



**N° Spécial 26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research Seattle 1er - 5 octobre 2004 N° préparé par P. DARGENT-MOLINA, G WERYHA & B SUTTER**

**ASBMR Seattle 1er - 5 octobre 2004** Il est délicat d'être exhaustif eu égard au nombre de communications orales et affichées. Le choix partial correspond aux pôles d'intérêt plutôt cliniques et thérapeutiques de la lettre du GRIO. Les résumés sont accessibles in extenso avec un moteur de recherche par sujet sur le site de la SBMR (cliquez ici). Ci dessous quelques instantanés. **1. Histoire d'os, histoire d'hommes ... " MrOS "** (Osteoporotic Fracture in Men Study) est le nom de l'étude américaine sur l'ostéoporose chez l'homme débutée à l'instigation du NIH (*National Institute of Health*). La cohorte MrOS comprend un peu plus de 5 500 hommes âgés de 65 ans et plus (moyenne 74 ans), qui ont été recrutés dans 6 centres cliniques aux Etats-Unis. L'examen initial très complet comprenait notamment des mesures anthropométriques, des tests fonctionnels neuromusculaires, et différentes investigations osseuses, en particulier des mesures de la DMO au niveau du fémur et du rachis par DXA (Hologic QDR 4500W), et du calcaneum par ultrasons (Sahara). Les premiers résultats à 2 ans et demi ont été présentés. Au cours du suivi (taux de participation > 98%), 181 fractures non-vertébrales, dont 30 fractures de l'extrémité supérieure du fémur (ESF), ont été enregistrées et validées (par examen du compte-rendu radiographique ou de la radiographie elle-même). Rapportés au nombre total de personnes-années de suivi, ces chiffres correspondent à un taux d'incidence de fractures de 12.8 pour 1000 personnes-années. **a. Les mesures de la DMO** au niveau du fémur et du rachis sont prédictives du risque de fracture : toutes les mesures de la DMO (col, hanche totale, rachis) sont significativement associées au risque de fracture : une diminution de la DMO d'un écart-type (par rapport à la moyenne pour l'âge) multiplie le risque de fracture (toutes localisations confondues) par 1.7 environ. Comme chez la femme, la mesure au niveau de la hanche totale est toutefois plus prédictive du risque de fracture de l'ESF que les autres mesures.

Site de mesure	Fracture de l'ESF	Fracture non-vertébrale
Hanche totale	3.6 (2.5 - 5.2)	1.8 (1.5 - 2.1)
Rachis lombaire	1.8 (1.2 - 2.9)	1.7 (1.4 - 2.0)

Risque Relatif ajusté sur l'âge pour une diminution d'un écart-type de la DMO (IC 95%):

*Cawton PM, Cummings SR, Chan BKS et al. (1009) Hip and Spine BMD and Prediction of Hip and Other Fractures in Men. First Results from the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study.*

**b. Les mesures ultrasonores** sont aussi prédictives que la DMO : les paramètres ultrasonores (BUA, SOS, QUI) sont tous prédictifs du risque de fracture, leur valeur prédictive est à peu près aussi bonne que celle de la DMO mesurée en DXA. Une diminution d'un écart-type du BUA, par exemple, multiplie le risque de

fracture par 1.7 (IC à 95% : 1.4 - 2.0) et le risque de fracture de l'ESF par 2 (1.3 - 3.5).

*Bauer DC, Cauley JA, Ensrud KE et al (1023) Quantitative Ultrasound Predicts Hip and Non-spine Fracture in Men: the MrOS Study*

