

Sommaire :

1. **Les effets osseux des faibles doses d'estrogènes.** F. Trémollières
2. **Analyse d'articles : la leptine et l'os : le débat est ouvert.** T. Thomas
3. **sur le site : comment utiliser les sites des revues médicales.**

N° préparé par **F Trémollières, T. Thomas & B. Sutter**

1. Les effets osseux des faibles dose d'estrogènes (F. Trémollières)

Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287:2668-76 ([résumé](#))

Description de l'étude :

Cet article s'est attaché à évaluer l'efficacité de faibles doses d'estrogènes dans la prévention de la perte osseuse du début de la phase post-ménopausique (étude HOPE). 822 femmes âgées de 40 à 65 ans (avec une ancienneté de ménopause inférieure à 4 ans) ont été randomisées en 8 groupes pour recevoir en double insu, en plus d'une supplémentation calcique de 600 mg/j :

ECE en mg/j (Estrogènes conjugués équins)	MPA en mg/j acétate de médroxyprogestérone	nombre de patientes incluses	nombre de patientes en fin d'essai (2 ans)
0,625	/	102	45 (44,1%)
0,625	2,5	98	65 (66,3%)
0,450	/	101	63 (62,4%)
0,450	2,5	104	71 (68,3%)
0,450	1,5	98	71 (72,4%)
0,300	/	94	65 (69,1%)
0,300	1,5	105	77 (73,3%)
0 (placebo)	/	101	62 (61,4%)

Les **critères d'évaluation** comprenaient l'évolution de la densité minérale osseuse (DMO) à la colonne vertébrale, à l'extrémité supérieure du fémur et au corps entier à 2 ans ainsi que celle des marqueurs biochimiques du remodelage osseux : ostéocalcine (OC) et téloptides N-terminaux du collagène de type I (NTX).

Les résultats :

Au plan densitométrique :

- L'analyse en " *intention to treat* ", tout comme celle des femmes réellement traitées a permis de montrer un gain **vertébral** dans tous les groupes traités ($p < 0,01$).
- Les femmes recevant les ECE à la posologie de 0,625 mg/j avaient présenté un gain osseux à ce site significativement plus élevé que celles recevant 0,3 mg/j (+2,43% vs +1,33%, $p = 0,02$).
- De même pour les 2 doses les plus élevées d'ECE, l'addition de 2,5 mg/j de MPA permettait d'obtenir un gain supplémentaire : + 3,46% vs +2,43% ($p = 0,03$) pour la dose de 0,625 mg/j et +3,01% vs 2,09% ($p = 0,05$) pour la dose de 0,45 mg/j
- Au **col fémoral**, le gain osseux à 2 ans était significatif dans tous les groupes traités par rapport au placebo ($p < 0,05$). Aucune différence n'a pu être notée entre les différentes doses d'ECE et en fonction de l'addition ou non de MPA.
- Une réponse osseuse identique était également observée au **corps entier**.

Au plan **biologique**, une diminution significative de l'OC et du NTX était observée dans tous les groupes traités. A 2 ans, la diminution du NTX variait de -55% dans le groupe [ECE 0,625/MPA 2,5] à -34% dans le groupe [ECE 0,3/MPA 1,5]. De manière générale, les 2 marqueurs étaient significativement moins abaissés dans les 2 groupes recevant 0,3 mg d'ECE que dans les autres groupes.

Pour ce qui est de la **tolérance** et en dehors d'une plus grande fréquence d'hyperplasie endométriale chez les femmes recevant les estrogènes seuls (!!) (avec un effet-dose), la fréquence des effets indésirables et les sorties d'étude ont été comparables entre les différents groupes de traitement (16% de sorties d'étude vs 9% dans le groupe placebo). Les mastodynies étaient également significativement plus fréquentes dans les 2 groupes ECE 0,625 mg/j (\pm MPA).

