

Ostéoporose

Qui traiter ?

Densitométrie osseuse

Frax

Comment traiter ?

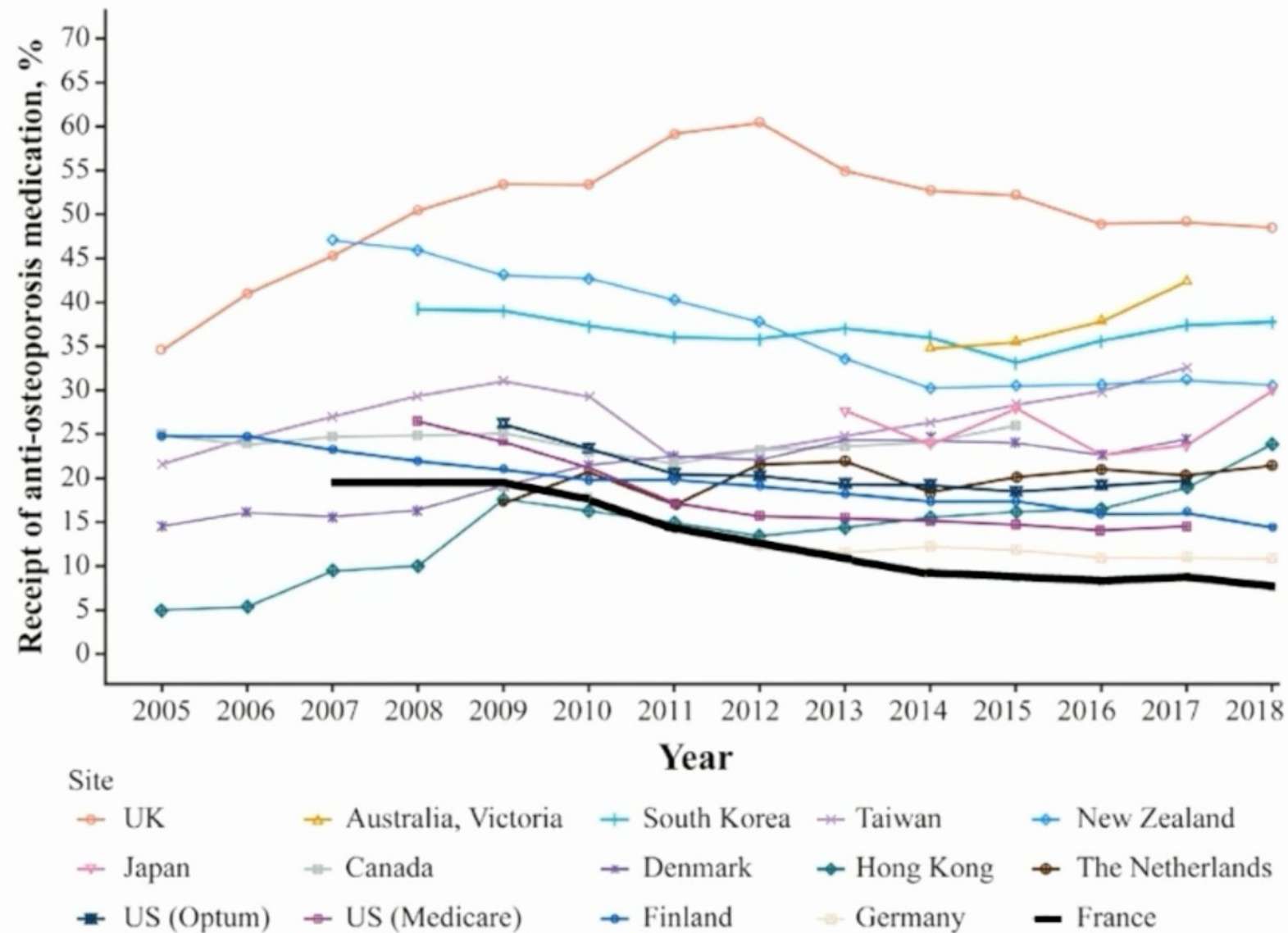
Quel cible ?

(traitement médicamenteux)

9.6 %

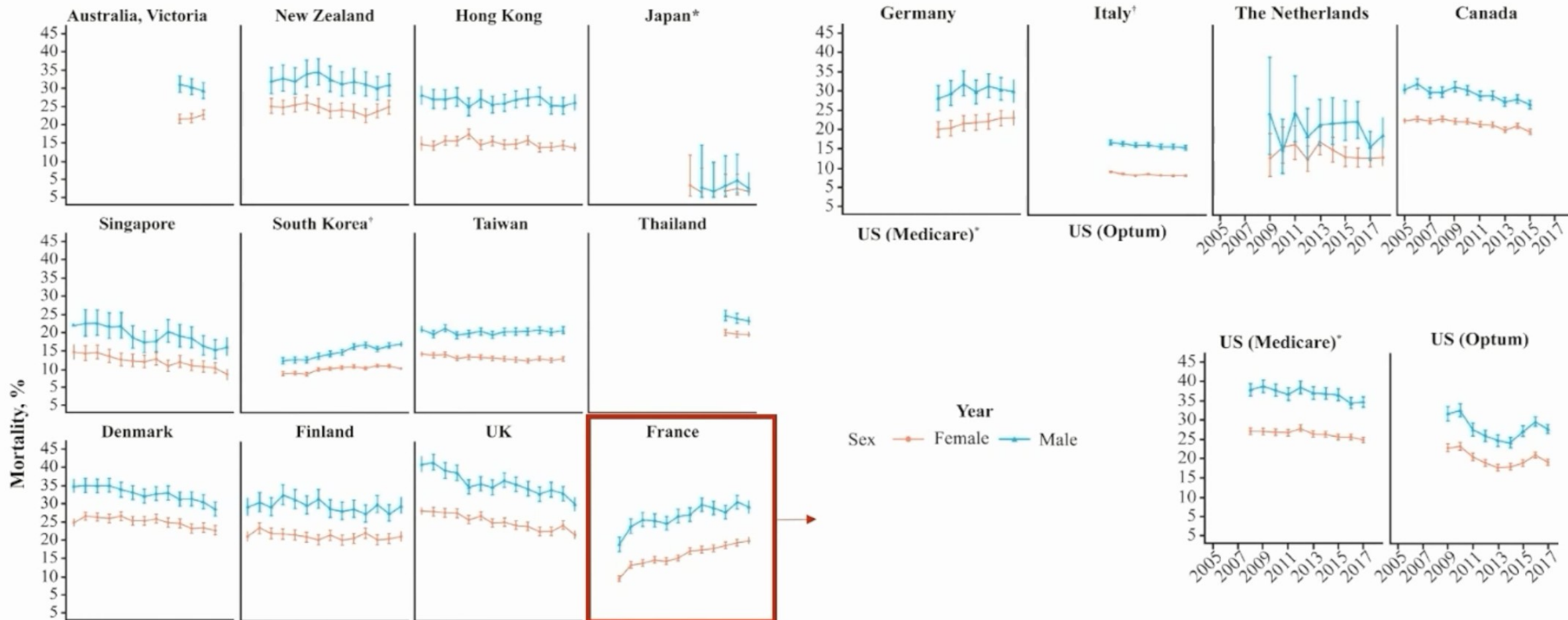
C'est le pourcentage de ...

Résultats : Prescription du traitement dans l'année post-fracture



France :
-9,6%

Résultats : Mortalité toute cause dans l'année post-fracture



Pourtant : Efficacité des traitements anti ostéoporotiques

- Réduction des fractures du col fémoral : 30 à 50 %
- Réduction des fractures vertébrales : 50 à 70 %
- Réduction des fractures périphériques : 30 à 50 %

Pourquoi une carence de traitement

- **caractère silencieux** de la maladie avant la survenue de la première fracture et le **manque de perception de la gravité de la maladie** dans la population générale en font un sujet peu abordé au cours des consultations de médecine générale.
- **possible méconnaissance des dernières recommandations**
- **craintes vis -à -vis de certains traitements**, font que même diagnostiqués, beaucoup de patients ne sont pas traités de façon optimale.
- plus l'âge du patient est avancé, moins celui-ci a de chance d'être traité. L'hypothèse principale est la **perception qu'il serait trop tard pour traiter cette maladie à un âge avancé.**
- De plus, une fois le traitement mis en place, le **suivi thérapeutique par les patients est souvent difficile à obtenir**

Recommandations SFR-GRIO de la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique

En fonction de la diminution du T score (au site le plus bas)	Fractures sévères (fémur, vertèbres humérus, bassin, tibia proximal)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose et/ou de chutes multiples)
$T > -1$	Avis du spécialiste	Pas de traitement	Pas de traitement
$T \leq -1$ et > -2	Traitement	Avis du spécialiste	Pas de traitement
$T \leq -2$ et > -3	Traitement	Traitement	Avis du spécialiste
$T \leq -3$	Traitement	Traitement	Traitement

Qui traiter ?

- Fractures ostéoporotiques sévères :
 - sites fracturaires associés à une **surmortalité et un risque élevé de rechute** : fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus, des vertèbres, du pelvis, du fémur distal, de 3 cotes simultanées, tibia proximal
 - **fracture à faible énergie** (pas de chute > la hauteur du patient, accident de la voie publique, chute en courant)
 - **un traitement est recommandé quel que soit l'âge, après réalisation d'une ostéodensitométrie et pour un T-score inférieur à -1**

Recommandations SFR-GRIO de la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique

En fonction de la diminution du T score (au site le plus bas)	Fractures sévères (fémur, vertèbres humérus, bassin, tibia proximal)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose et/ou de chutes multiples)
$T > -1$	Avis du spécialiste	Pas de traitement	Pas de traitement
$T \leq -1$ et > -2	Traitement	Avis du spécialiste	Pas de traitement
$T \leq -2$ et > -3	Traitement	Traitement	Avis du spécialiste
$T \leq -3$	Traitement	Traitement	Traitement

Qui traiter ?

- Fractures ostéoporotiques non sévères :
 - fractures “mineurs” pas d’excès de mortalité, mais dépistage nécessaire
 - Aide diagnostic avec le FRAX

Traitement si densitométrie > -2

Recommandations SFR-GRIO de la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique

En fonction de la diminution du T score (au site le plus bas)	Fractures sévères (fémur, vertèbres humérus, bassin, tibia proximal)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose et/ou de chutes multiples)
$T > -1$	Avis du spécialiste	Pas de traitement	Pas de traitement
$T \leq -1$ et > -2	Traitement	Avis du spécialiste	Pas de traitement
$T \leq -2$ et > -3	Traitement	Traitement	Avis du spécialiste
$T \leq -3$	Traitement	Traitement	Traitement

Qui traiter ?

Absence de fracture mais risque élevé

- femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3)
- ou ayant un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture et/ou de chutes multiples

Qui traiter ?

Facteurs de risque :

Homme ou Femme

- corticothérapie systémique en cours (≥ 3 mois consécutifs, à une posologie $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone)
- autre traitement ou affection responsable d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (dont l'androgéno- ou l'estrogénoprivation chirurgicale [orchidectomie, ovariectomie] ou médicamenteuse [agonistes de la Gn-RH, anti-aromatases]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive
- fracture de fragilité du col fémoral chez un parent du premier degré.
- âge > 60 ans ; tabagisme, alcool
- immobilisation prolongée.

Qui traiter ?

Facteurs de risque :

chez la femme ménopausée :

- – IMC < 19 kg/m²
- – ménopause avant 40 ans ;
- – fracture de fragilité du col fémoral chez un parent du premier degré.

Certains facteurs cliniques n'accroissent pas le risque d'ostéoporose, mais le risque de chute

- alcoolisme
- baisse de l'acuité visuelle
- troubles neuromusculaires et/ou orthopédiques.

Recommandations SFR-GRIO de la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique

En fonction de la diminution du T score (au site le plus bas)	Fractures sévères (fémur, vertèbres humérus, bassin, tibia proximal)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose et/ou de chutes multiples)
$T > -1$	Avis du spécialiste	Pas de traitement	Pas de traitement
$T \leq -1$ et > -2	Traitement	Avis du spécialiste	Pas de traitement
$T \leq -2$ et > -3	Traitement	Traitement	Avis du spécialiste
$T \leq -3$	Traitement	Traitement	Traitement

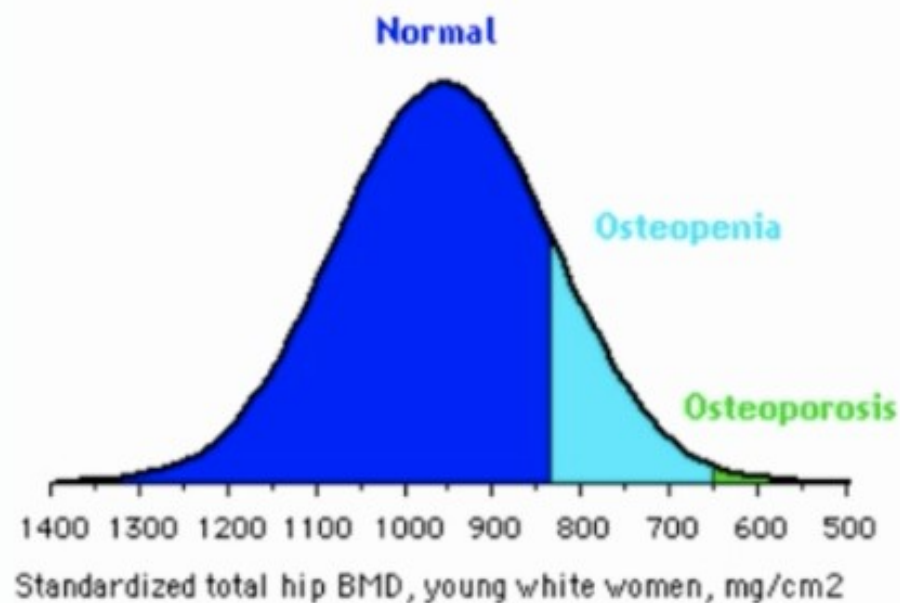
DENSITOMETRIE OSSEUSE

Rôle important pour le diagnostic

Rôle important pour le suivi

Que faire quand elle est normale ?

The WHO definitions



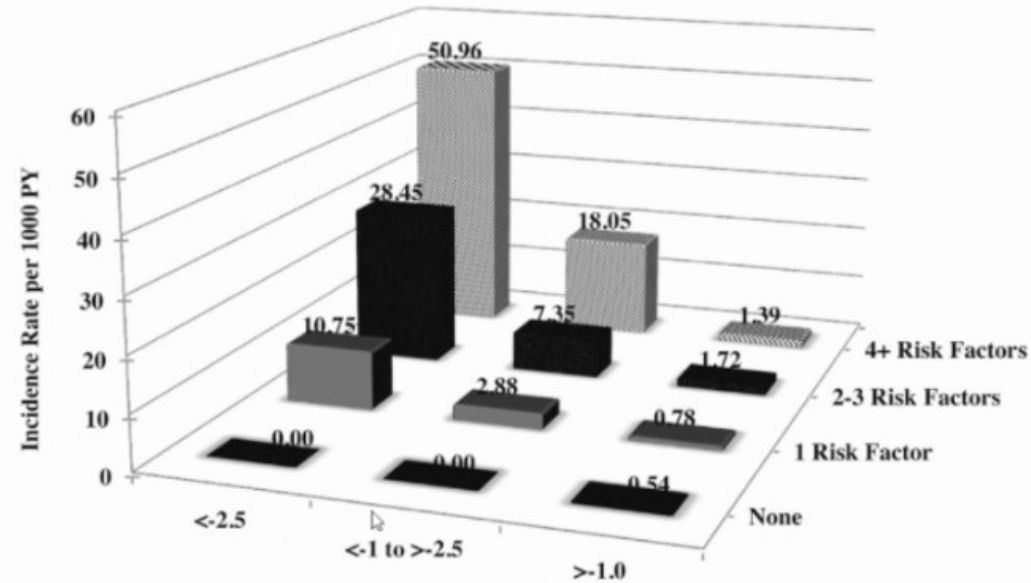
Cutoff values for osteopenia using total Hip BMD

T-score	Hologic	Lunar	Norland	Standard
-1	.820	.886	.800	833
-2.5	.637	.706	.615	648

- ✓ Définition arbitraire !
- ✓ Lien DMO et fractures linéaire
- ✓ Pas binaire !
- ✓ Pas de rationnel clinique ou Biologique pour -1

Pour un même niveau de DMO le risque de fracture varie !

Cohorte MrOS (n=5994 > 65 ans, suivi 8,6 ans) : risque de FESF



Femoral Neck T-score (Female Reference Data)

Risk factors include age 75 years, being in the lowest quartile of % kcal from protein, any fracture after age 50 years, being divorced, using tricyclic antidepressants, using any hypoglycemic agent, highest quartile of height at age 25 years, hyperthyroidism, Parkinson's disease, highest quartile or unable to complete chair stands, lowest quartile of Trails B, and current smoking.

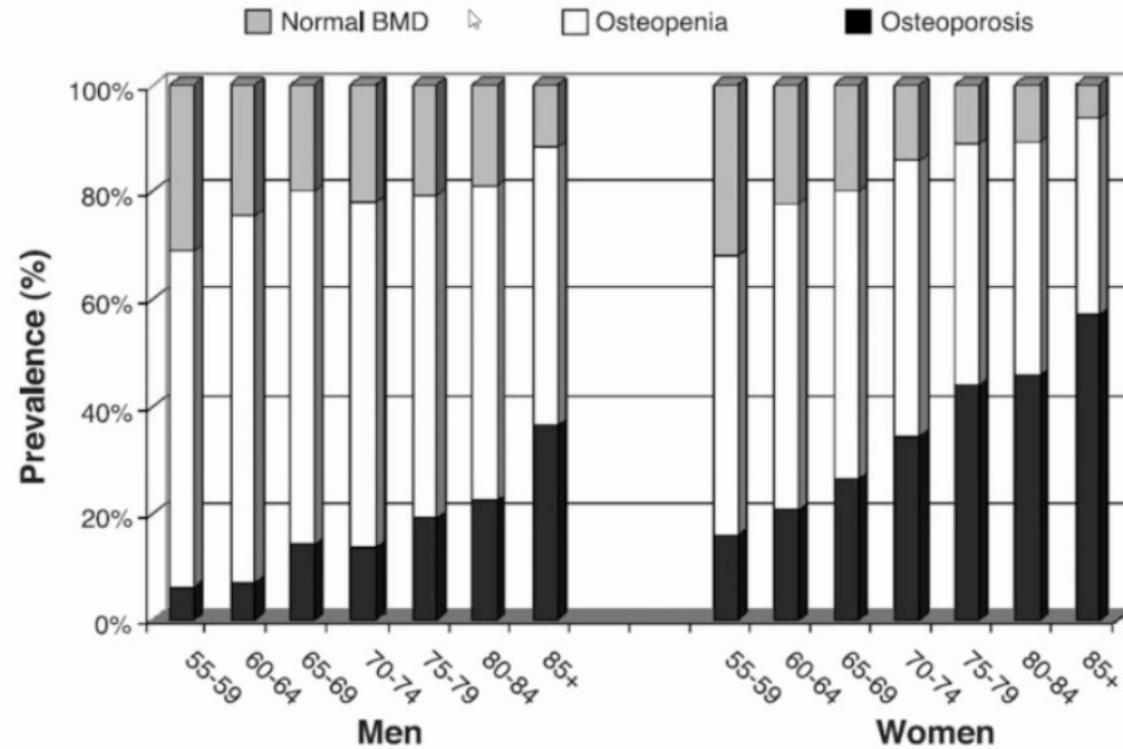
Cauley JA et al. J Bone Miner Res. 2016;31:1810-19.

Ostéoporose fracturaire à DMO normale : est-ce fréquent ?

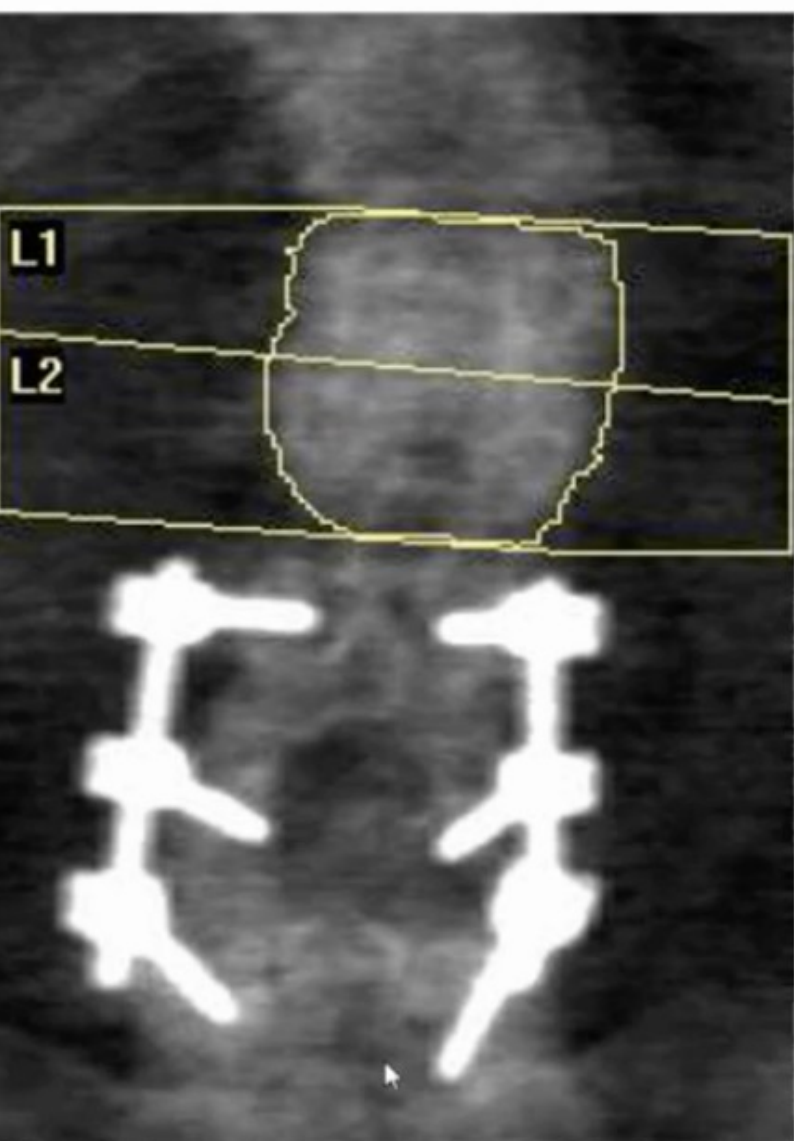
Exemple de la cohorte de Rotterdam
7806 hommes et femmes > 55 ans – suivi de 6,8 ans

DMO initiale

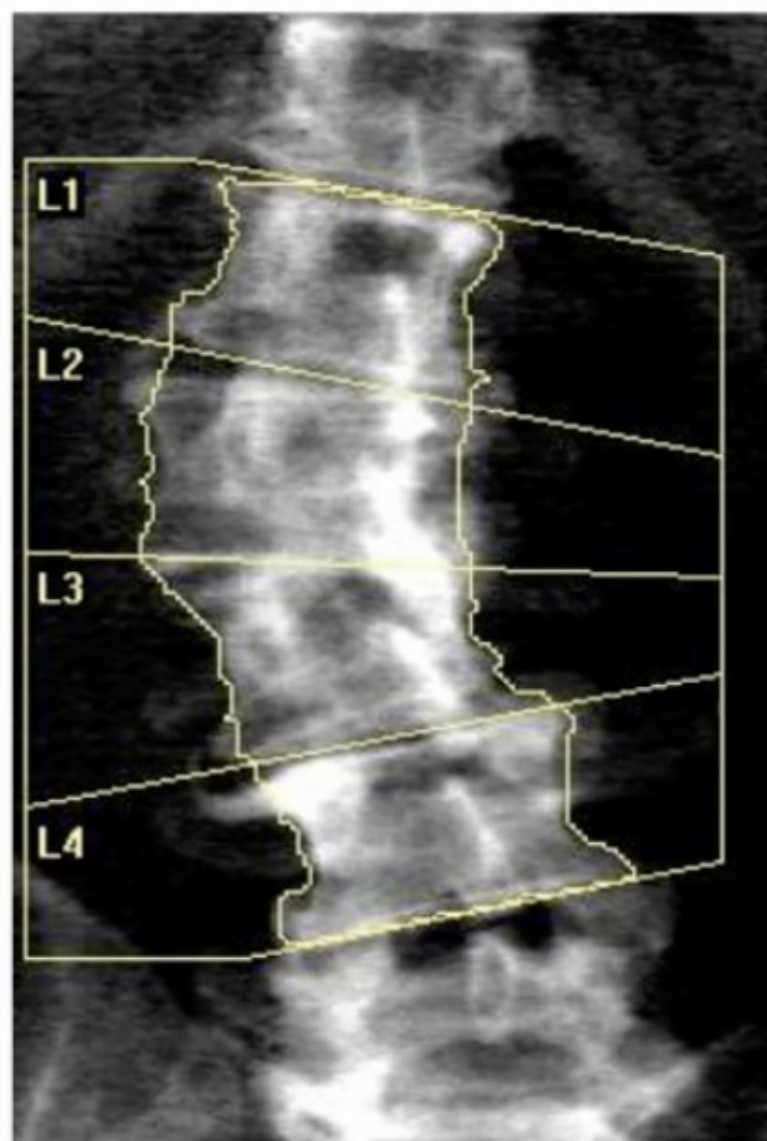
✓ **Lien avec fractures incidentes**



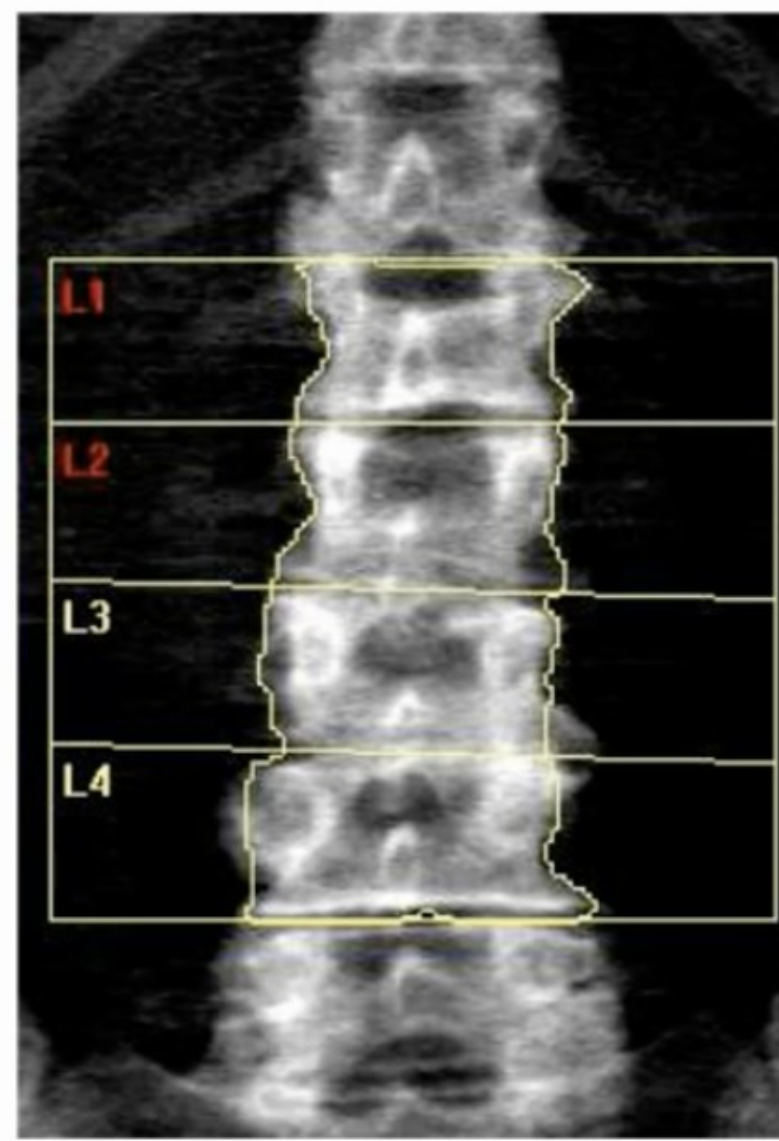
Schuit SC et al Bone 2004



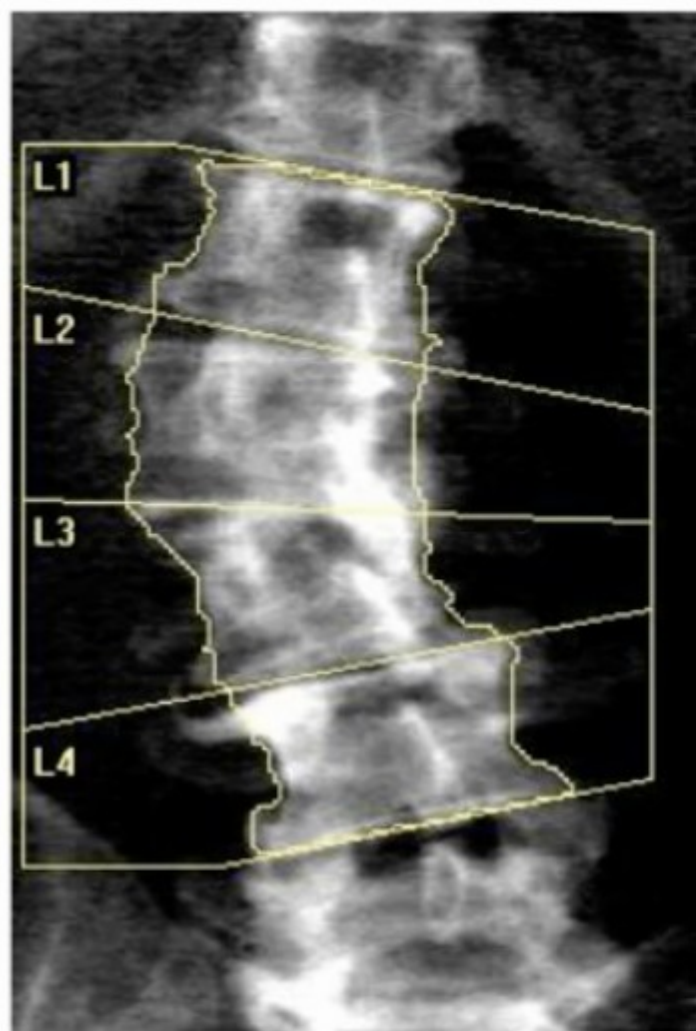
Arthrose + ostéosynthèse



Arthrose + scoliose



Arthrose + fractures



Région	Surface (cm ²)	CMO (g)	DMO (g/cm ²)	T-score	PR (%)	Z-score	MA (%)
L1	14.36	17.54	1.221	2.7	132	4.1	171
L2	16.72	25.84	1.545	4.8	153	5.7	192
L3	14.39	20.68	1.437	3.7	138	4.5	169
L4	15.74	22.40	1.423	3.5	137	3.9	161
Total	61.21	86.46	1.413	3.8	140	4.5	173

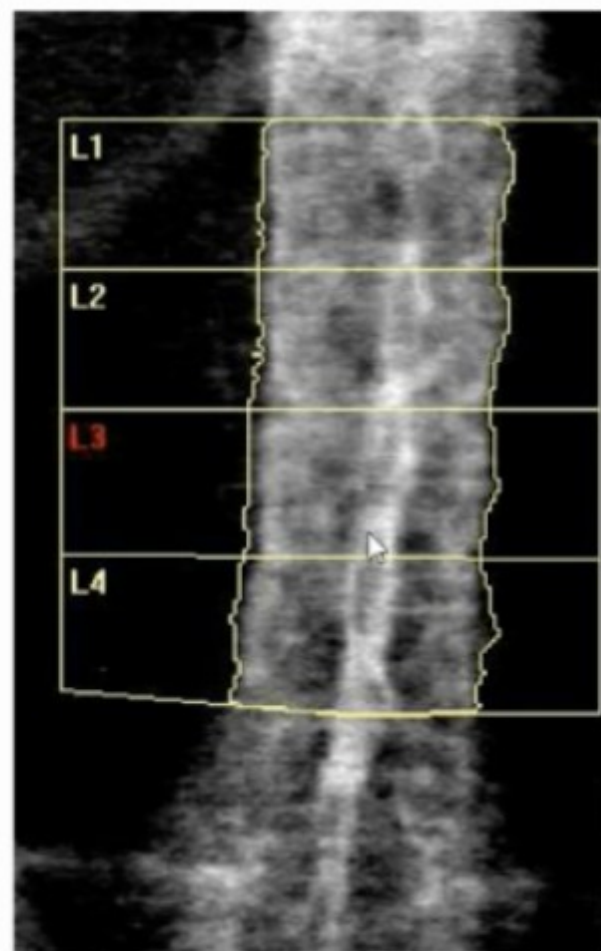




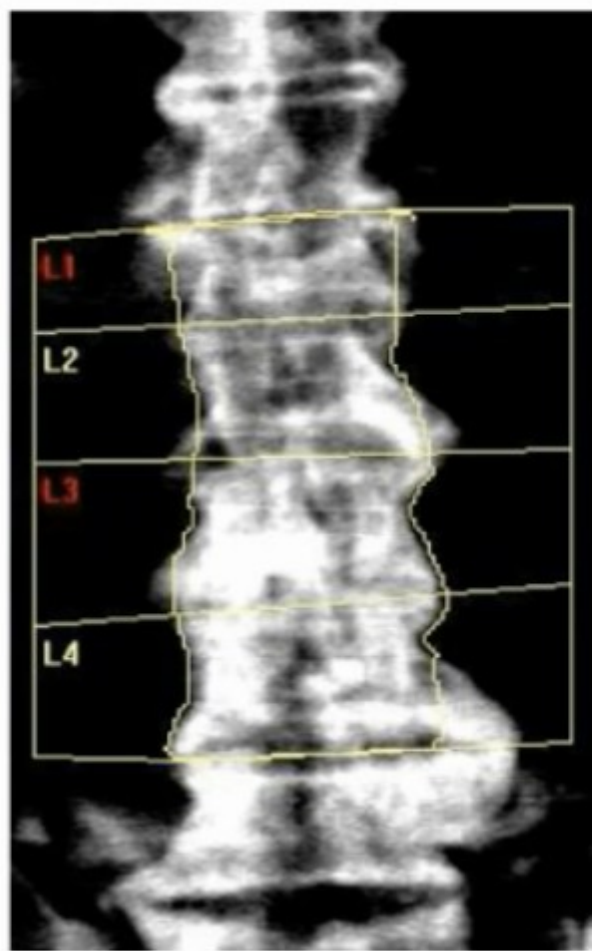
Région	Surface (cm ²)	CMO (g)	DMO (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	MA (%)
Col	7.46	9.11	1.220	2.2	131	3.5	162
Troch	16.91	16.75	0.991	1.9	129	2.4	139
Inter	26.57	41.66	1.568	2.1	131	2.7	146
Total	50.94	67.52	1.325	1.9	127	2.8	145
Ward	1.20	1.02	0.854	0.5	109	2.5	170

72 ans – 176 cm – 119 kg





Syndesmophytose



Hyperostose + fractures



Causes artéfactuelles

Arthrose rachidienne (zygapophysaire) ± scoliose associée

Spondylarthrite ankylosante (syndesmophytes)

Hyperostose vertébrale engainante (maladie de Forestier)

Calcification vasculaire (aorte abdominale)

Cimentoplastie

Causes acquises (locales)

Vertèbre(s) ivoire(s) : maladie de Paget, SAPHO, sarcoïdose, lymphome...

Métastases osseuses condensantes (prostate, sein...)

Syndrome POEMS

Causes acquises (diffuses)

Fluorose

Ostéodystrophie rénale

Acromégalie

Mastocytose

Myélofibrose

Hépatite C

Myélome condensant

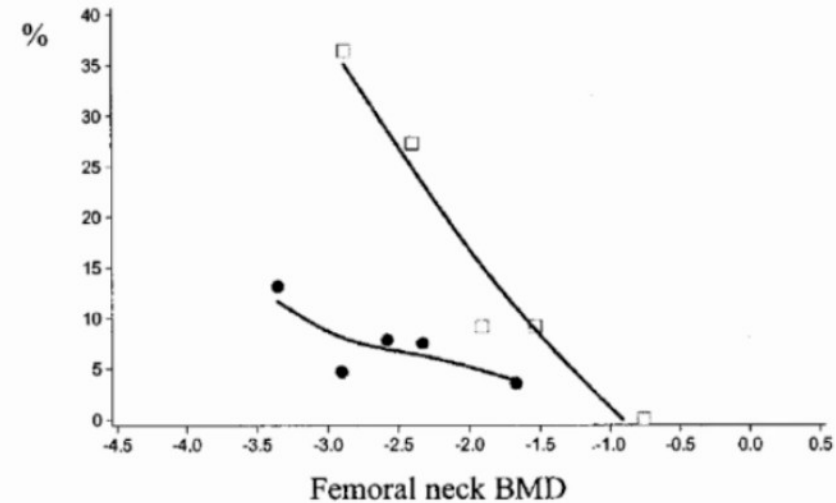
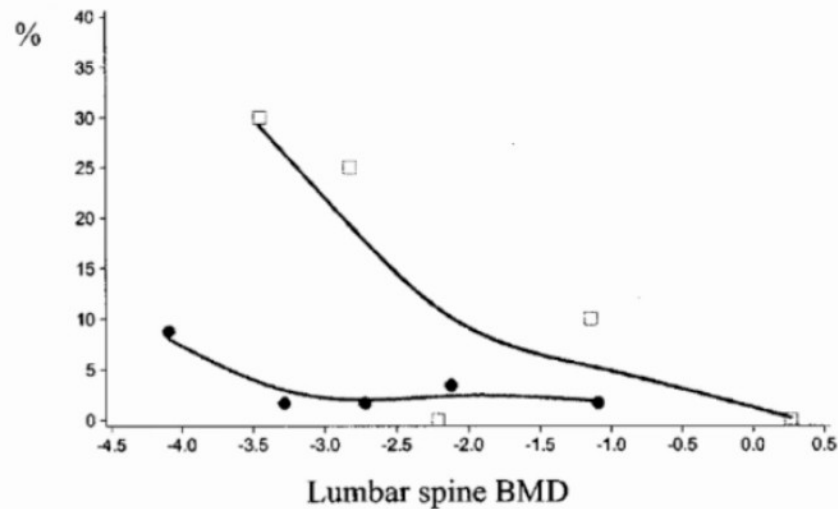
Ostéomalacie axiale

Obésité morbide

Corticothérapie et DMO : une certaine discordance !

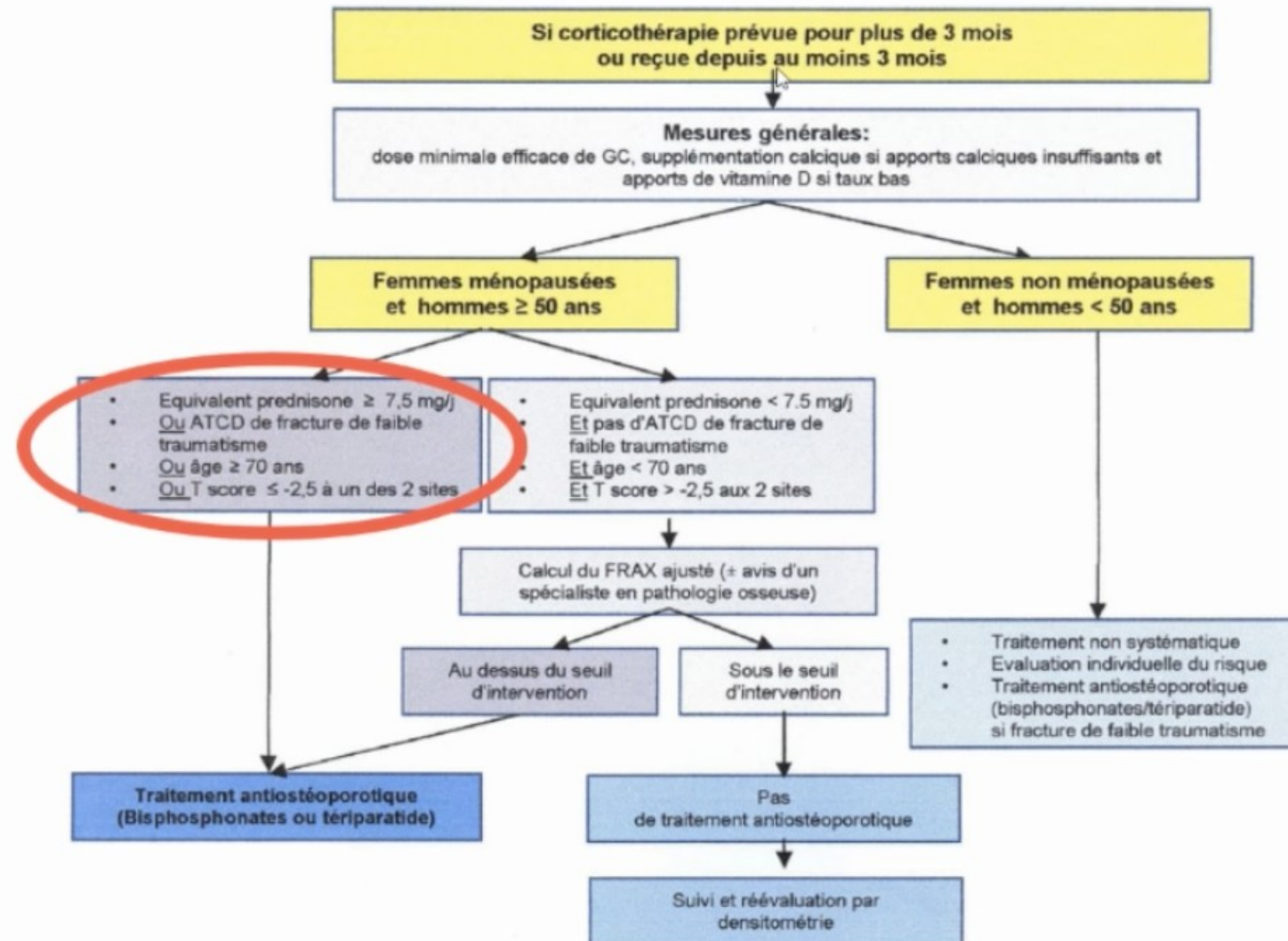
Comparaison des valeurs de la densité minérale osseuse : résultats d'une étude prospective à 1 an comparant des femmes ménopausées avec (n=56) et sans corticoides (n=1899)

Incidence des fractures vertébrales entre ceux sous corticoides (carrés blancs) et ceux sans corticoides (ronds noirs)

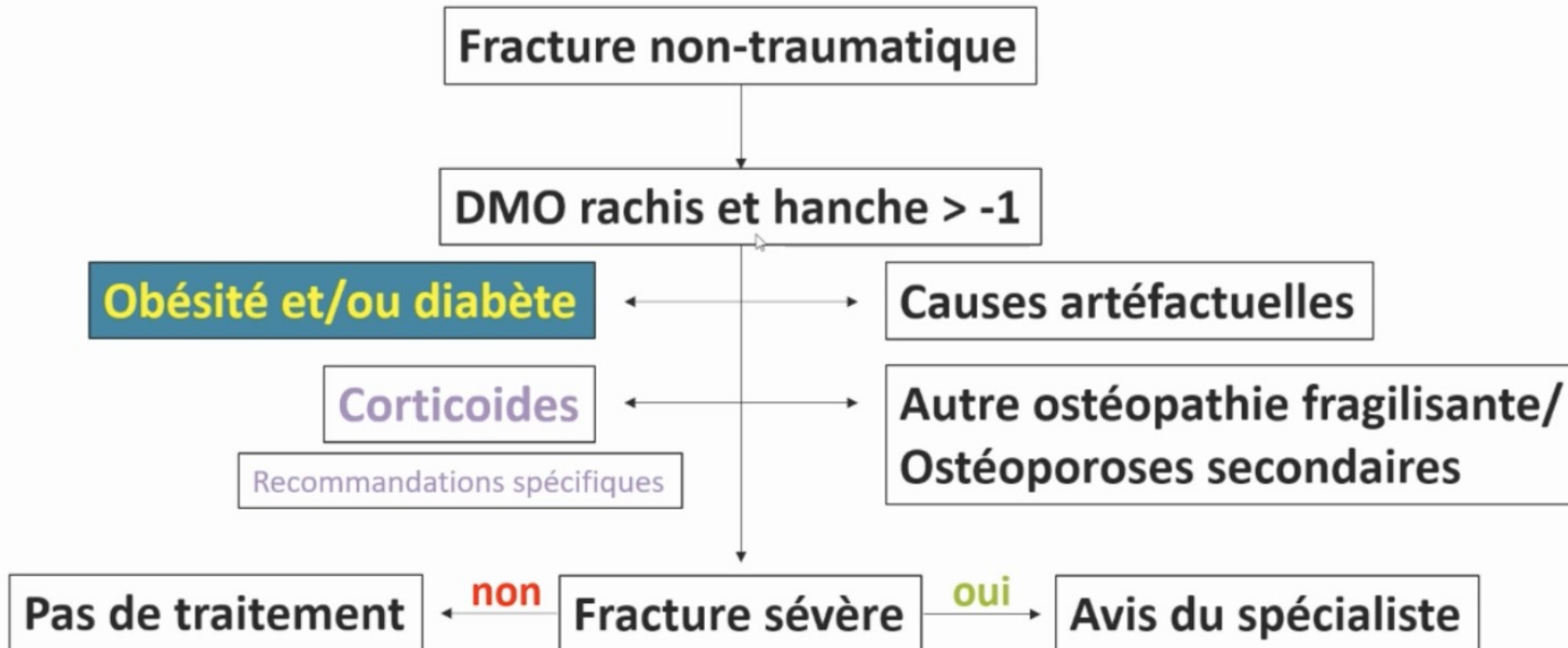


→ Pour un même niveau de DMO, le risque fracturaire est très différent

Indications d'un traitement antiostéoporotique en cas de corticothérapie



FRACTURE ET DENSITOMETRIE NORMALE



FRAX

Une aide au diagnostic

- pour le groupe des fractures mineurs
- le groupe non fracturé avec facteurs de risques

Recommandations SFR-GRIO de la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique

En fonction de la diminution du T score (au site le plus bas)	Fractures sévères (fémur, vertèbres humérus, bassin, tibia proximal)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose et/ou de chutes multiples)
$T > -1$	Avis du spécialiste	Pas de traitement	Pas de traitement
$T \leq -1$ et > -2	Traitement	Avis du spécialiste	Pas de traitement
$T \leq -2$ et > -3	Traitement	Traitement	Avis du spécialiste
$T \leq -3$	Traitement	Traitement	Traitement

Pays: **France**

Nom/Identité:

[A propos des facteurs de risques](#)

Questionnaire:

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance

Âge:

72

Date de Naissance:

A:

M:

J:

2. Sexe

☐

Masculin

☒

Féminin

3. Poids (kg)

70

4. Taille (cm)

166

5. Fracture antérieure

☐

Non

☒

Oui

6. Parents ayant eu une fracture de la hanche.

☐

Non

☒

Oui

7. Actuellement Fumeur

☒

Non

☐

Oui

8. Glucocorticoïdes

☐

Non

☒

Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde

☒

Non

☐

Oui

10. Ostéoporose secondaire

☒

Non

☐

Oui

11. Acool trois unités par jour ou plus

☒

Non

☐

Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm²)

T-Score



-2.0

Effacer

Calculer

BMI: 25.4

The ten year probability of fracture (%)



avec DMO

Major osteoporotic

44

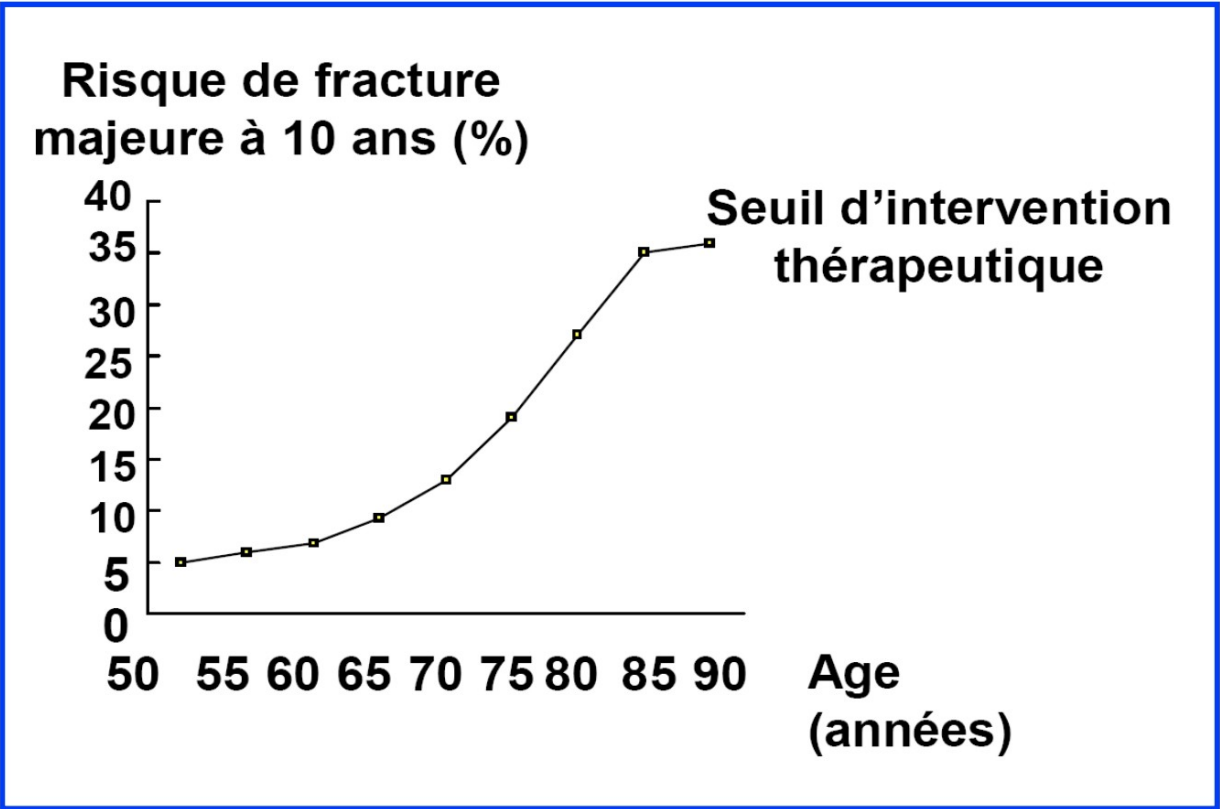
Hip fracture

19

Si vous avez une valeur TBS, cliquez ici:

Ajuster par TBS

Seuil
d'intervention
thérapeutique



Risque des femmes de même âge ayant fait une fracture

Age	50	55	60	65	70	75	80	85	90
%	5	6	6,9	9,3	13	19	27	35	36

Briot K et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Revue du Rhumatisme 2012

TRAITEMENT

- Bilan à l'initiation du traitement ?
 - Dont bilan dentaire
- Quel cible ?
- Quels médicaments ?
- Que faire en cas d'échec ? (c'est quoi l'échec ?)
- Que faire si la cible est atteinte ?

INITIATION DU TRAITEMENT

- Densito
- Bio :
 - Ca, phos, creat, phos alc, PTH, vit D, TSH
 - CTX (suivi a 3 mois si BP per os)
 - Bilan du fer, Ac trans glutaminase, Tryptase, CLU, Calciurie, Phosphaturie, Natriurèse = **éliminer une cause secondaire**
- Taille (perte 4 cm) = radio du rachis
- Bilan dentaire

Bilan dentaire ?