**c. Les taux de testostérone et d'estradiol libres** sont associés au risque de fracture : les taux sanguins de stéroïdes totaux à l'entrée dans la cohorte ont été mesurés sur un sous-groupe de 2618 hommes (sélectionnés par tirage au sort). Le taux d'estradiol libre est positivement associé à la DMO mesurée au niveau de la hanche totale, tandis que le taux de testostérone n'est pas associé à la DMO. Cependant, chacun des 2 stéroïdes est inversement associé au risque de fracture (analyses ajustées par rapport à l'âge) (Risque Relatif pour -1 écart-type 1.4 ; IC 1.0 - 1.8 pour l'estradiol ; RR 1.4 ; IC 1.1 - 1.7 pour la testostérone). La prise en compte du niveau de DMO atténue l'association avec l'estradiol (RR 1.1 ; CI 0.8 - 1.5), mais ne change pas celle avec la testostérone (RR 1.3 ; 1.0 - 1.6). L'association entre testostérone libre et risque de fracture reste significative après ajustement sur l'IMC et les antécédents de chute (RR 1.3 ; 1.0 - 1.6). En résumé, des niveaux bas de testostérone et d'estradiol libres sont tous deux associés à un risque augmenté de fracture. L'association avec l'estradiol semble passer en grande partie par la DMO. Par contre, la testostérone n'est pas associée à la DMO, et son association avec le risque de fracture découle apparemment d'autres mécanismes. Ces résultats suggèrent que les traitements basés sur l'action des stéroïdes sexuels pourraient être efficaces vis à vis de la prévention des fractures chez l'homme âgé.

*Orwoll ES, Lambert L, Marshall L et al. (1019) A Tale of Two Steroids: Testosterone and Estradiol are Related to Incident Fracture Risk in Older Men*

#### **coché également : Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) et ostéoporose**

La testostérone, l'estradiol et la SHBG ont été dosés chez 341 hommes ostéoporotiques ( 57.1 ans, T-score < -2) versus 50 contrôles : la SHBG est plus élevée (38.8 vs 24.4 nmol/l, p < 0.001), et son taux est prédictif à la fois du BMD fémoral et des fractures vertébrales; les taux d'estradiol et de testostérone biodisponibles sont plus bas.

*Legrand E, Couchouron T, Insalaco P et al. (Angers) Sex Hormone Binding Globulin in Primary and Secondary Osteoporosis in Men*

## **2. Du côté des enfants (session " Bone Acquisition and Pediatric Bone Disease ")**

### **a. Alendronate et Ostéogénèse Imparfaite (OI)**

L'efficacité du pamidronate dans l'ostéogénèse imparfaite (OI) est bien établie (Glorieux 1999), mais cette méthode impose des perfusions trimestrielles trois jours de suite. L'olpadronate per os (Sakkers, 2004) donne des résultats intéressants mais le médicament n'est pas disponible. On attendait donc avec impatience les résultats de l'alendronate. Cette étude, débutée dès 1999, multicentrique (16 Shriners Hospitals), a inclus 139 enfants atteints d'OI de type I (moins de 3 fractures), III ou IV. Le groupe placebo a été volontairement limité (30 enfants). La dose d'alendronate est d'un cp de 5mg/j, ou 10mg/j si > 40kg. Le critère principale était la DXA. Le bilan à deux ans :

- Le médicament est bien toléré. Pas d'anomalie de minéralisation en histomorphométrie.
- Les marqueurs de l'activité ostéoclastiques diminuent significativement ; le BMD lombaire augmente de 53% (+ 16% dans le groupe placebo), le Z score passe de -4.6 à -3.3 (-4.6 à -4.5)
- Le taux de fractures, les indices fonctionnels, les douleurs osseuses ne se modifient pas de façon significative

Ces résultats a priori encourageants n'ont toutefois pas répondu aux espérances des investigateurs (fractures, indices fonctionnels). Quelques hypothèses pour expliquer ces résultats pas aussi positifs qu'escomptés : dose insuffisante eu égard au niveau de remodelage de l'enfant? Problèmes de compliance liés aux modalités de prise journalière? Pour mémoire, l'absorption digestive de l'alendronate chez l'enfant est comparable à celle de l'adulte (Ward, SBMR 2002).

