation osseuse ne sont pas concluantes [35], et largement critiquables du fait de la trop grande hétérogénéité des critères d'inclusion des patients, des petits échantillons de population étudiée, des différences de protocoles envisagés, du suivi trop court et souvent du délai post-lésionnel trop tardif. La question même de l'intérêt réel de ces techniques, en raison du seul fait que l'immobilisation n'est pas seule en cause, mais aussi en raison de la difficulté pratique de leur mise en place, de leur suivi et poursuite dans le temps, peut être posée.

Actuellement, les traitements médicamenteux ne permettent pas d'arrêter ce processus de déminéralisation. Les bisphosphonates semblent pouvoir réduire l'activité intense de résorption osseuse, notamment pendant la phase aiguë post-lésion médullaire. Leur efficacité paraît bien réelle d'après différentes études, mais ces dernières ont été réalisées sur des échantillons de petites tailles et pour de courtes durées de traitement. Il n'y a actuellement pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces produits, pour cette population, dans cette indication d'ostéoporose tant préventive que curative.

Szollar [94] propose d'instaurer un traitement préventif médicamenteux à une période d'un an après la lésion médullaire et suggère une évaluation densitométrique semestrielle. Ce suivi densitométrique semestriel semble difficilement réalisable en pratique et l'instauration du traitement préventif à partir du 12^e mois est en théorie, trop tardive puisque le pic de résorption osseuse est établi entre trois et six mois post-lésion. Des études randomisées débutées précocement et sur de plus grands échantillons de patients sont nécessaires.

Par ailleurs, le traitement pharmacologique actuel proposé aux patients blessés médullaires présentant une ostéoporose est dérivé de ceux développés pour les femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique. Or les mécanismes physiopathologiques qui conduisent à la déminéralisation osseuse dans ces deux situations semblent différents. Pour développer une thérapeutique médicamenteuse bien adaptée, une compréhension plus précise de l'étiologie de la perte osseuse chez le blessé médullaire est encore nécessaire, justifiant certaines études sur l'analyse du métabolisme osseux durant les six premiers mois post-lésion. Une posologie différente et/ou le choix de nouveaux médicaments mis sur le marché (par exemple, le Ranélate de Strontium), associés ou non à des programmes de rééducation, doivent être étudiés dans le domaine clinique des blessés médullaires. Récemment, Morse et al. [67] décrivent, à travers une étude chez 66 hommes ayant une lésion médullaire depuis une durée supérieure ou égale à 1,6 ans, que la sévérité de la lésion médullaire est prédictive du taux sanguin d'ostéoprotégérine. Ils montrent que le taux de ce marqueur osseux n'est pas lié à la mobilisation. D'après eux, il n'y a actuellement pas de moyen de prévention ni de traitement contre l'ostéoporose chez le blessé médullaire et l'ostéoprotégérine serait un marqueur biologique potentiel de l'ostéoporose chez ces patients. Ce marqueur intervient dans le système

RANK/RANKL et inhibe la résorption osseuse. Morse et al. concluent à la possibilité de prévenir la perte osseuse secondaire à la lésion neurologique par une ostéoprotégérine recombinée. Le dénosumab est un anticorps anti-RANKL et il a une action similaire à l'ostéoprotégérine. Des études sur l'effet de cette nouvelle molécule sur l'ostéoporose des blessés médullaires seraient donc nécessaires. Par ailleurs, la sclérostine est une protéine synthétisée par les ostéocytes, qui joue un rôle important dans la régulation de la formation osseuse par les ostéoblastes. Des essais récents de biothérapies ont montré que l'injection d'anticorps antisclérostine provoquait une augmentation de la formation et de la densité osseuse, ainsi qu'un effet sur la résistance et l'architecture osseuse [75,94,95]. Ces nouveaux traitements potentiels pourraient représenter une nouvelle approche thérapeutique de l'ostéoporose chez le blessé médullaire.

