



ASBMR

DENVER
11-15 SEPTEMBRE 2009

31st Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research

COORDONNATEUR

Pr Maurice Audran (*Angers*)

RÉDACTEURS

Dr Véronique Breuil (*Nice*)

Dr Karine Briot (*Paris*)

Dr Cyrille Confavreux (*Lyon*)

Pr Pascal Guggenbuhl (*Rennes*)

Dr Éric Lespessailles (*Orléans*)

Avec le soutien institutionnel
des laboratoires Lilly France





Chapitre I – Ostéoporose - Évaluation du risque

- 1) Pour le meilleur, mais pas pour le pire...
- 2) Quand les corticales trinquent...
- 3) Chute chez l'homme âgé : intérêt des tests de capacité physique
- 4) Les déformations vertébrales peu sévères sont-elles bien liées à l'ostéoporose ?
- 5) Impact à long terme des fractures vertébrales sur l'incapacité et le déclin des capacités physiques (étude SOF)
- 6) Risque de refracture suivant le délai depuis la première fracture et le type de fracture
- 7) Quel est le risque de refracture versus le risque de décès après la survenue d'une fracture ? (1)
- 8) Quel est le risque de refracture versus le risque de décès après la survenue d'une fracture ? (2)
- 9) Le taux de PTH est associé à la perte osseuse chez l'homme
- 10) Un taux élevé de PTH est plus fortement associé au risque de fracture qu'un taux bas de vitamine D
- 11) Un taux bas d'IGF-1 est associé à une augmentation du risque de fracture chez l'homme
- 12) Les hommes et les femmes ont-ils un risque absolu similaire de fracture ?
- 13) Seuils de risque fracturaire chez l'homme et la femme : effets confondants des données de référence liées au sexe
- 14) Validité de l'outil FRAX pour la prédiction du risque fracturaire chez la femme récemment ménopausée
- 15) L'outil FRAX décrit-il correctement l'incidence réelle des fractures dans la cohorte OFELY ?
- 16) Évaluation d'un système hybride du risque absolu de fracture utilisant la densité osseuse au col du fémur et au rachis lombaire
- 17) Capacité de la DMO mesurée par DXA et QCT au rachis à prédire les fractures vertébrales cliniques chez l'homme (MrOS)
- 18) L'étude de la géométrie osseuse permet-elle d'améliorer la prédiction du risque de fracture non vertébrale chez l'homme ?
- 19) STRAMBO : étude de la micro-architecture et de la biomécanique des fractures ostéoporotiques chez l'homme
- 20) Étude prospective de modèle d'analyse en élément fini (FEA) fondée sur l'image DXA
- 21) La mesure de DMO au col du fémur : une valeur sûre !
- 22) La diminution de la masse musculaire est associée à la perte osseuse chez les hommes
- 23) Adiposité et développement de la structure osseuse chez des jeunes femmes adultes : suivi de 3 ans
- 24) La masse grasse mesurée par DXA est un facteur de risque de diabète indépendant de l'IMC
- 25) La perte de taille est associée à une augmentation du risque de mortalité
- 26) Le taux de PTH est associé à une augmentation du risque de mortalité chez l'homme
- 27) Les fractures mais aussi la diminution de la densité minérale osseuse sont associées à une augmentation de la mortalité



Chapitre II – Ostéoporose - Traitements

II-1 Nutrition

- 28) Composition corporelle et rétention calcique chez l'adolescent

II-2 Exercices physiques

- 29) Impact de l'activité physique et des apports protéiques sur le CMO et la taille des os porteurs : étude longitudinale chez le garçon
- 30) Géométrie osseuse de la hanche chez la jeune fille prépubère : effets de l'activité physique et d'une année de supplémentation calcique
- 31) Un programme d'éducation thérapeutique est-il efficace pour augmenter la consommation de calcium ?
- 32) Le muscle et l'os suivent des schémas temporels similaires de retour à la normale après une sous-utilisation musculaire induite par l'injection de toxine botulinique (BTX)
- 33) L'exercice physique chez l'homme âgé diminue l'adiposité médullaire et s'associe à une réduction de la perte osseuse endocorticale

II-3 Vitamine D

- 34) Exposition solaire ou supplémentation en vitamine D ?
- 35) Effets extra-osseux de la vitamine D : faut-il choisir la vitamine D3 ou la 25(OH)vitamine D3 ?
- 36) La prise d'ergocalciférol ou de cholécalciférol, 1 600 UI/j ou 50 000 UI/mois, est sans danger mais... n'assure pas toujours un taux adéquat de vitamine D
- 37) Efficacité et tolérance à long terme de la vitamine D à fortes doses
- 38) Chutes et réhospitalisations après fracture du col fémoral - Effets de l'exercice physique et de la vitamine D à forte dose
- 39) La vitamine D associée au calcium réduit la mortalité

II-4 Agents antirésorptifs

- 40) Faut-il tenir compte de toutes les fractures non vertébrales (à faible ou haut niveau d'énergie) dans les essais cliniques ?
- 41) Les patients ostéoporotiques non persistants ne changent pas pour un autre traitement
Suivi à 3,5 ans de 240 000 patients aux Pays-Bas
- 42) Réduction de la mortalité et traitements anti-ostéoporotiques
Étude prospective Dubbo : résultats à 18 ans
- 43) Prévention de la perte osseuse à l'arrêt du téraparatide par une perfusion unique d'acide zolédronique
- 44) Évaluation de la résistance osseuse après acide zolédronique (analyse en éléments finis)
- 45) Radiothérapie (RT) et acide zolédronique



- 46) Risque de fractures inhabituelles du fémur chez les patients âgés à haut risque fracturaire sous bisphosphonates (BP)
- 47) Ostéonécroses de la mâchoire liées aux bisphosphonates (BP)
Enquête de prévalence en Ontario (2004-2006)
- 48) Efficacité du denosumab chez les sujets à risque
- 49) Efficacité du denosumab en fonction des facteurs de risque (1)
- 50) Efficacité du denosumab en fonction des facteurs de risque (2)
- 51) L'odanacatib inhibe le remodelage trabéculaire et stimule la formation osseuse périostée chez le singe

II-5 Agents anaboliques

- 52) Evolution de la résistance osseuse sous téraparotide
Analyse en éléments finis
- 53) Effet osseux de la combinaison téraparotide (PTH) et acide zolétronique
- 54) ACE-011 : récepteur soluble de l'activine type IIA (1)
- 55) Récepteur soluble de l'activine A : étude de tolérance chez la femme ménopausée (2)
- 56) Récepteur soluble de l'activine A : étude de tolérance chez la femme ménopausée (3)
- 57) Calcilytiques : des hauts et des bas
- 58) Efficacité d'un anticorps anti-DKK1 humanisé chez le primate
- 59) Effets osseux d'un anticorps anti-TGF- β (1D11® Genzyme)

Chapitre III – Métabolisme osseux - Hypothèses et perspectives

- 60) Pourquoi les ours n'ont-ils pas d'ostéoporose ?
- 61) Ostéoporose primitive de la femme jeune... l'ostéoblaste est-il en cause ?
- 62) Les inhibiteurs de la pompe à protons diminuent-ils l'absorption du calcium ?
- 63) Inhibition de la formation osseuse par le plomb : rôle de la sclérostine
- 64) Effets préventifs et curatifs d'un traitement par PTH sur la dégénérescence dans un modèle murin de gonarthrose
- 65) Effet de l'incrétine GLP1 sur le métabolisme osseux : du nouveau !
- 66) Fibrodysplasie ossifiante progressive : une maladie humaine pour comprendre une voie de formation osseuse
- 67) Ostéocalcine, vitamine D et glycémie
- 68) La sérotonine périphérique : une hormone qui fait le lien entre tube digestif et os ?
- 69) Sérotonine cérébrale : le chaînon manquant du contrôle central de la masse osseuse et de l'appétit



Chapitre IV – Autres ostéopathies - Actualités et cibles thérapeutiques

- 70) Hyperdensité osseuse (1) : étude morphométrique osseuse
- 71) Hyperdensité osseuse (2) : étude de la composition corporelle
- 72) Maladie de Paget et séquestosome1/p62
- 73) Traitement de l'hypoparathyroïdie par PTH
- 74) Traitement de l'hypophosphatasie grave des enfants par une phosphatase alcaline non spécifique humaine recombinante (1)
- 75) Traitement de l'hypophosphatasie grave des enfants par une phosphatase alcaline non spécifique humaine recombinante (2)
- 76) Traitement de l'hypophosphatasie grave des enfants par une phosphatase alcaline non spécifique humaine recombinante (3)
- 77) Le calcimimétique AMG 641 améliore les paramètres osseux chez le rat insuffisant rénal
- 78) Augmentation des taux sériques de DKK1 et MIP-1 α dans les MGUS
- 79) La carence en vitamine D stimule les métastases osseuses
- 80) Prévention des métastases osseuses du cancer du sein par un anticorps monoclonal anti-RANKL
- 81) Voie de signalisation du TGF- β
- 82) Blocage de la voie du TGF- β dans les métastases osseuses : l'halofuginone
- 83) Inhibition des voies de signalisation de ROCK
Une nouvelle piste dans la prévention des métastases osseuses du cancer du sein
- 84) Blocage de la voie du récepteur du FGF dans l'ostéosarcome

Le coordonnateur et les rédacteurs veulent exprimer tous leurs remerciements à Laurence Ménardais et Christophe Leveau pour leur compétence, leur gentillesse et leur disponibilité



Pour le meilleur, mais pas pour le pire...

- Les couples vivant ensemble depuis plusieurs années et qui partagent donc les mêmes facteurs environnementaux ont-ils une perte osseuse comparable ?
- Étude conduite chez 104 couples suivis en moyenne pendant 5 ans

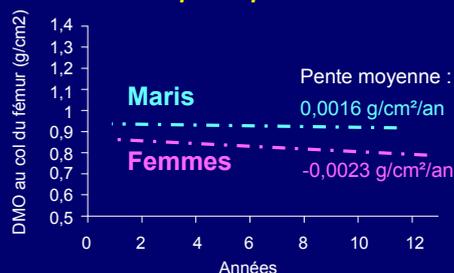
- Le couple partage :

– **la plupart des facteurs environnementaux**

Âge	$r = 0,70 ; p < 0,00001$
IMC (kg/m^2)	$r = 0,26 ; p < 0,0074$
Apports caloriques	$r = 0,52 ; p < 0,001$
Apports calciques	$r = 0,31 ; p < 0,01$
Activité physique	$r = 0,43 ; p < 0,0001$

– **un taux de 25(OH)vit. D bas : $r = 0,32 ; p = 0,0011$**

– **mais pas la perte osseuse**



- ➔ **Les facteurs environnementaux que partagent les couples vivant ensemble depuis plus de 40 ans n'influencent pas la perte osseuse**

Les partenaires de patients avec des maladies spécifiques (dépression, ulcère, asthme, maladies cardio-vasculaires) sont à risque de développer la maladie de leur conjoint.

L'objectif de ce travail est de savoir si les couples vivant ensemble depuis plusieurs années et qui partagent donc les mêmes facteurs environnementaux ont une perte osseuse comparable.

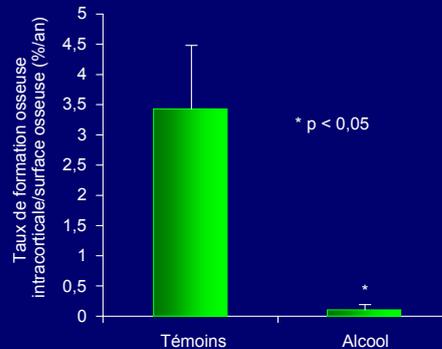
Cent quatre couples vivant ensemble depuis au moins 40 ans et âgés en moyenne de 63 ans pour les femmes et de 66 ans pour les hommes ont été suivis en moyenne pendant 5 ans avec des DXA répétées. À l'inclusion, un recueil des facteurs environnementaux, une enquête alimentaire et des dosages de 25(OH)vit. D, PTH et calcémie ont été réalisés.

Les couples vivant ensemble depuis plus de 40 ans partagent les mêmes facteurs environnementaux, nutritionnels et un taux de 25(OH)vit. D bas, mais ces facteurs environnementaux n'influencent pas la perte osseuse.



Quand les corticales trinquent...

- 10 femelles cynomolgus adultes (8 ans) ont été entraînées à boire de l'éthanol (E) dilué dans de l'eau (4 %)
- **Open Bar !**
 - consommation libre 22 h/j pendant 52 semaines
 - 4 abstinences = témoins (ration calorique ajustée)
 - consommation moyenne : $3,2 \pm 0,2$ g E/kg/j soit une alcoolémie constante de $0,96 \pm 0,11$ g/l
- Histologie : diminution très significative
 - du nombre d'ostéons actifs/surface osseuse
 - du taux de formation osseuse (*figure*)



- ➔ **Une diminution très significative du remodelage cortical pourrait expliquer une partie de la fragilité osseuse liée à l'alcoolisme**

La surconsommation alcoolique est un facteur de risque d'ostéoporose et de fractures. Le remodelage osseux est diminué.

Cependant, les études portant sur le retentissement sur l'os cortical de l'intoxication alcoolique sont peu nombreuses.

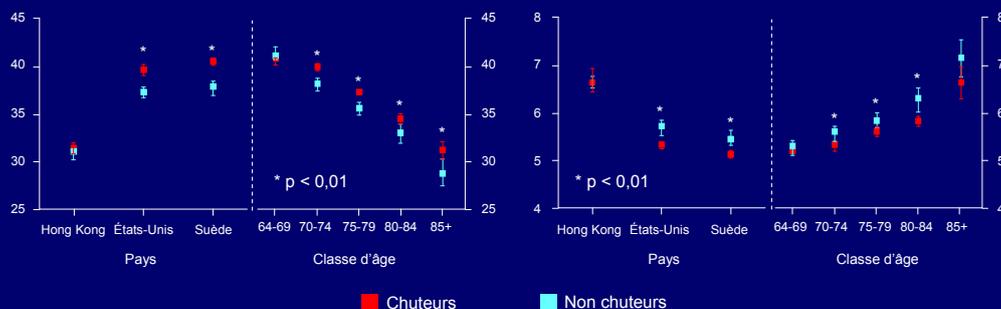
L'objectif de cette étude était d'analyser l'influence de l'alcool sur le remodelage osseux cortical dans un modèle animal ayant un remodelage significatif, le singe, ce qui n'est pas le cas dans les modèles de rat, par exemple.

L'analyse histologique a été pratiquée sur des sections osseuses au tibia.

Chute chez l'homme âgé : intérêt des tests de capacité physique

Force de préhension main droite (kg)

Temps pour parcourir 6 m (secondes)



➔ Des tests cliniques de capacité physique menés chez l'homme âgé pourraient identifier un groupe à haut risque de chute

L'objectif de cette étude était d'évaluer si de simples estimations cliniques de la capacité physique et du niveau habituel de l'activité physique pourraient être utilisées pour identifier les hommes âgés chuteurs.

Des hommes âgés de Hong Kong (n = 2 000, 65-92 ans), des États-Unis (n = 5 995, 64-100 ans) et de Suède (n = 3 014, 69-81 ans) ont été inclus, tous participants à l'étude internationale MrOS (n = 11 009).

En début d'étude, les participants remplissaient un questionnaire et passaient les tests et mesures. Outre la taille et le poids, les capacités de performance physique suivantes étaient mesurées : force de préhension de la main droite, temps pour se lever d'une position assise à 5 reprises, temps de marche et nombre de pas requis pour marcher 6 m, temps pour parcourir 6 m sur un tracé étroit de 20 cm. Le questionnaire évaluait les chutes autorapportées durant les 12 mois précédant l'évaluation initiale. Avoir fait plus d'une chute dans l'année classait le participant comme "chuteur".

Comme le montrent les figures, les tests de capacité physique discriminent :

- les chuteurs des non-chuteurs, la plupart du temps chez les plus de 70 ans ;
- les chuteurs des non-chuteurs aux États-Unis et en Suède, mais pas à Hong Kong.

Dans cette étude, les données sont transversales et ne permettent donc pas de tirer de conclusions sur le caractère prédictif des tests évalués.

Les déformations vertébrales peu sévères sont-elles bien liées à l'ostéoporose ?

- Comparaison des paramètres reflétant la résistance osseuse chez des femmes sans déformation vertébrale (DV) [n = 90], avec DV peu sévères (grade 1 ; mesure SQ) [n = 142] et avec DV modérées à sévères (grade 2/3 ; mesure SQ) [n = 57]
- Analyse multivariée de la relation entre les paramètres et la présence de DV

Paramètres géométriques	Grade 1	Grade 2/3
DXA		
DMO au rachis	1,2 (0,9-1,6)	1,8 (1,2-2,6)
DMO fémur total	1,3 (0,98-1,7)	2,2 (1,4-3,5)
Scanner		
DMO volumique vertébrale	1,5 (1,1-2,1)	4,3 (2,4-7,7)
Épaisseur corticale vertébrale	1,5 (1,1-2,0)	2,3 (1,5-3,6)
pQCT au poignet		
BV/TV (<i>Bone Volume to Tissue Volume</i>)	1,2 (0,9-1,6)	2,2 (1,4-3,3)
Nombre de travées	1,3 (0,9-1,7)	1,8 (1,2-2,8)
Connectivité	1,2 (0,9-1,6)	2,1 (1,3-3,3)
Analyse en éléments finis		
Résistance à la compression	1,4 (1,1-1,9)	2,9 (1,7-4,8)
Rapport ϕ	1,6 (1,1-2,2)	2,3 (1,5-3,5)

➤ Les DV peu sévères sont le plus souvent liées à l'ostéoporose

La Lettre du Rhumatologue

ASBMR 2009 - D'après Amin S. et al., Rochester, États-Unis, abstr. FR0295, actualisé

Les fractures vertébrales sont les plus fréquentes des fractures ostéoporotiques. Pourtant, un tiers d'entre elles seulement font l'objet d'une prise en charge médicale, parce qu'elles peuvent être peu symptomatiques, souvent négligées et non considérées comme d'origine ostéoporotique.

L'objectif de l'étude est de comparer différents paramètres reflétant la qualité osseuse mesurée avec différents outils d'imagerie chez des femmes sans déformations vertébrales (DV) [n = 90], avec DV peu sévères (grade 1, diminution de la hauteur de 20-25 %) [n = 142] et avec DV modérées à sévères (grade 2/3) [n = 57].

Les DV ont été classées en déformation peu sévère (grade 1), modérée (grade 2) et sévère (grade 3) par une mesure semi-quantitative sur radiographie de profil.

Les paramètres mesurés sont : la densité minérale osseuse (DMO) par DXA ; la DMO volumique et l'épaisseur corticale vertébrale par scanner de la vertèbre L1 ; la micro-architecture trabéculaire au poignet par pQCT et la résistance osseuse par analyse en éléments finis (résistance à la compression et rapport ϕ [rapport charge/résistance osseuse]).

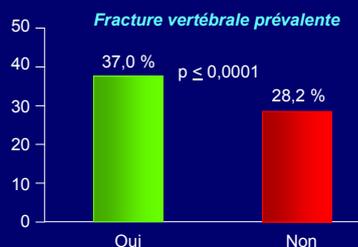
Les paramètres mesurés sont altérés chez les femmes avec DV de grade 2/3 et chez celles avec DV de grade 1 pour la plupart des paramètres, comparativement au groupe de femmes sans DV.

L'analyse multivariée montre que certains paramètres reflétant la densité osseuse, la géométrie vertébrale (épaisseur corticale) et la résistance osseuse sont significativement associés à la présence de DV de grade 1.

Cette étude suggère que la majorité des DV de grade 1 sont liées à une fragilité osseuse.

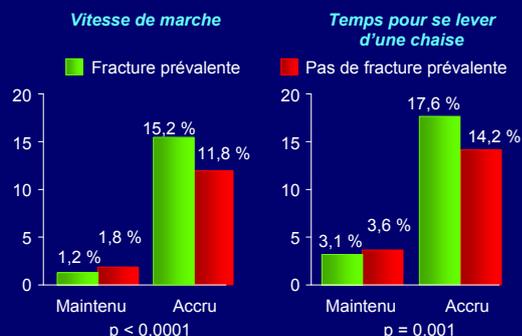
Impact à long terme des fractures vertébrales sur l'incapacité et le déclin des capacités physiques (étude SOF)

Pourcentage d'aggravation ou de survenue de l'incapacité dans les gestes de la vie courante selon le statut fracturaire vertébral prévalent



- En début d'étude :
 - femmes sans incapacité : 24,8 % de survenue d'incapacité
 - femmes avec incapacité : 40,4 % se sont aggravées

Pourcentage de femmes ayant maintenu ou ayant eu une accentuation de leur perte de capacité physique selon le statut fracturaire vertébral prévalent



- Les fractures vertébrales sont associées à une accentuation du déclin des capacités physiques et de l'incapacité
- Cette association s'inscrit dans le temps, sur plus de 15 ans

Dans ce travail, les auteurs testent l'hypothèse selon laquelle les fractures vertébrales et incidentes sont associées à une augmentation du risque d'incapacité incidente et d'un déclin plus rapide des capacités physiques sur 15 ans de suivi.

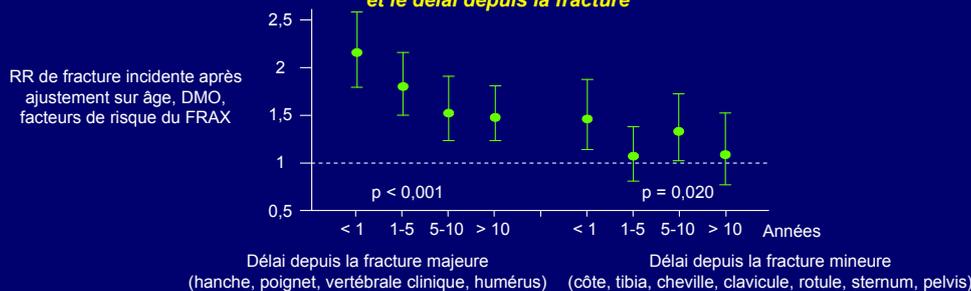
La cohorte SOF, étude longitudinale comportant 9 704 femmes âgées de 65 ans et plus, a été utilisée. Les femmes ont eu jusqu'à 8 consultations de suivi sur les 15 ans. Les fractures prévalentes étaient identifiées à partir de radiographies initiales. Les fractures vertébrales incidentes étaient définies par une diminution de 20 % et une perte de plus de 4 mm de l'une des hauteurs vertébrales en analysant les radiographies obtenues en moyenne 3,5 ans après le début de l'étude. Les auteurs ont mesuré, à chaque visite de consultation, la vitesse de marche (distance de 6 m) et le temps pour se lever d'une chaise (temps pour se lever 5 fois). L'incapacité rapportée par les patientes sur 5 activités de la vie quotidienne était évaluée à l'aide d'un score de 1 à 3 pour chacune des activités suivantes : préparer le repas, travaux ménagers pénibles, capacité à gravir 10 marches, faire des courses, monter et sortir de voiture. La progression ou la survenue d'une incapacité était définie par un déclin de plus de 5 points.

Comparativement aux femmes sans fracture, une plus grande proportion de femmes avec fractures prévalentes ont eu un déclin de leur capacité physique comme l'indiquent les deux figures. Le même type d'accentuation du déclin des capacités physiques était observé avec les fractures incidentes. Les fractures incidentes étaient associées à un risque augmenté de 30 à 50 % d'avoir une accentuation de leur déclin de capacité physique dans les modèles ajustés sur l'âge. L'ajustement sur les fractures de hanche incidentes fait disparaître cette association qui est, par ailleurs, restreinte aux femmes qui avaient une fracture vertébrale prévalente en début d'étude.

Risque de refracture suivant le délai depuis la première fracture et le type de fracture

- Étude conduite chez les sujets de la cohorte Manitoba avec antécédent de fractures majeures (n = 5 178) et mineures (n = 3 479) ayant eu une mesure de la DXA
- Suivi en moyenne 4,2 ans. 1 749 (4,4 %) fractures incidentes ont été observées

Risque de fracture suivant le type de fracture prévalente et le délai depuis la fracture



- ➔ Le risque de refracture diminue avec le temps après une fracture, mais reste un facteur de risque de refracture 10 ans après une fracture majeure de l'ostéoporose

La fracture est un facteur de risque de refracture mais qui diminue au cours du temps. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'importance du délai depuis la survenue de la fracture et de la localisation de la fracture dans le risque de refracture à 10 ans. L'étude a été conduite chez les sujets âgés de plus de 45 ans ayant eu une fracture majeure (hanche, vertébrale clinique, poignet, humérus) [n = 5 178] et mineure (tibia, cheville, rotule, côte, clavicule, sternum, pelvis) [n = 3 479] dans la cohorte canadienne Manitoba. Au cours d'un suivi moyen de 4,2 ans, 1 749 (4,4 %) fractures incidentes ont été observées. L'antécédent de fracture majeure de l'ostéoporose est un facteur de risque de nouvelle fracture important dans la première année (RR = 2,15 ; IC₉₅ : 1,79-2,57). Il diminue au cours du suivi mais reste significatif à 10 ans (RR = 1,49 ; IC₉₅ : 1,22-1,81). L'antécédent de fracture mineure est un facteur de risque dans la première année (RR = 1,45 ; IC₉₅ : 1,13-1,87), mais pas au-delà. L'une des limites de ce travail est l'absence d'informations sur la prise d'un traitement anti-ostéoporotique. Le délai depuis la fracture influence le risque de refracture, mais la survenue d'une fracture majeure de l'ostéoporose reste un facteur de risque 10 ans après. L'évaluation du risque de fracture devrait tenir compte du délai depuis la fracture et de la localisation de la fracture. C'est l'une des limites de l'outil FRAX où seule la notion d'antécédent de fracture est prise en compte.

Quel est le risque de refracture versus le risque de décès après la survenue d'une fracture ? (1)

- Étude réalisée à partir des données d'un échantillon de 5 % des bénéficiaires âgés de plus de 65 ans de l'assurance maladie aux États-Unis
- Évaluation du risque de refracture versus le décès 5 ans après la survenue d'une fracture du poignet, vertébrale clinique et de hanche

Proportion (%) de décès et de refracture selon l'âge, le sexe et les comorbidités

Patients avec fracture de hanche	65-74 ans		75-84 ans		≥ 85 ans	
	Décès	Refracture	Décès	Refracture	Décès	Refracture
Tous (n = 18 653)	38,1	24,2	49	25,5	63,7	22,5
Hommes (n = 4 371)	48,7	17,7	61,7	17,4	75,4	16,3
Femmes (n = 14 482)	33,1	27,2	44,8	28,0	61,0	23,9
Absence de comorbidités	28,2	23,6	39,3	27,3	57,4	25,5

- ➔ **Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, le risque de décès dans les 5 ans qui suivent est plus fréquent que le risque de refracture**

Les fractures ostéoporotiques sont associées à une augmentation du risque de mortalité. La question est de savoir quel est le risque de mortalité versus le risque de refracture dans les 5 ans qui suivent.

