

ROLE DE L'INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 DANS L'OSTEOPOROSE MASCULINE IDIOPATHIQUE

Juliette Dewailly, I. Legroux-Gerot, M. D'Herbomez,
X. Marchandise, B. Duquesnoy, B. Cortet
CHRU LILLE

INTRODUCTION ET RAPPELS

- Ostéoporose masculine : pathologie sous estimée
- L'OMI : 40% des patients
- Mécanismes physiopathologiques non connus
- Implication du système endocrine:
 - axe gonadique
 - axe somatotrope ?
- Objectif : - étude du métabolisme de l'IGF-1 dans l'OMI
 - étude des relations entre IGF-1, hormones sexuelles et DMO

PATIENTS ET TEMOINS

□ 79 PATIENTS

- Patients hospitalisées dans le service de rhumatologie (oct. 1999 à déc. 2005)
- Critères d'inclusion : T-score $\leq -2,5$ ou antécédent de fracture ostéoporotique, ostéoporose idiopathique.
- Bilan biologique :
 - IGF-1 sérique
 - Bilan phosphocalcique : calcémie, phosphorémie, calciurie 24h, TRP, 25 OH vit D, PTH
 - Hormones sexuelles: estradiolémie, testostéronémie, SHBG, testostéronémie libre, ITL, IEL, LH, FSH
 - Marqueurs du remodelage osseux : PAO, ostéocalcine, télopeptide, Cross-Laps sériques
- Densitométrie osseuse (HOLOGIC 2000, service de Médecine nucléaire)

PATIENTS ET TEMOINS

□ 26 TEMOINS

- Volontaires sains, patients hospitalisés pour une pathologie mécanique
- Absence de pathologie chronique ou traitement avec retentissement osseux
- Absence d'antécédent de fracture pour un traumatisme mineur
- Absence d'ostéoporose densitométrique
- Bilan biologique :
 - IGF-1 sérique
 - Bilan phosphocalcique : calcémie, phosphorémie, 25 OH vit D, PTH
 - Hormones sexuelles: estradiolémie, testostéronémie, SHBG, testostéronémie libre, ITL, IEL, LH, FSH
- Densitométrie osseuse (HOLOGIC 2000, service de Médecine nucléaire)

RESULTATS

DESCRIPTION DES PATIENTS ET DES TEMOINS

	Patients (n = 65)	Témoins (n = 26)	p
Age (ans)	54 ± 11	50 ± 8	0,108
Taille (cm)	172 ± 7	178 ± 7	0,001
Poids (kg)	72 ± 12	86 ± 17	<0,0001
BMI (kg/m ²)	24,4 ± 3,70	27,10 ± 5	0,005
DMO rachis (g/cm ²)	0,80 ± 0,14	1,10 ± 0,2	<0,0001
DMO col fémoral (g/cm ²)	0,68 ± 0,11	0,92 ± 0,16	<0,0001
DMO hanche totale (g/cm ²)	0,79 ± 0,09	1,06 ± 0,17	<0,0001
T-score rachis	-2,7 ± 1,10	-0,43 ± 1,83	<0,0001
T-score col fémoral	-2,72 ± 0,95	-0,56 ± 1,40	<0,0001
T-score hanche totale	-2,0 ± 1,0	0,01 ± 1,34	<0,0001

Patients :

Ostéoporose fracturaire 62% :

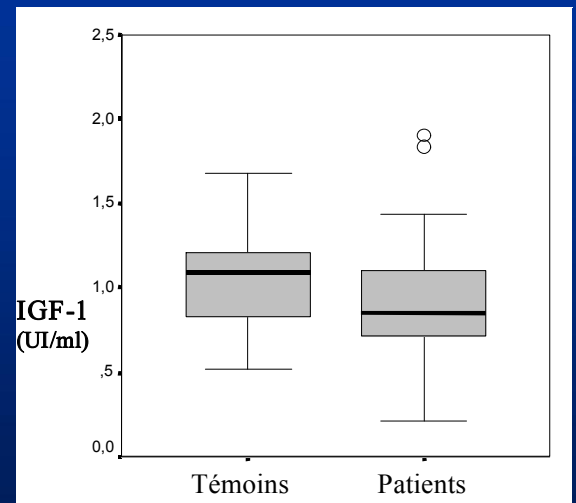
fractures vertébrales 48% ; fracture ESF 3,7% ; autres fractures 8,8%.