*Glorieux FH, Rauch F, Ward L et al. (1043) Alendronate in the Treatment of Pediatric Osteogenesis Imperfecta Glorieux*

*Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med. 1998;339(14):947-52 [résumé]*  
*Sakkers R, Kok D, Engelbert R et al. Skeletal effects and functional outcome with*

*olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. Lancet. 2004;363:1427-31 [résumé]*

*Ward LM, Denker AE, Porras AG. et al The Pharmacokinetics and Short-Term Safety of Alendronate in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta (OI) Type I b. Les os des jeunes filles obèses sont-ils adaptés aux contraintes mécaniques ?*

Il est établi que l'obésité accroît le risque de fracture chez l'enfant. D'autre part, la densité osseuse augmente avec le poids. Ces éléments apparaissent contradictoires. T. Lloyd a suivi 74 jeunes filles (17 ans) durant 6 ans en DXA, mesurant à la fois le BMD et les indices biomécaniques du col fémoral (épaisseur corticale en particulier), ainsi que la composition corporelle. Le poids est resté stable chez 50 adolescentes et a augmenté chez 24 d'entre elles. Dans ce groupe, le BMD augmente, mais le rapport indices biomécaniques/poids diminue alors qu'il ne se modifie pas dans le groupe témoin. En revanche, ce rapport biomécaniques/masse maigre (musculaire) est identique dans les deux groupes. En somme, l'os réagit aux contraintes musculaires (dynamiques), mais non aux seules forces statiques (poids) Lloyd T, M. Petit M, Lin H. *Mechanical Adaptation To Weight Gain In Late Adolescence: Do Fat Kids Have Weaker Bones?* A noter pour les centres explorant les **enfants**, une **nouvelle courbe DXA normale nord-américaine**. Cette courbe a été établie à partir d'une population de 793 filles de 6 à 15 ans et 761 garçons de 6 à 16 ans, suivis durant 3 ans, sur Hologic DELPHY, rachis, fémur, avant-bras et corps entier. Une particularité : il s'agit d'une courbe multiraciale.

*Horlick M, Lappe JM, Gilsanz V. The Bone Mineral Density in Childhood Study (BMDCS): Baseline Results for 1554 Healthy Pediatric Volunteers.*

### 3. Téréparatide

#### Téréparatide en association avec le raloxifène

137 femmes ostéoporotiques ont suivi un traitement par téréparatide avec ou sans raloxifène. Après 6 mois, contrairement à ce qui a été observé avec l'alendronate, les résultats densitométriques tendent à être meilleurs avec l'association des deux traitements qu'avec le téréparatide seul.

*Deal C, Omizo M, Schwartz EN. Raloxifene In Combination With Teriparatide Reduces Teriparatide-Induced Stimulation of Bone Resorption but Not Formation In Postmenopausal Women With Osteoporosis*

#### Niveau de remodelage et réponse thérapeutique au téréparatide

Un sous groupe de 520 patientes de la *Fracture Prevention Trial*, femmes ménopausées ostéoporotiques traitées par téréparatide, a eu des dosages initiaux des marqueurs de formation et résorption osseuse. L'effet antifracturaire du téréparatide est indépendant du niveau de remodelage osseux initial.

*Delmas PD, Liacat AA, Crans GC et al. Fracture Risk Reduction During Treatment with Teriparatide is Independent of Pretreatment Bone Turnover.*

#### Structure osseuse

Dans une étude comparant les radiographies du calcanéum de patientes ostéoporotiques après un an de traitement, on ne constate d'amélioration significative de la structure osseuse (évaluée par analyse fractale) que dans le groupe traité par téréparatide (18 patientes) et non dans le groupe contrôle (22 patientes). A noter toutefois la diversité des traitements dans ce groupe (THS, Ca, bisphosphonates)

*Benhamou C, Chappard C, Gadoiset C al. Characterization of trabecular micro-architecture improvement under teriparatide by a fractal analysis of texture on calcaneus radiographs.*

### 4. Alendronate versus placebo après 1 an de PTH 1-84

L'étude PaTH concernait 238 femmes ménopausées ostéoporotiques, traitées par PTH 1-84, alendronate, ou l'association des deux (Black NEJM 2003) . Les 119 femmes du groupe PTH ont été suivies une année supplémentaire, et ont reçu soit un placebo (59), soit de l'alendronate 10 mg/j (60). Le groupe placebo perd de l'os (en particulier trabéculaire, -9.9% en QCT), alors que le groupe alendronate augmente sa densité osseuse. Ces résultats soulignent l'importance de la mise en route d'un traitement anti-résorptif après PTH. *Black DM, Rosen CJ, Palermo Let al. The Effect of 1 year of Alendronate Following 1 year of PTH 1-84: Second Year Results from the PTH and Alendronate (PaTH) Trial.*

