

## EDITORIAL

Chères consœurs, chers confrères,

Dans toute discipline, une formation continue constante s'avère essentielle pour se tenir au courant des changements et des innovations. La réunion annuelle de l'«American Society for Bone and Mineral Research» s'est déroulée en octobre 2013 à Baltimore (Etats-Unis). Dans son article, PD Dr Lamy a résumé les principales nouveautés issues de cette réunion pour notre newsletter. Convaincu que plusieurs aspects – aussi innovants qu'intéressants – sur le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose pourront être intégrés à notre quotidien clinique, je ne peux que vous en recommander la lecture.

En vous souhaitant une bonne découverte de notre newsletter, je vous prie de recevoir, chères consœurs, chers confrères, mes meilleures salutations.

Avec mes meilleures salutations.

PD Dr. med. Christian Meier  
Président ASCO

## Résumé du Congrès de l'ASBMR\* à Baltimore, 4-7 octobre 2013

### Le Dénosumab et le TBS : les 2 principaux évènements cliniques de l'ASBMR 2013

Ont été sélectionnés ci-dessous une trentaine de communications, parmi les plus importantes, touchant les sciences cliniques et pouvant avoir un impact direct sur la pratique quotidienne. Le choix m'a été facilité par le résumé fait en début de congrès par le Prof. J. Bilezikian.

### Le calcium : pas de risque cardiovasculaire accru pour les suppléments.

Bauer D et al, abstract 1001 ont évalué l'influence des apports calciques (alimentaires et supplémentation) sur la mortalité globale et cardiovasculaire chez 5 967 hommes > 65 ans de la Mr Os Study suivis pendant 10 ans et répartis en quartiles selon les apports calciques (Q1 < 681 mg/j, Q4 > 1 565 mg/j). L'âge initial était de 74 ± 6 ans, 65 % prenaient des suppléments calciques. Les apports calciques moyens étaient de 1142 ± 590 mg/j. Il y a eu 2 022 décès dont 687 d'origine cardiovasculaire. Après ajustement pour de multiples facteurs confondants, il n'y avait aucune différence de mortalité globale ou cardiovasculaire entre les 4 groupes. Les résultats étaient similaires après stratification selon l'usage d'une supplémentation calcique. Lewis J et al, abstract 1002 ont fait une méta-analyse des essais randomisés contrôlés publiés ou non (jusqu'en mai 2013) comparant le groupe placebo au groupe supplémentation calcique (avec ou sans vitamine D). Les critères d'inclusion étaient: femmes > 50 ans, supplémentation calcique ≥ 500 mg/j, suivi > 1 an. 4 157 décès sont survenus chez les 62 384 femmes suivies. Il n'y avait aucune différence entre les 2 groupes en termes de mortalité globale, mortalité liée à une cardiopathie ischémique, et morbidité cardiovasculaire. L'apport ou non de vitamine D ne modifiait pas les résultats. Ebeling P et al, abstract LB-SU28 ont suivi 407 hommes et femmes australiens pendant plus

de 17 ans. Les auteurs ont comparé les sous-groupes en fonction d'un apport calcique alimentaire > 1300 mg/j et < 500 mg/j. Le risque fracturaire vertébral était significativement plus bas (OR 0.46; 95% CI, 0.27-0.78) et il y avait une tendance à une diminution des calcifications aortiques (OR 0.50; 95% CI, 0.23-1.08) pour le groupe consommant le plus de calcium. Les calcifications aortiques étaient associées avec les fractures vertébrales un DMO corporelle plus basse.