COMPARAISON DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

IGF-1

	Patients (n = 79)	Témoins (n = 26)	p	p ajustement / BMI
IGF-1 (UI/ml)	0,89 ± 0,32	1,07 ± 0,30	0,0189	0,0172

- Taux sériques d'IGF-1 plus bas chez les patients
- Différence significative persistant après ajustement pour le BMI

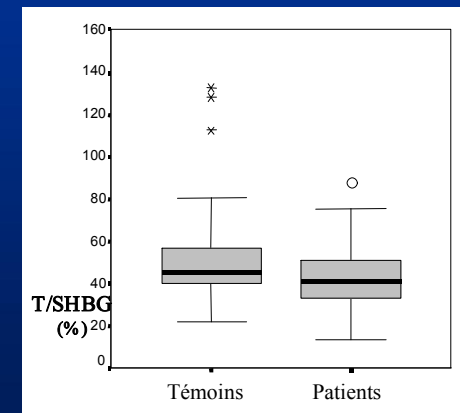
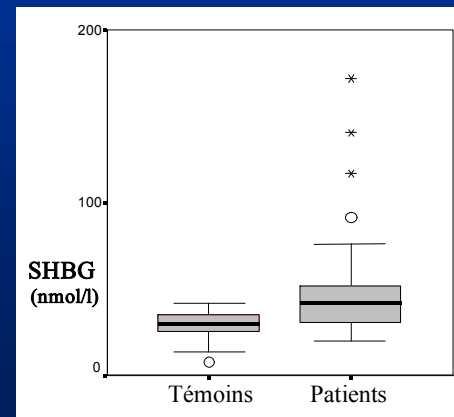


COMPARAISON DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

HORMONES SEXUELLES

	Patients (n = 79)	Témoins (n = 26)	p	p ajustement / BMI
Estradiol (pg/ml)	20,40 ± 12,01	18,60 ± 12,41	0,527	
<u>IEL (%)</u>	0,19 ± 0,12	0,30 ± 0,39	0,0349	0,021
<u>Testostérone totale (ng/ml)</u>	5,01 ± 1,61	4,12 ± 1,11	0,0158	0,001
Testostérone libre (pmol/l)	323,70 ± 99,02	308,38 ± 89,72	0,605	
<u>SHBG (nmol/l)</u>	46,70 ± 26,90	29,43 ± 8,22	0,0009	<0,0001
<u>ITL (%)</u>	41,71 ± 14,5	55,77 ± 28,51	0,0017	0,001

- Augmentation significative de la SHBG
- Augmentation significative de la testostéronémie totale
- Diminution significative de l'ITL et IEL



COMPARAISON DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

Risque de fracture (OR) : analyse en régression logistique

- IGF-1

- OR non significatif

- OR significatif après ajustement pour le BMI et la testostéronémie libre : 1,8 [IC : 1,1-2,9] (p = 0,021)

- SHBG

- OR : 2,21 [IC : 1,32-2,96] (p = 0,003)