Dans une étude conduite au sein d'un échantillon (5 %) de bénéficiaires de l'assurance maladie aux États-Unis, les auteurs ont étudié le risque de refracture et de décès dans les 5 ans qui suivent la survenue d'une fracture majeure de l'ostéoporose (hanche, vertébrales cliniques et avant-bras).

Quel est le risque de refracture versus le risque de décès après la survenue d'une fracture ? (2)

Proportion (%) de décès et de refracture selon l'âge, le sexe et les comorbidités après une fracture de hanche

	Âge					
	65-74		75-84		≥ 85	
	Décès	2° FX	Décès	2° FX	Décès	2° FX
Pas de comorbidité	28,2	23,6	39,3	27,3	57,4	25,5
Infarctus du myocarde	50,4	27,6	62,5	22,3	72,8	19,3
AVC	46,8	23,8	57,3	23,1	70,3	19,0
Défaillance cardiaque	59,5	21,8	65,6	23,1	74,7	17,5
Maladie rénale	76,7	14,7	74,2	19,1	77,2	17,8
Diabète	48,6	23,6	58,1	22,9	69,8	19,0
Bronchite chronique obstructive	49,4	27,7	61,9	24,2	70,0	21,1
Démence	64,7	21,6	69,2	16,1	80,8	11,5

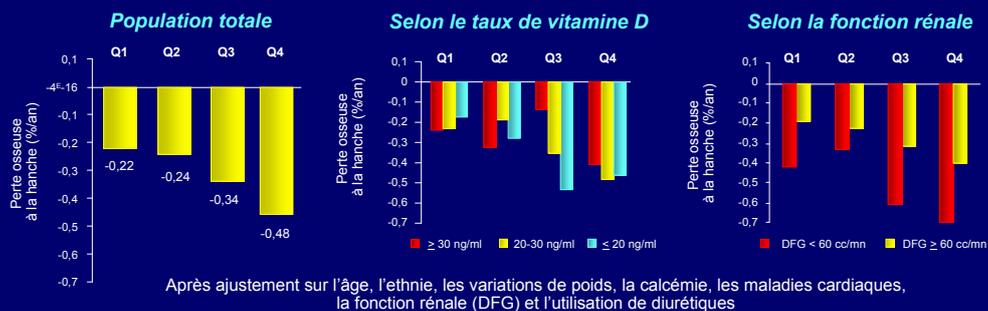
Les résultats sont ici présentés en détail pour la fracture de hanche. Des informations sur les comorbidités étaient disponibles. Chez les patients sans comorbidités au moment de la fracture (absence de maladie vasculaire cardiaque et cérébrale, de pathologie rénale, de diabète, de bronchite chronique obstructive et de démence), le risque de décès est supérieur au risque de refracture après une fracture de hanche.

Chez les patients ayant fait une fracture, le risque de décès dans les 5 ans qui suivent est plus fréquent que le risque de refracture.

Le taux de PTH est associé à la perte osseuse chez l'homme

- Étude de la relation entre les taux de PTH intacte et la perte osseuse à la hanche chez 1 227 hommes issus de la cohorte MrOS et suivis pendant 4,5 ans en moyenne

Association entre le taux de PTH intacte (en quartiles) et la perte osseuse à la hanche



- Des taux élevés de PTH intacte sont significativement associés à une perte osseuse plus importante chez l'homme âgé

L'effet du taux de parathormone (PTH) sur la perte osseuse chez les hommes âgés a été peu étudié.

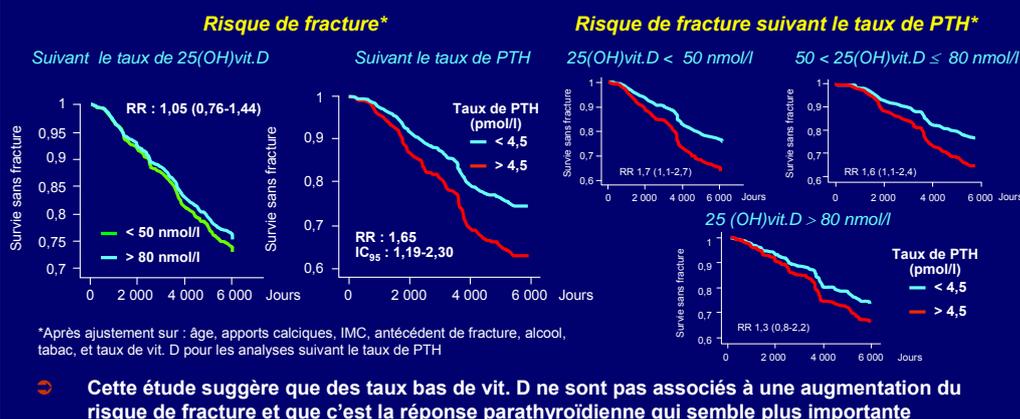
L'objectif de ce travail était d'étudier les relations entre les taux de PTH et la perte osseuse à la hanche chez 1 227 hommes âgés de plus de 65 ans inclus dans la cohorte MrOS et suivis pendant 4,5 ans en moyenne.

Des taux élevés de PTH à l'état basal sont significativement associés à une perte osseuse plus importante quels que soient les taux de vitamine D. Une altération associée de la fonction rénale augmente la perte osseuse.

Dans cette étude, les taux élevés de PTH restent dans les valeurs normales du laboratoire. En se fondant sur les résultats de cette étude, les auteurs proposent un seuil optimal de PTH intacte < 38 ng/ml pour maintenir la masse osseuse.

Un taux élevé de PTH est plus fortement associé au risque de fracture qu'un taux bas de vitamine D

- Étude de la relation entre le taux de PTH et le risque de fracture dans une cohorte de 1097 femmes ménopausées (âge moyen 51 ans) suivies pendant 16 ans
- Seuil de PTH pertinent $\geq 4,5$ pmol/l (normes 1,3-7,6 pmol/l)



L'objectif du travail était d'étudier la relation entre des taux élevés de PTH et le risque de fracture dans une cohorte danoise de 1 097 femmes ménopausées suivies pendant 16 ans. 285 fractures ont été observées pendant ce suivi.

Dans cette étude, un taux élevé de PTH est défini par un taux supérieur à 4,5 pmol/l (qui est la valeur seuil du tertile supérieur), les valeurs normales du laboratoire étant comprises entre 1,3 et 7,6 pmol/l.

Des taux bas de 25(OH)vit. D ne sont pas associés à une augmentation du risque de fracture.

Les taux les plus élevés de PTH ($\geq 4,5$ pmol/l) sont significativement associés à une augmentation du risque de fracture après ajustement sur les facteurs de risque (âge, IMC, apports calciques, antécédent personnel de fracture, tabac, alcool, taux de vitamine D). Le risque de fracture est indépendant du taux de PTH chez les femmes ayant un taux de 25(OH)vit. D > 80 nmol/l.

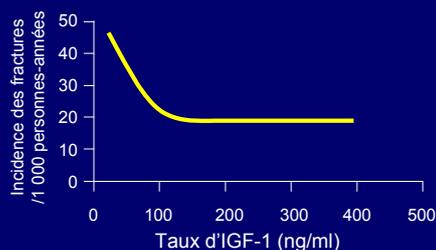
Les limites de l'étude sont qu'une seule mesure de PTH et de 25(OH)vit. D a été réalisée et que ces résultats ne sont valables que chez les femmes autour de la ménopause et pas chez celles âgées ou chez les hommes.

Cette étude suggère que des taux de 25(OH)vit. D bas ne sont pas associés à une augmentation du risque de fracture et que c'est la réponse parathyroïdienne qui semble la plus importante.

Un taux bas d'IGF-1 est associé à une augmentation du risque de fracture chez l'homme

- Étude de la relation entre le taux d'IGF-1 et le risque de fracture chez 2 902 hommes de la cohorte MrOS (âge moyen : 75 ans) suivis en moyenne pendant 3,3 ans

Relation entre le risque de fracture et le taux d'IGF-1



Analyse de régression ajustée sur l'âge

	RR pour ↓ d'IGF-1 d'1 écart-type
Fracture de hanche	1,45 (1,07-1,97)
Fracture vertébrale clinique	1,40 (1,10-1,78)
Fracture non vertébrale	1,26 (1,01-1,56)
Autres fractures	1,06 (0,84-1,33)

- ➔ **Chez les hommes âgés, un taux bas d'IGF-1 est associé à une augmentation du risque de fracture**

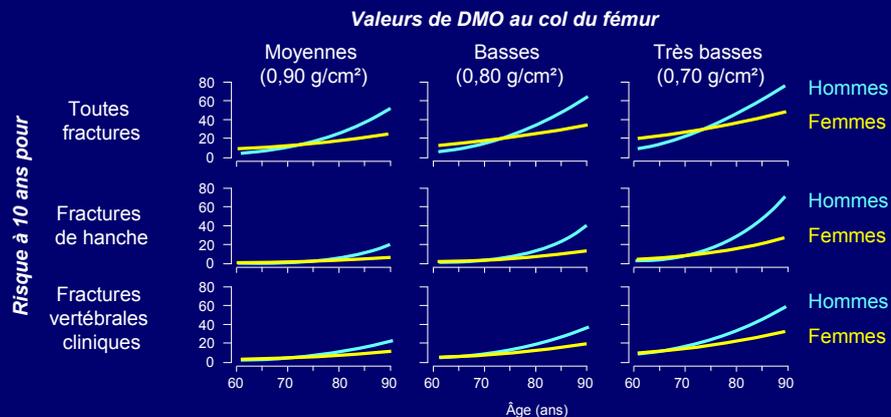
Des études antérieures avaient montré que le taux d'IGF-1 (*Insuline-like Growth Factor type 1*) était un déterminant majeur du pic de masse osseuse chez les hommes et que les taux bas d'IGF-1 étaient associés à une DMO basse chez les hommes.

Cette étude, conduite chez 2 902 hommes âgés en moyenne de 75 ans et suivis dans la cohorte MrOS (étude suédoise) pendant 3,3 ans en moyenne, a analysé la relation entre un taux bas d'IGF-1 et le risque de fracture.

Un taux bas d'IGF-1 est associé à une augmentation du risque de fracture après ajustement sur l'âge, la taille et le poids. Cette augmentation du risque de fracture reste significative après ajustement sur la DMO au col du fémur.

Cette étude suggère que, chez les hommes âgés, un taux bas d'IGF-1 est associé à une augmentation du risque de fracture.

Les hommes et les femmes ont-ils un risque absolu similaire de fracture?



- Les hommes et les femmes n'ont pas le même risque de fracture (à âge et DMO donnés)
- Les différences liées au sexe dans la relation DMO/fracture sont dépendantes de l'âge
- Le pronostic de fracture doit être individualisé séparément pour l'homme et la femme

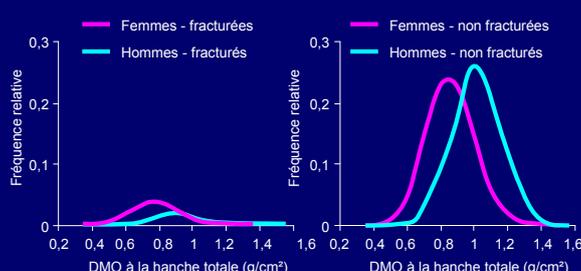
Il est commun de dire que, pour un âge et une DMO donnés, les hommes et les femmes ont des risques absolus de fracture similaires.

Les auteurs ont examiné cette hypothèse de travail en estimant le risque absolu de fracture pour des hommes et des femmes. Les données de 2 216 participants (dont 1 358 femmes) âgés de 60 ans et plus en 1989 ont été analysées. La DMO au col du fémur a été mesurée en début d'étude. L'incidence des fractures de fragilité a été recueillie de 1989 à 2007. Les risques de fracture à 5 ans et à 10 ans étaient ensuite estimés pour chaque âge et chaque valeur de DMO séparés par genre (sexe) en utilisant un modèle de Cox.

Durant le suivi, l'incidence des fractures par fragilité chez la femme (31,4 % [n = 426]) était supérieure à celle des hommes (17,4 % [n = 49]). Que cela soit dans les groupes avec ou sans fracture, pour un âge donné, la DMO au col du fémur est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Cependant, l'association entre la DMO et le risque absolu de fracture dépend de l'âge et du sexe. Avant 75 ans, pour une même valeur de DMO, les hommes ont un risque de fracture plus faible que les femmes. Après 75 ans, en revanche, le risque de fracture devient plus grand chez l'homme, pour toutes les fractures, celles de hanche ainsi que les fractures vertébrales cliniques (cf. figure).

Seuils de risque fracturaire chez l'homme et la femme : effets confondants des données de référence liées au sexe

- La valeur moyenne de DMO à la hanche totale chez les hommes fracturés est plus élevée que chez les femmes fracturées
- Les hommes sans fracture ont également une DMO plus élevée que les femmes sans fracture



RR en fonction des modèles testés

RR (IC ₉₅)	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 3
Âge (per 10 ans)	1,37 (1,24-1,50)	1,37 (1,24-1,5)	1,37 (1,24-1,50)
DMO (per ET)	1,65 (1,49-1,82)	1,58 (1,44-1,72)	1,59 (1,45-1,74)
Sexe (H ou F)	0,91 (0,73-1,12)	0,59 (0,48-0,72)	0,59 (0,48-0,72)

- ⊕ Le sexe n'est pas prédictif des fractures par fragilité quand on utilise une référence commune pour la moyenne et l'écart-type
- ⊕ Des données de référence spécifiques créent de fausses différences liées au sexe dans les modèles de fracture
- ⊕ Globalement, hommes et femmes ont un risque similaire de fracture pour la même valeur absolue de DMO

Bien que la DMO prédise les fractures par fragilité chez la femme comme chez l'homme, il existe des différences liées au sexe concernant la valeur absolue de la DMO à laquelle les fractures surviennent (seuil fracturaire). Certaines études montrent une DMO moyenne plus élevée pour les hommes avec fractures que pour les femmes avec fractures alors que d'autres notent un risque similaire pour un même seuil de DMO.

Dans ce travail, les auteurs ont étudié ce problème à partir de la cohorte CAMOS (cohorte canadienne de l'ostéoporose). Cette cohorte inclut des hommes et des femmes âgés de plus de 50 ans au moment de la mesure initiale de la DMO à la hanche. Sur une période de 10 ans, les cas de 4 752 femmes (614 avec fractures) et 1 908 hommes (125 avec fractures) ont été évalués. Des modèles de Cox ajustés sur l'âge ont été construits, fondés sur le temps écoulé jusqu'à la première fracture.

Trois modèles de normalisation de la DMO ont été comparés.

Dans le modèle 1, les mêmes moyennes et écart-types de population de référence étaient utilisés.

Dans le modèle 2, les moyennes de population de référence utilisées étaient spécifiques du genre, mais le même écart-type était conservé.

Dans le modèle 3, les moyennes et écart-types des populations de référence spécifique de genre étaient utilisés.

Le tableau rapporte les résultats en risque relatif des trois modèles testés. Dans le modèle 1, il n'y a pas d'effet lié au sexe. Dans les modèles 2 et 3, les effets apparents liés au sexe sont équilibrés par un risque calculé plus élevé pour les hommes lorsque l'on utilise des moyennes de référence spécifiques de genre (0,83 écart-type plus bas chez l'homme).

Validité de l'outil FRAX pour la prédiction du risque fracturaire chez la femme récemment ménopausée

Sensibilité du score FRAX et de la seule mesure de DMO à la hanche pour la prédiction des fractures majeures ostéoporotiques

Risque élevé (%)	Modèle FRAX (n = 1 399)			DMO au col du fémur seule (n = 1 399)		
	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Incidence	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Incidence
60	81,6	40,2	7,1	82,7	41,6	7,4
50	74,5	48,5	7,8	73,5	51,3	7,8
40	66,3	61,3	8,7	65,3	61,6	8,5
30	53,1	71,6	9,4	59,2	71,6	10,5
20	37,8	80,6	9,9	39,8	81,3	10,6
10	26,5	90,9	13,7	27,6	91,2	14,8

- Dans cette population, le FRAX a une faible valeur prédictive du risque de fracture et n'améliore pas significativement la valeur prédictive apportée par la seule mesure de DMO à la hanche

Dans ce travail, les auteurs ont comparé la validité prédictive du modèle FRAX et de la DMO au col du fémur dans une vaste cohorte de femmes récemment ménopausées. L'analyse a été conduite dans la cohorte Menos qui incluait une population de femmes âgées de plus de 45 ans, parmi lesquelles 2 650 étaient âgées en moyenne de 54 ± 4 ans, suivies sur une période de 13,4 ans. Un questionnaire structuré portant sur les caractéristiques initiales et une mesure de la DMO étaient obtenus en début d'étude. Les auteurs ont exclu 540 femmes ayant reçu ou prenant un traitement contre l'ostéoporose depuis plus de 3 mois. Du fait de changements de la procédure de mesure de la DMO survenus pendant la période initiale d'examen, seules 1 399 des 2 196 femmes ont eu une mesure de la DMO correcte au fémur par LUNAR DPX.

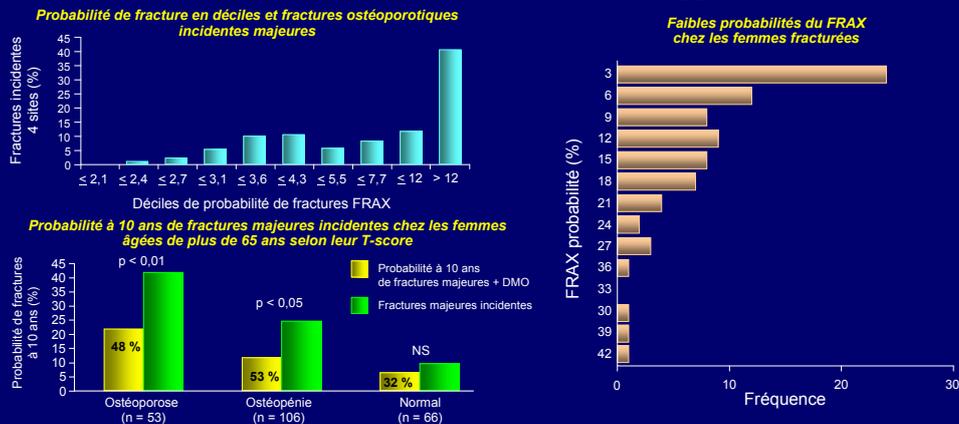
Le score FRAX a donc été calculé chez seulement 1 399 femmes à partir des cahiers d'observation et du T-score au col du fémur donné par l'appareil LUNAR.

Une fracture incidente majeure a été notée chez 98 femmes durant le suivi et tous les événements fracturaires ont été confirmés par radiographie ou par compte-rendu médico-chirurgical.

Les performances des scores ont été comparées en utilisant les aires sous les courbes ROC. L'aire sous la courbe (0,66) du modèle FRAX n'était pas statistiquement différente de celle de la DMO au col du fémur prise isolément (0,69).

Le modèle FRAX manque de sensibilité (le taux de détection qu'il permet est faible). Ainsi, comme on peut le voir dans le tableau ci-dessus, pour une spécificité de 80 % le modèle FRAX a une sensibilité de 38 % seulement.

L'outil FRAX décrit-il correctement l'incidence réelle des fractures dans la cohorte OFELY ?



- Chez les femmes françaises de la cohorte OFELY, une probabilité de FRAX > 12 identifie plus de femmes avec fracture qu'un T-score < -2,5 sur plus de 10 ans
- Cependant, chez les femmes de plus de 65 ans ostéopéniques, la probabilité cumulée de fracture à 10 ans est substantiellement plus basse que l'incidence observée de fractures

L'objectif de ce travail était de comparer chez des femmes françaises la probabilité estimée de fracture à 10 ans par l'outil FRAX à l'incidence observée réelle de fractures ostéoporotiques.

L'outil FRAX a été utilisé chez 867 femmes âgées de 40 ans et plus, issues de la cohorte OFELY, à partir des données obtenues en début d'étude aux 4 sites majeurs (hanche, rachis clinique, épaule ou poignet) et à la hanche, avec et sans DMO. L'incidence observée de fractures majeures cliniques a été suivie sur 10 ans.

Le décile le plus élevé de probabilité de fractures à 10 ans (10 % des femmes [n = 86]) identifie 41 % des femmes avec fractures incidentes (cf. figure de gauche en haut) et fait mieux qu'un T-score < -2,5 (11 % des femmes [n = 74]) qui n'identifie que 27 % des fractures majeures (p < 0,05).

Toutefois, 50 % des femmes avec une fracture majeure ont un FRAX (DMO) < 9,2 % et 90 % des femmes avec une fracture majeure ont un FRAX < 21 % (cf. figure de droite en haut).

De plus, parmi les femmes âgées de 65 ans et plus, la probabilité à 10 ans (avec DMO) de fractures majeures ostéoporotiques est respectivement de 48 % et 53 % plus basse que les incidences réellement observées chez les femmes ostéoporotiques et ostéopéniques (cf. figure du bas).

Évaluation d'un système hybride du risque absolu de fracture utilisant la densité osseuse au col du fémur et au rachis lombaire

Prédiction de fracture (aire sous la courbe ROC [ES])

	Modèle CF	Modèle hybride	p
Cohorte de validation (n = 18 584)			
Fractures non vert.	0,693 (0,010)	0,692 (0,010)	0,24
Fractures vert.	0,724 (0,022)	0,731 (0,021)	< 0,001
Toutes fractures	0,701 (0,009)	0,701 (0,009)	0,75
Sous-groupe discordant (n = 6 434)*			
Fractures non vert.	0,671 (0,018)	0,672 (0,018)	0,46
Fractures vert.	0,729 (0,040)	0,750 (0,038)	< 0,001
Toutes fractures	0,682 (0,016)	0,687 (0,16)	0,025

* Sujets de la cohorte de validation ayant un T-score différent de plus d'un ET au rachis et au col.

- Un système hybride d'évaluation du risque absolu de fracture à 10 ans fondé sur la combinaison des informations du col fémoral (CF) et du rachis lombaire (RL) est faisable
- L'amélioration de la prédiction du risque fracturaire est faible
- Néanmoins, elle supporte l'intérêt clinique dans un système intégrant la DMO au rachis dans l'évaluation du risque fracturaire

Les mesures de DMO au rachis ne sont actuellement pas intégrées dans l'évaluation par le FRAX. Pour autant, elles sont largement utilisées au quotidien et cela crée une confusion quand il existe une discordance hanche/rachis.

L'objectif des auteurs était le développement d'un système hybride d'évaluation du risque absolu de fracture à 10 ans dans lequel le risque de fracture non vertébrale serait évalué à partir des données de DMO au col du fémur (CF) et le risque de fracture vertébrale par la DMO au rachis lombaire (RL). Les cas de 37 031 femmes âgées de plus de 50 ans et ayant eu une DMO au col du fémur et au rachis (1990-2005), issues de la base de données du Manitoba, ont été étudiés.

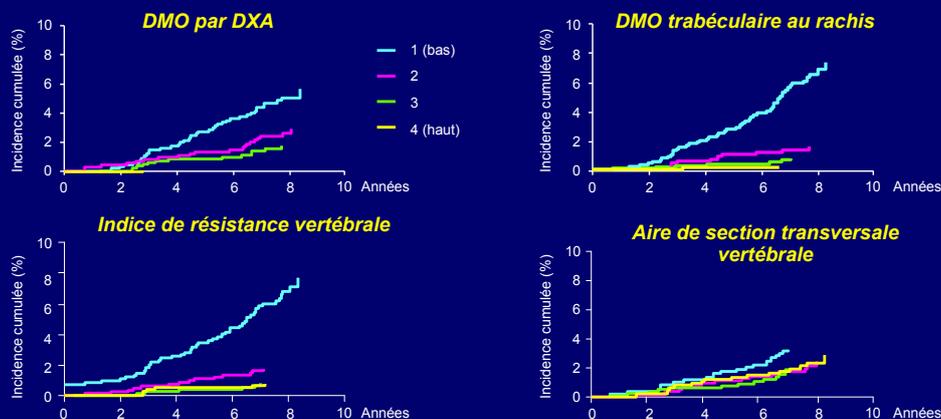
Cette base de données a permis d'identifier 1 484 fractures non vertébrales (poignet, hanche, humérus) et 264 fractures vertébrales cliniques. Cette population était aléatoirement répartie en cohortes égales de déviation (différence de plus de 1 ET au rachis et au col) et de validation.

Trois modèles de prédiction du risque fracturaire ont été créés à partir de la cohorte de déviation (n = 18 584) :

- DMO-CF pour la prédiction combinée des fractures non vertébrales et vertébrales ;
- DMO-CF pour la prédiction des fractures non vertébrales ;
- DMO-RL pour la prédiction des fractures vertébrales (sans les fractures non vertébrales).

Les méthodes ont été calibrées par l'utilisation de courbes de Kaplan-Meier d'estimation à 10 ans. Les risques estimés individuels ont été calculés par les modèles de Cox. Le modèle hybride CF + RL est la somme du risque de fractures non vertébrales par le modèle DMO-CF et du risque de fractures vertébrales par le modèle DMO-RL. Les résultats sont reportés dans le *tableau*.

Capacité de la DMO mesurée par DXA et QCT au rachis à prédire les fractures vertébrales cliniques chez l'homme (MrOS)



- La DMO au rachis par QCT ou DXA chez l'homme est hautement prédictive de futures fractures vertébrales cliniques
- Les paramètres de QCT ne sont pas plus prédictifs que la DMO par DXA

La relation DMO structure vertébrale et fractures vertébrales incidentes n'a pas été étudiée prospectivement. Cette relation est analysée dans ce travail qui s'est intéressé à la cohorte MrOS.