## 5. Ranélate de strontium après 80 ans

Le ranélate de strontium est très bien toléré et réduit significativement l'incidence de fractures chez les femmes de plus de 80 ans après 3 ans de traitement: - 33 % pour les fractures vertébrales, -31% pour les fractures non vertébrales. La population étudiée : âge  $83.5 \pm 3.0$  ans, ostéoporotiques : Tscore lombaire  $-2.7 \pm 1.7$ , col fémoral  $-3.3 \pm 0.7$ ; 49% de fractures vertébrales à l'entrée dans l'étude (on ne dispose pas de données comparables pour d'autres thérapeutiques dans cette classe d'âge).

*Seeman E, Vellas B, Roux C et al. First Demonstration Of The Efficacy Of An Anti-Osteoporotic Treatment In Very Elderly Osteoporotic Women.*

## 6. AMG 162 : l'anticorps anti Rank-Ligand d'AMGEN.

Le principe : l'anticorps monoclonal empêche la fixation de RANKL sur son récepteur et ainsi la différenciation et l'activation des ostéoclastes. Cette étude de phase II a inclus 411 femmes ostéoporotiques ( $63 \pm 8$  ans, T-score lombaire  $-2.2 \pm 0.8$ ), soumises durant une année à des injections trimestrielles ou semestrielles d'AMG 162 à de doses différentes, vs un groupe traité par alendronate et un groupe placebo. Les résultats densitométriques sont comparables à ceux de l'alendronate. Les marqueurs de résorption diminuent très rapidement. La tolérance est excellente. Les études de phase III sont en cours.

*McClung MR, Lewiecki EM, Bolognese MA et al. AMG 162 Increases Bone Mineral Density (BMD) Within 1 Month in Postmenopausal Women With Low BMD.*

## 7. De l'ostéoporose au système cardio-vasculaire L'ostéoporose est un facteur de risque vasculaire : les enseignements de l'étude MORE

L'étude rétrospective s'est penchée sur le groupe placebo de l'étude MORE (2576 patientes). Les événements vasculaires (cardiaques et neurologiques) ont été colligés durant 4 ans. Les femmes ayant une ostéoporose (T-score  $< -2.5$ ) ont un risque nettement plus élevé d'accident vasculaire que le groupe des femmes ostéopéniques (3.8 vs 0.9%), ce indépendamment des autres facteurs de risque vasculaire.

*Christiansen C, Tanko L, Cox DA. Osteoporosis as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Events in Postmenopausal Women: Data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial*

## Les calcifications de l'aorte chez les femmes ostéoporotiques

Leurs incidence et facteurs ont été étudiés par G Rajzbaum et coll :

- Elles sont corrélées avec les fractures indépendamment des autres facteurs ;
- Contrairement à ce qui est observé dans les modèles expérimentaux, elles ne sont pas liées à l'apport calcique (317 patientes, 109 recevant une supplémentation vitamino-calcique)

*Rajzbaum G, Bézie Y, Chauffert M. Cardiovascular Risk Factors in Osteoporotic Women : Association between Fractures and Aortic Calcifications*

*Rajzbaum G, Chaignaud C, Bréville P et al. Impact of Calcium Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Parameters in Osteoporosis*

**8. Bisphosphonates : combien de temps traiter ?** Il est évident qu'on ne traite pas une ostéoporose durant une ou deux années. Toutefois, la stratégie optimale reste à définir. Une notion se dégage pour les bisphosphonates per os disponibles actuellement (risédronate, alendronate) : bien que le spectre de l'os gelé s'estompe, les experts s'accordent à proposer des interruptions thérapeutiques ("drug holiday") après quelque cinq années de traitement. **Des résultats concernant l'alendronate: l'étude FLEX (FIT Long-term Extension)** : 1099 femmes de l'étude FIT traitée par alendronate durant 5 ans en moyenne ont été randomisée en trois groupes : placebo, (437), alendronate 5mg/j (329) ou alendronate 10 mg (333). Dans le groupe alendronate, l'évolution de la densité osseuse est plus favorable que dans le groupe placebo, en particulier rachis, mais le taux de fracture est comparable. En histomorphométrie (31 patientes) pas de différence entre les groupes; pas d'anomalies de minéralisation.