### Vitamine D : 50 nmol/l, c'est déjà bien !

Jindal P et al, abstract SU0366 ont évalué l'absorption du calcium en fonction de différentes doses de suppléments de vitamine D chez 198 femmes de 25 à 45 ans. Elles ont été randomisées en 5 groupes : placebo, 400, 800, 1600 ou 2400 UI de vitamine D3 pendant 1 an. La diète en calcium a été augmentée de 655 mg à 1200-1400 mg/j. A l'inclusion, le taux de 25 OH vitamine D devait être < 20 ng/ml (50 nmol/l). Les taux se situaient entre 11.6 et 14.6 ng/ml. L'absorption de calcium n'a pas été modifiée que ce soit dans le groupe placebo ou dans le groupe recevant 2400 UI de vitamine D3 et atteignant des taux de 41 ng/ml. Les auteurs concluent que s'il y a un seuil d'absorption pour le calcium, il doit apparaître lorsque le taux sanguin de 25 OH vitamine D est < 5 ng/ml (12.5 nmol/l). Aloia J et al, abstract SU123 ont randomisé des femmes de 59 ans consommant environ 1100 mg de calcium/j et ayant un taux sanguin de 25 OH vitamine D à 63 nmol/l. Elles ont reçu différentes doses de vitamine D. Leur absorption digestive de calcium a été mesurée au début de l'étude et après 8 semaines. Il n'y avait pas de seuil d'absorption du calcium mais une augmentation linéaire de 1.3% pour chaque augmentation de 10 nmol/l de 25 OH vitamine D entre 40 et 130 nmol/l. Buchebner B et al, abstract FR356 ont analysé 1044 femmes >

\* American Society of Bone and Mineral Research

### Contenu

- Editorial	Page 1-2
- Résumé ASBMR	Pages 1-4
- Agenda	Page 4

SVGO actualités  
ASCO



75 ans de la cohorte suédoise OPRA classées en fonction de leur taux sanguin de 25 OH vitamine D obtenu à 2 reprises à 5 ans d'intervalle: bas (< 50 nmol/l), intermédiaire (50-75) et haut (>75). L'incidence des fractures de la hanche après 10 ans de suivi était significativement plus élevée pour celles ayant un taux sanguin < 50 nmol/l (20.6%) versus 9.9% et 6.9% pour les taux sanguins intermédiaire et haut. L'incidence des autres fractures n'était pas significativement différente entre les 3 groupes.

#### Dénosumab : nouveautés et résultats inattendus pour un antirésorbeur !

Papapoulos S et al, abstract LB-MO26. L'extension de l'étude FREEDOM a comparé 1742 femmes ayant reçu 8 ans de Dénosumab à 1646 femmes ayant reçu 3 ans de placebo et 5 ans de Dénosumab. Les gains respectifs de la DMO étaient de 18.4% vs 13.7% au niveau lombaire, et de 8.3% vs 4.9% sur la hanche totale. Le risque fracturaire annuel entre la 4ème et la 8ème année était entre 1.1% et 1.4% pour les Fx lombaires et entre 0.7% et 1.8% pour les fractures non vertébrales. Ces risques sont plus bas que ceux observés les 3 premières années. Il n'y a par ailleurs pas eu d'effets secondaires particuliers, autres que ceux décrits les 3 premières années. Ferrari S et al., abstract 1017. L'extension de l'étude FREEDOM a évalué le risque fracturaire non vertébral chez 2343 femmes ayant reçu 7 ans de Dénosumab à 2207 femmes ayant reçu 3 ans de placebo et 4 ans de Dénosumab. Durant les 3 premières années sous Dénosumab le risque fracturaire annuel se situe à 1.98/100 femmes-année. Il diminue durant les 4 années supplémentaires de traitement par Dénosumab à 1.45/100 femmes-année. En combinant les 2 groupes, le risque passe de 2.08 à 1.27/100 femmes-année lorsque l'on compare les 3 premières années à la 4ème année de traitement. Parmi les explications à ces différents bénéfices est mentionnée régulièrement la diminution de la porosité corticale. Zebaze R et al, abstract 1065 ont utilisé des mesures de QCT de la hanche dans l'étude de phase III FREEDOM, des femmes dans les groupes placebo (n = 22) et dénosumab 60 mg/6 mois (n = 28) pendant 3 ans. À l'inclusion, la porosité corticale était de 72% et 37 %, à la partie interne et externe de la zone de transition corticale, et de 29 % au niveau de l'os cortical compact. Après 3 ans de traitement par dénosumab, la porosité corticale a été significativement (p < 0,001) réduite dans chaque zone (-1,8, -5,6 et -7,9 %, respectivement). Ces résultats sont un des éléments permettant d'expliquer l'action antifracturaire du dénosumab. Ominsky M et al, abstract LB-MO30 ont injecté un marquage osseux fluorescent à 6, 12 et 18 mois à des singes traités par Dénosumab ou placebo. Le remodelage osseux