- Fréquence de l'ostéonécrose de la mâchoire
 - Dans la population générale : 2 / 10 000
 - Sous BP dans l'ostéoporose : 4 à 5 /10 000
 - Sous BP pour métastases osseuses ou myélome : 1.5 à 7 %
- Bonne pratique
 - Bonne hygiène dentaire
 - Consultation chez CD si douleurs dentaires, gingivales ou absence de suivi
 - Toujours terminer les soins débutés

Soins dentaires : avant le traitement ?

Si risque fracturaire important (groupe 1)

- Pas d'avulsion ou d'implant : traitement
- Si avulsion ou implant :
 - BP per os de suite, puis IV ou DNZ ensuite
 - ou alternative Teriparatide Raloxifene

Si risque fracturaire faible (groupe 2 et 3)

- Bilan dentaire et soins au préalable

Soins dentaires : pendant le traitement

Patient sous BPs ou Dénosumab

Avulsions possible (nécessaire !) avec
précautions

Implants effectués avec précautions

TRAITEMENT

- Toujours normaliser les apports calciques
Questionnaire calcique +++
- Supplémentation vit D
- Activités physiques
- Apports protidiques

Mais cela reste insuffisant si Ostéoporose
avérée +++

QUEL CIBLE THERAPEUTIQUE ?

- Pas de fracture incidente
- Augmentation de la densito > -2.5 ou -2 (pour fracture du col sous Denosumab)
- Pas de nouveau facteur de risque

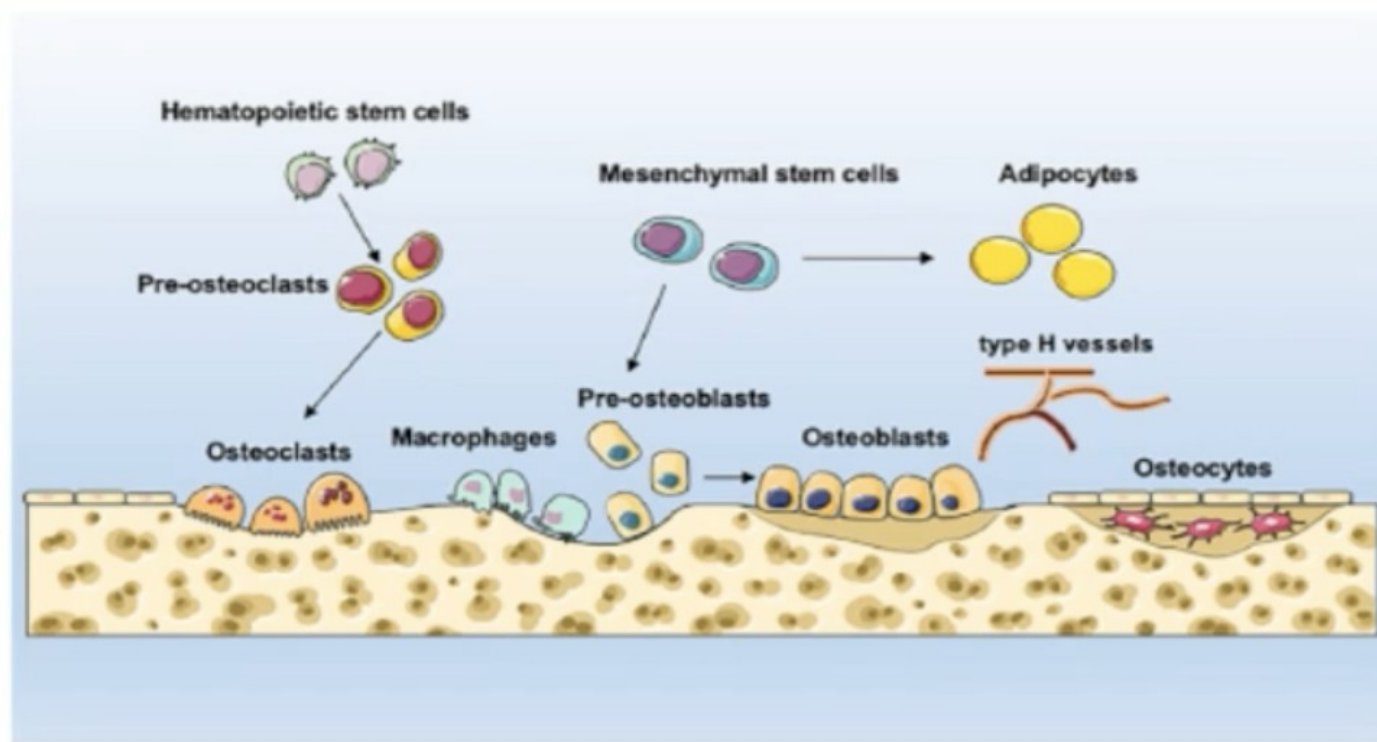
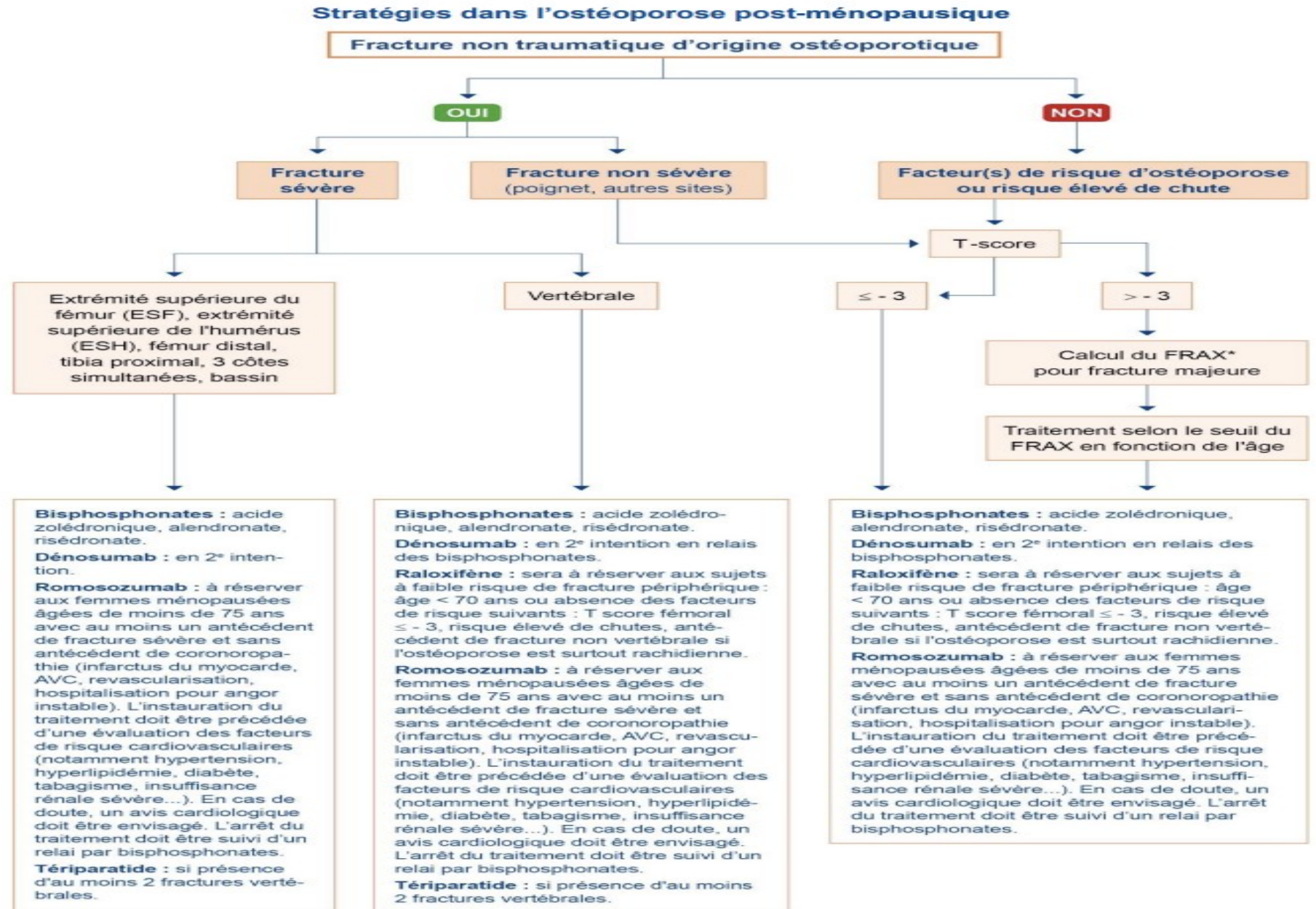


FIGURE 1 Overview of bone marrow environment. Bone is a metabolically active tissue involved in physiological processes of locomotion, support and protection of soft tissues, calcium and phosphate storage, and harbouring of bone marrow. Bone is constituted by various types of cells undergoing continuous remodelling. The maintenance of bone metabolism includes bone formation by osteoblasts and resorption by osteoclasts. Osteoclasts are terminally differentiated multinucleated cells that are derived from mononuclear cells (macrophages) of the haematopoietic stem cell lineage. Mesenchymal stem cells are progenitors of osteoblasts and adipocytes. Type H vessel formation couples osteogenesis with angiogenesis in the bone marrow and promotes bone formation. Osteocytes are terminally differentiated osteoblasts embedded in bone matrix cells.

TRAITEMENT : la base...

« Tout passe ou fini toujours par un bisphosphonate dans l'ostéoporose »

HAS 2023



* Le FRAX est un outil développé par l'OMS qui permet de quantifier le risque individuel de fracture sous forme de probabilité de fracture à 10 ans. Son calcul est disponible sur le lien suivant : <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12>

Tériparatide

Seul ostéoformateur

Efficacité anti fracturaire vertébrale et non périphérique

Indication si 2 fractures vertébrales :

18 mois de traitement

Relai indispensable par BPs ou Dénosumab au moins 2 ans

CI si tumeur osseuse (Primitive ou 2 aire) ou radiothérapie osseuse

Raloxifène

Indication : efficacité anti fracturaire surtout vertébrale
Avant 65 ans

CI
Thrombose veineuse

Bénéfice secondaire

Diminution de 50% du risque de néoplasie mammaire hormono dépendante

Neutre sur le plan cardio vasculaire

Bisphosphonates oraux

Risedronate - Alendronate

- Efficacité anti fracturaire axiale et périphérique
- Inhibition du remodelage osseux : Alendronate > Risedronate
- Conditions de prise précise +++
- Faible surrisque d'ostéonécrose de la mâchoire

Bisphosphonates injectable

Acide Zolédronique

Efficacité anti fracturaire axiale et périphérique
En première intention si fracture du col fémoral

Perfusion à domicile sur 20 mn +++
surrisque d'insuffisance rénale

CI DFG < 35 ml, prudence < 60 ml/mn

Faible surrisque d'ostéonécrose de la mâchoire

DENOSUMAB

Efficacité anti fracturaire axiale et périphérique

En seconde intention (intolérance ou échec des BP)

1 inj sous cut tous les 6 mois

Pas de restriction sur la fonction rénale

Surv du risque d'hypocalcémie si ins rénale

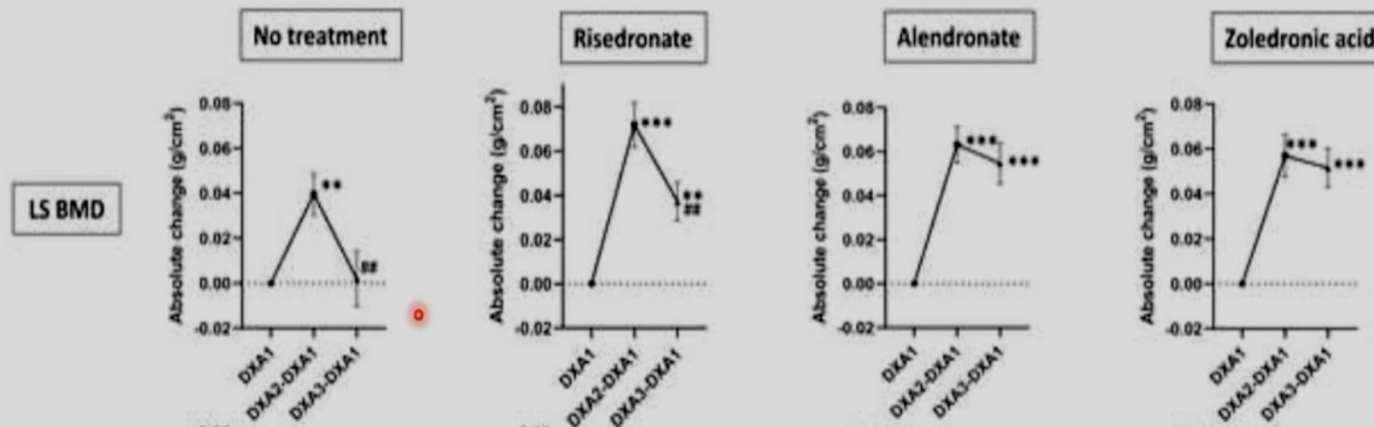
RELAJ INDISPENSABLE PAR BP (IV - 2 ans)

SINON PERTE OSSEUSE ACCELEREE POST TRAITEMENT – cascade fracturaire possible

Faible surrisque d'ostéonécrose de la mâchoire

Prevenir la perte osseuse post denosumab

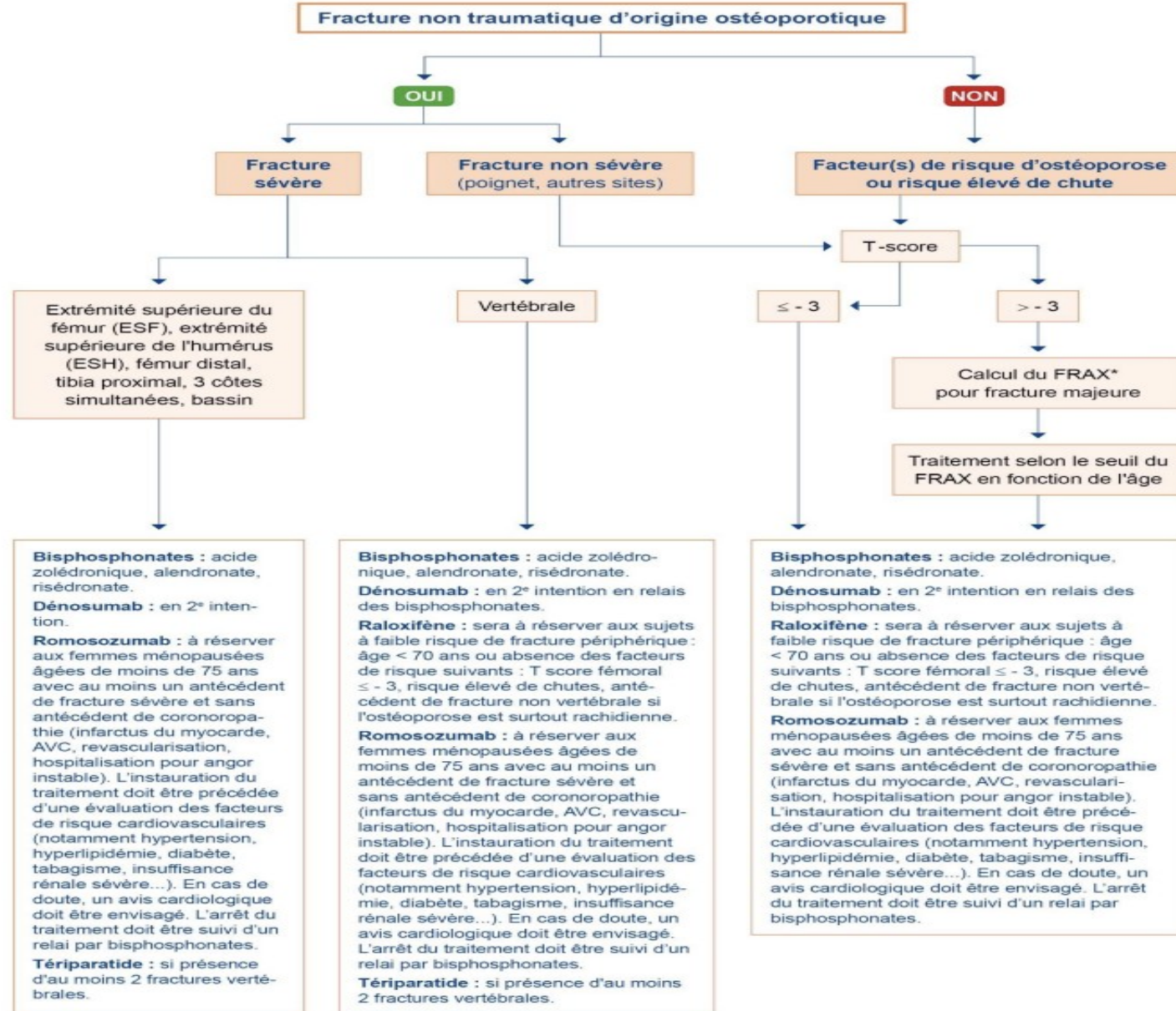
Observational study of the comparative effect of BPs post-denosumab (Zol ± at 6m)



Déterminant de la perte osseuse post Dénosumab

- Taux élevé de CTX initial
- Jeune âge
- Durée du traitement par Dénosumab
- Faible BMI
- L'absence de traitement anti résorbeur préalable
- Important gain de masse osseuse sous Dénosumab

Stratégies dans l'ostéoporose post-ménopausique



* Le FRAX est un outil développé par l'OMS qui permet de quantifier le risque individuel de fracture sous forme de probabilité de fracture à 10 ans. Son calcul est disponible sur le lien suivant : <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12>

Et l'échec ?

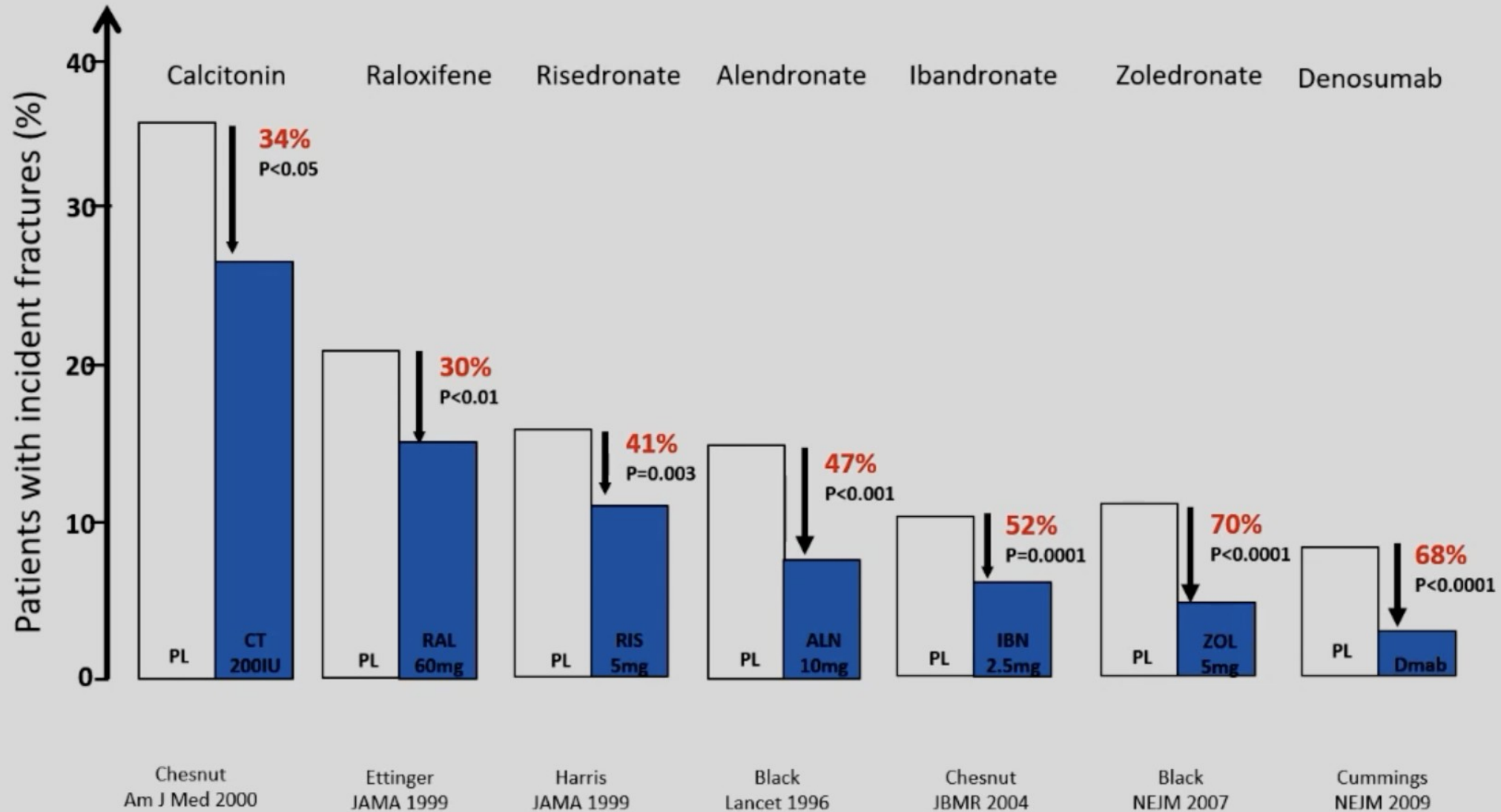
Femme, 65 ans, fracture de L2 sous denosumab depuis 23 mois (intolérance BP oraux)

- Antécédents RAS, blocage lombaire depuis 2 mois : fracture
- Fdr osseux (2 ans plus tôt)
 - Ménopause 51 ans non substituée
 - Fracture humérale droite
 - IMC 22
 - Mère fracture de hanche à 85 ans
 - Non fumeuse, un verre de vin 3 fois semaines
 - Jamais de corticoïdes
 - T scores (2 ans, lomb - 3.1, col -2.9, hanche -2.5)
- Apports calciques 700 mg + 500 mg Ca et 1000 ui/j

Doit-on considérer cette fracture
vertébrale sous traitement depuis 2 ans
comme un échec thérapeutique et
changer le traitement ?

Reduction d'incidence des fractures vertébrales:

Résultats à 3 ans des études pivots



Fractures sous traitement : Echec ou non ?

- Les traitements de l'ostéoporose réduisent mais n'élimine pas le risque de fracture
 - Une fracture incidente sous traitement n'indique pas nécessairement un échec
- Dans les études cliniques le risque de 2^{ème} fracture après une 1^{ère} fracture sous traitement est réduit de 80 à 90 % (après alendronate, zolédronate, dénosumab)
- Fractures de mains, doigts, crane, pieds, orteils et chevilles ne sont pas considérés comme des fractures ostéoporotiques et ne répondent pas au traitement de l'ostéoporose.

Quand considérer un échec thérapeutique ?

- 2 ou plus de fractures de fragilité incidente
- 1 fracture incidente et marqueurs osseux élevés au départ sans diminution à la surveillance ou diminution significative de la DMO
- Pas de changement significatif des marqueurs et diminution de la densitométrie osseuse

Que faire en cas d'objectif non atteint ?

- fractures sous traitement
- nouveaux facteurs de risque
- diminution significative de la DMO au rachis ou à la hanche
- et en cas de fracture sévère, chez un patient avec un T score fémoral de fin de traitement inférieur à $-2,5$ voire -2

Que faire en cas d'objectif non atteint ?

Si échec de 1re ligne :

Après BPs oraux :

passer BPS IV ou Denosumab
ou Teriparatide si indication

Après BPs IV

Passer aux Denosumab
ou Téríparatide si indication

Après Denosumab, poursuite, éventuellement rapprocher les doses (cf marqueurs) +/- Téríparatide

Si Cible atteinte

« Vacances thérapeutiques » uniquement pour les BPs

Pas de fracture, pas de nouveau fdr, densito > -2.5 ou -2

- Arrêt de traitement
- Surv taille
- Vit D, apports calciques
- Surv densitométrique / 2 ans

Si cible atteinte :

Après Tériparatide

BP 1 à 2 ans

Après Denosumab :

Ac Zolédronique (ou Alendronate) 1 à 2 ans

CONCLUSION :

- Maladie facile à diagnostiquer : fracture et facteurs de risque
- Eliminer une cause secondaire
- Traitement à mettre en place pour éviter de nouvelle fracture, ramener la densitométrie en zone ostéopénique et limiter les facteurs de risque



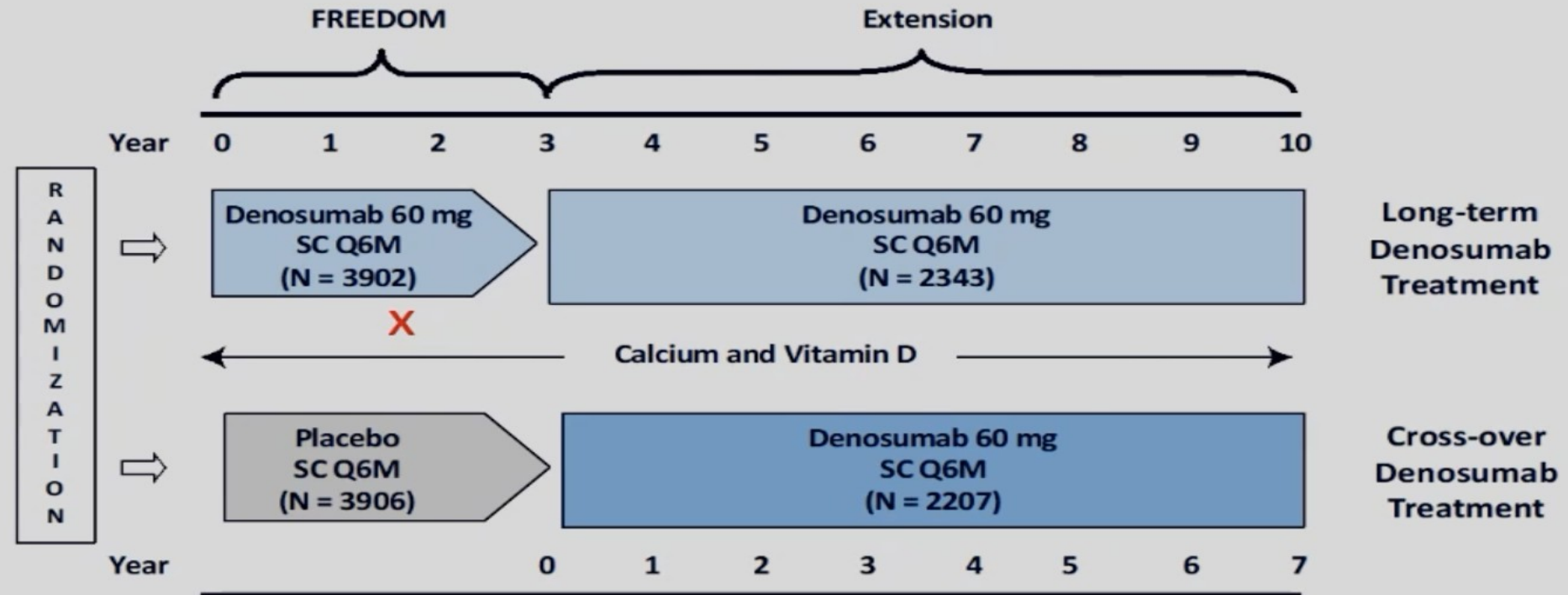
MERCI DE
VOTRE
ATTENTION

DETERMINANTS OF GREATER BONE LOSS AFTER DMAB DISCONTINUATION

- **Higher baseline CTX levels** (Sølling et al., JBMR, 2021)
- **Younger Age** (Sølling et al., JBMR, 2021; Everts-Graber et al., Bone, 2021; Aubry-Rozier et al., Ann Rheum Dis., 2019)
- **Longer treatment duration with Dmab** (Sølling et al., JBMR, 2021; Everts-Graber et al., Bone, 2021; Popp et al., Calcif Tissue Int, 2018)
- **Lower BMI** (Everts-Graber et al., Bone, 2021; Ha et al., Osteoporos Int, 2022)
- **No prior antiresorptive treatment** (Everts-Graber et al., Bone, 2021)
- **Previous history of fracture** (Ha et al., Osteoporos Int, 2022; Hong et al., Calcif Tissue Int, 2022)
- **Higher BMD gain during Dmab treatment** (Everts-Graber et al., Bone, 2021)

FREEDOM and FREEDOM Extension Study Design

International, multicenter, open-label, single-arm study

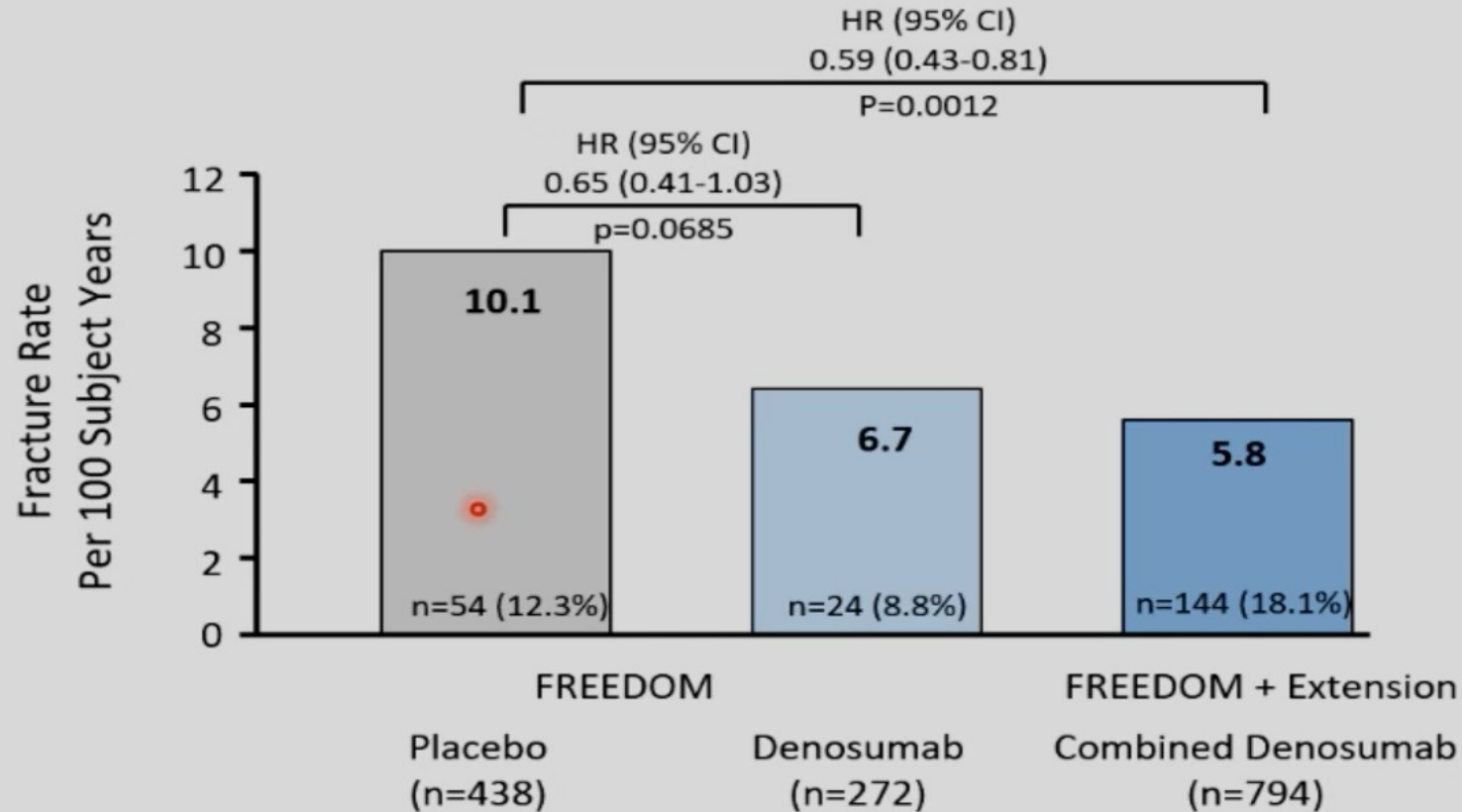


Key Inclusion Criteria for the Extension:

- Completed the FREEDOM study (completed the 3-year visit, did not discontinue investigational product, and did not miss > 1 dose)
- Not receiving any other osteoporosis medications

FREEDOM and FREEDOM Extension

Risk of Subsequent Osteoporotic Fractures in Subjects with incident Fractures



Median time (ys) to subsequent fracture (since 1st incident fracture)

1.0

0.8

1.9

Néanmoins, ne pas banaliser, surtout une fracture vertébrale sous traitement..

- Un train peut en cacher un autre: Rechercher les causes secondaires !

Hyperparathyroidism	Intact PTH, ionised Calcium
Hyperthyroidism	TSH, depending on result: f-T3/T4
Hypercortisolism if clinical suspicion:	Fasting S- cortisol
Plasmocytome	Blood sedimentation rate, protein- elektrophoresis
Other tumors	Blood count
Mastocytosis	S- tryptase, N-methylhistamin and 1,4- methylimidazolessigsäure in urine
Osteomalacia	Alk Phos, S-25-OH-vitamin D
Renal pathology	Creatinine (clearance), pH of urine (RTA)
Malabsorption	Gliadin AB, transglutaminase-AB)

LSC thresholds for BTMs with BPs in various studies

Table 4 LSC thresholds of the TRIO study compared with those previously reported

BTM LSC %					
		Naylor OI 2015 [11]	Fink OI 2000 [21]	Hannon JBMR 1998 [22]	Rogers Bone 2009 [23]
CTX	56	57	67	28	
PINP	38	38	40	25	

An LSC of 60% for serum CTx and 40% for serum P1NP is appropriate for evaluation of changes in BTMs in daily practice

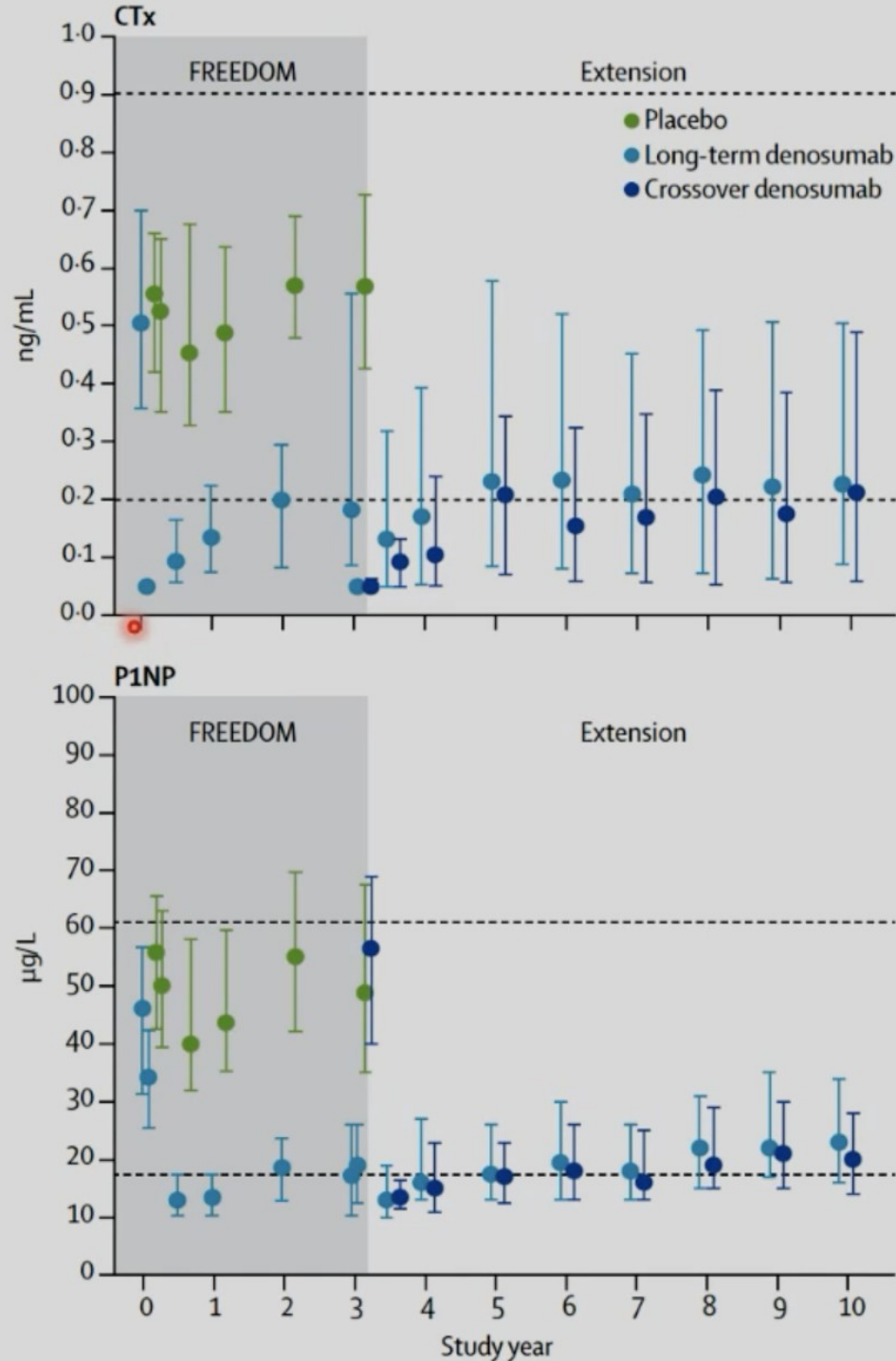
Non-responder detection rate in the TRIO Study

Table 3 Detection rate as percent of cases in the overall cohort with the prespecified decrease > LSC in CTX, PINP, or both after the initiation of treatment

BTM	<i>N</i>	<i>N</i> with decrease > LSC	<i>N</i> with decrease < LSC	Detection rate (%)
CTX	146	127	19	86.9
PINP	149	125	24	83.9
CTX + PINP	146	138	8	94.5

When using a decrease of both serum CTx and serum P1NP > LSC as a threshold, the non-responder detection rate reaches 95%

FREEDOM Extension: BTMs variability



Qu'est ce qu'un changement significatif de DMO ?

Table 1 Derivation of least significant change from the coefficient of variation (expressed as percent) and the confidence assumed for the difference

Confidence %	Multiple of CV	Δ LS BMD % (CV 2 %)	Δ FN BMD % (CV 1.6 %)
Two-sided			
99	3.64	7.3	5.8
95	2.77	5.5	4.4
90	2.33	4.7	3.7
85	2.04	4.1	3.3
80	1.81	3.6	2.9
One-sided			
99	3.29	6.6	5.3
95	2.33	4.7	3.7
90	1.81	3.6	2.9
85	1.47	2.9	2.4
80	1.19	2.4	1.9

With a CV of 2% for assessing a longitudinal change in BMD at the LS, a decrease of 4.7% can be considered a treatment failure in terms of BMD (not fracture risk).

At the Total Hip, assuming a CV = 1.6%, a decrease of BMD of 3.7% btw two measurements can be confidently considered a treatment failure.

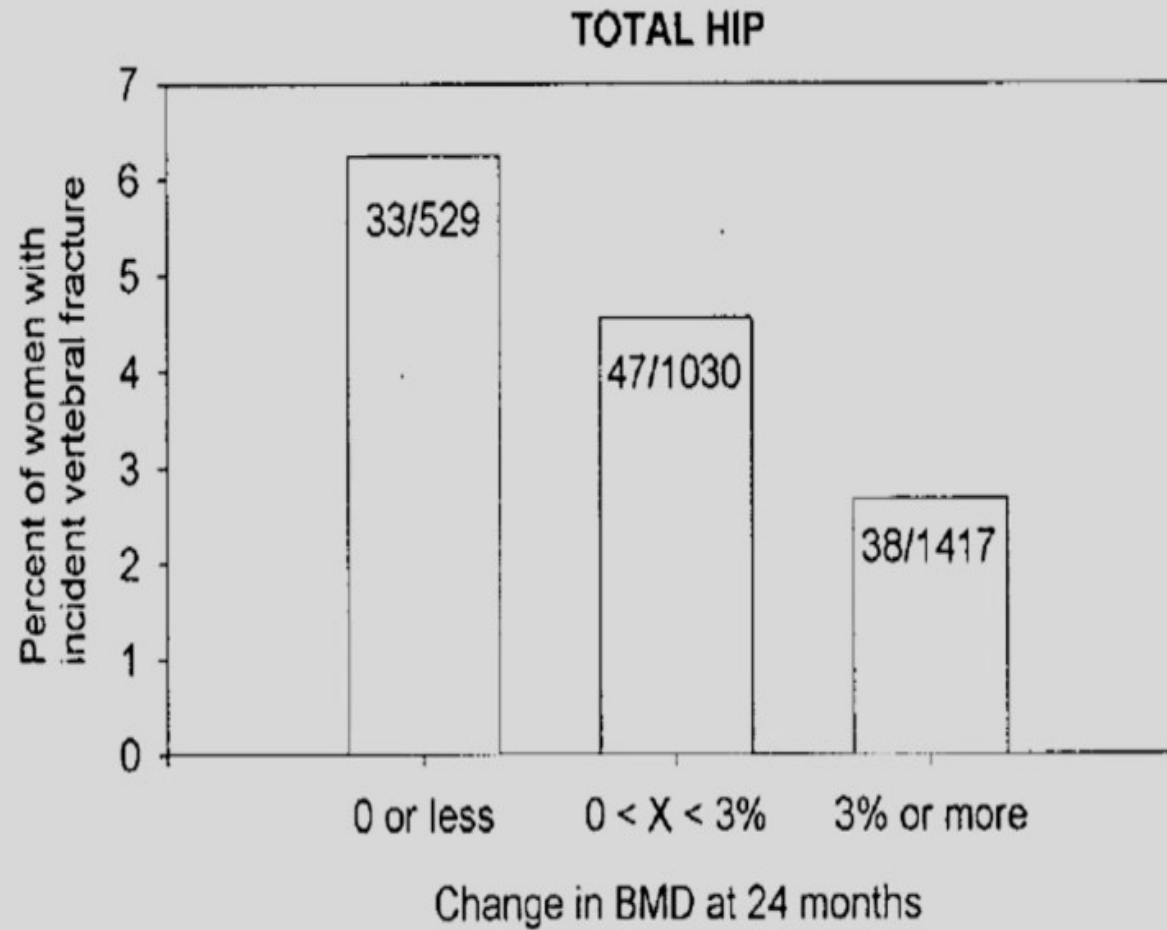
Please note: in our hands the CV at LS and Total Hip is around 1% and thus the LSC much smaller.

Percentage women responding to ALN: FIT

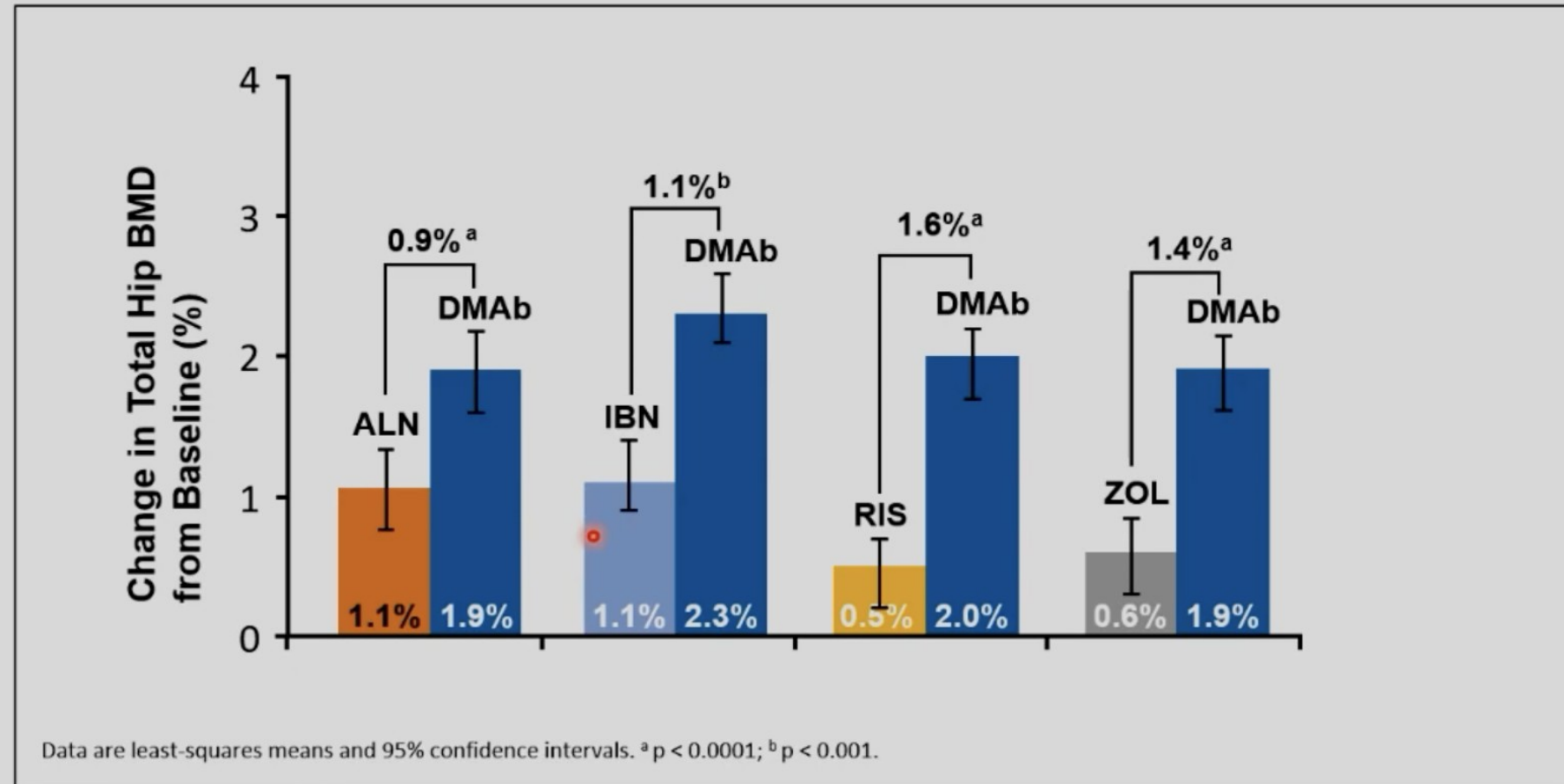
Table 2. Percent of women in each category of change from baseline bone mineral density (BMD) at 12 and at 24 months, by site of BMD measurement

Site of BMD measurement	12 months			24 months		
	$\leq 0\%$	$< 3\%$	$\geq 3\%$	$\leq 0\%$	$< 3\%$	$\geq 3\%$
Lumbar spine	11	25	64	9	17	74
Total hip	21	44	35	18	34	48
Femoral neck	30	33	37	24	29	47

Fracture incidence in BMD responders/non-responders to ALN: FIT



Head-to-head RCTs of Denosumab vs BPs in subjects previously treated with BPs: 4 independent studies



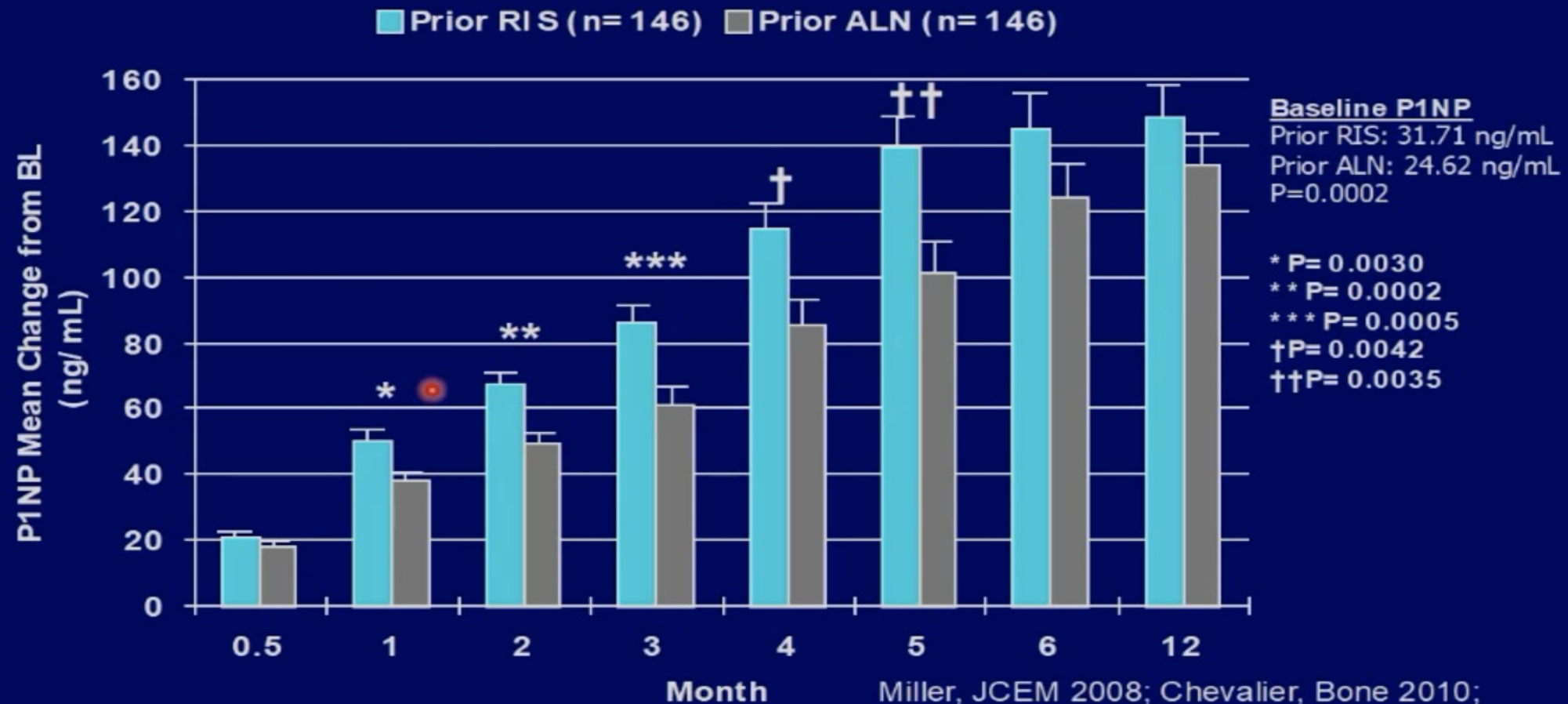
¹Kendler DL et al. *J Bone Miner Res.* 2010;25:72-81.

²Recknor C, et al. *Obstet Gynecol.* 2013;121:1291-1299.

³Roux C et al. *Bone* 2014;58:48-54

⁴Miller P et al. *J Bone Miner Res* 30 (Suppl 1) 2015; SU0340.