*A 5 Year Randomized Trial of the Long-term Efficacy and Safety of Alendronate: the FIT long-term extension (FLEX). Black D, Schwartz A, Ensrud K et al.*

*Normal Bone Histomorphometry and 3D Microarchitecture After 10 Years Alendronate Treatment of Postmenopausal Women. Recker R, Ensrud K, Diem S*

#### **9. L'étude australienne CAIFOS : le calcium, toujours d'actualité**

730 patientes, > 70 ans, ont reçu 1200 mg de Ca ou un placebo (double aveugle). Durée : 5 ans. Critère principal : les fractures. 63% des patientes ont achevé l'étude. Bien qu'elles ne soient pas carencées en Ca (apport moyen 970 mg/j), l'analyse en perprotocole a donné des résultats significatifs : 34 % de fractures en moins dans le groupe traité (RR 0.66, 0.46-0.95). Les effets ne sont pas significatifs lorsque l'on prend en compte les seules fractures vertébrales. *Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS. Results of a 5 year Double Blind, Placebo Controlled Trial of Calcium Supplementation (CAIFOS); Clinical Fracture Outcomes Dick IM, A. Devine A, Dhaliwal SS. Results of a 5 year Double Blind, Placebo Controlled Trial of Calcium Supplementation (CAIFOS); Vertebral Deformity and Clinical Vertebral Fracture Outcomes*

#### **10. VariaWHI: que se passe-t-il à l'arrêt des estrogènes ?**

L'étude WHI a été interrompue le 7 juillet 2002, après 5.6 ans de traitement en moyenne. 10 095 - 5166 du groupe placebo - 4929 traitement hormonal ont été suivies. A 16 mois, le bénéfice en terme de réduction du risque de fracture se maintient dans le groupe précédemment traité (RR 0.76, 0.59-0.99).

*Jackson RD, Watts NB, Caralis P et al. Fracture Risk After Estrogen Plus Progestin Discontinuation: The Women's Health Initiative.*

#### **Anti TNF et os**

L'étude multicentrique française : 48 patientes, 54 ± 12 ans, 63% ménopausées, PR évoluant depuis 11 ± 8 ans, 77% corticoïdes, traitées par infliximab (REMICADE®). Les résultats : les marqueurs du remodelage diminuent, mais la diminution n'est significative que pour la résorption. Pas d'effet densitométrique mesurable à 6 mois. Ces résultats pourraient traduire l'activité de l'infliximab sur l'articulation et/ou un effet osseux propre, peut-être via une diminution du TNF circulant.

*Thomas T et al. Positive Effects of Infliximab Therapy on Bone Metabolism in Patients with Rheumatoid Arthritis.*

#### **Que se passe-t-il après traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie primitive ?**

Les marqueurs de formation et résorption osseuse et la densité osseuse (rachis, hanche, radius, corps entier) ont été mesurés durant 3 ans après parathyroïdectomie chez 42 patients. Les paramètres de remodelage diminuent jusqu'à 6 mois, puis ne varient plus. La densité osseuse augmente jusqu'à la 3ème année, de manière plus prononcée en site trabéculaire, et moindre à l'avant-bras.

*Debiais F, Kraimps J, Bounaud M et al. Changes in Biochemical Bone Markers and Bone Mineral Density after Parathyroidectomy in Primary Hyperparathyroidism : a Three-Year Follow-up Study.*

#### **Densité osseuse périphérique, vitesse de déperdition osseuse et risque fracturaire**

671 femmes (62.2 ± 9ans) de la cohorte OFELY ont bénéficié de mesures DXA annuelles à l'avant bras durant 11 ans (médiane 9.1 ans). 158 fractures ostéoporotiques ont été observées. La vitesse de déperdition osseuse est prédictive du risque de fractures indépendamment de la densité osseuse elle-même.

*Sornay-Rendu E, Munoz F, Duboeuf F et al. The Rate of Bone Loss is associated with an Increased Risk of Fracture in Postmenopausal Women. The OFELY Study.*