Commentaires : Les résultats de cette étude, bien faite, randomisée et contrôlée permettent de confirmer l'efficacité même de faibles doses d'estrogènes (diminuées de moitié par rapport à celle habituellement préconisées pour la prévention de l'ostéoporose) pour freiner la perte osseuse du début de la phase post-ménopausique. Il existait une augmentation de la DMO à tous les sites osseux, significativement plus marquée dans tous les groupes traités par rapport au placebo. Cette étude permet également de confirmer la notion d'un effet-dose pour diminuer le niveau de la résorption osseuse, cette notion se traduisant par un gain aux vertèbres (site osseux le plus métaboliquement actif) significativement plus faible dans les groupes recevant la plus faible posologie d'ECE (on peut du reste, regretter que les auteurs n'aient pas exprimé leurs résultats au plan individuel en nous indiquant le pourcentage de " non réponses " dans les différents groupes). La question qui demeure concerne de ce fait le maintien du bénéfice à long terme de ces faibles doses d'estrogènes tant sur le niveau de la densité osseuse, qu'in fine vis-à-vis de leur efficacité anti-fracturaire. En effet, cette étude ne permet pas de répondre à cette question primordiale, notamment pour l'évolution au col du fémur. Or, il apparaît de plus en plus probable qu'à ce site, et même pour des posologies d'estrogènes "standards", le pourcentage de "non réponses" soit plus important à long terme (de l'ordre de 25% des femmes traitées) que ce que les données issues des études à 2 ans pouvaient laisser présager. De plus, une étude cas-contrôle récente suggère que l'utilisation de ces faibles doses ne serait pas associée à une diminution du risque de fracture du col du fémur. En l'absence de données à plus long terme, la prudence s'impose donc chez les femmes à risque présentant déjà une diminution de leur DMO et une surveillance de l'effet osseux de ces THS à faibles doses nous paraît à conseiller. De plus, l'argument soulevé par certains d'une meilleure observance des faibles doses d'estrogènes n'apparaît pas évident sur la base de cette étude, les sorties d'études ayant été identiques dans tous les groupes traités (à l'exception du groupe ECE 0,625 mg/j sans progestatif associé, traitement par ailleurs inconcevable dans la " vraie vie ", du fait de son risque endométrial !).

NDRL : l'analyse en intention de traiter

Il s'agit d'une méthode d'analyse d'essais thérapeutiques randomisés, où tous les patients sont pris en compte, qu'ils aient ou non achevé leur traitement ou même reçu ce traitement. En somme, aucun patient n'est exclu de la statistique, dès lors qu'il est inclus dans l'essai.

Pour en savoir plus :

- consultez le **cours du Dr Michel Cucherat** (en fac-simile, [télécharger le logiciel gratuit Acrobat Reader](#))
- [s'inscrire au DU Interprétation des essais cliniques Université Claude Bernard Lyon](#)

2. La leptine, modulateur du métabolisme osseux ?

La revue de la littérature publiées dans la lettre GRIO n°6, juin 2002, concernant le rôle de la leptine sur le tissu osseux a suscité un débat contradictoire. Ci-dessous l'analyse du Pr **Thierry Thomas**, .

T. Thomas (INSERM 9901, CHU de St-Etienne) ne partage pas les conclusions de cette analyse. Voici pourquoi :

- Tout d'abord, seuls les résultats de 3 études épidémiologiques transversales sont discutés et il faut garder en mémoire que seules des associations et non des relations de cause à effet, peuvent être démontrées par ce type d'études. Sato et al. (2001) ont effectivement montré une association négative entre BMD (mesurée par absorptiométrie monophotonique) et les concentrations sériques de leptine mais aussi avec la masse grasse totale, dans une population d'hommes qualifiés de jeunes par l'auteur de la revue, soit 52.1 +/- 8.7 ans... Il faut remettre en perspective ces données avec le reste de la littérature qui n'a jamais rapporté de relation négative entre masse grasse et BMD d'une part et qui n'a habituellement montré une relation positive entre ces deux paramètres que chez la femme (Reid 1992, Khosla 1998) d'autre part. En fait, la plupart des études publiées vont dans le sens d'une association positive entre taux sériques de leptine et BMD chez la femme quel que soit son âge (Pasco 2001, Thomas 2001, Yamauchi 2001, Blain 2002). Il est à ce propos incorrect de prétendre que l'étude de la Mayo Clinic (Thomas 2001) a été conduite sur une population mal sélectionnée, notamment pour l'âge, puisqu'il s'agit justement d'une cohorte stratifiée pour l'âge, représentative de l'Olmsted County, Minnesota, de 343 hommes et 349 femmes, sélectionnés à partir de plus de 2000 patients.
- Ensuite, il est important de rappeler les données expérimentales qui ont montré in vitro l'effet stimulant de la leptine sur la différenciation de cellules stromales préostéoblastiques (Thomas 1999) et de cellules ostéoblastiques matures (Reseland 2001), ainsi que son rôle potentiel indirect d'inhibiteur de l'ostéoclastogenèse à travers la stimulation de l'expression d'ostéoprotégérine et l'inhibition de celle de RANK-L (Holloway 2000 ; Burguera 2001) ou la stimulation de l'inhibiteur naturel de l'IL1, IL1-RA (Gabay 2001). Ces résultats pourraient expliquer les résultats d'études interventionnelles chez le rat démontrant une prévention partielle ou complète par l'administration périphérique de leptine, de la perte osseuse induite par l'ovariectomie (Burguera 2001) ou l'immobilisation (Thomas 2001). Il a également été montré que l'administration de leptine à des souris mâles matures augmentaient la résistance mécanique osseuse de plus de 20% (Cornish 2001). D'autres équipes utilisant le modèle de la souris *ob/ob* déficiente en leptine, ont rapporté chez des animaux jeunes traités par administration périphérique de leptine, une très forte augmentation de la formation osseuse corticale (Steppan 2000).
- Enfin, il paraît indispensable de citer les travaux de Ducy et al. (2000) rapportant chez le même modèle de la souris *ob/ob* mais plus âgée (3 à 6 mois), une augmentation de la masse osseuse trabéculaire associée à une augmentation de la vitesse de minéralisation osseuse. De plus, ces auteurs ont mis en évidence pour la première fois, une possible régulation centrale de la formation osseuse puisque l'administration intra-cérébro-ventriculaire de leptine, à des doses ne modifiant pas les taux sériques, était capable de normaliser cette masse osseuse.