- Persistant après ajustement pour le BMI

- ITL

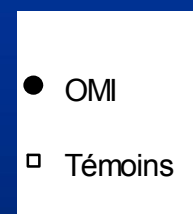
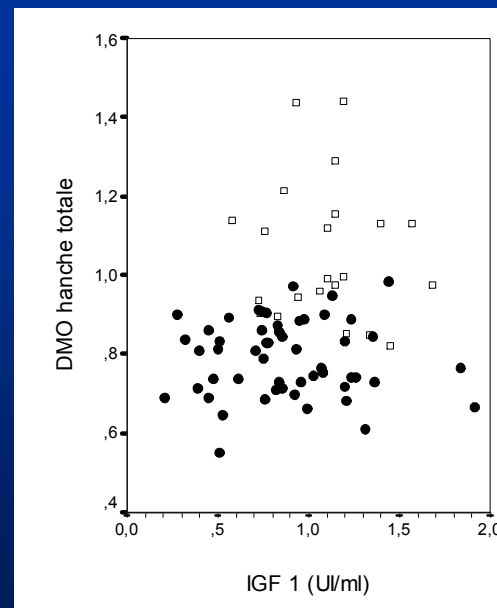
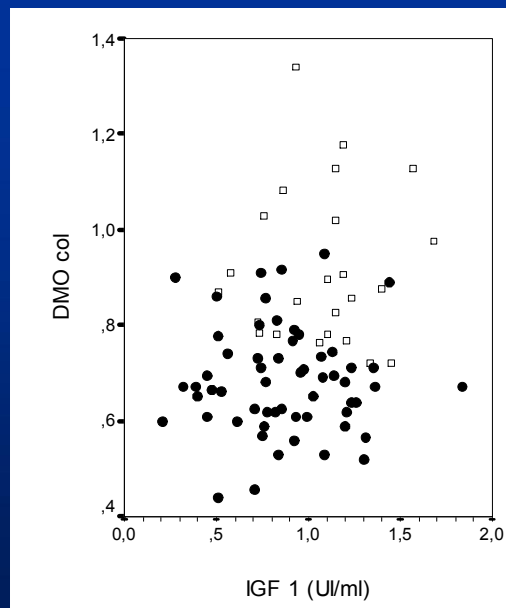
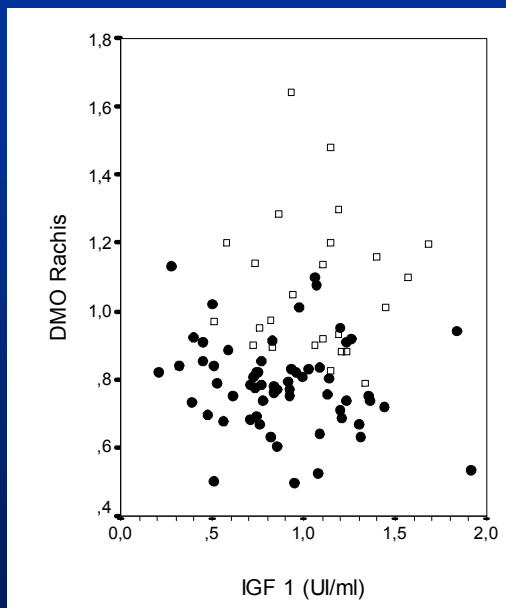
- OR : 1,28 [IC : 1,01-1,63] (p = 0,042)

- Persistant après ajustement pour le BMI

ETUDE DES CORRELATIONS

Corrélations entre le taux d'IGF-1 et la DMO

		DMO rachis	DMO col fémoral	DMO hanche totale
IGF-1	r	-0,168	-0,025	-0,027
	p	0,196	0,854	0,854



ETUDE DES CORRELATIONS

Corrélation entre les hormones sexuelles et la DMO

		DMO rachis	DMO col fémoral	DMO hanche totale
Estradiol	r	0,093	0,011	0,238
	p	0,482	0,935	0,092
<u>IEL</u>	r	0,148	0,185	0,361
	p	0,277	0,186	0,012
Testostérone totale	r	-0,135	-0,206	-0,12
	p	0,3	0,121	0,390
Testostérone libre	r	-0,35	0,091	-0,042
	p	0,791	0,501	0,755
<u>ITL</u>	r	0,058	0,273	0,383
	p	0,667	0,044	0,006
<u>SHBG</u>	r	-0,147	-0,283	-0,426
	p	0,268	0,035	0,002

ETUDE DES CORRELATIONS

Corrélation entre l'IGF-1 et les hormones sexuelles

		Estradiol	Testostérone totale	Testostérone libre	SHBG	IEL	ITL
IGF-1	r	-0,12	0,099	0,369	-0,231	0,099	0,424
	p	0,924	0,443	0,032	0,076	0,458	0,001

Corrélation entre l'IGF-1 et les marqueurs du remodelage osseux

		PAO	Ostéocalcine	ICTP	Cross-Laps sérique
IGF-1	r	0,145	0,081	-0,4	0,136
	p	0,332	0,540	0,772	0,587

DISCUSSION

IGF-1 et OMI

- Diminution du taux d'IGF-1 circulant dans l'OMI
- Absence de corrélation entre DMO et IGF-1
- Association significative entre le statut fracturaire et le taux d'IGF-1 après ajustement / testostéronémie libre et BMI : effet indépendant
- Absence de corrélation entre IGF-1 et marqueurs du remodelage osseux

DISCUSSION

Hormones sexuelles et OMI

- Confirmation du rôle de la SHBG
 - Augmentation significative du taux de SHBG
 - Corrélation négative entre SHBG et DMO
 - Diminution significative de l'ITL et de l'IEL
- Cause ?
- Résultats concordants avec les études réalisées chez les sujets âgés et les hommes ostéoporotiques.