était effondré sur les marqueurs sanguins et histologiques. La densitométrie a progressivement augmenté (11,3 % à 18 mois sur le col du fémur). L'analyse histologique du fémur proximal a révélé l'existence d'un marquage fluorescent, traduisant une formation osseuse, de part et d'autre de la corticale à la jonction avec l'endoste et à la jonction avec le périoste.

#### Tériparatide et Dénosumab ensemble : une solution pour les ostéoporoses sévères ?

Leder B et al., abstract 1019. Combiner le tériparatide et le dénosumab pendant 1 an a montré des effets densitométriques additifs chez les femmes postménopausiques (Tsai J. Lancet 2013). Les auteurs rapportent les résultats de l'extension à 2 ans de cette étude randomisée contrôlée comparant 3 bras: tériparatide 20 µg/j s.c. (n = 31), dénosumab 60 mg s.c. / 6 mois (n = 33), et tériparatide + dénosumab (n = 30). Après 2 ans, l'évolution de la DMO lombaire a été supérieure pour la combinaison (12.7 ± 5.1 %) par rapport au tériparatide (9.5 ± 5.9 % ; p = 0.001) ou au dénosumab (8.3 ± 3.4 % ; p = 0.001) seuls. Sur la hanche totale, les résultats avaient le même profil : 6.1 ± 2.7 % ; 2.0 ± 3.0 % ; 3.2 ± 2.5 %, respectivement. L'évolution de la DMO fémorale était de 6.4 ± 3.8 % ; 2.8 ± 3.6 % ; 4.1 ± 3.8 %. Ces résultats sont actuellement les meilleurs obtenus dans le traitement de l'ostéoporose. Il manque des données antifracturaires. On pourrait utiliser la combinaison chez des femmes à très haut risque fracturaire. Tsai J et al, abstract FR372 ont analysé par HRpQCT le tibia et le radius qui montrent une augmentation de la densité totale et de l'épaisseur corticale avec la combinaison plus marquée qu'avec le dénosumab ou le tériparatide seul. Le dénosumab ou la combinaison permettent de diminuer la porosité corticale par rapport au tériparatide.

#### Tériparatide hebdomadaire : un avenir pour la pratique ?

Sugimoto T et al, abstract FR376. L'étude TOWER (publiée dans le JCEM en 2012) a randomisé 542 femmes japonaises avec ostéoporose en 2 groupes tériparatide 56.5 µg 1x/semaine versus placebo. Le risque fracturaire vertébral était significativement diminué dans le groupe tériparatide : 2.7% versus 13.2%. Les auteurs ont analysé le bénéfice antifracturaire dans différents sous-groupes. Il n'y avait aucune différence dans le bénéfice obtenu que ce soit en fonction de l'âge, de la DMO, des fractures vertébrales prévalentes et du taux des marqueurs du remodelage osseux.

### Zolédronate : 9 ans de traitement. Y a-t-il un intérêt ?

Black D et al, abstract SA389 ont comparé (extension étude HORIZON) le zolédronate 5 mg iv annuel pendant 9 ans chez 190 femmes (ZLN 9 ans versus ZLN 6 ans + placebo 3 ans). Il y avait une tendance à la baisse de la DMO dans les 2 groupes, plus marquée pour le groupe placebo. Il n'y avait pas de différence autifracturaire entre les 2 groupes. Les auteurs concluent que 3 ans est la durée optimale du traitement de l'ostéoporose par le zolédronate, que la durée peut être portée à 6 ans pour des ostéoporose très sévères, mais qu'il n'y a aucun bénéfice à continuer au-delà de 6 ans.

