



SOMMAIRE

1. Mise au point : **Hormone de croissance et os**

- 1.1. Les **effets osseux** de l'hormone de croissance
- 1.2. Traitement par hormone de croissance recombinante dans l'**arthrite chronique juvénile**

2. **Pertes de poids et os**

- 2.1. La **perte de poids** augmente le risque de **fracture du col** du fémur
- 2.2. métabolisme osseux après **gastroplastie**

3. **Actualités thérapeutiques : l'étude SOTI (ranélate de strontium)**

4.. le **THS**, encore au coeur de l'actualité

Rédaction : J. CHATELAIN, G. WERYHA & B. SUTTER

1.1. Hormone de croissance et os

1. Les effets osseux de l'hormone de croissance (J. CHATELAIN, NANCY)

Les effets osseux de l'hormone de croissance ont été étudiés tout au long des essais cliniques de la GH chez les enfants et des adultes déficitaires. Les actions sur les marqueurs biochimiques du remodelage osseux sont largement démontrées. Les effets antifracturaires sont hypothétiques et basés sur des arguments épidémiologiques. L'impact de la GH sur la densité minérale osseuse est positif mais modéré et pourrait être expliqué par des biais méthodologiques

En 1997, Boot et collaborateurs [1] ont étudié l'évolution de la masse osseuse pendant 24 mois chez 40 enfants déficitaires âgés en moyenne de huit ans. L'augmentation de la masse grasse et la diminution de la masse maigre s'accompagnent d'une évolution biphasique de la masse osseuse. Le contenu minéral osseux tend à diminuer pendant les premiers mois de traitement et augmente ensuite jusqu'à 24 mois. La compensation se fait tant en valeur absolue, qu'en valeur compensée pour l'âge et la taille osseuse.

Chez l'adulte déficitaire en GH, les doses substitutives de GH sont nettement plus faibles que chez l'enfant. Les effets osseux de la GH sont plus difficiles à mettre en évidence. Le travail de Götherström, publié en 1998 [2], a suivi 118 adultes déficitaires âgés de 22 à 78 ans pendant une durée de cinq ans. La dose de GH a été progressivement diminuée en veillant à maintenir les taux sériques d'IGF-1 dans les limites de la normale. La densité minérale osseuse augmente significativement au niveau du col du fémur et de la colonne lombaire pendant les cinq années de traitement. La diminution de la masse grasse est plus importante chez les hommes que chez les femmes et les profils de variation de la densité minérale osseuse sont différents entre les deux sexes. Chez la femme, la densité minérale osseuse diminue de manière non significative après six mois de traitement puis remonte pour atteindre un gain significatif de 3 % de DMO au niveau lombaire. Chez l'homme le gain de DMO est proche de 7 % entre L1 et L4. Ces augmentations laissent augurer un effet antifracturaire.

L'important travail de Bex et collaborateurs [3], a suivi 59 hommes et 41 femmes âgés de 25 à 65 ans pendant 24 mois. Aucune augmentation significative de la densité minérale osseuse n'a été constatée chez les femmes. Chez les hommes, les variations de DMO étaient significatives +6,8 % au niveau lombaire, +3,5

% au niveau du col fémoral total, -2,6 % au niveau du radius ultradistal.

Davidson et collaborateurs ont compilé les résultats publiés dans la littérature scientifique sur les effets osseux de la GH [3]. Les auteurs ont repris les résultats de 18 essais cliniques regroupant 700 patients. Les durées de suivi varient entre 12 semaines et 24 mois. Curieusement, on n'y retrouve pas la publication de Götherström [2]. Cette méta-analyse est méthodologiquement correcte. Elle montre le poids statistique de l'étude de Bex [3] dans l'interprétation des résultats. Elle trouve une augmentation significative de la densité minérale osseuse lombaire après six mois et après 18 mois de traitement par GH. Malheureusement, les auteurs n'ont pas du tout tenu compte des différences majeures observées entre les deux sexes. Cette interprétation limitée gomme les résultats positifs chez les hommes et l'absence de résultats chez les femmes. Cette méta-analyse montre, s'il était nécessaire, qu'il vaut mieux lire les articles et prendre connaissance du sujet avant de mouliner des chiffres.

Le bénéfice prépondérant du traitement par GH pour l'os de l'homme déficitaire peut être lié à différents facteurs. Plusieurs travaux montrent que l'hormone de croissance contribue puissamment à l'efficacité d'autres traitements à visée osseuse, tels que les bisphosphonates.