DISCUSSION

IGF-1 et hormones sexuelles

- Corrélation positive entre la testostéronémie libre, l'ITL et l'IGF-1
- Interactions entre l'IGF-1, la fraction libre de la testostérone et la SHBG :
 - relation entre SHBG, ITL et IGF-1 décrites chez des sujets âgés
 - influence réciproque entre la testostéronémie et l'axe GH / IGF-1

CONCLUSION

- Implication de l'IGF-1 dans la physiopathologie de l'OMI
- Interaction entre IGF-1 et hormones sexuelles :
 - rôle de l'IGF-1 par augmentation de la synthèse hépatique de SHBG ?
 - taux bas d'IGF-1 = reflet de la diminution des formes libres des hormones sexuelles ?
- Perspectives : rôles respectifs de l'axe somatotrope et gonadotrope et interactions, polymorphismes génétiques SHBG et IGF-1.

EVALUATION DE L'OSTEOPOROSE CHEZ L'HOMME

•Définition / DMO

- Homme > 65 ans : T-score \leq -2.5
- Homme 50-65 ans : T-score \leq -2.5 et un facteur de risque d'ostéoporose
- Homme < 50 ans : Z-score \leq -2

Lewiecki & al (2004) Special report on the official positions of the International Society for Clinical Densitometry. Osteoporos Int.

•Marqueurs du remodelage

- données pauvres
- Absence de relation démontrée entre le taux de perte osseuse et les marqueurs

•Histomorphométrie

- modifications de la microarchitecture osseuse chez les hommes ostéoporotiques

ROLE DE L'AXE GH / IGF-1 DANS L'OMI

Rôle de l'axe GH / IGF-1 dans le métabolisme osseux

- **Actions cellulaires**

- ✓ formation osseuse : - stimulation de la prolifération des ostéoblastes
 - effet sur la différenciation ?
 - augmentation de la synthèse de collagène 1
- ✓ Résorption osseuse : - effet sur la prolifération des ostéoclastes ?
 - interaction avec le système RANK/RANK-L/OPG ?

ROLE DE L'AXE GH / IGF-1 DANS L'OMI

Rôle de l'axe GH / IGF-1 dans le métabolisme osseux

- Effets des traitements par GH et IGF-1 dans l'ostéoporose
 - ✓ augmentation du remodelage osseux
 - ✓ Augmentation de la DMO (traitement long > 12 mois)
- Relations entre le taux d'IGF-1 et la DMO
 - ✓ Hommes âgés : absence de relation entre DMO et le taux d'IGF-1
 - ✓ Hommes < 60 ans : relation positive entre la DMO au col fémoral et le taux d'IGF-1

COMPARAISON DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

Comparaison dans le groupe ostéoporose « stricte »

	Patients (n = 65)	Témoins (n = 26)	p	p ajustement / BMI
PAO (µg/l)	14,9 ± 6,6	10,4 ± 1,7	0,004	0,004
Ostéocalcine (ng/ml)	16,1 ± 7,6	17,3 ± 7,5	0,530	
ICTP (µg/l)	4,50 ± 2,12	3,69 ± 1,04	0,079	
Cross-Laps (pmol/l)	3341,5 ± 2265,6	4201,1 ± 2216,2	0,143	
PTH (pg/ml)	36,2 ± 15,4	32,9 ± 10,7	0,345	
25 OH vitamine D3 (ng/ml)	34,2 ± 21,7	22,9 ± 13,9	0,02	0,058

- Augmentation significative des PAO
- Absence de différences pour les marqueurs de la résorption
- Augmentation de la 25 OH vit D mais non significative après ajustement pour le BMI