### Romozosumab et Blosozumab : des anti-corps antiscélérostine prometteurs. Nouveautés !

Deux anticorps monoclonaux antiscélérostine, le Romozosumab et le Blosozumab ont été évalués dans des études de phase II chez des femmes postménopausiques ayant un T-score entre -2 et -3.5 DS. Genant H et al, abstract 1022 ont comparé le romozosumab (210 mg/mois ; n = 24) au téraparatide (20 µg/j ; n = 30) et à un placebo (n = 27) pendant 1 an. L'évaluation de la masse osseuse a été faite par QCT au niveau L1-L2 et de la hanche totale. Le gain trabéculaire était identique pour les 2 groupes au niveau lombaire : téraparatide 20.1%, romozosumab 18.3 %. Le gain trabéculaire au niveau de la hanche était plus marqué pour le romozosumab (10.8 versus 4.2 %, p < 0.05). Le gain cortical était plus important avec le romozosumab que le téraparatide, au niveau lombaire (13.7 versus 5.7 %, p < 0,0001) et sur la hanche (+1.1 versus -0.9 %, p < 0,05). Keaveny T et al, abstract 1023 ont évalué 4 bras: placebo (n = 11), blosozumab 180 mg/mois (n = 12), 180 mg/15 jours (n = 12) et 270 mg/15 jours (n = 7). Les patientes ont été évaluées par QCT à l'inclusion, à 6 mois et à 1 an. Le blosozumab a induit une augmentation dose-dépendante de la densité osseuse aussi bien au rachis qu'à la hanche. Une analyse des éléments finis a permis de quantifier le gain de résistance osseuse. Le gain maximal était de 29.6% à 6 mois et de 37% à un an sur la colonne lombaire, et de 9.6% à 6 mois et de 12.6% à un an sur la hanche. Ces résultats de phase II montrent un effet anabolique intéressant du romozosumab et du blosozumab sur les 2 compartiments osseux aussi bien au niveau lombaire que fémoral.

### FGF23 anticorps. Nouveautés !

Carpenter T et al, abstract 1048 ; Zhang

X et al, abstract SU169 ont randomisé 38 adultes ayant une hypophosphatémie liée à l'X et un taux de FGF23 > 30 pg/ml dans une étude de phase I. Une dose unique d'anticorps monoclonal humain anti-FGF23 (KRN23) par voie iv ou sc à différentes doses a été comparée à un placebo. Une dose unique de KRN23, iv ou sc indépendamment de la dose, augmente la phosphatémie et améliore le taux maximal de réabsorption du phosphate par rapport au placebo. L'amélioration de la phosphatémie est retardée avec la voie sc par rapport à la voie iv (8 à 15 versus 0.5 à 4 jours). La demi-vie du KRN23 est plus longue par voie sc, permettant un effet sur la phosphatémie pendant 4 semaines. La 1,25(OH)2VitD a augmenté par rapport au placebo, sans modification significative de la calcémie, de la PTH ou de la calciurie. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les nausées (24%), et les céphalées (18%). Le KRN23 est un traitement prometteur de hypophosphatémie liée à l'X.

