

SOMMAIRE

1. RANK ligand

2. extraits de sojas après la ménopause : l'étude d'Utrecht

3. Faut-il proposer un bisphosphonate après arthroplastie de genou ou de hanche

N° préparé par G WERYHA & B SUTTER

1. dosages de RANK ligand et fractures

Le système RANK/RANK Ligand/ostéoprotégérine est l'une des clefs du couplage de l'activité ostéoblastique et ostéoclastique :

- RANK signifie *receptor activator of nuclear factor kappa-B*. Ce récepteur est présent sur la membrane cellulaire des ostéoclastes et de leurs précurseurs.
- Son ligand, le RANK-L, fait partie de la famille des TNFalpha. Il est exprimé en particulier par les ostéoblastes (OB)
- La liaison RANK/RANK-Ligand provoque prolifération, différenciation et fusion des pré-ostéoclastes
- L'ostéoprotégérine (OPG) est un facteur soluble de découverte récente (1997) sécrété par les ostéoblastes : il s'agit d'un récepteur soluble en se fixant sur RANK_L et empêchant l'interaction OB-OC

La fraction soluble du RANKL est dosable (Biomedica) et permet d'évaluer "à la source" la stimulation OC. Le but de l'étude de G. Shett a été de vérifier s'il s'agit en pratique d'un prédicteur du risque de fracture.

La population étudiée est celle de Bruneck (Brunico en italien), située dans les Dolomites italiennes mais germanophone. L'intérêt d'une équipe autrichienne pour cette ville est lié à l'extrême sédentarité de la population, autorisant un suivi épidémiologique exceptionnel. La cohorte incluse en 1990 : 500 femmes et 500 hommes de 40 à 80 ans. En 1995, on a recueilli des données concernant 826 sujets, en 2000 700. L'incidence de fractures traumatiques a été soigneusement colligée. Les dosages de RANK-L solubles ont été réalisés sur les sérums congelés prélevés en 1990, 1995, et 2000. La masse osseuse a été mesurée en 2000 par ultra-sons.



Au total, 8087 patients-années, 31 fractures non traumatiques, et 115 fractures traumatiques.

Les résultats sont détaillés dans le tableau ci-dessous : l'incidence des fractures non traumatiques variait de 0,7 pour 1 000 patients-années pour le tertile supérieur de concentration en RANKL à 8,1 pour 1 000 dans le tertile inférieur (pas de différence pour les fractures traumatiques), les groupes étant par ailleurs comparables (âge, sexe, BMI, niveau socio-économique). Les femmes de plus de 60 ans avec un taux bas de RANK-L ont un risque de fracture à 5 ans évalué à 7%. RANK-L est indépendant de la masse osseuse mais plus bas en cas de diabète, tabac et/ou alcool.

RANK-L	Bas (0.10 - 0.80)	Moyen (0.85 - 1.25)	Haut (1.30 - 16.95)
nb patients années	2726	2545	2816
incidence fractures	8.1	2.8	0.7
incidence ajustée	10 2.3 - 43.1	3.9 0.8 - 19	1

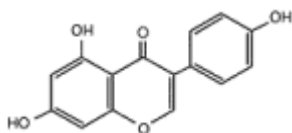
Ces résultats sont intéressants, l'étude est rigoureuse. Mais les conclusions doivent être retenues avec beaucoup de prudence, d'autant que les trois groupes ont des valeurs comparables de crosslaps, et mesures ultrasoniques au calcaneum. Voire en particulier l'intervalle de confiance très large.

Bell NH. RANK ligand and the regulation of skeletal remodeling. *J. Clin. Invest.* 2003; 111(8): 1120 - 1122. [\[article in extenso\]](#)

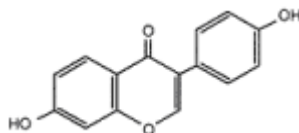
Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest.* 2003;111(8):1221-30 [\[résumé\]](#)[\[article in extenso\]](#)

Schett G, Kiechl S, Redlich K, et al. Soluble RANKL and Risk of Nontraumatic Fracture. *JAMA* 2004;291 1108-1113 [\[résumé\]](#)

