



HAL
open science

Maladie de Parkinson et augmentation du risque fracturaire : résultats d'une méta-analyse, physiopathologie et prise en charge

Marion Louvois

► To cite this version:

Marion Louvois. Maladie de Parkinson et augmentation du risque fracturaire : résultats d'une méta-analyse, physiopathologie et prise en charge. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03125394

HAL Id: dumas-03125394

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03125394>

Submitted on 29 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

Année 2020

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DISCIPLINE : RHUMATOLOGIE

Par

LOUVOIS Marion

Née le 06 Août 1992, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 21 Octobre 2020 à Nice

**Maladie de Parkinson et augmentation du risque fracturaire :
Résultats d'une méta-analyse, physiopathologie et prise en charge**

Jury

Président de jury : Madame le Professeur Véronique BREUIL

Membres du jury : Madame le Professeur Liana EULLER-ZIEGLER

Monsieur le Professeur Christian ROUX

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Directeur de thèse : Madame le Professeur Véronique BREUIL

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie
Recherche
Etudiants

Pr. ALUNNI Véronique
Pr DELLAMONICA Jean
M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles- Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES- AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean- Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN- LEVI Jean- Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato- Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro- entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUJMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie- Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie- Virologie- Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG- MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie- Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo- faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ- POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)
Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean □ Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean □ Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean □ Claude
M. BRUNETON Jean □ Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean □ Claude
M. CAMOUS Jean □ Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill □ patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean □ Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER □ ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose □ Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean □ Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie □ Claire
M. GASTAUD Marcel	

REMERCIEMENTS

À mes maîtres et Professeurs,

À ma directrice de thèse et présidente du jury, Mme le Pr Véronique BREUIL ,
Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour ce beau sujet, pour votre aide, votre enseignement et votre patience.

À Mr le Pr Christian ROUX,

Merci d'être ici aujourd'hui et de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également pour l'ensemble des connaissances transmises durant mon internat.

À Mme le Pr Euller-Ziegler,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse et d'avoir participé à ce beau projet.

À Mr le Pr Pierre THOMAS,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse. Merci également pour ces 6 mois passés dans le service de neurologie.

À mes cointernes et mes chefs,

De rhumatologie : Marie, Aurore, Steph, Jérémy, Laura, Magalie, Guillaume, Claire, Laurène, Lindsay, Elsa, Nathalie, Yacine

Des autres spécialités : Audrey, Clémence, Edmond, Jeanne, Capet, Julie, Marie, Élé, Vincent, Jimmy, Micka

Pour votre aide et votre soutien durant ces semestres,
Pour tous les bons moments, et les plus difficiles aussi...

À ma famille,

À Papa et Maman, à qui je dois absolument tout et sans qui je ne serais pas là ce soir.

À ma sœur, qui m'écoute, me soutient et me supporte depuis sa naissance.

À Mamie, pour tous les souvenirs d'enfance à Saint-Tropez, pour les coquillettes et la blanquette de veaux à Pantin, les cassettes enregistrées et les conseils littéraires.

À Guite et Arnaud, pour les jeux de mots d'Arnaud, les jeux de sociétés de Guite, les bûches aux marrons de Noël, les week-end en Belgique et à Boudewijn park.

À mes amis,

À Mes Copines (Ma tac, Claire, Chloé, Amélie, Marlou, Dianou),

Pour toutes nos conneries (Ma Tac...), tous nos moments révisions, toutes nos soirées, pour tous nos voyages, Charmouille et l'Ardèche, toutes ces semaines au ski et au Yéti.

Merci d'avoir toujours été là, et surtout de l'être encore malgré la distance (contrairement à ce qu'avait prédit Claire Salem).

À l'équipe du BD (Marbhoub et Aurélie, Kévin, Adri, Lolo, Manon, Héléne, Elsa, Fanfan, Michaud, Arthur, La bische, Olivier, Roxane, Willem, Camille et Théo, Christophe, Marie et Ludo),

Pour les nombreux verres, brunch, fou-rire, week-end et activités en tous genres. Sans vous Nice n'aurait pas grand intérêt.

À ceux de l'internat (Chloé, Asmao, Laurencie, Karim, Sami, Yannis, Adrien, Jérôme, Mathilde, Clémence, Ludo, Willem, Margaux, Elsa, Héléne)

Merci pour cette fabuleuse première année qui n'a pas été l'enfer qu'elle aurait pu être.

Table des matières

<i>Liste des enseignants de la faculté de médecine de Nice (Septembre 2019)</i>	2
<i>Remerciements</i>	9
<i>Résumé en français</i>	12
1 Introduction	13
1.1 Ostéoporose	13
1.2 Maladie de Parkinson.....	15
1.3 Maladie de Parkinson et Ostéoporose	16
Risque de chute	16
La déminéralisation osseuse dans la maladie de Parkinson.....	16
Objectifs de l'étude.....	18
2 Article accepté pour publication dans The Revue Neurologique	19
3 Discussion / Conclusion	40
3.1 Notre étude	40
3.2 Prise en charge de l'ostéoporose chez les patients parkinsoniens	41
3.3 Conclusion	42
4 Références bibliographiques :	44
5 Decision on submission to Revue Neurologique	48
6 Serment d'hippocrate	49

RÉSUMÉ

Introduction. La maladie de Parkinson (MP) et l'ostéoporose (OP) sont deux pathologies liées à l'âge, reconnues comme véritables problèmes de santé publique, en raison de leur impact sur la qualité de vie, l'autonomie et la mortalité. Dans la MP, il existe un risque accru de chutes et de nombreux facteurs pouvant générer une baisse de la densité minérale osseuse. De précédentes méta-analyses ont rapporté un risque augmenté de fractures dans la MP, en particulier des fractures périphériques.

Objectif. L'objectif de notre étude a été d'actualiser l'association entre MP et risque de fractures OP tous sites confondus, y compris les fractures vertébrales, permettant ainsi de discuter la physiopathologie de cette association et sa prise en charge dans la pratique clinique des neurologues.

Méthodes. Une analyse systématique de la littérature réalisée sur PubMed et Embase jusqu'au 2 février 2019 a permis de sélectionner des études de cohortes, randomisées ou non. Pour chaque étude, les auteurs ont extrait le risque de fractures de chaque site anatomique, ou l'ont estimé à partir de la taille de l'échantillon et du nombre de patients fracturés. Les risques relatifs individuels ont été regroupés pour estimer un risque relatif global de fracture, en utilisant la méthode de l'inverse de la variance. Une analyse d'hétérogénéité a été réalisée avec le test Q de Cochrane et la valeur I². Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel RevMan et un p<5% était défini comme significatif.

Résultats. Douze études de cohortes rétrospectives et prospectives, incluant au total 1 246 431 participants, ont été incluses pour l'analyse. Les patients parkinsoniens avaient un risque augmenté de fracture tous sites confondus (RR 2,17, 95% IC (1,81-2,59)), mais également au niveau vertébrale (RR 1,84, 95% IC (1,46-2,59), I²= 53%). Le sur-risque fracturaire le plus important concernait les fractures de hanche (RR 2,55, 95% IC (2,20-2,97), I² =68%). Une analyse de sensibilité a été réalisée pour les fractures de hanche, excluant une étude qui n'avait inclus que des patients ayant chuté. Elle confirme l'augmentation du risque et diminue l'hétérogénéité (RR 2,69, 95% IC (2,45-2,97), I²=0%).

Conclusion. Ce travail confirme un risque significativement augmenté de fractures dans la MP, particulièrement de fractures de hanche, mais également de fractures vertébrales, reconnues comme des fractures sévères, associées à une augmentation de la morbi-mortalité et prédictives de futures fractures. A ce jour, il n'existe pas de recommandation sur la prise en charge de l'OP dans la MP, bien qu'il existe des traitements efficaces. Ainsi, l'évaluation du risque fracturaire devrait être recommandé dans la MP.

1 Introduction

L'âge de la population mondiale augmente. On estime aujourd'hui que 8,5 % de la population est âgée de plus de 65 ans. L'ostéoporose et la maladie de Parkinson sont deux des pathologies les plus fréquentes du sujet âgé. Elles entraînent une perte d'autonomie, une augmentation de la morbi-mortalité et sont reconnues comme des problèmes de santé publique (1).

1.1 Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une diminution de la densité minérale osseuse et par une altération de la microarchitecture osseuse. La fragilité osseuse qui en résulte entraîne une majoration du risque de fracture (2).

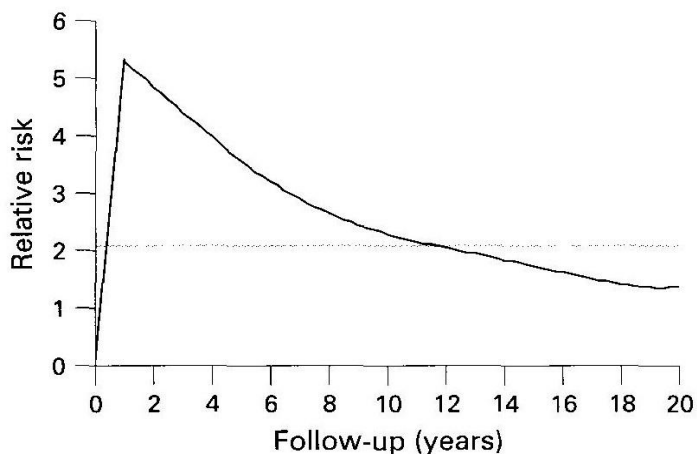
Le risque de fracture ostéoporotique augmente avec l'âge et est de 50% après 50 ans chez la femme et 20% chez l'homme (3). Les fractures ostéoporotiques, à l'exception des fractures de l'avant-bras, sont associées à une augmentation significative de la morbi-mortalité (4). De par son incidence et ses conséquences fonctionnelles et économiques, l'ostéoporose constitue un problème de santé publique dans la population âgée (3).

L'ostéoporose peut être diagnostiquée lors d'une fracture de fragilité survenue de façon spontanée ou suite à une chute de faible cinétique. L'ostéoporose peut également être diagnostiquée plus précocement grâce à une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par densitométrie osseuse. Cependant, la mesure de la DMO par densitométrie osseuse présente des limites, notamment sa sensibilité (3). Le diagnostic de l'ostéoporose doit donc également comprendre la recherche de plusieurs facteurs de risque (âge, sexe, IMC, antécédent personnel de fracture de fragilité, antécédent familial au 1^{er} degré de fracture du col du fémur, corticothérapie, tabagisme actif, consommation de plus de 3 unités quotidienne d'alcool), causes d'ostéoporose secondaire (4). Ces facteurs de risques sont ainsi utilisés dans le calcul du score FRAX. Cet outil, couramment utilisé en pratique clinique, permet de calculer le risque de fracture ostéoporotique sévère (rachis, col du fémur, extrémité proximale de l'humérus et poignet) dans les 10 ans (2, 4). Sa principale limite est qu'il n'inclut pas la notion de chute. Or, les chutes sont un des facteurs de risques les plus importants de fracture ostéoporotique (4). Une étude prospective montre que 5% des chutes entraîne une fracture ostéoporotique (5).