2.6. Conclusion

De part sa localisation et sa variation suivant le niveau lésionnel [82], le terme d'ostéoporose neurologique semble plus approprié que celui d'ostéoporose d'immobilisation. L'évolution des marqueurs du métabolisme osseux dès la phase précoce après lésion montre qu'il s'instaure un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuse et celui-ci semble s'amoinrir à partir du 12^e mois mais ne se rétablit pas complètement. Un dépistage biologique dès la première année après la lésion permettrait donc de traiter de manière préventive cette ostéoporose, afin d'éviter tout incident fracturaire. L'ostéodensitométrie serait à réaliser à partir du 12^e mois pour être significative et permettre l'indication d'un traitement. Dans le cadre de la prévention secondaire, cet examen est bien sûr nécessaire après un épisode de fracture. Les différents moyens physiques restent intéressants mais n'ont pas fait leur preuve en termes d'efficacité dans cette indication. Un traitement pharmacologique par bisphosphonates est donc nécessaire. Les études à ce propos sont insuffisantes, notamment sur le long terme. Aucune recommandation de protocole de dépistage puis de prise en charge concernant l'ostéoporose chez le blessé médullaire n'a été établie, ce qui semblerait nécessaire pour une meilleure prise en charge.

Close de non-conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent l'absence de conflit d'intérêt.

References

[1] Abramson AS, Delagi EF. Influence of weight-bearing and muscle contraction on disuse osteoporosis. *Arch Phys Med Rehab* 1961;42:147–51.

[2] Abramson AS. Bone disturbances in injuries to the spinal cord and cauda equina paraplegia, their prevention by ambulation. *J Bone Jt Surg* 1948;30A:982.

[3] Arai T, Ohashi T, Daitoch Y, Inoue S. The effect of ultrasound stimulation on disuse osteoporosis. *Trans Bioelect Repair Growth Soc* 1993;13:17.

[4] Bauman WA, Spungen AM, Flanagan S, Zhong YG, Alexander LR, Tsitouras PD. Blunted growth hormone response to intravenous arginine in subjects with a spinal cord injury. *Horm Metab Res* 1994;26:149–53.

[5] Bauman WA, Spungen AM. Metabolic changes in persons after spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2000;11(1):109–40.

[6] Bauman WA, Wecht JM, Kirshblum S, Spungen AM, Morrison N, Cimigliaro C, et al. Effect of pamidronate administration on bone in patients with acute spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 2005;42(3):305–13.

[7] Bauman WA, Spungen AM, Morrison N, Zhang RL, Schwartz E. Effect of a vitamin D analog on leg bone mineral density in patients with chronic spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 2005;42(5):625–34.

[8] Bedell KK, Scremin AME, Perell KL, Kunkel CF. Effects of functional electrical stimulation-induced lower extremity cycling on bone density of spinal cord-injured patient. *Am J Phys Med Rehab* 1996;75:29–34.

[9] Belanger M, Stein RB, Wheeler GD, Gordon T, Leduc B. Electrical stimulation: can it increase muscle strength and reverse osteopenia in spinal cord injured individuals? *Arch Phys Med Rehab* 2000;81:1090–8.

[10] Bergmann P, Heilporn A, Schoutens A, Paternot J, Tricot A. Longitudinal study of calcium and bone metabolism in paraplegic patients. *Paraplegia* 1977–78;15:147–59.

[11] Biering Sorensen F, Bohr H, Schaadt O. Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. *Eur J Clin Invest* 1990;20:330–5.

[12] Biering-Sorensen F, Schaadt O. Bone mineral content of the lumbar spine and lower extremities years after spinal cord lesion. *Paraplegia* 1988;26:293–301.

[13] Biering-Sorensen F, Hansen B, Lee BSB. Nonpharmacological treatment and prevention of bone loss after spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord* 2009;47:508–18.

[14] Bloomfield SA, Mysiw WJ, Jackson RD. Bone mass and endocrine adaptations to training in spinal cord injured individuals. *Bone* 1996;19:61–8.

[15] Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D: effet osseux et extra-osseux; recommandations de bon usage. *Rhumatologie* 2009;38:43–54.

[16] Bubbear JS, Gall A, Middleton FRI, Shah V. Use of alendronate in management of osteoporosis following spinal cord injury: a report of 4 cases. *J Bone Miner Res* 2004;19(6):1046 [abstract, p 47].

[17] Chantraine A, Van Ouwenaar C, Hachen HJ, Schinas P. Intramedullary pressure and intra-osseous phlebography in paraplegia. *Paraplegia* 1979;17:108.

[18] Chantraine A, Nussgens B, Lapiere CM. Bone remodelling during the development of osteoporosis in paraplegia. *Calcif Tissue Int* 1986;38:323–7.

[19] Chantraine A. Actual concept of osteoporosis in paraplegia. *Paraplegia* 1978–79;16:51–8.