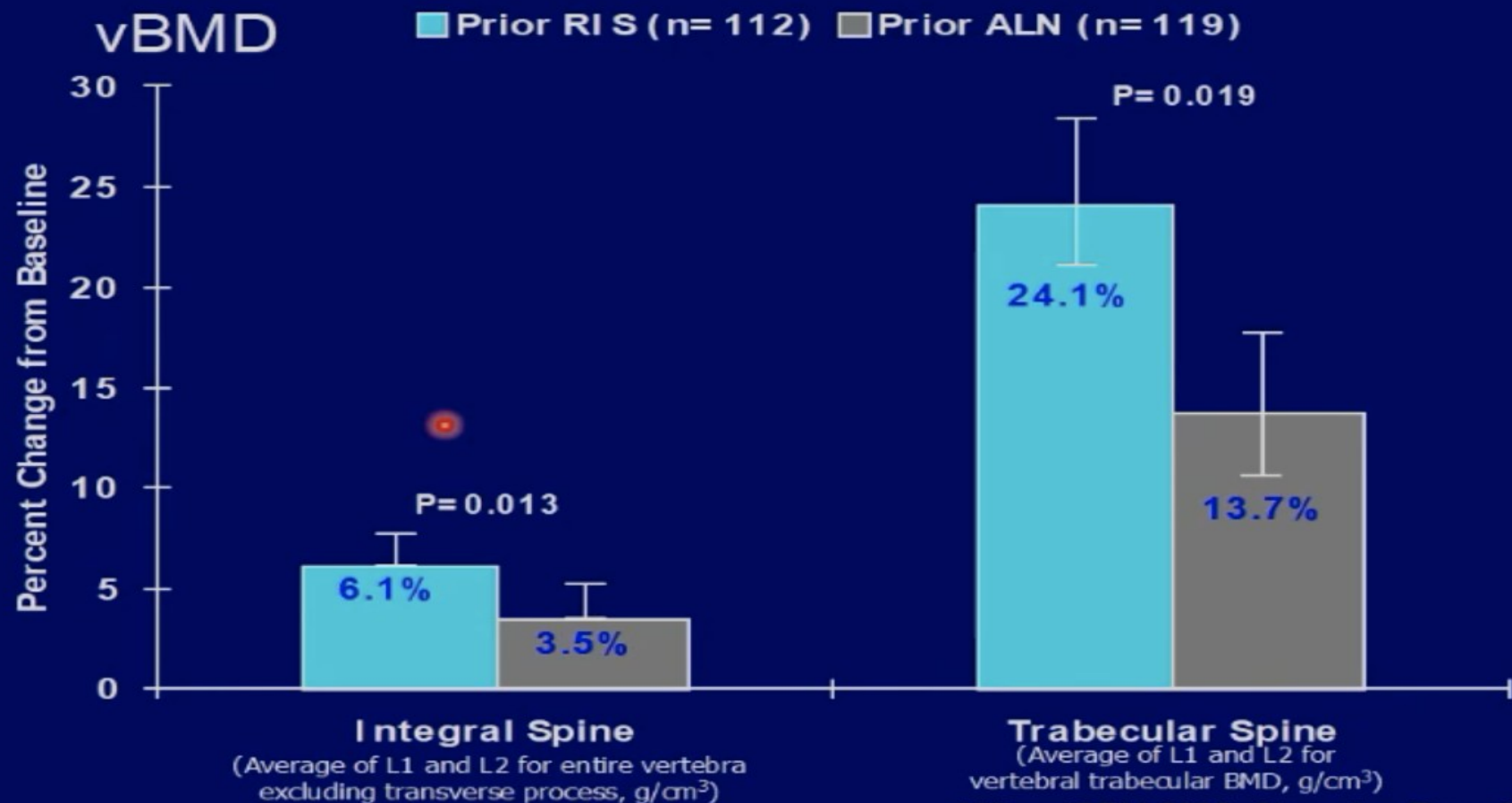
Transitioning from Risedronate or Alendronate to Teriparatide (OPTAMISE)



Completer Population

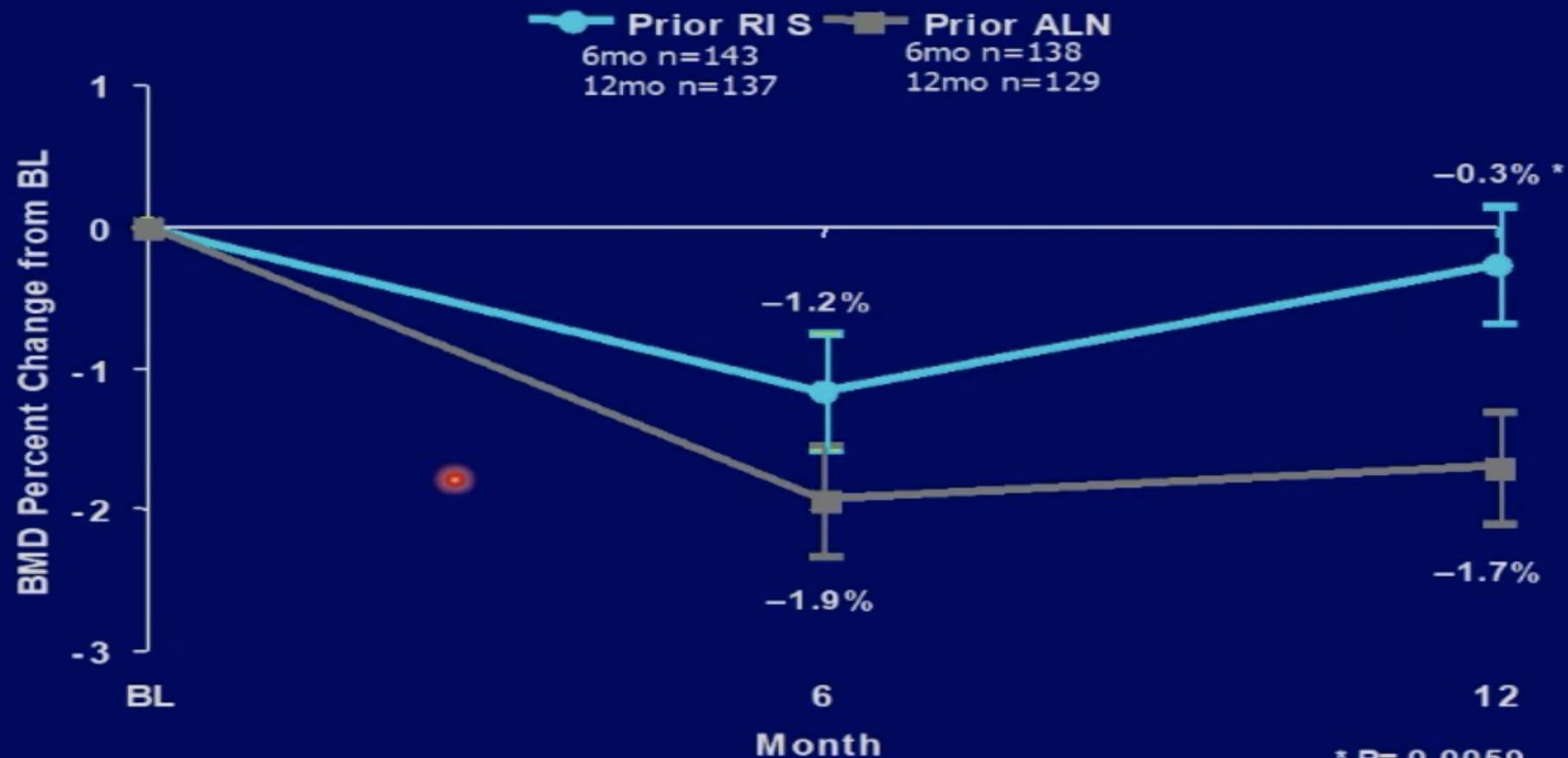
Miller, JCEM 2008; Chevalier, Bone 2010;
Misof JBMR 2010; Gamsjaeger Bone 2011

Spine QCT 12-Month Changes from Baseline



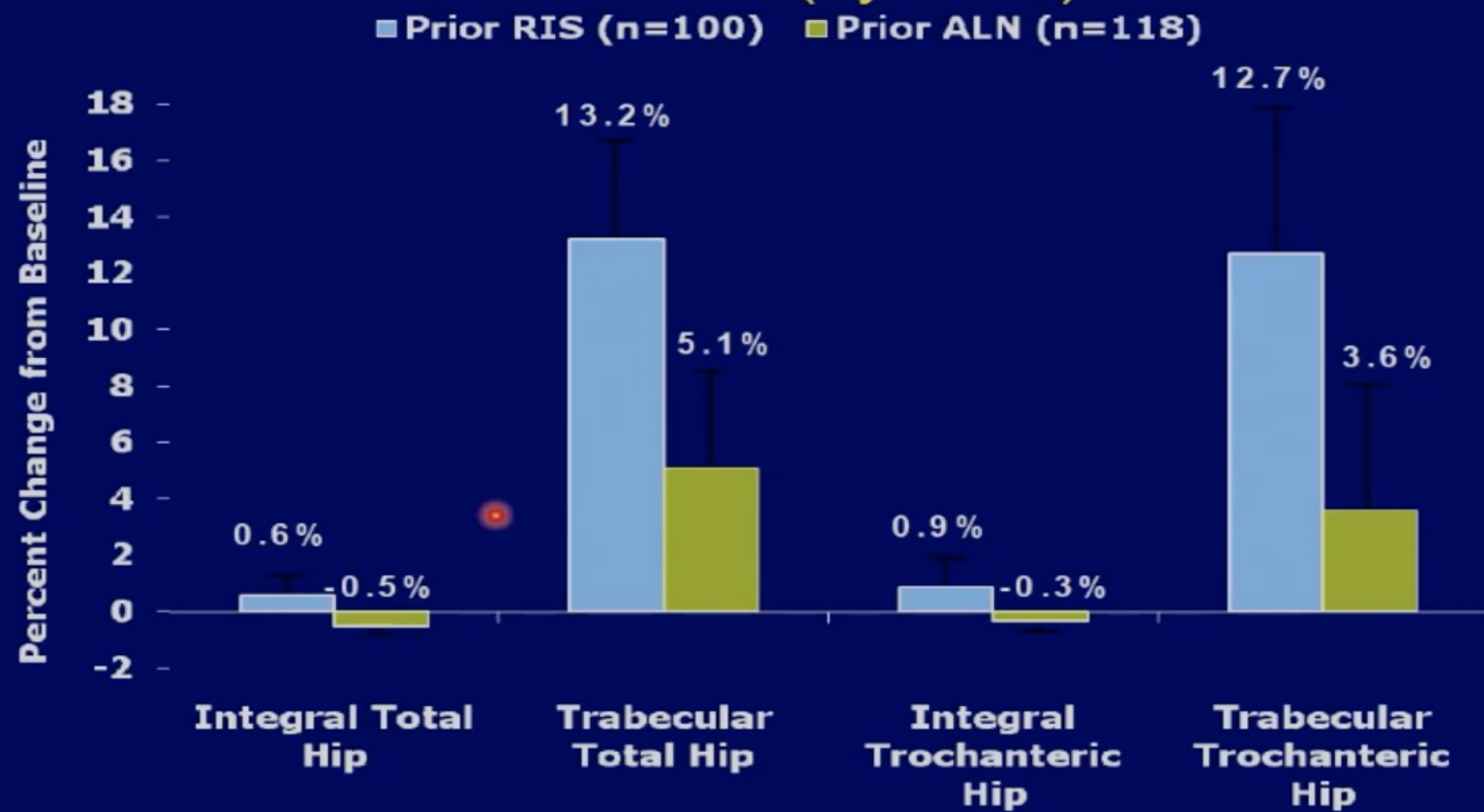
Miller, JCEM 2008; Chevalier, Bone 2010; Misof JBMR 2010; Gamsjaeger Bone 2011

Total Hip DXA Completer Population

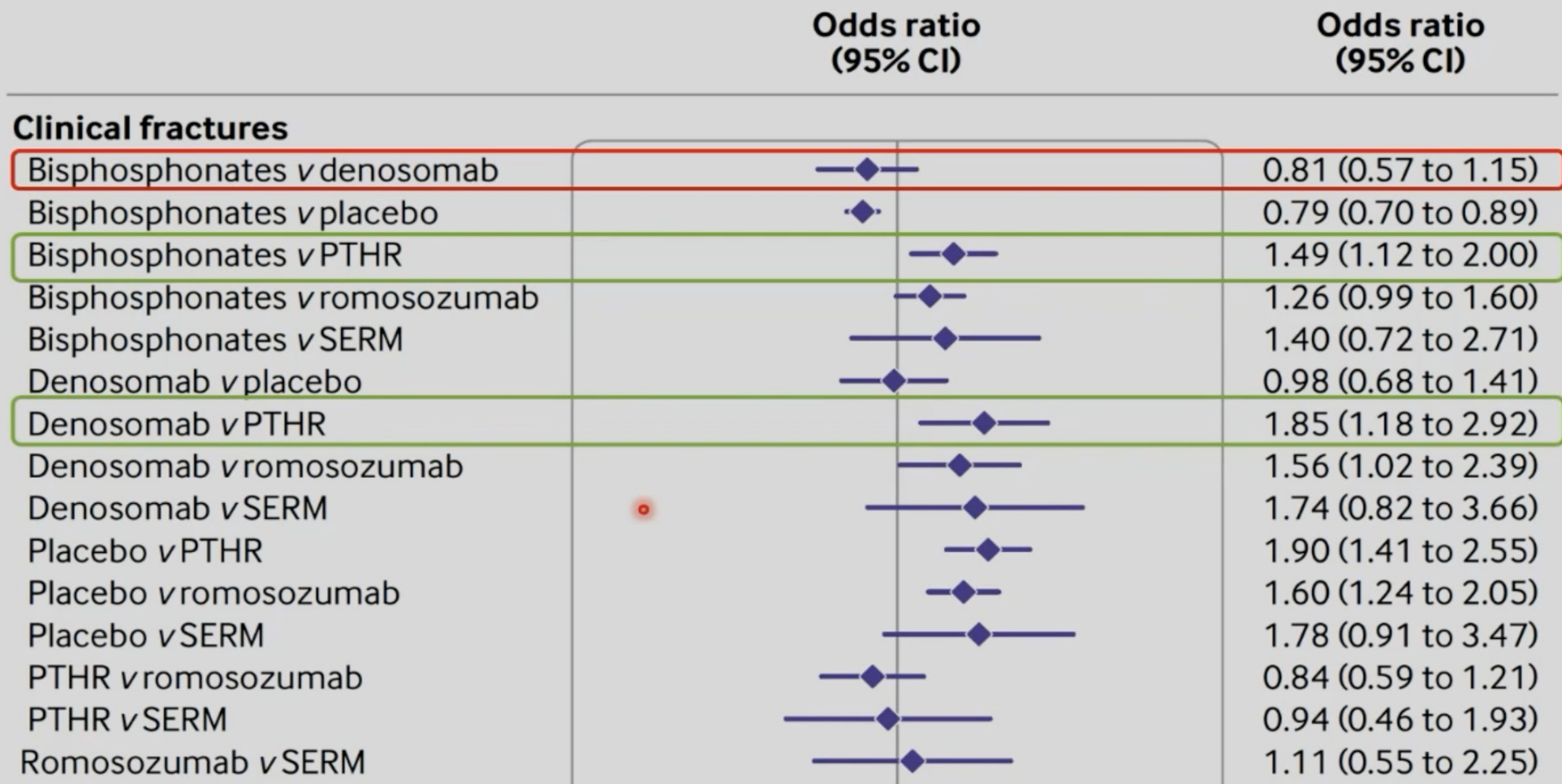


Miller, JCEM 2008; Chevalier, Bone 2010;
Misof JBMR 2010; Gamsjaeger Bone 2011

Change in Volumetric BMD of the Hip at 12 Months in Teriparatide-treated Subjects Previously on ALN or RIS (by QCT)

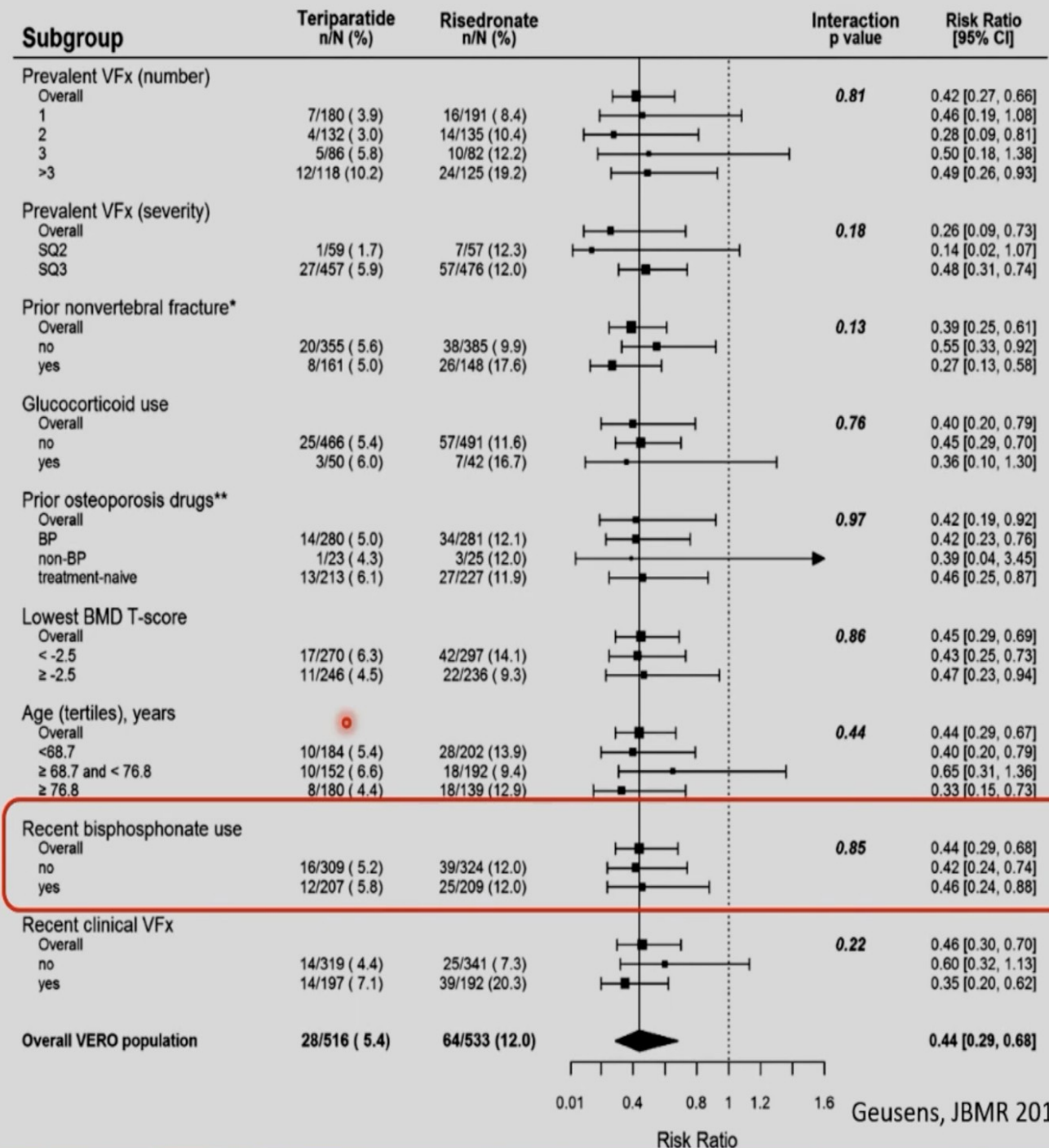


Comparative efficacy of OP drugs: Network meta-analysis

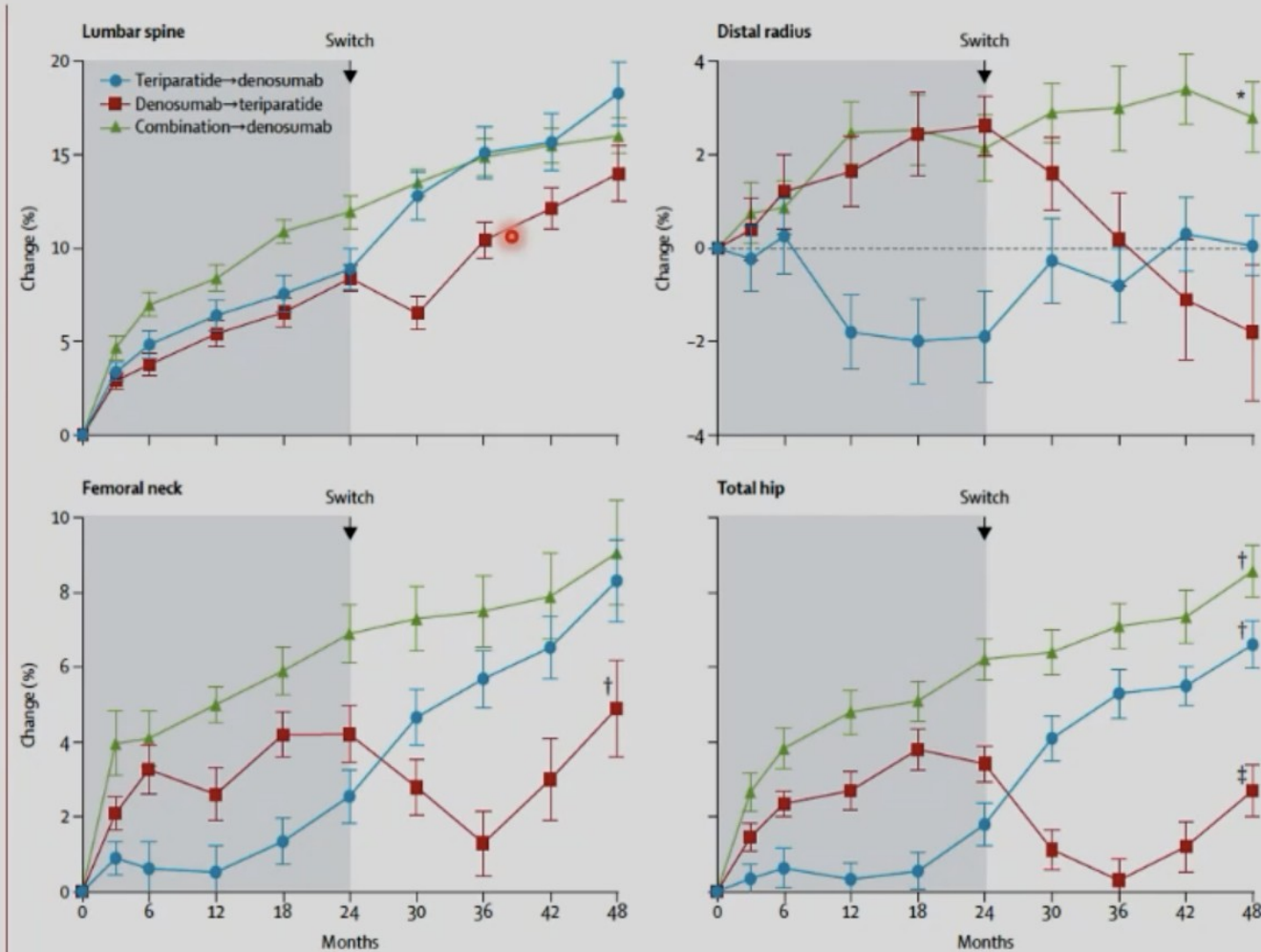


VERO: TPT vs RIS

Reduction of VFX Subgroups analyses



Transition from Denosumab to TPTD or from TPTD to Denosumab in Postmenopausal Women with Osteoporosis: The DATA-Switch Study



2ème intention

- Si la 1re “échoue”
- Si la 1re a atteint son but

? Quel est le but

Femme de 69 ans, ménopause à 45,
pas de fractures

		BMD (g/cm ²)	T-score	Z-score
Rachis lombaire (L1-L4 en AP)*		0.649	-3.6	NA
Hanche G	Col fémoral	0.558	-2.6	NA
	Total	0.687	-2.1	NA

Pas d'autres FR OP; FRAX 18% (hip 4.9%)

Essais ALN 3 mois, intolérance gastrique

=> Denosumab



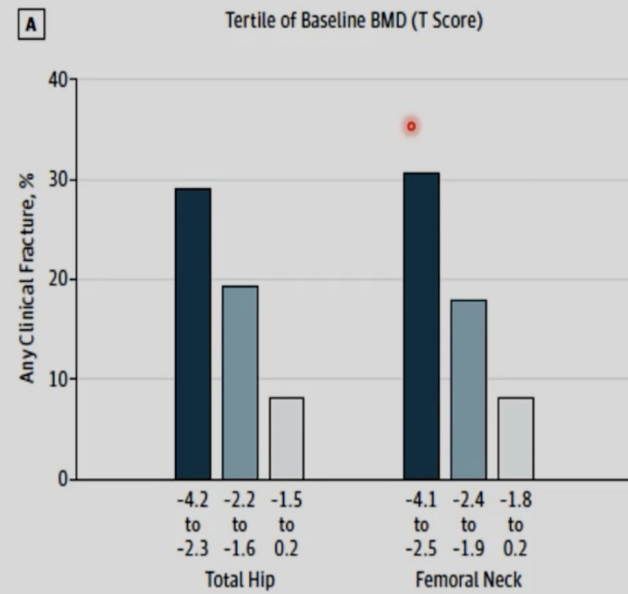
Goal-Directed Treatment for Osteoporosis: A Progress Report From the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis

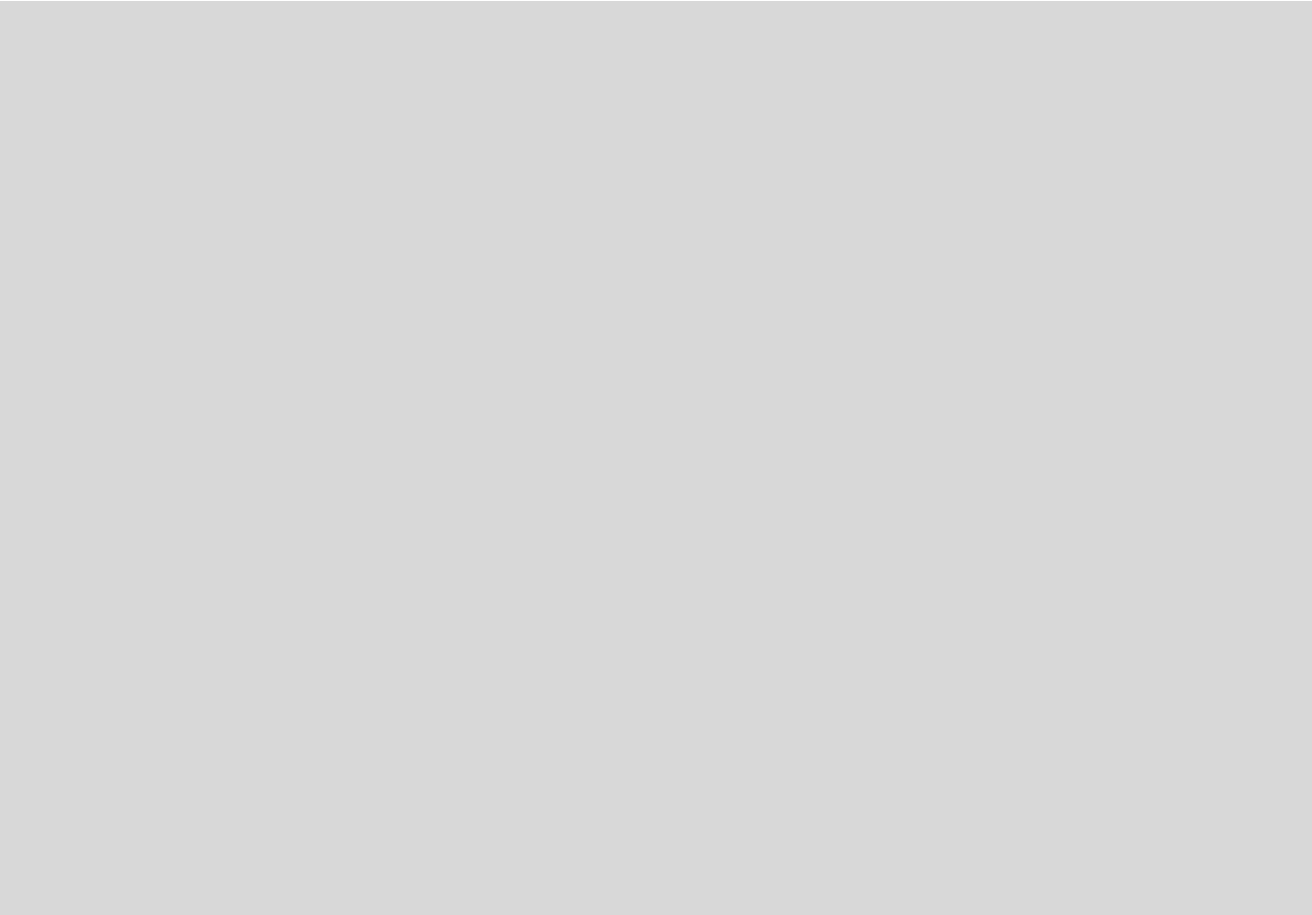
Steven R Cummings,¹ Felicia Cosman,² E Michael Lewiecki,³ John T Schousboe,⁴ Douglas C Bauer,⁵ Dennis M Black,⁶ Thomas D Brown,⁷ Angela M Cheung,⁸ Kathleen Cody,⁹ Cyrus Cooper,¹⁰ Adolfo Diez-Perez,¹¹ Richard Eastell,¹² Peyman Hadji,¹³ Takayuki Hosoi,¹⁴ Suzanne Jan De Beur,¹⁵ Risa Kagan,¹⁶ Douglas P Kiel,¹⁷ Ian R Reid,¹⁸ Daniel H Solomon,¹⁹ and Susan Randall²⁰

2017

A goal of T -score > -2.5 (or higher if measurement variability is considered) does not apply to patients who initiate treatment because of high fracture risk with baseline T -scores > -2.5 . A more aggressive treatment goal (T -score > -2.0 instead of > -2.5) may be desirable for patients with a very high baseline risk of fracture, such as those with a recent vertebral fracture or those older than 70 years.⁽⁴⁹⁾ Applying goal-directed treatment for

FLEX Trial: Non-vertebral fracture risk after ALN is stopped (> 5yrs)





Selecting Treatment Targets for Women with Starting T-scores > -2.5

- More than 50% of all fractures occur with T-scores > -2.5 ¹
- Less information to determine T-score target
- Increasing BMD is associated with reduced fracture risk
 - Greater BMD increases are associated with greater fracture risk reductions
- In FNIH/SABRE, TH BMD increase of 3% with treatment vs placebo is associated with vertebral, nonvertebral and hip fracture risk reduction²
- Comparing patients with baseline T-scores > -2.5 vs ≤ -2.5 ³
 - BMD increments with treatment are lower
 - No interactions between baseline T-score and fracture reduction

Aim for minimal increases of 3% TH, 5% LS

1. Binkley N et al. OI 2020; 31:2337–2344

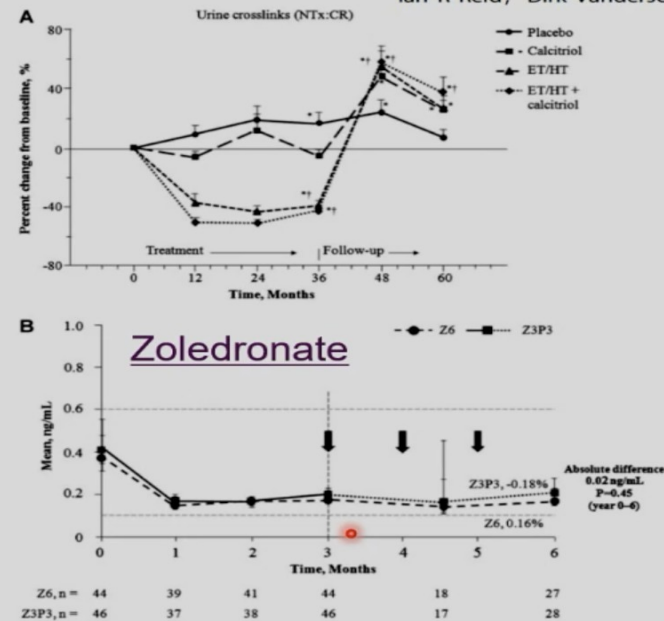
2. Black Lancet Diab and Endo 2020; 8:672-682

3. Schini M et al. Pretreatment BMD and pharmacologic Rx on fracture risk: Results from the FNIH-ASBMR SABRE; ECTS 2023

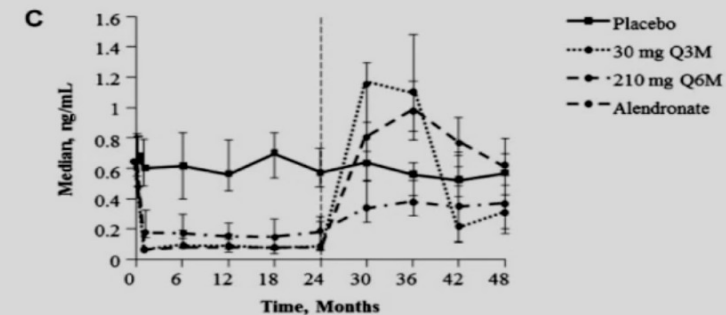
Postmenopausal Osteoporosis Treatment With Antiresorptives: Effects of Discontinuation or Long-Term Continuation on Bone Turnover and Fracture Risk—A Perspective

Estrogen

Steven Boonen,¹ Serge Ferrari,² Paul D Miller,³ Erik F Eriksen,⁴ Philip N Sambrook,⁵ Juliet Compston,⁶ Ian R Reid,⁷ Dirk Vanderschueren,¹ and Felicia Cosman⁸

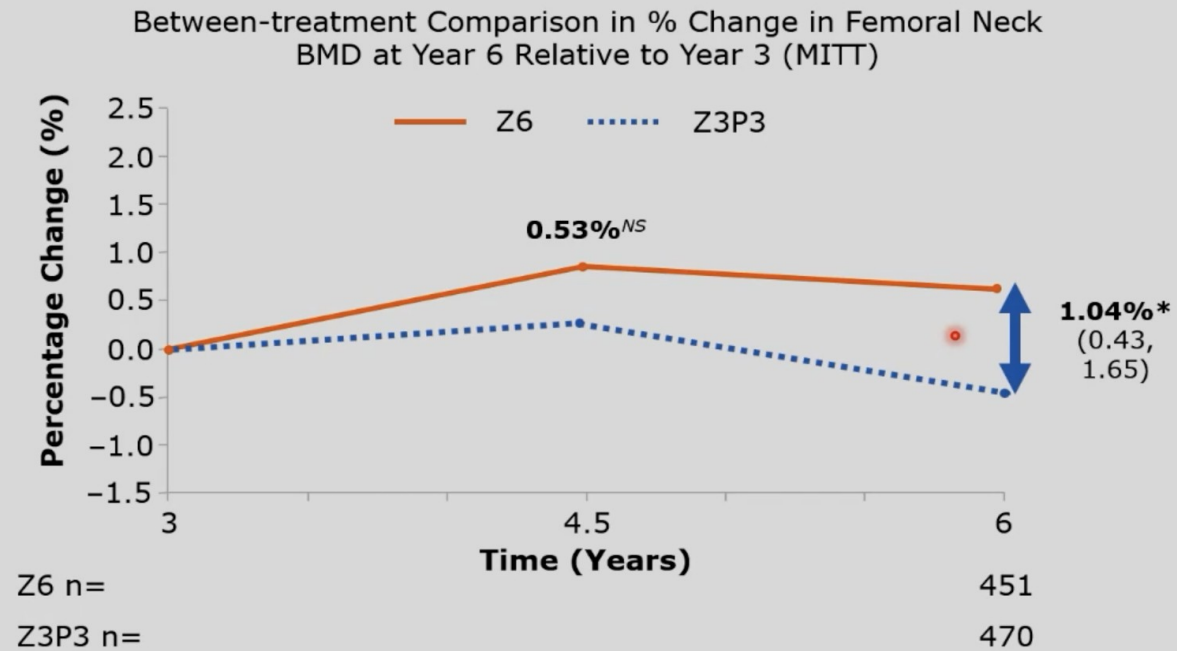


Denosumab



Miller PD, et al. *Bone*. 2008;43:222-229.

MAINTIEN DE LA DMO A L'INTERRUPTION DU ZOLEDRONATE



Values shown in orange are least square mean difference, ZOL vs placebo. Bracketed values are 95% confidence intervals

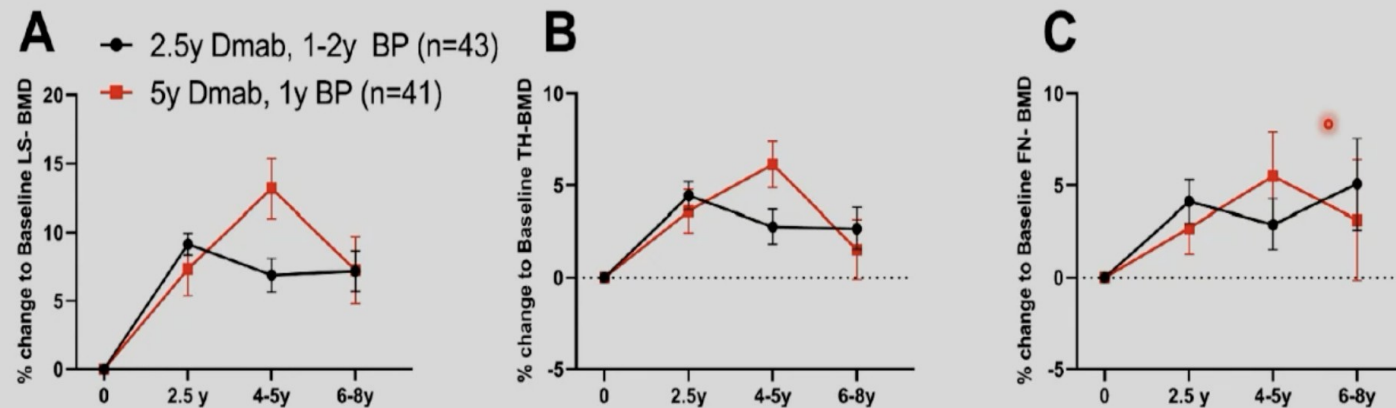
* $P = 0.0009$, P value computed from 2-way ANOVA with treatment and region as explanatory variables.

MITT = modified intention to treat, Z3P3 = ZOL for 3 years and placebo for 3 years, Z6 = ZOL for 6 years

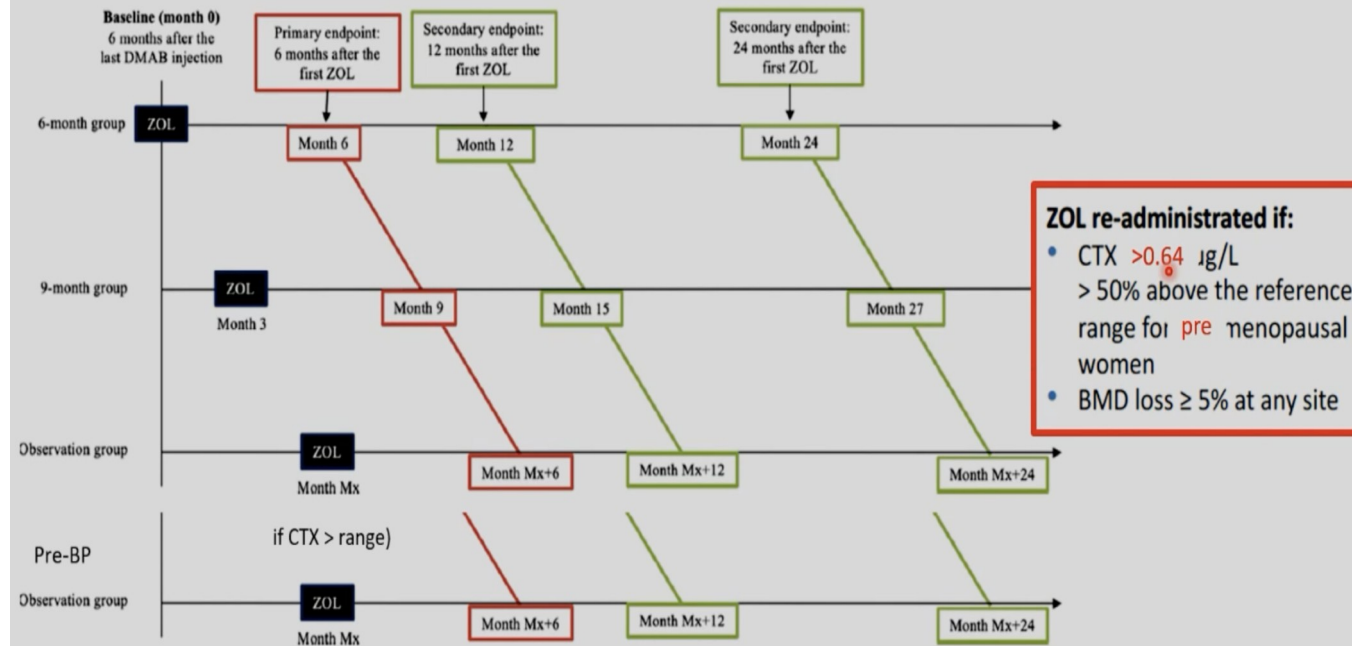
Denosumab treatment duration influences Zol efficacy on post-denosumab bone loss (1 Zol at 6m)

J. Everts-Graber et al.

Bone 144 (2021) 115830



Zol post denosumab: Multicenter open-label RCT (3 centers)

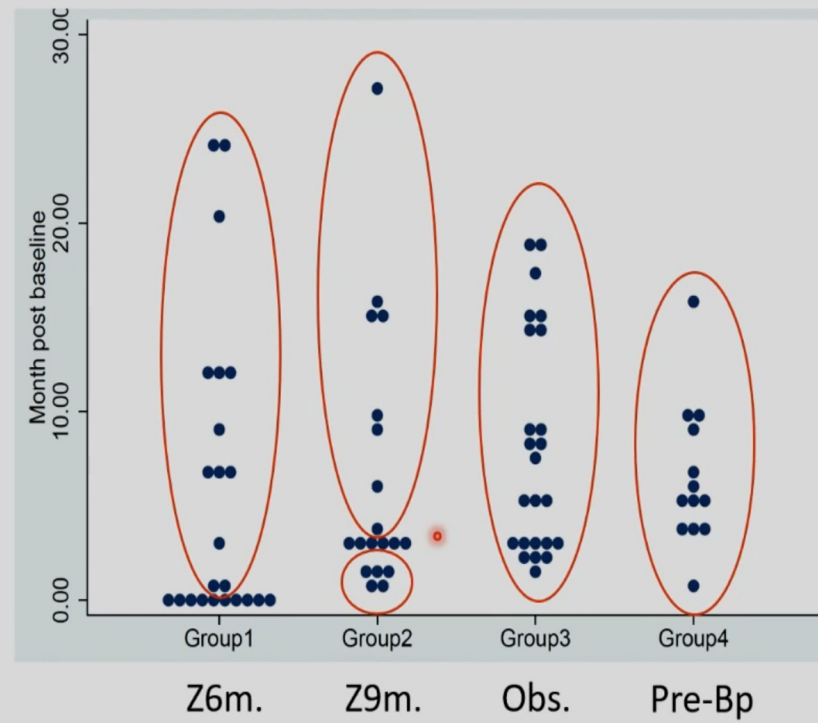


baseline characteristics

Characteristic	6 month group (Group 1)	9 month group (Group 2)	Observational group without previous BPs (Group 3)	Previous BPs observational group (Group 4)*	Overall	p Value
	N=12	N=11	N=11	N=10	N=44	
Age (years)	69.62 ± 6.10	68.85 ± 8.97	69.84 ± 4.99	69.73 ± 6.78	69.51 ± 6.62	0.986
Physical examination						
Weight (kg)	65.22 ± 13.67	60.87 ± 9.84	58.05 ± 11.30	56.74 ± 5.56	60.41 ± 10.84	0.260
Height (cm)	161.03 ± 9.30	162.67 ± 7.22	158.88 ± 3.71	158.44 ± 6.87	160.31 ± 7.09	0.491
BMI (kg/m ²)	25.15 ± 4.80	23.07 ± 3.93	22.88 ± 3.90	22.63 ± 2.16	23.49 ± 3.88	0.390
Dmab exposure (yrs)	4.2 ± 1.9	5.9 ± 2.1	5.0 ± 2.3	4.6 ± 1.5	4.9 ± 2.0	0.363
Biochemistry						
s-CTX (ng/l) - BL	160.00 ± 163.08	219.50 ± 248.85	108.73 ± 92.17	80.55 ± 67.17	137.10 ± 153.08	0.765
s-CTX (ng/l) - Pre-Zol	160.00 ± 163.08	463 ± 322	888.9 ± 163.6	811.3 ± 287.5	543.5 ± 381.2	
Calcium total (mmol/l)	2.36 ± 0.08	2.38 ± 0.06	2.36 ± 0.13	2.33 ± 0.09	2.36 ± 0.09	0.775
Phosphates (mmol/l)	1.18 ± 0.08	1.16 ± 0.17	1.10 ± 0.21	1.18 ± 0.13	1.16 ± 0.15	0.593
25-OH-vitD (nmol/l)	69.58 ± 22.52	65.55 ± 25.83	79.36 ± 20.99	82.00 ± 19.12	73.84 ± 22.58	0.281
PTH (pmol/l)						
Creatinine (μmol/l)	72.42 ± 11.20	70.73 ± 9.61	71.36 ± 12.79	70.70 ± 14.78	71.34 ± 11.74	0.985
ALP (U/l)	53.75 ± 13.71	61.64 ± 15.02	59.18 ± 28.28	54.20 ± 15.23	57.18 ± 18.62	0.715
DXA						
Lumbar spine T-score	-1.32 ± 0.81	-1.21 ± 1.05	-1.50 ± 0.45	-1.65 ± 0.65	-1.41 ± 0.77	0.579
Femoral neck T-score	-1.67 ± 0.46	-1.95 ± 0.43	-1.80 ± 0.57	-1.81 ± 0.48	-1.80 ± 0.48	0.622
Total Hip T-score	-1.03 ± 0.70	-1.42 ± 0.62	-1.63 ± 0.56	-1.28 ± 0.37	-1.33 ± 0.61	0.108

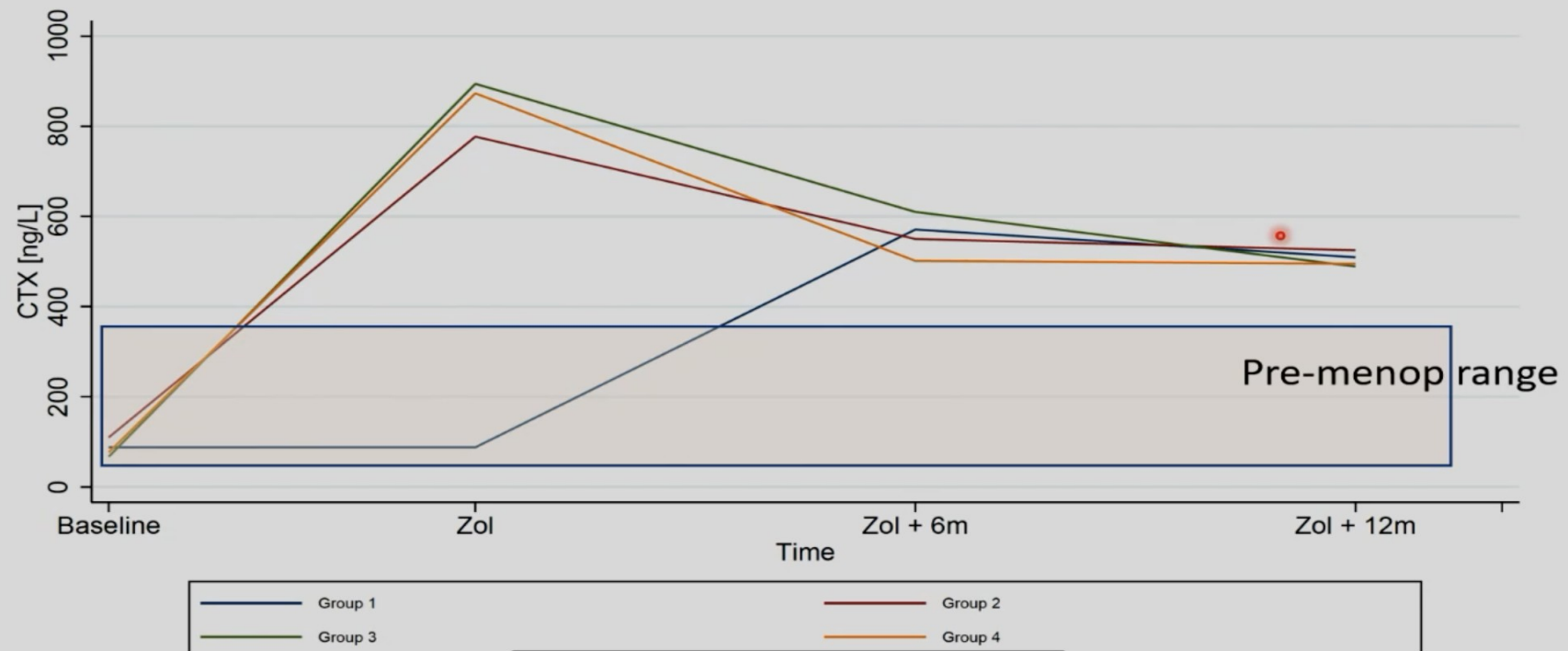
* Mean exposure to BPs (pre-Dmab, gr 4), 50.6 ± 27.1 months

DeStoZol: Frequency of Zol injections (11pts/gr.)