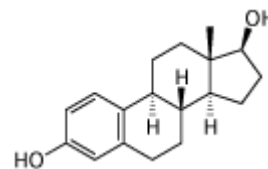
2. Isoflavones après la ménopause : les résultats de l'étude d'Utrecht



génistéine



diazéine



17 bêta oestradiol

Les phytoestrogènes, en particulier isoflavones (génistéine et diazéine) se fixent sur les récepteurs oestrogéniques et ont après la ménopause une action potentiellement agoniste. Le but de cette étude a été d'évaluer leur action sur la fonction cognitive, l'os, les lipides, chez les femmes ménopausées. 202 femmes de 60 à 75 ans (66.5 ans en moyenne) sans THS ou contre-indications à celui-ci ont été incluses. L'étude contrôlée randomisée a duré 1 an. Le traitement comprenait 52mg de génistéine et 41 mg de diaidzéine par jour. L'analyse statistique en ITT modifiée a concerné les femmes ayant au moins deux évaluations soit 175 patientes, et a été complétée par une analyse en per-protocole (153 patientes). Les deux groupes sont statistiquement comparables à l'inclusion. A noter toutefois un peu plus d'hypertendus dans le groupe placebo - 27.6 % contre 14.8 % - et un tabagisme plus fréquent dans le groupe phytoestrogènes, 15.9 % contre 8%. Les résultats :

- Effets secondaires comparables dans les deux groupes : ¼ d'abandon du traitement, après deux mois ½ en moyenne, essentiellement du fait d'un dégoût vis à vis du complément alimentaire (36,5 g de poudre, miscible aux aliments).
- Pas d'effet sur la fonction cognitive (*Rey Auditory Verbal Learning Test* et 15 autres items)
- Pas d'effet sur l'os (BMD rachis, fémur, phosphatases alcalines osseuses), même en multipliant les modalités d'analyse (vertèbre par vertèbre, stratifications selon la durée de la privation œstrogénique...).
- A noter l'absence de fléchissement de la densité osseuse dans le groupe placebo
- Pas de modifications du cholestérol (total, LDL, HDL), des triglycérides et lipoprotéines

En somme, malgré la multiplicité des évaluations, cette étude ne dépiste aucun effet des isoflavones. Les limites de cette étude sont liées à la population étudiée :

- Niveau socioculturel élevé (les patientes ont été contactées par mail), très motivées (10% de volontaires, ce qui pourrait expliquer l'absence de déclin de la densité osseuse et des fonctions

- cognitives dans le groupe placebo
- Délai élevé par rapport à la ménopause (18 ans en moyenne)
- Déséquilibre tabac HTA entre les deux groupes, sans doute lié au faible effectif

Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292(1):65-74 [résumé]

3. Faut-il proposer un bisphosphonate après arthroplastie de genou ou hanche ?

Après arthroplastie de hanche ou genou, l'os près des implants se modifie, résultats en particulier du geste chirurgical, des modalités de scellement, du remodelage adaptatif aux nouvelles contraintes mécaniques (en + ou en -), Ces modifications sont précoces et parfois très marquées, et peuvent être aisément mesurées en densitométrie ; elles s'accompagnent de modification des marqueurs du remodelage (Wilkinson, Yamaguchi).

Préserver l'os autour des prothèses permet de réduire le risque de complications et de garder un potentiel de fixation osseuse optimal en cas de ré-intervention. C'est là le rationnel de l'utilisation de bisphosphonates après chirurgie de remplacement articulaire.

L'étude de **Wang** (Taiwan) concerne un modèle PTG cimentée. 46 patientes reçoivent durant les 6 mois post-opératoire un placebo ou 10mg d'alendronate/j. Elles sont suivies 1 an. Les résultats (tableau ci-contre) sont spectaculaires. Toutefois cette étude - pour prestigieuse que soit la revue - est très critiquable. En effet, la randomisation est fantaisiste, la précision des mesures densitométriques (genou face et profil) n'est pas évaluée (cf

		alendronate	placebo	stat
Fémur	6 mois	+ 10.0 %	- 13.8%	< 0.001
	12 mois	+ 1.9 %	- 7.8 %	< 0.01
Tibia	6 mois	+ 9.4 %	- 6.5 %	< 0.01
	12 mois	+ 5.4 %	- 3.6 %	NS