[20] Chappard D, Minaire P, Privat C, Berard E, Mendoza-Sarmiento J, Tournebise H. Effects of tiludronate on bone loss in paraplegic patients. *J Bone Miner Res* 1995;10:112–8.

[21] Claus C. Quantitative Ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. *J Bone Miner Res* 1997;12(8):1280–8.

[22] Coupaud S, McLean AN, Allan DB. Role of peripheral quantitative computed tomography in identifying disuse osteoporosis in paraplegia. *Skeletal Radiol* 2009;38:989–95.

[23] Craven C, Ashe MC, Krassioukov A, Eng JJ. Bone health following spinal cord injury. *Spinal Cord Inj Rehabil Evid* 2007;9:61–9.

[24] Dauty M, Perrouin-Verbe B, Maugars Y, Dubois C, Mathie JF. Supraleisonal bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Bone* 2000;27:305–9.

[25] De Bruin ED, Dietz V, Dambacher MA, Stussi E. Longitudinal changes in bone in men with spinal cord injury. *Clin Rehabil* 2000;14:145–52.

[26] De Bruin ED, Frey-Rindova P, Herzog RE, Dietz V, Dambacher MA, Stussi E. Changes of tibia bone properties after spinal cord injury: effects of early intervention. *Arch Phys Med Rehab* 1999;80:214–20.

[27] Demirel G, Yilmaz H, Paker N, Onel S. Osteoporosis after spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998;36:822–5.