### Le Trabecular Bone Score (TBS) devient indispensable en routine clinique !

Le Trabecular Bone Score (TBS) est dérivé de l'évaluation du variogramme, expérimentale, obtenue à partir des niveaux de gris de l'image DXA. Cette évaluation simple, bon marché et non irradiante fait partie des événements marquants et incontournables de l'ASBMR 2013 comme l'a souligné J. Bilezikian dans son résumé sur les principaux abstracts du congrès. Le TBS a fait l'objet de 26 communications, touchant notamment plusieurs grandes cohortes internationales. Masayuki I et al, abstract SA311. Dans la cohorte JPOS, les femmes avec un TBS bas avaient un risque fracturaire vertébral à 10 ans plus élevés et ceci indépendamment de la DMO. Par exemple les femmes ostéopéniques avec un TBS dans le tertile inférieur avaient un risque fracturaire plus élevés que les femmes avec une ostéoporose et un TBS dans le tertile supérieur (22.9 vs 15.8/1000 personnes-année). Lamy O et al, abstract SA322, Leslie B et al, SA318. Dans la cohorte OstéoLaus (911 femmes), le TBS combiné au FRAX permet de mieux discriminer les femmes avec fracture que la DMO, le TBS ou le FRAX seul. Dans la cohorte Manitoba (42170 femmes), le TBS combiné avec le FRAX améliore la prédiction du risque fracturaire par rapport au FRAX seul. Pour chaque diminution d'une DS du TBS, le risque fracturaire augmente de 14 à 21%. L'effet du TBS était plus marqué chez les femmes les plus jeunes, démontrant ainsi une interaction avec l'âge. Atanasovska B et al, abstract 1107, Boutroy S et al, abstract MO305 et Leslie B et al, abstract SU294. Dans la Rotterdam study (2760

femmes), le TBS était associé avec la fracture vertébrale prévalente et la fracture vertébrale incidente. Dans la STRAMBO study (886 hommes), le TBS était associé avec les fractures vertébrales et non vertébrales prévalentes. Dans la cohorte Manitoba (3620 hommes), le TBS prédit les fractures indépendamment du FRAX ou de la DMO. Thomas T et al, abstract SA099 ont évalué l'évolution des paramètres osseux trabéculaires chez 215 femmes randomisées sous dénosumab, alendronate ou placebo. Le QCT moyen, de 90,4 mg/cm<sup>3</sup>, le T-score moyen, de -2,4, et le TBS moyen, de 1,234. Dans le groupe placebo, la QCT, la DMO et le TBS ont diminué, alors qu'ils étaient augmentés ou stables sous alendronate et qu'ils étaient augmentés sous dénosumab avec des variations significatives comparativement aux 2 autres groupes. Initialement, le TBS était mieux corrélé avec le QCT (r = 0.42 ; p = 0,001) qu'avec le T-score (r = 0.13 ; p = 0,051). Par contre, il n'y avait pas de corrélation significative entre les variations du TBS et celles du QCT ni entre les variations du TBS et de la DMO, quel que soit le groupe traité. Ces données suggèrent que les informations obtenues sur les variations des paramètres osseux trabéculaires avec le TBS ne sont pas accessibles avec l'évaluation densitométrique. Leib E et al, abstract SU301 a analysé 362 femmes ayant reçu ou recevant des glucocorticoïdes (> 5mg/j > 3 mois). Le TBS était plus bas chez celles ayant eu une fracture par rapport à celles n'ayant pas eu de fracture, alors que la DMO était la même dans les 2 groupes. Le TBS était plus bas chez les femmes ayant reçu des glucocorticoïdes dans le passé que chez celles en recevant actuellement, alors que la DMO n'était pas différente. Rubin M et al, abstract MO439 ont analysé 14 diabétiques de type 2 et 21 contrôles matchés par DXA, TBS et HRpQCT. Les valeurs de DMO étaient identiques dans les 2 groupes, le TBS était plus bas chez les diabétiques (1146 vs 1270). L'hétérogénéité trabéculaire au niveau du tibia était plus grande chez les diabétiques. Les auteurs concluent que l'hétérogénéité trabéculaire et les défauts de minéralisation expliquent les valeurs de TBS plus basses chez les diabétiques. Abraham A et al, abstract SU073 ont évalué 115 femmes (préménopausées et postménopausées) par TBS, HRpQCT et cQCT. Le TBS était corrélé avec la plupart des indices obtenus avec le HRpQCT et le cQCT. Pour les auteurs, TBS reflète la microarchitecture osseuse aussi bien chez les femmes pré- que postménopausées.

