

**Sommaire :**

- 1. Lisbonne / IOF World Congress / ranélate de strontium
- 2. Analyse d'articles : la leptine

N° préparé par G. WERYHA & B. SUTTER

**1. IOF World Congress on Osteoporosis -  
Lisbonne 10-14 mai 2002**



crédit photo : Ph. ORCEL

**Arrivée attendue du ranélate de strontium**

Le strontium est un cation bivalent qui se place dans le tableau des éléments périodiques sous le calcium. Il est plus lourd mais a les mêmes propriétés chimiques que le calcium. Il interfère avec le métabolisme du calcium en se fixant au cristal d'hydroxyapatite, stimule le récepteur du calcium... Le ranélate de strontium influe sur le remodelage osseux en diminuant l'activité ostéoclastique et en augmentant l'activité ostéoblastique. Il est présenté comme le premier agent découplant du remodelage osseux. Les mécanismes d'action potentiels et prouvés sont décrits dans l'article de [PJ Marie et al. \(Calcified Tissue Int 2001;69\(3\):121-9\)](#). Le ranélate de strontium est développé pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

Les résultats de l'essai de phase II (Etude « **STRATOS** ») viennent d'être publiés dans le [J Clin Endocrinol Metabolism \(PJ Meunier et al, 2002;8\(5\):2060-2066\)](#). 353 femmes ménopausées et ostéoporotiques (1 fracture vertébrale prévalente et T-score < -2,4) ont été randomisées en quatre groupes : placebo, 0,5g/j, 1g/j ou 2g/j de ranélate de strontium. L'étude a duré 24 mois.

**Objectif primaire : la densité osseuse**

L'augmentation de la DMO a été régulière dans tous les groupes traités au cours des deux ans de l'essai clinique. Les pentes d'augmentation annuelle **ajustée** de la densité osseuse sont résumés dans le tableau ci-dessous. Les variations annuelles de la DMO corrigée : les valeurs absolues de l'augmentation sont deux fois plus élevées. Mais la DMO doit être corrigée à la baisse car l'apatite de strontium absorbe plus les rayons X que l'apatite de calcium. Le strontium augmente artificiellement la densité minérale. Le facteur de correction reste discuté mais serait proche de 0,5.

	colonne lombaire	col fémoral
placebo	+ 0,5 % / an	- 0,57 % / an

<b>0,5 g/j</b>	+ 1,35 % / an	+ 0,24 % / an
<b>1 g/j</b>	+ 1,65 % / an	+ 1,41 % / an
<b>2 g/j</b>	+ 2,97 % / an	+ 3,05 % / an

### Objectifs secondaires : les marqueurs biochimiques et les nouvelles fractures

Les phosphatases alcalines osseuses ont augmenté modestement mais significativement de 11% à M24 dans le groupe 2 g/j. Au même moment et dans le même groupe, les NTX urinaires ont diminué de 20%. Cette variation en miroir conforte le modèle de découplage du métabolisme osseux. Au cours de la deuxième année de traitement, les patientes du groupe 2g/j ont eu un risque relatif de nouvelle fracture vertébrale égal à 0,56 (intervalle de confiance à 95% : 0,35-0,89). Ce résultat est d'autant plus intéressant que l'étude n'a pas été dimensionnée pour étudier spécifiquement ce paramètre.

**Etude phase III « SOTI » sur le risque de fracture vertébrale** : les résultats de la première étude de phase III ont été présentés oralement à Lisbonne. Ceux-ci ne vous seront communiqués par la lettre du GRIO dès que la publication définitive en aura été acceptée. L'essentiel : en trois ans, 2 grammes de ranélate de strontium par jour réduisent le risque de fracture vertébrale de 41 %...

### 2. La leptine : modulateur du métabolisme osseux, plutôt qu'anabolisant osseux.

La leptine est une protéine soluble de 16 kD synthétisée par les adipocytes. La leptine régule la masse grasse de l'organisme en exerçant un rétro-contrôle négatif sur la prise alimentaire. Plusieurs études transversales ont montré l'existence d'une corrélation entre la masse grasse et la densité minérale osseuse, particulièrement chez la femme ménopausée (Reid). Le rôle protecteur de la masse grasse vis à vis du risque ostéoporotique est multifactoriel. La place de la leptine par rapport à la conversion adipocytaire des stéroïdes sexuels en testostérone ou en 17bêta-estradiol reste discutée. Chez l'homme jeune et sain, les taux circulants de leptine et la masse grasse sont inversement corrélés à la densité minérale osseuse et aux marqueurs biochimiques de formation osseuse (Sato). Les études qui ont utilisé des populations moins bien sélectionnées, en particulier sans tenir compte de l'âge, trouvent une corrélation entre la leptine et la DMO chez la femme, mais pas chez l'homme (Thomas). Chez la femme âgée de 50 à 90 ans, la leptine plasmatique est un prédicateur indépendant de la DMO du col fémoral et du corps entier. La leptine explique 7,2% des variations de la DMO du corps entier. La relation entre la leptine et la marqueurs biochimiques du remodelage osseux est négative pour les CTX urinaires et à la limite de la signification statistique pour les marqueurs de la formation osseuse (Blain).

En conclusion, **la leptine doit être considérée comme un des éléments qui modulent la densité osseuse et non, selon toute vraisemblance, comme un anabolisant.**

- [Reid IR, Ames R, Evans MC, et al.](#) Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women—a key role for fat mass. J Clin Endocrinol Metab 1992 75:45–51
- [Sato M, Takeda N, Sarui H, et al](#) Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. J Clin Endocrinol Metab. 200186(11):5273-6
- [Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd et al.](#) Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. Bone. 200129(2):114-20
- [Blain H, Vuillemin A, Guillemin F et al.](#) Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postme nopausal women.J Clin Endocrinol Metab. 2002 87(3):1030-5