Après une première fracture ostéoporotique, il existe la notion de risque imminent de fracture (*figure 1*). En effet, dans les deux ans suivant une fracture ostéoporotique, les patients ont un risque de deuxième fracture 5 fois plus élevé (6). Ainsi, après une fracture ostéoporotique, l'introduction rapide

d'un traitement spécifique de l'ostéoporose est indiquée (6). En termes de prévention primaire, l'indication d'un traitement anti-ostéoporotique se pose sur la valeur de la DMO ou sur le calcul du score FRAX.

Figure 1 – Risque imminent de fracture



Plusieurs traitements ont maintenant fait leur preuve d'efficacité dans la réduction du risque fracturaire. Ceux-ci sont classés en deux catégories : les traitements anti-résorptifs (biphosphonates, dénosumab et raloxifène) et les traitements anaboliques (tériparatides et romozumab) (2).

Les biphosphonates, analogues de pyrophosphates, sont la classe la plus utilisée en pratique clinique (7). L'Alendronate, le Risedronate et l'Acide Zolédronique ont prouvé leurs efficacités dans la réduction du risque de fracture vertébrale (réduction de 40-70%), non vertébrale (25-40%) et de hanche (40-53%) (8). Le Déno-sumab, anticorps monoclonal humain activant le Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), a également montré son efficacité dans la réduction de ces fractures. Cependant, en raison d'une perte rapide d'efficacité à son arrêt il doit être suivi d'un traitement par biphosphonate. Le Raloxifène présente une efficacité plus faible et limitée aux fractures vertébrales. Le Tériparatide a montré son efficacité dans les fractures vertébrales et non vertébrales uniquement (2). Par ailleurs, il s'avère être plus efficace que le Risedronate dans la réduction des fractures vertébrales (8). Ainsi, en France, ce traitement est remboursé uniquement chez les patients ayant eu au moins deux fractures vertébrales, pour une durée de 18 mois (4).

Associé aux traitements médicamenteux, la prise en charge de l'ostéoporose demande une adaptation du mode de vie : réduction du risque de chute, kinésithérapie, alimentation et supplémentation vitamino-calcique (2).

1.2 Maladie de Parkinson

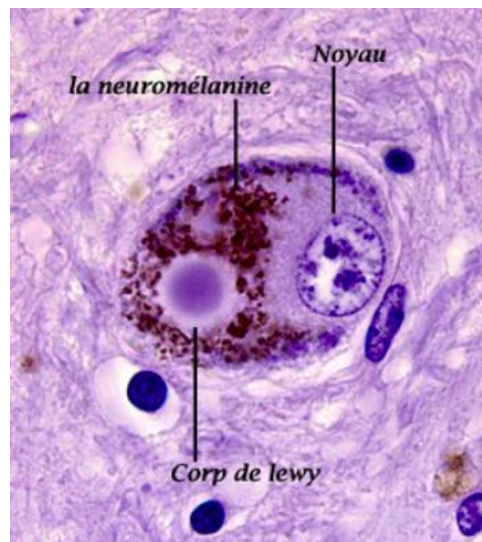
Épidémiologie

La maladie de Parkinson est la pathologie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. La prévalence est de 1% après 60 ans et l'incidence, qui augmente avec l'âge, est multipliée par 5 à 10 entre 60 et 90 ans (1). Le sex ratio est d'environ 1, avec une légère prédominance masculine dans les populations occidentales, selon les études (9).

Physiopathologie

Physiopathologiquement, elle correspond à une perte de neurones dopaminergiques de la voie nigro-striale. Des inclusions cytoplasmiques de protéine alpha-synucléine, appelées corps de Lewy, se forment dans les neurones dopaminergiques entraînant leur mort cellulaire (*figure 2*). Lorsque 50 à 60% de ces neurones ont disparu, les symptômes moteurs caractéristiques de cette pathologie apparaissent. Cependant, le processus physiopathologique s'étend au-delà de la voie nigro-striale et des neurones dopaminergiques, expliquant la présence de symptômes non moteurs (10).

Figure 2 – coupe anathomopatholgique d'un neurone dopaminergique avec présence de corps de Lewy



Clinique

Le diagnostic est clinique avec apparition et aggravation progressive de quatre symptômes moteurs caractéristiques comprenant une rigidité extra-pyramidale, une bradykinésie, un tremblement de repos et une instabilité posturale. Des symptômes non-moteur peuvent également être présents, tel

que des troubles du sommeil, une hypotension orthostatique, des troubles intestinaux et de la déglutition, une sarcopénie et des troubles cognitifs (11). L'ensemble de ces symptômes moteurs et non moteurs sont pourvoyeurs de chute chez les parkinsoniens.

Thérapeutiques

Les principaux agents thérapeutiques actuels comprennent la L-DOPA, les agonistes dopaminergiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les antagonistes du récepteur de l'adénosine et l'amantadine. Ils visent à restaurer la transmission dopaminergique et améliorer les symptômes moteurs (12). La L-DOPA et les agonistes dopaminergiques sont souvent utilisés en première intention. Les principaux effets secondaires sont un effet fin de dose et des dyskinésies de milieu de dose (13). Ces effets secondaires sont eux aussi pourvoyeurs de chute. En cas d'échec des thérapeutiques médicamenteuses, une stimulation cérébrale profonde peut-être proposée.

1.3 Maladie de Parkinson et Ostéoporose

Les symptômes moteurs et non moteurs de la maladie de Parkinson, ainsi que les effets secondaires des traitements sont pourvoyeurs de chutes, majorant ainsi le risque de fracture. Associé au risque de chute, des facteurs de risques de déminéralisation osseuse ont été mis en évidence dans la population parkinsonienne, entraînant un risque majoré d'ostéoporose.

Risque de chute

60% des patients parkinsoniens chutent chaque année et environ 70% font des chutes à répétition (14). On estime que la fréquence des chutes chez les patients atteints de maladie de parkinson débutante est 10 fois supérieur à celle de la population générale, et augmente avec la progression de la maladie de parkinson (14-16).

Les symptômes moteurs, les symptômes non moteurs (troubles cognitifs, troubles du sommeil, hypotension orthostatique, sarcopénie) et les effets secondaires des traitements (effet fin de dose et dyskinésie de milieu de dose) favorisent les chutes. La L-DOPA et les agonistes dopaminergiques ont montré une amélioration de la vitesse de marche mais ils ne diminuent pas le risque de chute car ils n'améliorent pas le contrôle postural (14).

La déminéralisation osseuse dans la maladie de Parkinson

Plusieurs études montrent que la densité minérale osseuse est plus basse que celle de la population générale, et que la prévalence et la profondeur des carences en vitamine D sont plus élevées (17-20).

L'étude d'Evatt retrouve une insuffisance en vitamine D chez 55% des patients parkinsoniens contre 36% dans la population saine du même âge (20). Le mécanisme physiopathologique n'est pas complètement élucidé. Une première explication pourrait être la plus faible exposition solaire des patients parkinsoniens du fait de leurs troubles moteurs et de leurs séjours hospitaliers plus fréquents. D'un point de vue digestif, la présence de corps de Lewy dans le plexus mésentérique entraîne des dysfonctions du tractus gastro-intestinal favorisant les carences vitaminiques (1). D'un point de vue moléculaire, certaines études suggèrent un effet neuro-protecteur de la vitamine D (21). Il a été mis en évidence un polymorphisme du récepteur à la vitamine D présent sur les neurones dopaminergiques des patients atteints de la maladie de Parkinson. Ce polymorphisme favorise l'hypovitaminose D et la fragilité du neurone dopaminergique constituant ainsi un facteur de risque génétique de carence en vitamine D et de maladie de Parkinson. Par ailleurs, une protéine de liaison de la vitamine D (récemment identifié comme biomarqueur céphalo-rachidien de la maladie de Parkinson) semblerait également jouer son rôle dans l'hypovitaminose D observée dans la population parkinsonienne (22, 23). Inversement, une expression de récepteurs dopaminergiques a été mise en évidence sur les ostéoblastes et les ostéoclastes (Drd 1, Drd 3 et Drd 4). Ces récepteurs jouent un rôle dans le métabolisme osseux. Ce métabolisme pourrait donc être perturbé en cas d'atteinte de la voie dopaminergique (1). Enfin, l'immobilisation prolongée, vectrice d'hypercalcémie, participe à la dérégulation de la vitamine D chez les parkinsoniens (22, 24).

D'un point de vue endocrinien, la présence de dysfonction hypothalamique chez les parkinsoniens a été décrit. En abaissant la concentration de GH et de cortisol cette dysfonction joue sur le métabolisme de la vitamine D (22, 24).

D'un point de vue musculaire, une communication endocrine et paracrine existe entre le système musculaire et le système osseux. Il a été démontré qu'une augmentation de la masse musculaire stimule la formation osseuse via la sécrétion d'IGF-I. A contrario, la sarcopénie entraîne une augmentation du taux de sclérostine, puissant inhibiteur de la formation osseuse (1). Or, la maladie de parkinson entraîne une sarcopénie et une atrophie musculaire (1). De même, les patients parkinsoniens ont souvent un IMC plus faible que celui de la population générale. La perte de poids dans cette population est multifactorielle (trouble de la déglutition, trouble moteurs intestinaux, perte d'autonomie et trouble cognitif, diminution des apports alimentaires et augmentation des dépenses énergétiques) et corrélée à la durée et à la sévérité de la maladie de parkinson (25, 26). Or, il a été montré que la perte de poids et l'IMC étaient fortement corrélées à la DMO et expliquaient 72% de la baisse de la DMO chez les parkinsoniens (1, 27).

Les troubles des apports alimentaires chez les parkinsoniens sont responsables de carences vitaminiques : folate, B12, vitamine D et également vitamine K (25). Il a été démontré qu'une carence en vitamine K chez les patients atteints de la maladie de parkinson était corrélée à une diminution de leur DMO et à une augmentation du risque de fracture. En effet, la vitamine K serait impliquée dans

la carboxylation de l'ostéocalcine, hormone sécrétée par les ostéoblastes pour induire la formation osseuse (25).