Les auteurs ont examiné ces associations chez des hommes âgés de 65 à 100 ans issus de MrOS. Un total de 3 489 hommes ont eu une mesure par QCT au rachis (L1 L2) en début d'étude. Les paramètres suivants ont été mesurés : DMO trabéculaire, aire de section transversale et indice de résistance vertébrale, qui est une estimation de la résistance osseuse dérivée des données de DMO et de l'aire de section transversale. Des mesures de DMO du rachis ont été également faites à tous les participants. Le critère principal de jugement était les nouvelles fractures vertébrales cliniques. Si ces fractures étaient initialement rapportées par les patients, elles étaient ensuite vérifiées en comparant les radiographies faites après la fracture clinique à celles du début d'étude par la méthode de Genant.

Sur une période de suivi moyen de 7,2 ans, 72 fractures vertébrales ont été confirmées. Des modèles de Cox ajustés pour l'âge, le centre d'étude et l'indice de masse corporelle (IMC) étaient réalisés. Pour la DMO par DXA, le HR/ET est de 3 (IC₉₅ : 2,3-4). Ce dernier ne diffère pas de celui de la DMO trabéculaire par QCT (HR/ET : 3,7 [IC₉₅ : 2,6-5,2]). Le risque de nouvelles fractures vertébrales décline par quartiles croissants de DMO par DXA, DMO trabéculaire par QCT et index de résistance vertébrale, mais non pour l'aire de section transversale (*cf. figures*). Dans les analyses multivariées incluant à la fois les variables de QCT et de DXA, chacune reste prédictive de façon indépendante, mais la prédiction par l'ensemble des données (telles qu'évaluées par analyse en courbe ROC) ne s'améliore pas.

D'autres mesures de résistance osseuse dérivées de la mesure en QCT, par exemple des analyses en éléments finis, pourraient être réalisées.

L'étude de la géométrie osseuse permet-elle d'améliorer la prédiction du risque de fracture non vertébrale chez l'homme ?

- 1 143 hommes âgés de plus de 65 ans issus de la cohorte MrOS
Suivi : 2,9 ans
28 fractures non vertébrales (FNV) incidentes
- Mesure de 3 paramètres de géométrie au tibia et au poignet par pQCT :
CSMI, moment polaire d'inertie et SSI (*Stress-Strain Index*)

Relation entre les paramètres de géométrie et le risque de FNV

Paramètres géométriques	RR (par ↓ 1 ET)	IC ₉₅	Aire sous la courbe (DMO + paramètres pQCT)
DMO col du fémur	1,97	1,32-2,96	-
CSMI	1,70	1,13-2,56	0,738
Moment polaire d'inertie	1,76	1,10-2,83	0,719
SSI	2,12	1,31-3,43	0,736

- ➔ La combinaison de ces paramètres améliore la prédiction du risque de FNV chez l'homme

Chez l'homme, la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) au col du fémur est un facteur de risque de fracture non vertébrale (FNV), mais elle est insuffisante pour identifier les hommes à risque de fracture.

À partir d'une étude conduite chez 1 143 hommes âgés de plus de 65 ans issus de la cohorte MrOs, les auteurs ont étudié la relation entre les paramètres géométriques mesurés au tibia et au poignet par scanner à haute résolution (pQCT [*peripheral Quantitative Computed Tomography*]) et le risque de FNV. Le suivi est de 2,9 ans ; 28 FNV sont observées.

Le SSI (*Stress-Strain Index*) est un paramètre de résistance osseuse calculé à partir de coupes transversales de pQCT, qui compare les paramètres géométriques, le CSMI (*Cross Sectional Moment of Inertia* ou moment d'inertie de la section) et le moment polaire d'inertie à un test mécanique de flexion en 3 points.

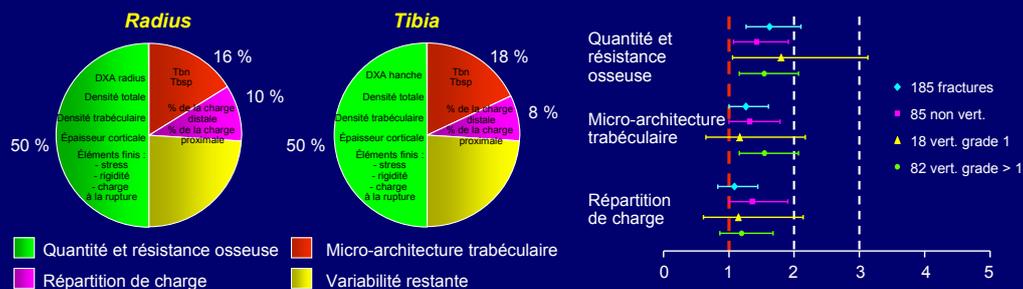
Les hommes avec FNV incidentes ont une densité osseuse plus basse et des paramètres géométriques reflétant la résistance de l'os à la flexion et à la torsion (CSMI, moment polaire d'inertie et SSI) altérés.

Toute diminution d'un écart-type de ces paramètres est associée à une augmentation du risque de FNV, indépendante de l'âge, de l'indice de masse corporelle (IMC) et de la DMO du col fémoral. La combinaison DMO + pQCT améliore la prédiction des FNV.

La combinaison de ces paramètres permet d'identifier les hommes les plus à risque de FNV.

STRAMBO : étude de la micro-architecture et de la biomécanique des fractures ostéoporotiques chez l'homme

- Étude par QCT et éléments finis chez 185 hommes avec fracture (108 non vert. et 100 vert.) et 185 témoins appariés
- Analyse en composante principale



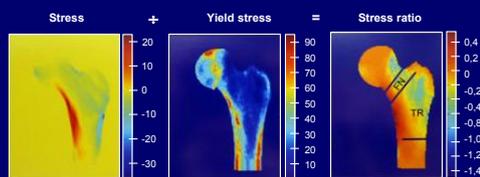
➤ **Les altérations de la micro-architecture et les facteurs biomécaniques sont associés aux fractures. Les paramètres corticaux ont un poids plus important que les paramètres trabéculaires et sont différents selon le type de fracture**

Dans cette cohorte, des hommes fracturés ont été comparés à des sujets témoins appariés. La micro-architecture osseuse a été étudiée par pQCT haute résolution (HR) [XtremeCT, Scanco Medical AG]. L'étude de la résistance osseuse a été analysée à partir des données en implémentant par analyse en éléments finis.

Les données suggèrent que la micro-architecture et les données biomécaniques obtenues par HR- pQCT pourraient apporter des informations complémentaires à la DXA pour l'étude des facteurs de risque de fracture chez l'homme. Les paramètres les plus informatifs sont dans cette étude : la densité osseuse, l'épaisseur corticale, la rigidité et la charge à la rupture.

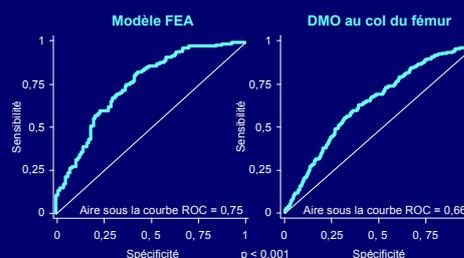
Étude prospective de modèle d'analyse en éléments finis (FEA) fondée sur l'image DXA

Calcul du ratio de stress pour chaque pixel



Les ratios de stress élevés sont indiqués par le bleu profond et les couleurs rouges (positive pour le stress en tension, négative pour la compression)

Courbes ROC pour le modèle FEA et la DMO au col du fémur



- Ce modèle en éléments finis peut être appliqué en routine aux examens de DXA à la hanche
- Sur le plan statistique, il améliore modestement, mais de façon significative, la prédiction de la fracture de hanche comparativement à la seule DMO du col du fémur

L'objectif de cette étude, cas-témoins et monocentrique, était de déterminer si la FEA (analyse en éléments finis) peut prédire de façon prospective la fracture de hanche.

Les auteurs ont analysé les cas de 728 femmes, âgées en moyenne de 82 ans. Durant le suivi médian de 4 ans, 182 fractures de hanche incidentes sont survenues. 546 femmes appariées pour l'âge, la taille et le poids servaient de témoins.

L'analyse en éléments finis est obtenue après nouvelle analyse des images de DXA. Celles-ci sont spécifiquement travaillées pour produire une cartographie osseuse pixel par pixel. Puis, un ratio de stress est défini pour chaque point. Ce stress ratio est le rapport du stress sur l'énergie absorbée (cf. figure de gauche). Une valeur élevée est significative d'un plus grand risque de fracture. Une analyse en régression logistique conditionnelle ascendante ne retient, dans le meilleur modèle de prédiction fracturaire, que des paramètres de ratio de stress alors que la DMO au col du fémur était incluse dans le modèle. L'analyse des aires sous la courbe pour ce modèle était significativement plus élevée que celle incluant uniquement la DMO au col du fémur (cf. figure de droite) : 0,75 (IC₉₅ : 0,72-0,79) et 0,66 (IC₉₅ : 0,62-0,71), respectivement ($p < 0,001$).

La mesure de DMO au col du fémur : une valeur sûre !

- Comparaison de la densité osseuse mesurée par DXA et de la géométrie osseuse, micro-architecture et résistance osseuse mesurées par pQCT au radius chez 100 femmes avec fractures du poignet et 105 sujets témoins

Variabiles	RR (IC ₉₅)	Aire sous la courbe
Densité osseuse		
DMO au col du fémur par DXA	2,0 (1,4-2,8)	0,66
DMO volumique au radius par pQCT	1,7 (1,3-2,3)	0,65
Géométrie		
Épaisseur corticale	1,5 (1,1-2,1)	0,62
Micro-architecture		
Nombre de travées	1,8 (1,3-2,4)	0,68
Épaisseur des travées	1,4 (1,1-1,9)	0,60
Structure Model Index (SMI)	0,5 (0,4-0,7)	0,68
Résistance osseuse		
Charge à la rupture	1,8 (1,3-2,5)	0,65
Rapport ϕ (charge/résistance osseuse)	1,9 (1,4-2,6)	0,65

- **Analyse multivariée** (DMO au col du fémur, SMI, épaisseur corticale, charge à la rupture et rapport ϕ) : la DMO au col du fémur est le paramètre le plus prédictif du risque de fracture du poignet ($p = 0,002$)

🔄 **La DMO mesurée au col du fémur reste le facteur le plus prédictif de fracture du poignet**

Pour identifier les femmes à risque de fracture du poignet, il est recommandé de mesurer la DMO au col du fémur. L'objectif de l'étude était de savoir comment les nouvelles technologies, comme le scanner à haute résolution (pQCT), peuvent améliorer la prédiction de la fracture du poignet.

Les auteurs ont évalué la DMO au col du fémur par DXA, la géométrie, la micro-architecture par pQCT et la résistance osseuse par analyse en éléments finis sur pQCT chez 100 femmes avec fracture du poignet (âge moyen : 62 ans) et 105 sujets témoins (âge : 63 ans).

L'analyse par régression logistique montre que dans chacune des catégories, les 5 paramètres significativement associés au risque de fracture sont : DMO au col du fémur, épaisseur corticale du radius, SMI (*Structure Model Index*), charge à la rupture et rapport ϕ .

Le SMI indique la part relative en plaques et en poutres, la structure idéale en plaques correspond à un SMI nul.

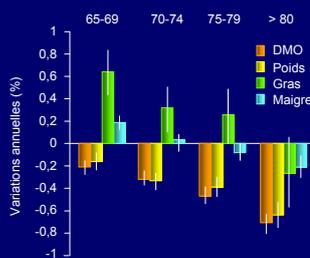
L'analyse multivariée réalisée à partir de ces 5 paramètres montre que c'est la DMO au col du fémur qui est le facteur le plus associé au risque de fracture du poignet.

Cette étude montre que la DMO mesurée au col du fémur reste le facteur le plus prédictif de fracture du poignet, et est donc une valeur sûre...

La diminution de la masse musculaire est associée à la perte osseuse chez les hommes

- Des mesures de poids et de taille, de DMO et de composition corporelle par DXA, ont été réalisées au début du suivi et répétées après 4,7 ans en moyenne chez 2 487 hommes âgés de plus de 65 ans issus de la cohorte MrOs

Variations poids, DMO et composition corporelle

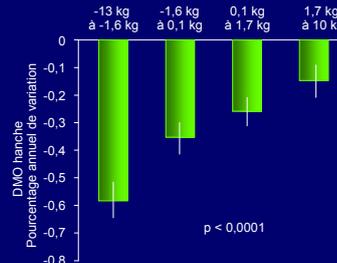


Corrélations avec les variations de DMO

	Corrélation coefficients
Âge à l'inclusion	-0,22*
Variation de poids	0,34*
Variation de masse maigre totale	0,33*
Variation de masse grasse totale	0,24*

* p < 0,0001

Variations de la DMO par quartile de masse musculaire



- Chez l'homme âgé de plus de 65 ans, la diminution de la masse musculaire est associée à la perte osseuse à la hanche

La perte de poids est corrélée à une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). L'objectif de ce travail était d'étudier les relations entre les variations de composition corporelle (masse grasse et musculaire) et les variations de DMO chez l'homme.

Des mesures de poids et de taille, de DMO et de composition corporelle par DXA ont été réalisées au début du suivi et répétées après 4,7 ans en moyenne chez 2 487 hommes âgés de plus de 65 ans issus de la cohorte MrOs.

Les variations de poids, de la DMO et de la composition corporelle ont été ajustées sur l'âge, l'ethnie, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'histoire médicale (diabète), les traitements reçus (bisphosphonates), l'état de santé et l'activité physique.

Au cours du suivi, il y a une diminution significative du poids et de la masse musculaire après 70 ans et une augmentation de la masse grasse. La DMO au fémur total diminue significativement.

La diminution de la masse musculaire est significativement corrélée à la perte osseuse à la hanche.

Les limites de cette étude sont l'absence de généralisation possible aux hommes plus jeunes et aux femmes.

Cette étude suggère que, chez l'homme âgé de plus de 65 ans, la diminution de la masse musculaire est associée à une diminution de la DMO à la hanche et que le maintien d'une masse musculaire est important pour limiter la perte de masse osseuse.

Adiposité et développement de la structure osseuse chez des jeunes femmes adultes : suivi de 3 ans

Pourcentage de variation à 3 ans, moyenne (IC₉₅)

	Masse grasse normale (n = 59)	Masse grasse élevée (n = 12)	p
Site cortical			
<i>Aire de section transversale, mm²</i>			
Tibia	1,1 (0,1 ; 2,1)	4,3 (2,2 ; 6,4)	0,002
Radius	-0,3 (-1,5 ; 0,9)	3,3 (0,7 ; 5,8)	0,045
<i>Épaisseur corticale, mm</i>			
Tibia	0,6 (-0,7 ; 1,9)	4,0 (1,3 ; 6,8)	0,035
Radius	-3,5 (-4,9 ; -2,1)	0,4 (-2,5 ; 3,4)	0,032
<i>CMO cortical, mg/mm</i>			
Tibia	2,4 (1,2 ; 3,5)	5,4 (3,1 ; 7,8)	0,039
Radius	0,6 (-0,8 ; 2)	4,6 (1,6 ; 7,6)	0,280

- ⇒ Avoir une masse grasse corporelle élevée pourrait être bénéfique pour l'os cortical du fait de variations plus grandes en épaisseur et en surface corticale
- ⇒ Pour autant, dans cette étude, cela ne se traduit pas en augmentation de la résistance osseuse...

L'objectif de cette étude était de comparer à 3 ans les variations de géométrie osseuse, de densité et d'indices de résistance au tibia et au radius par pQCT dans des groupes caractérisés par une adiposité normale (pourcentage de graisse corporelle < 32 % ; n = 59 ; âge : 21,3 ± 0,4 ans) et une adiposité élevée (pourcentage de graisse corporelle > 32 % ; n = 12 ; âge : 21,3 ± 0,5 ans).

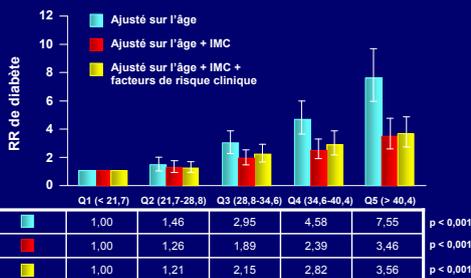
En site trabéculaire au tibia et au radius, aucune différence des paramètres osseux n'est observée au cours du temps.

En revanche, l'aire de section transversale et l'épaisseur corticale au tibia et au radius ainsi que le CMO cortical au tibia augmentent plus dans le groupe à pourcentage de graisse élevée que dans l'autre (*cf. tableau*). Cependant, aucune différence n'est observée au cours du temps en ce qui concerne les autres paramètres osseux mesurés, et en particulier l'indice de résistance osseuse.

La masse grasse mesurée par DXA est un facteur de risque de diabète indépendant de l'IMC

- Étude de la relation entre la masse grasse mesurée par DXA au rachis et le risque de diabète
- Sujets de la cohorte Manitoba (n = 30 252) suivis en moyenne pendant 5,2 ans
- 1 252 (4,1 %) cas de diabètes ont été observés

Risque de développer un diabète (pourcentage de masse grasse en quintiles)



Analyse multivariée du risque de développer un diabète ajustée sur les facteurs de risque

	DXA rachis		DXA hanche	
	RR (IC ₉₅)	p	RR (IC ₉₅)	p
Âge (<10 ans)	1,18 (1,12-1,25)	< 0,001	1,25 (1,18-1,32)	< 0,001
IMC (écart-type)	1,41 (1,33-1,49)	< 0,001	1,74 (1,63-1,84)	< 0,001
Indice de comorbidité	1,39 (1,27-1,52)	< 0,001	1,39 (1,27-1,52)	< 0,001
Polyarthrite rhumatoïde	1,27 (0,99-1,64)	0,061	1,32 (1,02-1,70)	0,032
Bronchite chronique obstructive	1,16 (0,96-1,40)	0,121	1,15 (0,95-1,38)	0,150
Démence	0,57 (0,32-1,02)	0,059	0,57 (0,32-1,02)	0,058
Utilisation de corticoïdes	1,76 (1,43-2,16)	< 0,001	1,87 (1,52-2,30)	< 0,001
% de masse grasse mesurée par DXA	1,43 (1,35-1,52)	< 0,001	0,97 (0,90-1,04)	0,396

La mesure de la DXA peut fournir une information supplémentaire sur le risque de diabète indépendante de l'indice de masse corporelle

L'objectif de l'étude était d'évaluer la relation entre la masse grasse mesurée au rachis lombaire par DXA et le risque de diabète dans la cohorte canadienne Manitoba (30 252 sujets, suivis en moyenne pendant 5,2 ans).

La masse grasse mesurée au rachis par DXA est significativement associée au risque de diabète, après ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et les comorbidités associées.

Quand les auteurs remplacent la masse grasse mesurée par DXA au rachis par celle mesurée à la hanche, la relation n'est plus significative, confirmant bien le rôle de la masse grasse abdominale dans l'augmentation du risque de diabète.

Cette étude montre que la mesure de la DXA peut fournir une information supplémentaire sur le risque de diabète indépendante de celle fournie par la mesure de l'IMC.

La perte de taille est associée à une augmentation du risque de mortalité

- Mesure de la perte de taille entre J0 et 15 ans chez 3 124 femmes âgées de plus de 65 ans issues de la cohorte SOF (*Study of Osteoporotic Fracture*)
- Mesure de la DMO et recherche de fractures vertébrales (FV) par radiographies après les 15 ans de suivi
- Suivi des fractures incidentes et de la mortalité pendant 4,8 ans après l'année 15
- Seuil pertinent de perte de taille de 5 cm

Risque relatif (IC ₉₅) ajusté sur l'âge, le poids, le tabac, l'activité physique			
	Fractures de hanche	Fractures non vertébrales sauf hanche	Mortalité
Analyse multivariée + FV prévalentes	1,68 (1,19-2,37)	1,56 (1,27-1,91)	1,55 (1,29-1,87)
Analyse multivariée + FV prévalentes + DMO	1,52 (1,07-2,15)	1,48 (1,20-1,83)	1,57 (1,30-1,90)

- ➔ **La perte de taille (≥ 5 cm) est associée à une augmentation du risque de fractures périphériques et de mortalité, indépendamment de la DMO et des fractures vertébrales prévalentes**

La perte de taille est fréquente chez les sujets âgés et est liée aux modifications des courbures rachidiennes, aux pincements discaux et/ou à la présence de fractures vertébrales. La mesure de la taille est utilisée pour identifier les femmes à risque de fractures vertébrales prévalentes chez lesquelles il faut réaliser des radiographies. Mais la perte de taille est-elle associée à une augmentation du risque de fractures incidentes et de mortalité ?

La perte de taille a été mesurée sur une période de 15 ans chez 3 124 femmes âgées de plus de 65 ans issues de la cohorte SOF (*Study of Osteoporotic Fracture*). La mesure de la DMO et la recherche de fractures vertébrales prévalentes ont également été réalisées à 15 ans.

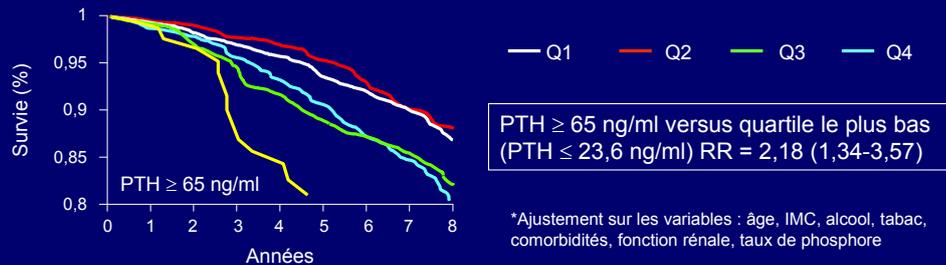
Chez les femmes âgées, la perte de taille ≥ 5 cm est associée à une augmentation du risque de fractures périphériques et de mortalité, indépendamment de la mesure de DMO et de la présence des fractures vertébrales prévalentes.

Cette étude confirme que la mesure de la taille doit faire partie de l'évaluation et du suivi des patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose.

Le taux de PTH est associé à une augmentation du risque de mortalité chez l'homme

- Étude de la relation entre le taux de PTH et le risque de mortalité dans la cohorte MrOS chez 1 477 hommes âgés de plus de 65 ans, suivis en moyenne pendant 7,1 ans

Relation entre le taux de PTH et le risque de mortalité*



- Chez les hommes de plus de 65 ans, le taux élevé de PTH est associé à une augmentation du risque de mortalité, indépendamment du taux de vit. D et de la fonction rénale

Des études antérieures avaient suggéré que des taux de PTH élevés étaient associés à une augmentation du risque de mortalité.

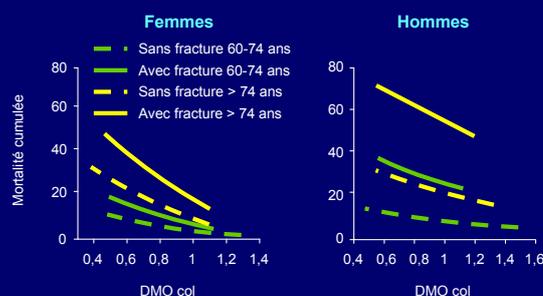
Cette étude a cherché à savoir si le taux de PTH influençait le risque de mortalité, indépendamment de l'insuffisance en vitamine D, de l'insuffisance rénale et du taux de phosphore.

Chez 1 477 hommes, âgés de plus de 65 ans, issus de la cohorte MrOS et suivis en moyenne pendant 7,1 ans, les taux élevés de PTH (≥ 65 ng/ml versus quartile inférieur défini par un taux de PTH $\leq 23,6$ ng/ml) sont associés à une augmentation du risque de mortalité essentiellement d'origine cardio-vasculaire, après ajustement sur l'âge, la fonction rénale, le taux de 25(OH)vit. D et d'autres facteurs confondants (IMC, comorbidités, activité physique, consommation d'alcool).

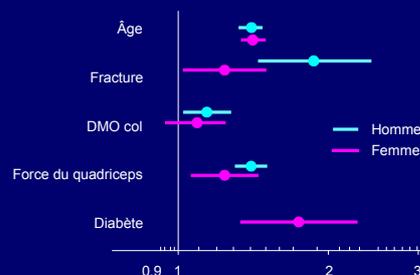
Cette étude suggère que chez les hommes âgés de plus de 65 ans, un taux élevé de PTH est associé à une augmentation du risque de mortalité, indépendamment du statut en vitamine D et de la fonction rénale.

Les fractures mais aussi la diminution de la densité minérale osseuse sont associées à une augmentation de la mortalité

Mortalité à 5 ans en fonction de la densité minérale osseuse et des fractures



Facteurs de risque indépendants de la mortalité globale



- Les fractures sont associées à une augmentation de la mortalité dans les 2 sexes
- La diminution de la densité minérale osseuse, indépendamment des autres facteurs, s'associe à une augmentation de la mortalité chez l'homme et la femme ostéoporotiques

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'association entre densité minérale osseuse (DMO) et mortalité globale ou après fracture chez les hommes et les femmes de la cohorte Dubbo sur une période de 18 ans (avril 1989-mai 2007).

Les fractures à basse énergie et les causes de mortalité ont été enregistrées chez 1 164 femmes et 819 hommes.

La DMO, les comorbidités, la force musculaire quadricipitale et l'équilibre ont été évalués tous les 2 ans.

Il a été enregistré 359 fractures chez les femmes et 129 chez les hommes, 435 décès pour 15 001 patients-années (dont 153 postfracture) chez les femmes et 386 pour 9 367 patients-années (dont 80 postfracture) chez les hommes.

Figure de gauche. La baisse de DMO s'accompagne d'une augmentation de la mortalité chez les hommes et chez les femmes (le risque chez ces dernières n'étant significatif que pour les valeurs les plus basses de DMO en présence de fractures).

Figure de droite. La survenue d'une fracture prédit le risque de mortalité indépendamment des comorbidités, à la fois chez la femme et chez l'homme. Une DMO basse au col du fémur est ainsi un facteur indépendant prédictif du risque de mortalité, mais significatif chez l'homme seulement. Il en est de même de la faiblesse du quadriceps (dans les 2 sexes) et du diabète (chez l'homme seulement).