- [28] Eser P, De Bruin ED, Tolley I, Lechner H, Knecht H, Stüssi E. Effect of electrical stimulation-induced cycling on bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Eur J Clin Invest* 2003;33:412–9.
- [29] Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, Denoth J. Fracture threshold in the femur and tibia of people with spinal cord injury as determined by peripheral quantitative computed tomography. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(3):498–504.
- [30] Finsen V, Indredavik B, Fougner KJ. Bone mineral and hormone status in paraplegics. *Paraplegia* 1992;30:343–7.
- [31] Frey-Rindova P, De Bruin ED, Stüssi E, Dambacher MA, Dietz V. Bone mineral density in upper and lower extremities during 12 months after spinal cord injury measured by peripheral quantitative computed tomography. *Spinal Cord* 2000;38:26–32.
- [32] Garland DE, Adkins RH, Stewart CA, Ashford R, Vigil D. Regional osteoporosis in women who have a complete spinal cord injury. *J Bone Joint Surg* 2001;83:1195–200.
- [33] Garland DE, Adkins RH, Kushwaha V, Stewart C. Risk factors for osteoporosis at the knee in the spinal cord injury population. *J Spinal Cord Med* 2004;27:202–6.
- [34] Garland DE, Stewart CA, Adkins RH, Hu SS, Rosen C, Liotta FJ, et al. Osteoporosis after spinal cord injury. *J Orthop Res* 1992;10:371–8.
- [35] Giangregorio L, McCartney N. Bone loss and muscle atrophy in spinal cord injury: epidemiology, fracture prediction, and rehabilitation strategies. Review article. *Spinal Cord* 2006;29:489–500.
- [36] Gilchrist NL, Frampton CM, Acland RH, Nicholls MG, March RL, Mguire P, et al. Alendronate prevents bone loss in patients with acute spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;10:2006–13.
- [37] Goemare S, Van Laere M, De Neve P, Kaufman JM. Bone mineral status in paraplegic patients who do or do not perform standing. *Osteoporosis Int* 1994;4:138–43.
- [38] Goktepe AS, Tugcu I, Yilmaz B, Alaca R, Gunduz S. Does standing protect bone density in patients with spinal cord injury? *J Spinal Cord Med* 2008;31:197–201.
- [39] Ingram RR, Suman RK, Freeman PA. Lower limb fractures in the chronic spinal cord injured patient. *Paraplegia* 1989;27:133–9.
- [40] Jaovisidha S, Sartoris DJ, Martin EM, Folds K, Szollar SM, Deftos LJ. Influence of heterotopic ossification of the hip on bone densitometry: a study in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 1998;36(suppl. 9):647–53.
- [41] Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporosis Int* 2006;17:180–92.
- [42] Jones LM, Legge M, Goulding A. Intensive exercise may preserve bone mass of the upper limbs in spinal cord injured males but does not retard demineralisation of the lower body. *Spinal Cord* 2002;40:230–5.
- [43] Jones LM, Goulding A, Gerrard DF. DEXA: a practical and accurate tool to demonstrate total and regional bone loss, lean tissue loss and fat mass gain in paraplegia. *Spinal Cord* 1998;36:637–40.
- [44] Kaplan PE, Gandhavadi B, Richards L, Goldschmidt JW. Calcium balance in paraplegic patients: influence of injury duration and ambulation. *Arch Phys Med Rehabil* 1978;59:447–50.
- [45] Kaplan PE, Roden W, Gilbert E, Richards L, Goldschmidt JW. Reduction of hypercalciuria in tetraplegia after weight-bearing and strengthening exercises. *Paraplegia* 1981;19:289–93.
- [46] Kedlaya D, Brandstater ME, Lee JK. Immobilization hypercalcemia in incomplete paraplegia: successful treatment with pamidromate. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:222–5.
- [47] Kunkel CF, Scremin E, Eisenberg B, Garcia JF, Roberts S, Martinez S. Effect of 'standing' on spasticity, contracture, and osteoporosis in paralyzed males. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:73–8.
- [48] Lazo MG, Shirazi P, Sam M, Giobbie-Hurder A, Blacconiere MJ, Muppidi M. Osteoporosis and risk of fracture in men with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001;39:208–14.
- [49] Leduc BE, Lefebvre B, Puig P, Daigneault L. L'ostéoporose sous-lésionnelle chez le blessé médullaire évaluée par ostéodensitométrie. *Ann Readap Med Phys* 1991;34:199–204.