COMPARAISON DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

Comparaison entre les patients avec une ostéoporose fracturaire et les témoins

	Patients (n = 40)	Témoins (n = 26)	p
IGF-1 (UI/ml)	0,88 ± 0,35	1,07 ± 0,30	0,034
Estradiol (pg/ml)	18,89 ± 10,39	18,60 ± 12,41	0,930
IEL (%)	0,17 ± 0,11	0,30 ± 0,39	0,065
Testostérone totale (ng/ml)	5,21 ± 1,70	4,12 ± 1,11	0,006
Testostérone libre (pmol/l)	304,61 ± 107,32	308,38 ± 89,72	0,883
SHBG (nmol/l)	51,20 ± 31,90	29,43 ± 8,22	0,001
ITL (%)	40,91 ± 13,80	55,77 ± 28,51	0,009
TSH us (μUI/l)	1,714 ± 1,10	1,18 ± 0,38	0,037
FT4 (pmol/l)	18,31 ± 3,02	16,75 ± 3,01	0,04
FT3 (pmol/l)	4,91 ± 0,70	4,79 ± 0,82	0,66
PAO (μg/l)	14,6 ± 4,8	10,4 ± 1,7	<0,0001
Ostéocalcine (ng/ml)	14,2 ± 5,3	17,3 ± 7,5	0,07
ICTP (μg/l)	4,60 ± 1,83	3,69 ± 1,04	0,041
Cross-Lapsériques (pmol/l)	3109,1 ± 2105,8	4201,1 ± 2216,2	0,079

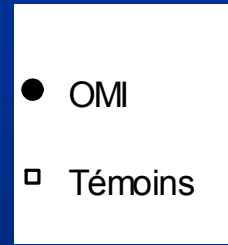
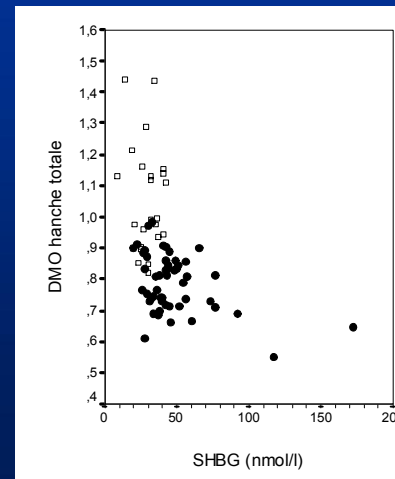
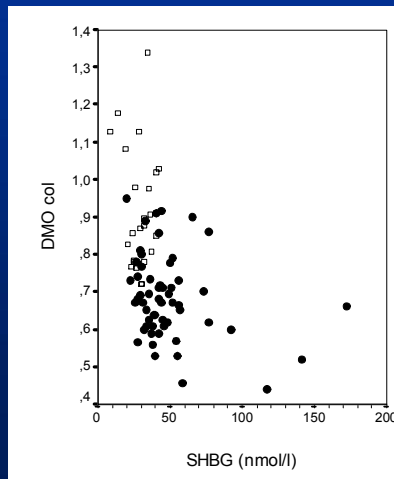
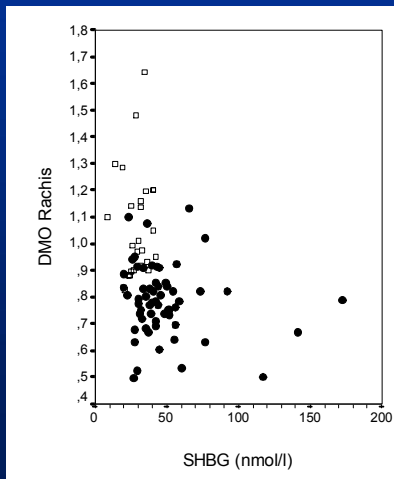
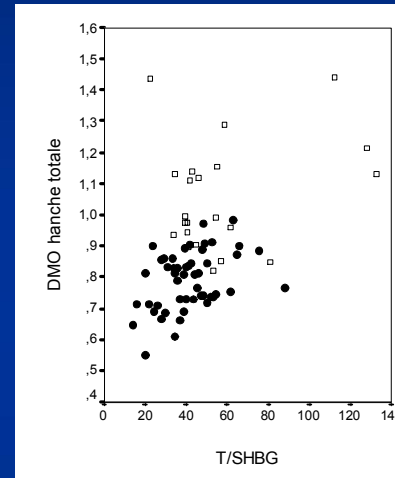
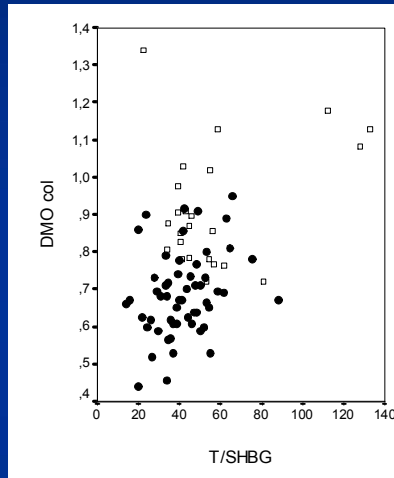
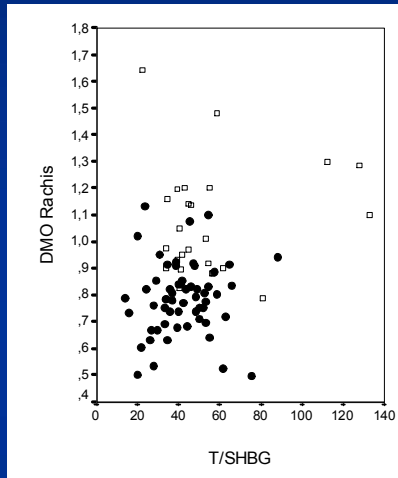
COMPARAISON DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