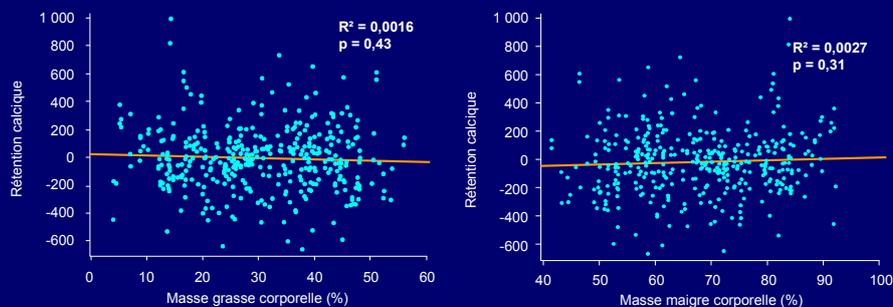
Chapitre II.

Ostéoporose - Traitements

ASBMR 2009

Composition corporelle et rétention calcique chez l'adolescent

- Les variables de composition corporelle n'expliquent pas de façon complémentaire la rétention calcique quand les apports calciques et l'IMC pour l'âge sont inclus dans le modèle



- Les adolescents dont l'IMC pour l'âge est le plus élevé, quelle que soit leur composition corporelle, pourraient être capables de mieux retenir le calcium si les apports alimentaires calciques étaient augmentés
Augmenter les apports calciques chez les adolescents en surpoids pourrait contribuer à augmenter la rétention calcique et la masse osseuse pour atténuer l'impact délétère du surpoids sur leur risque de fracture

Le nombre d'adolescents en surpoids a presque triplé aux États-Unis depuis ces trente dernières années. Dans le même temps, les fractures de l'avant-bras distal chez l'adolescent ont augmenté de près de 50 %. Le surpoids chez l'adolescent paraît exacerber le risque de fracture du fait de forces plus élevées appliquées aux os à l'occasion d'une chute.

Les auteurs avaient déjà montré que les adolescents en surpoids ont une plus grande augmentation de rétention calcique que ceux de poids normal quand les apports calciques augmentent.

Dans ce travail, la contribution additionnelle de la composition corporelle est étudiée du point de vue de la relation entre apports calciques, IMC et rétention calcique. Les cas de 283 adolescents (dont 206 filles) âgés de 10 à 16 ans ont été étudiés. Leur IMC allait de 11,6 à 42,7 kg/m².

Les résultats de cette étude montrent que les variables de composition corporelle n'expliquent pas de façon complémentaire la rétention calcique quand les apports calciques et l'IMC pour l'âge sont inclus dans le modèle (*cf. figures*).

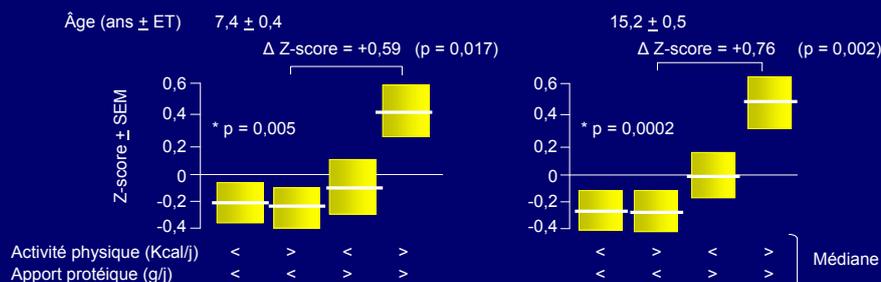
Les adolescents dont l'IMC pour l'âge est le plus élevé, quelle que soit leur composition corporelle, pourraient être capables de retenir plus efficacement le calcium si les apports alimentaires calciques étaient augmentés.

Augmenter les apports calciques chez les adolescents en surpoids pourrait donc contribuer à augmenter la rétention calcique et la masse osseuse pour atténuer l'impact délétère du surpoids sur leur risque de fracture.

Les auteurs suggèrent la réalisation d'un essai randomisé pour confirmer cette hypothèse.

Impact de l'activité physique et des apports protéiques sur le CMO et la taille des os porteurs : étude longitudinale chez le garçon

- 175 garçons âgés de 15 ans
- Comparaison de l'impact de l'activité physique et des apports protéiques sur le Z-score du col fémoral avant la puberté et 7,8 ans plus tard



- ➔ **Chez le jeune garçon, l'impact positif des apports protéiques et de l'activité physique observé avant la maturation pubertaire pourrait prédire l'influence à long terme sur le contenu minéral et la largeur du col fémoral**

Les mêmes auteurs ont préalablement montré que des apports protéiques élevés augmentent l'impact positif de l'activité physique (AP) sur le contenu minéral osseux en augmentant l'épaisseur du col fémoral chez des garçons prépubères.

Cette fois, ils ont analysé les différences des variables osseuses associées à l'interaction apports protéiques et AP telles qu'elles étaient observées chez les garçons prépubères pour savoir si elles restaient d'amplitude similaire à la fin de la maturation pubertaire.

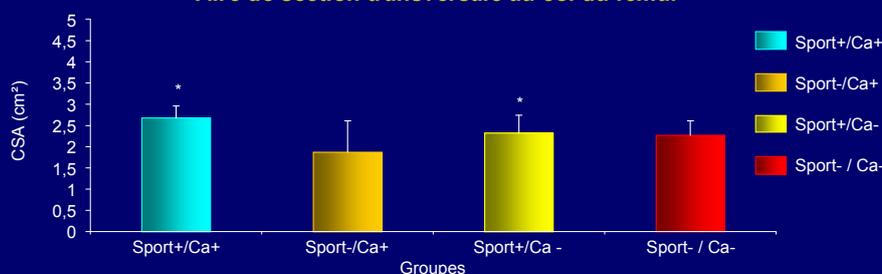
Le CMO a été mesuré au col du fémur par DXA dans une cohorte de 176 garçons à 7,4 ± 0,4 et 15,2 ± 0,5 ans. De plus, la microstructure du tibia distal était évaluée par HR-pQCT à l'âge de 15,2 ans. La cohorte était répartie en 4 groupes selon la médiane tenant compte, d'une part, de l'AP et, d'autre part, des apports protéiques évalués à 7,4 ans. Les résultats sont exprimés en Z-score pour la DMO au col du fémur, la surface et l'épaisseur à 7,4 et 15,2 ans ainsi que pour la densité volumique et les paramètres microstructuraux au tibia distal à 15,2 ans.

Comme le montre la *figure*, l'impact d'une AP élevée (> à la médiane) versus modérée (< à la médiane) sous apports protéiques élevés (> à la médiane) et modérés (< à la médiane) sur le Z-score du CMO au col du fémur est d'amplitude similaire à l'âge moyen de 7,4 ans (+ 0,59) et à l'âge de 15,2 ans (+ 0,76).

L'interaction positive entre AP et apports protéiques est essentiellement due à une largeur de col fémoral plus importante. Cela est corroboré par un Z-score significativement plus grand de l'aire de section transversale mesurée au tibia distal.

Géométrie osseuse de la hanche chez la jeune fille prépubère : effets de l'activité physique et d'une année de supplémentation calcique

Aire de section transversale au col du fémur



* Les sportives diffèrent significativement des non-sportives ($p < 0,05$) après un an de supplémentation calcique.

- Ces données suggèrent que seule l'activité physique affecte la géométrie osseuse de la hanche chez la jeune fille prépubère
- La supplémentation calcique semble affecter uniquement l'acquisition de la masse osseuse

Il est maintenant bien admis que l'activité physique (AP) favorise, lors de la croissance, l'acquisition de la masse osseuse et potentialise l'effet d'une supplémentation calcique (Ca) sur cette acquisition. A contrario, les effets de l'activité physique sur les paramètres géométriques lors de cette période varient selon les études. D'autre part, à notre connaissance, il n'existe pas d'étude portant sur l'effet d'une supplémentation calcique sur les paramètres architecturaux chez la jeune fille.

L'objectif de cette étude était d'analyser les effets de l'activité physique et d'une année de supplémentation calcique sur les paramètres géométriques au niveau de la hanche chez la jeune fille prépubère.

Cent treize jeunes filles prépubères âgées de $9,9 \pm 1,2$ ans ont participé à cette étude. Cette population était composée de 63 sportives (AP+ ; $7,3 \pm 4$ h/sem.) et 50 jeunes filles non entraînées (AP- ; $1,2 \pm 0,8$ h/sem.). Cette population a également été répartie aléatoirement en deux groupes : un groupe avec une supplémentation calcique (phosphate de calcium) à raison de 800 mg/j (Ca+) et un groupe placebo (Ca-). Au final, nous avons pu déterminer 4 groupes : (AP+, Ca+ [n = 15]), (AP+, Ca- [n = 48]), (AP-, Ca+ [n = 19]) et (AP-, Ca- [n = 31]).

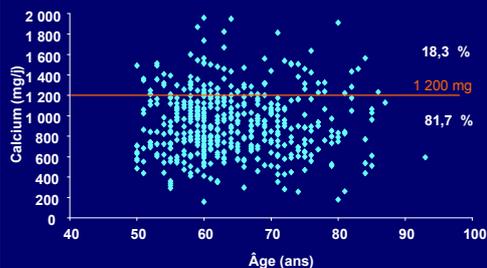
La DMO et le contenu minéral osseux ont été déterminés par absorptiométrie au corps entier et à plusieurs sites (rachis lombaire, hanche, avant-bras). Le logiciel *Hip Structural analysis* a été utilisé pour analyser les scans de densitométrie au niveau de la hanche de chaque jeune fille. L'âge osseux a été déterminé à l'aide du logiciel Matusos. L'apport calcique spontané a été déterminé chez chaque sujet à partir du questionnaire de Fardellone. Tous les tests ont été réalisés par le même expérimentateur lors de l'inclusion à l'étude (V0) et après 1 an de supplémentation (V1).

L'apport calcique spontané était identique quel que soit le groupe étudié lors de V0. Les sportives présentaient une masse grasse inférieure et une masse maigre supérieure à celle des non-entraînées lors des deux visites. Les DMO étaient supérieures dès V0 chez les jeunes sportives. Le gain de DMO était significativement supérieur dans le groupe (AP+, Ca+) comparativement aux autres groupes au niveau du corps entier, du rachis lombaire et du col fémoral. Ce gain ne différait pas entre les autres groupes. À l'exception des diamètres subpériostal et endocortical, tous les paramètres HSA (CSA, CSMI, Z modulus, épaisseur corticale, *Buckling Ratio*) étaient significativement supérieurs chez les sportives comparativement aux non-entraînées à l'inclusion et après 1 an de supplémentation. Le gain architectural était identique quels que fussent le groupe et le paramètre étudié.

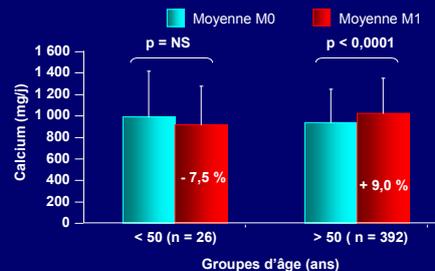
En conclusion, ces données suggèrent que seule l'activité physique affecte la géométrie osseuse de la hanche chez la jeune fille prépubère. La supplémentation calcique semble affecter uniquement l'acquisition de la masse osseuse.

Un programme d'éducation thérapeutique est-il efficace pour augmenter la consommation de calcium ?

Apports calciques en fonction de l'âge en début d'étude



Apports calciques dans la population évaluable (avant et après l'action éducative)



- Les apports calciques dans cette population pourtant motivée sont inférieurs aux apports recommandés
- Ce programme permet l'augmentation d'environ 10 % des apports calciques alimentaires

Les auteurs ont commencé il y a plus de 5 ans un programme d'éducation thérapeutique fondé sur la participation à trois modules d'activité couvrant les thèmes suivants : nutrition et apport calcique, activité physique, prévention de la chute et équilibre. Dans ce travail, les auteurs s'interrogent sur l'efficacité de leur programme d'éducation pour améliorer la consommation calcique.

Cette analyse a porté sur 534 participants âgés de 18 à 93 ans qui ont suivi les trois modules au rythme d'1 par mois pendant 3 mois. Chaque classe comportait 10 à 20 participants. Les auteurs ont estimé les apports calciques spontanés par le questionnaire de Fardellone au début du premier module de nutrition, puis un second questionnaire était envoyé aux participants 1 mois plus tard. Les questionnaires ont été interprétés par le diététicien du laboratoire. La moyenne d'âge de la population était

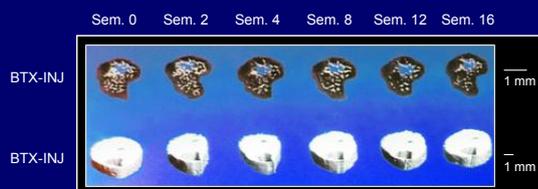
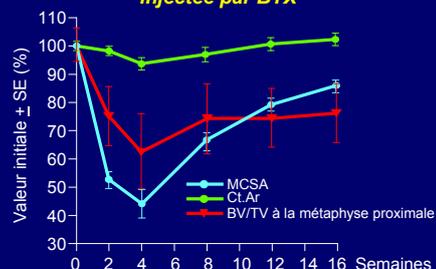
de 61 ± 12 ans. Quatre cent dix-huit patients ont répondu aux 2 questionnaires représentant

78,3 % de la population initiale. L'apport calcique moyen de la population âgée de plus de 50 ans était de 940 mg. 81,7 % des participants âgés de plus de 50 ans avaient des apports calciques inférieurs à 1 200 mg (apport recommandé en France pour cette tranche d'âge) [cf. figure à gauche]. Dans la population de plus de 50 ans, l'apport calcique moyen en début d'étude était de 935 ± 303 mg. Il était de $1 020 \pm 327$ mg 1 mois plus tard. En revanche, une diminution non significative des apports calciques était constatée chez les sujets de moins de 50 ans (cf. figure de droite). Une des limites potentielles de cette étude repose sur le fait que les participants impliqués dans ce programme d'éducation thérapeutique sont probablement déjà sensibilisés aux questions de santé (population motivée). Les modifications observées dans ce travail ne sont pas forcément applicables à une population de patients ostéoporotiques avec fracture. L'efficacité de ce programme pourrait être moindre dans un groupe de participants moins motivés. Il ne s'agissait pas d'une étude contrôlée randomisée. La pertinence clinique d'un gain de 10 % des apports calciques est probablement plus ou moins intéressante selon les tranches d'âge.



Le muscle et l'os suivent des schémas temporels similaires de retour à la normale après une sous-utilisation musculaire induite par l'injection de toxine botulinique (BTX)

Variations relatives dans la patte injectée par BTX



➔ **La taille musculaire, bien qu'importante, n'est peut-être pas le facteur primaire associé à la perte osseuse (et à la récupération) quand l'atrophie musculaire est induite par une injection de BTX**

Si la force musculaire est la source primaire déclenchant l'adaptation osseuse dans les modèles de sous-utilisation et de remise en charge, les changements osseux devraient suivre les changements musculaires.

Les auteurs ont examiné la survenue dans le temps et l'amplitude des variations de l'aire de section transversale musculaire (MCSA) et de l'architecture osseuse en réponse à l'inactivité musculaire suivant l'injection de toxine botulinique (BTX). L'hypothèse de travail était la suivante : suivant la sous-utilisation musculaire après injection de BTX, la MCSA commencera à récupérer plus tôt que les propriétés micro-architecturales osseuses.

Des injections (20 µl) de BTX-A (1 U/100 g de masse corporelle) ou de sérum salé ont été réalisées dans une patte arrière chez 36 souris (n = 18 dans chaque groupe). La patte controlatérale servait de contrôle interne. La MCSA et les propriétés osseuses étaient évaluées en début d'étude, puis aux semaines 2, 4, 8, 12 et 16 après l'injection par un appareil de µCT in vivo à la métaphyse proximale et à la diaphyse du tibia. Les muscles ont été disséqués et pesés après sacrifice.

En utilisant une ANOVA à trois voies (groupe, patte, temps), une interaction significative était trouvée pour la MCSA, le BV/TV à la métaphyse proximale et l'aire corticale diaphysaire (Ct.Ar) au tibia.

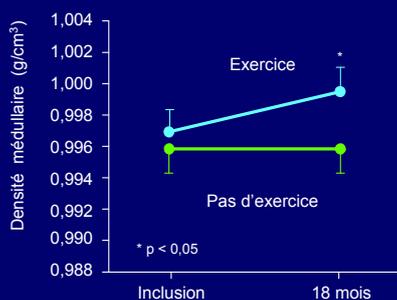
Comme le montrent les figures – où la MCSA, le Ct.Ar et le BV/TV, normalisés par les valeurs en début d'étude, ont été représentés en fonction du temps –, la taille musculaire et l'os récupèrent à des temps similaires dans la patte injectée par BTX.

Ces résultats inattendus indiquent qu'une remise en charge partielle et/ou un retour à une activité musculaire à fibres lentes dans la patte injectée par BTX ont pu suffire pour stimuler la récupération osseuse.

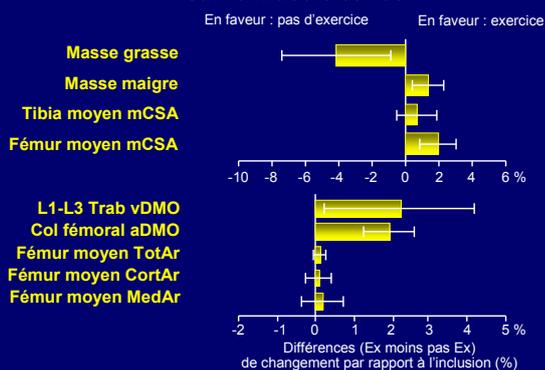
L'exercice physique chez l'homme âgé diminue l'adiposité médullaire et s'associe à une réduction de la perte osseuse endocorticale

- 180 hommes âgés de 50 à 79 ans ; suivi : 18 mois ; 172 ont complété l'étude
- 4 groupes : exercice physique (Ex), calcium-vit. D, E + calcium-vit. D, témoins
- Exercice : 3 j/sem., observance : 63 % ; évaluation par DEXA, pQCT

Effet de l'exercice physique sur l'adiposité médullaire du fémur



Effet de l'exercice physique sur le muscle et l'os



Rappelons que les ostéoblastes et les adipocytes partagent le même précurseur mésenchymateux.

Les auteurs montrent ici que l'exercice physique en charge pendant 18 mois induit une diminution de l'adiposité de la moelle osseuse chez le sujet âgé, et ce de manière indépendante des modifications de la masse grasse globale du sujet.

Notons pour la compréhension de la présentation de la figure de gauche que plus la moelle osseuse est dense, plus l'adiposité médullaire est basse, car la graisse est moins dense que la moelle hématopoïétique.

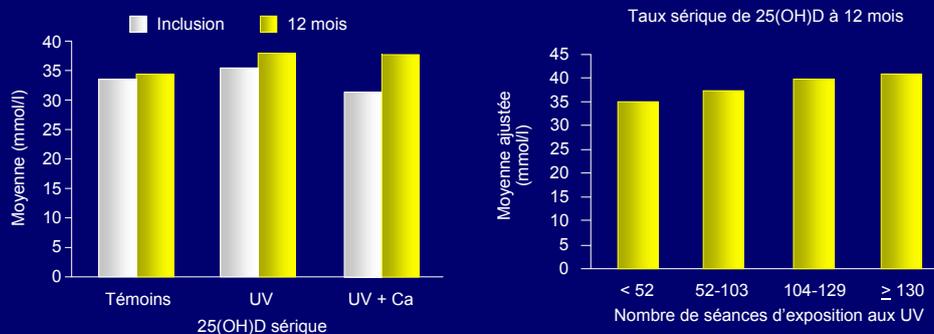
Ces modifications s'associent à une diminution de la perte osseuse endocorticale.

Ces résultats suggèrent que l'exercice physique pourrait orienter la différenciation des cellules mésenchymateuses vers l'ostéoblastogenèse, au détriment de l'adipogenèse.

Abréviations.

DMO : densité minérale osseuse ; mCSA : moyenne de la surface de section ; vDMO : densité volumique ; aDMO : densité surfacique ; TotAr : aire totale ; CortAr : aire corticale ; MedAr : aire médullaire ; Ex : exercice.

Exposition solaire ou supplémentation en vitamine D ?



- **L'exposition aux UV solaires chez les personnes âgées de plus de 75 ans est peu rentable en termes d'augmentation du taux de vitamine D sérique**
- **La supplémentation orale semble plus pratique**

Faut-il conseiller aux personnes âgées de se mettre au soleil pour augmenter leur taux de vitamine D ? La littérature n'est pas claire à ce sujet, même si certaines données suggèrent que pour la même exposition (durée et intensité), l'augmentation du taux de vitamine D sérique est significativement inférieure chez les personnes âgées comparativement aux sujets jeunes.

Les auteurs australiens ont conduit un essai randomisé contrôlé chez 602 sujets vivant dans 51 institutions avec 30 à 40 minutes d'exposition UV supplémentaires par jour (avec ou sans calcium à 600 mg/j) ou rien pendant 1 an. L'exposition solaire concernait la face, les bras et les mains (15 % du corps) de 9 h 30 à 10 h, 5 fois par semaine ; un peu plus longtemps les mois d'hiver. Les patients de plus de 75 ans étaient éligibles. Étaient exclus les patients qui avaient déjà une supplémentation en calcium et/ou en vitamine D, ceux qui avaient eu un cancer cutané dans les 5 années précédentes ou qui sortaient de l'institution plus de 3 fois par semaine.

La moyenne d'âge était d'environ 86 ans dans les trois groupes : UV (n = 190), UV + Ca (n = 207) et témoins (n = 205). Ils étaient comparables en termes de sex-ratio (30 % d'hommes), d'antécédents fracturaires (42 à 48 %) de chute dans les 12 derniers mois (34 à 40 %), de poids. Les taux médians de base de vitamine D étaient bas : UV = 36,2 nmol/l, UV + Ca = 31,1 nmol/l et témoins = 33,2 nmol/l, avec des taux de PTH respectivement de 59,6, 63,2 et 58 pg/ml.

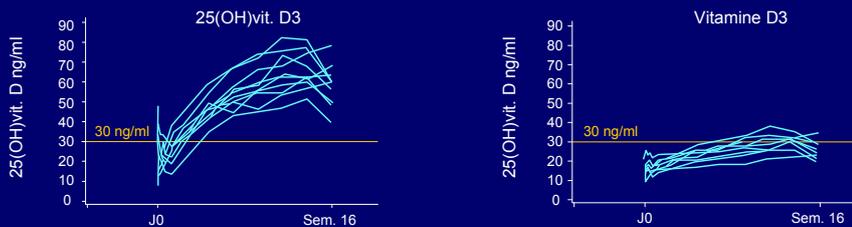
Il n'y a pas eu de diminution des chutes dans les deux groupes UV par rapport au groupe témoin. L'augmentation des taux de vitamine D par rapport à l'inclusion a été un peu plus importante dans les groupes traités (notamment UV + Ca), mais sans différence statistiquement significative (p = 0,32) et avec des taux restant malgré tout inférieurs à 40 ng/ml... Le taux de PTH a, en revanche, diminué de façon significative dans le groupe UV + Ca (p = 0,001), demeurant néanmoins supérieur à 50 pg/ml.

Le taux d'abandon du "traitement" a été très important, augmentant de façon linéaire avec le temps pour atteindre plus de 50 % à 48 semaines. On voit sur le graphique que le taux de vitamine D à 12 mois est un peu plus important chez les personnes qui ont eu plus de 130 séances d'UV dans l'année (p = 0,05), mais, là encore, les taux restent malgré tout faibles. Il y avait moins de chutes, moins de troubles de l'équilibre et le temps de marche était plus court chez les sujets avec plus de 130 séances.

Effets extra-osseux de la vitamine D : faut-il choisir la vitamine D3 ou la 25(OH)vitamine D3 ?

- Étude randomisée comparant 20 µg (800 UI)/j de 25(OH)vit. D3 (calcifédiol) à la même dose de vitamine D3 (cholécalférol) pendant 16 semaines chez 20 sujets (âge : 61,5 ans)
- Critères mesurés à 16 semaines : taux de 25(OH)vit. D ; mesure de la fonction musculaire des membres inférieurs et tension artérielle

Évolution des taux de 25(OH)vit. D



- La 25(OH)vit. D3 améliore significativement la fonction musculaire (OR = 2,79 ; IC₉₅ : 1,18-6,58) et diminue significativement la tension artérielle systolique

➔ À dose identique, la 25(OH)vit. D3 pourrait permettre d'obtenir un taux de vitamine D plus élevé qu'avec la vitamine D3 et d'améliorer la fonction musculaire et la tension artérielle

Des taux de 25(OH)vit. D \geq 30 ng/ml (ou 75 nmol/l) sont nécessaires pour observer une efficacité antifracturaire, un effet musculaire et peut-être une prévention de l'apparition de l'hypertension artérielle.

La question est comment obtenir ces taux : quelle dose de vitamine D, quel type de vitamine D et quel rythme d'administration ?

Dans une étude randomisée et en double aveugle conduite chez 20 femmes ménopausées âgées en moyenne de 61,5 ans, les auteurs ont étudié l'effet de la prise quotidienne de 20 µg (800 UI) de 25(OH)vit. D3 (calcifédiol) et de vitamine D3 (cholécalférol) pendant 16 semaines sur le taux de 25(OH)vit. D, la fonction musculaire et la tension artérielle.

La 25(OH)vit. D3 est significativement plus efficace que la vitamine D3 pour augmenter le taux de 25(OH)vit. D, la fonction musculaire et diminuer la tension artérielle systolique.

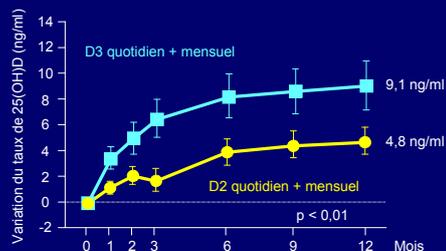
La tolérance aux deux traitements est bonne ; aucune hypercalcémie n'a été observée.

Cette étude, qu'il faut interpréter avec prudence compte tenu de la taille de l'effectif, suggère qu'à dose identique, la 25(OH)vit. D3 pourrait permettre d'obtenir un taux de vitamine D plus élevé qu'avec la vitamine D3 et d'améliorer la fonction musculaire et la tension artérielle.

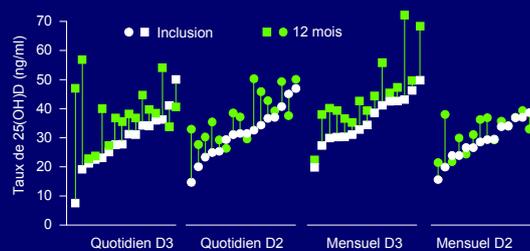
L'étude sur 16 semaines ne permet toutefois pas de conseiller la 25(OH)vit. D3 en traitement continu...