Par ailleurs, il a été décrit chez les patients parkinsoniens une forte prévalence d'hyperhomocystéinémie secondaire. Dans l'étude de cohorte de Sato le risque de fracture est corrélé au taux d'homocystéine chez les parkinsoniens (28). Le mécanisme semblerait indépendant de la densité minérale osseuse, probablement en induisant un stress oxydatif et perturbant ainsi l'activité des ostéoclastes et ostéoblastes (29). Plusieurs causes d'hyperhomocystéinémie ont été mis en évidence chez les parkinsoniens. D'une part des carences en vitamine B9 et B12 sont provoquées par un régime alimentaire souvent appauvri, une dysfonction de la motricité intestinale et des troubles de la déglutition. D'autre part le traitement par L-DOPA libère de l'homocystéine en se métabolisant dans l'organisme (22, 24). Ainsi, des études ont montré une corrélation entre les doses de L-DOPA, les valeurs de DMO et le risque de fractures (30, 31).

En résumé, la perte osseuse est accélérée dans la population parkinsonienne. Par ailleurs, des études ont montré que la DMO était négativement corrélée à la sévérité de la maladie neurologique, en raison de l'aggravation des symptômes moteurs favorisant les chutes, de la profondeur de la perturbation de la voie dopaminergique et d'une imprégnation en L-DOPA plus longue chez les patients sévères (27, 32, 33).

Objectifs de l'étude

Partant du constat d'un risque majoré de chute et de déminéralisation osseuse, de nombreuses études ont exploré l'association entre risque de fractures ostéoporotiques et maladie de parkinson. En 2014, une méta-analyse a montré un risque accru de fracture dans la maladie de Parkinson (34). Depuis, de nouvelles études ont été réalisées concernant cette association. Récemment, deux méta-analyses viennent d'être publiées, cependant, elles se limitent aux fractures périphériques (35, 36).

Ainsi, nous avons réalisé une méta-analyse des études de cohortes afin d'actualiser les données sur l'association entre maladie de Parkinson et risque de fracture tous sites confondus, y compris les fractures vertébrales, permettant ainsi de discuter la physiopathologie de cette association et sa prise en charge dans la pratique clinique des neurologues.

Le manuscrit de l'article correspondant à notre travail est inséré ci-dessous.

2 Article accepté pour publication dans The Revue Neurologique

Title : High risk of osteoporotic fracture in Parkinson's disease : meta-analysis, pathophysiology and management.

Abstract

Background. Parkinson's disease (PD) and osteoporosis (OP) are both age--related diseases recognized as a Public Health issue because of their impact on quality of life, autonomy and mortality. PD patients have an increased risk of falls and a reduced bone mineral density related to multifactorial factors. Previous meta-analyses have reported an increased risk of fractures in PD, especially peripheral fractures.

Objective The aim of this study was to update the association between PD and OP fracture risk at all sites, including vertebral fracture and to discuss the pathophysiology of this association and the bone health management that could be proposed.

Methods. A search was performed for eligible studies on PubMed and Embase databases up to February 2, 2019. Cohort studies controlled or not, were selected. For each study, the authors extracted the risk of fracture for each anatomic site, or estimated it based on sample size and number of patients with fractures. Single risk ratios were then pooled to estimate a global risk ratio of fracture within a meta-analysis procedure using the inverse variance approach. Heterogeneity analysis was also performed with Cochran's Q-test and I^2 value. RevMan software was used and p-value below 5% was defined as significant.

Results. Twelve retrospective and prospective cohort studies, that totally involved 1,246,431 participants, were included for analysis. On the whole, PD patients had an increased risk of fracture at all sites (overall RR 2.17, 95% CI 1.81-2.59. Vertebral fracture risk was also significantly increased (RR 1.84, 95% CI (1.46-2.59), $I^2= 53\%$). The highest risk of fracture in PD population was hip fracture (overall RR 2.55, 95% CI (2.20-2.97); $I^2 =68\%$). A sensitivity analysis, excluding a study which exclusively enrolled fallers, confirmed the increase of hip fracture risk in PD patients with a negligible level of heterogeneity (RR 2.69, 95% CI (2.45-2.97); $I^2=0\%$).

Conclusion. This study confirms the significant increased risk of fracture in PD, especially hip fractures but also vertebral fractures, recognized as a severe fracture associated with increased morbidity and mortality and predicting future fractures. Currently, assessment of fracture risk is not included in guidelines for PD patients care, although there are efficient treatments available. Based on these findings, fracture risk assessment should be recommended in PD.

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) and osteoporosis (OP) are both age-related diseases recognized as a major public health issue with a high prevalence and an increased risk of loss of autonomy, long-term disability and increased mortality [1,2].

OP is the most common metabolic skeletal disorder, characterized by a decrease in bone mass and alterations of the microarchitecture, leading to skeletal fragility and an increased risk of fractures [2]. OP is a multifactorial disease including aging, gonadal insufficiency and vitamin D deficiency [2,3]. In Western populations, the risk of OP fracture occurring in the remaining lifetime from 50 -years - old individuals is 50% for women and 20% for men [4]. The incidence of OP fractures increases with age and so-called "severe" fractures (spine, hip, humerus and pelvis) are associated with increased morbidity and mortality [5]. The diagnosis of OP is based on the combination of low bone mineral density (BMD) measured by Dual energy X-ray absorptiometry and several factors including age, sex, low body mass index and previous fragility fracture [4,6,7]. OP can be revealed by its complication, fragility fractures, but could be diagnosed earlier based on BMD results [2,6,7]. Although OP fractures can occur spontaneously, particularly vertebral fractures, falls from standing height are the leading causes of fragility fractures. Among these falls, 5% are responsible for fractures at any site [8].

PD is the commonest neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease, characterized by rigidity, tremor while rest, bradykinesia, postural instability and others non motors symptoms [1]. PD is recognized as a major public health problem because of its high prevalence and the disabilities and deaths related to this condition [1,9]. Indeed, in France in 2010, the prevalence in the population was 308 to 410 per 100 000 persons (depending on the definition used) and it dramatically increases with age [10]. Beside this high risk of falls, PD is associated with low BMD related to multiple risk factors in relation to the specific pathophysiology of PD, that increase the risk of low-trauma fractures [11,12].

Based on these findings, the increased risk of OP fractures in PD patients has been explored in many studies. The most recent meta-analysis of global fracture risk in PD was published in 2014, reporting an increase of this risk [13]. Since then, new data on fracture risk in PD patients have become available and two meta-analyses have just been published but are restricted to peripheral fractures and one extended to parkinsonism [14,15]. Thus, we performed a meta-analysis of cohort studies to actualize the association between PD and OP fracture risk at all sites, including vertebral fractures.

MATERIALS AND METHODS

Search strategy

We performed a systematic search on PubMed and Embase up to February the 2th 2019 for prospective and retrospective cohort studies that reported the association between PD and fractures. The search terms were ((((((((((osteoporos*) OR bone fragility) OR BMD) OR "Fractures, Bone"[Mesh]) OR fracture) OR "Bone Density"[Mesh]) OR "Osteoporosis"[Mesh])) OR bone density)) AND (("Parkinson Disease"[Mesh]) OR parkinson). We also performed a review of the reference list of all the articles of interest in order to find any additional literature. The language restriction was French and English.

Study selection criteria

We included the studies that met the following criteria: studies that had a prospective or retrospective cohort design controlled or not, whose main outcome was the relationship between PD and at least one anatomic site of fracture, whose study population was exclusively primitive PD patients, studies that reported the RR or the HR with their IC 95% and the analyzed fractures having occurred after the diagnosis of PD. Studies that included secondary Parkinsonism or did not report risk estimated or were conference abstracts were excluded.

Data extraction and quality assessment

Two investigators (ML and SF) collected the data using a predetermined form. For each study, we extracted the following data with open office binder : year of publication, type of study, country, age, gender ratio, average follow-up, total cases and total controls, outcomes, outcome assessment (site of fracture), adjustment for confounders, falls, osteoporosis or BMD, and the risk of fracture for each anatomic site, or estimated based on sample size and number of patients with fractures (Hazard ratios (HRs) and Relative risk (RR) for total fractures, hip fractures and vertebral fractures, with their 95% confidence intervals.

Data analysis

Single RRs were pooled to estimate a RR of fracture within a meta-analysis procedure using the inverse variance approach. Heterogeneity analysis was also performed with Cochran's Q-test and I^2 value. RevMan software was used and p-value less than 5% was defined as significant. The heterogeneity was considered as low if $I^2 < 25\%$, moderate if I^2 was between 25 and 50%, and high if $I^2 > 50\%$. The risk of bias was calculated by using the Newcastle-Ottawa scale [16].

Results

Literature Search

The flow for the selection is shown in figure 1. The systematic review of studies database searches identified 1314 records. After removing 490 duplicates, 751 articles were excluded based on their title. From the remaining 73 records, 58 were excluded after reading the abstract :19 were not clearly relevant or had unsuitable data for analysis, 27 were not cohort studies, 6 included secondary Parkinsonism, Alzheimer disease or strokes, 4 were not in English or in French and 2 were retracted. Out of the remaining 15 articles, 3 were excluded after reading the full text as the results were not expressed in HR or had no control group, one that included secondary Parkinsonism and one based on an estimated number of people with PD using a crude prevalence from 2 previous studies [17–21]. We included 2 studies from the manual search and finally a total of 12 cohort studies were included for the meta-analysis [22–33].

Study characteristics

Table 1 summarizes the main characteristics of the 12 cohort studies included in the analysis: 6 studies were prospective and 6 retrospective. The study population ranged from 52 to 860 388 participants, with a total of 1,246,431 participants (60,226 PD and 1,186,205 controls). Three studies included only women [22,25,28] and 1 only men [24]. For the others, there was a slight male dominance near to one, except for two studies with a majority of women [29,33]. Out of the 12 studies, 6 were conducted in the US, 1 in Germany, 1 in UK, 1 in Australia, 1 in Korea and 2 in Taiwan. Nine studies calculated the RR for hip fractures [22,23,25–27,29–32], 4 the RR for vertebral fractures [23,27,31,33] and 8 included other sites [23–25,27,28,30–32]. Five studies were based on national insurance records [26,29–31,33], 5 on inpatients' records [23–25,27,32] and 2 on self-reported data [22,28]. The follow-up ranged from 1 to 13 years.