### Marqueurs du remodelage osseux : moins bien que prévu !

Mc Closkey E et al, abstract FR0327 ont



fait une méta-analyse des cohortes prospectives (P1NP 3 cohortes, CTX 6 cohortes) ayant inclus des hommes et des femmes à risque de fracture non traités pour l'ostéoporose. Le HR pour le risque fracturaire était de 1.2 pour chaque augmentation d'une déviation standard des marqueurs. Il n'y avait pas de différence entre hommes et femmes, ni selon le site de la fracture. Bien que modeste, cette méta-analyse confirme l'association entre augmentation des marqueurs du remodelage osseux et risque fracturaire.

### Traitements antihypertenseurs et risque fracturaire : faut-il choisir la classe médicamenteuse ?

Toulis K et al, abstract 1111 ont analysé l'effet des bêta-bloqueurs (BB) dans une méta-analyse 16 études de cohorte et cas-contrôles totalisant 1 644 570 patients. Le risque fracturaire (toutes fractures confondues) était diminué de 14 % (RR 0.86, IC 95% : 0.78-0.93) chez les patients sous BB par rapport aux contrôles. Le risque de fracture de la hanche était significativement diminué aussi bien chez les hommes (-14%) que chez les femmes (-20%) RR 0.80. Choi HJ et al, abstract

SU356 ont analysé un registre de 527000 coréens et coréennes > 50 ans débutant une monothérapie antihypertensive. Le risque fracturaire était de 152.2/10000 personnes-année chez les contrôles et de 254.0 /10000 chez les hypertendus traités. Le risque était le plus bas (équivalent au groupe non traité) pour les personnes sous bloqueurs du système angiotensine (HR = 1). Il augmentait ensuite à 1.22 (BB), 1.26 (anti-calciques et diurétiques), 1.51 (bloqueurs de l'enzyme de conversion).

Olivier Lamy, Lausanne

## AGENDA

### IWCO-IOF-ESCEO 2014

2.-5. avril 2014, Sevilla  
([www.wco-iof-esceo.org](http://www.wco-iof-esceo.org))

### Osteologie 2014

12.-15. mars 2014, München  
(<http://www.osteologie14.de>)

### ECTS 2014

17.-20. mai 2014, Prag  
([www.ectscongress.org/2014](http://www.ectscongress.org/2014))

### SVGO/SBMS Annual Meeting 2014

5. juin 2014, Bern  
([www.svggo.ch](http://www.svggo.ch))

## IMPRESSUM

### Editeur: ASCO - SVGO

Association Suisse contre l'Ostéoporose  
Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose  
[www.svggo.ch](http://www.svggo.ch)

### Rédaction

Rédaction  
Prof. Robert Theiler, Zürich  
([Robert.Theiler@triemli.stzh.ch](mailto:Robert.Theiler@triemli.stzh.ch))

### Traduction

Dag Ivar Olsen ([info@olsen-traductions.ch](mailto:info@olsen-traductions.ch))  
Barbara Matas-Zeltner ([bmatas@bluewin.ch](mailto:bmatas@bluewin.ch))

### Impression

Wohn- und Bürozentrum für Behinderte (WBZ)  
4153 Reinach  
© Réimpression uniquement avec mention de la source

### Comité de l'ASCO

Prof. Dr. Martin Birkhäuser, Bâle  
Prof. Dr. Patrick Ammann, Genève  
PD Dr. L.M. Benneker, Berne  
Prof. Heike Bischoff-Ferrari, Zürich  
Prof. Dr. Serge Ferrari, Genève  
Prof. R.W. Kressig, Bâle  
Prof. Dr. Marc-Antoine Krieg, Fribourg  
PD Dr. Olivier Lamy, Lausanne  
Prof. Dr. Kurt Lippuner, Berne  
PD Dr. Christian Meier, Bâle (Président)  
Prof. Dr. Robert Theiler, Zurich  
PD Dr. Petra Stute, Berne  
PD Dr. Daniel Uebelhart, Fribourg