**La prise d'ergocalciférol ou de cholécalciférol, 1 600 UI/j
ou 50 000 UI/mois, est sans danger mais...
n'assure pas toujours un taux adéquat de vitamine D**

**Effet d'un traitement par vit. D2 versus vit. D3
(traitements quotidien et mensuel combinés)**



**Variabilité individuelle
par groupes de traitement**



- 12 mois de traitement par vit. D2 ou vit. D3 (1 600 UI/j ou 50 000 UI/mois) n'entraînent pas de toxicité liée à la vit. D
- Des taux inadéquats de 25(OH)vit. D persistent chez 20 % des sujets
- La vit. D3 est plus efficace que la vit. D2 pour augmenter le taux de la 25(OH)vit. D
- Les réponses interindividuelles au traitement par la vit. D sont substantielles

Nouvel élément de réponse dans le "match amical" qui oppose l'ergocalciférol (vit. D2) et le cholécalciférol (vit. D3) en termes d'efficacité pour augmenter et maintenir le taux sérique de 25(OH)vit. D.

Cet essai randomisé en double aveugle a étudié les effets d'un traitement par vitamine D2 ou vitamine D3 sur les taux circulants de la 25(OH)vit. D2, 25(OH)vit. D3 et de la 25(OH)vit. D totale.

Des adultes âgés de 65 ans et plus ont reçu aléatoirement soit 1 600 UI quotidiennement, soit 50 000 UI une fois par mois de vit. D2 ou de vit. D3 (*figure de gauche*). Les taux de 25(OH)vit. D étaient mesurés en début d'étude et immédiatement avant le traitement mensuel aux mois 1, 2, 3, 6, 9 et 12. Toutes les mesures de 25(OH)vit. D de chaque participant ont été réalisées en une seule analyse par HPLC de façon à minimiser la variabilité de la mesure de 25(OH)vit. D2 + D3. Sur les 64 adultes recrutés de mars à octobre, 63 ont fini l'étude (40 F/23 H). Avoir un taux initial de 25(OH)vit. D inférieur à 10 ou supérieur à 60 ng/ml était un critère d'exclusion. La moyenne d'âge des patients était de 77 ans (65-88). La moyenne des taux de 25(OH)vit. D était de 33,1 ng/ml(SEM 1,2). Aucune différence selon les groupes n'était présente en début d'étude.

Des taux de vitamine D 25(OH)vit. D < 30 ng/ml étaient mesurés chez 40 % des patients (25/63) en début d'étude. Après 12 mois de traitement, 12 sur 63 (19 %) restaient faibles (*cf. schéma de droite*). Sur les 12 patients dont le taux de 25(OH)vit. D restait en-dessous de 30 ng/ml,

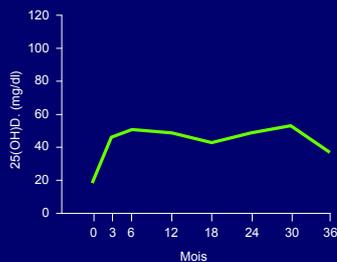
8 recevaient de la vit. D2 (4 quotidiennement, 4 mensuellement), et 4 recevaient de la vit. D3 (3 quotidiennement, 1 mensuellement). L'observance, quels que soient les groupes de traitement, était supérieure à 90 %. Comme le montre la *figure de gauche*, en combinant les groupes de traitements quotidien et mensuel, le taux de 25(OH)vit. D augmentait dans une plus grande mesure ($p = 0,01$) avec la D3 (9,1 ng/ml) qu'avec la D2 (4,8 ng/ml). Des variations interindividuelles substantielles dans la réponse du taux de la 25(OH)vit. D étaient observées à la fois pour la D2 et pour la D3 (*cf. figure de droite*).

À tout moment de l'étude, le taux le plus élevé de 25(OH)vit. D était de 72,5 ng/ml. Aucun patient n'a développé d'hypercalciurie persistante, aucun cas d'hypercalcémie n'est survenu. Traiter par la vit. D2 augmentait le taux de 25(OH)vit. D2, mais était associé à un déclin réciproque du taux de 25(OH)vit. D3 ($p < 0,0001$).

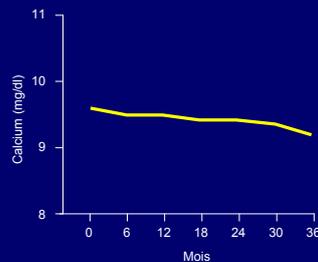
Efficacité et tolérance à long terme de la vitamine D à fortes doses

- Correction de l'insuffisance en vitamine D chez 30 sujets âgés en moyenne de 78 ans par ergocalciférol 50 000 UI 3 x/sem. pendant 1 à 3 mois, suivi d'une dose d'entretien de 50 000 UI/sem. pour une durée totale de 36 mois

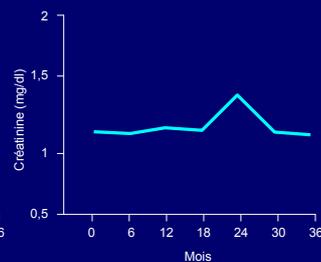
Effet sur les taux de 25(OH)vit. D



Effet sur la calcémie



Effet sur la créatininémie



- ➡ Chez les sujets âgés, l'administration prolongée de fortes doses d'ergocalciférol est efficace pour corriger l'insuffisance en vitamine D et est bien tolérée à long terme

Il y a très peu de données dans la littérature concernant les modalités de correction de l'hypovitaminose D (dose, rythme d'administration et choix du type de vitamine D) et sur la tolérance à long terme de la supplémentation en vitamine D, en particulier chez les sujets âgés.

Trente patients âgés de 78 ans en moyenne et ayant une hypovitaminose D (taux de base à 21,7 ng/ml en moyenne) ont reçu 50 000 UI d'ergocalciférol 3 fois par semaine pendant 1 à 3 mois, puis 50 000 UI par semaine pendant une durée totale de traitement de 36 mois.

Après les 3 mois de correction à fortes doses, tous les patients ont normalisé leur taux de 25(OH)vit. D (≥ 30 ng/ml).

La supplémentation à fortes doses pendant 36 mois permet de maintenir les taux de 25(OH)vit. D à des taux normaux.

La tolérance est bonne : pas d'augmentation de la calcémie et pas d'altération de la fonction rénale.

Chez les sujets âgés, l'administration prolongée de fortes doses d'ergocalciférol est efficace pour corriger l'insuffisance en vitamine D et est bien tolérée.

Chutes et réhospitalisations après fracture du col fémoral Effets de l'exercice physique et de la vitamine D à forte dose

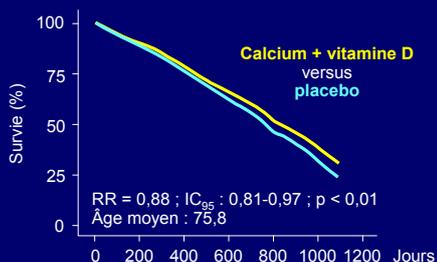
- 173 sujets (âge moyen : 84 ans) avec fracture récente du col fémoral
- programme d'entraînement physique intense versus standard
 - vitamine D 2 000 UI/j versus 800 UI/j + 1 g/j de calcium
 - évaluation à 12 mois
- 212 chutes chez 92 sujets ayant complété l'étude (1,43/patient-année)
74 réhospitalisations chez 54 patients
- **L'entraînement physique intensif**
 - diminue de 25 % les chutes (36 % chez les sujets adhérents au programme)
 - est sans d'effet sur le taux de réhospitalisation
- **La vitamine D à forte dose**
 - diminue de 39 % les réhospitalisations
 - n'a pas d'effet sur les chutes

La population de l'étude était composée à 79 % de femmes.

- **Le programme d'exercice physique intensif** prévoyait une phase initiale d'exercices, 60 mn/j, puis un programme d'entraînement (non supervisé) était donné au patient. Le programme d'entraînement standard consistait en 30 mn/j d'exercice physique en phase initiale postfracture du col, puis aucun programme d'exercice n'était donné au patient. Quarante-cinq patients ont arrêté le programme, en moyenne 118 jours après le début. Ils ont été inclus dans l'analyse statistique en intention de traiter. Soixante-neuf des 87 sujets randomisés dans le groupe exercice physique intensif ont été revus ou joints par téléphone ; 69 % d'entre eux déclaraient réaliser au moins une fois par semaine le programme d'entretien.
- **La supplémentation en vitamine D** : à l'inclusion, 51 % des patients avaient un taux de vitamine D inférieur à 30 nmol/l ; 92 % ont déclaré avoir pris la supplémentation en vitamine D.
- Bien que tous les sujets inclus aient présenté une fracture du col fémoral, on doit noter que seuls 15 d'entre eux recevaient un traitement à visée anti-ostéoporotique...

La vitamine D associée au calcium réduit la mortalité

- Étude de la mortalité au cours d'un suivi moyen de 3 ans chez les patients recevant du calcium + vitamine D ou de la vitamine D
- 28 710 sujets (âge moyen : 77,7 ans ; 32 % d'hommes) issus de 5 essais européens randomisés versus placebo
- Modèle de régression de Cox avec ajustement sur l'âge, le sexe, les antécédents de fracture



Doses de vitamine D/j	Risque de mortalité
400 UI	RR = 0,92 (IC ₉₅ : 0,84-1,01) p = 0,08
800 UI	RR = 0,89 (IC ₉₅ : 0,89-0,99) p ≤ 0,05
Total	RR = 0,91 (IC ₉₅ : 0,85-0,98) p < 0,01

- ➔ **La vitamine D associée au calcium réduit la mortalité à 3 ans de 10 %**
Cette réduction n'est pas expliquée par la diminution de l'incidence des fractures de hanche

Des études ont suggéré qu'un apport régulier de vitamine D (entre 300 et 2 000 UI/j) était associé à une diminution du risque de mortalité.

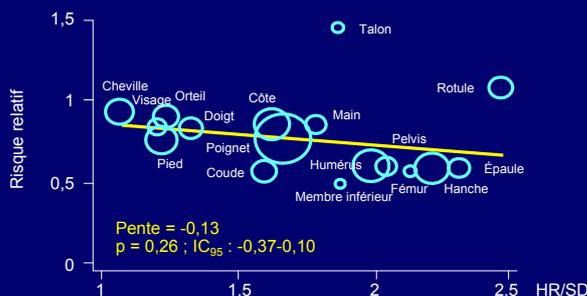
Mais cette diminution du risque est-elle observée en association avec le calcium ou pour la vitamine seule ? La réduction de l'incidence des fractures de hanche explique-t-elle cette diminution ?

Une analyse poolée de 5 essais randomisés calcium + vitamine D a réuni 28 710 sujets (âge moyen : 77,7 ans ; 32 % d'hommes) suivis pendant 3,5 ans.

La prise de calcium associée à la vitamine D réduit significativement à 3 ans le risque de mortalité, ce qui n'est pas le cas de la vitamine seule. Cette réduction n'est pas liée à la réduction de l'incidence des fractures de hanche. Cette diminution est plus importante chez les sujets âgés de moins de 75 ans.

Faut-il tenir compte de toutes les fractures non vertébrales (à faible ou haut niveau d'énergie) dans les essais cliniques ?

- Diminution identique du risque fracturaire
 - fractures non vert. haute énergie RR = 0,7 ; IC₉₅ : = 0,52-0,96
 - fractures non vert. basse énergie RR = 0,68 ; IC₉₅ : = 0,61-0,77



- Les traitements antirésorptifs diminuent les fractures quel que soit le mécanisme du traumatisme
- Il pourrait être envisagé d'inclure dans les essais thérapeutiques toutes les fractures, indépendamment du type de traumatisme

Différentes définitions des fractures non vertébrales sont employées dans les essais thérapeutiques sans qu'il n'y ait de consensus. Le problème principal réside dans l'appréciation du niveau du traumatisme : haute ou basse énergie. La fracture ostéoporotique étant par définition une fracture de faible énergie, les autres fractures sont généralement exclues des essais. Néanmoins, depuis quelques années, l'attention est attirée sur le fait que, a fortiori, les ostéoporotiques peuvent aussi avoir des fractures à haute énergie.

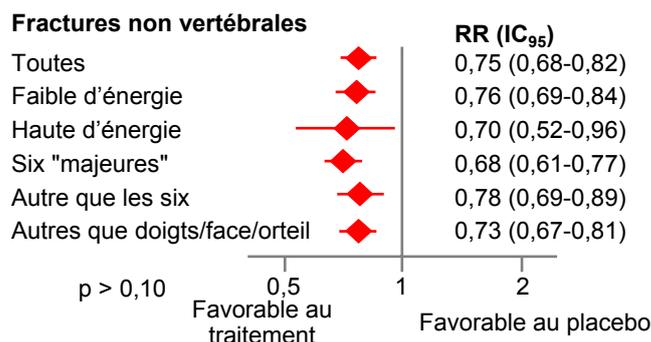
Les auteurs de ce travail ont repris les données des 3 essais thérapeutiques pivot : FIT (alendronate), HORIZON (acide zolédronique) et PEARL (lasofoxifène). Ils ont totalisé 17 098 femmes et 1 890 fractures non vertébrales. Les traitements étaient efficaces sur tous les types de fractures y compris les orteils, les doigts et la face. L'effet thérapeutique est le même que les fractures soient de haute énergie (HR = 0,7 ; IC₉₅ = 0,52-0,96) ou de basse énergie (HR = 0,68 ; IC₉₅ = 0,61-0,77).

La figure représente le risque de fracture (ordonnée) en fonction de la diminution d'un écart-type de la DMO en DXA. Ces traitements antirésorptifs sont efficaces sur la plupart des fractures en cas d'ostéoporose.

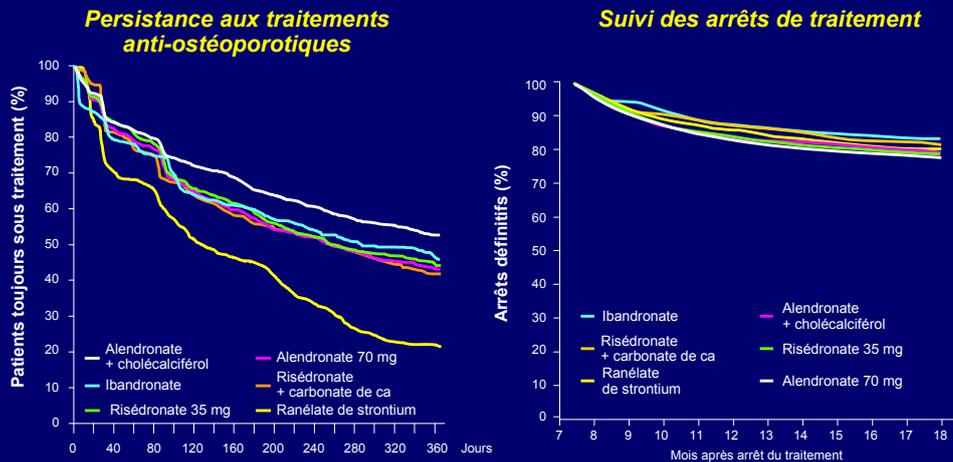
L'inclusion des fractures habituellement non prises en compte (doigts, orteils, face) a peu d'influence sur l'effet thérapeutique global du traitement sur les fractures non vertébrales. Le fait de les inclure ne pénalise pas l'effet thérapeutique du médicament.

Il existe une tendance à une plus grande efficacité du traitement en cas de DMO plus basse.

Effets du traitement antirésorptif



**Les patients ostéoporotiques non persistants ne changent pas
pour un autre traitement**
Suivi à 3,5 ans de 240 000 patients aux Pays-Bas



La Lettre du Rhumatologue

ASBMR 2009 - D'après Netelenbos C. et al., Amsterdam, Pays-Bas, abstr. FR0371, actualisé

Cette étude a évalué, aux Pays-Bas en pratique courante, la persistance aux traitements anti-ostéoporotiques.

Les auteurs ont pu enregistrer les prescriptions délivrées dans les pharmacies et prescrites par les médecins généralistes. De plus, les patients pouvant recevoir leur traitement par vente au détail lors de la visite chez leur praticien, les médicaments délivrés ainsi ont également été enregistrés.

L'étude montre que 82 % des traitements anti-ostéoporotiques prescrits étaient des bisphosphonates.

De manière surprenante (sans qu'on puisse apporter d'explication claire), l'observance au traitement (mesurée par le MPR [médication prescription ratio]) était excellente : 97 % pour les bisphosphonates quotidiens, 98 % pour les hebdomadaires et 94 % pour les formes mensuelles. Quarante-deux pour cent des sujets avaient un MPR > 80 %, ce qui correspond à une excellente observance.

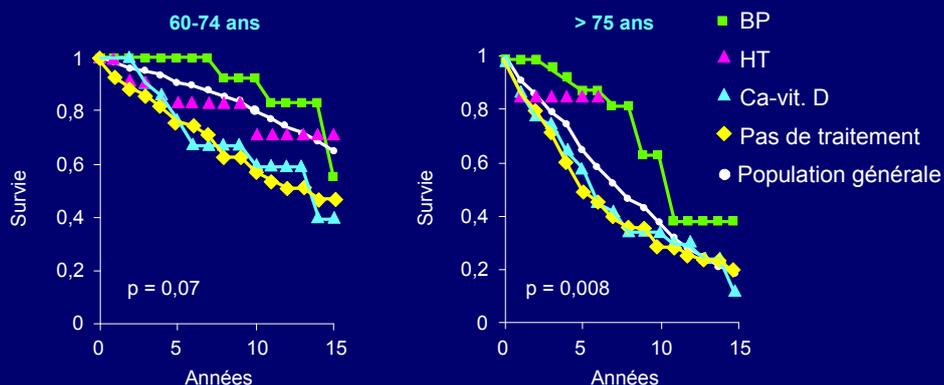
À 1 an, comme cela est classiquement rapporté, la persistance au traitement était de 40 à 54 % : 46 à 60 % des sujets avaient arrêté leur traitement.

Ainsi, 40 % des sujets étaient non adhérents et ont pris le traitement moins d'1 an.

Le plus intéressant est la démonstration par les auteurs que, quel que soit le traitement initialement prescrit, quasiment tous les sujets ayant arrêté leur traitement initial ne reprennent pas d'autre traitement à visée anti-ostéoporotique.

Réduction de la mortalité et traitements anti-ostéoporotiques Étude prospective Dubbo : résultats à 18 ans

*Courbe de survie chez les femmes aux antécédents de fractures
ostéoporotiques en fonction des traitements reçus*



L'objectif de ce travail était d'évaluer l'effet des traitements anti-ostéoporotiques sur la mortalité globale des hommes et des femmes âgés de plus de 60 ans et sur la mortalité postfracture chez les femmes. Les sujets de la cohorte Dubbo ont été suivis sur une période de 18 ans (avril 1989-mai 2007).

Population :

- 1 164 femmes et 795 hommes recrutés.

Bisphosphonates :

- 98 femmes dont 63 fracturées : 10 % de décès (13 % avec fractures) ;

- 14 hommes dont 7 fracturés : 14 % de décès (0 % avec fractures).

Traitement hormonal de la ménopause :

- 77 femmes dont 19 fracturées : 17 % de décès (21 % avec fractures).

Calcium-vitamine D :

- 142 femmes dont 55 fracturées : 42 % de décès (51 % avec fracture) ;

- 22 hommes dont 4 fracturés : 32 % de décès (100 % avec fracture).

Pas de traitement :

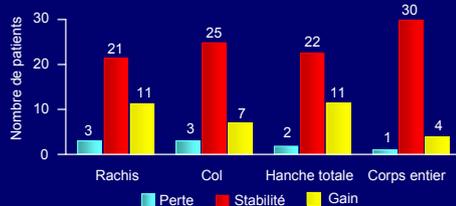
- 847 femmes dont 232 fracturées : 42 % de décès (49 % avec fracture) ;

- 759 hommes dont 118 fracturés : 50 % de décès (64 % avec fracture).

Ces données, qui suggèrent une possible réduction du risque de mortalité (post-fracture et toutes causes confondues) sous l'effet des bisphosphonates, devront être confirmées dans des essais randomisés.

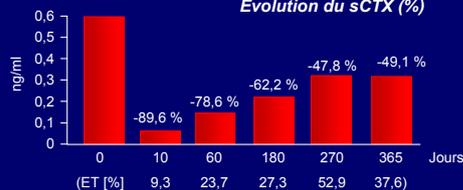
**Prévention de la perte osseuse à l'arrêt du téraparotide
par une perfusion unique d'acide zolédronique**

Réponse densitométrique

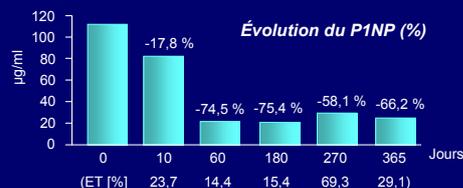


	Rachis	Hanche
Stabilité	21/35 (60 %)	22/35 (63 %)
Gain	11/35 (31 %)	11/35 (31 %)

Évolution du sCTX (%)



Évolution du P1NP (%)



La séquence téraparotide 18 ou 24 mois + 1 perfusion d'acide zolédronique 5 mg semble pertinente

Rationnel

À l'arrêt du téraparotide, 50 % de la masse gagnée est reperdue dans les 19 mois qui suivent.

Après 12 mois de traitement par PTH(1-84), un essai avec l'alendronate pendant 1 an montrait des résultats encourageants (*Black DM, N Engl J Med 2005*).

Résultats

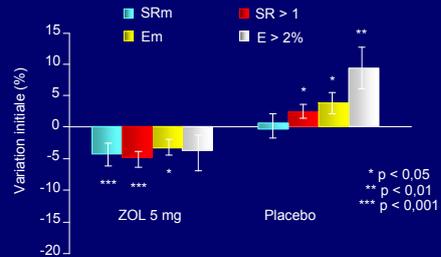
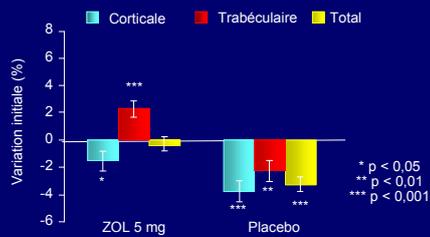
L'acide zolédronique 5 mg en perfusion unique permet le maintien ou l'augmentation de la masse osseuse à 1 an.

Le blocage de la résorption osseuse est rapide (dès 10 jours) et prolongé.

La diminution de la formation osseuse intervient plus tardivement (2 mois).

Évaluation de la résistance osseuse après acide zolédronique (analyse en éléments finis)

- 179 femmes (sous-groupe de l'étude HORIZON)
- Traitement par acide zolédronique 5 mg/annuel x 3 ans
- Analyse en éléments finis sur scanner de la résistance osseuse à 3 ans (fémur proximal)



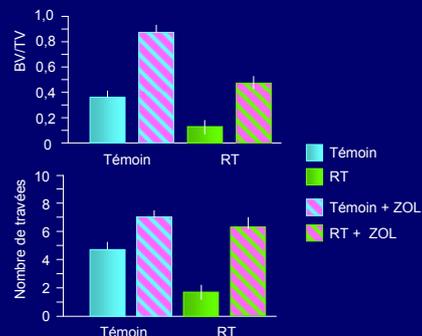
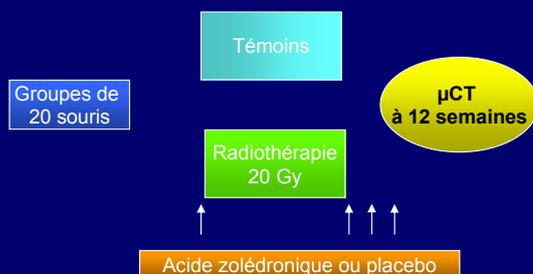
Comparativement au placebo, l'acide zolédronique améliore significativement la **densité minérale osseuse** volumique aux trois sites : cortical, trabéculaire et intégral

L'acide zolédronique améliore significativement la résistance osseuse pour 4/6 indices utilisés dont *mean stress ratio* et *mean strain*

Abréviations. E : déformation (*strain*) ; SR : stress ratio ; Em : déformation moyenne ; SRm : stress ratio moyen.



Radiothérapie (RT) et acide zolédronique



Il existe une perte osseuse importante après la RT (témoin versus RT)

Une injection d'acide zolédronique s'accompagne d'un gain de masse osseuse à 12 semaines et est capable de prévenir la perte osseuse radio-induite (RT + ZOL)

- **L'acide zolédronique prévient la perte osseuse radio-induite**
- **Perspective clinique : les patients traités par radiothérapie pourraient bénéficier d'un traitement préventif osseux**

Risque de fractures inhabituelles du fémur chez les patients âgés à haut risque fracturaire sous bisphosphonates (BP)



	RR non ajusté		RR ajusté	
	RR	IC ₉₅	RR	IC ₉₅
Fractures sous-trochantériennes ou diaphysaires (n = 222)				
Sans BP	1	-	1	-
BP < 1 an	3,23	1,66-6,30	1,87	0,94-3,71
BP 1 à 4 ans	0,57	0,18-1,78	0,32	0,10-1,00
BP > 4 ans	0,46	0,07-3,31	0,26	0,04-1,86
Fracture de la hanche (n = 1 284)				
Sans BP	1	-	1	-
BP < 1 an	3,70	2,85-4,81	1,69	1,29-2,21
BP 1 à 4 ans	1,08	0,76-1,52	0,51	0,36-0,72
BP > 4 ans	0,65	0,32-1,30	0,31	0,15-0,63

- Pas d'augmentation du risque de fractures inhabituelles sous BP
- Effet protecteur des BP sur les fractures de hanche au-delà de 1 an de traitement

Il existe un doute quant à la survenue de fractures "atypiques" fémorales (sous-trochantériennes ou diaphysaires) liées à une exposition prolongée aux bisphosphonates (BP).

Cette étude a analysé une grande cohorte de vétérans américains entre 1999 et 2008, à partir des données de leur régime d'assurance maladie. Les individus ayant eu une fracture après 45 ans ont été sélectionnés. Le critère principal de l'étude était une fracture ultérieure inhabituelle du fémur (cf. figure : les fractures de hanche usuelles sont en bleu et les fractures "atypiques", inhabituelles sont en rouge). La durée d'exposition aux BP a été recueillie (alendronate dans la plupart des cas dans cette population). Certaines covariables ont été prises en compte pour ajuster l'analyse : âge à la première fracture, sexe, race, comorbidités à l'inclusion (traitements à tropisme osseux, climat et risque de chute).