Au total, il est encore difficile d'avoir une image claire de la place de la leptine dans le métabolisme osseux, permettant de réconcilier ces différents résultats. L'obésité s'accompagnant de phénomènes de résistance centrale à la leptine, on peut proposer l'hypothèse que le rôle de la leptine résulte d'une balance entre des effets périphériques directs positifs et des effets centraux négatifs. La leptine est donc certainement un *modulateur du métabolisme osseux*, mais selon la maturité du tissu osseux, le site osseux trabéculaire ou cortical, ou la voie d'action prédominante, elle pourrait être anabolisante pro-formatrice, anti-résorptive limitant le taux de remodelage, ou freinateur de la formation.

Références

1. [Blain H](#), Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, de Talance N, Doucet B, Jeandel C. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1030-5
2. [Burguera B](#), Hofbauer L, Thomas T, Gori F, Lassam J, Laasko K, Evans G, Khosla S, Riggs BL, Turner RT. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001;142:3546-53
3. Cornish J, Callon KE, Bava U, Lin QX, Naot D, Hill BL, Broom ND, Reid ID, The direct actions of leptin on bone cells increase bone strength in vivo – an explanation of low fracture rates in obesity. *Bone* 2001;28(Suppl):S88
4. [Ducy P](#), Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen JH, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197-207
5. [Gabay C](#), Dreyer M, Pellegrinelli N, Chicheportiche R, Meier CA. Leptin directly induces the secretion of interleukin 1 receptor antagonist in human monocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:783-9
6. [Holloway WR](#), Collier FM, Aitken CJ, Malakellis M, Gough TJ, Myers DE, Collier GR, Nicholson GC. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2000;15(Suppl1):S174
7. [Khosla S](#), Atkinson EJ, Riggs BL, Melton LJ. Relationship between body composition and bone mass in women. *J Bone Miner Res* 1996;11:857-63
8. [Pasco JA](#), Henry MJ, Kotowicz MA, Collier GR, Ball MJ, Ugoni AM, Nicholson GC Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1884-7
9. [Reid IR](#), Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:779-82
10. [Reseland JE](#), Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner O, Gordeladze JO, Drevon CA. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 2001;16:1426-33
11. [Sato M](#), Takeda N, Sarui H, et al. 2001 Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5273-6
12. [Steppan CM](#), Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000;92:73-8
13. [Thomas T](#), Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999;140:1630-8
14. [Thomas T](#), Burguera B, Melton III LJ, Atkinson EJ, Riggs BL, Khosla S. 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* 2001 ;29:114-20
15. Thomas T, de Vittoris R, David VN, Vico L, Lafage-Proust MH, Alexandre C. Leptin prevents disuse-induced bone loss in tail-suspended female rats. *J Bone Miner Res* 2001;16(Suppl1):S143
16. [Yamauchi M](#), Sugimoto T, Yamaguchi T, Nakaoka D, Kanzawa M, Yano S, Ozuru R, Sugishita T, Chihara K. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2001;55:341-7

3. à consulter sur le site : la liste des sites des revues médicales

De nombreuses revues médicales nationales et internationales offrent la possibilité de recevoir gratuitement les sommaires dès la publication de la revue (**E Alert** ou **eTOC**, pour E-mail Table of Contents). Par ailleurs, il est possible sur le site de la revue, d'un seul clic, d'accéder au résumé de l'article, et de copier la référence dans ses archives. L'accès à l'article in extenso en ligne est souvent payant, mais la rapidité d'accès à l'information compense le prix. Des moteurs de recherche permettent de trouver rapidement les articles ayant trait à un sujet donné.