Main analysis

Figure 2 shows a forest plot presenting the individual and overall RR of fractures all sites combined. The meta-analysis of all included studies suggests a significant increase of global fracture risk in PD patient compared to those without PD (overall RR 2.17, 95% CI 1.81-2.59). However, there is substantial heterogeneity between the studies ($I^2= 94\%$). If we take into account only the 6 studies that specifically report a global risk of fracture, the result of the meta-analysis remains similar (RR 2.06, 95% CI 1.64-2.58; $I^2= 95\%$) [23,27,28,30–32]

Subgroup and sensitivity analysis

Vertebral fractures

The individual and overall RR of vertebral fractures is presented in figure 3. The meta-analysis of the 4 included studies suggests an increased risk of vertebral fracture in PD patients compared to controls (RR 1.84, 95% CI (1.46-2.59). However, the heterogeneity of the studies is high ($I^2= 53\%$).

Hip fractures

The individual and overall RR of hip fractures is presented in figure 4, showing a significant increase of hip fractures in PD patients (overall RR 2.55, 95% CI (2.20-2.97)). The heterogeneity is high across the studies ($I^2=68\%$). As one study enrolled exclusively fallers, we carried out a sensitivity analysis of hip fractures excluding this study (figure 5) [32]. It confirms a very significant increase of hip fracture in PD patients (overall RR 2.69, 95% CI 2.45-2.97) with no heterogeneity between the studies ($I^2 = 0\%$).

Publication Bias

Table 2 assesses the quality of the studies included in the meta-analysis, using the Newcastle Ottawa Scale (NOS) for cohort studies [16]. Studies included in this meta-analysis were of moderate or high quality, all scoring higher or equal to 4 out of 9 stars. Most studies scored poorly for the item “adequacy of follow-up”, due to a lack of information given in the study report. Five studies scored poorly for the item “representativeness of the exposed cohort”, because four of them [22,24,25,28] did not include both genders and one included only patients having falls [32]. Due to the use of self-reported assessment, four studies scored poorly for the item “ascertainment of exposure” [22,24,25,28] and one for the item “outcome assessment” [28]. One-year follow-up was not long enough for outcomes to occur [31]. One study did not use a control group and was scored poorly for the item “comparability” [28]. Finally, two studies scored poorly for the item “outcomes of interest not present at the start of study” due to no demonstration of it in the study report [27,32].

DISCUSSION

On the whole, our study confirms that PD patients are exposed to a significant increased risk of any type of fracture, whether vertebral fractures or hip fractures. These results are consistent with previous systematic reviews and meta-analyses, although some differences in methodology and scope of the previous meta-analysis may account for some slight variations in the magnitude of the increase in fracture risk [13–15]. Indeed, in our meta-analysis, the global risk of fracture appears to

be twice as high in PD subjects (RR 2.17), slightly lower than in the previously meta-analysis of Tan et al. (RR=2.66) who selected exclusively prospective cohort studies (Figure 2) [13]. These findings deserve attention as the main risk factor of sustaining a fracture is a previous one, but also because the role of “imminent” fracture appears to be crucial with a dramatic short-term increased risk within the 2 years following vertebral or non-vertebral fracture [34]. This “imminent risk” has been shown in frail osteoporotic subjects with central nervous system diseases or drugs targeting central nervous system [34]. So, PD patients with a recent OP fracture have an imminent risk of new fractures and should be identified in priority in order to receive an immediate treatment [34]. Prompt management is important since, in addition to the increased mortality associated with severe fractures, the costs of care in patients with PD and fall-related fractures are high and affect health economics [35].

Among fractures in PD patients, the increased risk of hip fracture is the highest and the most significant one. We found a RR of hip fracture of 2.69 in PD patients, without any heterogeneity after excluding one study which included exclusively fallers, in agreement with previous studies that report a RR ranging from 2.40 to 3.14 (Figure 4) [14,15,32]. This finding is important as hip fractures are characterized by their severity related to loss of autonomy, increased mortality, predictive of new OP fractures and high direct and indirect costs, as underlined in the report of the International Osteoporosis Foundation [36]. Moreover, it has been shown that a hip fracture in PD patients is associated with a six times higher mortality-rate, longer hospital stays, worse mobility and increased institutionalization [37,38].

Previous meta-analysis had not addressed the risk of vertebral fracture as vertebral fractures are poorly recorded and their identification requires radiographs [14]. Indeed, vertebral fractures can occur spontaneously without fall, induce no or non-specific clinical symptoms and approximately two-thirds of vertebral fractures do not raise clinical attention [39]. However, vertebral fractures are the most common type of OP fracture [39]. They could be suspected on simple strategies, such as monitoring a patient's height loss : height loss ≥ 4 cm compared to historical height (at 20 years of age) or loss of height ≥ 2 cm as established prospectively during follow-up when followed over 1-3 years is highly predictive of an underlying vertebral fracture [40]. The identification of vertebral fractures is important because they are robust predictors of future fractures, even in the absence of symptoms [41]. Thus, while aware of these limitations and a probable underestimation of vertebral fractures risk, we thought it worth analyzing the risk of vertebral fractures in PD. In the 4 studies selected for meta-analysis, the RR of vertebral fractures ranged from 1.5 to 3.17 depending on the method used to identify these fractures [23,27,31,33]. Our results suggest that PD patients are nearly twice as likely to experience a vertebral fracture (RR=1.84) as controls (Figure 3). One should be aware of the fact that PD patients have an increased risk of vertebral fractures as these fractures can lead to chronic back pain, increased fear of falling and are associated with substantial morbidity and decreased survival and are predictive of new OP fractures as well [39,40].

In the general population, women are at greater risk of OP than men [4]. Regarding PD, a non-spine, non-hip fracture affected 22% of PD women in the female cohort of Schneider et al. during an average follow-up of 9 years, and 15.2% of PD men in the male cohort of Fink et al. during an average follow-up of 5.1 years [24,25]. The over-risk of fracture due to PD does not appear to be clearly predominant in one sex, as previous meta-analyses report either the same fracture risk for both sexes, a higher risk for women or a higher risk for men, interpreted for the latest as being due in part to a lower fracture rate and a lower relative risk denominator for men without PD than for women [13–15]. These conflicting results may reflect the heterogeneity of the populations observed. Anyway, the key point is that PD is associated with an increased risk of fracture in both men and women compare to subjects without PD [13–15]. In the two studies that included exclusively women and the only study that included exclusively men, the increased risk of hip fracture appears to be comparable in both sexes (respectively HR 2.52, 2.6 ad 2.4) and in the study that only enrolled fallers, males accounted for the greatest proportion of PD-related fall admission but the RR of all fractures and hip fracture remains nearly unchanged after the age and sex-adjusted rate ratio [22,24,25,32].

Falls play a major role in the occurrence of OP fractures, as they trigger most of them. In PD falls are the first cause of emergency hospitalization and 60% of people with PD fall each year [1,42]. Beside falls, PD is associated with low BMD, accelerated bone loss and BMD is negatively correlated to the severity of PD [24,25,33,43–46]. The pathophysiology of OP in PD involved many factors but is yet partly misunderstood as reported in two reviews [11,12]. Among them, weight and body mass indexes strongly correlate with BMD and PD patients often experience weight loss, with a relationship between nutritional status and motor and non-motor functions, disease duration and severity of the disease [11,47,48]. In the study of Schneider JL et al., body weight accounted for 72% of the decrease of BMD in PD subjects compared to controls [25]. Sarcopenia, frequently observed in PD, may also contribute to bone loss, by increasing risk of falls and sclerostin levels, a potent inhibitor of bone formation whose secretion is inhibited by loading exercises [12]. Vitamin D deficiency is a risk factor common to OP and PD. Vitamin D is known for its role in regulating calcium homeostasis and metabolism and a high prevalence of vitamin D deficiency is associated with OP in PD in cross sectional studies, consequence of limited UV light exposure and malnutrition [12,49,50]. Vitamin D Receptor (VDR) and 1α -hydroxylase, the enzyme that converts vitamin D to its active form, are highly expressed in the substantia nigra, leading to the hypothesis that inadequate levels of circulating vitamin D may lead to dysfunction or cell death within the substantia nigra [51]. Based on these findings, many studies have been performed on the association between vitamin D levels and PD: two meta-analysis, including mainly case-control studies, suggest that vitamin D insufficiency or deficiency induces a 1.5 to 2.5-fold increased risk of PD, but two prospective studies on the association between mid-life vitamin D levels and risk of PD and produced conflicting results [51–53]. However,

the inverse association between serum vitamin D level and motor symptom severity in cross-sectional studies is consistent and fall risk has been associated with vitamin D in PD [51].

Based on these data, an evaluation of bone status in PD subjects should be proposed including, BMD assessment, search of previous fragility fractures, evaluation of calcium intake and blood test dosing vitamin D levels [2]. If necessary, deficiencies should be corrected by ensuring a total daily intake of calcium of 800–1200 mg and a serum 25-hydroxyvitamin D of at least 50 nmol/L [2,54]. The prevention of falls is crucial, including optimization of PD treatment, environmental management, footwear, and rehabilitation [2,55]. The indication for a specific treatment of OP is based on the presence and type of previous fragility fracture (severe OP fracture) and, in the absence of fracture, on BMD and other risk factors used for FRAX tool, an algorithm that calculates a person's probability of sustaining hip fracture and major OP fracture over the next 10 years [56]. Recently, Henderson EJ et al. has proposed an algorithm, BONE-PARK, for fracture risk assessment and bone health management in outpatients with PD, that include PD in the secondary OP in the calculation of FRAX [54]. Specific therapies for OP decrease the risk of vertebral and non-vertebral fracture [2]. Among them, zoledronic acid, the most potent bisphosphonate, displays several advantages: it reduces vertebral fractures by 70% and hip fractures by 40%, significantly decreases mortality after hip fracture and is intravenously administered once a year at home in 15 minutes, an advantage for elderly patients with polypharmacy and gastrointestinal dysfunction [2,56,57]. PD patients with severe OP fracture should receive specific treatment against OP, as soon as possible to prevent imminent fracture risk [2,34]. There is no specific study addressing the efficacy of OP therapy in PD patients. However, there is a new trial, TOPAZ (NCT034) ongoing, testing the efficacy of zoledronic acid administered at home once a year for two years in PD patients without any extra-medical visit or BMD testing to prevent OP fractures [12].

There are several limitations in our study. We restricted our search to English and French and thus did not consider studies in other languages, but we would not have been able to accurately assess full text in another language. We included only primary PD to ensure the homogeneity of the results while the very recent meta-analysis of Schini M. et al. included secondary PD [14]. Indeed, parkinsonism corresponds to a wide range of etiologies, with variable response to dopaminergic treatments and the inclusion criteria depended on the studies [58]. However, our results are consistent with Schini's results [14]. We choose to include vertebral fractures although diagnosis is underestimated and the criteria to diagnose vertebral fracture in the included studies could be challenged. Indeed, in the analysis of vertebral fractures, the heterogeneity was moderate ($I^2 = 53\%$) as vertebral fracture identification criteria were highly variable from one study to another and one study included only compressive fractures [33]. However, despite these limitations and a probable underestimation, vertebral fractures appear more frequent in PD.