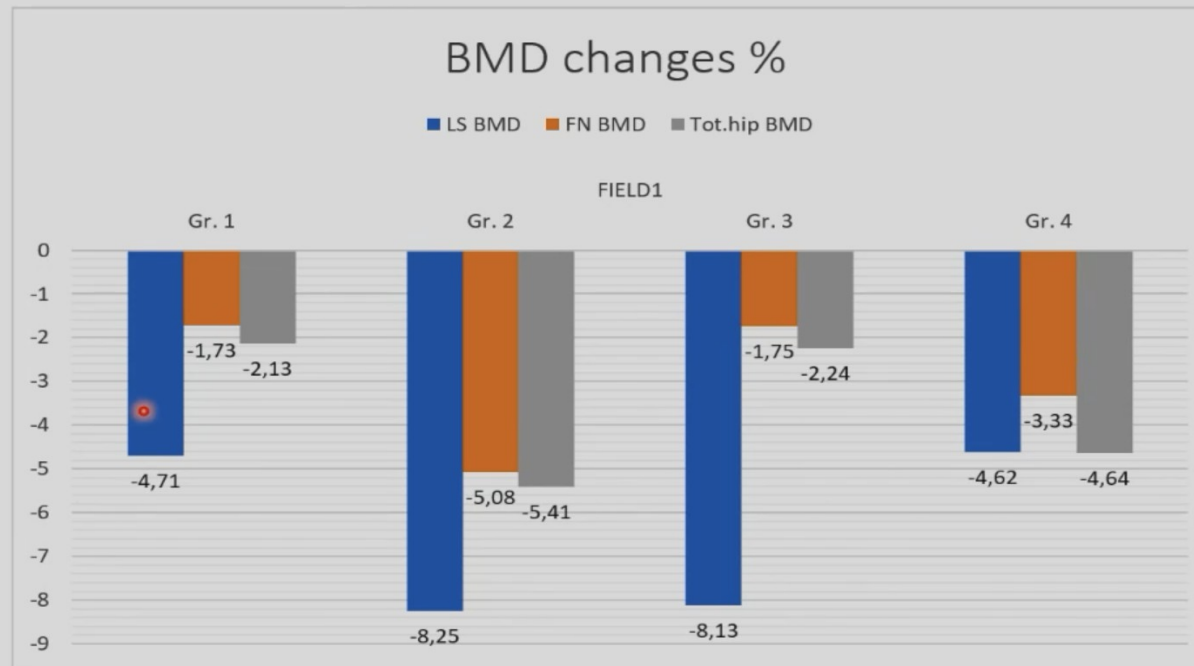


Mean = 2 Zol/pt
Range: 1-5

Mean CTx changes

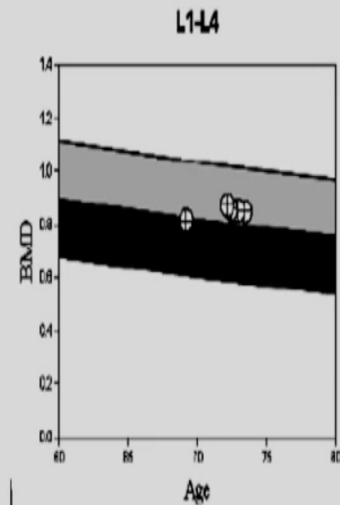


Median BMD changes at spine and hip 12 months after inclusion (end of denosumab)



Variability of individual patients response to Zol post-denosumab

Ms S. , 74 yrs old, 61kg/160 cm, baseline LS T-score -2.7 => Dmab 5 yrs



Date d'examen	DMO	Evolution DMO Examen Précédent
15.12.2020	0.850	-0.1%
23.06.2020	0.851	-0.7%
19.12.2019	0.857	-1.4%
12.09.2019	0.869	6.9%
07.09.2016	0.813	8.4%

CTX	
321	
357	
956 ⁽⁵²⁾	← Zol (+3m.)
67	← --- Stop Dmab
32	
363	← Start Dmab

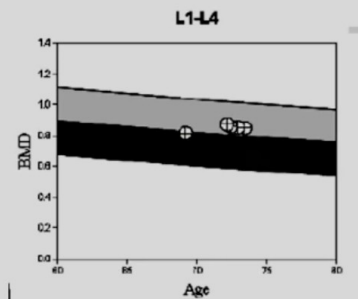
24.09.2014

0.750

BL

Variability of individual patients response to Zol post-denosumab

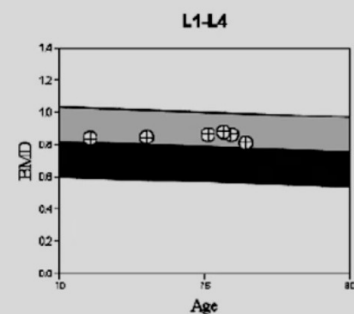
Ms S. , 74 yrs old, 61kg/160 cm, baseline LS T-score -2.7 => Dmab 5 yrs



Date d'examen	DMO	Evolution DMO Examen Précédent
15.12.2020	0.850	-0.1%
23.06.2020	0.851	-0.7%
19.12.2019	0.857	-1.4%
12.09.2019	0.869	6.9%
07.09.2016	0.813	8.4%
24.09.2014	0.750	BL

CTX	
321	
357	
956 ⁽⁵²⁾	← Zol (+3m.)
67	← Stop Dmab
32	
363	← Start Dmab

Ms H. , 77 yrs old, 39kg/152 cm, baseline LS T-score -3.0 => Dmab 7.5 yrs



Date d'examen	DMO	Evolution DMO Examen Précédent
16.03.2021	0.810	-6.1% #
15.09.2020	0.863	-1.8%
16.06.2020	0.879	1.6%
03.12.2019	0.865	2.5%
23.10.2017	0.844	0.7%
13.11.2015	0.838	14.5% #
18.11.2013	0.732	2.5%
17.10.2011	0.714	BL

CTX	
1091	← Zol
974	← Zol
771	← Zol
894	← Zol (+3m.)
38	← Stop Dmab
10	
NA	
NA	
21	← Start Dmab
708	

Summary of Main Raloxifene Trials

Study & dates	Description of population	Follow up	Primary endpoints	Secondary endpoints included:
MORE¹ 1994-1999	Osteoporosis (N=7705)	≤ 4 yrs	- Vertebral Fx - Lumbar spine and femoral neck BMD - Safety endpoints	Total and radial BMD, nonvertebral Fx, nonvertebral/vertebral Fx combined, markers of bone metabolism, markers of CV risk, breast cancer , uterine effects, cognitive function
CORE² 1999-2003	Osteoporosis, subset of MORE (N=4011)	≤ 4 yrs	- Invasive breast cancer	Invasive ER-positive breast cancer, nonvertebral Fx
RUTH³ 1998-2005	Increased risk for major coronary events (N=10101)	≤ 7 yrs	- Coronary event - Invasive breast cancer	Stroke, CV death, nonfatal MI, hospitalized ACS other than MI, myocardial revascularization, coronary death, all-cause mortality, all breast cancer, vertebral and nonvertebral Fx, VTE
STAR⁴ 1999-2004	Increased risk for breast cancer (N=19747)	≤ 5 yrs	- Invasive breast cancer	Endometrial cancer, in situ breast cancer, CV disease, stroke, TIA, pulmonary embolism, DVT, osteoporotic Fx, cataracts, death, QoL

Goldstein S et al. *Menopause* 2009 16;413-21 (Review)

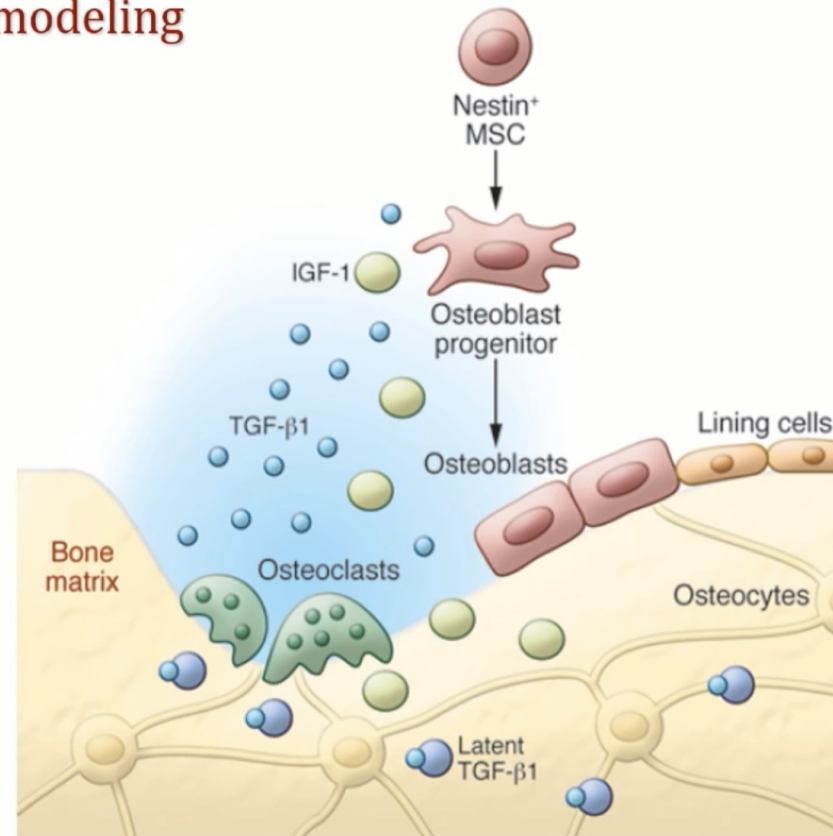
1. Ettinger B, et al. *JAMA* 1999;282:637-45

2. Martino S, et al. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-61

3. Barrett-Connor E, et al. *N Engl J Med* 2006;355:125-37

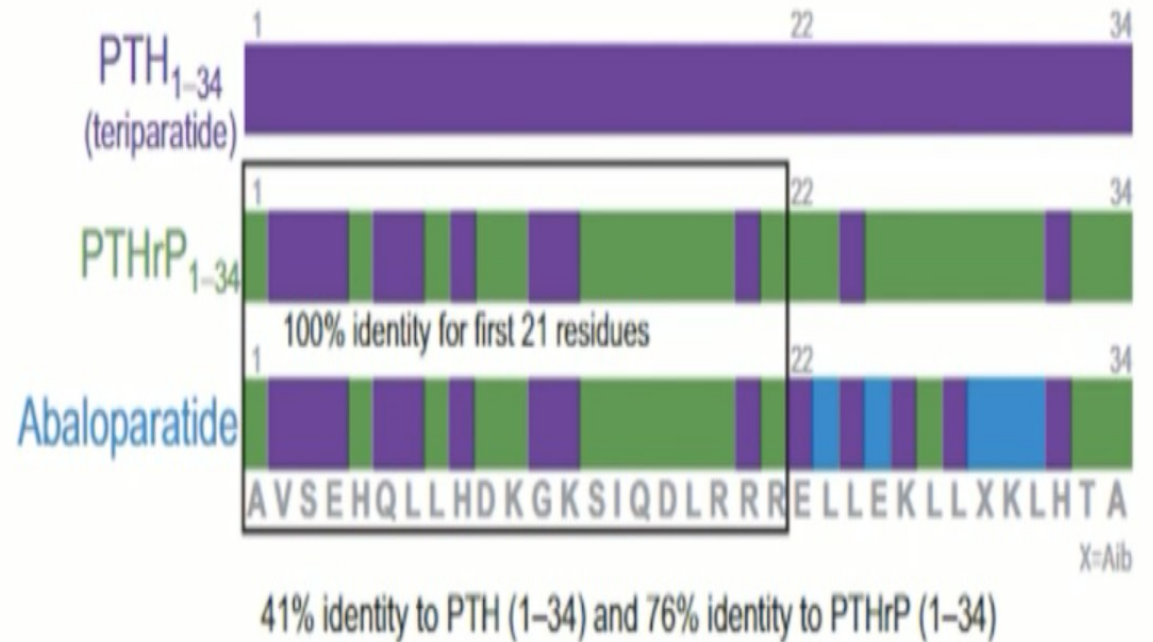
4. Vogel VG, et al. *JAMA* 2006;295:2727-41

Activation of TGF- β and IGF-1 recruits MSCs during bone remodeling

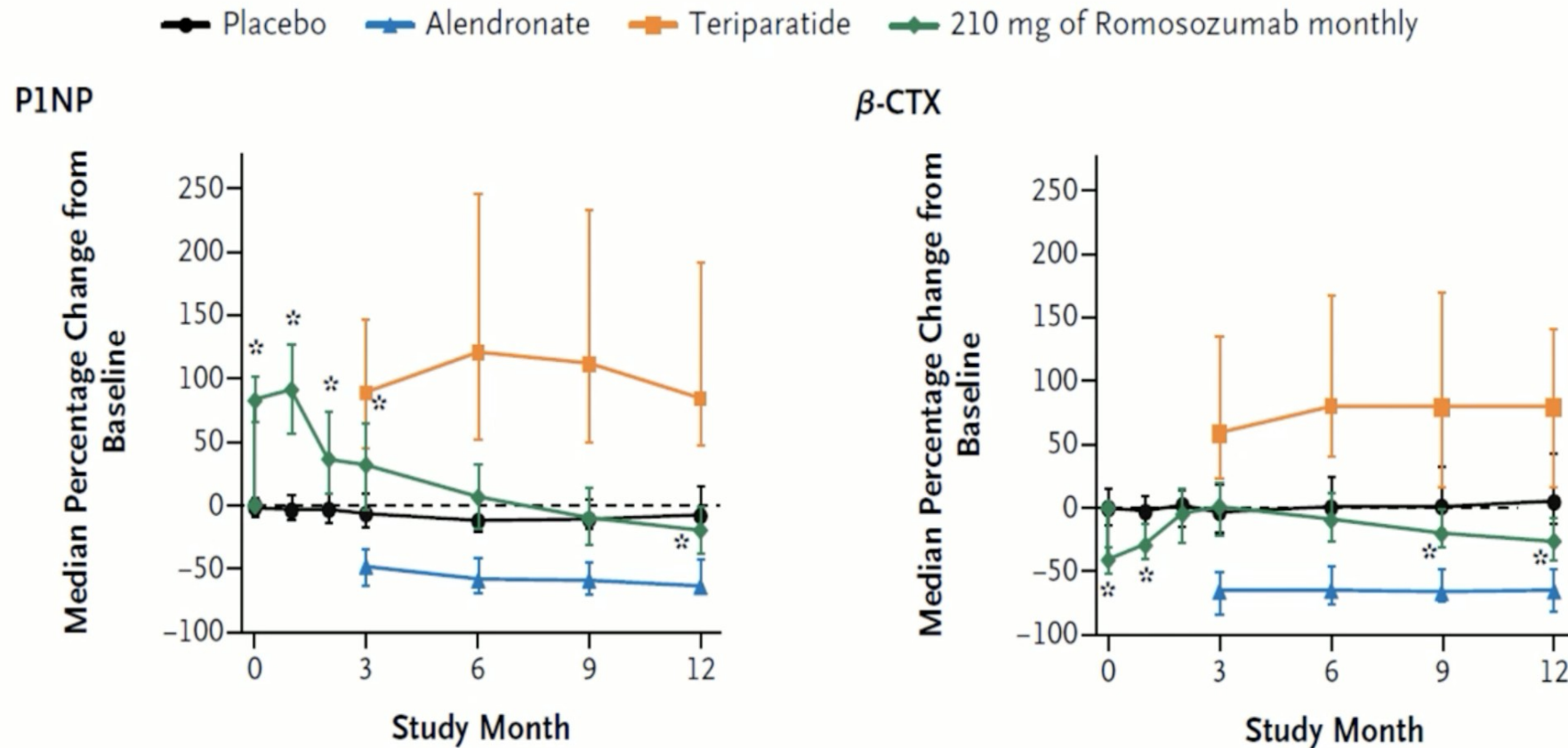


Crane JL & Cao X. JCI 2014;124:466–72

Abaloparatide sequence identity



Romosozumab phase 2 study The uncoupled response



* $p < 0.04$ for comparison of 210-mg monthly dose of romosozumab with placebo

Samples were not obtained from participants in the alendronate and teriparatide groups at week 1 and months 1 & 2

I bars indicate interquartile ranges

Points-clés

- Risque plus élevé de décès lors d'une fenêtre thérapeutique post-risédrone vs usage continu
 - Pas de sur-risque significatif jusqu'à 2 ans après l'arrêt de l'alendronate
 - Lien avec les données de rémanence des bisphosphonates
- ➔ Adaptation de nos pratiques chez l'ostéoporotique sévère du sujet gériatrique



Objectifs et méthodes



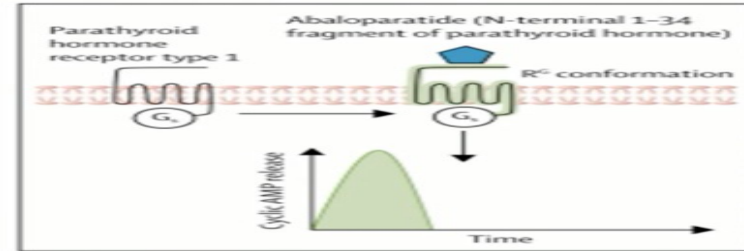
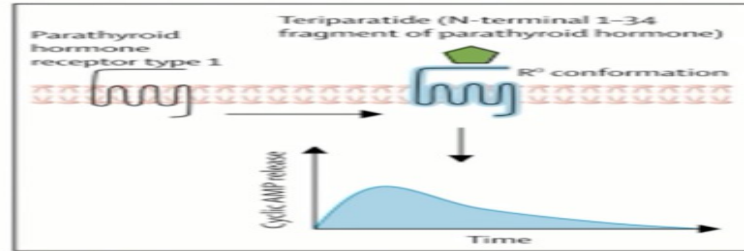
- Efficacité d'une **seconde perfusion de zolédronate (ZOL)** pour prévenir la perte osseuse et les fractures vertébrales à l'arrêt du dénosumab (DMAB)
- Chez les patients avec **CTX persistant élevés (>280 ng/L) à 6 mois d'une 1^{ère} perfusion de ZOL**



- Etude observationnelle rétrospective de vraie vie
- Comparant 13 patients avec 1 seule perfusion de ZOL vs 39 patients avec 2 ZOL (car CTX > 280 ng/L)

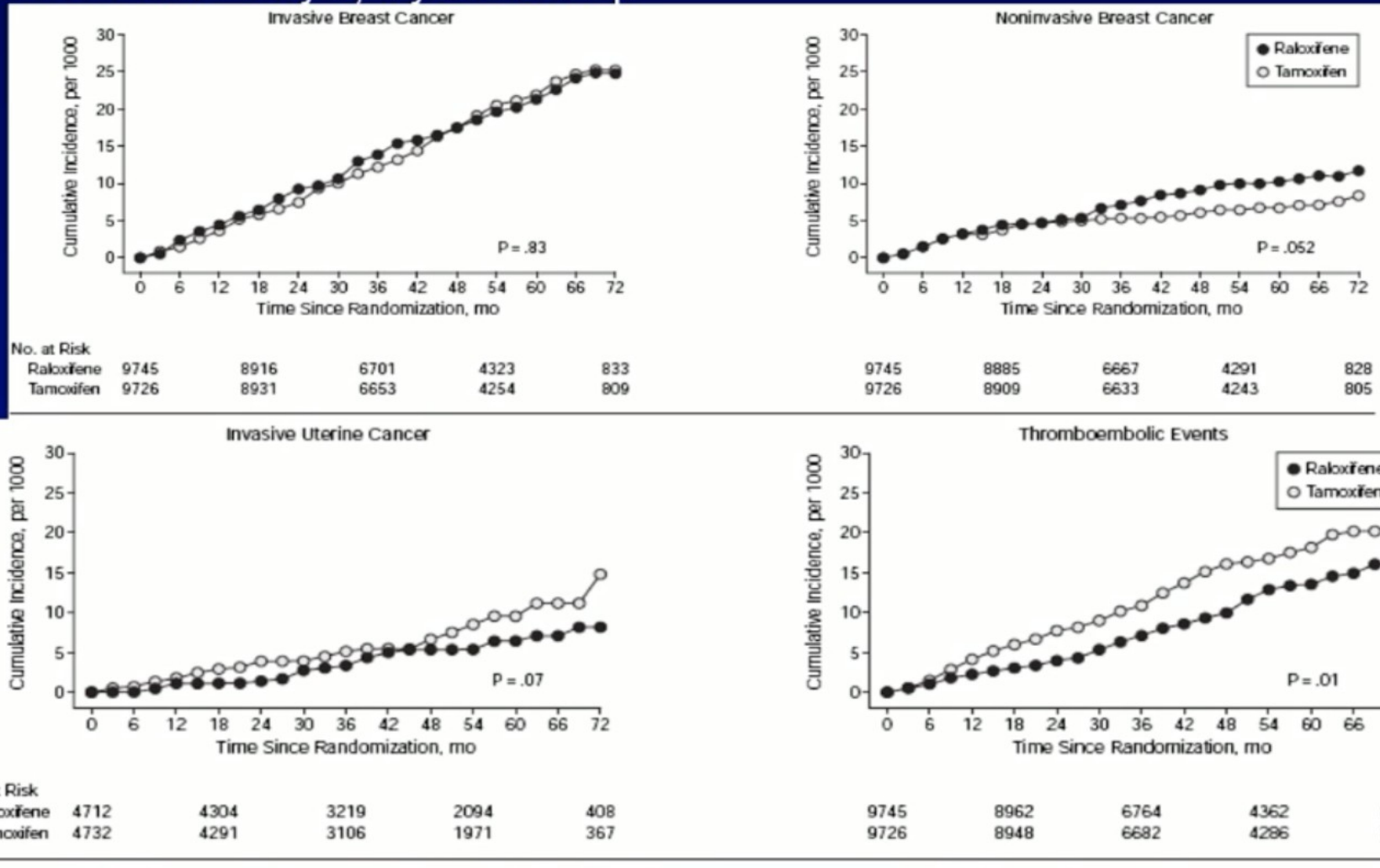
Abaloparatide sequence identity

Differential effects on PTHR 1 signalling



Effects of TMX vs RLX in women at increased risk of Breast Ca (STAR P-2 trial)

19'747 PMW >35 yrs, 6 yrs follow-up



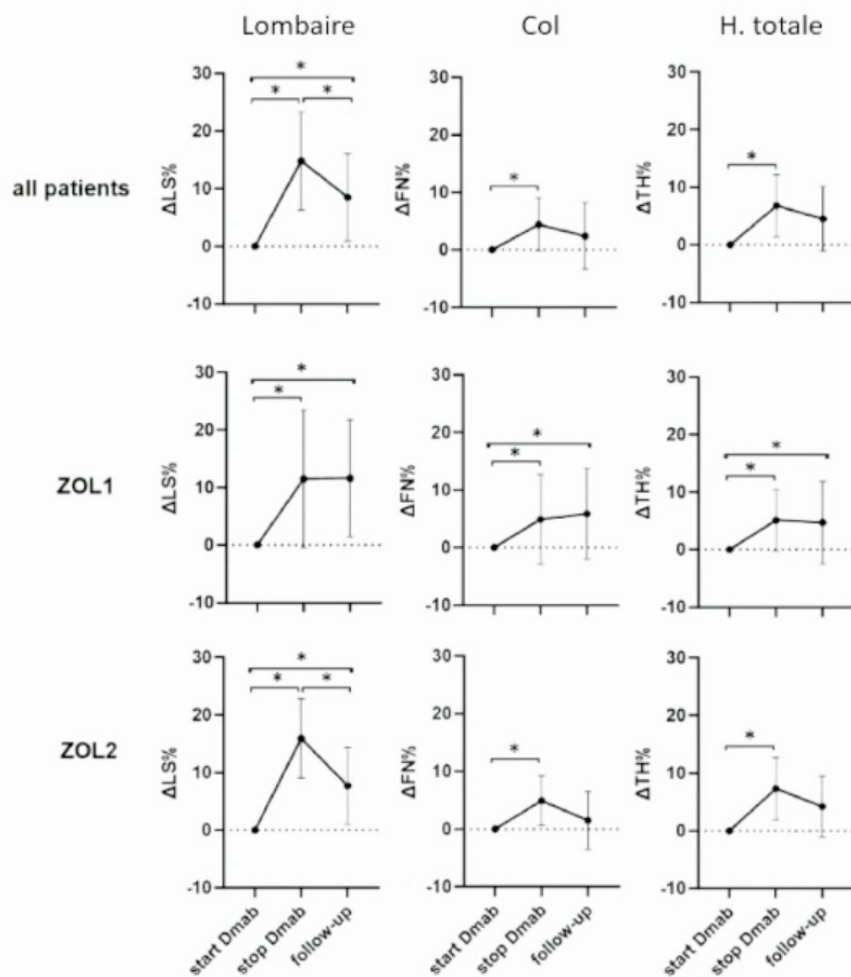
Rates of Hip, spine and wrist fractures were similar in both groups (total N 104 in TMX, 96 in RLX)

Vogel, JAMA 2006, 295:2727

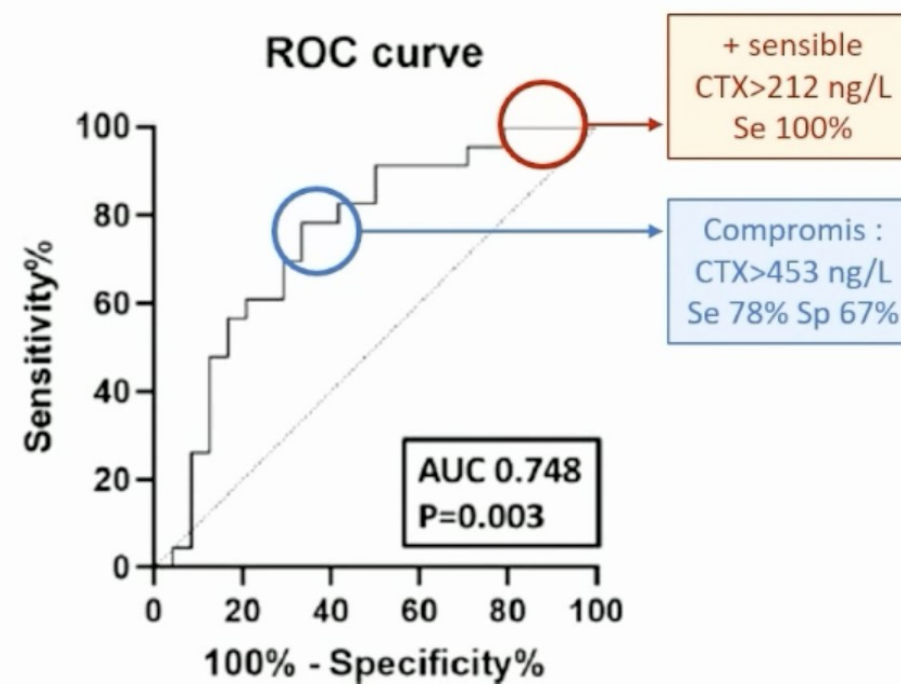
Résultats



A



B

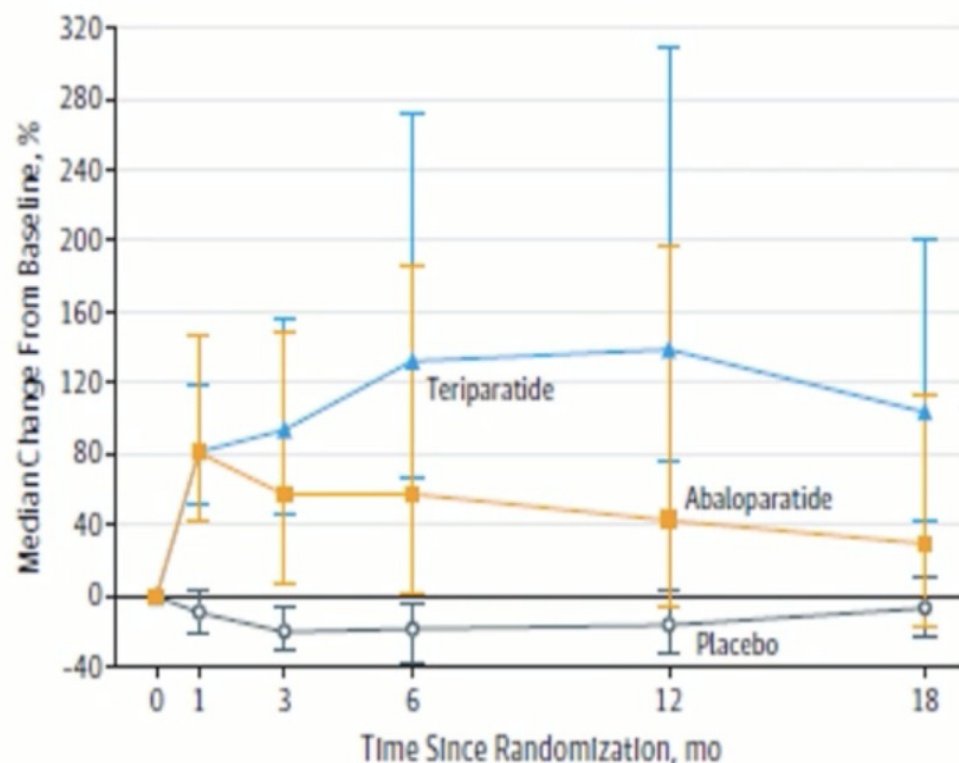


CTX à M6 pour discriminer les patients avec DMO stable ou perte post-Dmab

ACTIVE Trial

Changes from baseline in BTM with abaloparatide vs placebo and teriparatide

s-PINP



No. of participants evaluated

Abaloparatide	189	187	187	189	189	189
Placebo	184	183	181	184	184	184

Cardiovascular Risk Assessment in MORE

Points	Criteria
4	Prior MI, PTCA, CABG
3	Diabetes mellitus*
2	Age ≥ 70
1	Age 65-70
1	Smoker (current)
1	Hypertension†
1	Hyperlipidemia‡
4	Smoker + Hypertension + Hyperlipidemia

Score > 4 = “high-risk” subset (n = 1035, 13.4%)

*Fasting blood glucose > 140 mg/dL, or hypoglycemic medication

†SBP>160 or DBP>95 mmHg, or antihypertensive medication

‡LDL >160 or HDL<45 and Trig >250 mg/dL, or on lipid lowering medications

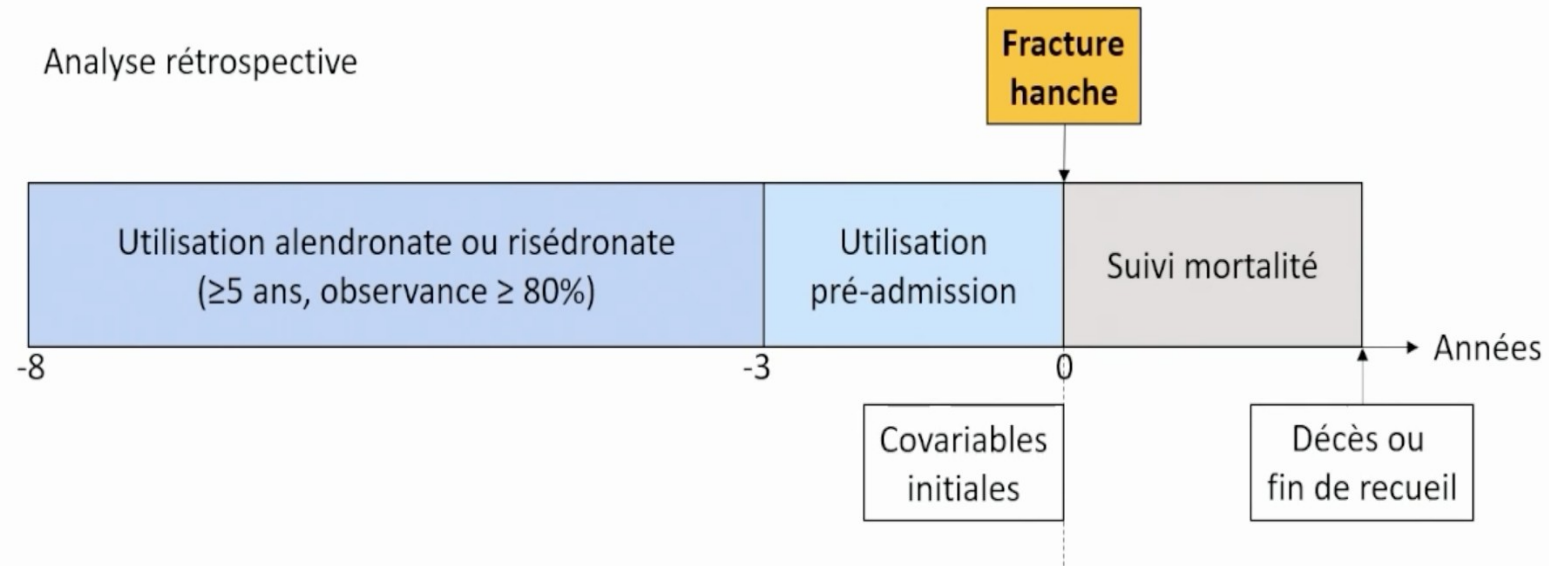
Sourced from Mosca et al. *Am J Cardiol* 88:392-5, 2001

Objectifs et méthodes



- Effet de la **fenêtre thérapeutique** de bisphosphonates oraux (ALN, RIS)
- Sur la **mortalité** post-fracture fémorale
- Chez les patients avec **utilisation prolongée** (bonne observance ≥ 5 ans)

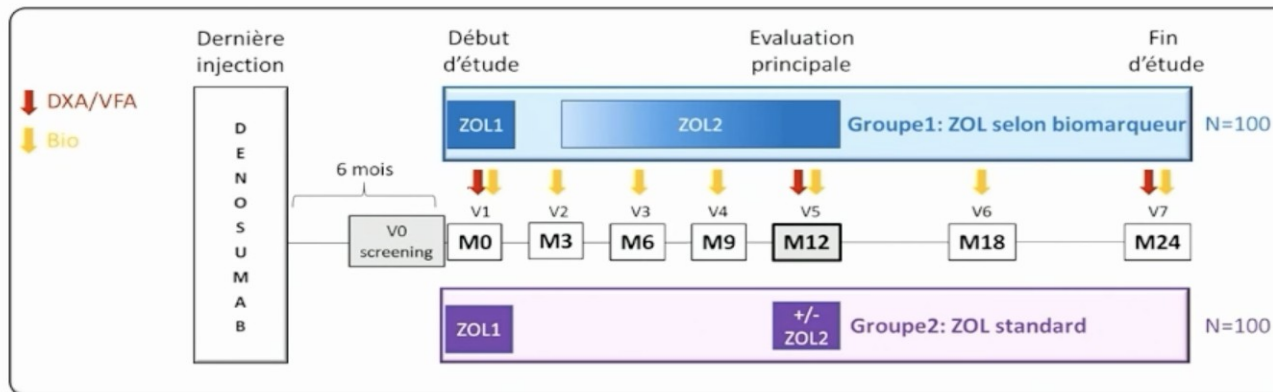
Analyse rétrospective





Points-clés

- 75% des patients requierent un 2nd ZOL
- Malgré ce 2nd ZOL, le rebond reste fréquent avec ~10% de fractures
- L'évolution défavorable est corrélée à l'absence de freinage des CTX.
- PHRC SAFEST : Stratégie d'arrêt du dénosumab dans l'ostéoporose post-ménopausique (coord. CHU Toulouse – Dr Y.Degboé)



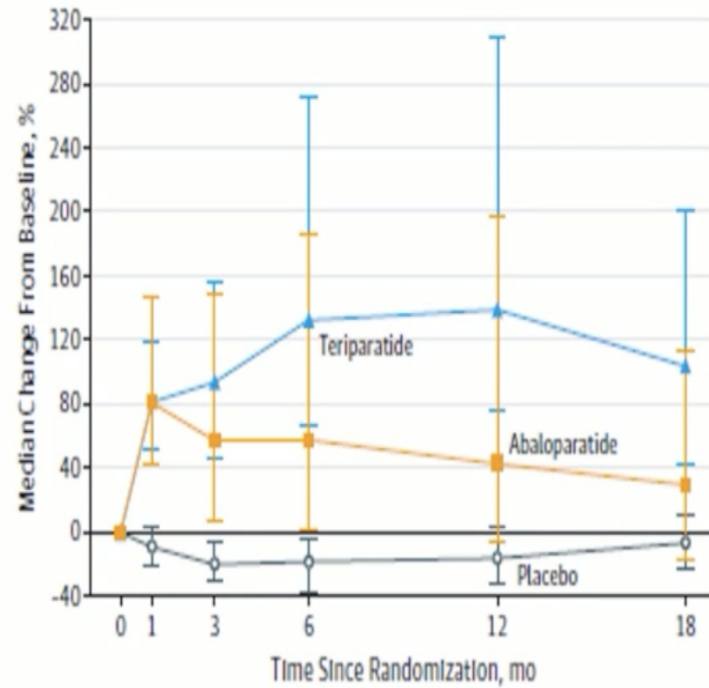
Groupe 1 : 2nd ZOL si CTX>300 pg/mL



ACTIVE Trial

Changes from baseline in BTM with abaloparatide vs placebo and teriparatide

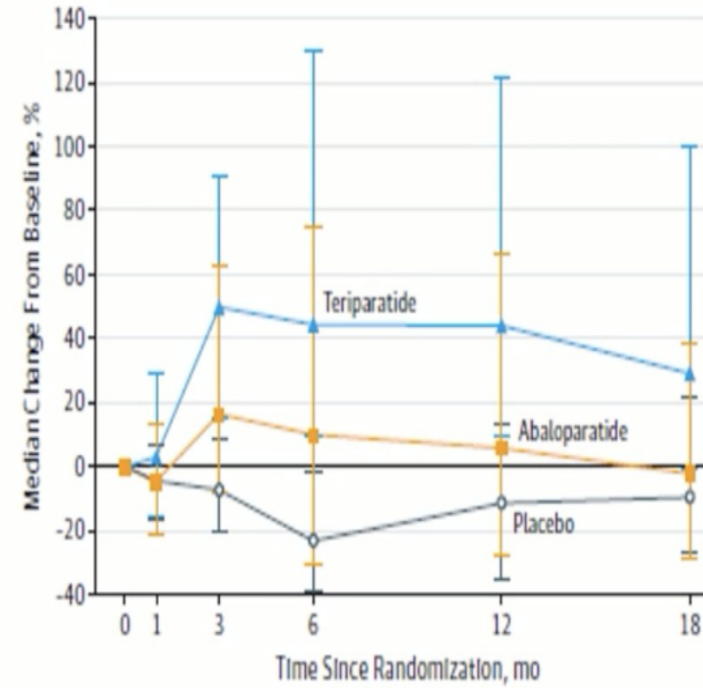
s-PINP



No. of participants evaluated

Abaloparatide	189	187	187	189	189	189
Placebo	184	183	181	184	184	184
Teriparatide	227	227	227	227	227	227

s-CTX

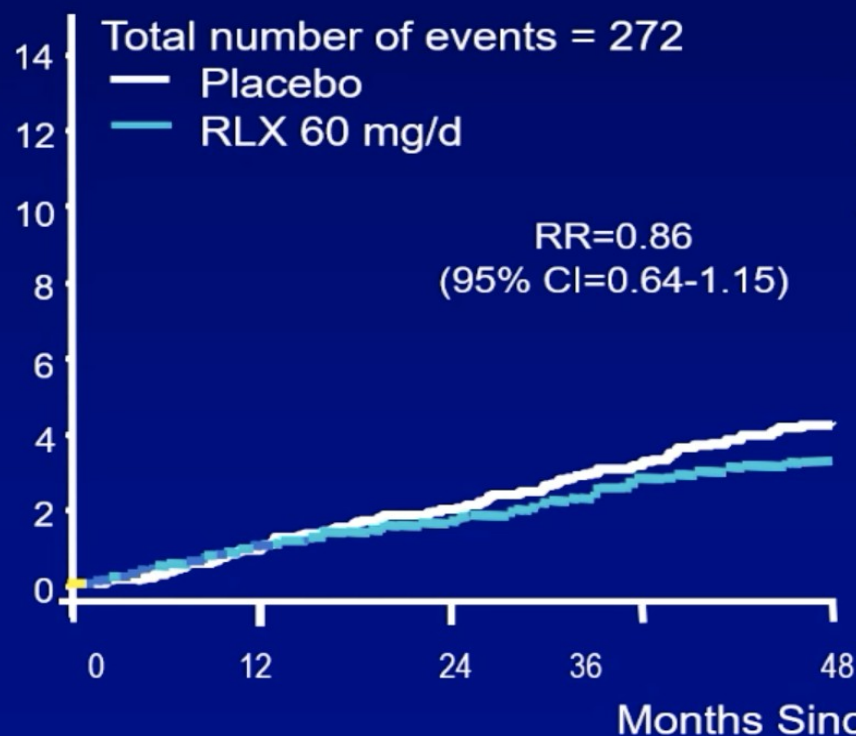


189	187	187	189	189	189
184	183	181	184	184	184
227	227	227	227	227	227

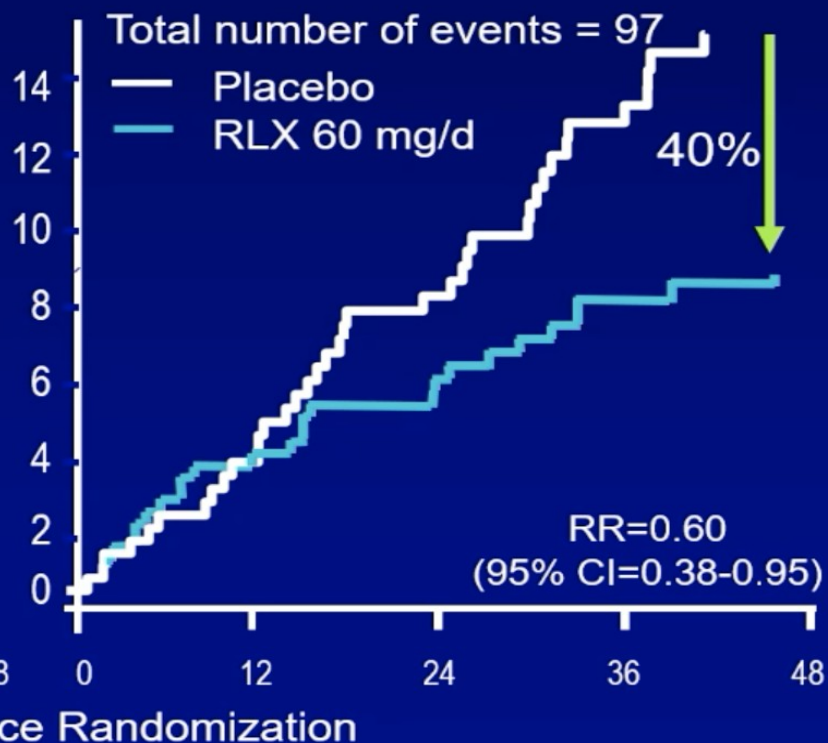
Cumulative Incidence of Cardiovascular Events

MORE Trial – 4 Years

All Enrolled Women
N = 7705



High-Risk Women
n = 1035



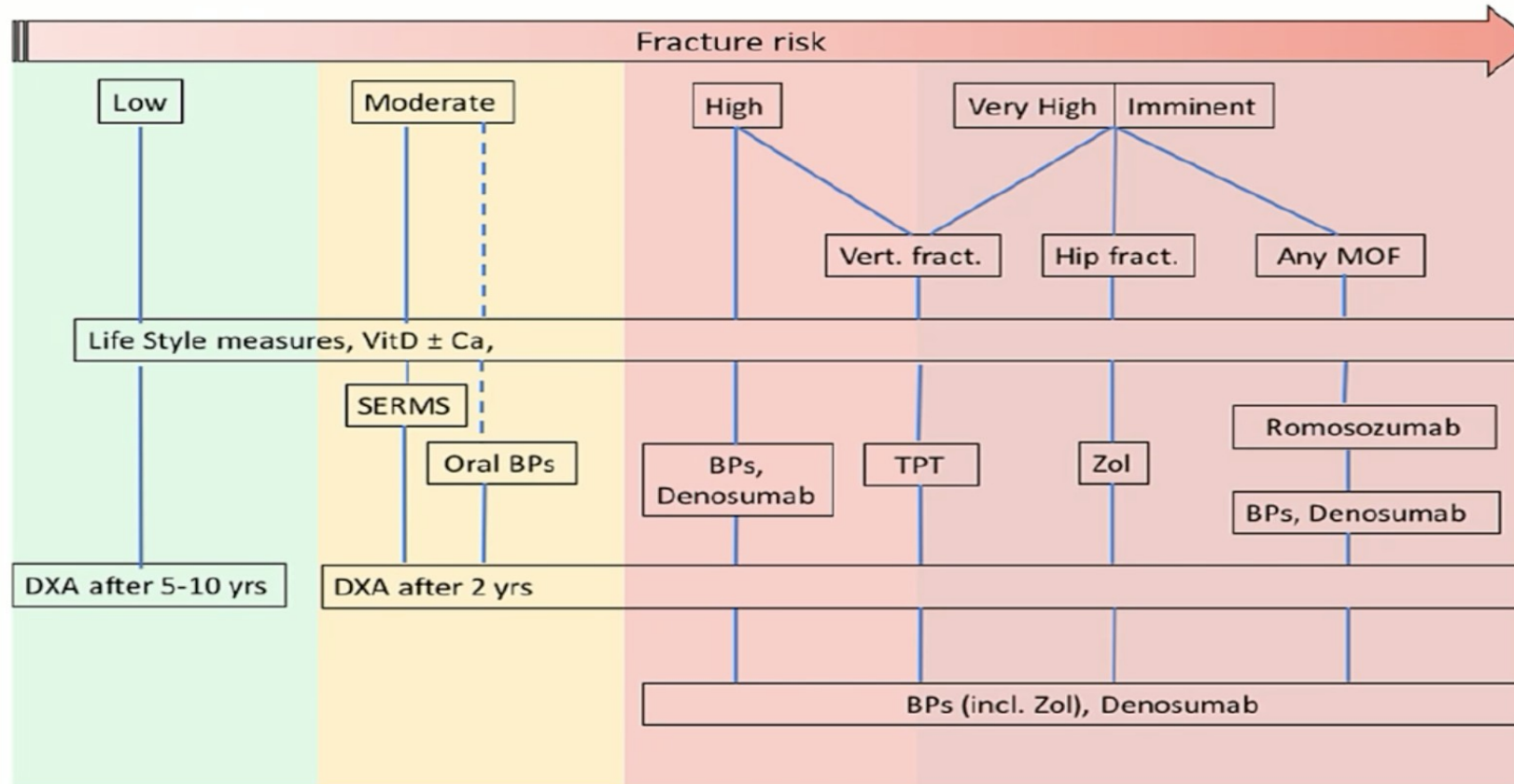
Sourced from Barrett-Connor E et al. *JAMA* 287:847-57, 2002

2004

En résumé

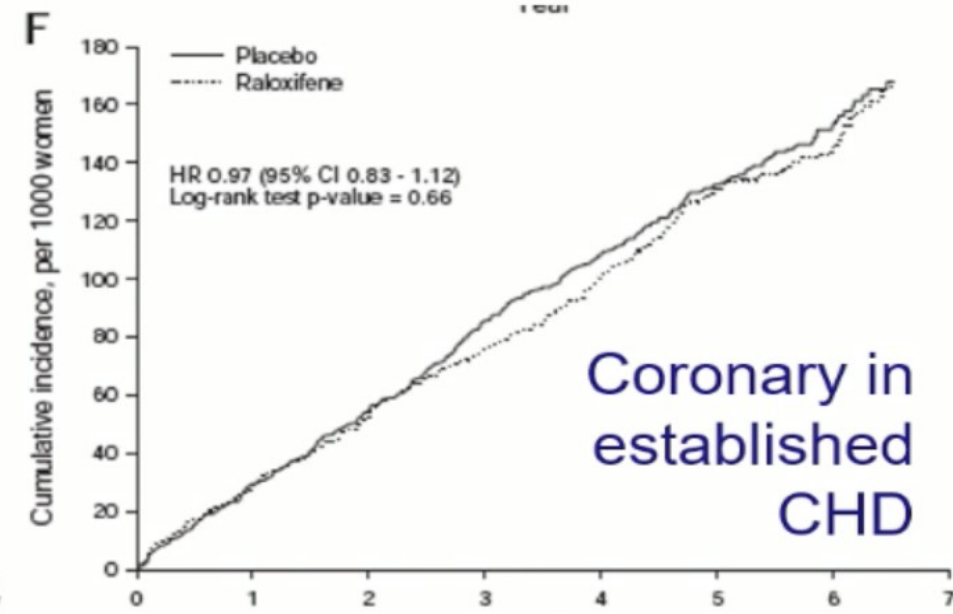
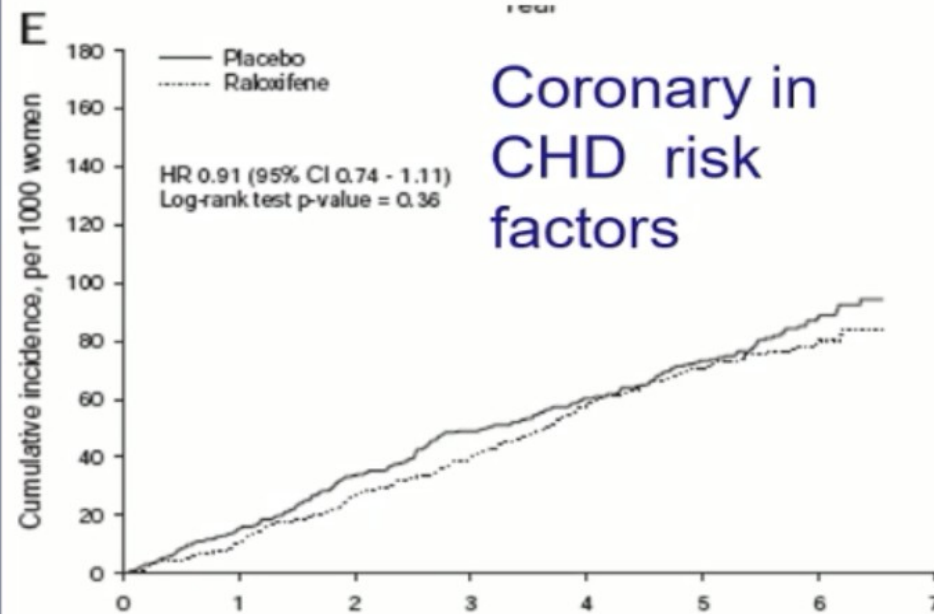
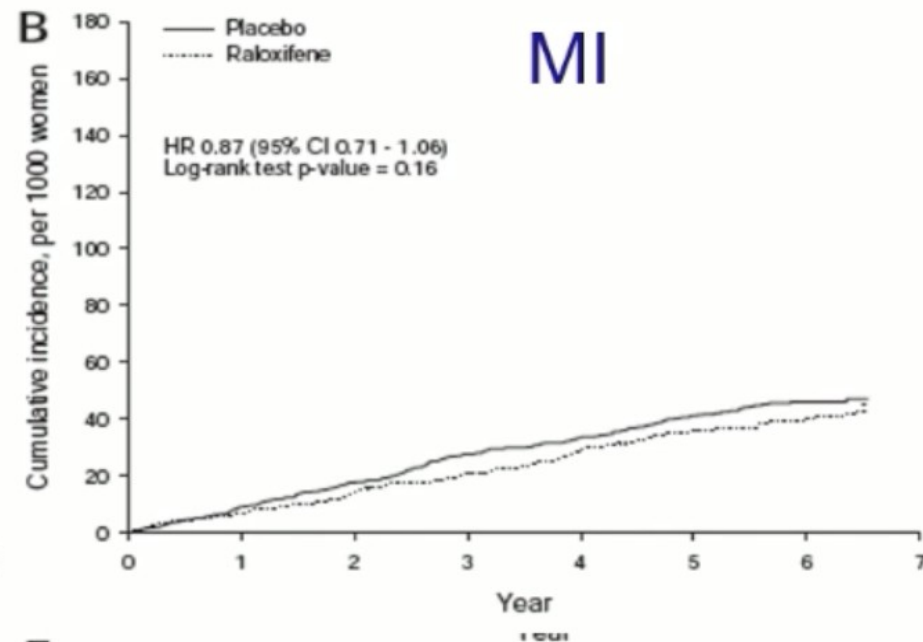
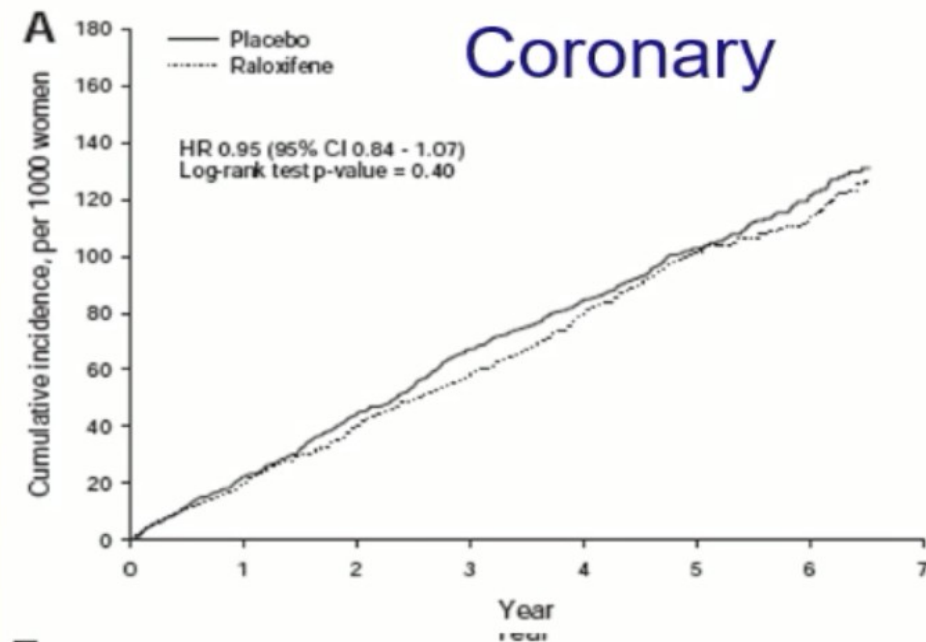
- Abaloparatide et Tériparatide
Des interactions spécifiques avec un même récepteur
- Abaloparatide, Tériparatide et Romosozumab
Des profils de réponse biologique et cellulaire différents
- Abaloparatide, Tériparatide et Romosozumab
Des profils de réponse densitométrique un peu différents
- Les traitements ostéoformateurs réduisent rapidement le risque de fractures vertébrales et nonvertébrales
(réduction non significative des fractures nonvertébrales dans le RCP européen de l'Abaloparatide)
- Leur utilisation est recommandée en première ligne chez les patients à risque très élevé ou imminent de fracture