- [50] Leeds EM, Klose KJ, Ganz W, Serafini A, Green BA. Bone mineral density after bicycle ergometry training. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:207–9.
- [51] Leslie WD, Nance PW. Dissociated hip and spine demineralization: a specific finding in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:960–4.
- [52] Liu CC, Theodorou DJ, Andre MP, Sartoris DJ, Szollar SM, Martin EM, et al. Quantitative computed tomography in the evaluation of spinal osteoporosis following spinal cord injury. *Osteoporosis Int* 2000;11(10):889–96.
- [53] Luethi M, Zehnder Y, Michel D, Knecht H, Perrelet R, Kraenzlin M, et al. Alendronate in the treatment of bone loss after spinal cord injury (SCI): preliminary data of a 2 years randomised-controlled trial in 60 paraplegic men. *J Bone Miner Res* 2001;16(1):S219.
- [54] Maïmoun L, Lumbroso S, Paris F, Couret I, Peruchon E, Rouays-Mabit E, et al. The role of androgens or growth factors in the bone resorption process in recent spinal cord injured patients: a cross-sectional study. *Spinal Cord* 2006;44(12):791–7.
- [55] Maimoun L, Couret I, Mariano-Goulart D, Dupuy AM, Micallef JP, Peruchon E, et al. Changes in osteoprotegerin/RANKL system, bone mineral density and bone biochemical markers in patients with recent spinal cord injury. *Calcif Tissue Int* 2005;76:404–11.
- [56] Maïmoun L, Couret I, Micallef JP, Peruchon E, Mariano-Goulard D, Rossi M, et al. Use of bone biochemical markers with dual energy X-ray absorptiometry for early determination of bone loss in persons with spinal cord injury. *Metabolism* 2002;8:958–63.
- [57] Maïmoun L. Contraintes mécaniques et métabolisme osseux. *Med Nucleaire Imagerie Fonctionnelle Metab* 2004;28(2).
- [58] Maïmoun L, Fattal C, Micallef JP, Peruchon E, Rabischong P. Bone loss in spinal cord-injured patients: from physiopathology to therapy. *Spinal Cord* 2006;44:203–10.
- [59] Massagli TL, Cardenas DD. Immobilization hypercalcemia treatment with pamidromate disodium after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:998–1000.
- [60] Maynard FD. Immobilization hypercalcemia following spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1986;67:41–4.
- [61] Minaire P, Meunier PJ, Edouard C, Bernard J, Courpon P, Bourret J. Quantitative histological data on disuse osteoporosis, comparison with histological data. *Calcif Tissue Int* 1974;17:57–73.
- [62] Minaire P, Meunier PJ, Bérard E, Edouard C, Goedert G, Pilonchery G. Effets du dichlorométhylène diphosphonate sur la perte osseuse précoce du paraplégique. *Ann Med Phys* 1980;23(1):37–43.
- [63] Minaire P. Immobilization osteoporosis: a review. *Clin Rheumatol* 1989;8:95–103.
- [64] Minaire P, Depassio J, Berard E, Meunier PJ, Edouard C, Pilonchery G, et al. Effect of clodronate on immobilisation bone loss. *Bone* 1987;8:S63–8.
- [65] Mohr T, Podenphant J, Biering-Sorensen F, Galbo H, Thamsborg G, Kjaer M. Increased bone mineral density after prolonged electrically-induced cycle training of paralyzed limbs in spinal cord injured man. *Calcif Tissue Int* 1997;78:269–72.
- [66] Moran de Brito CM, Battistella LR, Saito ET, Sakamoto H. Effect of alendronate on bone density in spinal cord injury patients: a pilot study. *Spinal Cord* 2005;43:341–8.
- [67] Morse LR, Nguyen HP, Jain N, Williams S, Tun CG, Battaglini RA, et al. Age and motor score predict osteoprotegerin level in chronic spinal cord injury. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8(1):50–7.
- [68] Morse LR, Lazzari AA, Battaglini RA, Stolzmann KL, Matthes KR, Gagnon DR, et al. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90(5):827–31.
- [69] Naftchi NE, Viau AT, Sell GH, Lowman EW. Pituitary-testicular axis dysfunction in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1980;61:402–5.
- [70] Nance PW, Schryvers O, Leslie W, Ludwig S, Krahn J, Uebelhart D. Intravenous pamidronate attenuates bone density loss after acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:243–51.
- [71] Naruse K, mikuni-Takagaki Y, Azuma Y, Ito M, Oota T, Kameyama K, et al. Anabolic response of mouse bone-marrow-derived stromal cell clonal ST2 cells to low-intensity pulsed ultrasound. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;268:216–20.