Conclusion

Our study confirms that PD patients have a greater risk of OP fractures, especially hip fracture recognized as a severe fracture associated with increased morbidity and mortality that require specific treatment. Numerous factors contribute to this increased risk in PD, although the pathophysiology is still not fully understood. The assessment of fracture risk remains a challenge in PD, as there are multiple motor and non-motor symptoms competing for attention in these frail patients. We suggest that assessment of fracture risk should be included in guidelines for PD patients care.

Acknowledgements: we like to acknowledge Martine Spina, English teacher, for proofreading. The authors thank Abbvie because this work was initiated during continuing medical education sessions on performing meta-analyses (SMART). Abbvie did not participate in the study design, analysis or writing or the decision to submit the manuscript

References

1. Kim SD, Allen NE, Canning CG, Fung VSC. Parkinson disease. *Handb Clin Neurol.* 2018;159: 173-93.
2. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *The Lancet.* 2019; 393:364-76.
3. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clin Ther.* 2015;37:1837-50.
4. Liu J, Curtis EM, Cooper C, Harvey NC. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J Endocrinol Invest.* 2019;42:1149-64.
5. Sattui SE, Saag KG. Fracture mortality: associations with epidemiology and osteoporosis treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:592-602.
6. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2019;104:235-8.
7. Lorentzon M, Cummings SR. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med.* 2015;277:650-61.
8. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1988;319:1701-7.
9. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, El Khiat A, Gamrani H. Parkinson's disease: From bench to bedside. *Rev Neurol (Paris).* 9 janv 2020; DOI 10.1016/j.neurol.2019.11.002

10. Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, Grolleau A, Corbillon E, Jové J, et al. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur J Neurol.*;22:464-71.
11. Malochet-Guinamand S, Durif F, Thomas T. Parkinson's disease: A risk factor for osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2015;82:406-10.
12. Figueroa CA, Rosen CJ. Parkinson's disease and osteoporosis: basic and clinical implications. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 26 avr 2020;1-9. DOI 10.1080/17446651.2020.1756772
13. Tan L, Wang Y, Zhou L, Shi Y, Zhang F, Liu L, et al. Parkinson's disease and risk of fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PloS One.* 2014;9:e94379.
14. Schini M, Vilaca T, Poku E, Harnan S, Sutton A, Allen IE, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in patients with Parkinson's disease and parkinsonism: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2020;132:115173.
15. Hosseinzadeh A, Khalili M, Sedighi B, Iranpour S, Haghdoost AA. Parkinson's disease and risk of hip fracture: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg.* 2018;118:201-10.
16. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses, 2012. Available from: http://www.ohrica/programs/clinical_epidemiology/oxfordasp.
17. Genever RW, Downes TW, Medcalf P. Fracture rates in Parkinson's disease compared with age- and gender-matched controls: a retrospective cohort study. *Age Ageing.* 2005;34:21-4.
18. Fullard ME, Thibault DP, Todaro V, Foster S, Katz L, Morgan R, et al. Sex disparities in health and health care utilization after Parkinson diagnosis: Rethinking PD associated disability. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;48:45-50.

19. Park SB, Chung CK, Lee J-Y, Lee JY, Kim J. Risk Factors for Vertebral, Hip, and Femoral Fractures Among Patients With Parkinson's Disease: A 5-Year Follow-up in Korea. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20:617-23.
20. Walker RW, Chaplin A, Hancock RL, Rutherford R, Gray WK. Hip fractures in people with idiopathic Parkinson's disease: incidence and outcomes. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2013;28:334-40.
21. Johnell O, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Kurland LT. Fracture risk in patients with parkinsonism: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Age Ageing*. 1992;21:32-8.
22. Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, Fink HA, Cummings SR, Nevitt MC, et al. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1479-86.
23. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Bower JH, Maraganore DM, Oberg AL, et al. Fracture risk after the diagnosis of Parkinson's disease: Influence of concomitant dementia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2006;21:1361-7.
24. Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Orwoll ES, Ensrud KE, et al. Association of Parkinson's disease with accelerated bone loss, fractures and mortality in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008;19:1277-82.
25. Schneider JL, Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Cummings SR, Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group. The association of Parkinson's disease with bone mineral density and fracture in older women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008; 19(7):1093-7.
26. Chen Y-Y, Cheng P-Y, Wu S-L, Lai C-H. Parkinson's disease and risk of hip fracture: an 8-year follow-up study in Taiwan. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:506-9.

27. Pouwels S, Bazelier MT, de Boer A, Weber WEJ, Neef C, Cooper C, et al. Risk of fracture in patients with Parkinson's disease. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013;24:2283-90.
28. Gregson CL, Dennison EM, Compston JE, Adami S, Adachi JD, Anderson FA, et al. Disease-specific perception of fracture risk and incident fracture rates: GLOW cohort study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014;25:85-95.
29. Benzinger P, Rapp K, Maetzler W, König H-H, Jaensch A, Klenk J, et al. Risk for femoral fractures in Parkinson's disease patients with and without severe functional impairment. *PloS One*. 2014;9:e97073.
30. Huang Y-F, Cherng Y-G, Hsu SPC, Yeh C-C, Chou Y-C, Wu C-H, et al. Risk and adverse outcomes of fractures in patients with Parkinson's disease: two nationwide studies. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2015;26:1723-32.
31. Kalilani L, Asgharnejad M, Palokangas T, Durgin T. Comparing the Incidence of Falls/Fractures in Parkinson's Disease Patients in the US Population. *PloS One*. 2016;11(9):e0161689.
32. Paul SS, Harvey L, Canning CG, Boufous S, Lord SR, Close JCT, et al. Fall-related hospitalization in people with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2017;24:523-9.
33. Lee CK, Choi SK, Shin DA, Yi S, Kim KN, Kim I, et al. Parkinson's disease and the risk of osteoporotic vertebral compression fracture: a nationwide population-based study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2018;29:1117-24.
34. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2017;28:1765-9.
35. Verboket RD, Mühlenfeld N, Woschek M, Marzi I, Pieper M, Zöllner JP, et al. [Inpatient treatment costs, cost-driving factors and potential reimbursement problems due to fall-related fractures in patients with Parkinson's disease]. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen*. 2020;91:421-7.

36. IOF Report_EU.pdf [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: http://share.iofbone-health.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report_EU.pdf
37. Coomber R, Alshameeri Z, Masia AF, Mela F, Parker MJ. Hip fractures and Parkinson's disease: A case series. *Injury*. déc 2017;48(12):2730-5.
38. Kilci O, Un C, Sacan O, Gamli M, Baskan S, Baydar M, et al. Postoperative Mortality after Hip Fracture Surgery: A 3 Years Follow Up. *PloS One*. 2016;11(10):e0162097.
39. Kendler DL, Bauer DC, Davison KS, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Vertebral Fractures: Clinical Importance and Management. *Am J Med*. 2016;129:221.e1-10.
40. Rosen HN, Vokes TJ, Malabanan AO, Deal CL, Alele JD, Olenginski TP, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: vertebral fracture assessment. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2013;16:482-8.
41. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1999;14:821-8.
42. Woodford H, Walker R. Emergency hospital admissions in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2005;20:1104-8.
43. Torsney KM, Noyce AJ, Doherty KM, Bestwick JP, Dobson R, Lees AJ. Bone health in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1159-66.
44. Zhao Y, Shen L, Ji H-F. Osteoporosis risk and bone mineral density levels in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Bone*. 2013;52:498-505.
45. Lorefält B, Toss G, Granérus A-K. Bone mass in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2007;116:248-54.

46. Gao H, Wei X, Liao J, Wang R, Xu J, Liu X, et al. Lower Bone Mineral Density in Patients with Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study from Chinese Mainland. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:203.
47. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2003;53:676-9.
48. Ongun N. Does nutritional status affect Parkinson's Disease features and quality of life? *PloS One.* 2018;13(10):e0205100.
49. Ding H, Dhima K, Lockhart KC, Locascio JJ, Hoelsing AN, Duong K, et al. Unrecognized vitamin D3 deficiency is common in Parkinson disease: Harvard Biomarker Study. *Neurology.* 2013;81:1531-7.
50. Wang L, Evatt ML, Maldonado LG, Perry WR, Ritchie JC, Beecham GW, et al. Vitamin D from different sources is inversely associated with Parkinson disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2015;30:560-6.
51. Fullard ME, Duda JE. A Review of the Relationship Between Vitamin D and Parkinson Disease Symptoms. *Front Neurol.* 2020;11:454.
52. Lv Z, Qi H, Wang L, Fan X, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2014;35:1723-30.
53. Zhou Z, Zhou R, Zhang Z, Li K. The Association Between Vitamin D Status, Vitamin D Supplementation, Sunlight Exposure, and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2019;25:666-74.
54. Henderson EJ, Lyell V, Bhimjiyani A, Amin J, Kobylecki C, Gregson CL. Management of fracture risk in Parkinson's: A revised algorithm and focused review of treatments. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;64:181-7.

55. Mühlenfeld N, Söhling N, Marzi I, Pieper M, Paule E, Reif PS, et al. Fractures in Parkinson's Disease: injury patterns, hospitalization, and therapeutic aspects. *Eur J Trauma Emerg Surg Off Publ Eur Trauma Soc.* 2019 Oct 14; DOI: 10.1007/s00068-019-01240-z. Online ahead of print.
56. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22.
57. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-809.
58. Höllerhage M. Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other insults. *Int Rev Neurobiol.* 2019;149:377-418.

Figure 1: Flowchart of studies included in the meta-analysis.