Treatment SVGO recommendations by level of risk



SERMS = selective oestrogen receptor modulators; BPs = bisphosphonates;
Zol = zoledronate; TPT = teriparatide. Dashed lines indicate alternative treatments

Raloxifene Use for The Heart (RUTH) trial



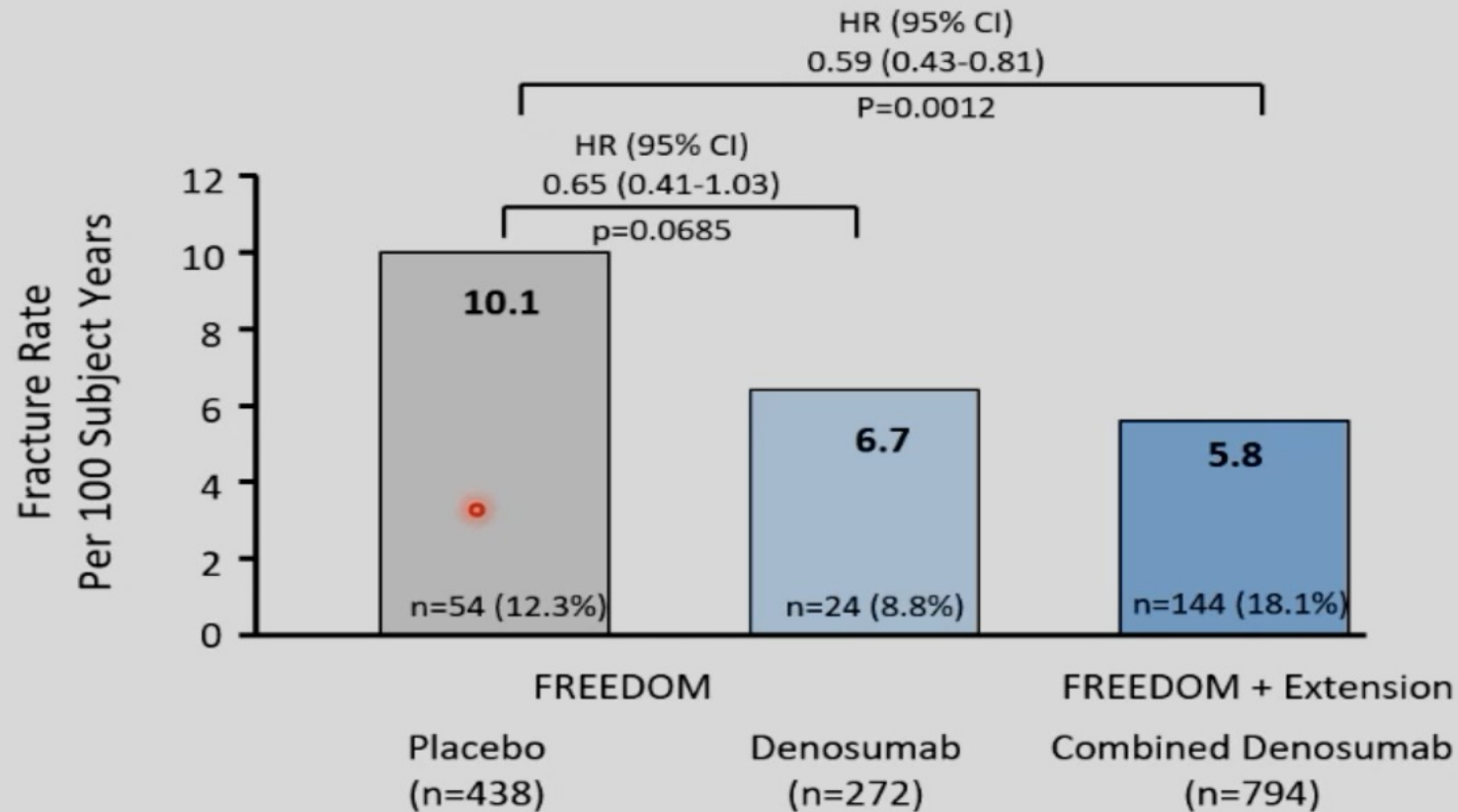
Points-clés

- Risque plus élevé de décès lors d'une fenêtre thérapeutique post-risédrone vs usage continu
 - Pas de sur-risque significatif jusqu'à 2 ans après l'arrêt de l'alendronate
 - Lien avec les données de rémanence des bisphosphonates
- ➔ Adaptation de nos pratiques chez l'ostéoporotique sévère du sujet gériatrique



FREEDOM and FREEDOM Extension

Risk of Subsequent Osteoporotic Fractures in Subjects with incident Fractures



Median time (ys) to subsequent fracture (since 1st incident fracture)

1.0

0.8

1.9

Objectifs et méthodes



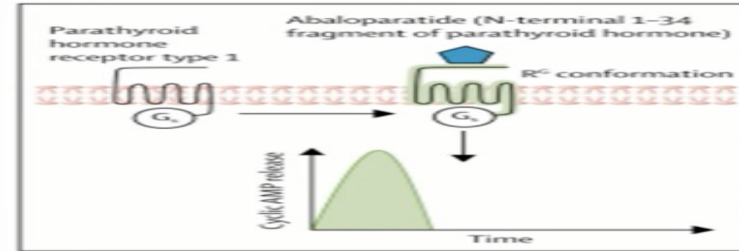
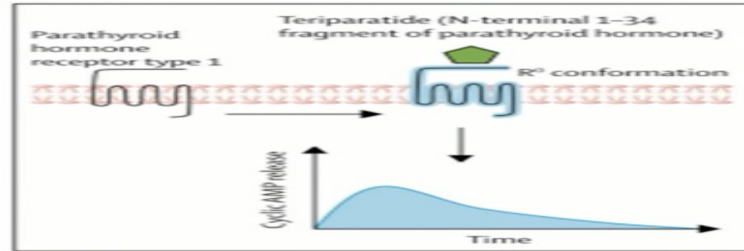
- Efficacité d'une **seconde perfusion de zolédronate (ZOL)** pour prévenir la perte osseuse et les fractures vertébrales à l'arrêt du dénosumab (DMAB)
- Chez les patients avec **CTX persistant élevés (>280 ng/L) à 6 mois d'une 1^{ère} perfusion de ZOL**



- Etude observationnelle rétrospective de vraie vie
- Comparant 13 patients avec 1 seule perfusion de ZOL vs 39 patients avec 2 ZOL (car CTX > 280 ng/L)

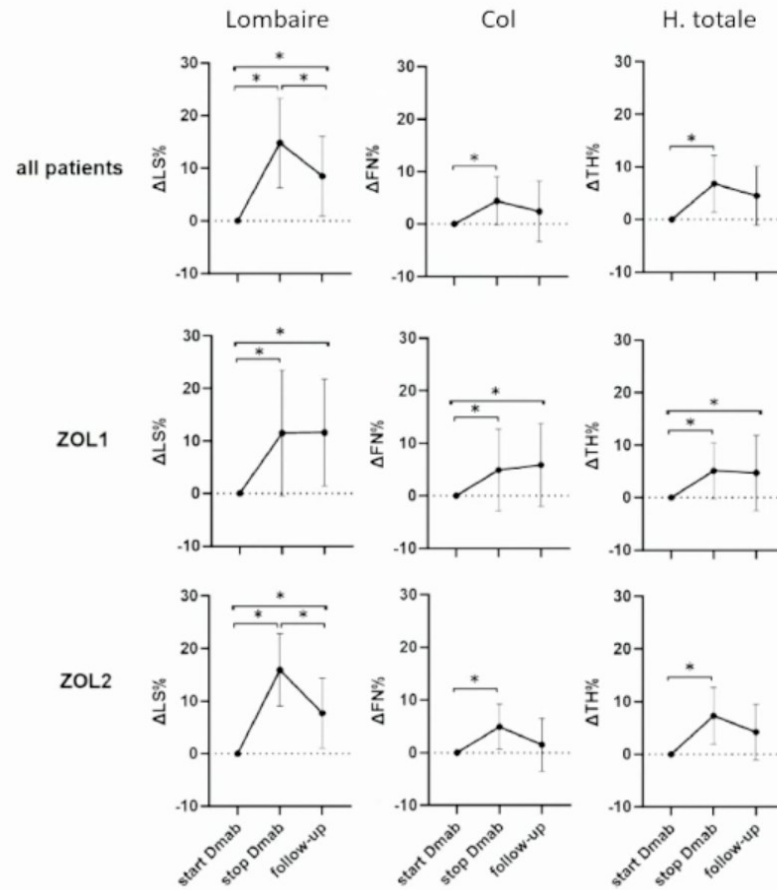
Abaloparatide sequence identity

Differential effects on PTHR 1 signalling

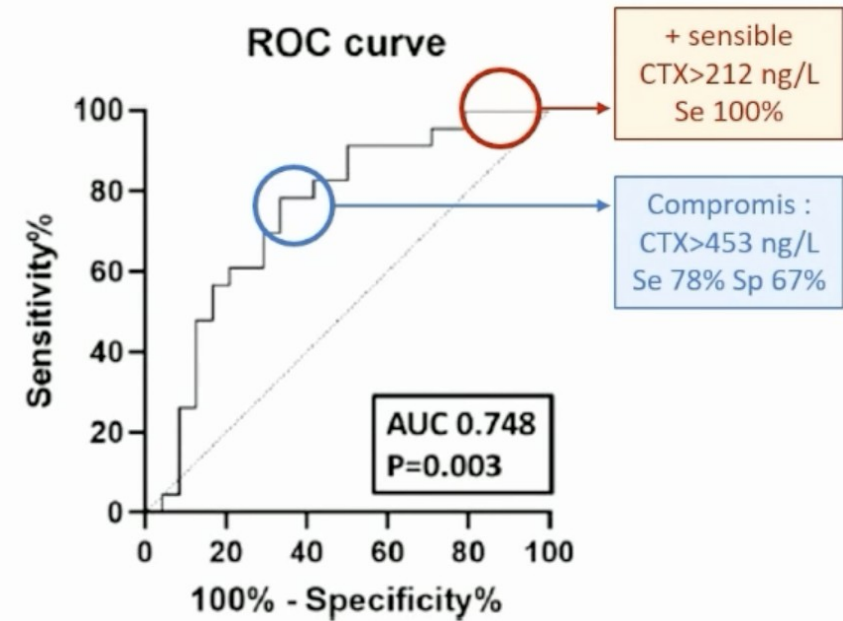


Résultats

A



B

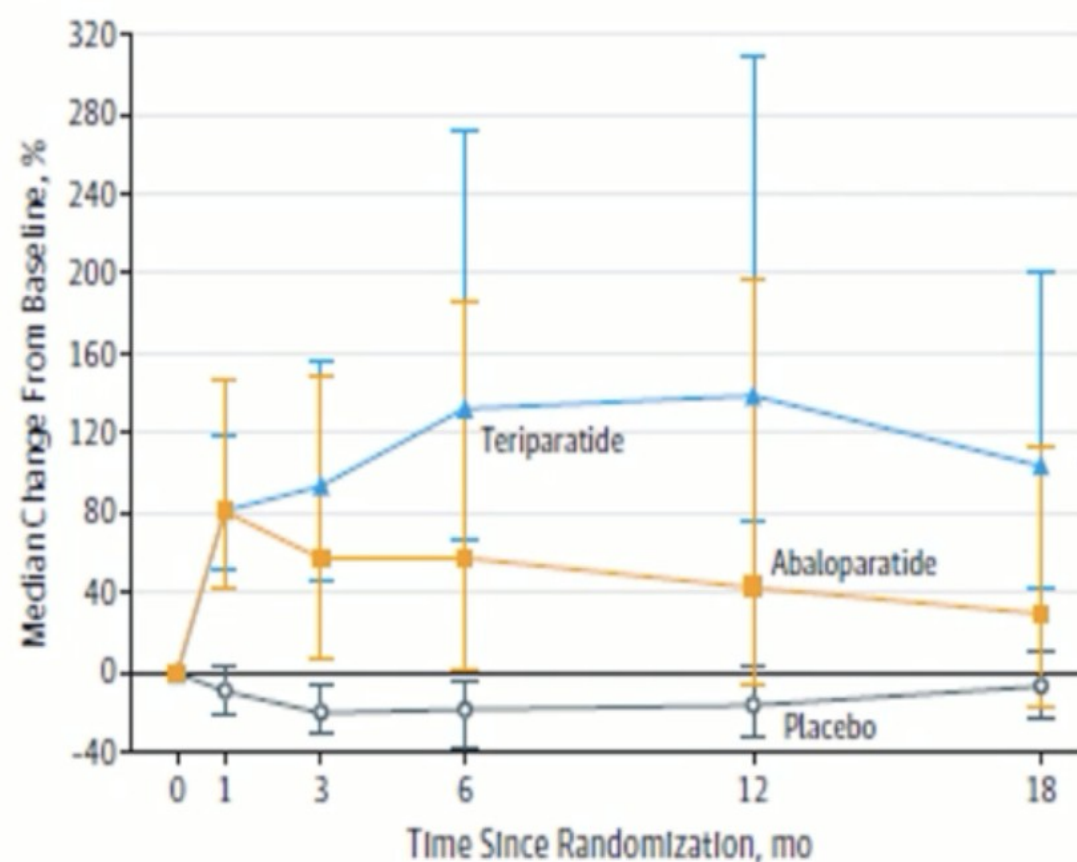


CTX à M6 pour discriminer les patients avec DMO stable ou perte post-Dmab

ACTIVE Trial

Changes from baseline in BTM with abaloparatide vs placebo and teriparatide

s-PINP



No. of participants evaluated

Abaloparatide	189	187	187	189	189	189
Placebo	184	183	181	184	184	184
Teriparatide	227	227	227	227	227	227

CONCLUSION

- Physiopath OPPM complexe
- Rôle central de la carence estrogénique
 - Nombreuses conséquences
 - La découverte du système RANK-RANKL-OPG à la fin des années 90 a révolutionné la physiopath de l'OPPM avec des implications thérapeutiques
- La découverte quelques années plus tard de la voie Wnt- β caténine a également été une découverte majeure avec également des implications thérapeutiques (mais pas en France à ce jour !)
- Le rôle des cellules sénescentes et les perspectives thérapeutiques que cela pourrait impliquer restent à déterminer

CELLULES SENESCENTES ET OP

- Souris OVX → Augmentation Op16 et β -galactosidase ostéocyte et augmentation SASP : MMP3, MMP13, IL6, IL8, IL1 α , IL1 β
- Ajout E2 → diminution sénescences ostéocytaires, diminution SASP et annihilation perte osseuse induite par OVX
- CSM après OVX → altération ostéogénèse (diminution marqueurs ostéogéniques ALP, RUNX2, ostéocalcine)
- D'autres travaux chez la souris montrent que le déficit en E n'altère pas les biomarqueurs de sénescence ou le niveau de SASP dans le tissu osseux
- Tt moelle osseuse dans des conditions de sénescence ostéocytaire
- → augmentation survie des progéniteurs ostéoclastiques dans des modèles murins
- Souris âgées recevant des senolytiques ou JAKI → amélioration micro-architecture osseuse / souris sauvages

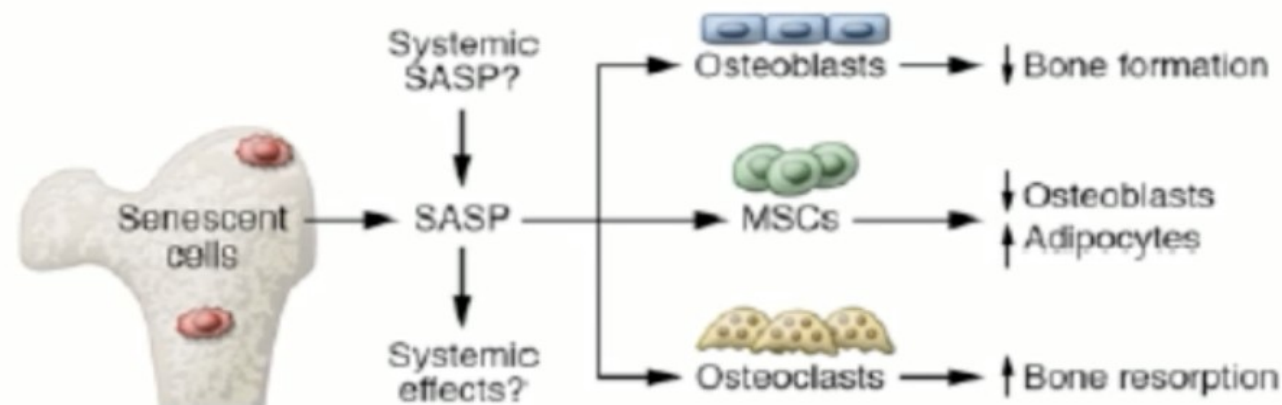


Figure 3. Working model of our current understanding of the contribution of cellular senescence to skeletal aging. Senescent cells accumulate in the bone microenvironment with aging and secrete a proinflammatory SASP. The contribution of the SASP from non-skeletal sites as well as the possible systemic effects of the SASP from the bone microenvironment in modulating non-skeletal aging remains unclear. The increased proinflammatory SASP in the bone microenvironment acts on osteoblasts to impair bone formation, on osteoclasts to increase bone resorption, and on MSCs to skew their lineage commitment toward adipocytes and away from osteoblasts, consistent with skeletal aging across species.

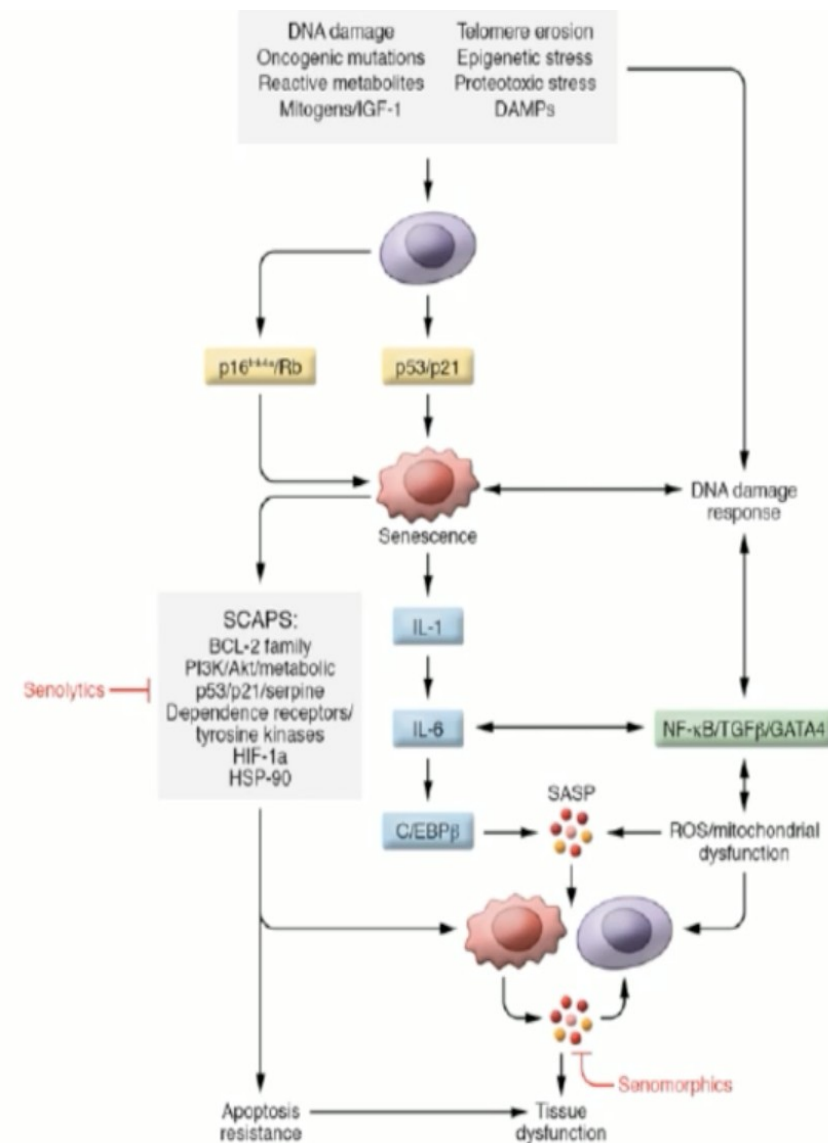


Figure 2. Working model of the senescence pathway based on a large number of in vitro and animal studies. The top box lists cellular stressors that trigger activation of key senescence inducers (p16^{INK4a}/Rb and p21^{Cip1}/p53). This leads to activation of senescence mediators, which, in turn, promote the secretion of the proinflammatory SASP, resulting in tissue dysfunction. Senescent cells also activate senescent cell antiapoptotic pathways (SCAPs) that are the target of “senolytic” drugs. By contrast, “senomorphic” drugs do not kill senescent cells but rather inhibit the production and/or secretion of the SASP.

SENESCENCE OSTEOCYTAIRE

- Augmentation p16 et p21 ARNm ostéocytes de souris de 24 mois vs 6 mois
- Ostéocytes souris âgées → phénotype cellules sénescents (altération ADN)
- Rôle de la dysfonction mitochondriales (mitophagie) : accumulation de mitochondries dysfonctionnelles → augmentation ROS et sénescence
- Rôle du déficit en œstrogènes dans la sénescence ? (données contradictoires)
- Environ 10% ostéocytes entrent en sénescence
- Sénescence prématurée ostéocyte par irradiation → augmentation SASP
TNF α , IL6 et IL1 → augmentation différentielle OC

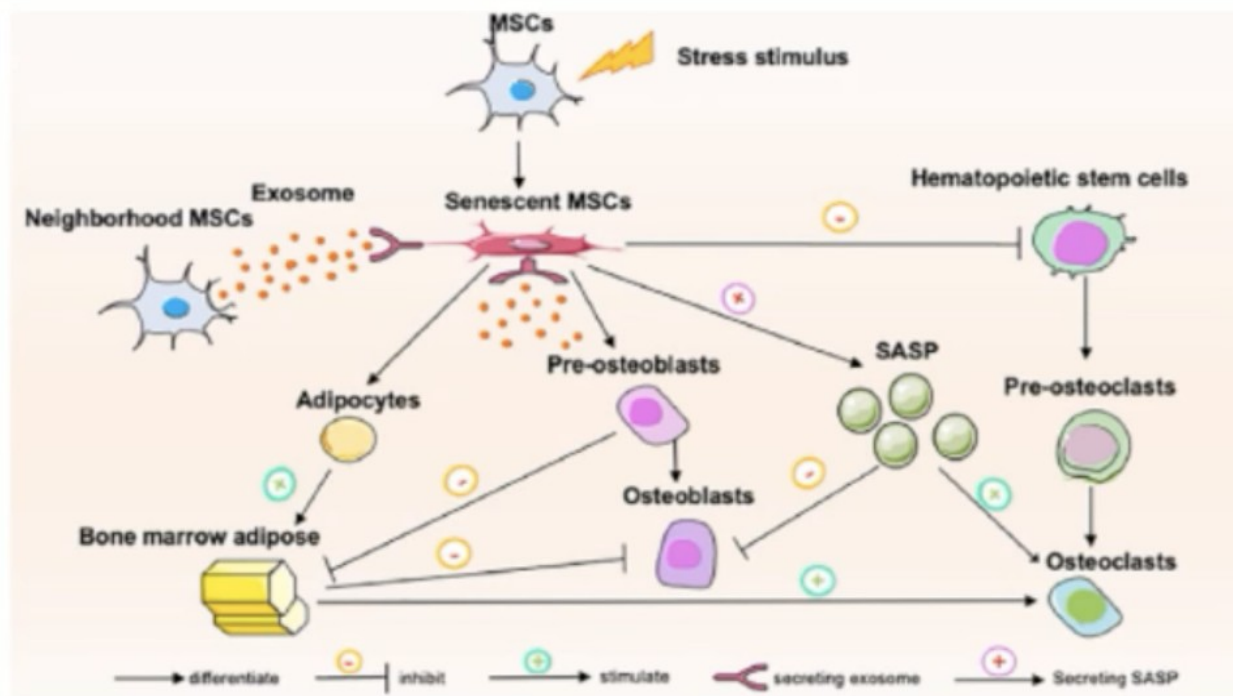


FIGURE 2 Senescence in bone marrow mesenchymal stem cells. Cellular senescence in MSCs during bone remodelling. MSCs become senescent in response to stress stimulus. Osteoadipogenic transdifferentiation in senescent MSCs has been found to increase BMAT content. BMAT exerts detrimental effects on osteoblastogenesis and positively regulates osteoclastogenesis. In addition, senescent MSCs have been reported to suppress osteoblastogenesis and stimulate osteoclastogenesis by secreting SASP. Senescent MSCs are unable to maintain haematopoietic stem cells in bone marrow. Another mechanism of senescent MSCs in osteoporosis is the negative impact of derived exosomes on healthy neighbouring cells. BMAT, bone marrow adipose tissue; MSC, mesenchymal stem cell; SASP, senescence-associated secretory phenotype.

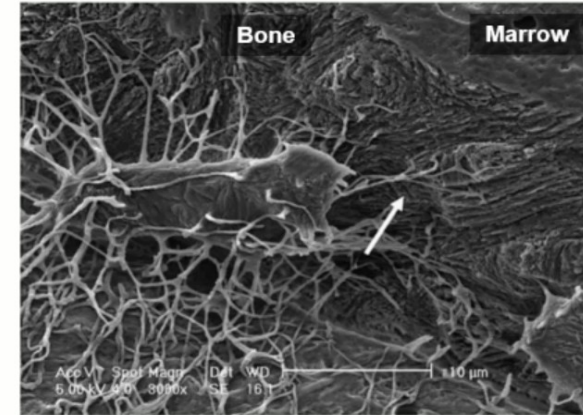
CELLULES SENESCENTES

INTRODUCTION

- Hayfick et Moorhead > 50 ans (cultures fibroblastes)
- Raccourcissement des télomères (conséquence des divisions cellulaires)
 ➡ Senescence ➡ altération ADN
- 2 voies de signalisation majeures : p53/p21 et p16INK4a/rétinoblastome (Rb)
- Sécrétion de nombreux facteurs (des centaines) : sénescence associée à un phénotype sécrétoire (SASP)
- SASP : effets protecteurs ou délétères
- Les cellules sénescents concernent la totalité des pathologies liées au vieillissement
- Les données sont essentiellement issues de modèles murins

Osteocytes Produce Multiple Factors Including Sclerostin That Regulate Osteoblasts and Osteoclasts

- Osteocytes reside within bone matrix where they detect various biochemical and biomechanical signals¹
- Osteocytes respond by secreting several factors including sclerostin that regulate osteoblasts and osteoclasts¹
- The main role of sclerostin is to inhibit osteoblasts and limit the accrual of bone mass^{1,2}
- Sclerostin levels increase with estrogen deficiency, reduced weight-bearing, and other conditions associated with lower bone mass⁴⁻⁶

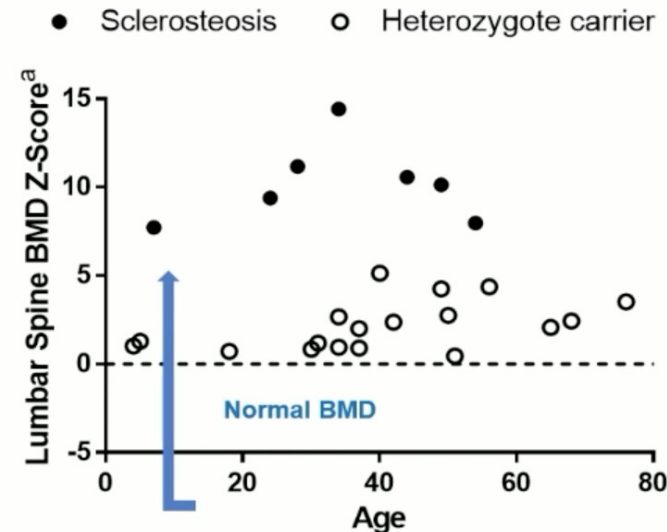


Arrow depicts osteocyte in contact with a cell on the bone surface³

1. Bonewald LF. *J Bone Miner Res.* 2011;26:229-238. 2. Brunkow ME, et al. *Am J Hum Genet.* 2001;68:577-589.
3. Bonewald LF. In: Marcus R, et al, eds. *Osteoporosis*. 4th ed. Cambridge, MA: Academic Press; 2013:Chapter 10:209-234.
4. Matsui S, et al. *Maturitas.* 2016;83:72-77. 5. Robling A, et al. *J Biol Chem.* 2008;283:5866-5875.
6. Ke HZ, et al. *Endocr Rev.* 2012;33:747-783.

Sclerosteosis Is a Rare Genetic Condition Characterized by Very High Bone Mass

- Sclerosteosis is caused by mutations in *SOST* that reduce the levels of sclerostin¹
- Sclerostin deficiency leads to increased bone formation, higher bone mass, and stronger, fracture-resistant bone¹⁻⁴
- Bone mass is also increased in individuals with one mutant and one normal *SOST* allele (heterozygote carriers)⁴



^aZ-score represents the difference in standard deviations from the average BMD of age-matched unaffected persons

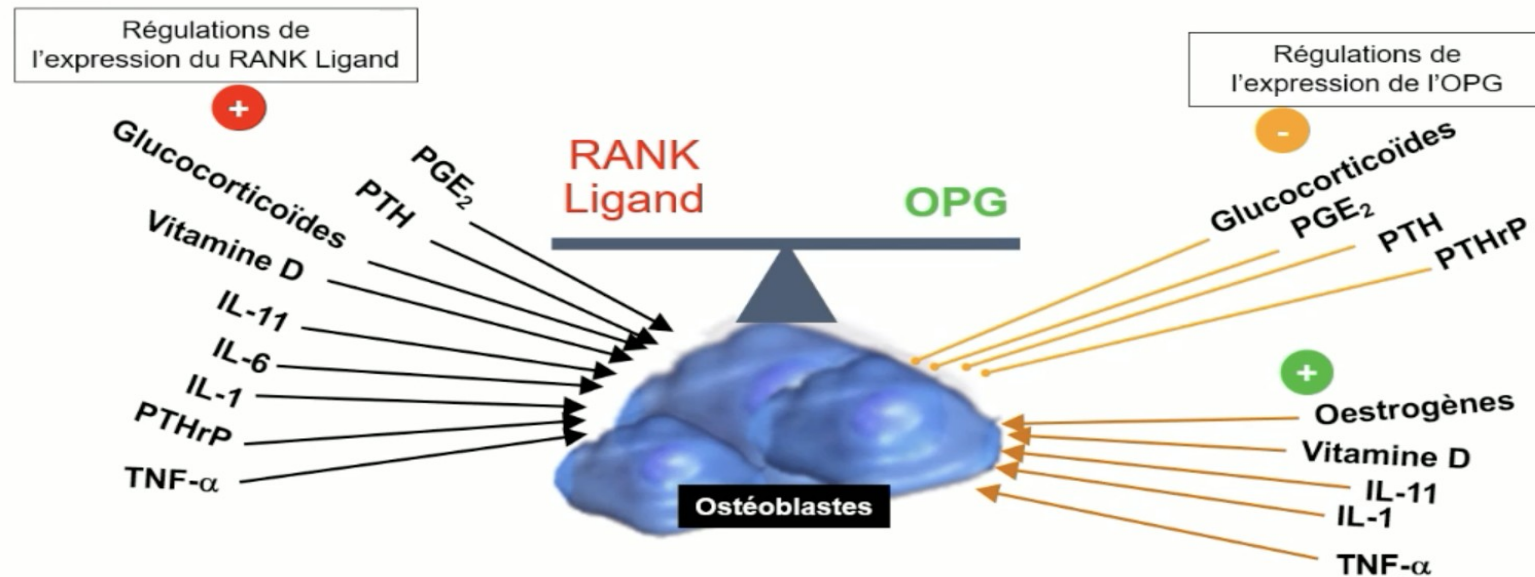
Figure adapted from Gardner 2005⁴

BMD, bone mineral density.

1. Brunkow ME, et al. *Am J Hum Genet.* 2001;68:577-589. 2. Beighton P. *J Med Genet.* 1988;25:200-203.

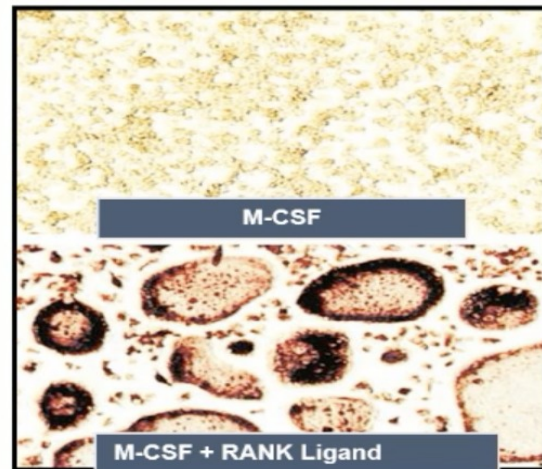
3. Li X, et al. *J Bone Miner Res.* 2008;23:860-869. 4. Gardner J, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6392-6395.

La régulation de la résorption osseuse dépend de l'équilibre RANKL/OPG, protéines sécrétées par l'ostéoblaste

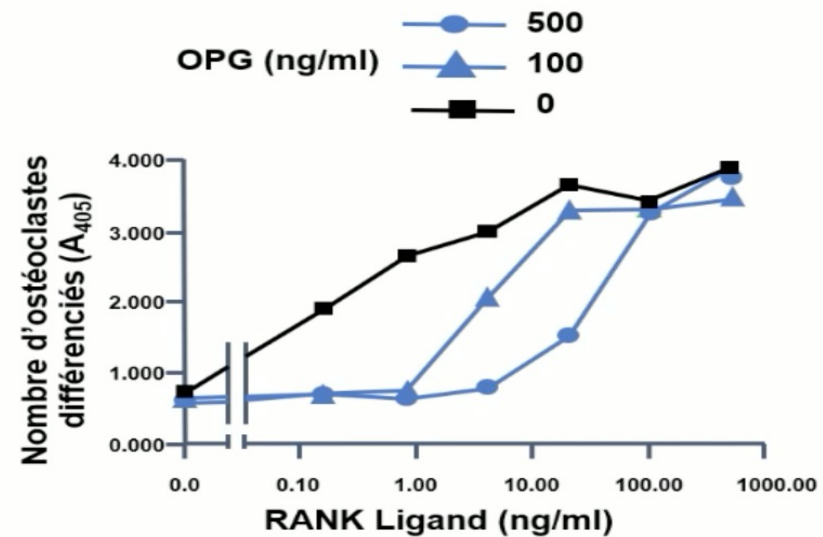


1 Hofbauer LC *et al.* JAMA 2004; 292: 490–495; 2 Lacey DL *et al.* Cell 1998; 93: 165–176;
3 Boyle WJ *et al.* Nature 2003; 423: 337–342

L'OPG inhibe l'action du RANK Ligand



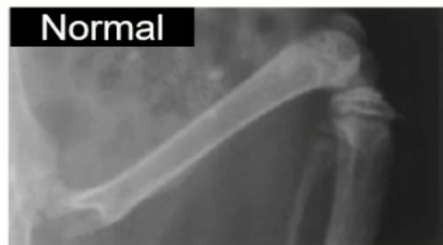
Culture de cellules de moelle osseuse marquées TRAP+



TRAP, tartrate-resistant acid phosphatase

Lacey DL et al. Cell 1998; 93: 165–176
Li X, et al. J Bone Miner Res. 2006;21(suppl 1):S304.

L'OPG est un régulateur de la densité minérale osseuse



**Pas de changement
de la DMO**



**Diminution
de la DMO**



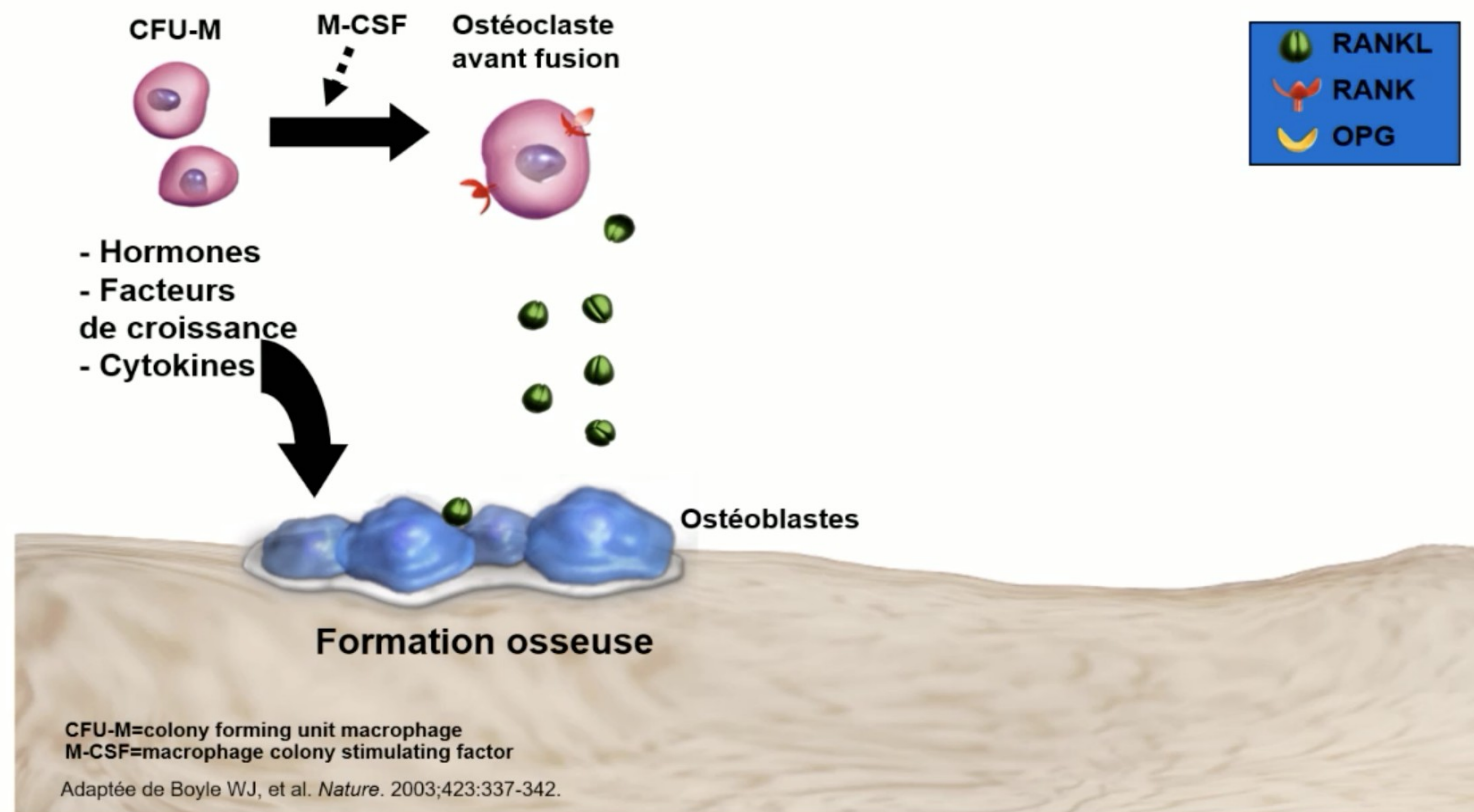
**Augmentation
de la DMO**



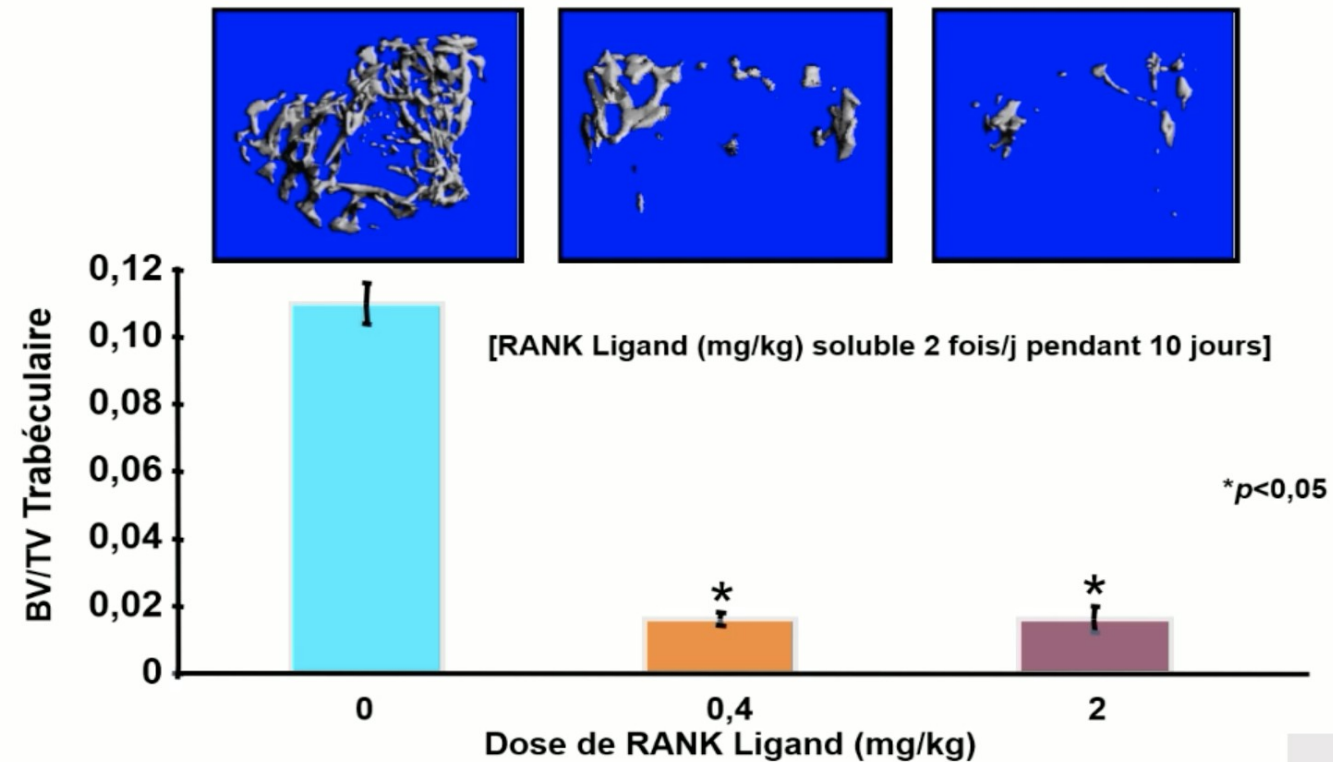
Bucay N et al. *Genes Dev* 1998 12: 1260–1268

Bolon B, et al. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 3121-3135. Reprinted with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.

L'ostéoprotégérine, OPG, est l'inhibiteur naturel endogène du RANK Ligand



L'excès de RANK Ligand entraine une raréfaction du tissu osseux



Yuan *et al.* J Bone Miner Res 2005; 20(Suppl. 1): S161–162

Souris âgées de 10 semaines

L'absence du RANK Ligand augmente la densité osseuse

Phénotype
normal



Absence de
RANK Ligand¹



DMO accrue

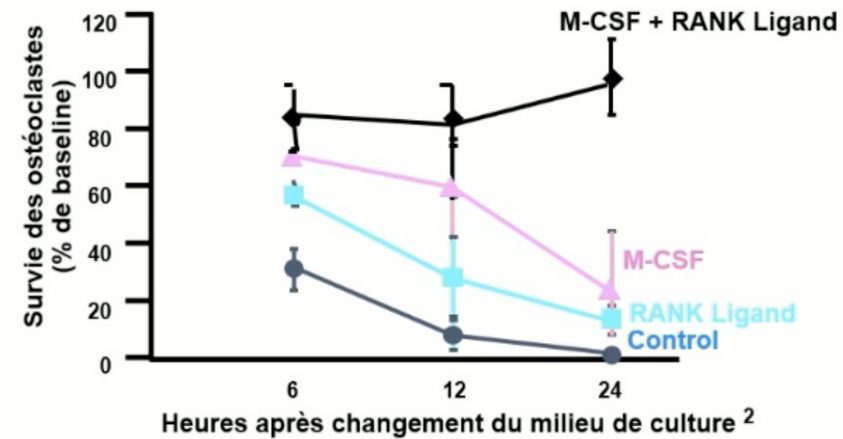
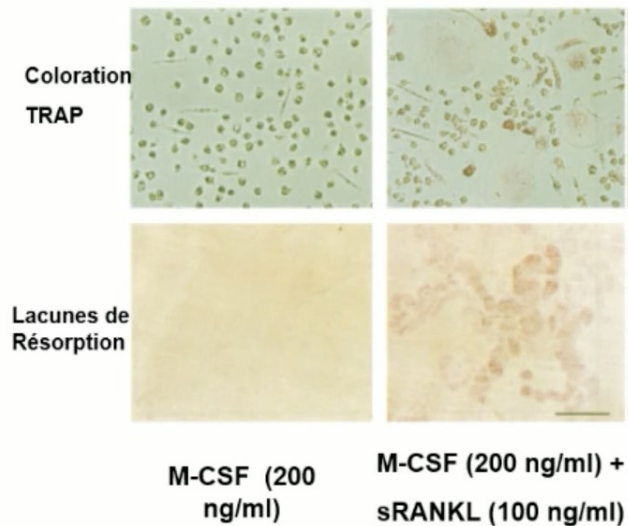
¹ Kong YY et al. Nature 1999; 397: 315–323;

Le RANK Ligand sécrété par l'ostéoblaste est essentiel à la différenciation, fonction et survie des ostéoclastes

différenciation et fonction des ostéoclastes

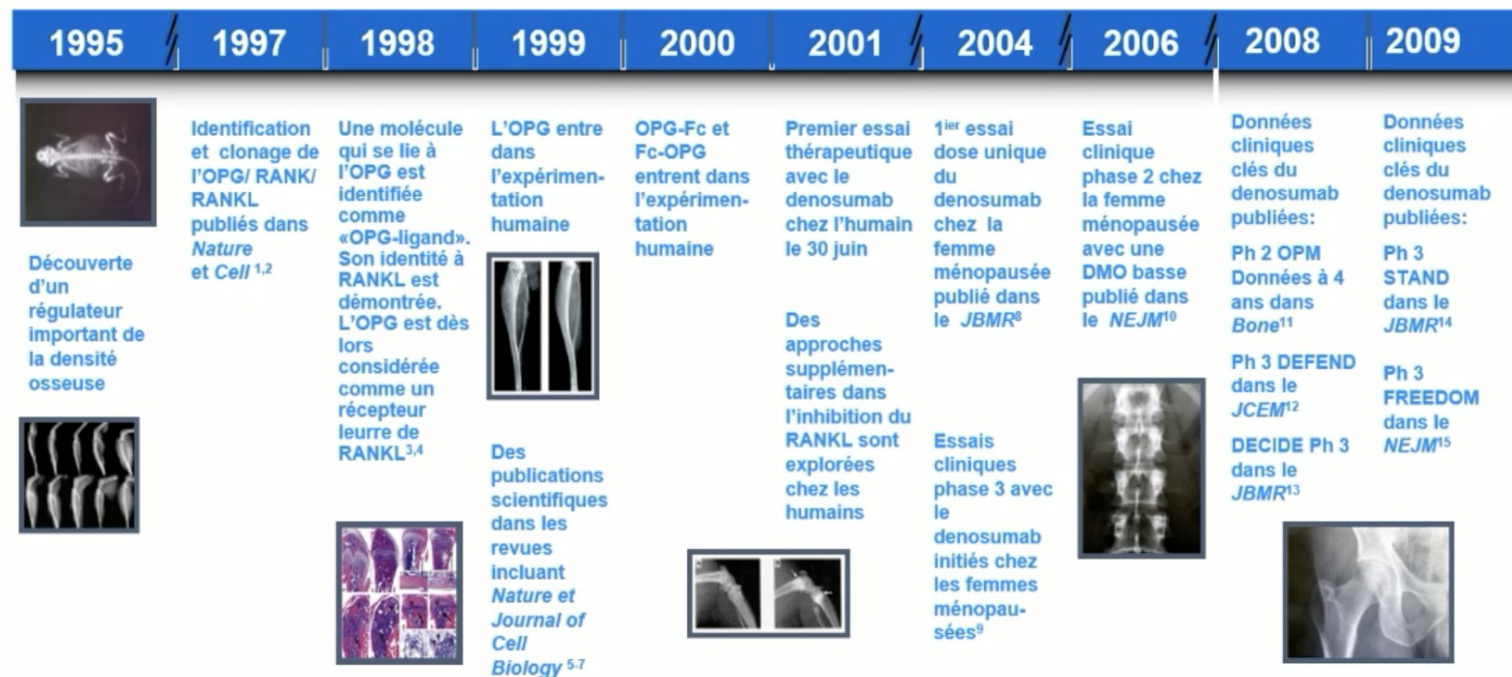
survie des ostéoclastes

Culture de cellules sanguines humaines ¹



¹ Suda et al, Endocrine Reviews 1999;20(3): 345–357; ² D'après Lacey DL et al. Am J Path 2000; 157: 435–448

Histoire de la découverte du système OPG/RANK/RANKL et développement du denosumab



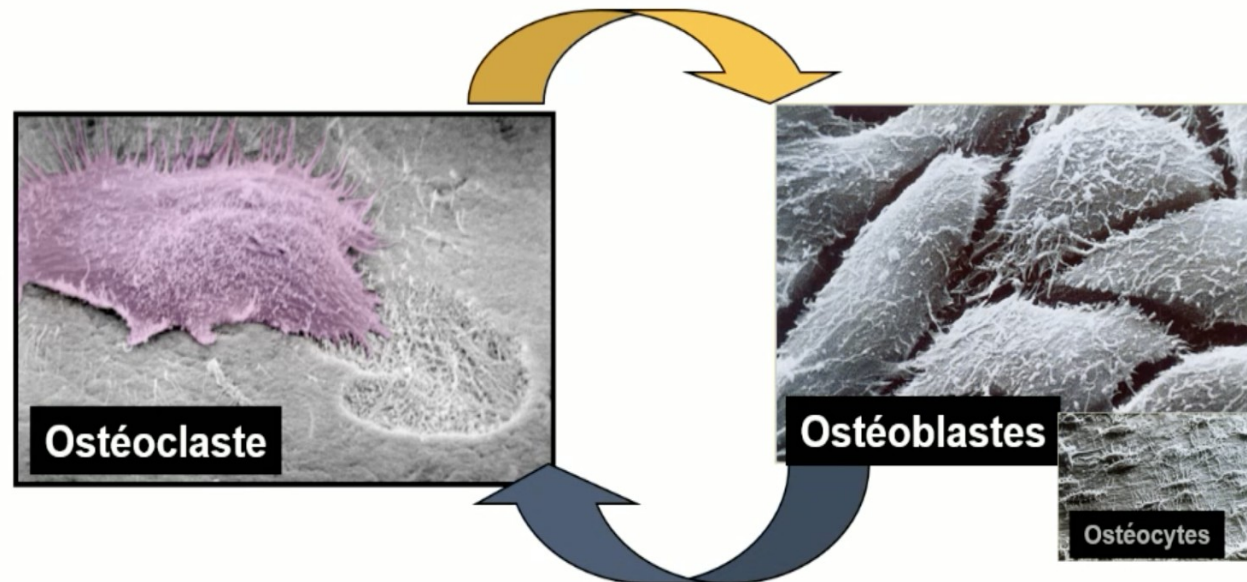
1. Anderson DM, et al. *Nature*. 1997;390:175-179.
2. Simonet WS, et al. *Cell*. 1997;89:309-319.
3. Lacey DL, et al. *Cell*. 1998;93:165-176.
4. Yasuda H, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:3597-3602.
5. Kong Y, et al. *Nature*. 1999;397:315-323.
6. Kong Y, et al. *Nature*. 1999;402:304-309.
7. Burgess TL, et al. *J Cell Biol*. 1999;145:527-538.