[1] Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM. *Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2423-8 [résumé][fac-simile]

[2] Götherstrom G, Svensson J, Koranyi J, Alpsten M, Bosaeus I, Bengtsson B, Johannsson G. *A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4657-65 [résumé]

[3] Bex M, Abs R, Maiter D, Beckers A, Lamberigts G, Bouillon R. *The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. J Bone Miner Res* 2002;17(6):1081-94 [résumé]

[4] Davidson P, Milne R, Chase D, Cooper C. *Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol* 2004;60(1):92-8 [résumé]

1.2. Traitement par hormone de croissance dans l'arthrite chronique juvénile (ACJ)

13 enfants atteints d'ACJ ont bénéficié durant trois ans d'une injection hebdomadaire de GH recombinante (0.46 mg/kg), avec surveillance de la composition corporelle en DXA et de la tolérance glucidique. Les résultats sont intéressants, bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude contrôlée, puisqu'on observe à la fois une augmentation de la vitesse de croissance osseuse, de la masse maigre et du BMD lombaire. Le retard de croissance reste important, avec des variations individuelles marquées. Une intolérance glucidique est apparue chez 6 patients, mais sans augmentation significative de l'hémoglobine glyquée ni diabète (complication sans doute liée à la fois à la corticothérapie et au traitement).

Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, Ruiz JC, Czernichow P. *Effects on growth and body composition of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy. J Rheumatol.* 2003;30:2492-9 (résumé)

2. Pertes de poids et os

2.1. La perte de poids augmente le risque de fracture du col du fémur chez les femmes âgées

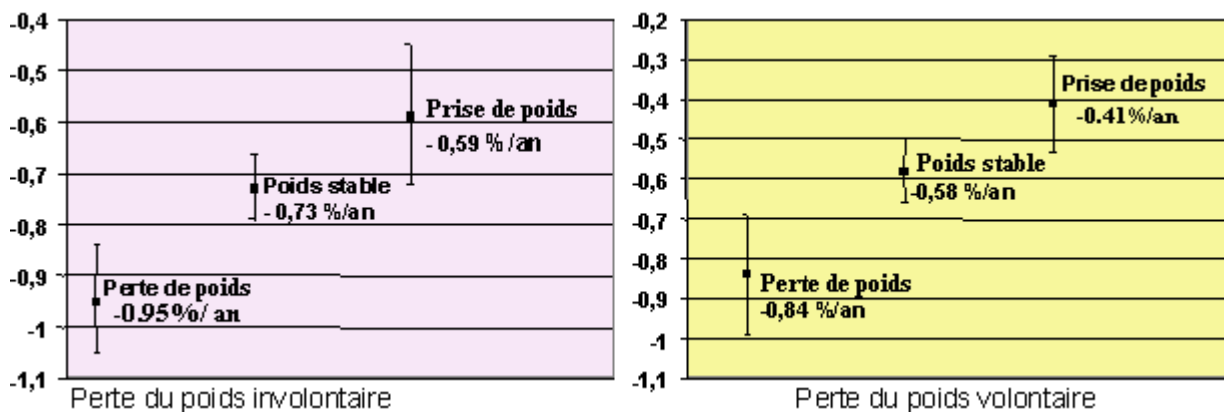
La densité minérale osseuse et le poids sont fortement corrélés, particulièrement dans les sites de contraintes mécaniques tels que la colonne lombaire et le col du fémur. La Rancho Bernardo Study a démontré, dès 1993, après ajustement des divers acteurs de confusion, que le poids est le meilleur prédicteur de la densité minérale osseuse [1].

Au cours de l'étude Framingham, le suivi pendant quatre ans d'une population d'hommes et de femmes âgés de 74 ans en moyenne à l'entrée dans l'étude, a permis de détailler les facteurs qui déterminent la perte de masse osseuse. Un faible poids et la perte de poids sont corrélés à la perte de masse osseuse, plus que de faibles apports alimentaires en calcium ou des taux plasmatiques bas [2].

La perte de poids provoque la perte de masse osseuse :

Les effets d'un régime alimentaire volontaire n'ont pas été documentés jusqu'au travail de Ensrud [3]. Une

cohorte de 6785 femmes âgées de 65 ans et plus a été suivie pendant quatre ans. Les patientes ont été stratifiées en fonction de leur évolution pondérale : prise de poids ($\geq 5\%$), poids stable (entre -5% + 5%), perte de poids ($\leq -5\%$). Les variations de la densité minérale osseuse sont résumées dans le graphique ci-dessous. La perte de poids s'accompagne d'une perte osseuse significativement plus importante qu'en cas de maintien ou de gain de poids. Mais il n'y a pas de différence entre le groupe de patientes qui perdent du poids volontairement et le groupe dont la perte de poids est involontaire : $-0,84\%$ / an [IC95%= $-0,99$ à $-0,69$] versus $-0,95\%$ /an [IC95%= $-1,06$ à $-0,85$].