76 711 vétérans ayant eu une première fracture remplissaient les critères d'inclusion : 4,4 % étaient sous BP avant la première fracture et 7,1 % après. Parmi les deuxièmes fractures, 222 fractures inhabituelles du fémur et 1 284 fractures de hanche plus typiques ont été détectées. Les RR de fractures et leur type selon l'exposition ou non aux BP et la durée sont exposés dans le *tableau*.

Limites

On n'a pas de données précises après 4 ans d'exposition et il se peut que les événements surviennent plus fréquemment après une plus longue durée de traitement par BP...

Ostéonécroses de la mâchoire liées aux bisphosphonates (BP) Enquête de prévalence en Ontario (2004-2006)

92 % des chirurgiens maxillo-faciaux ont répondu

41 cas possibles

32 cas retenus

19 BP i.v. pour **cancer**

13 myélomes, 9 cancers du sein, 1 cancer de la prostate

Âge médian : 70 ans

Exposition médiane : 42 mois

10 BP p.o. et 3 BP i.v. pour **ostéoporose**

3 avec antécédents de cancer

Âge médian : 73 ans

Exposition médiane : 42 mois

Population sous BP : 2 825

580 688

Incidence annuelle : **2/1 000**

1/100 000

Définition

Lésion buccale avec exposition alvéolaire ou du palais ne cicatrisant pas après 6 semaines (tumeur ou zone irradiée exclue).

Envoi du questionnaire en décembre 2006 à tous les chirurgiens maxillo-faciaux de l'Ontario (n = 185), tous inscrits à la Société de l'Ontario (OSOMS).

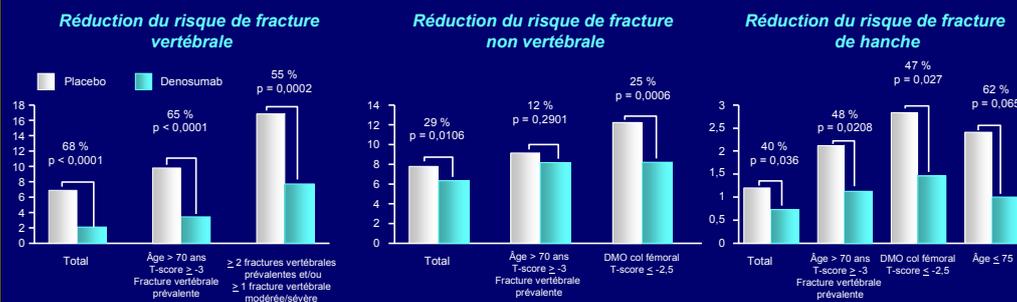
Limites de l'enquête :

- manquent les dentistes de ville ;
- adhérence aux BP considérée comme étant de 100 % ;
- recueil des facteurs de risque insuffisant. Données d'extraction dentaire seulement pour 10 des 19 patients cancéreux (mais 7 sur 10 avec un antécédent d'extraction ou de chirurgie du palais). Dans le groupe ostéoporose, 4 patients avaient des antécédents d'extraction dentaire, mais les données étaient inconnues pour 9 patients.

Efficacité du denosumab chez les sujets à risque

- Analyse présélectionnée de l'essai FREEDOM, essai randomisé versus placebo du denosumab chez les sujets à risque par au moins 2 des critères suivants (âge \geq 70 ans, T-score \leq -3, \geq 1 fracture vertébrale à l'inclusion)
- Analyse post-hoc chez les sujets à risque définis par : âge \geq 75 ans et/ou \geq 2 fractures vert. à l'inclusion

Sujets à risque



- Le denosumab est efficace chez les sujets à risque
- La réduction de la fracture de hanche chez les sujets à risque, en particulier chez les plus de 75 ans, est intéressante

L'efficacité antifracturaire du denosumab chez les sujets à risque a été évaluée dans l'étude FREEDOM chez les sujets à risque dans une analyse présélectionnée et post-hoc.

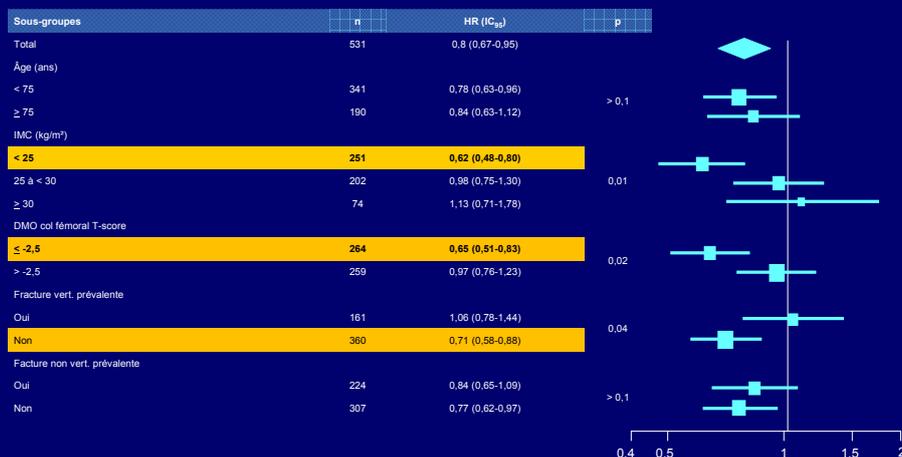
Dans l'analyse présélectionnée, les sujets à risque étaient définis par au moins 2 des critères suivants (âge \geq 70ans, T-score \leq -3, \geq 1 fracture vertébrale à l'inclusion). Le denosumab réduit significativement le risque de fracture vertébrale et de hanche chez les sujets à risque.

Dans l'analyse post-hoc, les sujets à risque étaient définis par un âge de plus de 75 ans et/ou plus de 2 fractures vertébrales à l'inclusion ou une fracture vertébrale modérée/sévère. Dans ce groupe, le denosumab réduit significativement le risque de fracture vertébrale et de hanche, en particulier chez les plus de 75 ans.

Le denosumab est efficace chez les sujets à risque, en particulier chez les sujets âgés de plus de 75 ans pour réduire le risque de fracture de hanche.

Efficacité du denosumab en fonction des facteurs de risque (1)

Efficacité du denosumab sur les fractures non vertébrales par sous-groupes



L'étude pivot FREEDOM a permis de prouver l'efficacité du denosumab pour réduire le risque de fractures vertébrales et non vertébrales chez des femmes présentant une ostéoporose postménopausique. L'étude a inclus 7 868 femmes (60 mg i.v. tous les 6 mois versus placebo ; toutes les patientes ont reçu une supplémentation vitamino-calcique).

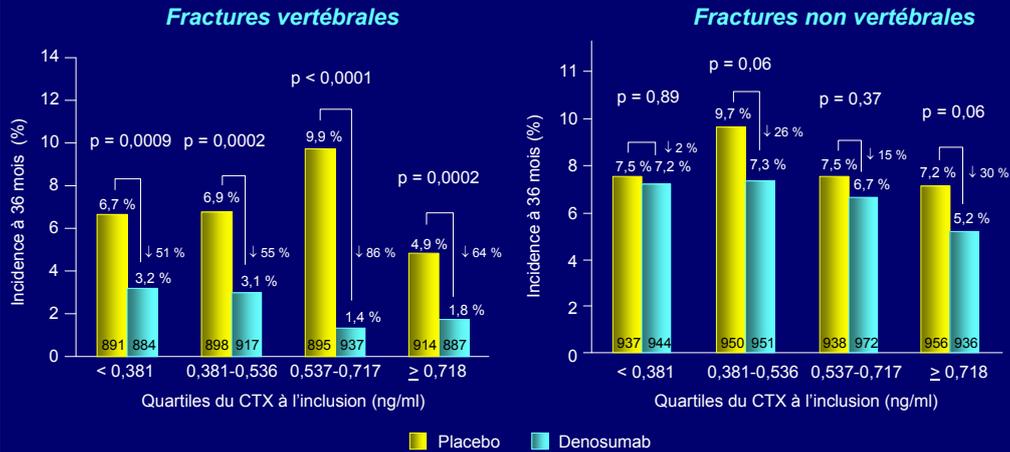
Les auteurs présentent ici une sous-analyse planifiée à l'inclusion afin de déterminer si certains profils de patientes ont une meilleure réponse au traitement.

Le traitement entraîne une réduction significative des fractures vertébrales et non vertébrales chez toutes les patientes, mais la réduction du risque de fracture non vertébrale est plus marquée :

- chez les femmes ayant une DMO au col ≤ -2,5 ET ;
- un IMC bas ;
- pas de fracture vertébrale prévalente.

Efficacité du denosumab en fonction des facteurs de risque (2)

Réduction des fractures selon le niveau de remodelage



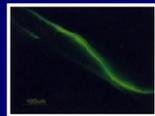
La réduction du risque de fracture vertébrale est plus importante chez les sujets ayant à l'inclusion un haut niveau de remodelage.



**L'odanacatib inhibe le remodelage trabéculaire
et stimule la formation osseuse périostée chez le singe**

Histomorphométrie

↑ de la formation d'os
trabéculaire au col fémoral

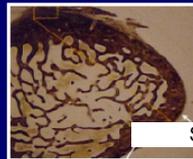


Calcéine
12 mois



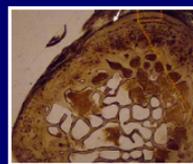
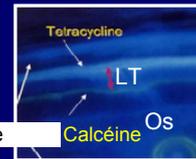
Tétracycline
21 mois

↑ de la formation osseuse périostée

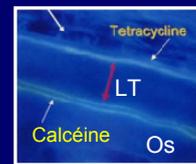


Témoins

Surface périostée



Odanacatib
30 mg/kg

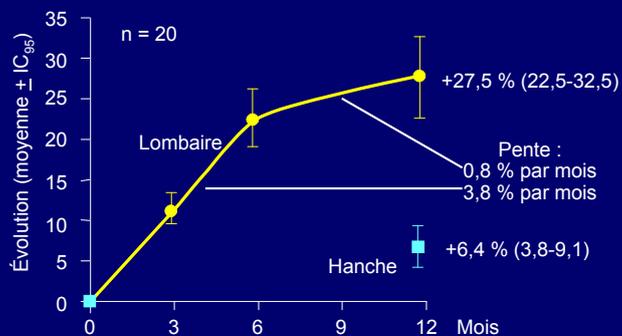


Singes rhésus : placebo, ovariectomie + placebo, ovariectomie + 6 mg/kg/j odanacatib, ovariectomie + 30 mg/kg/j odanacatib
Évaluation DMO et histomorphométrie à 12 et 21 mois

L'odanacatib est un inhibiteur de la cathepsine K, enzyme fortement impliquée dans la résorption ostéoclastique.

Les auteurs rapportent ici, chez le primate, les effets sur la micro-architecture. Cet étude a été conduite chez des singes rhésus de 13 à 19 ans avec 4 groupes intacts ou ovariectomisés traités ou non par odanacatib. Étude histomorphométrique après marquage par la calcéine ou la tétracycline. Les auteurs mettent en évidence que, contrairement aux traitements antirésorptifs conventionnels, l'odanacatib inhibe le remodelage osseux trabéculaire tout en stimulant de manière concomitante la formation de l'os cortical, du moins en partie via la stimulation de la formation de l'os périosté.

Évolution de la résistance osseuse sous tériparatide Analyse en éléments finis



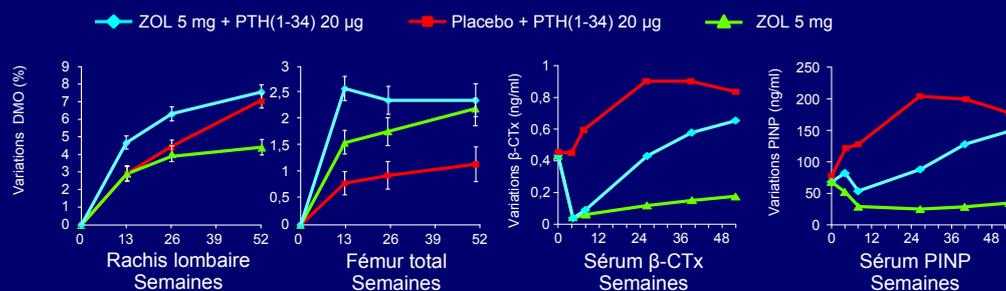
- Suivi prospectif sur 1 an de 20 femmes ménopausées traitées par tériparatide
- Analyse de la résistance osseuse selon la méthode des éléments finis sur les TDM
- L'augmentation de résistance vertébrale se poursuit sur toute l'année avec un gain précoce majeur. Sur les 6 premiers mois, le gain est 4 fois plus important qu'au 2^e semestre
- Le gain de résistance fémorale est significatif, mais moins important que le gain vertébral

Effet osseux de la combinaison tériparatide (PTH) et acide zolédronique

- Étude randomisée de 1 an conduite chez 412 femmes ménopausées (âge : 65 ans) ostéoporotiques randomisées pour recevoir PTH + acide zolédronique (n = 137), PTH seule (n = 138) et acide zolédronique seul (n = 137)

Variations DMO à 1 an

Variations des marqueurs à 1 an



- L'augmentation à 1 an de la DMO à la hanche est significativement plus importante chez les sujets recevant tériparatide + acide zolédronique et pourrait être une option chez les sujets à très haut risque de fracture

Des études antérieures avaient suggéré que le traitement combiné PTH(1-34) [ou tériparatide] et bisphosphonates (BP) n'avait pas d'effets additifs, car les BP diminuaient l'effet de la PTH. Des études animales ont suggéré que l'acide zolédronique ne bloquait pas l'effet anabolique de la PTH.

Dans une étude randomisée de 1 an, partiellement en double aveugle, 412 femmes ménopausées (âge : 65 ans) ostéoporotiques ont été randomisées pour recevoir PTH + acide zolédronique (n = 137), PTH seule (n = 138) et acide zolédronique seul (n = 137).

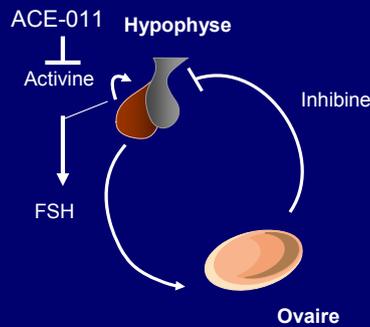
À 1 an, la combinaison PTH + acide zolédronique augmente significativement la DMO au fémur total versus PTH seule et acide zolédronique seul. Cette augmentation est significative dès la 13^e semaine de traitement. Au rachis lombaire, l'augmentation de la DMO à 1 an dans le groupe "combinaison" est significativement plus importante que dans le groupe acide zolédronique seul, mais pas différente de l'augmentation observée dans le groupe PTH seule.

Les variations des taux des marqueurs de résorption (β -CTx) et de formation osseuse (PINP) sont significativement moins importantes dans le groupe recevant la combinaison versus PTH seule.

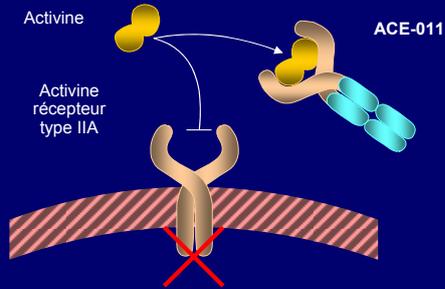
La tolérance est comparable dans les 3 groupes.

Cette étude suggère que l'augmentation à 1 an de la DMO à la hanche est significativement plus importante chez les sujets recevant la PTH en association avec une perfusion d'acide zolédronique et pourrait être une option chez les sujets à très haut risque de fracture.

ACE-011 : récepteur soluble de l'activine type IIA (1)



Mécanisme d'action de l'ACE-011



- L'ACE-011
 - inhibe les ostéoclastes
 - active les ostéoblastes

L'activine A est un membre de la superfamille du TGF- β ; elle est fortement exprimée dans l'os. Son rôle dans le métabolisme osseux demeure incertain : stimule l'ostéoclastogenèse, inhibe la minéralisation de la matrice. L'hyperexpression de l'inhibine A (antagoniste de l'activine) augmente la masse et la résistance osseuses.

L'activine A a été initialement identifiée par ses propriétés de stimulation de la FSH par l'hypophyse.

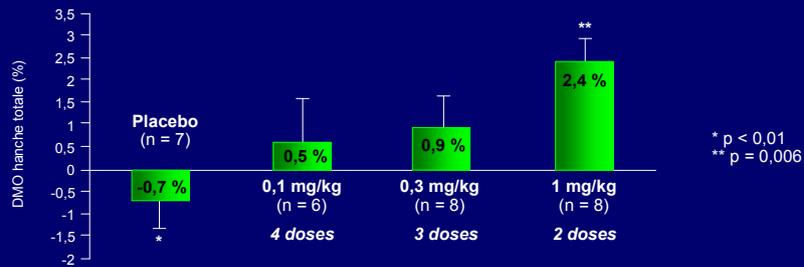
L'ACE-011 est une protéine de fusion (domaine extracellulaire du récepteur de l'adénosine IIA et région FC de l'IgG1 humaine) qui inhibe par liaison l'action de l'activine (schéma de droite).

Récepteur soluble de l'activine A : étude de tolérance chez la femme ménopausée (2)

- L'ACE-011 récepteur soluble de l'activine A a été administré à 31 femmes ménopausées en bonne santé, volontaires pour une étude de tolérance
 - traitement pendant 4 mois, suivi : 3 mois, injections sous-cutanées
 - 7 patientes sous placebo
 - 8 patientes par posologie d'ACE-011 : 0,1 mg/kg ou 0,3 mg/kg ou 1 mg/kg
- Une patiente du groupe 1 mg/kg a arrêté l'essai en raison d'une poussée hypertensive résolutive après arrêt
- Comme attendu, les taux de FSH ont diminué de manière dose-dépendante
- En effet secondaire, une augmentation des hématies sériques, dose-dépendante, a été observée

Récepteur soluble de l'activine A : étude de tolérance chez la femme ménopausée (3)

- Sous traitement
 - ↑ des phosphatases alcalines osseuses dose-dépendante
 - +12,5 % (0,1 mg/kg), 24,5 % (0,3 mg/kg) et 33 % (1 mg/kg)
 - pas d'augmentation des CTX sériques
 - -8,4 % (0,3 mg/kg) , -25,5 % (1 mg/kg)

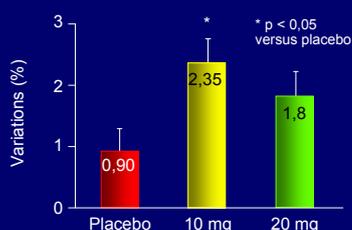


- L'ACE-011 augmente rapidement la DMO
- Ce récepteur soluble de l'activine A semble avoir un effet découplant : stimulation de la formation sans augmentation de la résorption

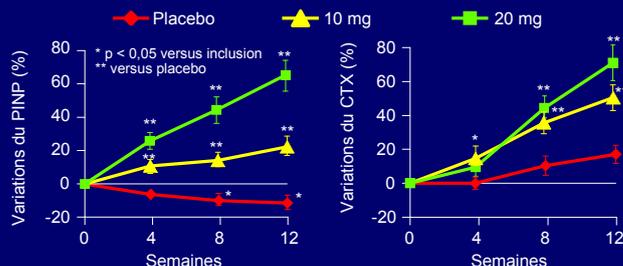
Calcilytiques : des hauts et des bas

- Le **ronacaleret¹**, présenté en 2008, n'a pas d'effet sur la densité osseuse, car il entraîne une sécrétion de PTH trop prolongée et conduit à une hyperparathyroïdie primitive
- Le **JTT-305²**
 - essai contre placebo chez 154 femmes ménopausées ostéoporotiques japonaises randomisées en 3 groupes : placebo (n = 51), 10 mg/j (n = 50) et 20 mg/j (n = 53), suivies pendant 3 mois

Variations de la DMO lombaire



Variations des marqueurs PINP et CTX



➔ Cette étude suggère que le JTT-305, nouveau calcilytique, aurait un effet favorable sur la densité minérale osseuse qui nécessite d'être confirmé par la suite...

Les calcilytiques bloquent le récepteur sensible au calcium, mimant une hypocalcémie qui induit la sécrétion d'hormones parathyroïdiennes. Leur intérêt potentiel en thérapeutique est d'induire une sécrétion transitoire de PTH.

En 2008, un travail sur le ronacaleret avait montré la dose minimale efficace sur la sécrétion de PTH, les marqueurs biologiques du remodelage et la tolérance clinique et paraclinique (en particulier la calcémie).

Les données présentées cette année montrent que le ronacaleret n'a pas d'effet sur la densité minérale osseuse à 1 an, qu'il augmente le risque d'hypercalcémie, car il entraîne une sécrétion de PTH trop prolongée et conduit à un tableau d'hyperparathyroïdie primitive. Le développement de ce calcilytique a été arrêté. Ces résultats montrent que, pour être un futur traitement de l'ostéoporose, les calcilytiques doivent induire une sécrétion importante mais **transitoire** de PTH.

L'effet sur la densité minérale osseuse d'un nouveau calcilytique, le JTT-305, a été étudié au Japon chez 154 femmes ménopausées ostéoporotiques randomisées pour recevoir le JTT-305 10 mg (n = 50), 20 mg (n = 53) et le placebo (n = 51) pendant 3 mois.

L'augmentation de la DMO au rachis est significativement plus importante dans le groupe traité à 10 mg (+2,35 %) et dans le groupe 20 mg (+1,8 %) comparativement au placebo.

L'augmentation des marqueurs de formation osseuse (PINP) et de résorption (CTX) est dose-dépendante.

Le risque d'hypercalcémie est dose-dépendante et est élevé dans le groupe traité à 20 mg/j.

Cette étude montre que ce nouveau calcilytique aurait un effet bénéfique sur la densité minérale osseuse à la dose de 10 mg.

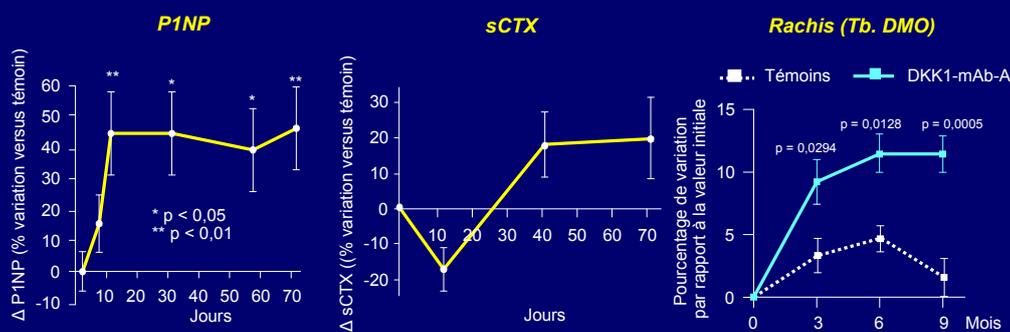
Compte tenu de l'échec du ronacaleret, il faudra attendre d'autres essais pour savoir si les calcilytiques peuvent représenter un futur traitement de l'ostéoporose.



Efficacité d'un anticorps anti-DKK1 humanisé chez le primate

● Femelles macaques

- 13 à 18 ans, ovariectomisées depuis au moins 8 ans
- 14 traitées par DKK1-mAb-A (10 mg/kg, s.c., 2 x/mois)
- 6 traitées par placebo
- traitement : 9 mois



➤ **Traitement efficace de l'ostéoporose avec augmentation de la masse osseuse, des marqueurs de formation, sans effet significatif sur les marqueurs de résorption**

Les mutations inhibitrices de Lrp5 induisent une ostéoporose (ostéoporose avec pseudogliome) et les mutations activatrices, un phénotype de masse osseuse haute.

DKK1 est un inhibiteur de Lrp5. La diminution de l'activité de DKK1 induite génétiquement chez la souris conduit à un phénotype de masse osseuse élevée. Cela a amené à envisager, depuis plusieurs années, des traitements de l'ostéoporose par des anticorps anti-DKK1 dans le but d'augmenter la formation osseuse. Des résultats favorables ont été obtenus chez la souris.

Cette étude concerne des primates, modèle qui se rapproche de l'homme.

Globalement, il existe une augmentation de la DMO à tous les sites (rachis, hanche, radius et tibia) en DXA ou QCT avec des effets positifs sur la micro-architecture. Il existe logiquement une augmentation très significative des marqueurs de formation osseuse (P1NP), mais pas d'effet significatif sur les marqueurs de résorption (sCTX), avec même une légère diminution initiale dans les 30 premiers jours.



Effets osseux d'un anticorps anti-TGF- β (1D11[®] Genzyme)



- Augmentation du volume osseux μ CT : 18,9 % \pm 1,4 versus 12,1 % \pm 1,5 ($p < 0,01$)
Augmentation de l'épaisseur des travées et de la masse osseuse ($p < 0,05$)
- Confirmation des résultats en histologie avec une augmentation des ostéoblastes et une diminution des ostéoclastes
- Les tests biomécaniques montrent une augmentation de la résistance osseuse

➔ **Le blocage de la voie du TGF- β induit une réponse anabolique osseuse comparable à celle induite par la PTH**

L'originalité de ce travail est d'ouvrir la voie TGF- β vers une nouvelle approche thérapeutique anabolique osseuse.

La limite qui doit être apportée pour cet anticorps en particulier est qu'il est encore trop tôt pour savoir s'il n'aura que des effets spécifiquement osseux ou non. En effet, étant donné la large distribution du TGF- β dans l'organisme, il peut être dangereux de lever une barrière antiproliférative et proapoptotique...

Pourquoi les ours n'ont-ils pas d'ostéoporose?