8. Bekker PJ, et al. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1059-1066.
9. Available at: www.clinicaltrials.gov. Accessed June 16, 2008.
10. McClung MR, et al. *N Engl J Med*. 2006;354:821-831.
11. Miller PD, et al. *Bone*. 2008;43:222-229.
12. Bone HG, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2149-2157.
13. Brown JP, et al. *J Bone Miner Res*. 2009;24:153-161.
14. Kendler DL, et al. [Published online ahead of print July 13, 2009]. *J Bone Miner Res*. doi:10.1359/JBMR.090716.
15. Cummings SR, et al. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65.

RANKL = RANK ligand
 OPG = ostéoprotégérine
 OPL = OPG Ligand (OPG-binding molecule)

Cellules osseuses et remodelage osseux

Remodelage osseux: Couplage Résorption – Formation osseuse



RANK ligand: Différentiation, fonction et survie des ostéoclastes

Communication ostéoblaste-ostéoclaste:

Système OPG/RANK/RANK Ligand

Baron R. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 5th ed. 2003:1-8. Brighurst FR, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. 2005:2238-2249.

Lindsay R, et al. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. 2nd ed. 1999:305-314.

OPPM-E-FRACTURES

TABLE 3. HORMONAL PREDICTORS OF HIP AND VERTEBRAL FRACTURE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN, ACCORDING TO MULTIVARIABLE MODELS.*

VARIABLE†	MULTIVARIABLE- ADJUSTED	ALSO ADJUSTED FOR BONE DENSITY
	relative risk (95% CI)	
Hip fracture		
Serum estradiol <5 pg/ml	2.4 (1.3–4.5)	1.9 (1.0–3.6)
Serum sex hormone–binding globulin (each increase of 1µg/dl)	1.3 (0.9–2.0)	1.3 (0.9–1.8)
Serum 1,25(OH) ₂ vitamin D ≤23 pg/ml	2.2 (1.0–4.8)	2.2 (0.9–5.0)
Calcaneal bone density (each decrease of 1 SD)	—	1.6 (1.0–2.6)
Vertebral fracture		
Serum estradiol <5 pg/ml	2.7 (1.5–4.7)	2.3 (1.3–4.2)
Serum sex hormone–binding globu- lin (each increase of 1 µg/dl)	1.6 (1.2–2.3)	1.5 (1.1–2.1)
Serum estrone ≥15 pg/ml	2.0 (1.0–4.2)	2.3 (1.1–4.8)
Calcaneal bone density (each decrease of 1 SD)	—	2.3 (1.5–3.3)

*All results have been adjusted for age, weight, and the other variables shown in the table. The standard deviation of calcaneal bone density is 0.098 g per square centimeter. CI denotes confidence interval.

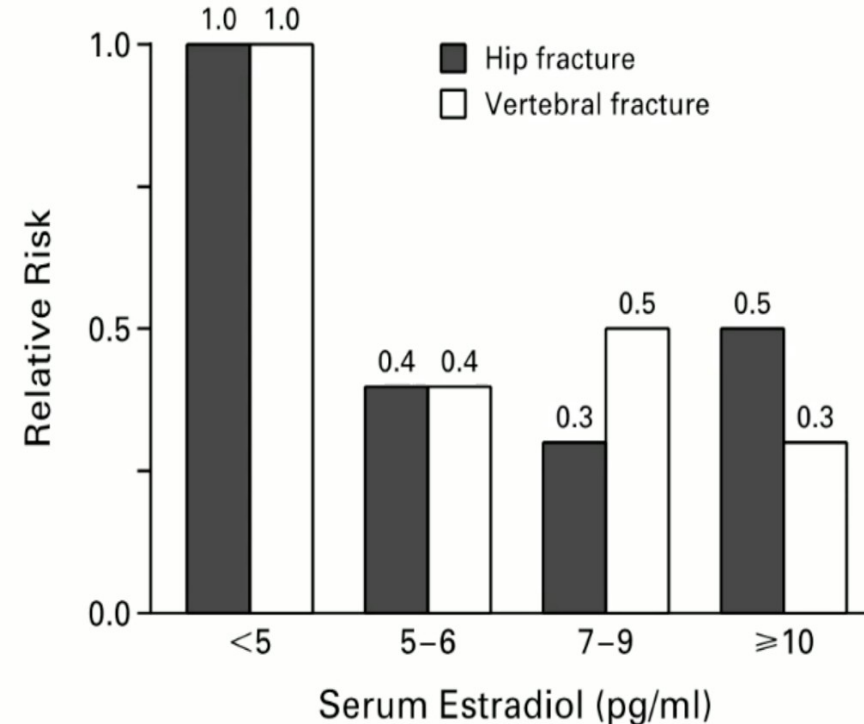


Figure 1. Serum Estradiol Concentration at Base Line and Age-Adjusted Risk of Subsequent Hip or Vertebral Fracture in Postmenopausal Women.

PERTE OSSEUSE PM (2)

- Résorption endostéale → augmentation diamètre externe (radius & CF) $\approx 0,4\%$ / an
- Ceci n'est pas suffisant pour compenser la perte osseuse → résistance osseuse diminue $\approx 0,7\%$ /an
- Parallèlement augmentation MRO notamment ceux explorant la résorption osseuse (+ 90%) et à un moindre degré ceux explorant la formation (+ 45%)
- Cette augmentation débute ≈ 2 ans avant la M avec un pic 1,5 an après la M
- Ces modifications sont parallèles aux modifications hormonales

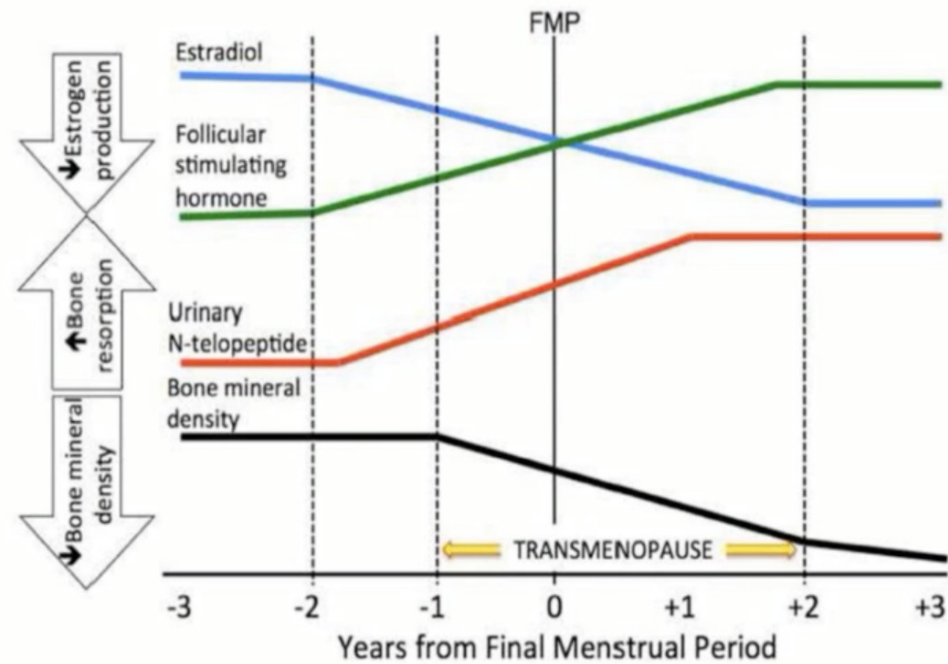
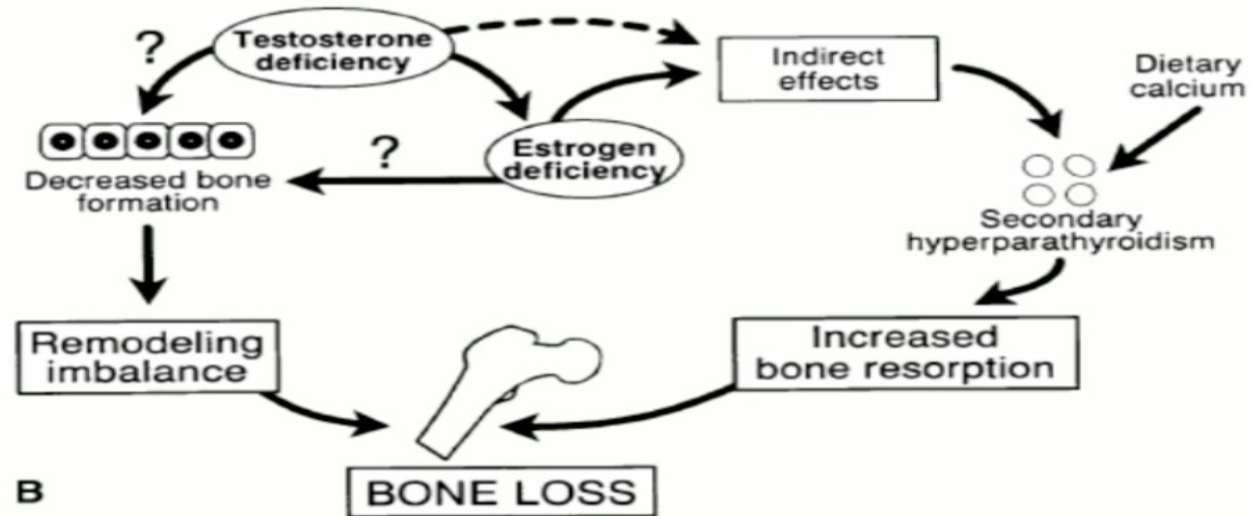
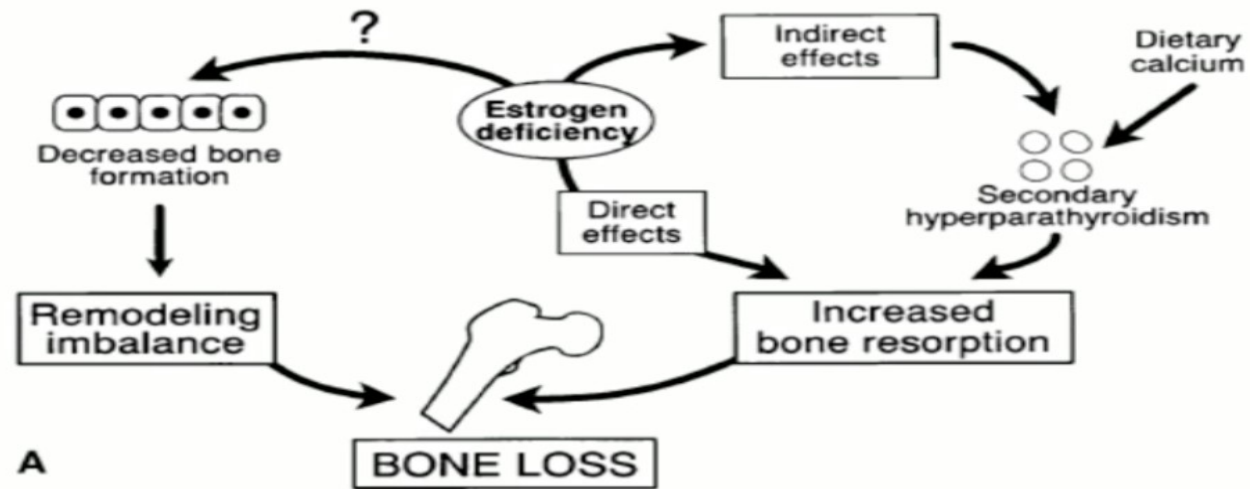


Figure 1:

Schematic depiction of the trajectories of sex steroid hormones (estradiol (blue) and follicular stimulating hormone (green)), bone resorption marker urinary N-telopeptide (U-NTX) (red), and bone mineral density (black) over the menopause transition. Rapid bone loss occurs during transmenopause, a period that lasts from 1 year before to 2 years after the final menstrual period (FMP). Changes in hormone levels and in U-NTX start about 1 year before the transmenopause. *Courtesy of A. Shieh, MD, Los Angeles, CA.*

PERTE OSSEUSE PM (1)

- Perte osseuse rapide PM dans les 3 ans suivant la ménopause $\approx 2,5\%$ par an au RL et $1,8\%/an$ au CF
- Perte osseuse débute au moins un an avant la ménopause
- Cette perte osseuse est directement liée aux variations des taux d'E & FSH (effet en miroir / perte osseuse)
- Chaque doublement taux FSH implique $0,3\%$ perte osseuse/an (RL et CF)



- Ostéoporose de type I (PM) versus type II (sénile)
- Type I : carence oestrogénique, perte osseuse rapide durant les 5-10 ans après la ménopause
 - E augmentation sensibilité à la PTH
- Ostéoporose de type II : insuffisance ou carence en vitamine D et HPT secondaire plus ou moins rôle IGF1 et TGF- β → dysfonction ostéoblastique
 - en réalité la carence en E joue un rôle important même très à distance de la ménopause
- Les MRO expliquent une part importante de la variabilité de la DMO même très à distance de la ménopause

Résumé: bénéfices 2^{es} potentiels des traitements de l'OP

- SERMS (Raloxifène) en prévention de la perte osseuse
 - Bénéfices 2^{es} attendus si risque élevé de cancer sein invasif
- BPs, surtout Zoledronate, en prévention et/ou traitement de l'ostéoporose
 - Bénéfices possibles sur mortalité, infections, CVE, cancer...
- Denosumab, en traitement de l'ostéoporose
 - Amélioration des fcts musculaires (sarcopénie), amélioration de la glycémie (pré-diabétiques)

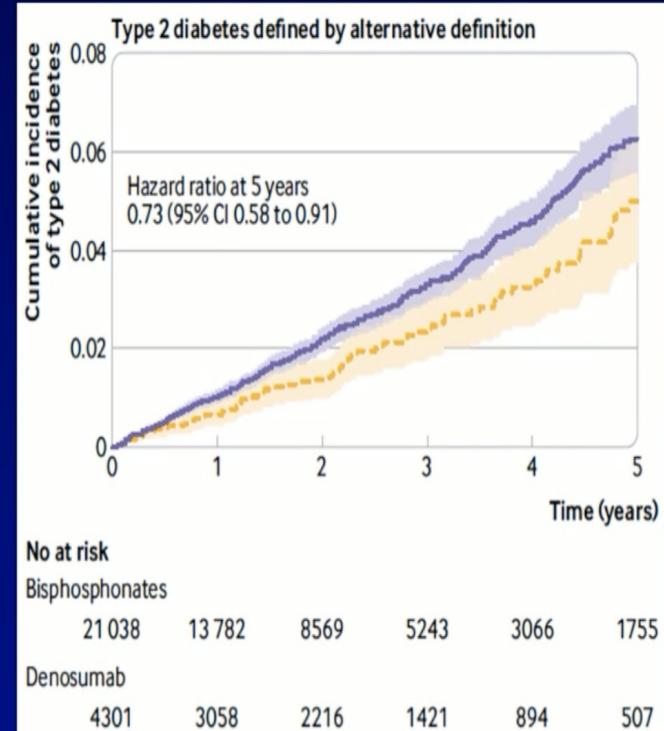
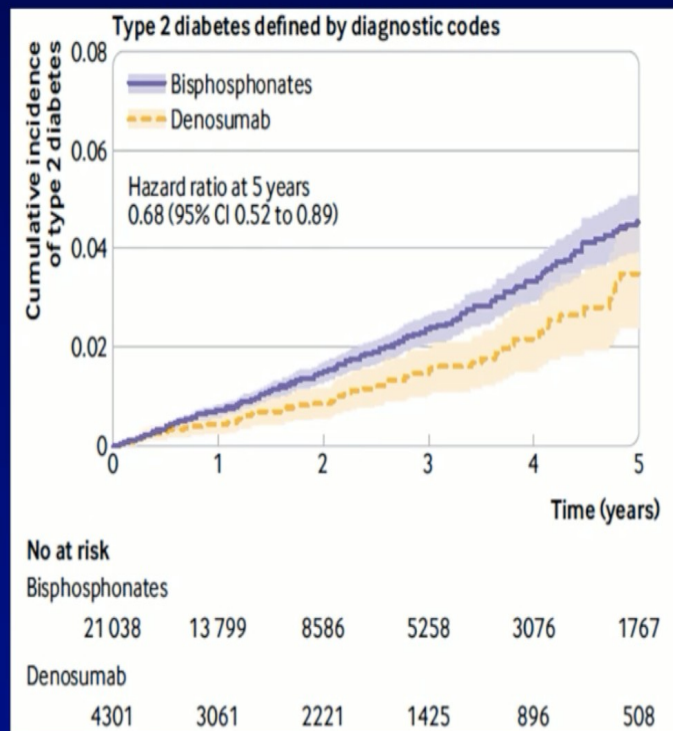
Table 3 | Subgroup analyses stratified by risk factors for type 2 diabetes

Subgroup analyses	No of patients	No of events	Person years	Incidence/1000 person years (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	P for interaction
Stratified by prediabetes*						0.05
Prediabetes:						
Oral bisphosphonate	4750	198	8951	22.1 (19.1 to 25.4)	Reference	
Denosumab	868	24	2028	11.8 (7.6 to 17.6)	0.54 (0.35 to 0.82)	
No prediabetes:						
Oral bisphosphonate	16 288	149	32 949	4.5 (3.8 to 5.3)	Reference	
Denosumab	3433	36	8589	4.2 (2.9 to 5.8)	0.92 (0.65 to 1.32)	
Stratified by obesity†						0.70
Obesity:						
Oral bisphosphonate	2224	116	4692	24.7 (20.4 to 29.7)	Reference	
Denosumab	450	19	1172	16.2 (9.8 to 25.3)	0.65 (0.40 to 1.06)	
No obesity:						
Oral bisphosphonate	17 548	218	34 990	6.2 (5.4 to 7.1)	Reference	
Denosumab	3604	41	8974	4.6 (3.3 to 6.2)	0.73 (0.53 to 1.01)	

CI=confidence interval.

*Prediabetes defined by baseline impaired fasting blood glucose (5.6-6.9 mmol/L), or impaired glucose tolerance (7.8-11.0 mmol/L), or HbA_{1c} of 5.7-6.4%, or a combination of these factors.

†Obesity defined by body mass index ≥ 30.0 . Patients with missing baseline body mass index were excluded from analysis.



RESEARCH

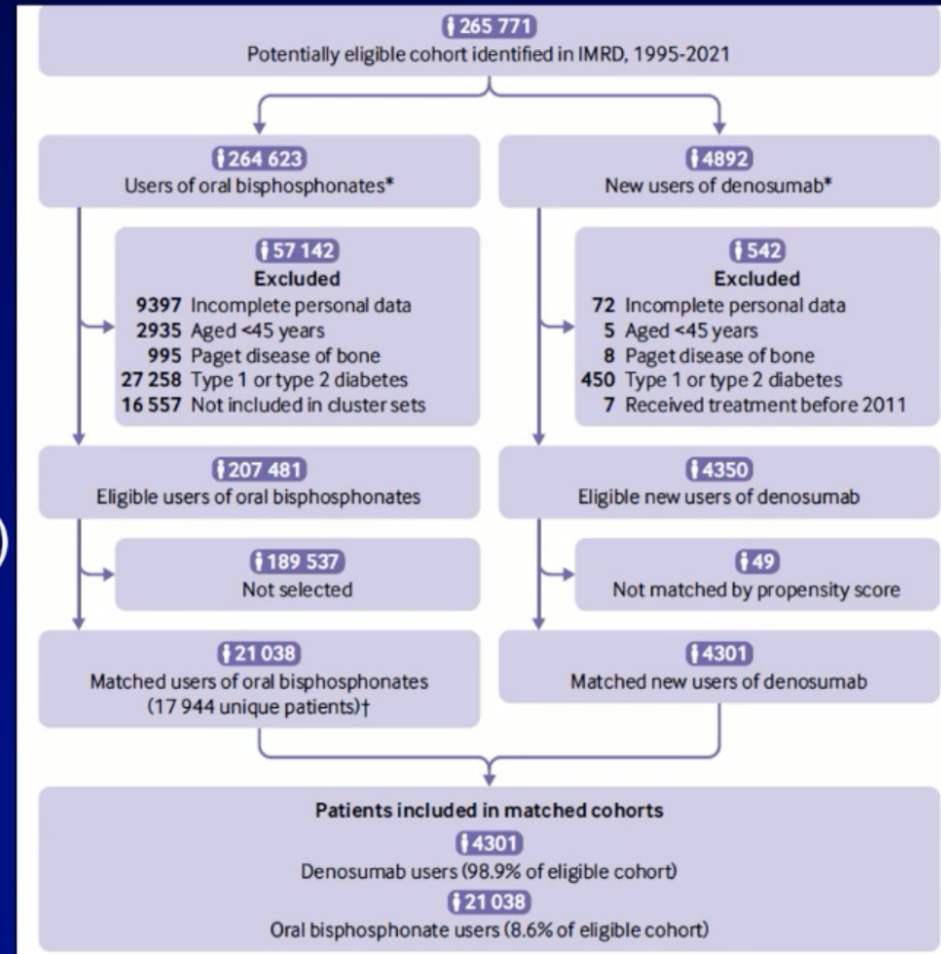
Denosumab and incidence of type 2 diabetes among adults with osteoporosis: population based cohort study

Houchen Lyu,^{1,2,3} Sizheng Steven Zhao,⁴ Licheng Zhang,^{1,3} Jie Wei,^{5,6} Xiaoxiao Li,² Hui Li,² Yi Liu,⁷ Pengbin Yin,^{1,3} Vibeke Norvang,⁸ Kazuki Yoshida,⁹ Sara K Tedeschi,⁹ Chao Zeng,^{2,10,11} Guanghai Lei,^{2,10,11} Peifu Tang,^{1,3} Daniel H Solomon^{9,12}

Source: IMRD primary care database (UK)
18 mio pts from > 800 GP

Methods: Propensity score matching
Modified new user design

1ry outcome: Incident Type 2 diabetes



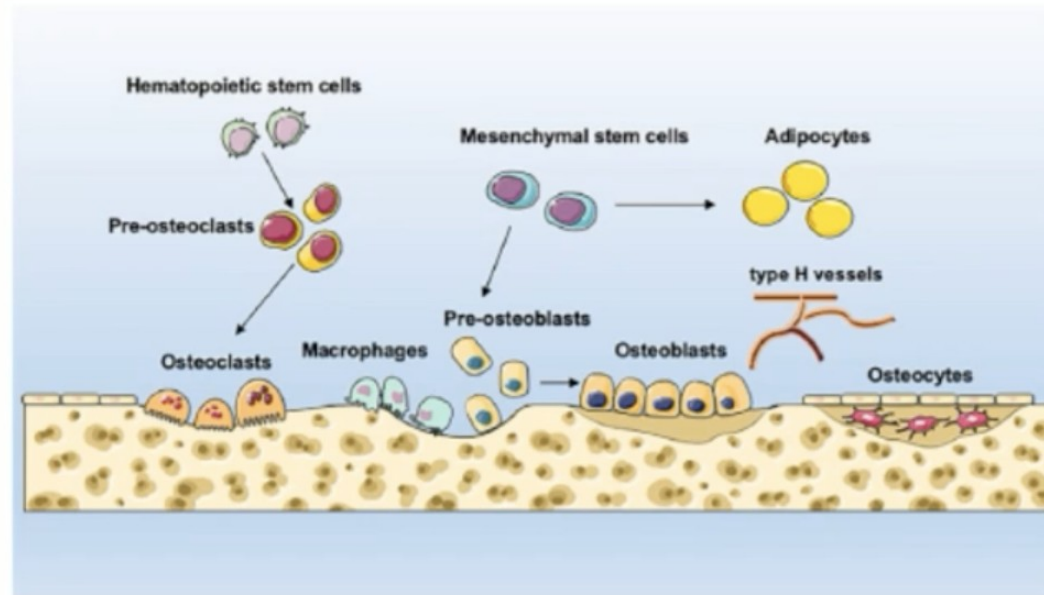


FIGURE 1 Overview of bone marrow environment. Bone is a metabolically active tissue involved in physiological processes of locomotion, support and protection of soft tissues, calcium and phosphate storage, and harbouring of bone marrow. Bone is constituted by various types of cells undergoing continuous remodelling. The maintenance of bone metabolism includes bone formation by osteoblasts and resorption by osteoclasts. Osteoclasts are terminally differentiated multinucleated cells that are derived from mononuclear cells (macrophages) of the haematopoietic stem cell lineage. Mesenchymal stem cells are progenitors of osteoblasts and adipocytes. Type H vessel formation couples osteogenesis with angiogenesis in the bone marrow and promotes bone formation. Osteocytes are terminally differentiated osteoblasts embedded in bone matrix cells.

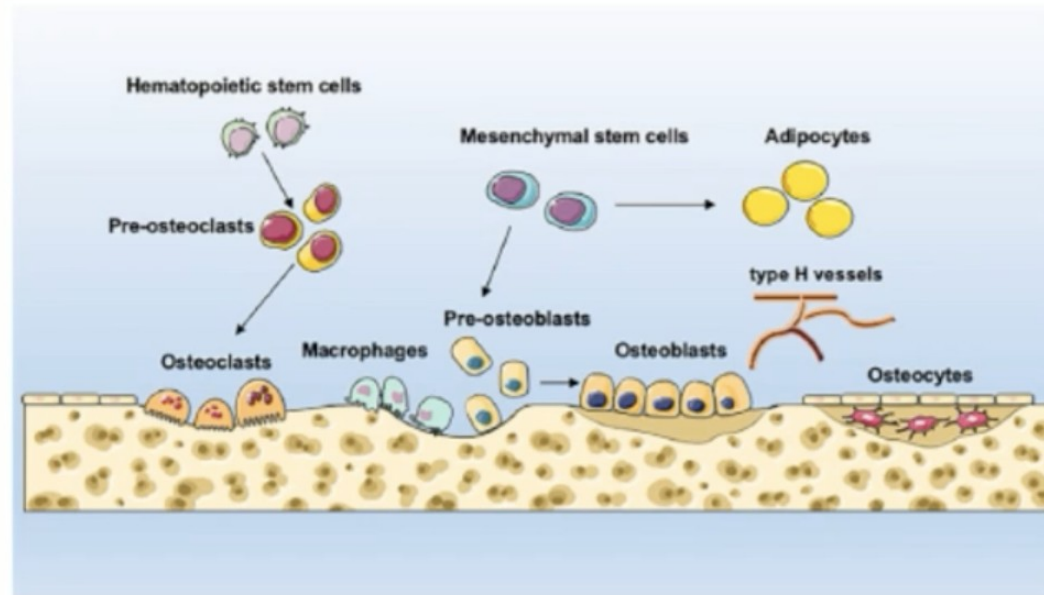
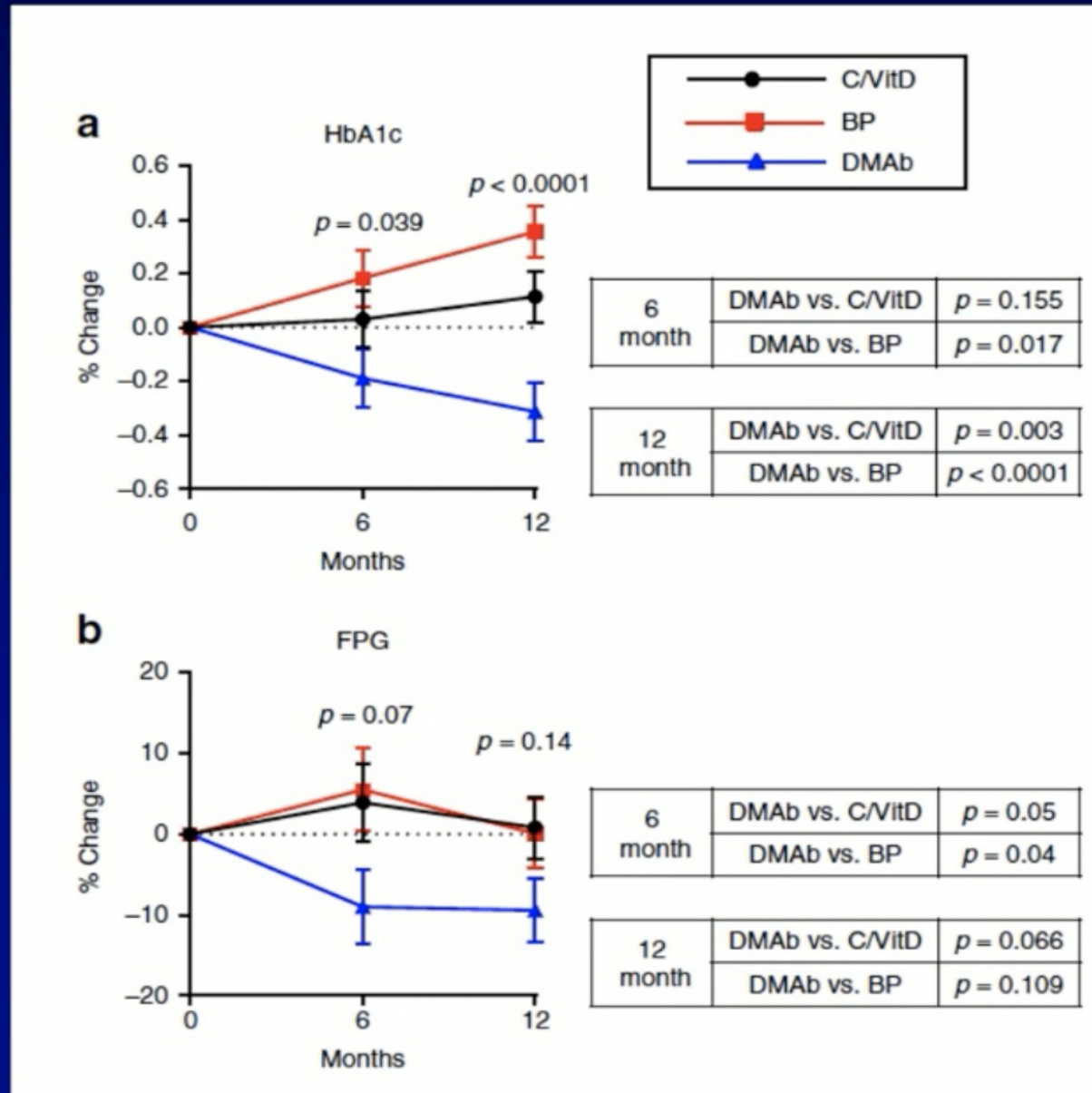


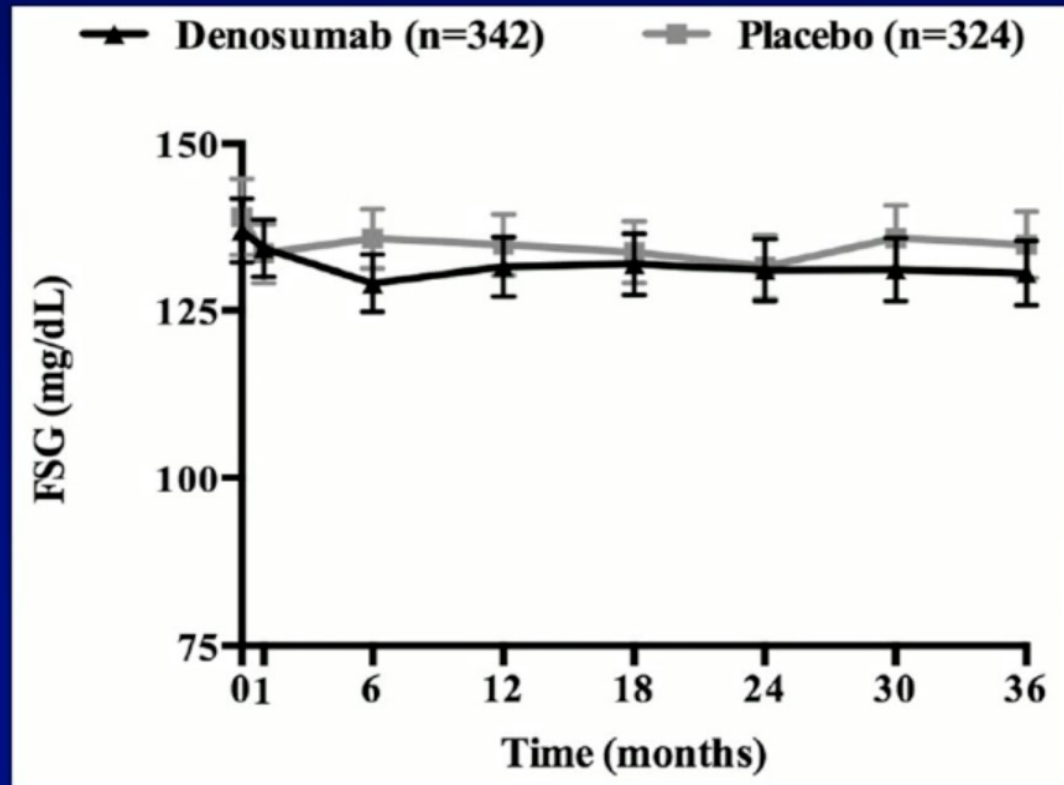
FIGURE 1 Overview of bone marrow environment. Bone is a metabolically active tissue involved in physiological processes of locomotion, support and protection of soft tissues, calcium and phosphate storage, and harbouring of bone marrow. Bone is constituted by various types of cells undergoing continuous remodelling. The maintenance of bone metabolism includes bone formation by osteoblasts and resorption by osteoclasts. Osteoclasts are terminally differentiated multinucleated cells that are derived from mononuclear cells (macrophages) of the haematopoietic stem cell lineage. Mesenchymal stem cells are progenitors of osteoblasts and adipocytes. Type H vessel formation couples osteogenesis with angiogenesis in the bone marrow and promotes bone formation. Osteocytes are terminally differentiated osteoblasts embedded in bone matrix cells.

Denosumab improves glycemia in diabetes

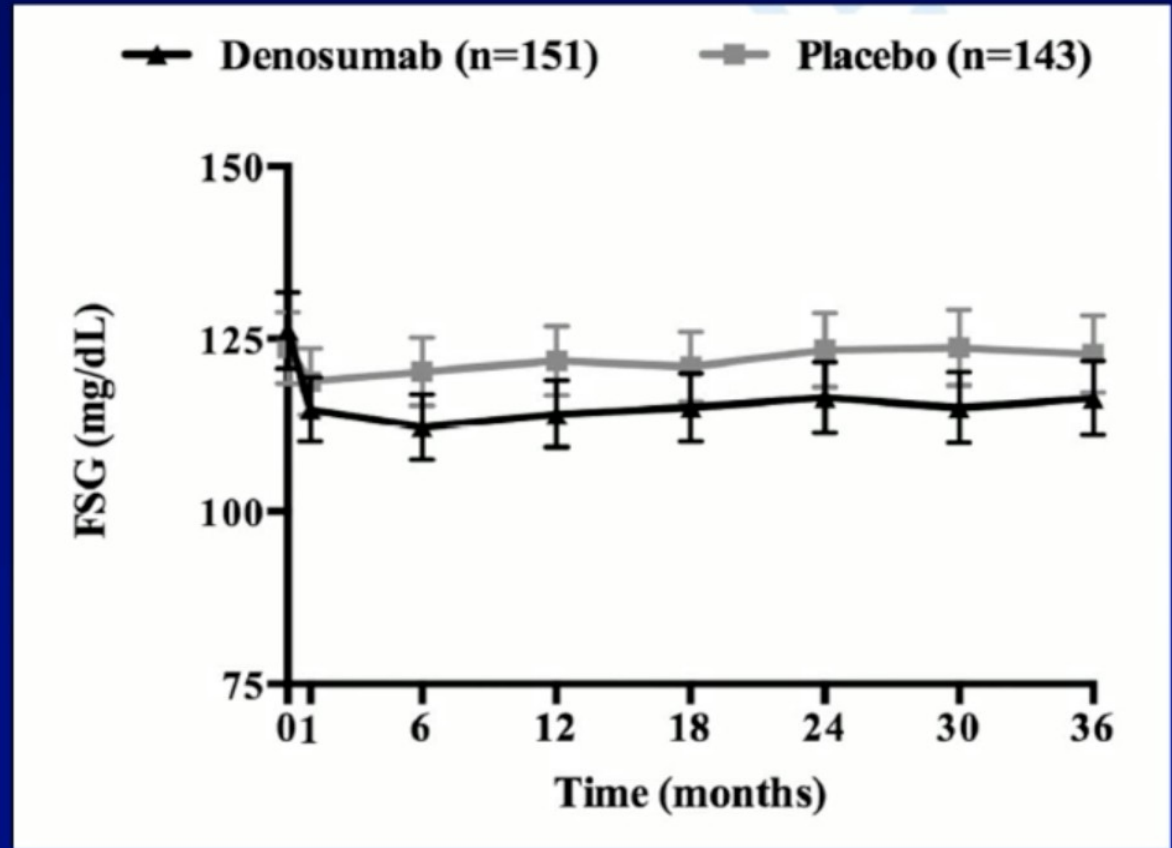


Denosumab improves glycemia in diabetes (FREEDOM subset)

Fasting serum glucose in diabetics

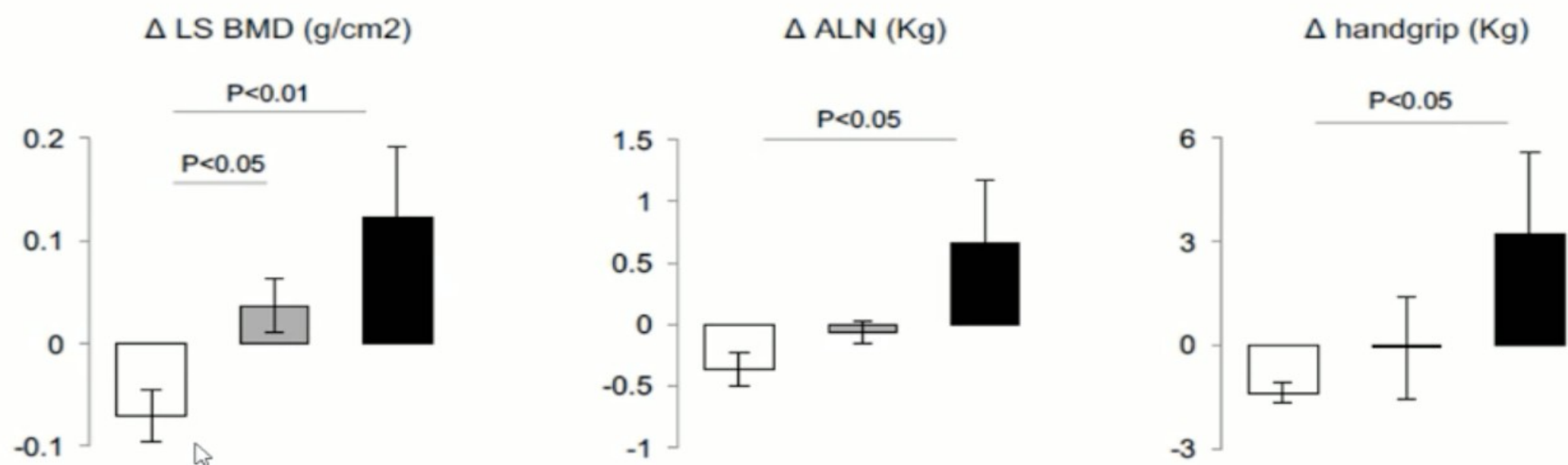


Fasting serum glucose in diabetics not on ADO



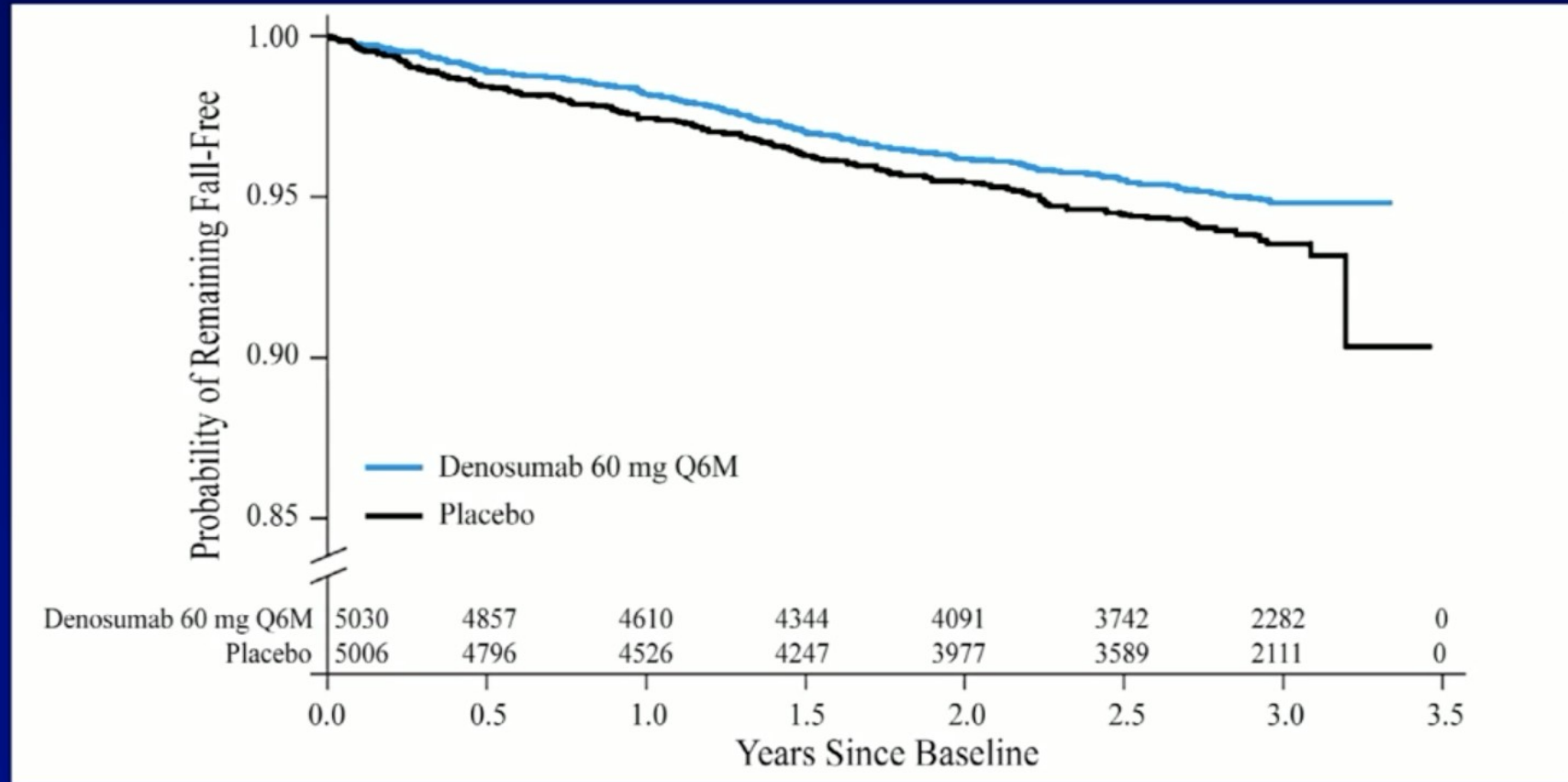
In PMW with OP : Dmab improves muscle mass / function

✓ GERICO: Gain in BMD, ALN and handgrip after 6 years of follow-up



Dmab and BPs were matched to 55 controls for age, BMI, BMD. Time of treatment: BPs=2.5±1.7years, Dmab=3.1±1.4years.

A pooled analysis of fall incidence from PBO-controlled trials of denosumab



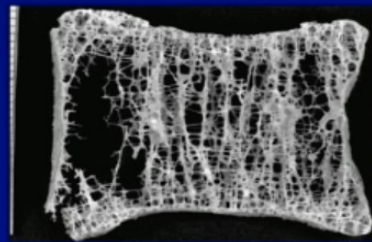
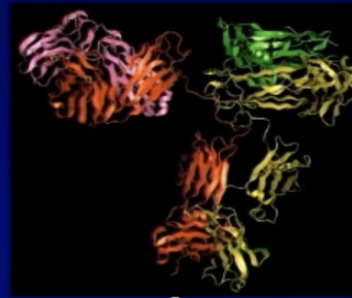
Chotiyarnwong, McCloskey, Eastell et al., JBMR 2020

Denosumab effects on falls (FREEDOM)

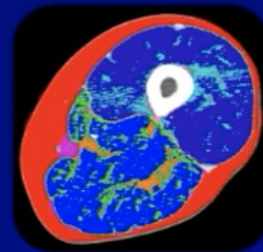
Table 3. Adverse Events.*

Event	Denosumab (N = 3886)	Placebo (N = 3876)	P Value†
	no. (%)		
All	3605 (92.8)	3607 (93.1)	0.91
Serious	1004 (25.8)	972 (25.1)	0.61
Fatal	70 (1.8)	90 (2.3)	0.08
Adverse events occurring in at least 2% of subjects‡			
Eczema	118 (3.0)	65 (1.7)	<0.001
Falling§	175 (4.5)	219 (5.7)	0.02

Denosumab: catching 3 birds with one stone ?



Osteoporosis



Sarcopenia



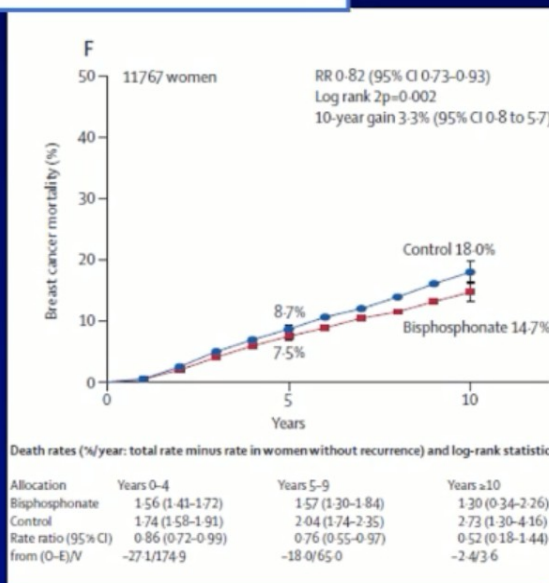
Diabetes

Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*

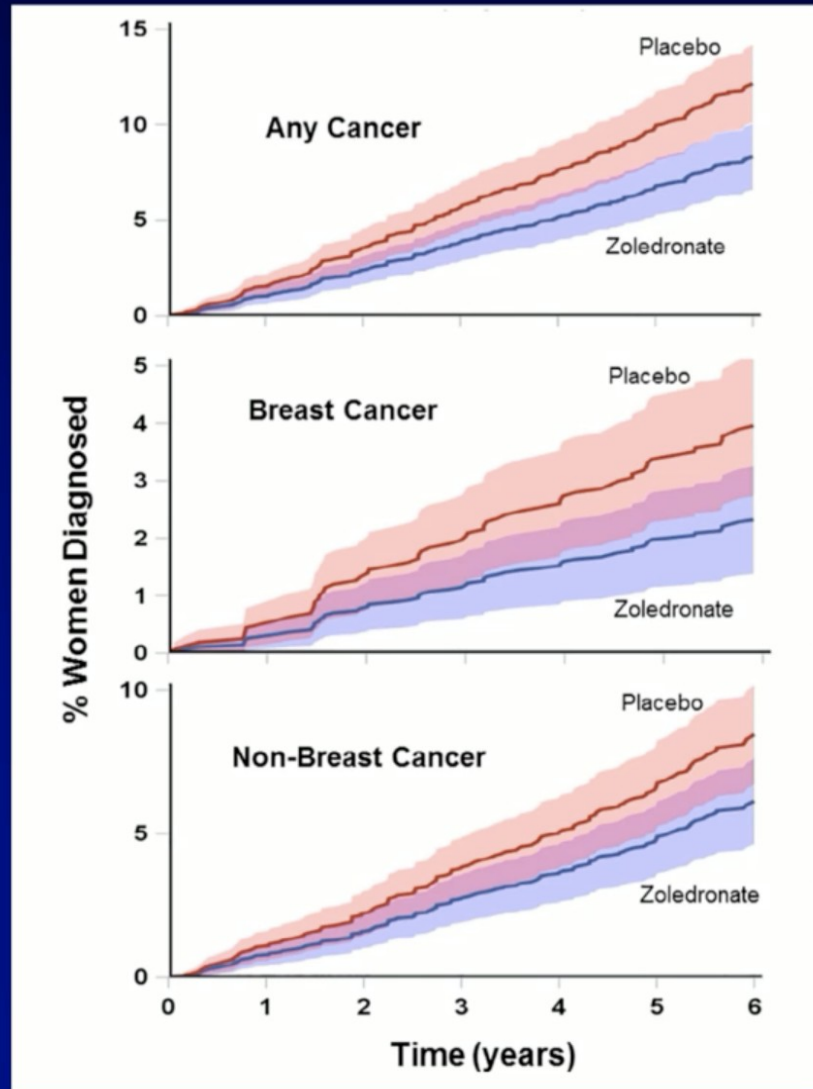
In post-menopausal women:

- Recurrence (RR 0.86, 95% CI 0.78–0.94; $p=0.002$)
- Recurrence other site (0.82, 0.74–0.92; $p=0.0003$)
- Recurrence skeleton (0.72, 95% CI 0.60–0.86; $p=0.0002$)
- Mortality (Breast Ca): (0.82, 0.73–0.93; $p=0.002$)



Conclusion:

« The use of bisphosphonates in breast cancer is mainly to reduce bone loss and risk of fracture in postmenopausal women with ER-positive disease treated with aromatase inhibitors. Our results show that such bisphosphonate treatment can, in addition, provide oncological benefit, and suggest that adjuvant bisphosphonates should be considered in a broader range of postmenopausal women»



RR: Rate Ratio

RR 0.68 (0.52-0.89)

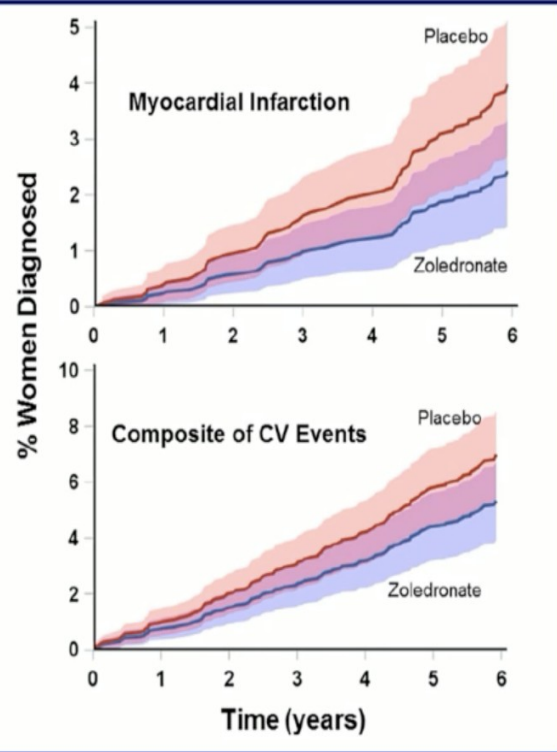
RR 0.59 (0.35-0.98)

RR 0.72 (0.52-0.995)

Reid, JBMR 2020

Effects of Zoledronate on Cancer, Cardiac Events, and Mortality in Osteopenic Older Women

Ian R Reid,^{1,2} Anne M Horne,¹ Borislav Mihov,¹ Angela Stewart,¹ Elizabeth Garratt,¹ Sonja Bastin,² and Gregory D Gamble¹



RR 0.58 (0.35-0.94)

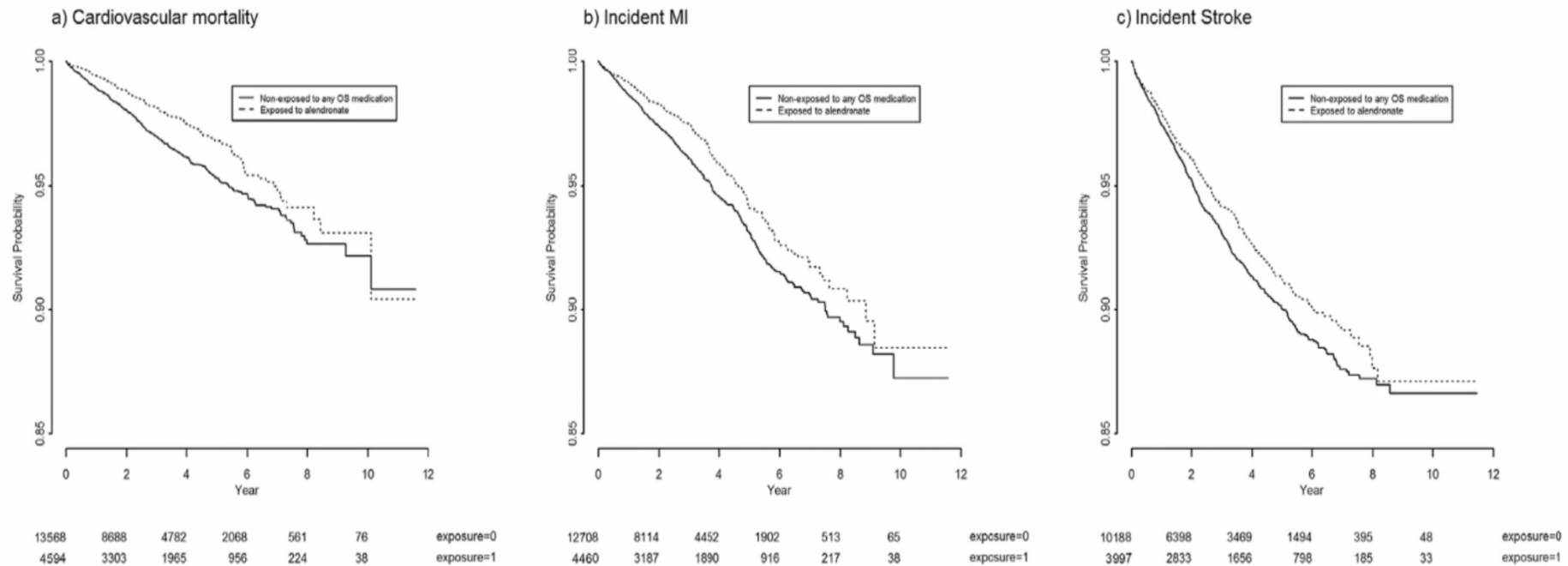
RR 0.72 (0.53-0.98)

RR: Rate Ratio

... were these effects real, they could have as great an impact as that of fracture prevention, because for each 1000 person-years of treatment with zoledronate 16.5 fragility fractures (95% CI, 10.2 to 22.8), 4.7 vascular events (95% CI, 0.4 to 9.0), and 6.9 cancers (95% CI, 2.0 to 11.7) were prevented, and mortality appeared to be reduced by about one-third in the zoledronate group. The difference in deaths was mainly contributed to by fewer deaths from cancer and from stroke. In isolation these findings could be regarded as intriguing, but there are a number of other studies that contain similar suggestions of benefit from anti-resorptive drugs on these outcomes.