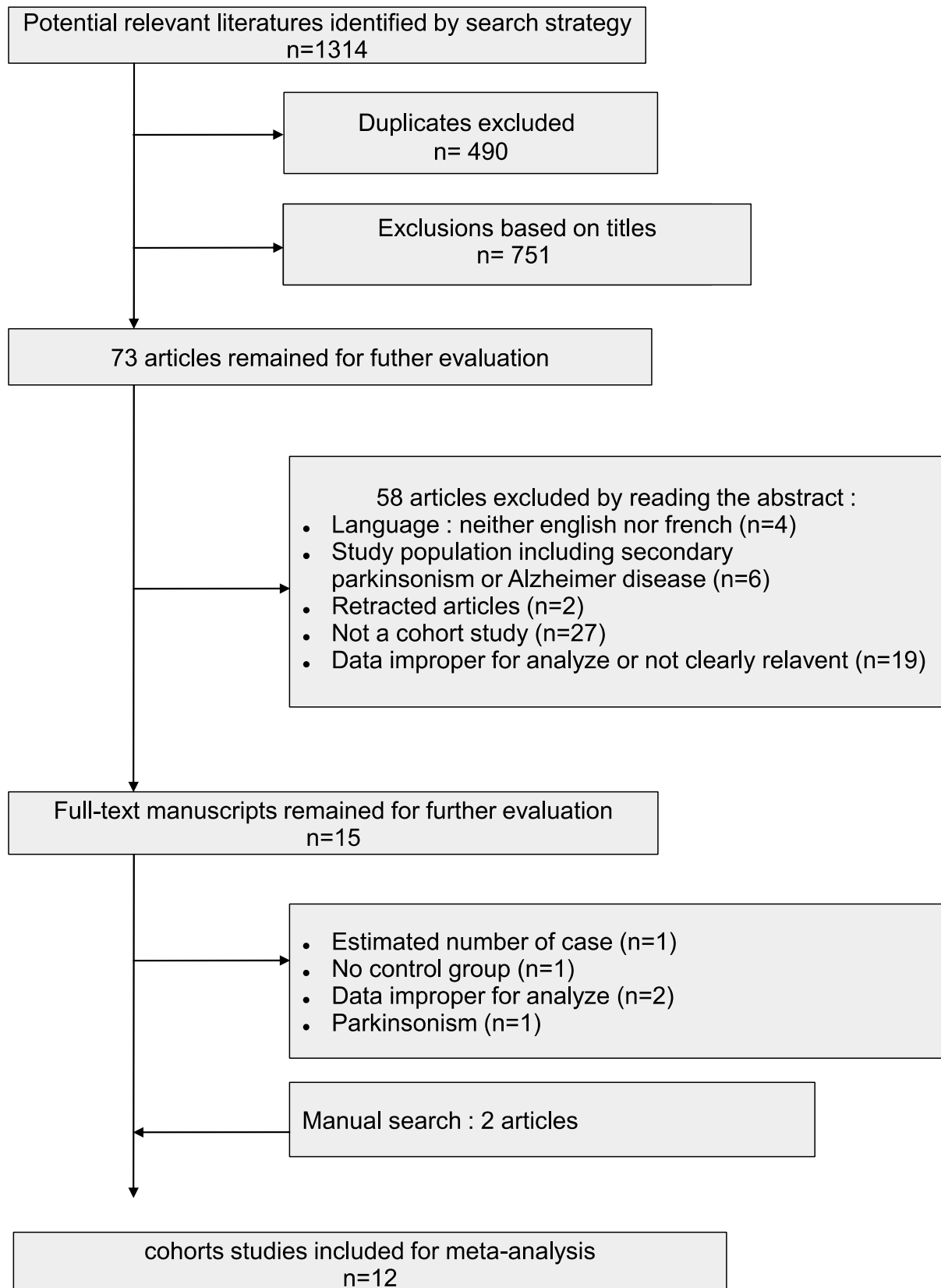


Table 1 – Summary of included studies examining the association between Parkinson’s disease and the risk of fractures.

Study	Study design	Study location	Ratio of males (%)	Age (Y)	Total cases / total controls	Follow up (Y)	Outcomes assessment	Site of fractures	Adjustment for confounders
Lee (2018) [32]	Retrospective cohort	Korea	40.8	> 60	3,370 / 16,850	9	National records	vertebral	Age, gender
Paul (2017) [31]	Retrospective cohort	Australia	PD: 51% Controls: 33.3%	> 65	5,045 / 201,562	8.5	Inpatient records	Hip, any site	Age, gender
Kalilani, (2016) [30]	Retrospective cohort	US	53.3	> 40	28,275 / 28,275	1	National insurance records	Hip, vertebral, any site	age, gender, region of residence, and duration of enrollment.
Huang (2015) [29]	Retrospective cohort	Taiwan	55.4	> 40	1,423 / 5,692	8	National insurance records	Hip, any site	sex, urbanization, low income, coexisting medical conditions, and medication use
Benzinger (2014) [28]	Retrospective cohort	Germany	PD: 37.3% Controls: 36.7%	>65	12,391 / 860,388	4.5	National insurance records	Hip	functional impairment and gender
Gregson (2014) [27]	Prospective cohort	US, Europe, Canada	0	> 55	2,945 / 43,832	3	Self-reported	Any site	Non available
Pouwels (2013) [26]	Retrospective cohort	UK	57.7	> 40	4,687 / 4,687	4	Inpatient records	Hip, vertebral, any site	Age, gender
Chen (2012) [25]	Prospective cohort	Taiwan	49	68.6 (mean)	394 / 3,940	8	National insurance records	Hip	Age, gender, state of comorbidities
Schneider, (2008) [24]	Prospective cohort	US	0	> 65	850 / 8,105	Non-hip, non-spine fractures: 8 Hip fractures: 9	Inpatient records	Hip, non-hip non vertebral	Age
Fink (2008) [23]	Prospective cohort	US	100	>65	46 / 5,891	PD: 4.1 Controls: 5.1	Inpatient records	Non vertebral	Age
Melton (2006) [22]	Prospective cohort	US	61	71 (median)	196 / 196	13	Inpatient and outpatient records	Hip, vertebral, any site	Non available
Taylor (2004) [21]	Prospective cohort	US	0	73.3 (mean)	604 / 6,787	8.9	self-reported and radiological review	Hip	Age

Figure 2: Forest plot of the association between Parkinson's disease and risk of fracture all sites combined

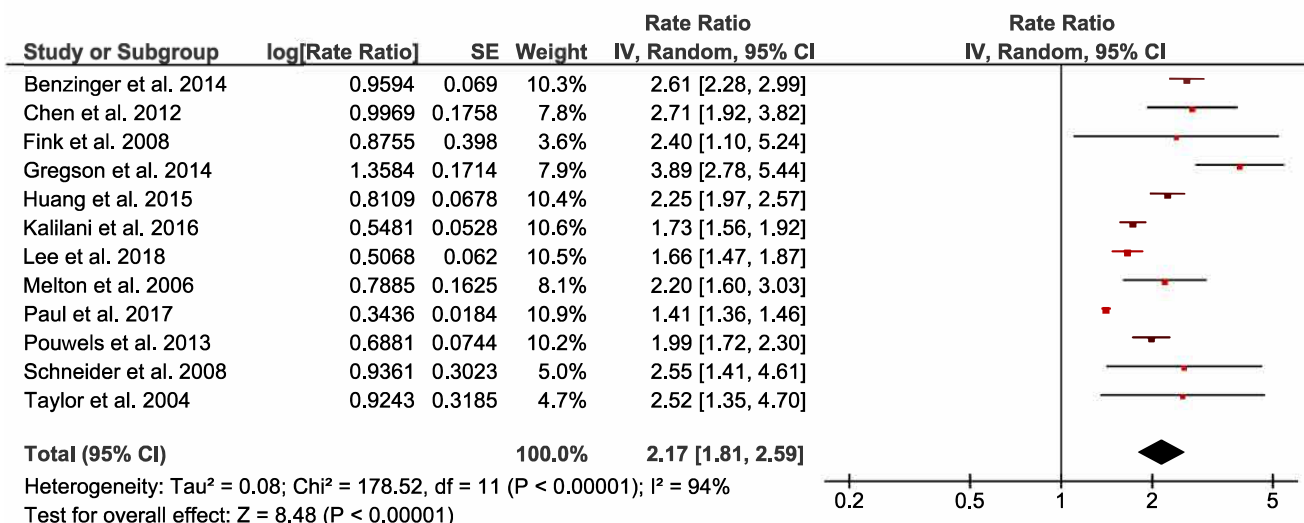


Figure 3: Forest plot of the association between Parkinson's disease and risk of vertebral fracture.

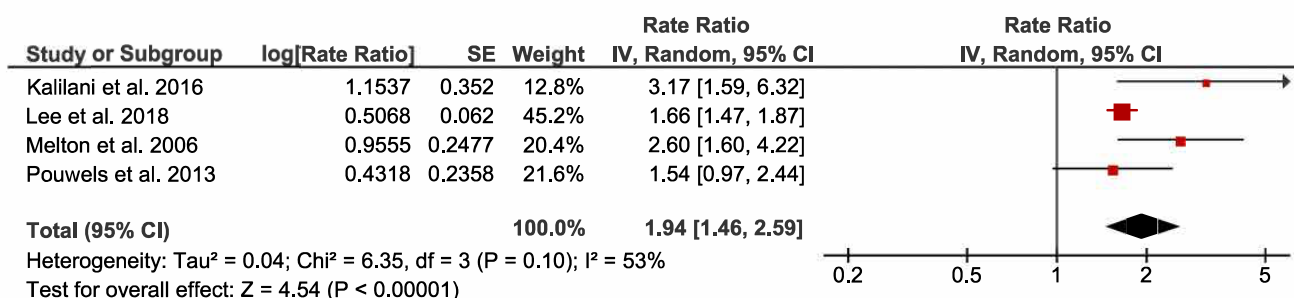


Figure 4: Forest plot of the association between Parkinson's disease and risk of hip fracture.

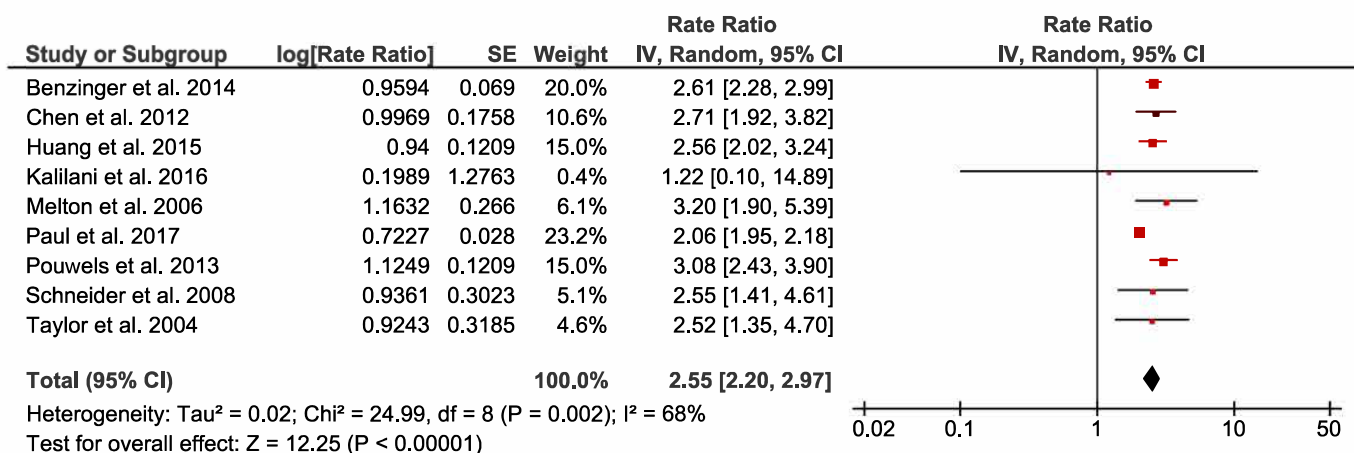


Figure 5: Forest plot of the sensitivity analysis of the association between Parkinson's disease and risk of hip fracture.