intervalle de confiance très large), la référence n'est pas préopératoire, on choisit à la fois des tests paramétrique et non paramétrique (sans envisager l'inflation du risque alpha)... Par ailleurs, les patientes sont en hypocalcémie dans les deux groupes en pré-opératoire (82.3mg/l), ce qui explique sans doute la diminution des déoxyypyridinolines urinaires durant l'étude : -50.5% sous alendronate, -36.4% sous placebo... Enfin, les modifications d'axe inhérentes à ce type de chirurgie, dont les conséquences densitométriques sont bien documentées (Hulet) ne sont pas prises en compte. Les modifications les plus marquées concernent d'ailleurs la métaphyse tibiale interne.

L'étude de A. **Nehme** (Toulouse) est plus convaincante : elle concerne 38 patientes, recrutées en une année, âge moyen 62.9 ans, ménopausées depuis 5.3 ans. Un seul type de prothèse de hanche, cimentée, 3 chirurgien, puis soit placebo, soit 10mg/l d'alendronate durant 2 ans, avec suivi DXA à J4, puis à M3, M6, M12, et M24. L'alendronate n'inhibe pas la perte osseuse précoce, mais à 2 ans, le BMD est nettement supérieur dans le groupe traité. A noter toutefois quelques points méthodologiques discutables (par exemple calcul de la moyenne des densités en lieu et place de la densité moyenne...)

L'étude de J **Clowacki** (Boston) vise à évaluer le déficit en vitamine D chez les patients devant subir une arthroplastie de hanche. 68 patientes ont été évaluées. 15 d'entre elles ont une carence en vit. D. Ceci indépendamment de l'existence ou non d'une ostéoporose. D'autre part, 25% des femmes devant être opérées ont une ostéoporose (c'est à dire un T score < 2.5 en un site au moins, rachis ou hanche) : ces

patientes sont plus âgées, de corpulence moindre, mais ont un apport calcique, un taux de vit.D et de PTH comparables. En revanche, les marqueurs du remodelage (N t lopeptides urinaires, ostéocalcine) sont sensiblement augmentés. Pour mémoire, on note quelques problèmes méthodologiques ( tude non prospective, expression de la densité osseuse en Z-score, utilisation du trochanter et non du fémur total...). Que retenir en pratique ?

- il faut dépister l'ostéoporose chez les patient(e)s à risque avant l'intervention ;
- il ne faut pas hésiter à traiter par bisphosphonate un sujet ostéoporotique, en particulier lors d'une arthroplastie de hanche ou genou ;
- en revanche, les données actuelles ne permettent pas de proposer les bisphosphonates systématiquement lors de la mise en place de prothèse totale de hanche ou genou. Des travaux complémentaires devront préciser quand débuter le traitement : avant la chirurgie ?   quelle dose ? durant combien de temps ? et pour quel bénéfice à long terme.

Références :

- Hulet C, Sabatier JP, Schiltz D et al.** Distribution de la densité minérale osseuse du tibia proximal chez des sujets arthrosiques et normaux. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2001;87:50-60
- Nehme A, Maalouf G, Tricoire JL, et al.** Action de l'Alendronate sur l'état osseux péri-prothétique après prothèse totale de hanche cimentée. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2003;89(7):593-8
- Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Hsu CC, Huang CC, Chen HS.** The effect of alendronate on bone mineral density in the distal part of the femur and proximal part of the tibia after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 ;85-A(11):2121-6 [[résumé](#)]
- Wilkinson JM, Hamer AJ, Rogers A, Stockley I, Eastell R.** Related Articles, Links Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in aseptic loosening after total hip arthroplasty. *J Orthop Res.* 2003 Jul;21(4):691-6 [[résumé](#)]
- Yamaguchi K, Masuhara K, Yamasaki S, Nakai T, Fuji T.** Related Articles, Links Predictive value of a preoperative biochemical bone marker in relation to bone remodeling after cementless total hip arthroplasty. *J Clin Densitom.* 2003;6(3):259-65 [[résumé](#)]