Association of Alendronate and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Hip Fracture

Chor-Wing Sing,¹ Angel YS Wong,¹ Douglas P Kiel,² Elaine YN Cheung,³ Joanne KY Lam,⁴ Tommy T Cheung,⁵ Esther W Chan,¹ Annie WC Kung,⁵ Ian CK Wong,^{1,6} and Ching-Lung Cheung^{1,5,7,8}



. Survival curves of the association of alendronate and risk of CVE. (A) Cardiovascular mortality. (B) Incident MI. (C) Incident stroke.

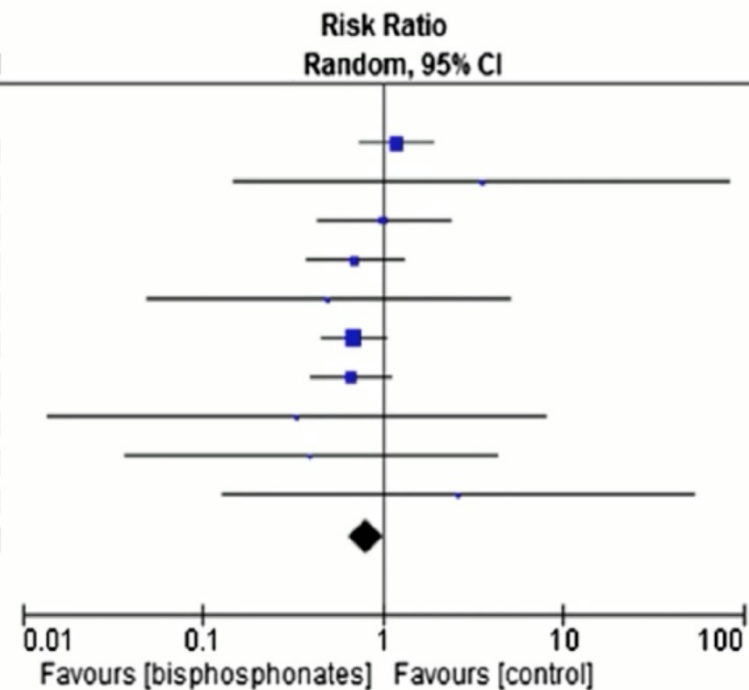


Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis



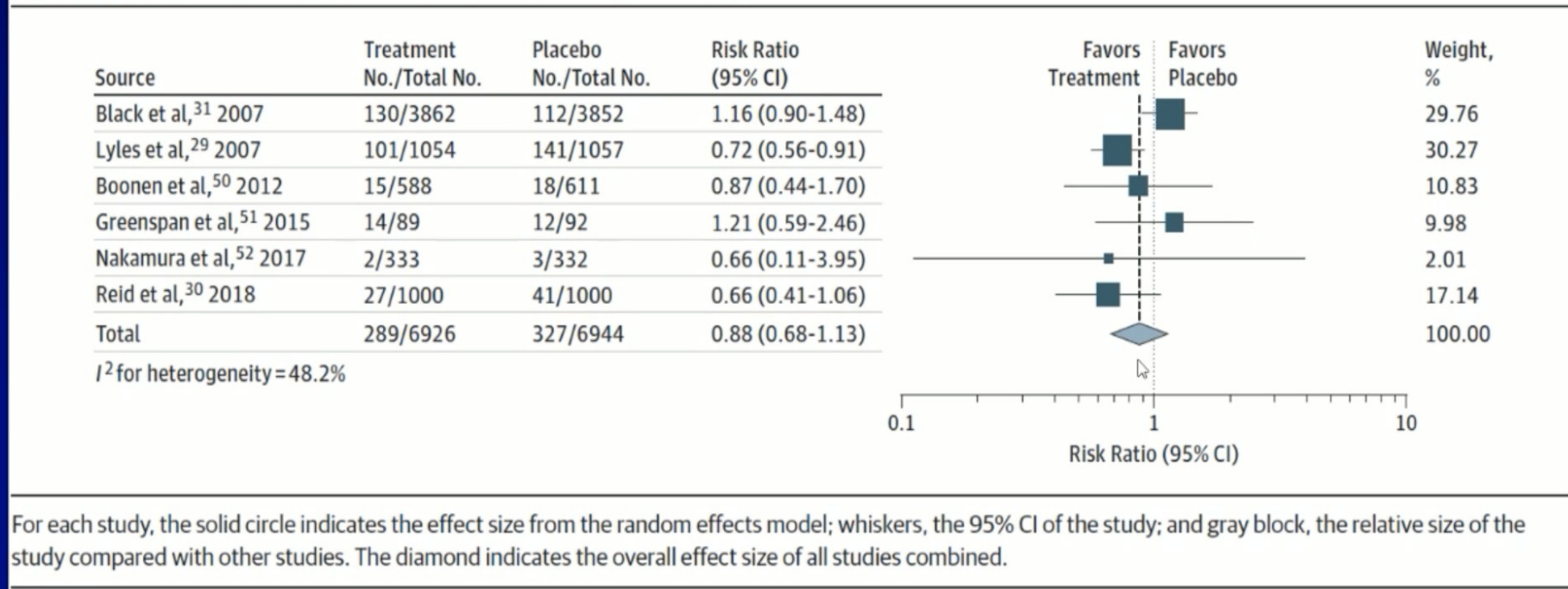
Guido Kranenburg ^a, Jonas W. Bartstra ^a, Maaike Weijmans ^a, Pim A. de Jong ^b,
Willem P. Mali ^b, Harald J. Verhaar ^c, Frank L.J. Visseren ^a, Wilko Spiering ^{a,*}

	Bisphosphonates		Control			Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total	Weight	Random, 95% CI
Cardiovascular mortality						
Black 2007	39	3862	33	3852	24.8%	1.18 [0.74, 1.87]
Chailurkit 2003	1	32	0	38	0.5%	3.55 [0.15, 84.14]
Dearnaley 2003	10	155	10	156	7.4%	1.01 [0.43, 2.35]
Denham 2014	16	536	23	537	13.5%	0.70 [0.37, 1.30]
Kraj 2004	1	23	2	23	1.0%	0.50 [0.05, 5.14]
Lyles 2007	36	1054	52	1057	30.5%	0.69 [0.46, 1.05]
Mason 2007	22	254	33	254	20.3%	0.67 [0.40, 1.11]
Palomba 2008	0	45	1	45	0.5%	0.33 [0.01, 7.97]
Ravn 1996	2	150	1	30	0.9%	0.40 [0.04, 4.27]
Stoch 2009	2	114	0	59	0.6%	2.61 [0.13, 53.47]
Total (95% CI)		6225		6051	100.0%	0.81 [0.64, 1.02]
Total events	129		155			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 6.32, df = 9 (P = 0.71); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.79 (P = 0.07)						
Test for subgroup differences: Not applicable						



Zoledronate effects on mortality: meta-analysis

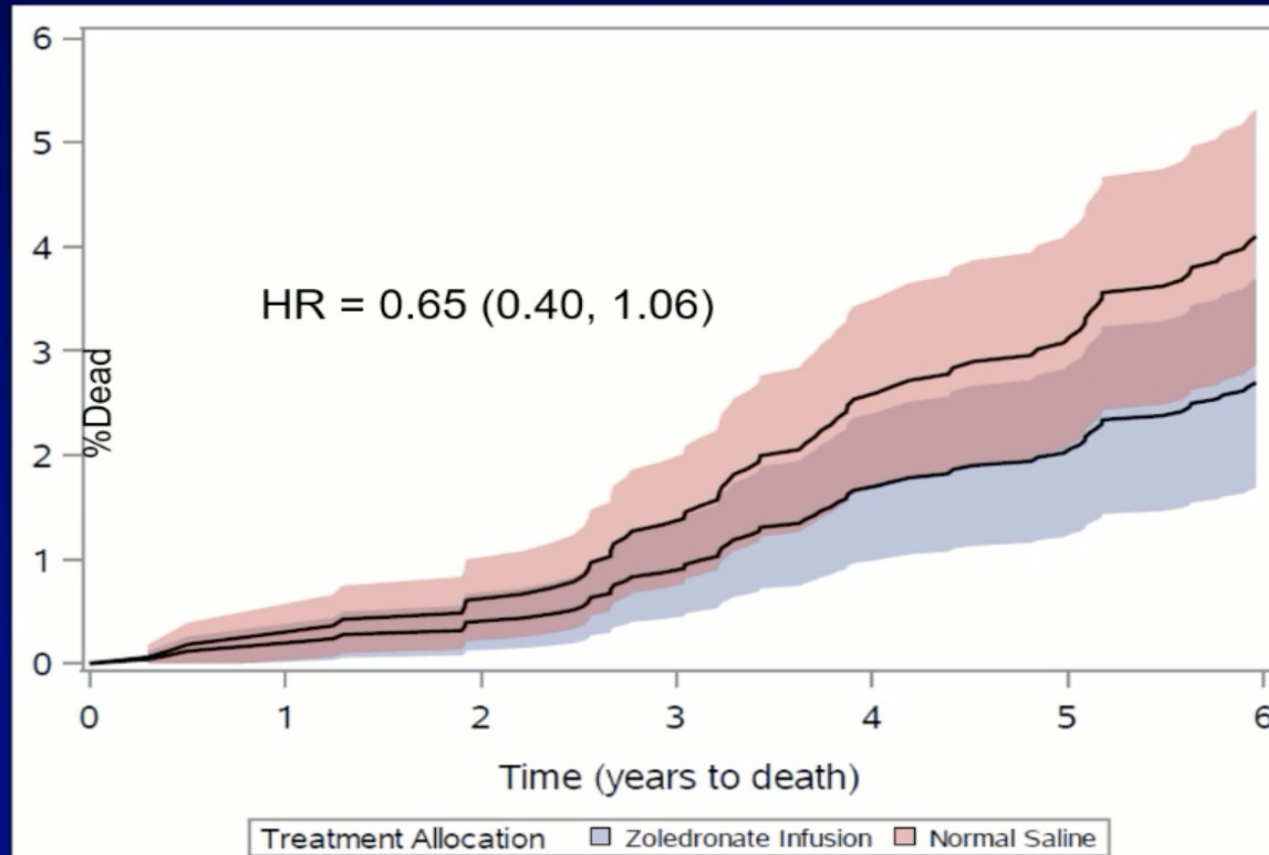
Figure 4. Forest Plot for Zoledronate Treatments and Overall Mortality



“more studies needed”

Cummings, JAMA 2019

Zoledronate in osteopenic women: Mortality reduction



IR Reid et al. N Engl J Med 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1808082

Zoledronate in osteopenic women (age >65) 1 dose every 18 months x 3 (5 yrs)

Table 3. Prespecified Adverse Events of Interest.

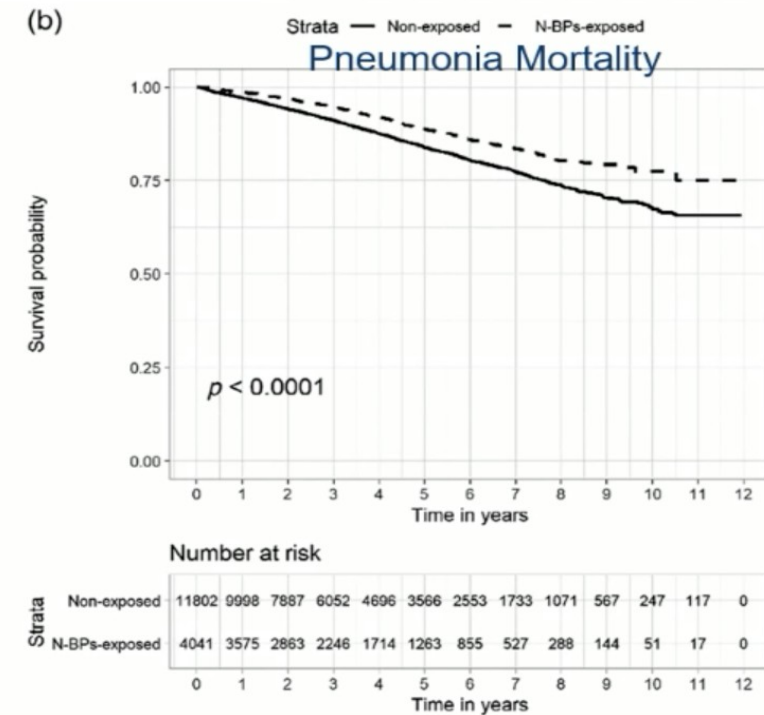
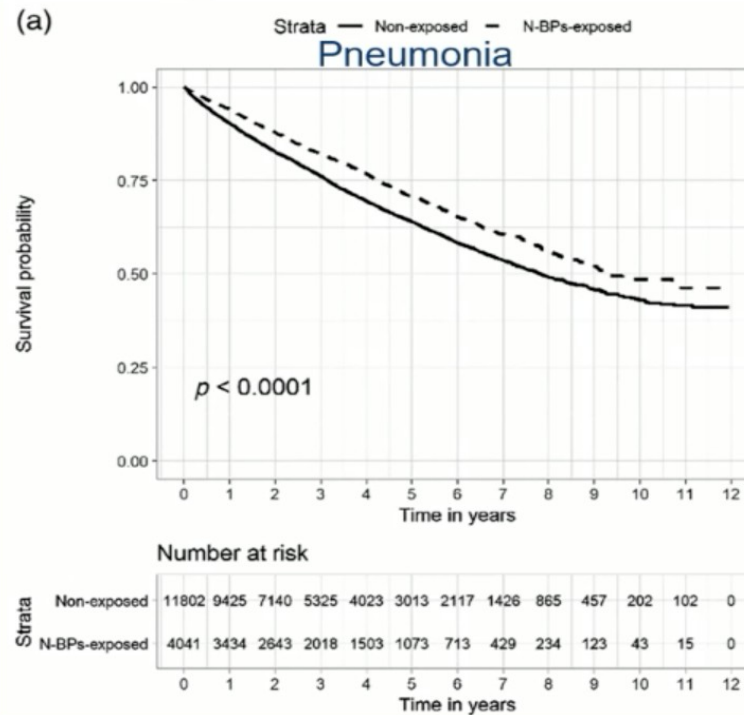
Adverse Event	Placebo (N = 1000)			Zoledronate (N = 1000)			Odds Ratio with Zoledronate (95% CI)
	Events	Events per 1000 Woman-Yr (95% CI)	Women with at Least One Event	Events	Events per 1000 Woman-Yr (95% CI)	Women with at Least One Event	
	no.		no.	no.		no.	
Death	41	7.0 (5.4–9.4)	41	27	4.5 (3.0–6.6)	27	0.65 (0.40–1.05)
Sudden death	1	0.2 (0.002–0.9)	1	3	0.5 (0.1–14.8)	3	3.01 (0.3–28.9)
Myocardial infarction	43	7.3 (5.3–9.8)	39	25	4.2 (2.7–6.2)	24	0.61 (0.36–1.02)
Coronary-artery revascularization	32	5.4 (3.7–7.7)	30	23	3.9 (2.5–5.8)	21	0.72 (0.41–1.27)
Stroke	22	3.7 (2.3–5.7)	20	20	3.4 (2.1–5.2)	17	0.85 (0.44–1.63)
Composite of vascular events*	98	16.6 (13.5–20.3)	69	71	12.0 (9.3–15.1)	53	0.76 (0.52–1.09)
Transient ischemic attack	15	2.5 (1.4–4.2)	14	24	4.0 (2.6–6.0)	23	1.66 (0.85–3.24)
Cancer†	127	21.5 (18.0–18.1)	121	87	14.7 (11.7–18.1)	84	0.67 (0.50–0.89)
Osteonecrosis of the jaw	0	0	0	0	0	0	Not applicable
Atrial fibrillation	92	15.6 (12.6–19.1)	55	88	14.8 (11.9–18.3)	54	0.98 (0.67–1.44)

* This category included any of the following events: sudden death, myocardial infarction, coronary-artery revascularization, or stroke.

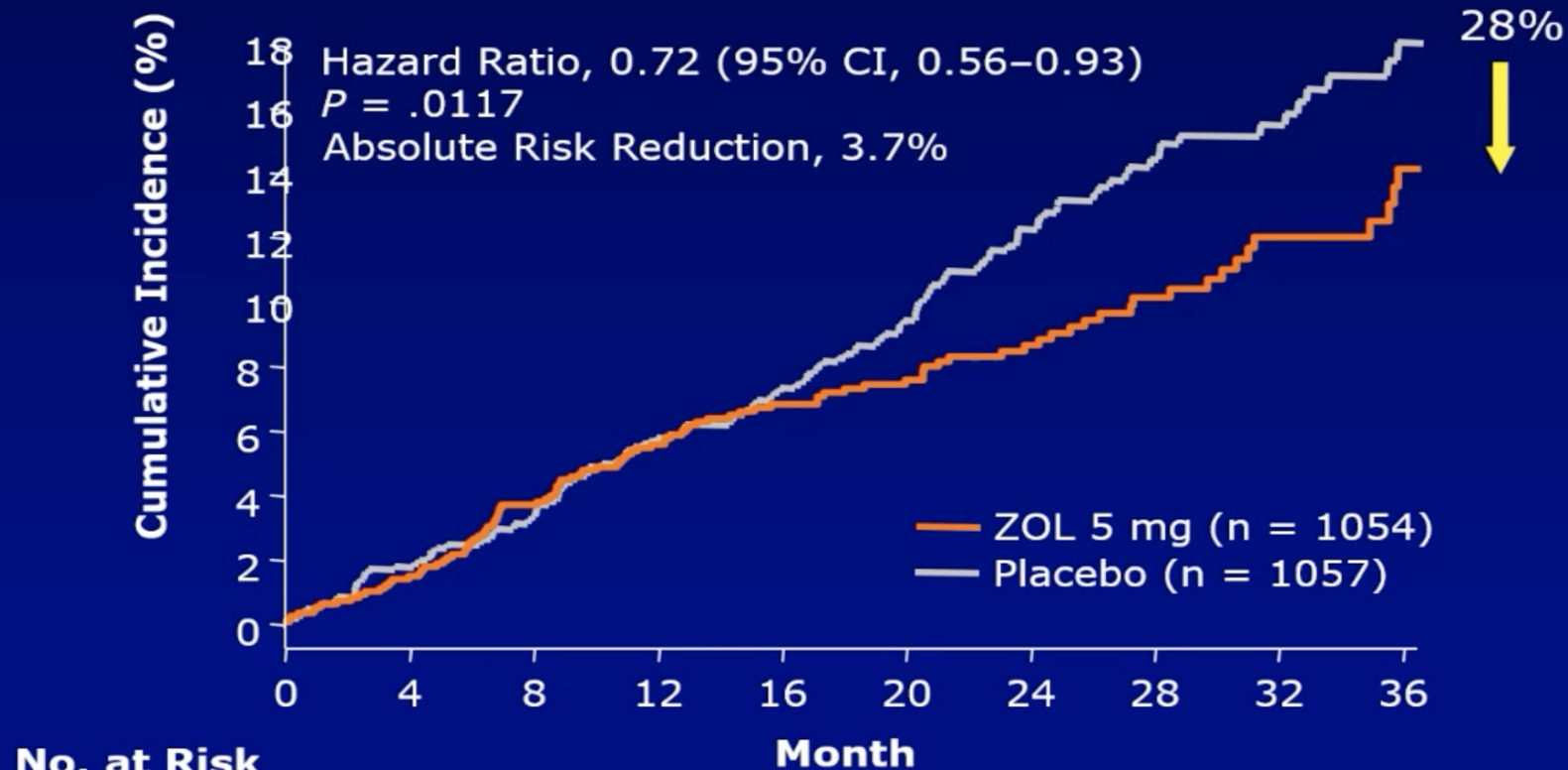
† This category excluded nonmelanoma skin cancers.

Nitrogen-Containing Bisphosphonates Are Associated With Reduced Risk of Pneumonia in Patients With Hip Fracture

Chor-Wing Sing,¹ Douglas P Kiel,^{2,3,4} Richard B Hubbard,⁵ Wallis CY Lau,^{1,6} Gloria HY Li,¹ Annie WC Kung,⁷ Ian CK Wong,^{1,6} and Ching-Lung Cheung^{1,7,8} 

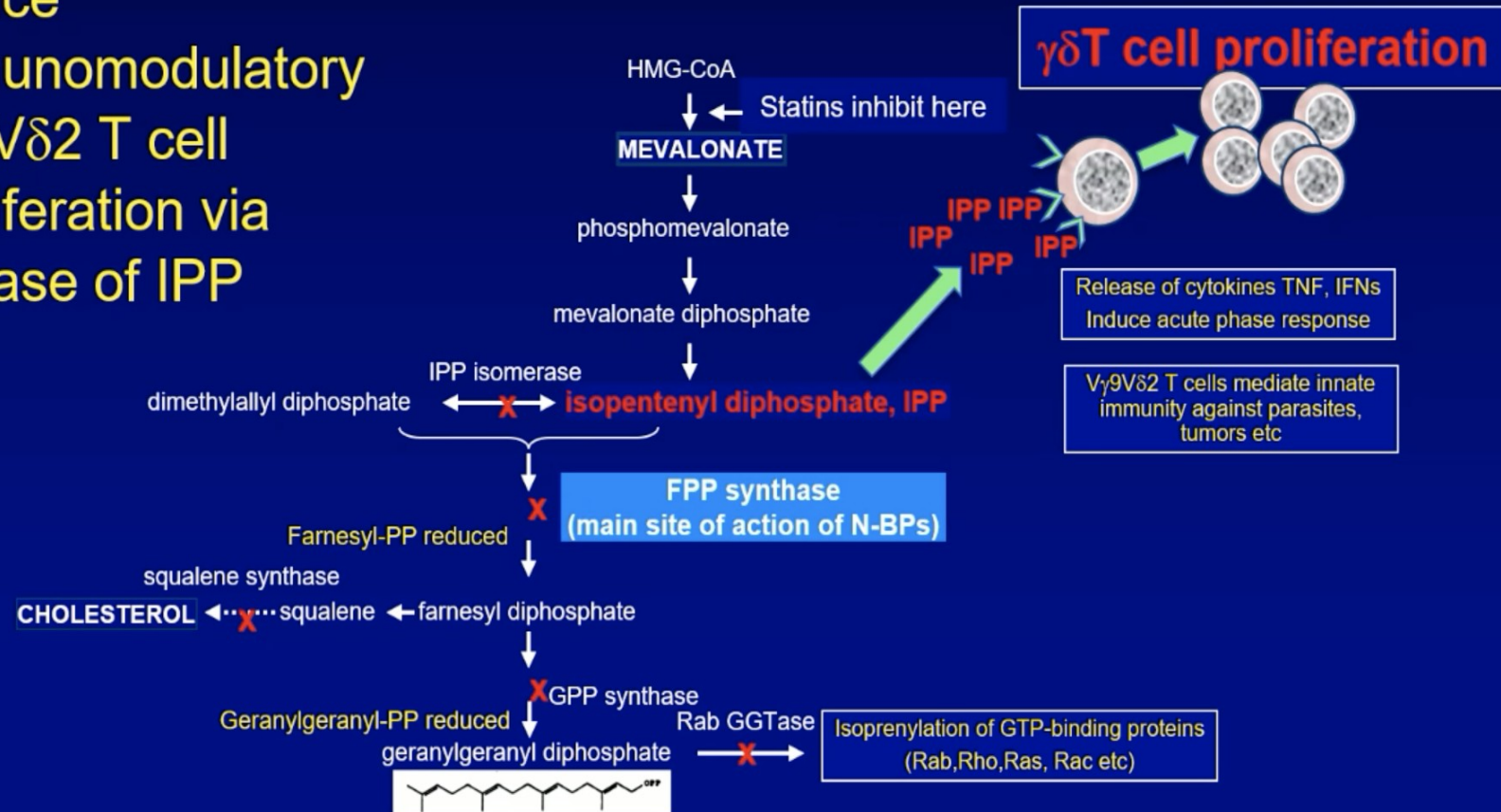


Zoledronic Acid 5 mg Reduced Risk of All-Cause Mortality by 28% in post-hip fracture women



No. at Risk		Month									
ZOL 5 mg	1054	1029	987	943	806	674	507	348	237	144	
Placebo	1057	1028	993	945	804	681	511	364	236	149	

N-BPs (eg Zol)
induce
immunomodulatory
 $V_{\gamma}9V_{\delta}2$ T cell
proliferation via
release of IPP



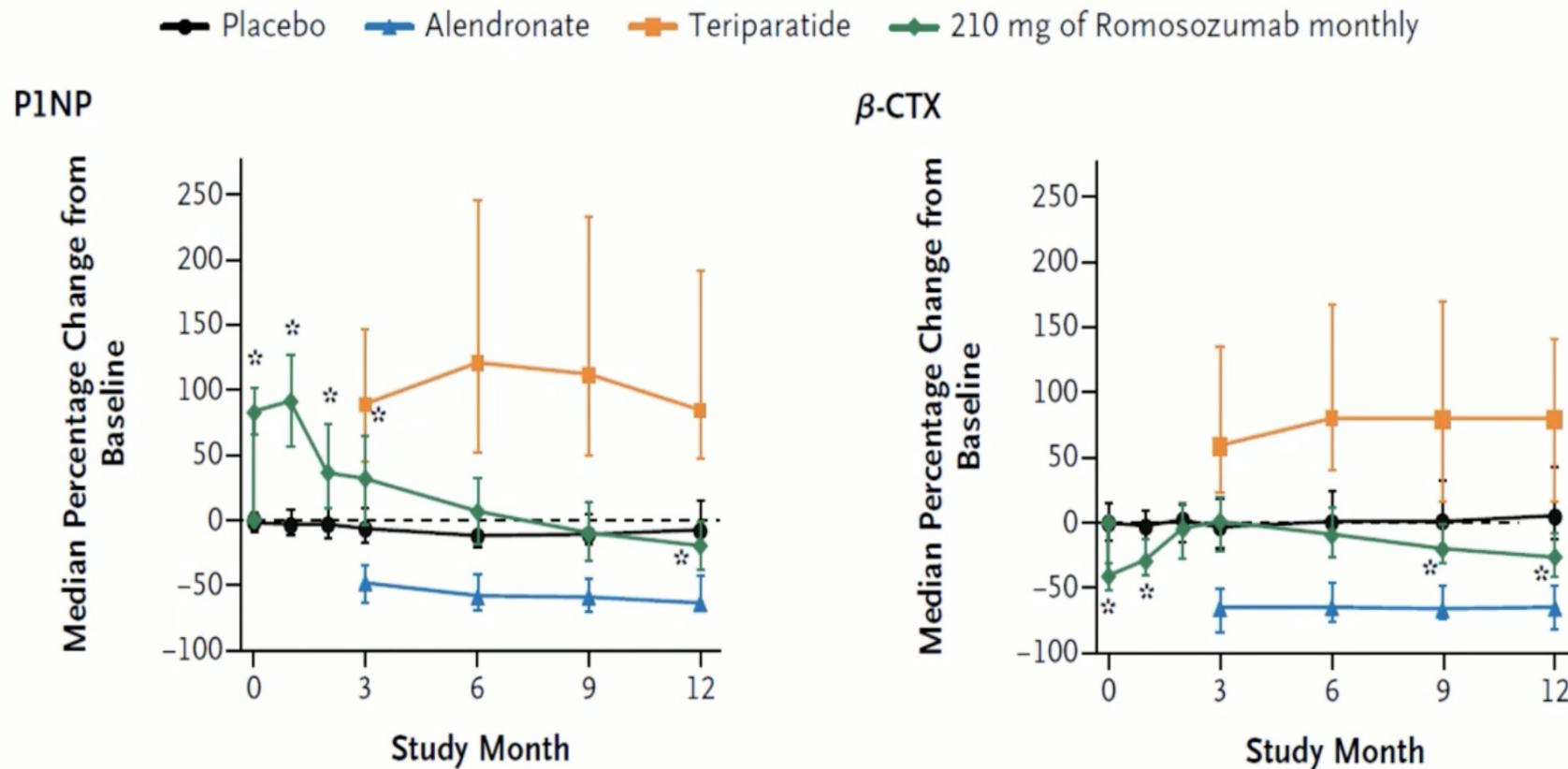
Examples of Potential Non-Skeletal Effects of Bisphosphonates

(derived from clinical trials and observational studies)

- Reducing mortality and extending life span (Lyles et al NEJMed 2007; Center et al Bone 2020)
- Prevention of several cancers, colon etc (Pazianas et al 2019)
- Reducing mortality from heart attacks (Wolfe et al 2013; Sing et al JBMR 2018)
- Increasing survival in intensive care units (Lee et al. JCEM 2016)
- Increasing survival from pneumonias after hip fracture (Sing et al. JBMR 2020)

Courtesy G Russell

Romosozumab phase 2 study The uncoupled response

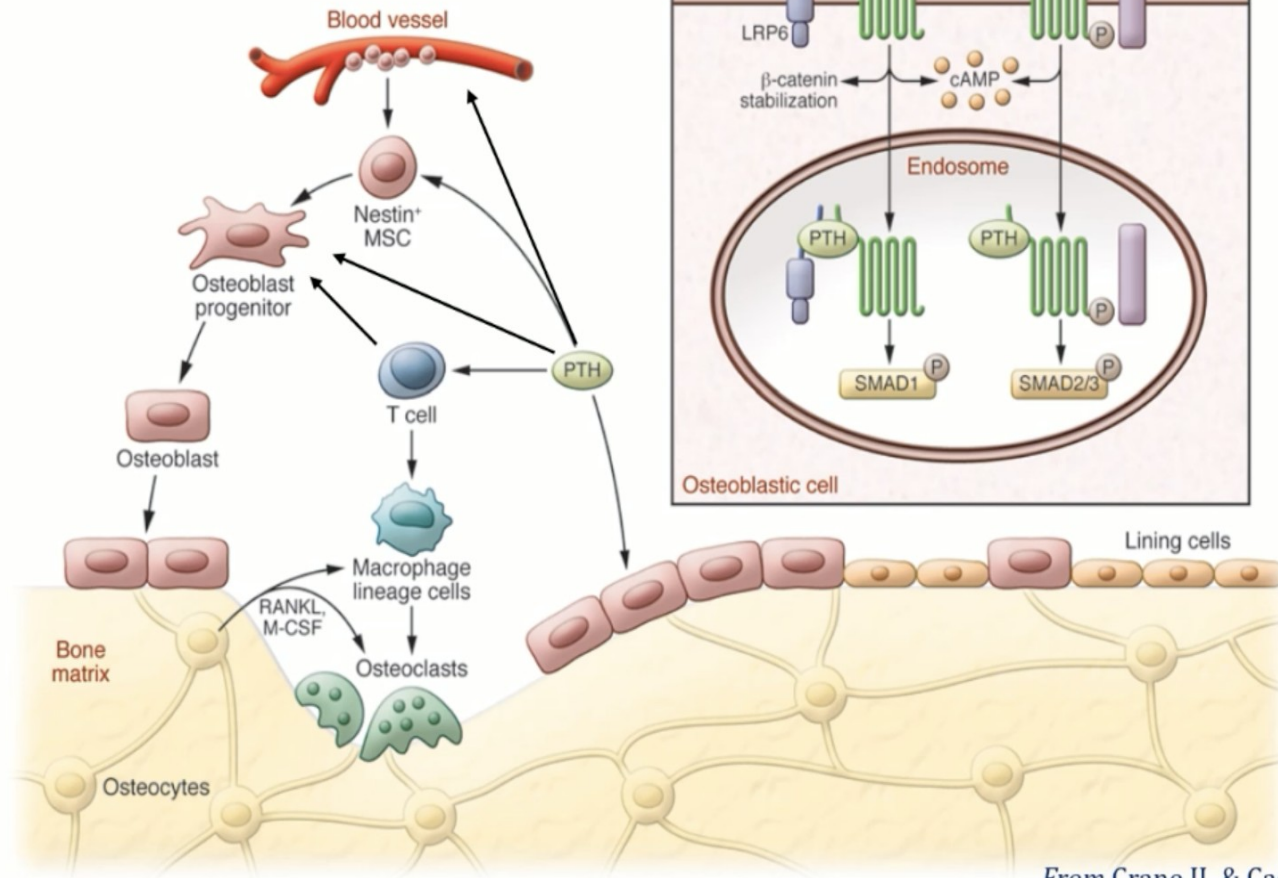


*p<0.04 for comparison of 210-mg monthly dose of romosozumab with placebo

†samples were not obtained from participants in the alendronate and teriparatide groups at week 1 and months 1 & 2

| bars indicate interquartile ranges

Modulation of the bone marrow microenvironment by PTH-stimulated bone remodeling



From Crane JL & Cao X. JCI 2014;124:466–72

Fenêtre thérapeutique des bisphosphonates oraux et mortalité de la fracture fémorale



The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, **00**, 1–9
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgae272>
Advance access publication 17 April 2024
Clinical Research Article



Effect of Oral Bisphosphonate Drug Holiday on Mortality Following Hip Fracture

Miriam T. Y. Leung,¹  Justin P. Turner,^{1,2,3,4}  Clara Marquina,¹  Jenni Ilomaki,^{1,5}  Tim Tran,⁶
and J. Simon Bell^{1,5,7} 

¹Centre for Medicine Use and Safety, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Monash University, Parkville, Melbourne, VIC 3052, Australia

²Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, QC H3C 3J7, Canada

³Centre de recherche, Institut Universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, QC H3W 1W5, Canada

⁴Faculty of Pharmacy, Laval University, Quebec City, QC G1V 0A6, Canada

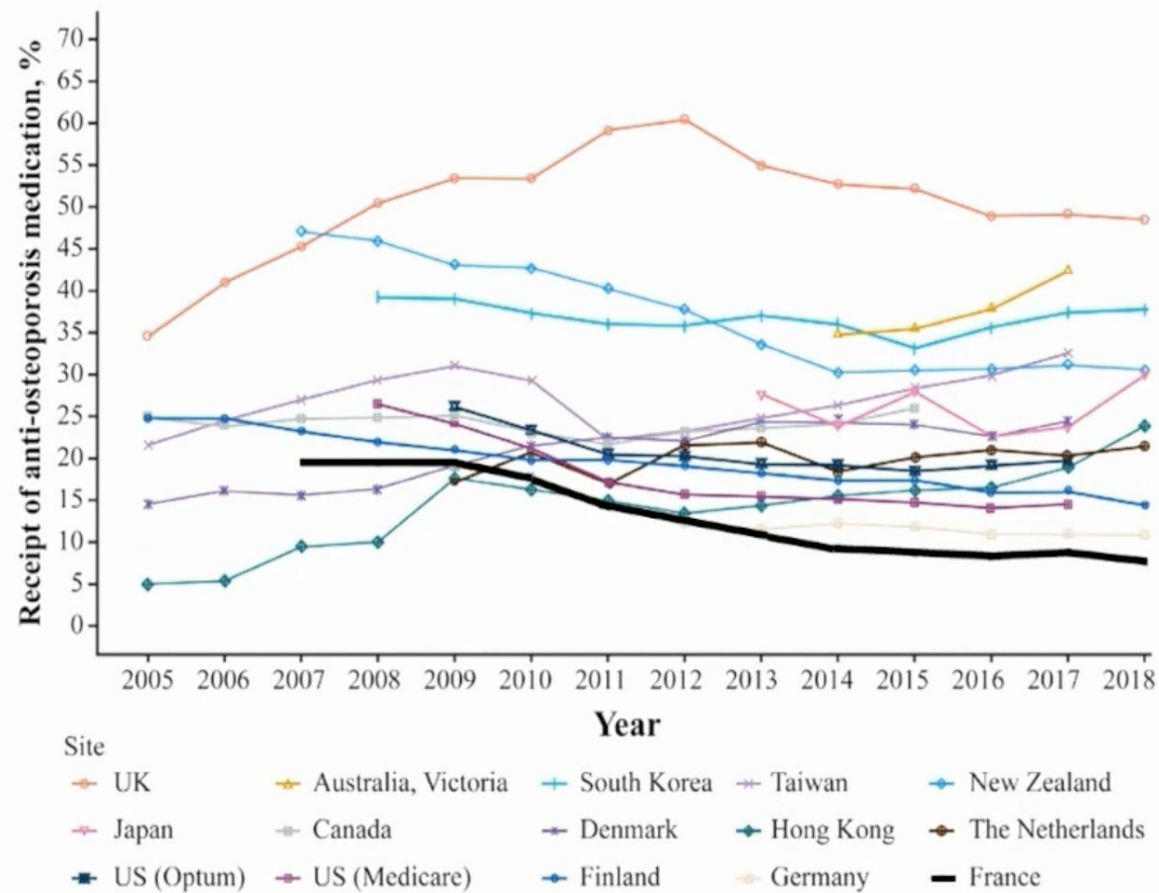
⁵Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, VIC 3004, Australia

⁶Pharmacy Department, Austin Health, Heidelberg, Melbourne, VIC 3084, Australia

⁷Faculty of Health Sciences, University of Eastern Finland, Kuopio, FI-70211, Finland

Correspondence: Miriam T. Y. Leung, BPharm, MClinPharm, Centre for Medicine Use and Safety, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Monash University (Parkville Campus), 381 Royal Parade, Parkville, Melbourne, VIC 3052, Australia. Email: miriam.leung77@monash.edu.

Résultats : Prescription du traitement dans l'année post-fracture



France :
-9,6%

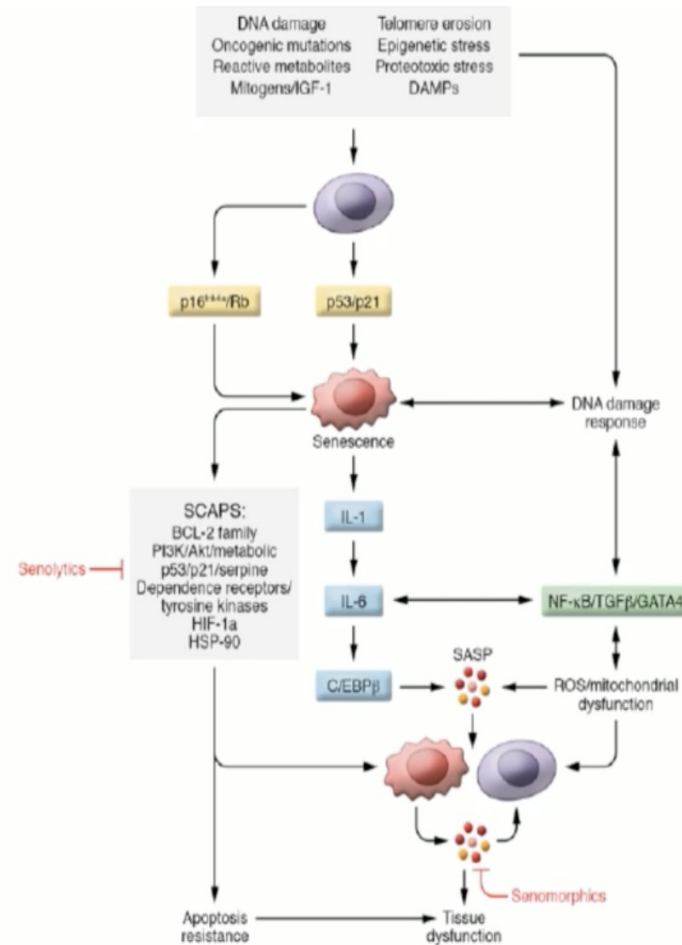
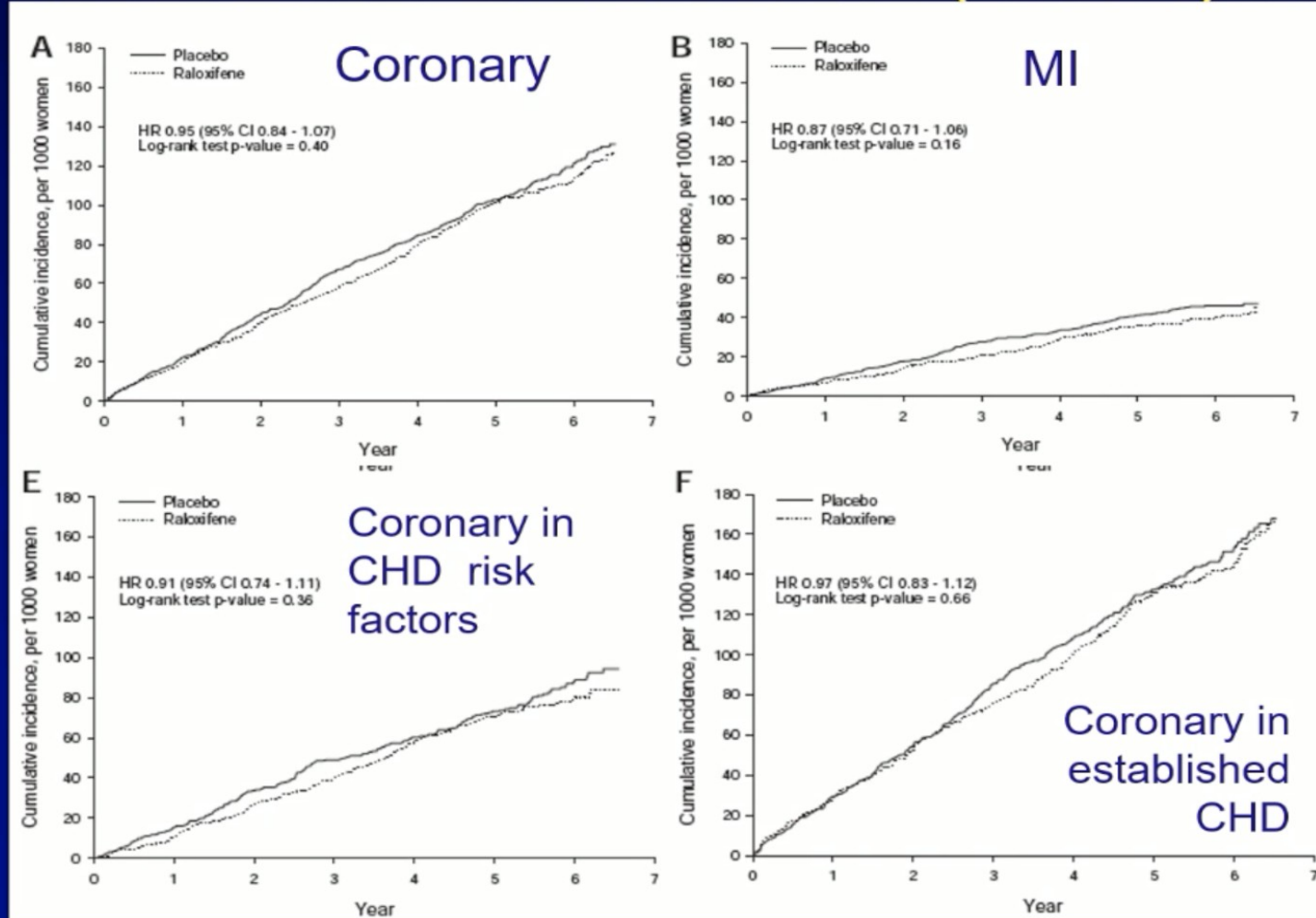


Figure 2. Working model of the senescence pathway based on a large number of in vitro and animal studies. The top box lists cellular stressors that trigger activation of key senescence inducers (p16^{INK4a}/Rb and p21^{WAF1}/p53). This leads to activation of senescence mediators, which, in turn, promote the secretion of the proinflammatory SASP, resulting in tissue dysfunction. Senescent cells also activate senescent cell antiapoptotic pathways (SCAPs) that are the target of “senolytic” drugs. By contrast, “senomorphic” drugs do not kill senescent cells but rather inhibit the production and/or secretion of the SASP.