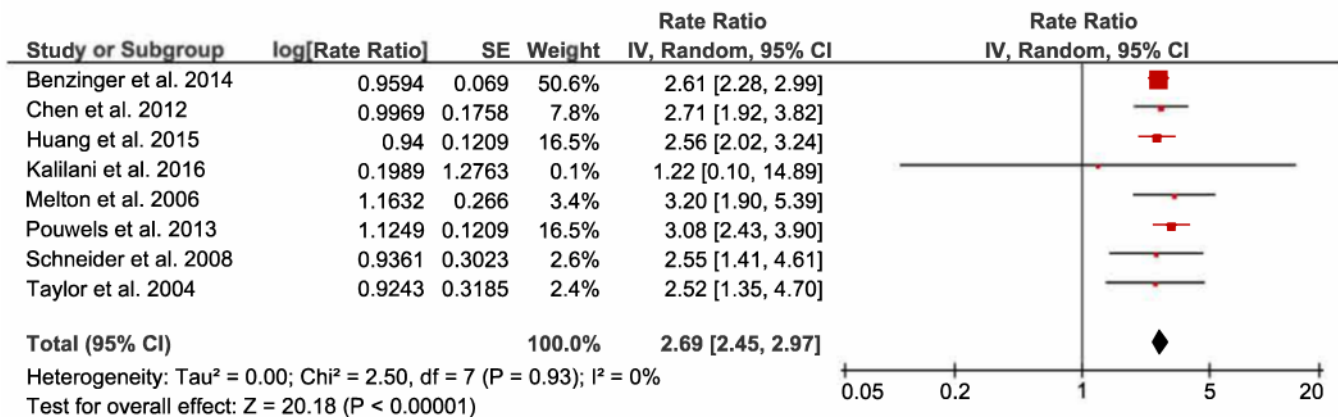


Table 2 - Quality of cohorts included in the meta-analysis : The Newcastle Ottawa Scale

Study	Selection			Comparability	Outcomes			Total scores
	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the unexposed cohort	Ascertainment of exposure		Outcome assessment	Follow-up long enough	Adequacy of follow up of cohorts	
Lee (2018) [32]	*	*	*	**	*	*	-	8
Paul (2017) [31]	-	*	*	**	*	*	-	6
Kalliani (2016) [30]	*	*	*	**	*	-	*	8
Huang (2015) [29]	*	*	*	**	*	*	*	9
Benzinger (2014) [28]	*	*	*	**	*	*	-	8
Gregson (2014) [27]	-	*	-	-	*	*	*	4
Pouwels (2013) [26]	*	*	*	**	*	*	-	7
Chen (2012) [25]	*	*	*	**	*	*	-	8
Schneider (2008) [24]	-	*	-	**	*	*	-	6
Fink (2008) [23]	-	*	-	**	*	*	*	7
Melton (2006) [22]	*	*	*	**	*	*	-	8
Taylor (2004) [21]	-	*	-	**	*	*	-	6

3 Discussion / Conclusion

3.1 Notre étude

Notre travail confirme l'augmentation du risque fracturaire au cours de la maladie de Parkinson, tous sites confondus, au niveau de la hanche, mais également au niveau vertébral. Ce sur-risque est particulièrement important pour les fractures du col fémoral dans cette population, en accord avec les précédentes méta-analyses (34, 35). Cependant, ces dernières se sont intéressées uniquement aux fractures non vertébrales. En effet, le diagnostic de fractures vertébrales, qui sont souvent asymptomatiques, nécessite la réalisation de radiographies systématiques si on ne veut pas sous-estimer leur nombre. Elles sont donc peu reportées dans les études de cohortes.

Notre méta-analyse a inclus quatre études rapportant un RR de fractures vertébrales. Nos résultats montrent un sur-risque de fractures vertébrales chez les parkinsoniens, avec quelques limites. Deux des études incluses utilisaient les codages hospitaliers des dossiers pour rapporter le nombre de fractures vertébrales et les deux autres études utilisaient les comptes rendus médicaux ou radiologiques (33, 37-39). Aucune explication n'était fournie sur les critères de dépistage de ces fractures vertébrales. Ainsi, le RR final sous-estime probablement le véritable risque. Par ailleurs, une des études n'étudiait que les fractures vertébrales compressives, accentuant également la sous-estimation du risque (33). Cependant, l'étude du risque de fracture vertébrale nous a paru intéressante puisqu'elles sont de bonnes prédictrices de fractures futures et augmentent la morbi-mortalité. Ainsi, bien que sous estimées, les fractures vertébrales sont plus fréquentes dans la population parkinsonienne et devraient être dépistées. De plus, des stratégies cliniques simples telles que le monitoring de la perte de taille des patients peut permettre de les suspecter (40, 41).

En accord avec les précédentes méta-analyses, nos résultats montrent que les fractures de hanche sont plus fréquentes que celles des autres sites dans cette population. Cependant, la probable sous-estimation du nombre de fractures vertébrales discutée plus haut doit être gardée en mémoire.

Par ailleurs, l'hétérogénéité de notre Forest plot concernant les fractures de hanche est élevée (I^2 68%). Contrairement aux autres études, celle de Paul incluait uniquement des patients ayant chuté (42). L'analyse de sensibilité réalisée en retirant cette étude permet d'améliorer l'hétérogénéité (I^2 0%) et de conclure également à un sur-risque similaire de fracture de hanche avec un RR = 2.69 (95% IC : 2.45-2.97), confirmant que les chutes ne sont pas les seuls facteurs de risque de fracture chez les parkinsoniens.

La méta-analyse de Schini incluait la maladie de Parkinson et l'ensemble des parkinsonismes secondaires (35). Celles de Tan et de Hosseinzadeh incluaient uniquement la maladie de Parkinson (34, 36). Nous avons également choisi d'exclure les parkinsonismes secondaires qui possèdent

des étiologies très variées : médicamenteuse, traumatique, vasculaire, tumorale, infectieuse, toxique ou immunologique. Leur définition (notamment pour les formes médicamenteuses) est encore imprécise, aboutissant à des critères d'inclusions différents selon les études. Leur physiopathologie et leur réponse aux traitements dopaminergiques diffèrent également. Enfin, le type de population, notamment la tranche d'âge concernée, n'est pas la même selon les étiologies (43). Malgré cela, nos résultats concordent avec ceux de Schini (35).

Notre méta-analyse présente certaines limites. Tout d'abord, nous nous sommes restreints aux articles en langue anglaise ou française.

Ensuite, l'hétérogénéité est modérée pour le Forest plot des fractures vertébrales ($I^2 = 53\%$) et élevée pour les fractures tous sites confondus ($I^2 = 94\%$). Comme expliqué ci-dessus, le relevé des fractures vertébrales est très variable d'une étude à l'autre. Par ailleurs, l'étude de Lee incluait uniquement les fractures compressives. Ainsi, les quatre études que nous avons inclus dans le calcul du risque de fractures vertébrales présentaient des résultats peu homogènes. Concernant, les fractures tous sites confondus l'hétérogénéité est probablement due à la différence des sites fracturaires analysés dans chaque étude. Ensuite, notre méta-analyse comprend 12 études de cohorte et donc une large population de cas et de contrôles (975 646 patients au total). Cependant, la plupart des études incluses comprenait une population caucasienne blanche. Seules, trois études comprenaient une population asiatique et une étude avait exclu la population noire (33, 44-46).

3.2 Prise en charge de l'ostéoporose chez les patients parkinsoniens

Nos résultats montrent l'importance d'un dépistage de l'ostéoporose dans la population parkinsonienne, associé à une prise en charge précoce.

La notion de risque imminent de fracture, décrit en introduction, a également été mis en évidence chez les patients atteints de pathologie du système nerveux central (6). Ainsi, les patients parkinsoniens ayant présenté une fracture de fragilité devraient bénéficier rapidement d'un traitement anti-ostéoporotique. Par ailleurs, les fractures ostéoporotiques et notamment les fractures sévères entraînent une augmentation de la morbi-mortalité des patients. Des études montrent qu'une fracture de hanche chez un patient parkinsonien est associée à une augmentation 6 fois plus importante de la mortalité, de la durée de l'hospitalisation et du nombre d'institutionnalisation (47, 48). Ainsi, un dépistage de cette population permettrait de prévenir les fractures et de diminuer la morbi-mortalité et le coup économique.

Or, actuellement, il n'existe pas de recommandation sur la prise en charge de l'ostéoporose chez les patients parkinsoniens.

Tout d'abord, un algorithme (le BONE-PARK), développé en 2014 puis réactualisé en 2019, permet d'évaluer le risque de fracture dans la population, en incluant la maladie de parkinson dans les causes d'ostéoporose secondaire (49).

Ensuite, aux vues des données physiopathologiques, une prise en charge kinésithérapeutique et diététique apparaît nécessaire pour renforcer la masse musculaire, éviter la perte de poids et les carences vitaminiques et prévenir les chutes.

La recherche d'une carence vitamino-calcique associée à une supplémentation éventuelle devrait être proposé chez les patients parkinsoniens, afin de maintenir des apports calcique journaliers de 800 – 1200 mg et une concentration plasmatique minimale en 25 OH vitamine D de 50 nmol/l (1). De plus, associé à son effet sur le métabolisme osseux, la vitamine D améliorerait la fonction musculaire, le temps de réaction et l'équilibre des patients parkinsoniens (1).

Concernant les traitements anti-ostéoporotiques, à ce jour, il n'existe aucune étude randomisée concernant l'efficacité des biphosphonates dans la maladie de Parkinson. Parmi l'ensemble des biphosphonates disponibles, ceux dont la prise est intra-veineuse semblent être les plus adaptés à cette population à risque de mauvaise observance. En effet, ces patients sont souvent poly-médiqués et présentent des troubles cognitifs, des troubles digestifs et de la déglutition (25). Dans ce sens, un essai clinique, TOPAZ (NCT034), concernant l'acide zolédronique chez les patients parkinsoniens, est en cours de réalisation (1). Ce dernier traitement est administré une fois par an à domicile ou en hospitalisation, par perfusion intra veineuse de 15 minutes. Par ailleurs, il a montré une efficacité supérieure aux autres biphosphonates en réduisant le taux de fractures vertébrales de 70% et le taux de fractures de hanches de 40% (2, 50, 51).