La perte de poids augmente le risque de fracture du col du fémur :

Dans la même étude [3], les auteurs ont comparé le risque relatif de fracture du col du fémur entre le groupe dont le poids est resté stable (RR=1,00) et celui des sous-groupes de patientes qui ont perdu du poids volontairement ou involontairement. Le risque de fracture du col du fémur est systématiquement augmenté chez toutes les femmes qui ont perdu du poids. Le risque relatif de fracture du col du fémur est augmenté chez toutes les patientes qui perdent du poids. La surcharge pondérale initiale ne les protège pas. Il n'y a pas de différence entre la perte de poids volontaire et la perte involontaire. Les commentaires des études précédentes penchent en faveur du rôle de l'altération de l'état général et d'une pathologie associée qui auraient pu expliquer l'amaigrissement et l'augmentation du risque fracturaire.

	Perte de poids involontaire	Perte de poids volontaire
BMI < 25,9 kg/m ²	1,47 (1,11-1,94)	2,00 (0,83-4,80)
BMI \geq 25,9 kg/m ²	2,45 (1,49-4,04)	2,48 (1,33-4,62)

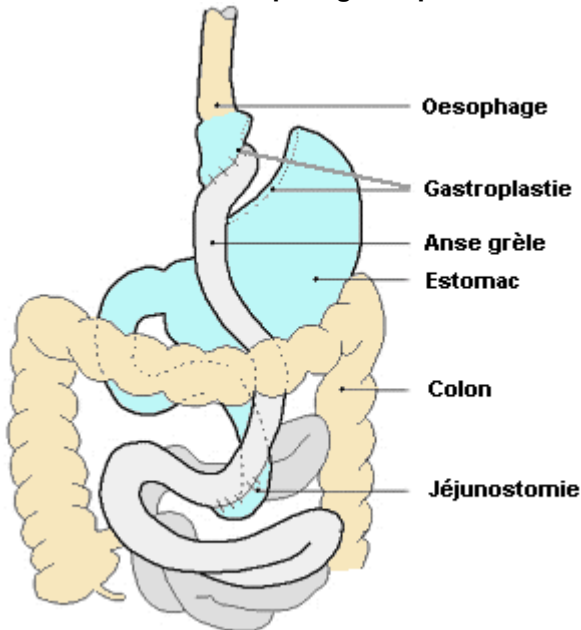
Risque relatif de fracture du col du fémur (BMI = indice de masse corporelle)

Conclusion :

La perte de poids chez la femme âgée est un facteur de risque indépendant de fracture du col du fémur. Il paraît important d'accompagner la réduction pondérale d'une activité physique adaptée et, si nécessaire, d'une rééducation proprioceptive afin d'éviter l'amyotrophie et la dégradation des capacités motrices.

[1] Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1993;138(3):160-9 [résumé]
 [2] Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15(4):710-20 [résumé]
 [3] Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL, Cauley JA, Bowman PJ, Cummings SR; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Intentional and unintentional weight loss increase bone loss and hip fracture risk in older women. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(12):1740-7 [résumé]

2.2. Masse osseuse après gastroplastie



Le "Roux-en-Y bypass surgery" est proposée outre atlantique pour le traitement d'obésité morbide (BMI >40kg/m²). Cette intervention associe réduction du volume de l'estomac (15-20 ml !) et court circuit gastrique par une anse intestinale montée (cf. figure). L'étude de Coates (Pittsburg) a évalué les conséquences osseuses de cette chirurgie:

- chez 25 patients opérés depuis plus de 6 mois, comparés à une population de référence, on constate une augmentation des téléopéptides urinaires, et à moindre degré de l'ostéocalcine (pas de différence pour les phosphatases alcalines osseuses)
- chez 15 patients suivis prospectivement durant 9 mois (perte de poids en moyenne 37 ± 9 kg): le BMD (DXA) diminue significativement: rachis - 3.3 %, hanche -5.5 % (col) & -7.8 % (total), corps entier -3.0%

Ces effets apparus malgré l'optimisation de l'apport vitamino-calcique sont vraisemblablement en relation avec les conséquences métaboliques bien documentées de cette intervention. Notons pour le BMD qu'il est difficile d'affirmer l'exactitude des mesures densitométriques dans ces conditions d'excès pondéral majeur, où l'intervention est également susceptible de provoquer une hétérogénéité de la composition des parties molles abdominales.

Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1061-5 [[résumé](#)]

3. Actualités thérapeutiques : Ranélate de Strontium

Nous avons déjà abordé dans la lettre N°6 les premiers résultats cliniques du ranélate de strontium. L'**étude pivot concernant la fracture vertébrale** vient de paraître dans le NEJM. Voici les points essentiels de cette étude intitulée **SOTI** (pour *Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*)

Population étudiée & traitement

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée en double aveugle, multicentrique (72 centres, Europe et Australie), concernant des femmes de plus de 50 ans, ménopausées depuis 5 ans au moins, ayant au moins un tassement vertébral pauci-traumatique et un BMD lombaire ≤ 840mg/cm² (Hologic). Les patientes reçoivent durant 3 ans soit 2g/j de ranélate de strontium, soit un placebo, avec un apport vitamino-calcique adéquat. 1640 patientes ont été incluses, 826 ranélate de strontium, 814 placebo. Ces critères d'inclusion stricts expliquent que les patientes soient âgées de 69 ans et ménopausées depuis plus de 21 ans, avec une DMO lombaire basse (725mg/cm², Tscore -3.5), et surtout une incidence de nouvelles fractures vertébrales élevées (12.2% à un an, 32.8% à trois ans dans le groupe placebo).