- [72] Needham-Shropshire BM, Broton JG, Klose KJ, Leibold N, Guest RS, Jacobs PL. Evaluation of a training program for persons with SCI paraplegia using the Parastep1 ambulation system: part 3. Lack of effect on bone mineral density. *Arch Phys Med Rehab* 1997;78:799–803.
- [73] Nottage WM. A review of long bone fractures in patients with spinal cord injuries. *Clin Orthop* 1981;155:65–70.
- [74] Olgivie C, Bowker P, Rowley DI. The physiological benefits of orthotically aided walking. *Paraplegia* 1993;31:111–5.
- [75] Ominsky MS, Vlasserios F, Jolette J, Smith SY, Stouch B, Doellgast G, et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density and bone strength. *J Bone Min Res* 2010;25(5):948–59.
- [76] OMS. Séries de rapports techniques, n° 843: évaluation du risque de fracture et son application au dépistage de l'ostéoporose post-ménopausique. Genève;1994.
- [77] Pacy PJ, Hesp R, Halliday DA, Katz D, Cameron G, Reeve J. Muscle and bone paraplegic patients, and effect of functional electrical stimulation. *Clin Sci* 1988;75:481–7.
- [78] Palle S, Vico L, Bourrin S, Alexandre C. Bone tissue response four months antiorthostatic bed rest: a bone histomorphometric study. *Calcif Tissue Int* 1992;51:189–94.
- [79] Pearson EG, Nance PW, Leslie WD, Ludwog S. Cyclical etidronate: its effect on bone density in patients with acute spinal cord injury. *Arch J Phys Med Rehab* 1997;77:28–35.
- [80] Pietschmann P, Pils P, Woloszczuk W, Maerk R, Lessan D, Stipicic J. Increased serum osteocalcin levels in patients with paraplegia. *Paraplegia* 1992;30:204–9.
- [81] Ragnarsson KT, Sell GH. Lower extremity fractures after spinal cord injury: a retrospective study. *Arch Phys Med Rehab* 1981;62:418–23.
- [82] Reiter AL, Volk A, Vollmar J, Fromm B, Gerner HJ. Changes of basic bone turnover parameters in short-term and long-term patients with spinal cord injury. *Eur Spine J* 2007;16:771–6.
- [83] Roberts D, Winnifred L, Cuneo RC, Wittmann J, Ward G, Flatman R, et al. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:415–22.
- [84] Rodgers MM, Glaser RM, Figoni SF, Hooker SP, Ezenwa BN, Collins SR, et al. Musculoskeletal responses of spinal cord injured individuals to functional neuromuscular stimulation-induced knee extension exercise training. *J Rehab Res Dev* 1991;28:19–26.
- [85] Sabo D, Blaich S, Wenz W, Hohmann M, Loew M, Gerner HJ. Osteoporosis in patients with paralysis after spinal cord injury: a cross-sectional study in 46 male patients with dual energy X-ray absorptiometry. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001;121:75–8.
- [86] Shapiro J, Smith B, Beck T, Ballard P, Dapthary M, BrintzenhofeSzoc K, et al. Treatment with zoledronic acid ameliorates negative geometric changes in the proximal femur following acute spinal cord injury. *Calcif Tissue Int* 2007;80:316–22.
- [87] Shetty KR, Sutton CH, Mattson DA, Rudman D. Hyposomatomedinemia in quadriplegic men. *AM J Med Sci* 1993;305:95–100.
- [88] Shields RK, Schlechte J, Dudley-Javoroski S, Zwart BD, Clark SD, Grant SA, et al. *Arch Med Phys Rehab* 2005;86(10):1969–73.
- [89] Shields RK, Dudley-Javoroski S, Frey Law LA. Electrically-induced muscle contractions influence bone density decline after spinal cord injury. *Spine* 2006;31:548–53.
- [90] Sloan KE, Bremmer LA, Byrne J, Day R, Sculel ER. Musculoskeletal effects of an electrical stimulation-induced cycling programme in spinal injured. *Paraplegia* 1994;32:407–15.
- [91] Sniger W, Garshick E. Alendronate increases bone density in chronic spinal cord injury: a case report. *Arch Phys Med Rehab* 2002;83:139–40.
- [92] Szollar SM, Martin EME, Parthemore JG, Sartoris DJ, Deftos LJ. Densitometric patterns of spinal cord injury associated bone loss. *Spinal Cord* 1997;35:374–82.
- [93] Szollar SM, Martin EME, Sartoris DJ, Parthemore JG, Deftos LJ. Bone mineral density and indexes of bone metabolism in spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehab* 1998;77:28–35.
- [94] Szollar SM. Osteoporosis in men with spinal cord injuries. *West J Med* 1997;166:270.
- [95] Tian XY, Setterberg RB, Li X, Paszty C, Ke HZ, Jee W. Treatment with a sclerostin antibody increases cancellous bone formation and bone mass regardless of marrow composition in adult female rats. *Bone* 2010;47(3):529–33.
- [96] Tsuzuku S, Ikegami Y, Yabe K. Bone mineral density differences between paraplegic and quadriplegic patients: a cross-sectional study. *Spinal Cord* 1999;37:358–61.
- [97] Uebelhart D, Hartmann D, Vuagnat H, Castagnier M, Hachen HJ, Chantraine A. Early modifications of biochemical markers of bone metabolism in spinal cord injury patients. A preliminary study. *Scand J Rehab Med* 1994;26:197–202.
- [98] Uebelhart D, Demiaux-Domenech B, Roth M, Chantraine A. Bone metabolism in spinal cord injured individuals and in other who have prolonged immobilisation. A review. *Paraplegia* 1995;33(suppl. 11):669–73.
- [99] Vico L, Collet P, Guignandon A, Lafarge-Proust MH, Thomas T, Rehailla M, et al. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet* 2000;355:1607–11.
- [100] Warden SJ, Bennell KL, Matthews B, Brown DJ, McMeeken JM, Wark JD. Quantitative ultrasound assessment of acute bone loss following spinal cord injury: a longitudinal pilot study. *Osteoporos Int* 2002;13:586–92.
- [101] Warden SJ, Bennell KL, Matthews B, Brown DJ, McMeeken JM, Wark JD. Efficacy of low-intensity pulsed ultrasound in the prevention of osteoporosis following spinal cord injury. *Bone* 2001;29:431–6.
- [102] Wilmet E, Ismail AA, Heilporn A, Welraeds D, Bergmann P. Longitudinal study of the bone mineral content and of soft tissue composition after spinal cord section. *Paraplegia* 1995;33:674–7.
- [103] Zehnder Y, Risi S, Michel D, Knecht H, Perrelet R, Kraenzlin M, et al. Prevention of bone loss in paraplegics over 2 years with alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:1067–74.
- [104] Zehner Y, Luthi M, Michel D, Knecht H, Perrelet R, Neto I, et al. Long-term changes in bone metabolism, bone mineral density, quantitative ultrasound parameters, and fracture incidence after spinal cord injury: a cross-sectional observational study in 100 paraplegic men. *Osteoporos Int* 2004;15(suppl. 3):180–9.
- [105] Zerwekh JE, Ruml LA, Gottschalk F, Pack CYC. The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. *J Bone Miner Res* 1998;13(10):1594–601.