3.3 Conclusion

Notre travail confirme un sur-risque fracturaire chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, avec un risque plus important pour les fractures de hanche. Nos résultats mettent également en avant un sur-risque de fractures vertébrales bien que probablement sous-évalué.

De nombreuses études récentes mettent en évidence une association entre maladie de parkinson et métabolisme osseux. Le risque d'ostéoporose chez les patients parkinsoniens tend à être reconnu en rhumatologie.

Malgré cela, l'ostéoporose reste sous diagnostiquée et insuffisamment traitée dans cette population. Il n'existe à ce jour aucune recommandation permettant de guider les neurologues dans le dépistage de l'ostéoporose chez leurs patients. Cependant, l'instauration précoce d'un traitement anti-ostéoporotique et d'une supplémentation vitamino-calcique pourrait permettre de réduire le risque fracturaire et d'améliorer la morbi-mortalité de cette population.

Nous avons ainsi choisi de soumettre notre article auprès de la revue *The Revue Neurologique*, organe officiel de la Société Française de Neurologie.

4 Références bibliographiques :

1. Figueroa CA, Rosen CJ. Parkinson's disease and osteoporosis: basic and clinical implications. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2020 Apr 26;1–9.
2. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *The Lancet*. 2019; 393:364-76
3. Liu J, Curtis EM, Cooper C, Harvey NC. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J Endocrinol Invest*. 2019; 42:1149-64.
4. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 2019; 104:235-8.
5. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988; 319:1701-7.
6. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int*. 2017;28(6):1765-9.
7. Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med*. 2002;2: 571-7.
8. Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *J Intern Med*. 2019;285: 381-94.
9. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*. 2016 Nov;15(12):1257–72.
10. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2020 Feb;36(1):1–12.
11. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, El Khiat A, Gamrani H. Parkinson's disease: From bench to bedside. *Revue Neurologique* . 2020 Jan
12. Poewe W, Mahlknecht P. Pharmacologic Treatment of Motor Symptoms Associated with Parkinson Disease. *Neurologic Clinics*. 2020 May;38(2):255–67.
13. . Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020 Feb 11;323(6):548.
14. Kim SD, Allen NE, Canning CG, Fung VSC. Parkinson disease. In: *Handbook of Clinical Neurology* . Elsevier; 2018 ;159 :173–93.
15. Fasano A, Canning CG, Hausdorff JM, Lord S, Rochester L. Falls in Parkinson's disease: A complex and evolving picture. *Mov Disord Off J* 2017; 32:1524-36.
16. Hiorth YH, Larsen JP, Lode K, Tysnes O-B, Godfrey A, Lord S, et al. Impact of Falls on Physical Activity in People with Parkinson's Disease. *J Park Dis*. 2016; 6:175-82
17. Zhang H, Zhang J, Mao C, Li K, Wang F, Chen J, et al. Relationship between 25-Hydroxyvitamin D, bone density, and Parkinson's disease symptoms. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2019 Oct;140(4):274–80.

-
18. Zhao Y, Shen L, Ji H-F. Osteoporosis risk and bone mineral density levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis. *Bone*. 2013 Jan;52(1):498–505.
 19. Wang L, Evatt ML, Maldonado LG, Perry WR, Ritchie JC, Beecham GW, et al. Vitamin D from different sources is inversely associated with Parkinson disease: VITAMIN D2, D3, AND PARKINSON'S DISEASE. *Movement Disorders*. 2015 Apr;30(4):560–6.
 20. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Patients With Parkinson Disease and Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*.
 21. Bivona G, Gambino CM, Iacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurological Research*. 2019 Sep 2;41(9):827–35.
 22. Raglione LM, Sorbi S, Nacmias B. Osteoporosis and Parkinson's disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011 Sep;8(3):16–8.
 23. Gatto NM, Paul KC, Sinsheimer JS, Bronstein JM, Bordelon Y, Rausch R, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and cognitive decline in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016 Nov;370:100–6.
 24. Invernizzi M, Carda S, Viscontini GS, Cisari C. Osteoporosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2009 Jun;15(5):339–46.
 25. Malochet-Guinamand S, Durif F, Thomas T. Parkinson's disease: A risk factor for osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2015 Dec;82(6):406–10.
 26. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003;53: 676-9.
 27. Schneider JL, Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Cummings SR, Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group. The association of Parkinson's disease with bone mineral density and fracture in older women. *Osteoporos Int* 2008; 19:1093-7.
 28. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in elderly women with Parkinson's disease. *The American Journal of Medicine*. 2005 Nov;118(11):1250–5.
 29. Herrmann W, Herrmann M, Obeid R. Hyperhomocysteinaemia: A Critical Review of Old and New Aspects. *Current Drug Metabolism*. 2007 Jan 1;8(1):17–31.
 30. Gao H, Wei X, Liao J, Wang R, Xu J, Liu X, et al. Lower Bone Mineral Density in Patients with Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study from Chinese Mainland. *Front Aging Neurosci*. 2015; 7:203
 31. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003;53: 676-9.
 32. Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Orwoll ES, Ensrud KE, et al. Association of Parkinson's disease with accelerated bone loss, fractures and mortality in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. 2008; 19:1277-82
 33. Lee CK, Choi SK, Shin DA, Yi S, Kim KN, Kim I, et al. Parkinson's disease and the risk of osteoporotic vertebral compression fracture: a nationwide population-based study. *Osteoporosis International*. 2018 May;29(5):1117–24.

-
34. Tan L, Wang Y, Zhou L, Shi Y, Zhang F, Liu L, et al. Parkinson's Disease and Risk of Fracture: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Aalto-Setälä K, editor. PLoS ONE. 2014 Apr 8;9(4):e94379
 35. Schini M, Vilaca T, Poku E, Harnan S, Sutton A, Allen IE, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in patients with Parkinson's disease and parkinsonism: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2020 Mar;132:115173.
 36. Hosseinzadeh A, Khalili M, Sedighi B, Iranpour S, Haghdoost AA. Parkinson's disease and risk of hip fracture: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurologica Belgica*. 2018 Jun;118(2):201–10.
 37. Kalilani L, Asgharnejad M, Palokangas T, Durgin T. Comparing the Incidence of Falls/Fractures in Parkinson's Disease Patients in the US Population. Kado D, editor. PLOS ONE. 2016 Sep 1;11(9):e0161689.
 38. Pouwels S, Bazelier MT, de Boer A, Weber WEJ, Neef C, Cooper C, et al. Risk of fracture in patients with Parkinson's disease. *Osteoporosis International*. 2013 Aug;24(8):2283–90.
 39. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Bower JH, Maraganore DM, Oberg AL, et al. Fracture risk after the diagnosis of Parkinson's disease: Influence of concomitant dementia. *Movement Disorders*. 2006 Sep;21(9):1361–7.
 40. Rosen HN, Vokes TJ, Malabanan AO, Deal CL, Alele JD, Olenginski TP, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Vertebral Fracture Assessment. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013 Oct;16(4):482–8.
 41. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent Vertebral Deformities Predict Hip Fractures and New Vertebral Deformities but Not Wrist Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999 May 1;14(5):821–8.
 42. Paul SS, Harvey L, Canning CG, Boufous S, Lord SR, Close JCT, et al. Fall-related hospitalization in people with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2017 Mar;24(3):523–9.
 43. Höllerhage M. Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other insults. In: *International Review of Neurobiology*. Elsevier; 2019 : 377–418.
 44. Huang Y-F, Cherng Y-G, Hsu SPC, Yeh C-C, Chou Y-C, Wu C-H, et al. Risk and adverse outcomes of fractures in patients with Parkinson's disease: two nationwide studies. *Osteoporosis International*. 2015 Jun;26(6):1723–32.
 45. Chen Y-Y, Cheng P-Y, Wu S-L, Lai C-H. Parkinson's disease and risk of hip fracture: An 8-year follow-up study in Taiwan. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012 Jun;18(5):506–9.
 46. Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, Fink HA, Cummings SR, Nevitt MC, et al. Long-Term Prediction of Incident Hip Fracture Risk in Elderly White Women: Study of Osteoporotic Fractures: LONG-TERM PREDICTION OF HIP FRACTURE RISK. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004 Sep;52(9):1479–86.
 47. Coomber R, Alshameeri Z, Masia AF, Mela F, Parker MJ. Hip fractures and Parkinson's disease: A case series. *Injury*. 2017; 48:2730-5.
 48. Kilci O, Un C, Sacan O, Gamli M, Baskan S, Baydar M, et al. Postoperative Mortality after Hip Fracture Surgery: A 3 Years Follow Up. *PloS One*. 2016;11(10): e0162097.

-
49. Henderson EJ, Lyell V, Bhimjiyani A, Amin J, Kobylecki C, Gregson CL. Management of fracture risk in Parkinson's: A revised algorithm and focused review of treatments. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019; 64:181-7.
 50. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356: 1809-22.
 51. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357: 1799-809.

5 Decision on submission to Revue Neurologique

De : em.neurol.0.6cf540.b1be7675@editorialmanager.com [<mailto:em.neurol.0.6cf540.b1be7675@editorialmanager.com>] De la part de Revue Neurologique
Envoyé : jeudi 30 juillet 2020 10:42
À : BREUIL VERONIQUE CHU Nice
Objet : Decision on submission to Revue Neurologique

Manuscript Number: NEUROL-D-20-00192R1

High risk of osteoporotic fracture in Parkinson's disease: meta-analysis, pathophysiology and management

Dear Mrs - Pr Breuil,

Thank you for submitting your manuscript to Revue Neurologique.

I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication.

My comments, and any reviewer comments, are below.

Your accepted manuscript will now be transferred to our production department. We will create a proof which you will be asked to check, and you will also be asked to complete a number of online forms required for publication. If we need additional information from you during the production process, we will contact you directly.

We appreciate you submitting your manuscript to Revue Neurologique and hope you will consider us again for future submissions.

Kind regards,
JEAN PHILIPPE AZULAY
Editor-in-Chief

Revue Neurologique

Editor and Reviewer comments:

Reviewer #1: Thank you for this nice work! It is important to have this risk of fracture in mind especially for neurologists taking care of advanced PD patients.

6 Serment d'hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.