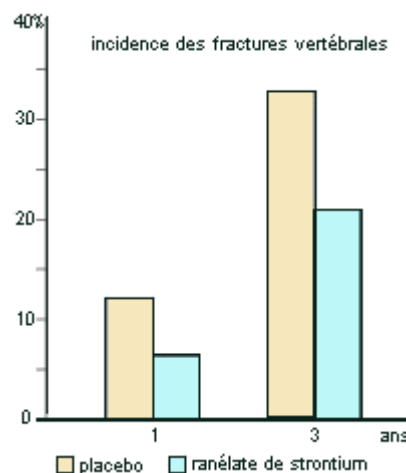
Critères d'évaluation et statistiques

Le critère principal de l'étude est l'incidence des fractures vertébrales, avec radiographies du rachis dorso-lombaire de profil (3 incidences) à T0 puis tous les ans (4 séries de radiographies). Avec une petite entorse à l'analyse en intention de traiter (les patientes n'ayant aucun suivi radiologique ont été écartées, ce qui

représente 12.1%). 1260 patientes soit 76.8% ont terminé les 3 ans d'étude, (628 strontium, 632 placebo). Les critères secondaires sont densitométriques, biologiques, et bien sûr tolérance.

Résultats : dans le groupe traité :

- l'incidence de nouveaux tassements vertébraux (cf. figure) diminue de 49% dès la première année (RR 0.51, IC 0.36 - 0.74, $p < 0.001$). A trois ans, la diminution est de 41% (RR 0.59, IC 0.48 - 0.73, $p < 0.001$) ;
- la densité osseuse augmente progressivement sans plateau (à trois ans, +12.7% s au rachis, +8.6% au fémur total, soit en corrigé +8.1%) ;
- les marqueurs du remodelage ont une évolution pluri-phasique, avec par rapport au groupe contrôle diminution des télopeptides et augmentation des phosphatases alcalines osseuses (action antiostéoclastique et de stimulation de l'ostéof ormation) ;
- les effets secondaires sont peu sévères, essentiellement digestifs (disparaissant après 3 mois de traitement), et augmentation asymptomatique des créatine kinases.



En résumé, le ranélate de strontium à la dose de 2g/j fait désormais partie du club fermé des traitements de la fragilité osseuse réduisant le risque de tassements vertébraux dès la première année de traitement. A lire également : le ranélate de Strontium, par Ch. ROUX (pages GRIO de la lettre du RHUMATOLOGUE, accessibles en fac-simile sur le site du GRIO).

Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel E-M, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster J-Y. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2004; 350:459-468 [résumé]

5. THS actualités

Le THS suscite encore de nombreuses publications. Citons :

Incidence du **cancer du colon et THS** : cette publication reprend les données de la WHI : l'incidence de cancer du colon est moindre dans le groupe sous oestrogènes (réduction de 44%; IC 19--62%), mais ces cancers sont découverts à des stades plus avancés (atteinte ganglionnaire, métastases), ceci d'interprétation délicate. *Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004;350(10):991-1004 [résumé]*

Pas d'effet protecteur du THS sur la **pathologie artérielle périphérique**. *Hsia J, Criqui MH, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and the risk of peripheral arterial disease: the Women's Health Initiative. Circulation. 2004 Feb 10;109(5):620-6 [résumé]*

Arrêt du **bras oestrogènes seuls de l'étude WHI** : le traitement n'a pas d'effet protecteur cardiaque, et le risque d'AVC augmente. *Oestrogen only arm of women's health initiative trial is stopped. JH Tanne. BMJ, & Estrogen Trial Halted. Hampton T. JAMA 2004;291 1434*

La prescription des **antibiotiques** est associée à un risque accru de cancer du sein. Ces données ne sont pas aisées à interpréter. Cet article aborde également les effets des oestrogènes..

Velicer CM, Heckbert SR, Lampe JW, Potter JD, Robertson CA, Taplin SH. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. JAMA. 2004;291(7):827-35 [résumé]

L'étude **HABITS**, concernant la prescription d'oestrogènes après cancer du sein, a été interrompue du fait d'un risque accru de récurrence homo ou controlatérale

Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. Lancet. 2004;363(9407):453-5 [résumé]