Raloxifene Use for The Heart (RUTH) trial

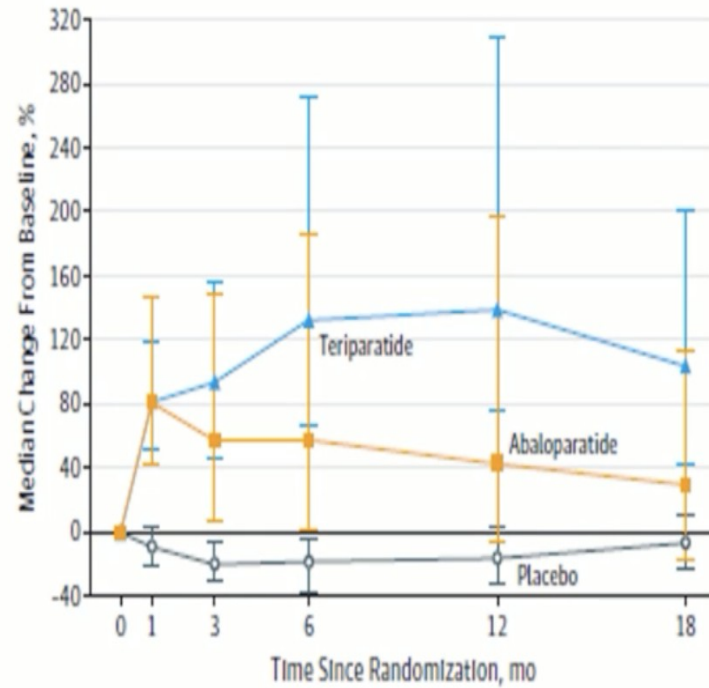


Barrett-Connor, NEJM 2006 and Collins, Circulation 2009

ACTIVE Trial

Changes from baseline in BTM with abaloparatide vs placebo and teriparatide

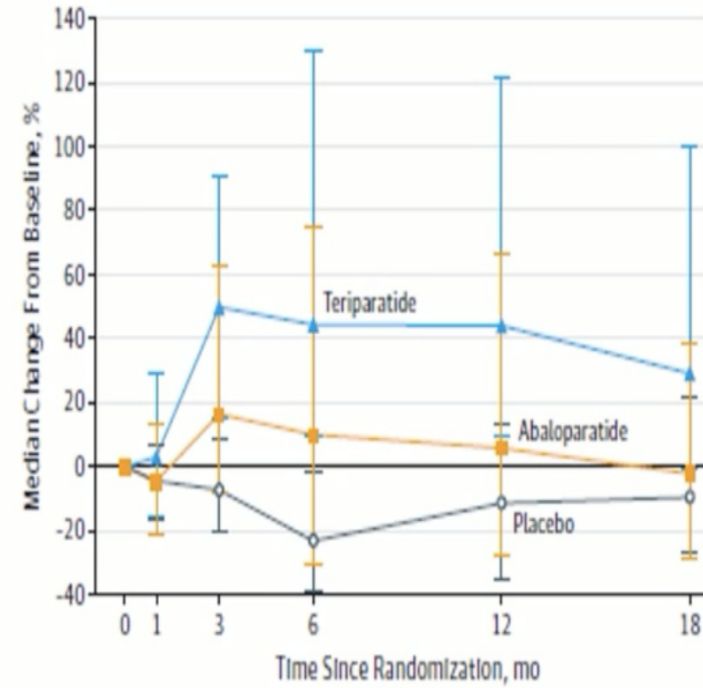
s-PINP



No. of participants evaluated

Abaloparatide	189	187	187	189	189	189
Placebo	184	183	181	184	184	184
Teriparatide	227	227	227	227	227	227

s-CTX



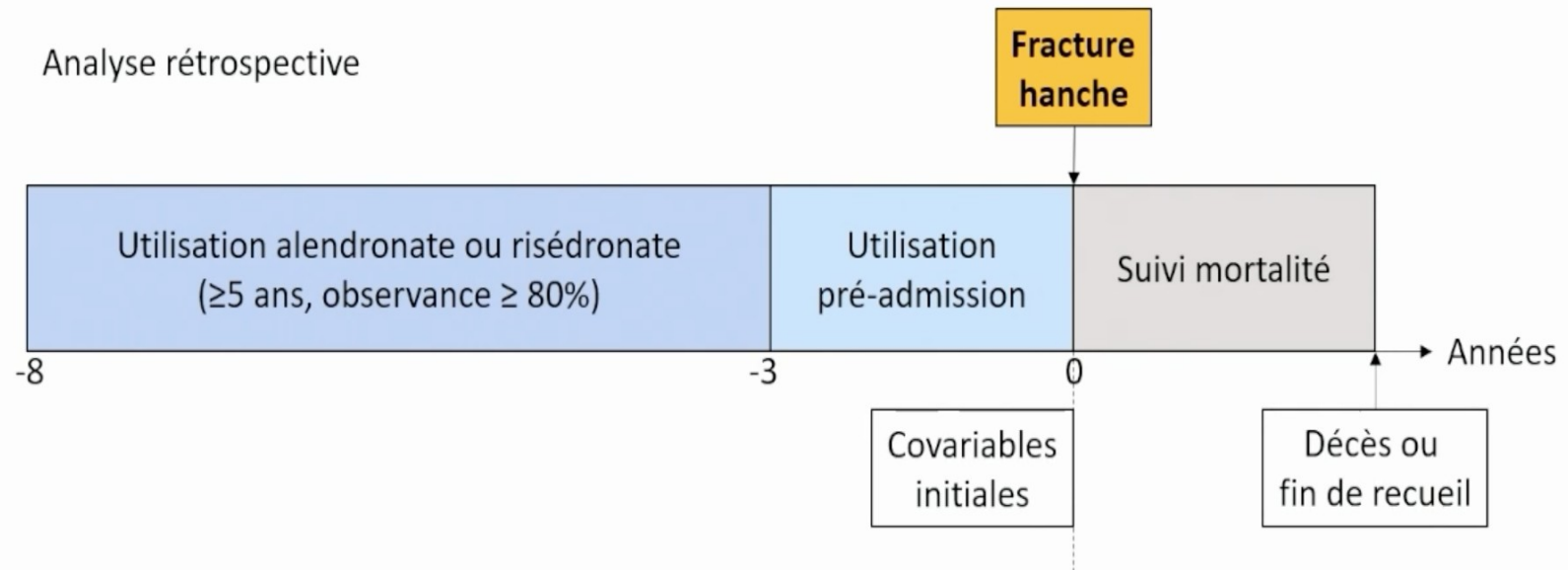
189	187	187	189	189	189
184	183	181	184	184	184
227	227	227	227	227	227

Objectifs et méthodes



- Effet de la **fenêtre thérapeutique** de bisphosphonates oraux (ALN, RIS)
- Sur la **mortalité** post-fracture fémorale
- Chez les patients avec **utilisation prolongée** (bonne observance ≥ 5 ans)

Analyse rétrospective



Points-clés



- Risque plus élevé de décès lors d'une fenêtre thérapeutique post-risédrone vs usage continu
 - Pas de sur-risque significatif jusqu'à 2 ans après l'arrêt de l'alendronate
 - Lien avec les données de rémanence des bisphosphonates
- ➔ Adaptation de nos pratiques chez l'ostéoporotique sévère du sujet gériatrique



CELLULES SENESCENTES ET OP

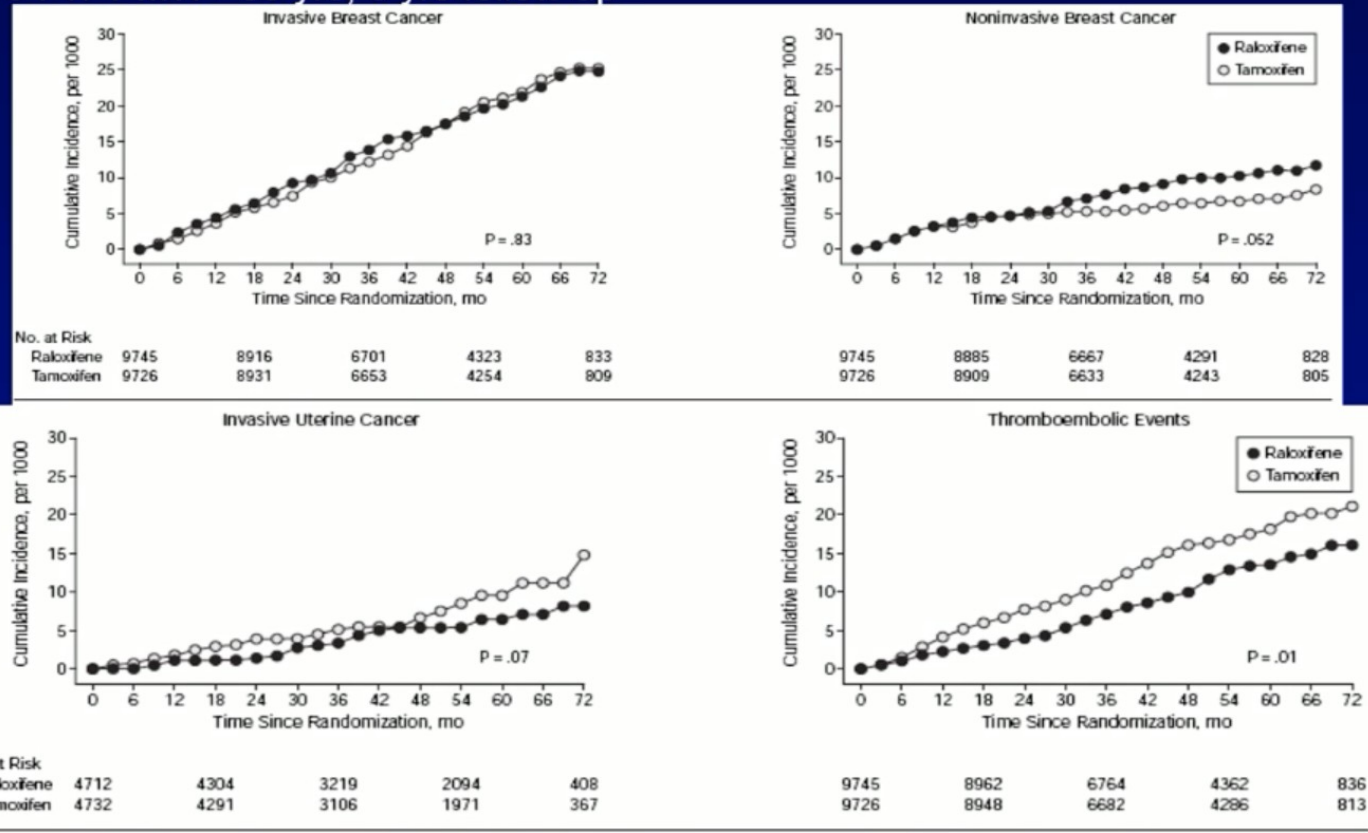
- Souris OVX → Augmentation Op16 et β -galactosidase ostéocyte et augmentation SASP : MMP3, MMP13, IL6, IL8, IL1 α , IL1 β
- Ajout E2 → diminution sénescences ostéocytaires, diminution SASP et annihilation perte osseuse induite par OVX
- CSM après OVX → altération ostéogénèse (diminution marqueurs ostéogéniques ALP, RUNX2, ostéocalcine)
- D'autres travaux chez la souris montrent que le déficit en E n'altère pas les biomarqueurs de sénescence ou le niveau de SASP dans le tissu osseux
- Tt moelle osseuse dans des conditions de sénescence ostéocytaire
- → augmentation survie des progéniteurs ostéoclastiques dans des modèles murins
- Souris âgées recevant des senolytiques ou JAKI → amélioration micro-architecture osseuse / souris sauvages

CONCLUSION

- Physiopath OPPM complexe
- Rôle central de la carence estrogénique
 - Nombreuses conséquences
 - La découverte du système RANK-RANKL-OPG à la fin des années 90 a révolutionné la physiopath de l'OPPM avec des implications thérapeutiques
- La découverte quelques années plus tard de la voie Wnt- β caténine a également été une découverte majeure avec également des implications thérapeutiques (mais pas en France à ce jour !)
- Le rôle des cellules sénescents et les perspectives thérapeutiques que cela pourrait impliquer restent à déterminer

Effects of TMX vs RLX in women at increased risk of Breast Ca (STAR P-2 trial)

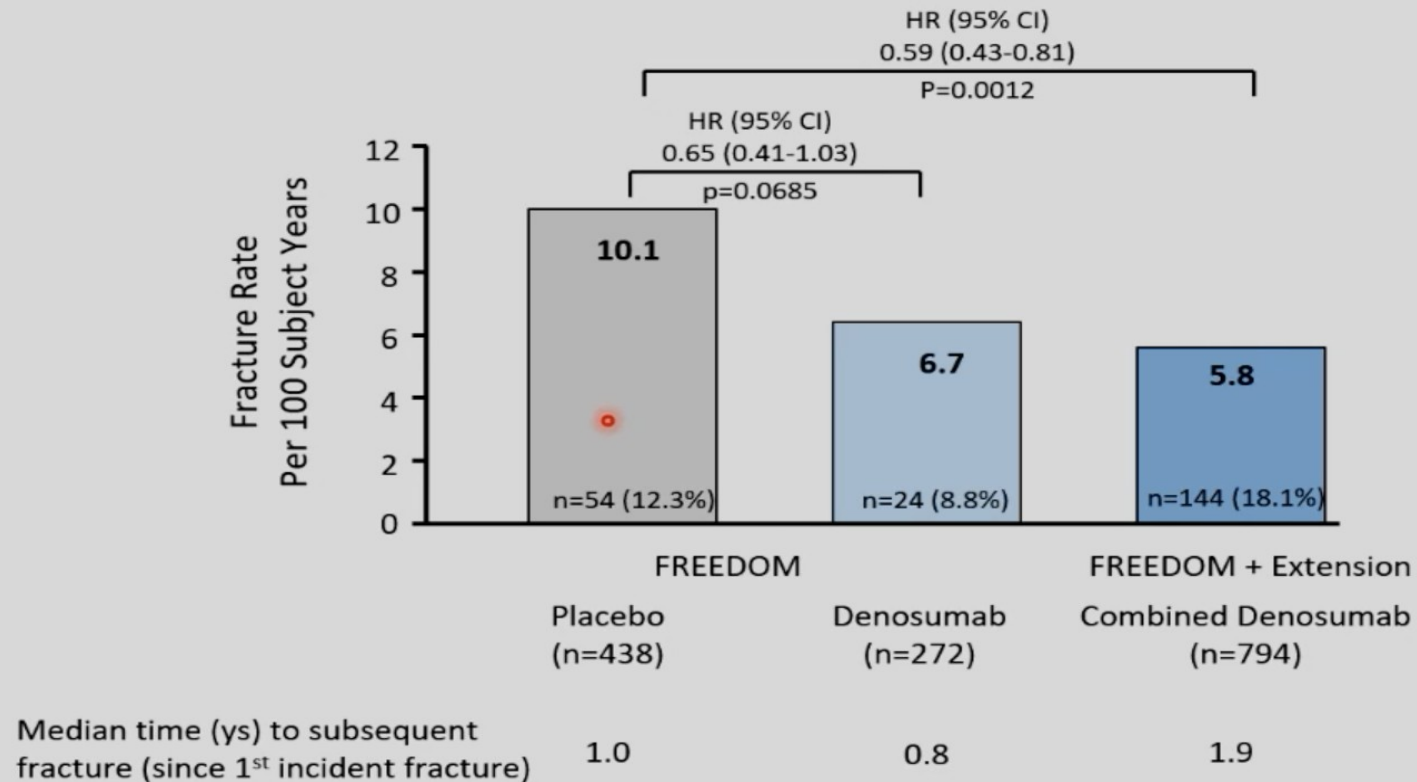
19'747 PMW >35 yrs, 6 yrs follow-up



Rates of Hip, spine and wrist fractures were similar in both groups (total N 104 in TMX, 96 in RLX)

Vogel, JAMA 2006, 295:2727

FREEDOM and FREEDOM Extension Risk of Subsequent Osteoporotic Fractures in Subjects with incident Fractures



FARDEAU REPRÉSENTÉ PAR LA MALADIE

484,000

NOUVELLES FRACTURES DE FRAGILITÉ EN 2019



1,325

FRACTURES
PAR JOUR



55

FRACTURES
PAR HEURE

AUGMENTATION DES COÛTS PAR PERSONNE

€85.0

2010

€104.2

2019

+23%

€6.98 MILLIARDS

DÉPENSÉS EN 2019



€1.77
MILLIARDS

COÛT DE L'INVALIDITÉ
DE LONGUE DURÉE



€5.05
MILLIARDS

COÛT DIRECT DES
FRACTURES
INCIDENTES



€162
MILLIONS

COÛT DE
L'INTERVENTION
PHARMACOLOGIQUE

ÉNORME CHARGE FINANCIÈRE POUR LES SOINS DE SANTÉ LIÉS À L'OSTÉOPOROSE

3,991,000

PERSONNES ATTEINTES D'OSTÉOPOROSE EN 2019

79.9%

FEMMES

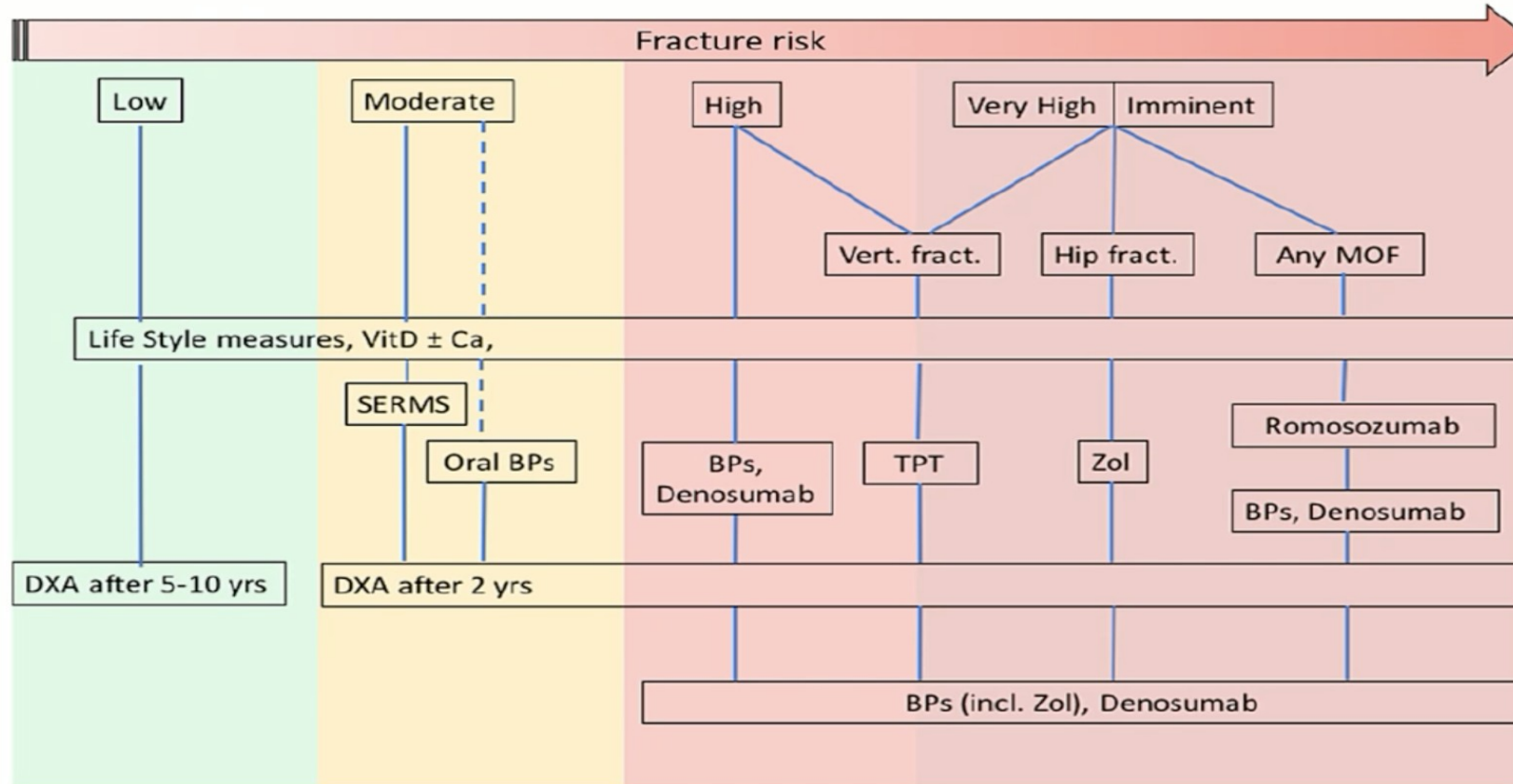
20.1%

HOMMES



5.5% DE LA POPULATION TOTALE

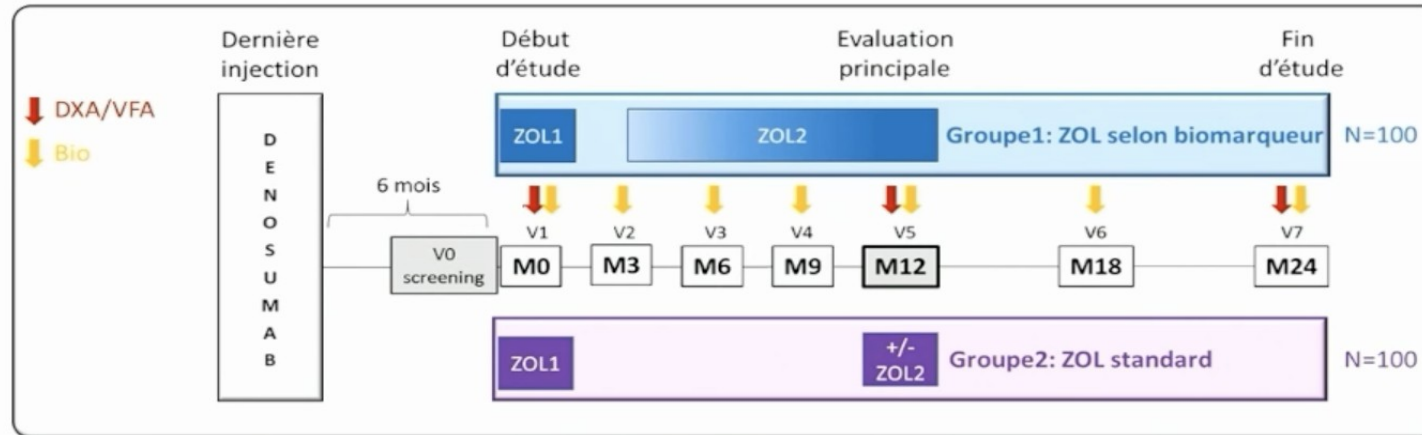
Treatment SVGO recommendations by level of risk



SERMS = selective oestrogen receptor modulators; BPs = bisphosphonates;
Zol = zoledronate; TPT = teriparatide. Dashed lines indicate alternative treatments

Points-clés

- 75% des patients requierent un 2nd ZOL
- Malgré ce 2nd ZOL, le rebond reste fréquent avec ~10% de fractures
- L'évolution défavorable est corrélée à l'absence de freinage des CTX.
- PHRC SAFEST : Stratégie d'arrêt du dénosumab dans l'ostéoporose post-ménopausique (coord. CHU Toulouse – Dr Y.Degboé)



Groupe 1 : 2nd ZOL si CTX>300 pg/mL



Cardiovascular Risk Assessment in MORE

Points	Criteria
4	Prior MI, PTCA, CABG
3	Diabetes mellitus*
2	Age ≥ 70
1	Age 65-70
1	Smoker (current)
1	Hypertension†
1	Hyperlipidemia‡
4	Smoker + Hypertension + Hyperlipidemia

Score > 4 = “high-risk” subset (n = 1035, 13.4%)

*Fasting blood glucose > 140 mg/dL, or hypoglycemic medication

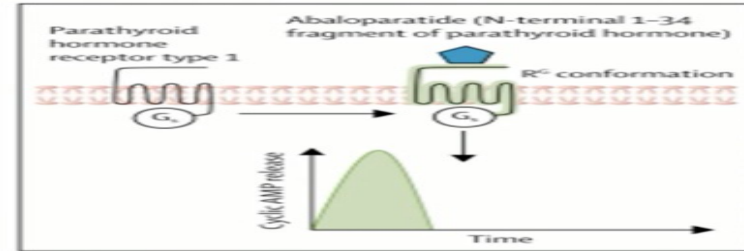
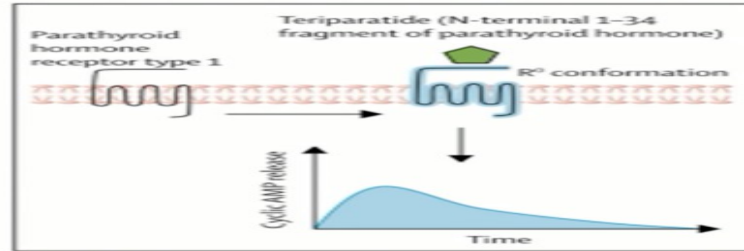
†SBP>160 or DBP>95 mmHg, or antihypertensive medication

‡LDL >160 or HDL<45 and Trig >250 mg/dL, or on lipid lowering medications

Sourced from Mosca et al. *Am J Cardiol* 88:392-5, 2001

Abaloparatide sequence identity

Differential effects on PTHR 1 signalling



Objectifs et méthodes



- Efficacité d'une **seconde perfusion de zolédronate (ZOL)** pour prévenir la perte osseuse et les fractures vertébrales à l'arrêt du dénosumab (DMAB)
- Chez les patients avec **CTX persistant élevés (>280 ng/L) à 6 mois d'une 1^{ère} perfusion de ZOL**



- Etude observationnelle rétrospective de vraie vie
- Comparant 13 patients avec 1 seule perfusion de ZOL vs 39 patients avec 2 ZOL (car CTX > 280 ng/L)

550,000

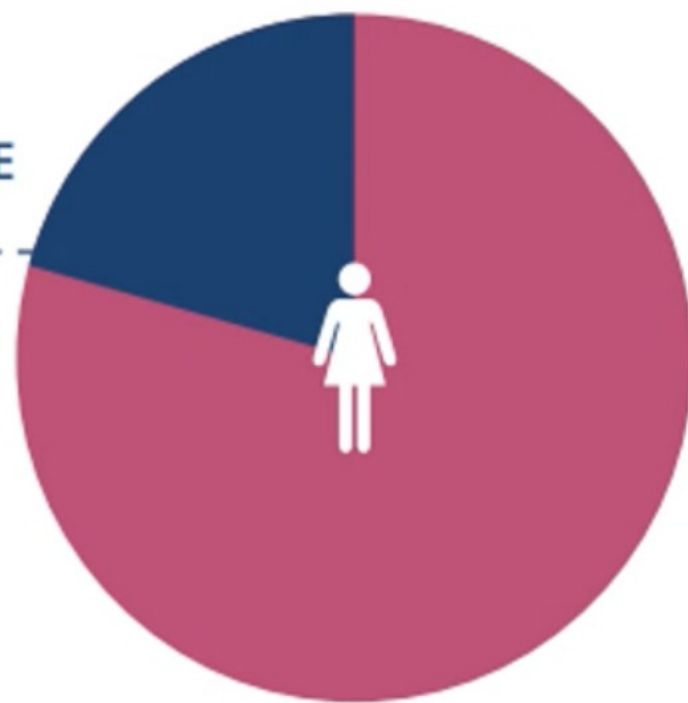
FEMMES **TRAITÉES**
POUR L'OSTÉOPOROSE

2,019,000

FEMMES NE SONT
PAS TRAITÉES
POUR L'OSTÉOPOROSE

2,569,000

FEMMES **ÉLIGIBLES**
POUR LE TRAITEMENT
DE L'OSTÉOPOROSE



79%

ÉCART DE
TRAITEMENT

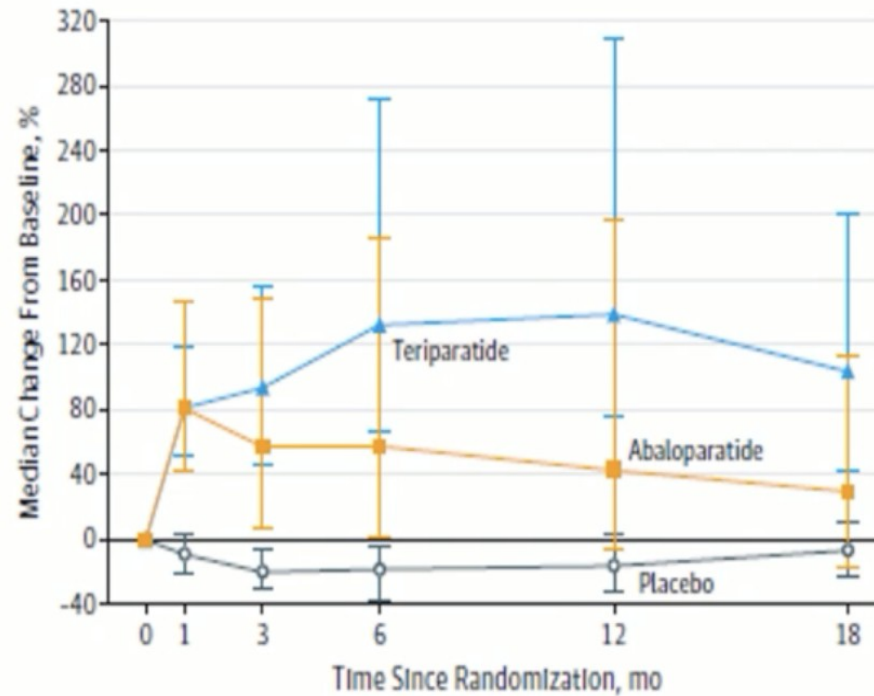
En résumé

- Abaloparatide et Tériparatide
Des interactions spécifiques avec un même récepteur
- Abaloparatide, Tériparatide et Romosozumab
Des profils de réponse biologique et cellulaire différents
- Abaloparatide, Tériparatide et Romosozumab
Des profils de réponse densitométrique un peu différents
- Les traitements ostéoformateurs réduisent rapidement le risque de fractures vertébrales et nonvertébrales
(réduction non significative des fractures nonvertébrales dans le RCP européen de l'Abaloparatide)
- Leur utilisation est recommandée en première ligne chez les patients à risque très élevé ou imminent de fracture

ACTIVE Trial

Changes from baseline in BTM with abaloparatide vs placebo and teriparatide

s-PINP

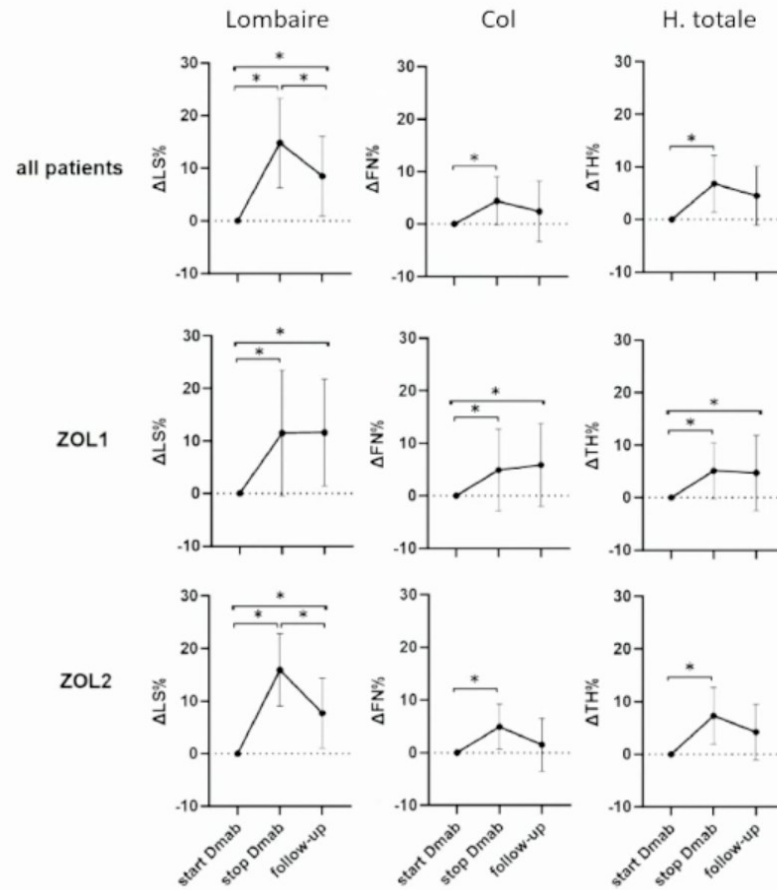


No. of participants evaluated

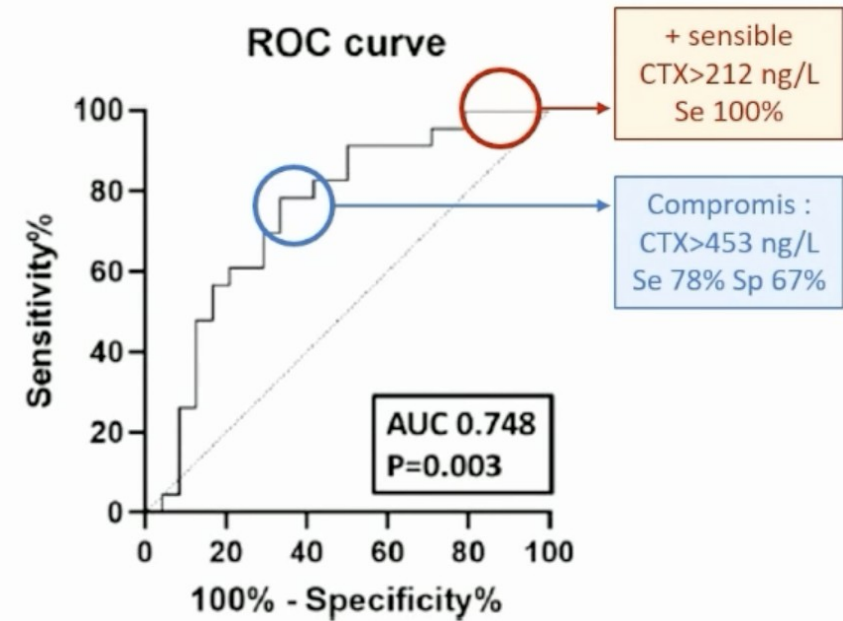
Abaloparatide	189	187	187	189	189	189
Placebo	184	183	181	184	184	184
Teriparatide	227	227	227	227	227	227

Résultats

A



B



CTX à M6 pour discriminer les patients avec DMO stable ou perte post-Dmab

Fenêtre thérapeutique des bisphosphonates oraux et mortalité de la fracture fémorale



The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2024, 00, 1–9

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgae272>

Advance access publication 17 April 2024

Clinical Research Article



Effect of Oral Bisphosphonate Drug Holiday on Mortality Following Hip Fracture

Miriam T. Y. Leung,¹  Justin P. Turner,^{1,2,3,4}  Clara Marquina,¹  Jenni Ilomaki,^{1,5}  Tim Tran,⁶ and J. Simon Bell^{1,5,7} 

¹Centre for Medicine Use and Safety, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Monash University, Parkville, Melbourne, VIC 3052, Australia

²Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, QC H3C 3J7, Canada

³Centre de recherche, Institut Universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, QC H3W 1W5, Canada

⁴Faculty of Pharmacy, Laval University, Quebec City, QC G1V 0A6, Canada

⁵Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, VIC 3004, Australia

⁶Pharmacy Department, Austin Health, Heidelberg, Melbourne, VIC 3084, Australia

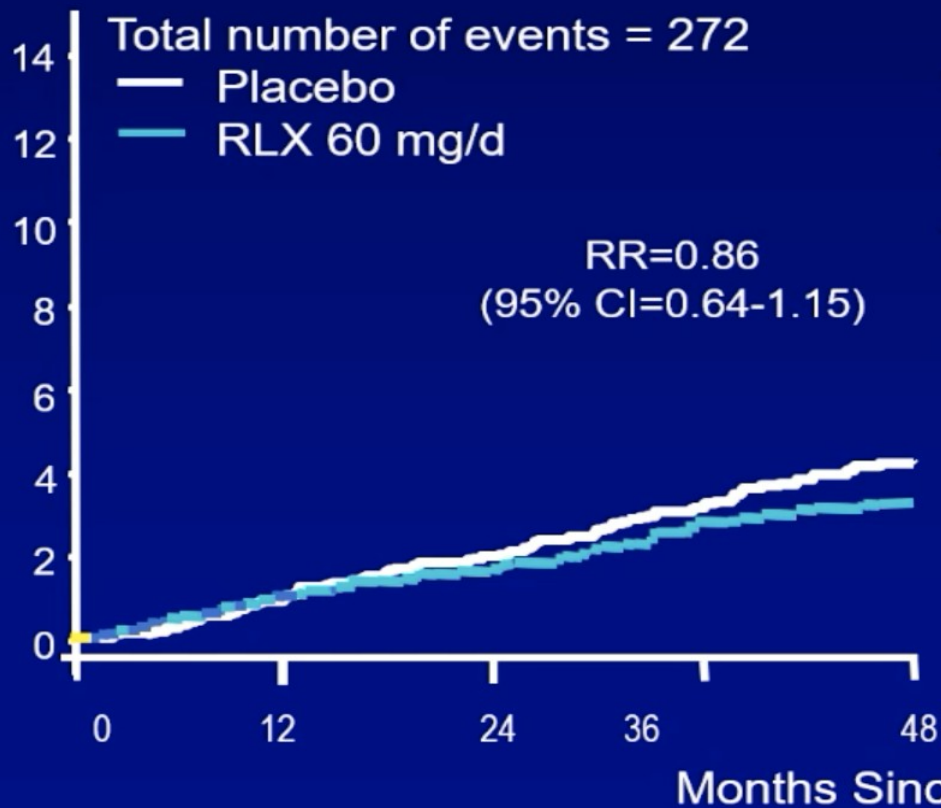
⁷Faculty of Health Sciences, University of Eastern Finland, Kuopio, FI-70211, Finland

Correspondence: Miriam T. Y. Leung, BPharm, MClinPharm, Centre for Medicine Use and Safety, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Monash University (Parkville Campus), 381 Royal Parade, Parkville, Melbourne, VIC 3052, Australia. Email: miriam.leung77@monash.edu.

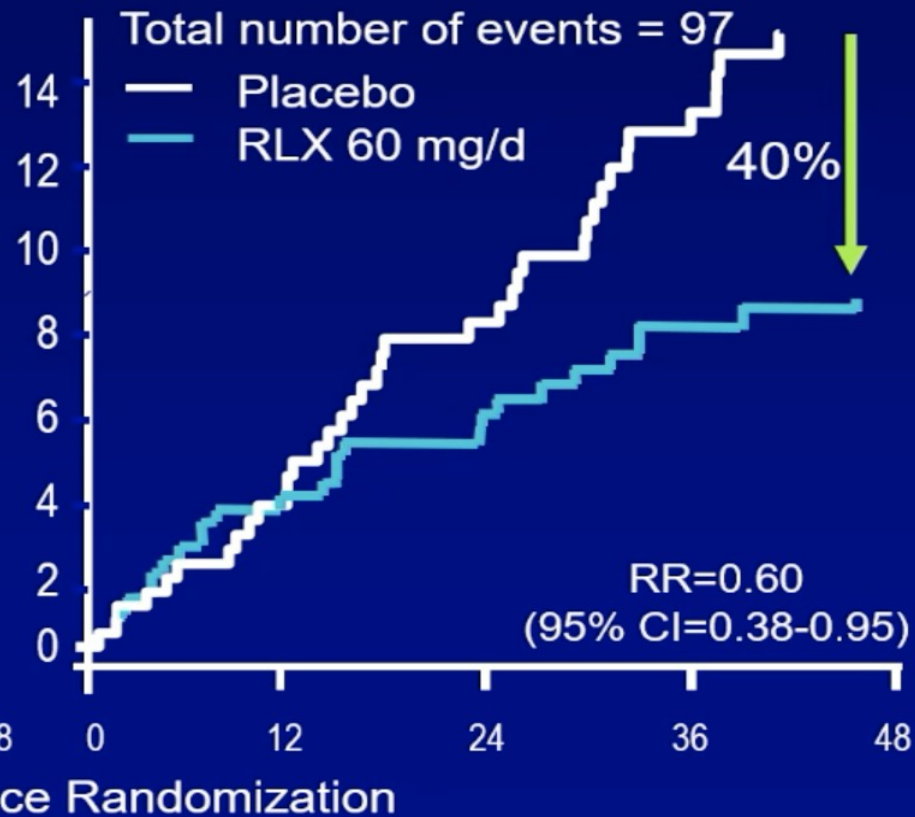
Cumulative Incidence of Cardiovascular Events

MORE Trial – 4 Years

All Enrolled Women
N = 7705



High-Risk Women
n = 1035



Sourced from Barrett-Connor E et al. *JAMA* 287:847-57, 2002

Points-clés

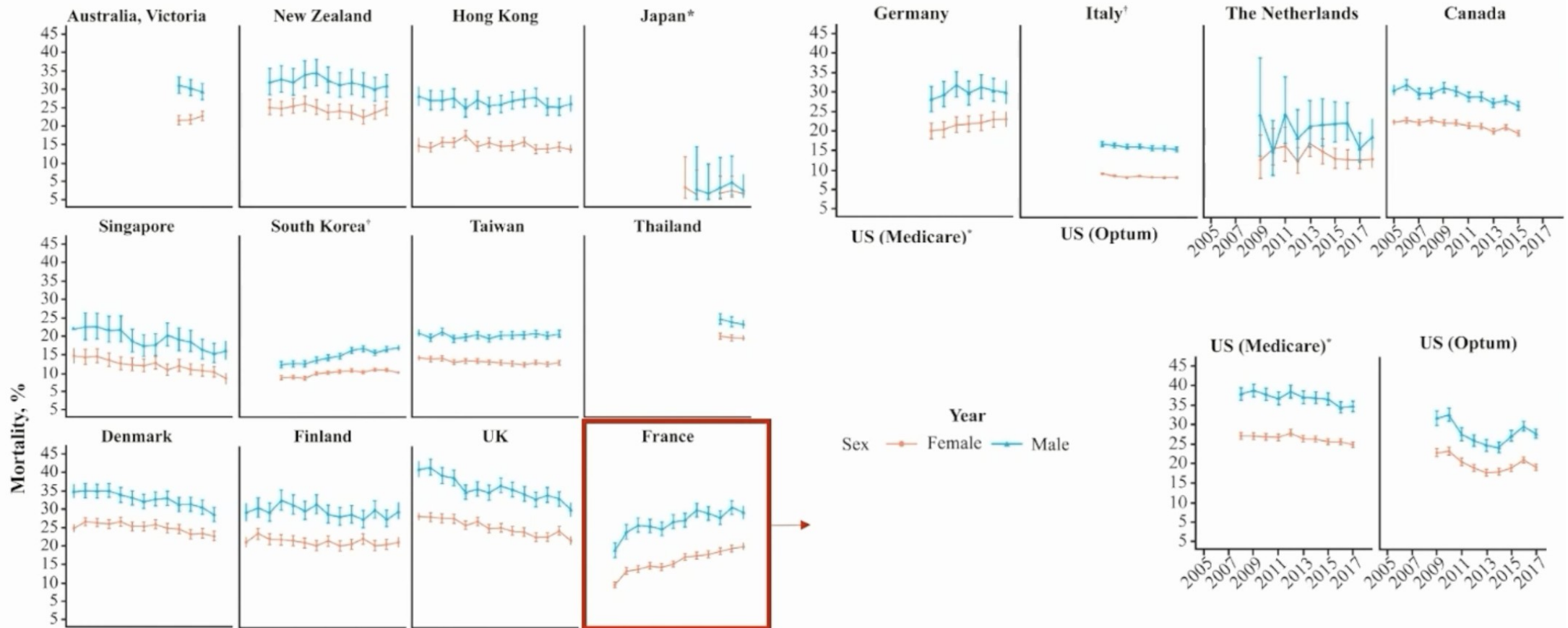
En France :

- Augmentation de l'incidence de la fracture de hanche
- Diminution de la proportion d'instauration de traitement dans l'année suivant la fracture

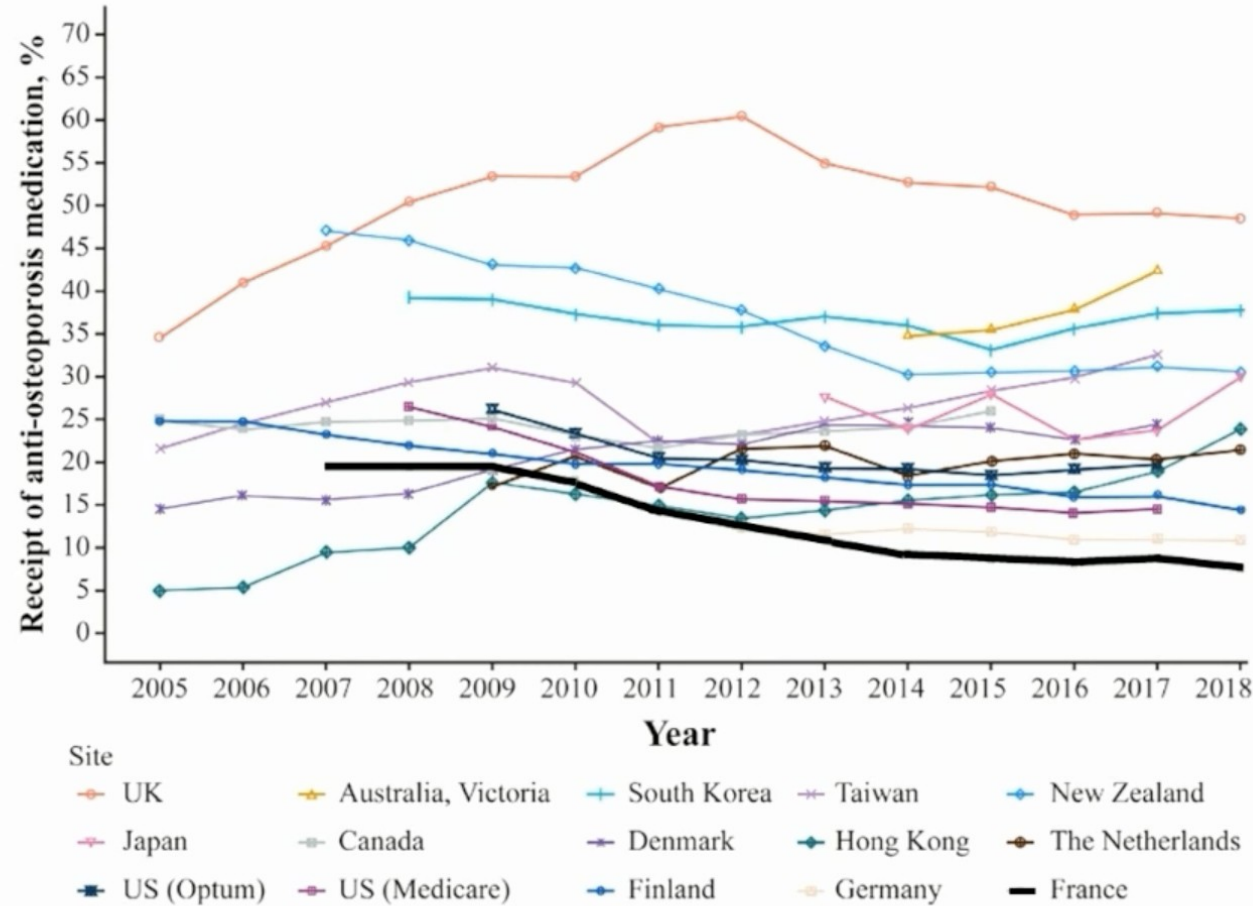
Global :

- Moins bonne prise en charge chez l'homme vs femme
- Certains pays s'en sortent bien/mieux : l'amélioration est donc possible!

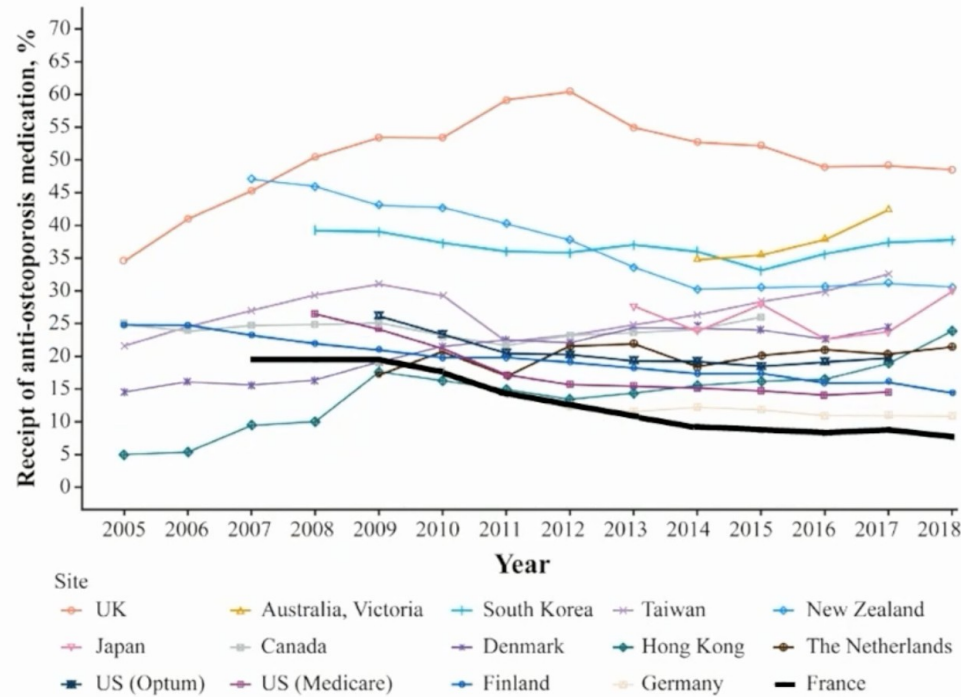
Résultats : Mortalité toute cause dans l'année post-fracture



Résultats : Prescription du traitement dans l'année post-fracture



Résultats : Prescription du traitement dans l'année post-fracture



France :
-9,6%

FARDEAU REPRÉSENTÉ PAR LA MALADIE

484,000

NOUVELLES FRACTURES DE FRAGILITÉ EN 2019



1,325

FRACTURES
PAR JOUR



55

FRACTURES
PAR HEURE

AUGMENTATION DES COÛTS PAR PERSONNE

€85.0

2010

€104.2

2019

+23%

€6.98 MILLIARDS

DÉPENSÉS EN 2019



€1.77
MILLIARDS

COÛT DE L'INVALIDITÉ
DE LONGUE DURÉE



€5.05
MILLIARDS

COÛT DIRECT DES
FRACTURES
INCIDENTES



€162
MILLIONS

COÛT DE
L'INTERVENTION
PHARMACOLOGIQUE

ÉNORME CHARGE FINANCIÈRE POUR LES SOINS DE SANTÉ LIÉS À L'OSTÉOPOROSE

3,991,000

PERSONNES ATTEINTES D'OSTÉOPOROSE EN 2019

79.9%

FEMMES

20.1%

HOMMES



5.5% DE LA POPULATION TOTALE

550,000

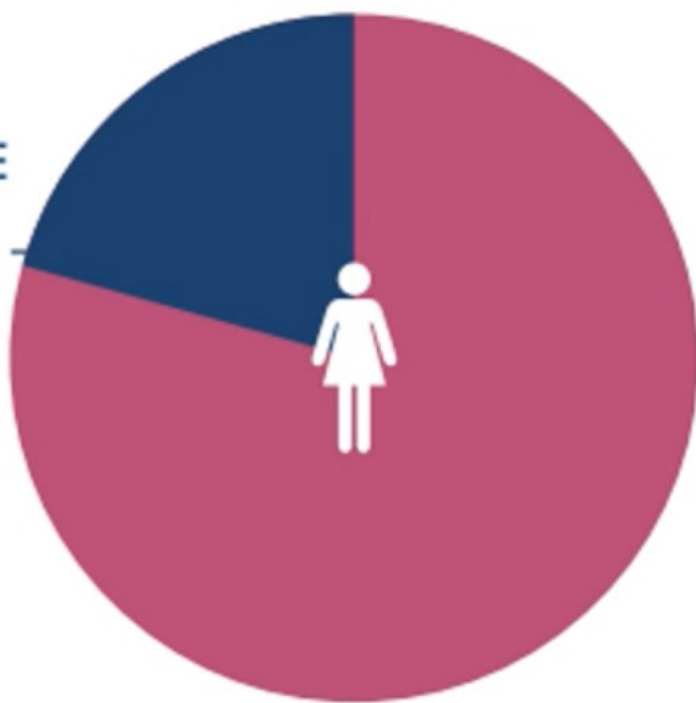
FEMMES **TRAITÉES**
POUR L'OSTÉOPOROSE

2,019,000

FEMMES NE SONT
PAS TRAITÉES
POUR L'OSTÉOPOROSE

2,569,000

FEMMES **ÉLIGIBLES**
POUR LE TRAITEMENT
DE L'OSTÉOPOROSE



79%

ÉCART DE
TRAITEMENT

IMAO

470 rue d'Artois-2A Promenade d'Artois, 62161 DUISANS
Téléphone: 03.74.78.00.18

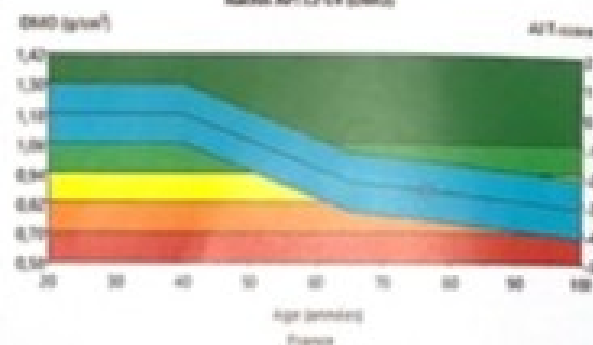
Patient:	BICER, Adrienne	Age:	76,3 ans	Médecin Prescripteur:	SEGAUD
Date de naissance:	05/05/1947	Sexe:	F	ID-Patient:	00000000000000000000
Taille:	171,8 cm	Poids:	75,0 kg	Mesure:	05/05/2023 08:50:16 (SP 4.1)
Sexe:	Femme	Ethnie:	Blanc	Analyse:	05/05/2023 08:54:20 (SP 4.1)

Rachis AP (Densité osseuse)



Commentaires :

Rachis AP: L2-L4 (DMS)



Données de France			
Age (ans)	DMS (g/cm²)	AJ T-score	AJ Z-score
20	0.702	-1.1	-1.2
30	0.804	-1.5	-1.6
40	0.912	-1.7	-1.8
50	0.919	-1.8	-1.9

IMAO

470 rue d'Artois-2A Promenade d'Artois, 62161 DUISANS
Téléphone: 03.74.78.00.18

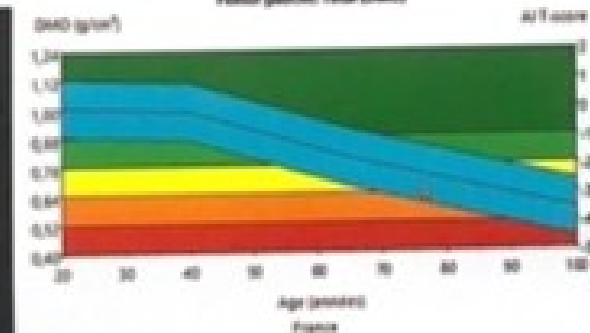
Patient:	BICER, Adrienne	Age:	76,3 ans	Médecin Prescripteur:	SEGAUD
Date de naissance:	05/05/1947	Sexe:	F	ID-Patient:	00000000000000000000
Taille:	171,8 cm	Poids:	75,0 kg	Mesure:	05/05/2023 08:50:16 (SP 4.1)
Sexe:	Femme	Ethnie:	Blanc	Analyse:	05/05/2023 08:54:20 (SP 4.1)

Fémur gauche (Densité osseuse)



Age: 76,3 ans (SP 4.1)

Fémur gauche: Total (DMS)



Données de France			
Age (ans)	DMS (g/cm²)	AJ T-score	AJ Z-score
20	0.804	-1.1	-1.2
30	0.819	-1.5	-1.6
40	0.845	-1.7	-1.8
50	0.709	-	-
Total	0.819	-1.7	-1.8

Commentaires :