- Les ours hibernent pendant 6 mois, mais n'ont pas d'ostéoporose
- Étude du remodelage osseux, de la micro-architecture à partir du sérum et de prélèvements osseux chez des ours blancs et bruns, avant et après hibernation



Préhibernation

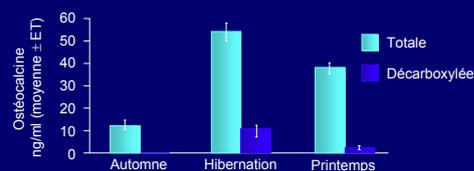


Hibernation

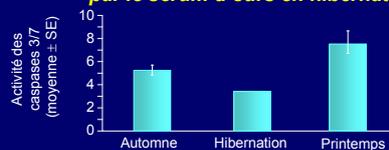


Analyse de micro-architecture par microscanner

Variations des taux d'ostéocalcine



Diminution de l'activité de la caspase par le sérum d'ours en hibernation



- La connaissance des mécanismes de maintien de la masse osseuse chez l'ours en hibernation est une approche intéressante pour l'exploration de nouvelles voies de traitement

Pendant l'hibernation (6 mois), les ours sont immobiles. Pourtant, ils ne souffrent pas d'ostéoporose à laquelle tous les autres mammifères, y compris les hommes, sont exposés en cas d'immobilité prolongée.

L'analyse du remodelage osseux, de la micro-architecture sur prélèvements osseux par microscanner d'ours avant, pendant et après l'hibernation montre que la masse osseuse trabéculaire est conservée chez l'ours lors de l'hibernation.

Les taux d'ostéocalcine totale et décarboxylée sont augmentés pendant l'hibernation. Mais cette augmentation peut être expliquée par l'accumulation, car pendant l'hibernation l'ours est en anurie.

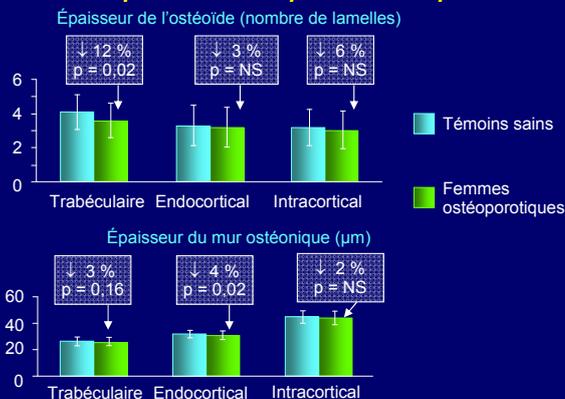
L'addition de sérum d'ours en hibernation à des ostéoblastes montre une augmentation du taux d'ostéocalcine et du facteur de transcription runx2 suggérant qu'il y a un facteur dans le sérum d'ours en hibernation qui stimule la différenciation des ostéoblastes.

L'activité des caspases 3 et 7 est diminuée dans les cellules en présence de sérum d'ours en hibernation.

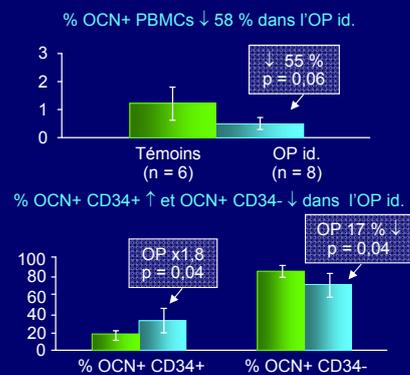
Ces données suggèrent que les variations saisonnières de facteurs hormonaux chez l'ours en hibernation lui permettent de maintenir sa masse osseuse en diminuant l'apoptose des ostéoblastes et en stimulant la différenciation des ostéoblastes.

Ostéoporose primitive de la femme jeune... l'ostéoblaste est-il en cause ?

Histomorphométrie : biopsie transiliaque



Analyse des précurseurs ostéoblastiques circulants par cytométrie de flux



○ Vitamine D, PTH, CTX, PA, IGF-1 identiques dans les 2 groupes

○ L'IGF-1 corrélée aux paramètres micro-architecturaux chez les témoins mais non dans l'OP id. suggère que, dans l'OP primitive de la femme jeune, les ostéoblastes, moins nombreux, synthétisent moins de matrice et sont moins sensibles à l'IGF-1

Les auteurs ont mesuré les hormones calcitropiques, les marqueurs biologiques du remodelage osseux et réalisé une mesure de la DMO par DEXA et biopsie transiliaque après marquage à la tétracycline chez 40 femmes non ménopausées présentant une ostéoporose idiopathique (OP id.) et chez 52 témoins sains. Tous les sujets étaient âgés de 18 à 48 ans.

Chez 8 sujets témoins et 6 femmes ostéoporotiques, les ostéoblastes circulants ont été isolés à partir des cellules mononucléées du sang périphérique par cytométrie de flux après marquage par des anticorps monoclonaux.

Chez les femmes ostéoporotiques, l'épaisseur du tissu ostéoïde trabéculaire et l'épaisseur de l'os endocortical étaient significativement plus basses.

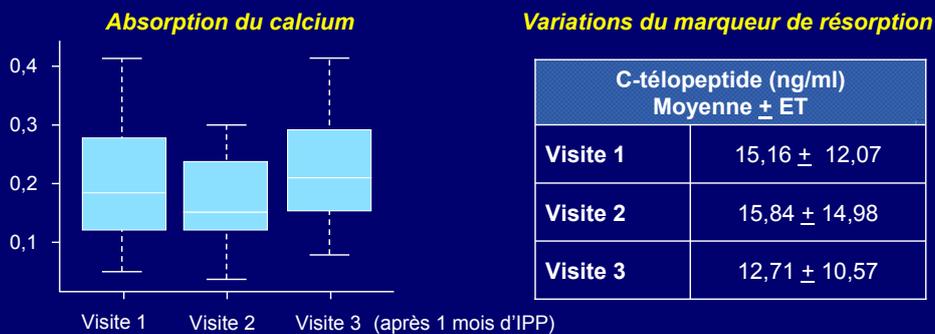
Les taux sériques d'IGF-1 étaient corrélés aux paramètres dynamiques de formation osseuse chez les témoins, mais pas chez les patientes ostéoporotiques.

Les femmes ostéoporotiques avaient moins d'ostéoblastes circulants et les cellules étaient plus immatures (augmentation des CD34+).

Ces résultats suggèrent que, dans l'ostéoporose primitive de la femme jeune, les ostéoblastes, moins nombreux, synthétisent moins de matrice et sont moins sensibles à l'IGF-1.

Les inhibiteurs de la pompe à protons diminuent-ils l'absorption du calcium ?

- Dosage du calcium par spectrométrie de masse et du C-télopeptide urinaire, marqueur de résorption osseuse, avant et 1 mois après la prise d'isotopes stables de calcium ^{44}Ca per os (visite 1) et ^{42}Ca intraveineux (visite 2) chez 31 femmes ménopausées



- Un traitement court par IPP ne modifie pas l'absorption du calcium ni le remodelage osseux
Les effets de la prise prolongée d'IPP restent à étudier

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites dans le monde pour le traitement des affections gastro-intestinales hautes (ulcère gastroduodéal et reflux gastro-œsophagien). Des études cas-témoins et prospectives ont suggéré que la prise prolongée d'IPP était associée à une augmentation du risque de fracture, mais le ou les mécanismes qui expliquent cette relation sont mal connus.

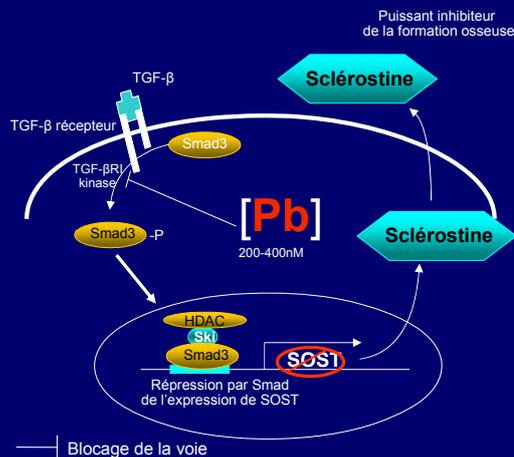
Dans une étude conduite chez 31 femmes ménopausées, l'absorption du calcium a été étudiée par dosage du calcium marqué par spectrométrie de masse avant et 1 mois après la prise de calcium marqué oral et intraveineux. Le marqueur C-télopeptide urinaire a été dosé pour étudier les effets des IPP sur la résorption osseuse du traitement par IPP.

Cette étude montre que l'absorption du calcium et la résorption osseuse ne varient pas après 1 mois de traitement par IPP.

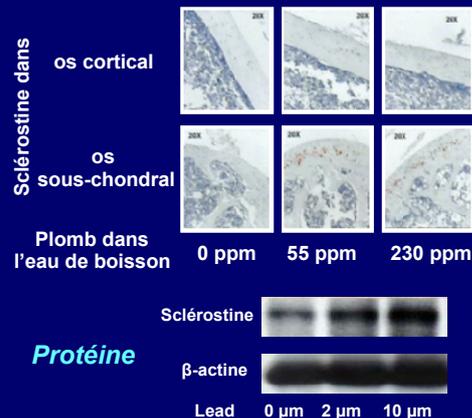
Les effets de la prise prolongée d'IPP restent à étudier puisqu'il semble que ce soient les traitements de longue durée qui sont associés à une augmentation du risque de fracture.

Inhibition de la formation osseuse par le plomb : rôle de la sclérostine

Hypothèse



Augmentation de l'expression de la sclérostine sous l'effet du plomb



L'intoxication au plomb est responsable d'une inhibition de la formation osseuse, avec retard de consolidation et diminution de la densité minérale osseuse. Les mécanismes de cette inhibition restent encore à élucider.

La sclérostine est un puissant inhibiteur de la formation ostéoblastique, via la modulation de la voie Wnt/ β -caténine. Le schéma synthétise l'hypothèse des auteurs sur les mécanismes d'inhibition de la formation osseuse par le plomb.

Dans ce travail, les auteurs ont évalué in vitro et in vivo chez la souris les effets d'une intoxication au plomb (administré dans l'eau de boisson) sur l'expression des ARNm, des protéines (*Western-Blot* présenté ci-dessus), de la sclérostine, posant l'hypothèse que le plomb module ce facteur. L'analyse in vivo (présentée ci-dessus) a évalué l'expression de la protéine sclérostine par immunocytochimie (présentée ci-dessus).

Sous l'effet du plomb, l'expression (ARNm et protéines) augmente de 500 % après 24 heures de traitement.

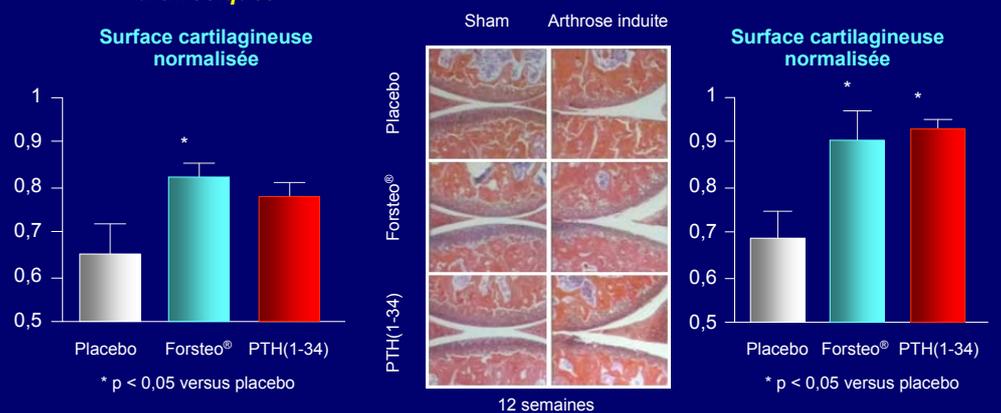
Les auteurs ont mis en évidence que le plomb bloque la phosphorylation de Smad via le blocage de la kinase TGF- β récepteur, induisant une augmentation de l'expression de la sclérostine.



Effets préventifs et curatifs d'un traitement par PTH sur la dégénérescence dans un modèle murin de gonarthrose

La PTH(1-34) prévient le développement des lésions arthrosiques

La PTH(1-34) améliore les lésions arthrosiques constituées



Dans un premier temps, les auteurs ont montré que le récepteur à la PTH, PTHR-1, est exprimé dans le cartilage arthrosique chez la souris et chez l'homme. L'activation de ce récepteur par la PTH induit une stimulation de la prolifération chondrocytaire et de la synthèse de matrice.

Les auteurs ont ensuite utilisé un modèle murin de gonarthrose, chirurgicalement induite par ménisectomie partielle et lésions ligamentaires. Ils ont traité pendant 12 semaines les animaux par injection intrapéritonéale de Forsteo® (40 µg/kg/j) ou d'une autre PTH(1-34) [40 µg/kg/j], afin de s'assurer que les effets obtenus étaient bien liés à la PTH, mais pas spécifiques au Forsteo®, ou par sérum salé.

Pour déterminer si la PTH pouvait prévenir le développement des lésions d'arthrose, le traitement était commencé immédiatement après la procédure chirurgicale (histogramme de gauche).

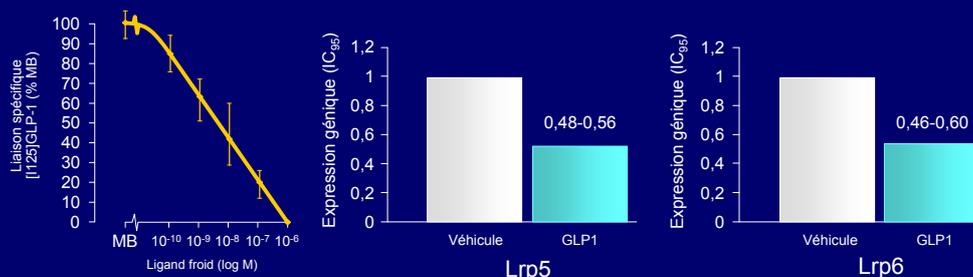
Pour déterminer si le traitement par PTH pouvait être actif sur des lésions établies d'arthrose, le traitement était commencé 8 semaines après la procédure chirurgicale (histogramme de droite).

Les auteurs montrent ainsi que le traitement par PTH permet d'augmenter le volume osseux péri-articulaire, la quantité de protéoglycanes dans l'arthrose et a un effet chondroprotecteur à la fois préventif et curatif.

Ces résultats très encourageants devront maintenant être confirmés chez l'homme.

Effet de l'incrétine GLP1 sur le métabolisme osseux : du nouveau !

- GLP1 est une hormone gastro-intestinale de la famille des incrétines, sécrétée par les cellules entéro-endocrines en réponse au bol alimentaire
- L'exénatide est un agoniste du récepteur du GLP1 utilisé dans le traitement du diabète de type II
- Les souris délétées en Glp1R sont ostéoporotiques



- Les auteurs montrent la fixation de GLP1 sur la lignée d'ostéoblastes MC3T3-E1 et le freinage de l'expression de Wnt et DKK1
- Cela suggère une action possible directe de GLP1 sur l'os

L'exénatide est le Byetta®.

Ces données sont in vitro, mais elles s'inscrivent dans la logique de l'observation d'un phénotype osseux chez les souris Glp1R^{-/-}.

La première figure montre la courbe de dissociation du GLP1 radiomarqué à partir des cellules ostéoblastiques MC3T3.

Les deux histogrammes montrent la diminution de l'expression génique de Lrp5 et de Lrp6 dans ces mêmes cellules quand elles sont traitées par du GLP1.

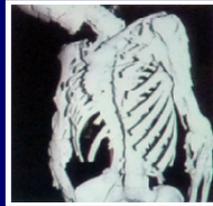
Limites

Cette expérience est in vitro et demande à être répétée dans d'autres lignées de cellules ostéoblastiques. De plus, cette expérience appelle des études in vivo.

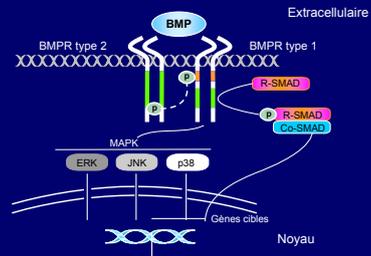
Fibrodysplasie ossifiante progressive : une maladie humaine pour comprendre une voie de formation osseuse



À 20 ans



À 40 ans
(pièce anatomique)



Signes cliniques

- ossification progressive des tissus mous débutant dès l'enfance
- malformation du gros orteil
- ostéochondromes
- handicap sévère
- l'os formé est normal

Génétique

- mise en évidence d'une liaison génétique sur le chromosome 2q23
- identification d'une mutation activatrice du gène *ACRV1* codant le récepteur BMP de type I (récepteur sérine/thréonine kinase)

- ➔ **Activation constitutive de la voie de formation osseuse BMP (*Bone Morphogenic Protein*)**
- ➔ **Ouvre des perspectives thérapeutiques sur la formation osseuse**

Schéma de droite : voie d'action de la BMP.

La maladie est liée à une mutation activatrice du gène *ACRV1* codant le récepteur BMP de type I.

Ostéocalcine, vitamine D et glycémie

- 1 010 hommes de la cohorte MrOs suédoise
- Mesure à 8 h le matin à jeun de l'ostéocalcine, de l'adiponectine, de l'insuline et de la glycémie
- Mesure DMO et masse grasse



Après ajustement

L'âge, l'ostéocalcine ($p < 0,001$), l'insuline ($p < 0,001$) et l'adiponectine ($p < 0,015$) sont négativement corrélées (indépendamment) avec la glycémie chez les hommes non diabétiques

- *First Nations Bone Health Study* (Ontario, Canada)
- 349 femmes > 25 ans de race blanche ou indienne
- Mesure de l'ostéocalcine, de la vitamine D, de l'hémoglobine glyquée, de la glycémie à jeun
- Âge : 45 ± 14 ans
- IMC : $29,7 \pm 6,6$ kg/m²



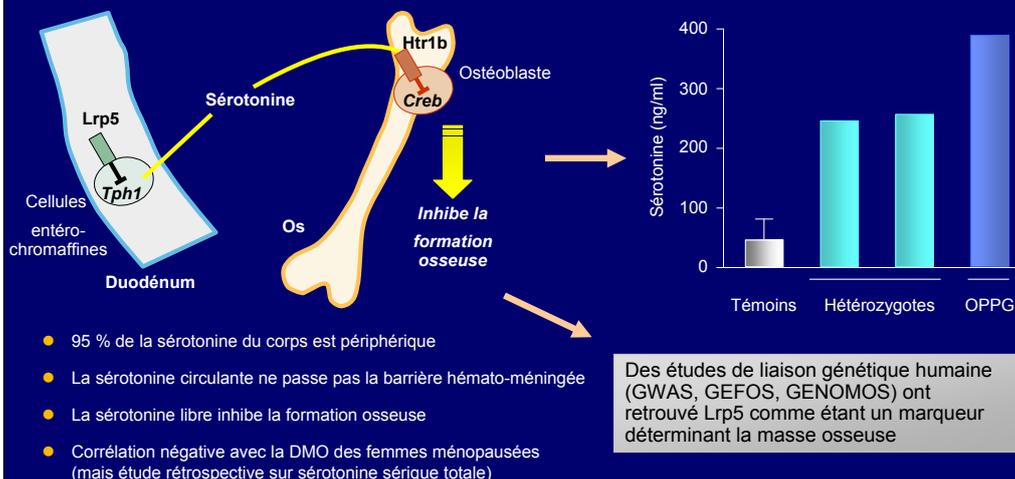
Après ajustement

L'âge, l'ostéocalcine ($p < 0,001$) et l'ethnie sont corrélés indépendamment avec la glycémie à jeun ($p < 0,003$)

L'âge, l'ostéocalcine, l'ethnie et la vitamine D sont corrélés indépendamment avec l'HbA1c ($p < 0,05$)

➔ Ces deux études démontrent que le métabolisme osseux pourrait intervenir de manière significative dans le métabolisme du glucose

La sérotonine périphérique : une hormone qui fait le lien entre tube digestif et os ?



La sérotonine périphérique représente 95 % de la sérotonine totale de l'organisme. Elle est synthétisée par les cellules du duodénum (cellules entérochromaffines) à partir du tryptophane sous l'effet de l'enzyme Tph1. Lrp5 inhibe l'activité de Tph1 et la synthèse de sérotonine.

La sérotonine inhibe la formation osseuse ostéoblastique en diminuant l'activité du facteur de transcription Creb.

Ces découvertes résultent de l'observation de deux maladies génétiques rares et opposées dues à la mutation de Lrp5 :

- le syndrome ostéoporose-pseudogliome (OPPG) qui associe une ostéoporose et une cécité, dans lequel les taux sériques de sérotonine sont élevés ;
- le syndrome de masse osseuse élevée, dans lequel les taux de sérotonine circulante sont bas.

Sur le plan expérimental, deux choses sont également à noter :

- un régime pauvre en tryptophane (amino-acide précurseur de la sérotonine) corrige les anomalies osseuses des souris invalidées pour le gène Lrp5 ;
- l'inactivation de Tph1 dans le duodénum est capable de diminuer la perte osseuse induite par ovariectomie (ménopause artificielle).

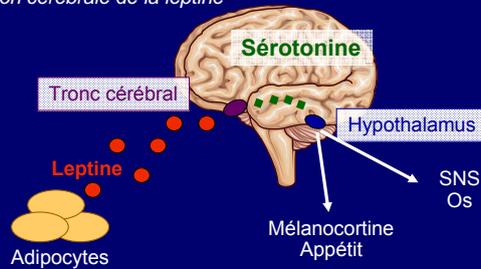
Référence

Yadav VK, Ryu JH, Suda N et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 2008;135(5):825-37.



Sérotonine cérébrale : le chaînon manquant du contrôle central de la masse osseuse et de l'appétit

Action cérébrale de la leptine



- **Démonstration génétique** : le blocage d'un gène fabriquant la sérotonine dans le cerveau est capable de corriger le phénotype des souris obèses déficientes en leptine
- **Perspective clinique** : ce modèle pourrait expliquer la diminution de la masse osseuse et l'augmentation d'appétit observées chez les patients sous inhibiteur de la recapture de la sérotonine
- **La sérotonine centrale prend le pas sur la sérotonine circulante**

La sérotonine intracérébrale représente 5 % de la sérotonine de l'organisme. Sa synthèse est dépendante de l'enzyme Tph2. Elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. La leptine agit sur ses récepteurs (ObRb) exprimés par les neurones sérotoninergiques présents dans le tronc cérébral. Ces neurones se projettent sur l'hypothalamus (noyaux VMH et arcuate).

Action :

- stimulation de la formation osseuse en diminuant le tonus sympathique (SNS) au niveau du noyau VMH de l'hypothalamus ;
- stimulation de l'appétit au niveau du noyau arcuate de l'hypothalamus ;
- diminution de la perte énergétique.

Référence

Yadav VK, Oury F, Suda N et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. Cell 2009;138(5):976-89.



Hyperdensité osseuse (1) : étude morphométrique osseuse

	Cas d'HDO (n = 89) [IC ₉₅]	Témoins familiaux (n = 55) [IC ₉₅]	p*
Radius			
DMO trabéculaire 4 % (mg/cm ³)	236,5 [224,9-248,1]	181,2 [168,5-194,0]	< 0,01
DMO corticale 66 % (mg/cm ³)	1 018,5 [993,2-1 043,9]	967,2 [948,1-986,3]	< 0,01
Zone osseuse totale 66 % (cm ²)	1,54 [1,46-1,62]	1,55 [1,49-1,62]	0,81
Corticale/Zone osseuse totale (%)	79,9 [79,8-82,1]	75,1 [73,4-77,9]	< 0,01
Tibia			
DMO trabéculaire 4 % (mg/cm ³)	292,0 [283,2-300,8]	232,6 [223,0-242,1]	< 0,01
DMO corticale 66 % (mg/cm ³)	988,8 [974,8-1 002,9]	950,7 [935,4-965,9]	< 0,01
Zone osseuse totale 66 % (cm ²)	7,02 [6,83-7,21]	6,85 [6,64-7,06]	0,22
Corticale/Zone osseuse totale (%)	67,4 [65,9-69,1]	61,7 [60,0-63,5]	< 0,01

* Progression linéaire p ; HDO : hyperdensité osseuse.

➤ **Contrairement aux données connues dans ces cas, la diminution de résorption (et non l'augmentation de la formation) pourrait expliquer ces cas d'hyperdensité osseuse**

Le phénotype d'hyperdensité osseuse (HDO) est rare. Quelques cas rapportés étaient dus à une mutation activatrice du gène avec, sur les radiographies, un aspect d'ostéocondensation et d'épaississement des corticales des os longs dus à l'augmentation de la formation osseuse. Dans cette étude, les auteurs ont voulu caractériser, par analyse en pQCT (Stratec XCT2000L) au radius et au tibia, tous les cas répertoriés dans leur hôpital.

Cent soixante-neuf cas ont été recensés à partir du registre des densitométries osseuses (n = 96 377) sur les critères suivants : un Z-score de L1 \geq +3,5 et un Z-score à la hanche totale \geq +1,2 ou un Z-score à la hanche totale \geq +3,5. Les patients avec une arthrose rachidienne significative ont été exclus. Les témoins étaient des parents au 1^{er} degré non affectés ou les épouses. Quarante-neuf cas ont été détectés (66 cas et 23 parents du 1^{er} degré) [82 % de femmes], comparés à 55 témoins (49 % d'hommes), d'âge moyen respectif 62 et 57 ans et de taille 166 et 172 cm.

En conclusion, ces données semblent indiquer une diminution de la cavité endostale avec une augmentation de la surface corticale et de la densité trabéculaire. La surface osseuse totale, qui reflèterait l'apposition périostée, n'est pas modifiée. Cela suggère une diminution de l'activité ostéoclastique plus qu'une activation ostéoblastique. La recherche de mutation LRP5 n'a pas été réalisée dans cette étude.

Les limites de l'étude sont le mauvais appariement entre les sexes et l'âge.

Hyperdensité osseuse (2) : étude de la composition corporelle

	HDO n = 137 (IC ₉₅)	Témoins n = 82 (IC ₉₅)	p
Masse grasse corps entier (kg)	43,1 (36,5-49,7)	35,4 (32,6-38,3)	< 0,001
Masse maigre corps entier (kg)	52,2 (48,4-56,0)	51,1 (49,4-52,7)	0,347
CMO corps entier (kg)	4,4 (4,2-4,7)	3,7 (3,6-3,8)	< 0,001
P1NP ug/l	24,7 (17,0-32,4)	30,0 (26,8-33,3)	0,040
Ostéocalcine ug/l	11,2 (7,6-14,8)	14,7 (13,1-16,3)	0,004
CTX ug/l	0,10 (0,05-0,16)	0,16 (0,14-0,18)	0,002

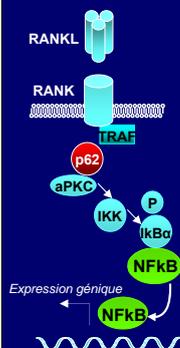
- L'hyperdensité osseuse est associée de façon inattendue à une augmentation de la masse grasse et à un freinage du remodelage osseux

Selon la même méthodologie, une étude a été menée sur 6 centres au Royaume-Uni, pour étudier les rapports entre augmentation de la DMO et composition corporelle ainsi que marqueurs de remodelage osseux.

Les cas d'hyperdensité osseuse (HDO) avaient un contenu minéral osseux (CMO) plus élevé. De façon inattendue, ils avaient également une masse grasse significativement plus élevée (+22 %), alors qu'il n'y avait pas de différence pour la masse maigre.

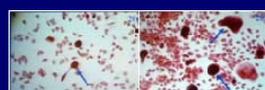
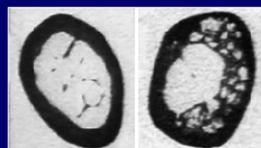
De plus, les marqueurs indiquaient un freinage du remodelage osseux (diminution des taux de P1NP [-17,7 %], ostéocalcine [-23,8 %] et CTX [-41,4%]). Cela pourrait-il être lié à une inhibition de l'ostéocalcine par le tissu graisseux ? Pour rappel, une relation négative a été récemment trouvée entre la masse grasse et l'ostéocalcine (Kindblom J.M. et al., *J Bone Miner Res* 2009;24:785).

Maladie de Paget et séquestosome1/p62



- SQSTM1 est sur la voie de signalisation de RANKL
- Mutation ponctuelle P392L
- Développement spontané de lésions pagétiques
- Hyperrésorption et ostéoclastogenèse accrue

Modèle animal



Essai clinique

- 90 patients pagétiques sous BP i.v. (60 sous pamidronate et 30 sous acide zolédronique [ZOL])
Après 6 mois, les non-répondeurs (33/60 ; 55 %) étaient *switchés* à ZOL (18) ou au neridronate (15)
- Durée totale de traitement : 12 mois ; suivi : 36 mois
- Objectif : recherche de la mutation du séquestosome chez tous les patients et comparaison avec le profil des patients et leur réponse au traitement

- 18 patients (20 %) avaient une mutation de SQSTM1 (4 différentes)
- Les patients porteurs de la mutation avaient
 - une forme de Paget plus précoce
 - plus polyostatique
 - plus agressive
 - avec une moins bonne réponse aux BP

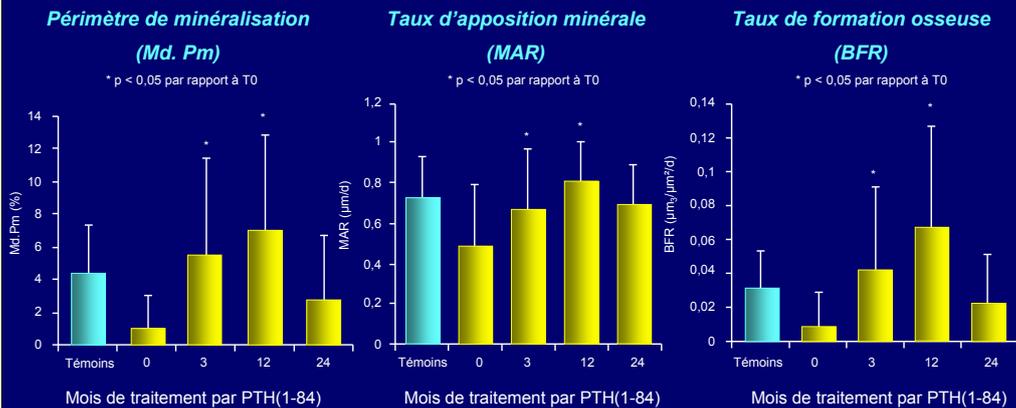
L'équipe de Stuart Ralston a développé un modèle de souris porteuses d'une mutation ponctuelle P394L sur le séquestosome et observé le développement de lésions focales ostéolytiques amenant à un épaississement cortical (*photo*). Histologiquement, ils observent une augmentation du nombre d'ostéoclastes, très multinucléés. Dans la moelle, les cellules sont très sensibles à l'action de RANKL.

Ce modèle animal donne lieu à un phénotype proche des lésions humaines polyostatiques.

Traitement de l'hypoparathyroïdie par PTH

- 64 patients présentant une hypoparathyroïdie, traités par PTH(1-84) s.c. 100 µg/j 2 ans

Modifications du remodelage osseux sous l'effet de la PTH(1-84)



Population de l'étude : 48 femmes dont 28 non ménopausées et 16 hommes.

Étiologies de l'hypoparathyroïdie : 34 postopératoires, 28 auto-immunes, 2 syndromes de DiGeorge.

Une biopsie osseuse transiliaque après double marquage à la tétracycline a été réalisée à l'inclusion chez 48 sujets, à 12 mois chez 14 sujets et à 24 mois chez 17 sujets.

Une biopsie avec quadruple marquage à la tétracycline a été réalisée à 3 mois chez 16 patients.

Le traitement par PTH induit une augmentation significative du remodelage osseux, de la porosité corticale et du nombre de travées, et diminue l'épaisseur des travées. Ces modifications sont maximales après 1 an de traitement.

Ces résultats suggèrent qu'un traitement par PTH(1-84) permet de restaurer l'os adynamique de l'hypoparathyroïdie.

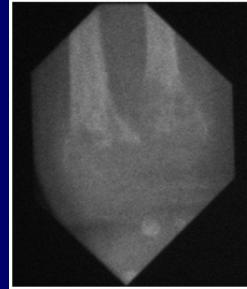
Les effets sur les autres signes de l'hypoparathyroïdie (cœur, système nerveux central et périphérique, muscles), souvent au premier plan en pratique clinique, restent à définir, de même que les séquences et les durées de traitement.

Traitement de l'hypophosphatasie grave des enfants par une phosphatase alcaline non spécifique humaine recombinante (1)

L'hypophosphatasie

- Déficit en phosphatase alcaline et accumulation des substrats
 - phosphates inorganiques (PPI)
 - pyridoxal 5'-phosphate (PLP)
 - phosphoéthanolamine (PEA)
- Mutation du gène TNSALP avec perte de fonction
 - transmission autosomique dominante
 - 200 mutations
- Troubles sévères de la minéralisation osseuse différents de l'ostéomalacie
- Perte dentaire
- Calcémie et phosphatémie normales ou augmentées, ↓ PTH
- 50 % de mortalité dans la forme infantile
- Déformations osseuses, détresse respiratoire, néphrocalcinose, retard de la marche
- Pas de traitement à ce jour...

TNSALP : phosphatases alcalines totale non spécifiques d'organe



Traitement de l'hypophosphatasie grave des enfants par une phosphatase alcaline non spécifique humaine recombinante (2)

- ENB-0040 : phosphatase alcaline non spécifique humaine recombinante
 - essais favorables chez la souris (*Milan J.L. et al., J Bone Miner Res 2008*)
 - essai de phase I chez des adultes
- Essai de phase II chez les enfants
 - 6 enfants âgés de 0,5 à 36 mois avec des formes très sévères
 - tous avec insuffisance respiratoire dont une trachéotomie et une intubation
 - 2 mg/kg i.v. puis 1 mg/kg x 2/sem. pendant 23 semaines
 - "reminéralisation" osseuse radiographique (4/5)
 - résolution biologique, ↑ PTH, ↑ besoins calciques (4/5)
 - sevrage respiratoire (4/5), acquisition d'une marche normale (5/5)

➔ **ENB-0040 est le premier traitement à visée curative de l'hypophosphatasie sévère**

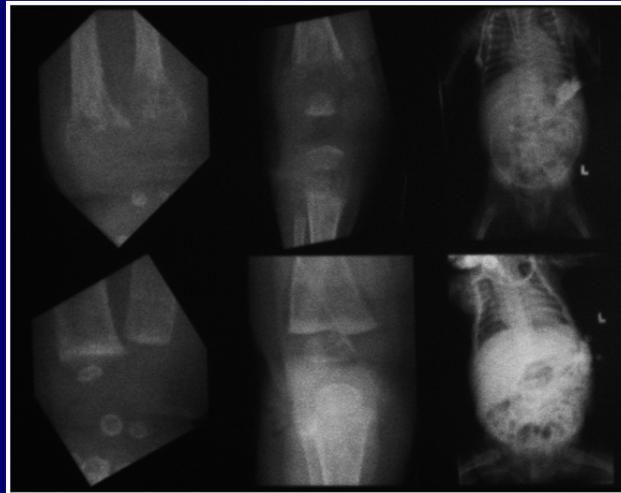
Un arrêt de traitement pour réaction "modérée" lors de la perfusion.

Trois améliorations marquées des radiographies osseuses, une amélioration simplement de la minéralisation, un cas non amélioré (hypominéralisation totale à l'inclusion).

Traitement de l'hypophosphatasie grave des enfants par une phosphatase alcaline non spécifique humaine recombinante (3)

Prétraitement

+ 6 mois

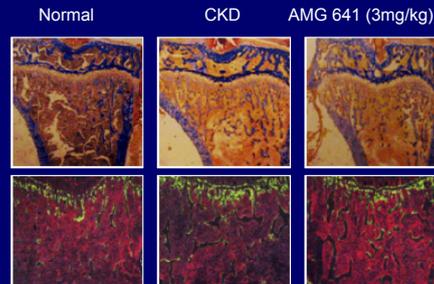




Le calcimimétique AMG 641 améliore les paramètres osseux chez le rat insuffisant rénal

- Rats Sprague-Dawley
 - deux groupes néphrectomisés au 5/6
 - 9 traités 4 semaines par AMG 641 (3 mg/kg, 1 fois/j per os)
 - 8 traités par l'excipient
 - un groupe de 7 rats à fonction rénale normale traités par l'excipient
 - analyse des biomarqueurs, QCT et histologie du fémur
- Rats néphrectomisés traités par AMG 641/excipient
 - normalisation de la PTH
 - normalisation de la minéralisation (OS/BS et Ob.S)
 - ↑ vDMO et normalisation de la DMO corticale
 - récupération de la résorption endostale
 - tendance à la réduction des marqueurs du remodelage (TRACP et ostéocalcine)

Histologie de la métaphyse fémorale



- ➔ Les effets observés semblent liés à la normalisation des taux de PTH, mais un effet direct sur l'os ne peut être exclu

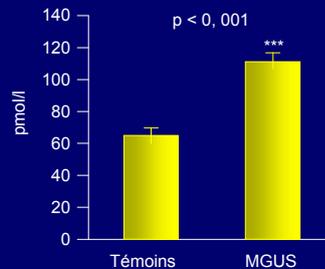
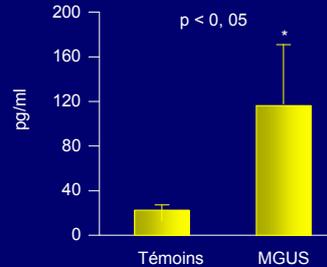
Le traitement de l'atteinte osseuse des insuffisants rénaux demeure un problème difficile, même avec les traitements actuels, dans la mesure où la plupart sont contre-indiqués dans cette circonstance.

D'autre part, il est parfois difficile, en l'absence de biopsie osseuse systématique de déterminer s'il existe un hyperremodelage osseux, un os adynamique ou des troubles de la minéralisation. Les calcimimétiques (cinacalcet) sont employés depuis quelques années dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale. Certaines études suggèrent un effet favorable sur le risque fracturaire.

Dans cette étude, les auteurs ont analysé l'effet d'un calcimimétique (AMG 641) chez des rats rendus insuffisants rénaux par une néphrectomie au 5/6.

Limite

Cette étude concerne un modèle d'ostéopathie à haut niveau de remodelage osseux et ne préjuge pas de l'action du produit sur un os adynamique.

Augmentation des taux sériques de DKK1 et MIP-1 α dans les MGUS**Taux sériques de DKK1****Taux sériques de MIP-1 α** 

50 MGUS versus 100 témoins du même âge

MGUS : DEXA : \downarrow DMO col de 5 % - \downarrow épaisseur corticale (-9,5 %) - \downarrow largeur travées (-8,1 %)

CTX, PINP et TRAP5b identiques dans les 2 groupes

Les auteurs montrent dans cette étude transversale que :

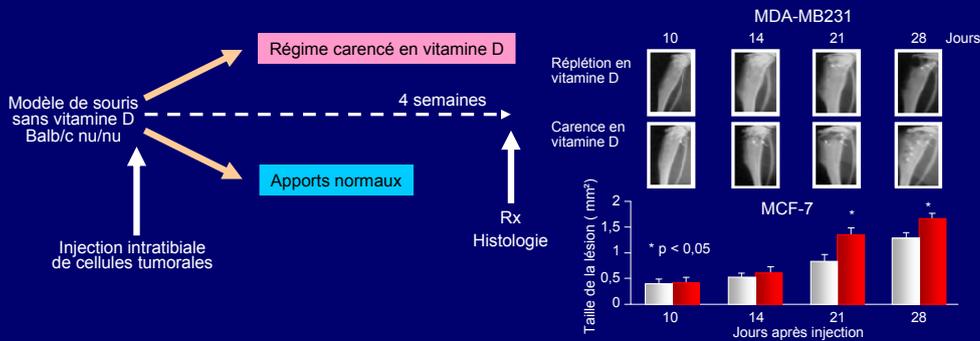
- la DEXA est peu discriminante pour mettre en évidence les anomalies du remodelage chez les sujets présentant une MGUS, comparativement à des témoins sains ;
- le micro-scanner (μ CT) permet d'objectiver les anomalies du remodelage des MGUS, mais cette technique n'est pas disponible en pratique courante ;
- les marqueurs biologiques du remodelage classique sont identiques chez les MGUS et les sujets témoins ;
- dans le myélome multiple, la voie Wnt/DKK1 est connue pour inhiber l'ostéoblastogenèse et MIP-1 α pour stimuler l'ostéoclastogenèse.

Les auteurs montrent ici que les MGUS se distinguent clairement des témoins par une augmentation des taux sériques de DKK1 et de MIP-1 α .

On attend avec impatience les études prospectives qui détermineront si ces modifications sont prédictives de l'évolution vers le myélome.



La carence en vitamine D stimule les métastases osseuses

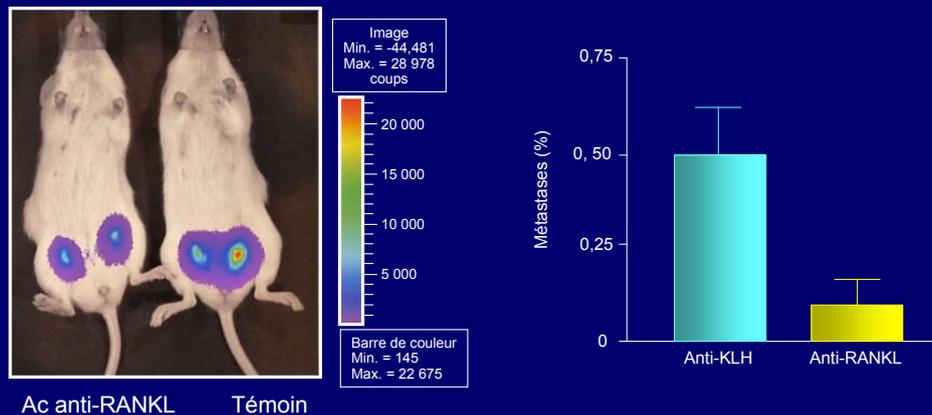


- Les animaux carencés en vitamine D développent des métastases osseuses plus sévères
- Résultats obtenus avec 2 lignées de cancer du sein différentes (MCF-7 et MDA-MB231)
- Cette étude fait écho aux publications épidémiologiques récentes
 - la carence en vitamine D augmente le risque de cancer du sein et de mortalité (Garland et al. *Ann Epidemiol* 2009; Grant et al. *J Nat Med Assoc* 2006)
 - la carence en vitamine D aggrave l'évolution des cancers du sein (Goodwin et al. *J Clin Oncol* 2009)
 - les cancers du sein diagnostiqués en été ont une évolution plus lente et une meilleure survie que ceux diagnostiqués en hiver (Grant et al. *Ann Epidemiol* 2009)



Prévention des métastases osseuses du cancer du sein par un anticorps monoclonal anti-RANKL

Métastases osseuses à 12 semaines en bio-luminescence *in vivo*



Un fragment d'os humain (recueilli lors d'une chirurgie pour prothèse de hanche) a été implanté dans les tissus sous-cutanés de souris NOD/SCID. Quatre semaines plus tard, les auteurs ont injecté localement une lignée de cancer du sein SUM1315 marquée à la luciférase, l'objectif était de suivre, *in vivo*, la progression des tumeurs et leur dissémination.

À 12 semaines, les souris recevaient une injection de luciférase, afin de visualiser par bio-luminescence les métastases (Xenogen) [figure de gauche].

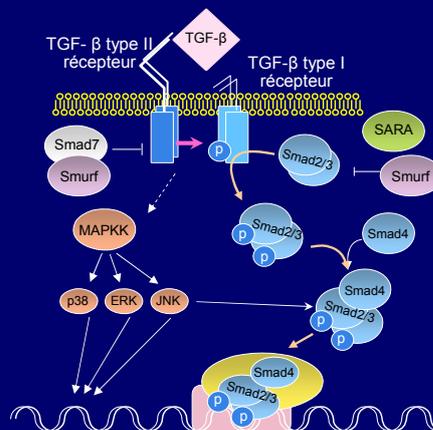
Le jour suivant l'injection de la lignée tumorale, les souris étaient traitées soit par anticorps anti-RANKL (5 mg/kg, 2x/sem.), soit par une immunoglobuline contrôle.

Les souris étaient sacrifiées à la fin du traitement.

La taille des tumeurs primitives est comparable dans les 2 groupes, mais le nombre de souris présentant des métastases osseuses est significativement diminué dans le groupe traité par anticorps anti-RANKL (2/20 soit 10 % des souris) comparativement au groupe témoin (9/18 soit 50 % des souris) [$p = 0,006$] (figure de droite).

Voie de signalisation du TGF- β

- Le TGF- β est une protéine abondante dans la matrice extracellulaire osseuse
- De nombreuses cellules expriment le récepteur du TGF- β (y compris les cellules cancéreuses)
- Rôle
 - antiprolifération
 - et si besoin proapoptotique
- Les souris (Tgf- β -/-) délétées pour le TGF- β ont une augmentation de
 - leur masse osseuse
 - leurs propriétés mécaniques osseuses
 - leur contenu minéral



Cette diapositive introduit les diapositives suivantes faisant appel au TGF- β (l'effet osseux de 1D11-anticorps anti-TGF- β , l'effet de l'halofuginone sur les métastases osseuses, la découverte de la voie ROCK dans les métastases osseuses).

Principe

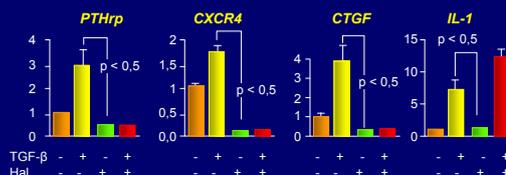
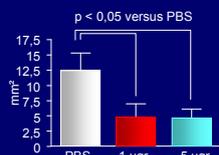
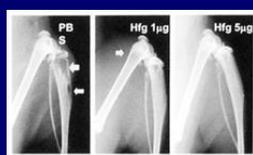
Le TGF- β piégé dans la matrice osseuse est relargué dans le micro-environnement osseux lors de la résorption osseuse. Il agit sur les ostéoblastes avoisinant en se fixant sur son récepteur membranaire TGF- β RII qui phosphoryle alors la partie intracellulaire du récepteur TGF- β RI. À cet instant est initié un signal (utilisant des phosphorylations) qui descend vers le noyau pour modifier l'expression de nombreux gènes. La cascade fait intervenir les protéines Smad 2/3 qui, une fois phosphorylées, se lient à Smad4. L'ensemble du complexe entre dans le noyau pour aller se lier au niveau du promoteur de chaque gène et modifier leur expression.

Il existe des protéines cytoplasmiques en charge de freiner l'allumage de la cascade de phosphorylation (Smad7, SARA, Smurf).

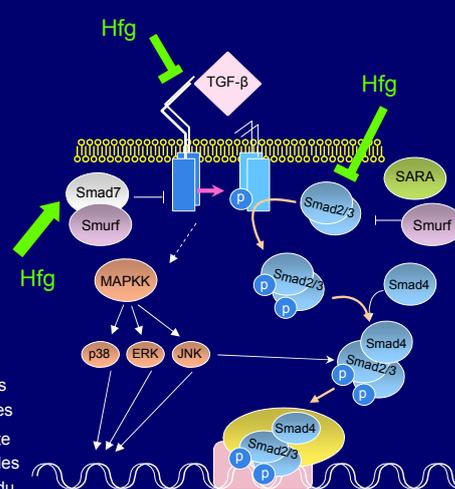
Le rôle du TGF- β dans l'os a été mis en évidence par un modèle de souris knock-out.



Blocage de la voie du TGF- β dans les métastases osseuses : l'halofuginone



- Chez les souris nude, l'injection intracardiaque de cellules tumorales (prostate ou sein) permet le développement de métastases osseuses
- Après 4 semaines de traitement quotidien par l'halofuginone, il existe une diminution de taille des métastases osseuses. In vitro, les cellules tumorales utilisées ont un effondrement de l'expression des gènes du profil métastatique (*PTHrp*, *CXCR4*, *IL-1*, *CTGF*)



L'halofuginone est un alcaloïde dérivé d'une plante. Il est utilisé par les vétérinaires contre les coccidioses.

C'est un puissant inhibiteur de la production de collagène I. Actuellement, il est développé dans les maladies fibrosantes. Un essai de phase II est en cours dans la sclérodermie. Dans les modèles tumoraux, il semble être antiprolifératif, anti-angiogénique et antimétastatique.

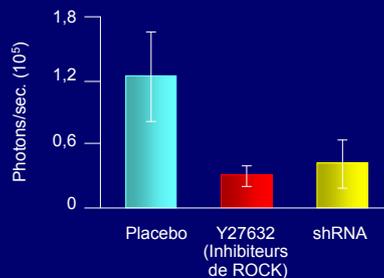
Son mode d'action passe par le blocage de la voie du TGF- β de trois façons : blocage de la phosphorylation des Smad2/3, blocage du récepteur et stimulation de la voie de freinage au niveau de Smad7. Un autre mode d'action n'est pas exclu.

Ici, il est testé dans un modèle de métastases osseuses classique bien maîtrisé par l'équipe de Thérèse Guise (injection intracardiaque). L'intérêt est que son effet semble aussi puissant sur les cellules tumorales d'origine mammaire que prostatique.

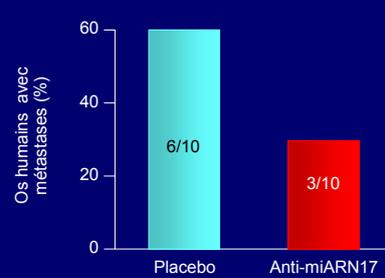


Inhibition des voies de signalisation de ROCK Une nouvelle piste dans la prévention des métastases osseuses du cancer du sein

L'inhibition de ROCK ↓ l'invasion tumorale



L'inhibition du miARN17 activé par ROCK ↓ l'invasion tumorale



Évaluation en bio-luminescence in vivo

ROCK (*Rho Associated Kinase*) stimule l'invasion tumorale

ROCK → ⊕ voie c-myc → ⊕ miARN17 —| TGF-β —| Blocage de la voie

ROCK est une kinase connue pour jouer un rôle fondamental dans la contraction actine-myosine. Les voies de signalisation aberrantes Rho/ROCK sont impliquées dans l'augmentation de la migration cellulaire lors de l'invasion tumorale et le développement de métastases.

Les auteurs montrent ici que l'expression de ROCK est augmentée dans les cellules tumorales métastatiques de cancer du sein de manière plus marquée que dans les cellules tumorales non métastatiques humaines de cancer du sein.

In vitro, l'inhibition spécifique de ROCK par la molécule Y27632 (inhibiteur spécifique de ROCK) ou par des siARN (*silencer RNA*, petit ARN synthétique bloquant ROCK) diminue la migration et la prolifération des cellules tumorales mammaires. In vivo, la modulation de ROCK a été étudiée dans un modèle de souris chez lesquelles de l'os issu de têtes fémorales humaines a été implanté en sous-cutané et injecté 4 semaines après avec des cellules tumorales mammaires humaines marquées à la luciférase, permettant ainsi de suivre l'évolution des tumeurs et de leurs métastases in vivo par bio-luminescence.

L'inhibition de ROCK, soit par Y27632, soit par l'injection de siARN induit une diminution significative de l'invasion tumorale métastatique, mais pas de la taille des tumeurs initiales (*cf. schéma de gauche*). Elle s'accompagne d'une inhibition du facteur de transcription c-myc. L'inhibition de c-myc diminue l'expression du micro-ARN17 (miARN17), ce qui induit une augmentation de l'expression du récepteur TGF-β de type II. Les mêmes résultats sont obtenus lorsqu'on inhibe directement le micro-ARN17 par un siARN (*cf. schéma de droite*).

La modulation de ROCK ouvre des perspectives thérapeutiques pour la prévention ou le contrôle du développement de métastases.



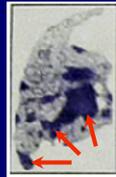
Blocage de la voie du récepteur du FGF dans l'ostéosarcome

Les souris transgéniques surexprimant c-Fos développent spontanément des ostéosarcomes

Expression d'un dominant
négatif de FGF-R1

versus

Placebo



FGF-R1-dn1

↓ d'adhésion,
↓ de chimiotaxie
↑ production de métalloprotéases
= augmentation du potentiel
métastatique



Véhicule

- ⇒ Le blocage de la voie du récepteur du FGF change le profil des cellules d'ostéosarcomes et induit des métastases pulmonaires
- ⇒ Cette étude ouvre des perspectives de modulation de la voie du récepteur du FGF chez les patients porteurs d'un ostéosarcome avec métastases pulmonaires

L'ostéosarcome est la plus fréquente des tumeurs primitives de l'os. Il survient le plus souvent chez le sujet jeune. Tout le pronostic dépend des possibilités de résection oncologique et de l'existence ou non de métastases.

Les auteurs ont étudié chez des souris nude l'influence de dominants négatifs du récepteur FGF (FGF-R1) sur l'apparition de lésions métastatiques pulmonaires.