Comparaison dans le groupe ostéoporose avec diabète phosphoré

	Patients (n = 79)	Témoins (n = 26)	p
IGF-1 (UI/ml)	0,89 ± 0,32	1,07 ± 0,30	0,0189
Estradiol (pg/ml)	20,40 ± 12,01	18,60 ± 12,41	0,527
IEL (%)	0,19 ± 0,12	0,30 ± 0,39	0,0349
Testostérone totale (ng/ml)	5,01 ± 1,72	4,12 ± 1,11	0,0158
Testostérone libre (pmol/l)	323,70 ± 138,02	308,38 ± 89,72	0,605
SHBG (nmol/l)	46,70 ± 25,21	29,43 ± 8,22	0,0009
ITL (%)	41,71 ± 14,60	55,77 ± 28,51	0,0017
TSH us	1,50 ± 0,93	1,18 ± 0,38	0,125
FT4 (pmol/l)	18,61 ± 2,80	16,75 ± 3,01	0,029
FT3 (pmol/l)	4,91 ± 0,60	4,79 ± 0,82	0,616
PAO (µg/l)	14,6 ± 6,1	10,4 ± 1,7	0,0034
Ostéocalcine (ng/ml)	15,9 ± 7,6	17,3 ± 7,5	0,46
ICTP (µg/l)	4,61 ± 1,90	3,69 ± 1,04	0,055
Cross-Laps sériques (pmol/l)	3464,8 ± 2157,5	4201,1 ± 2216,2	0,179

ETUDE DES CORRELATIONS

Corrélation entre les hormones sexuelles et la DMO



ETUDE DES CORRELATIONS

Analyses multivariées des paramètres corrélés à la DMO hanche totale

		ITL	FT4	BMI
DMO hanche	r	0,266	-0,320	0,300
	p	0,043	0,020	0,023

		IEL	FT4	BMI
DMO hanche	r	0,278	-0,428	0,218
	p	0,07	0,004	0,16

ETUDE DES CORRELATIONS

Analyses multivariées des paramètres corrélés à la DMO col fémoral

		ITL	FT4	BMI
DMO col	r	0,135	0,292	0,199
	p	0,212	0,036	0,149

ANALYSES STATISTIQUES

- Comparaisons patients / témoins : test t de Student pour séries non appariées (résultats : moyenne \pm écart-type)
- Risque de fracture (Odds Ratio) : régression logistique (IC 95%)
- Corrélations bivariées : coefficient de corrélation de Pearson
- Degré de significativité : $p < 0,05$
- Logiciel SPSS 11.5

OSTÉOPOROSE MASCULINE IDIOPATHIQUE ET IGF-1

Auteurs	Nombre de sujets	Age (ans)	Résultats
Ljunghall et coll. 1992	12 OMI 18 témoins	47 ± 8	<ul style="list-style-type: none">- Concentrations sériques d'IGF-1 plus basses chez les OMI- Corrélation positive IGF-1/ DMO rachis, avant bras mais pas col fémoral
Reed et coll. 1995	18 OMI 13 témoins	44 ± 12	<ul style="list-style-type: none">- Concentrations sériques d'IGF-1 plus basses chez les patient OMI < 36 ans- Corrélation entre le taux d'IGF-1 et les paramètres histomorphométriques (surface ostéoblastique)- Absence de corrélation significative DMO/ IGF-1
Johansson et coll. 1997	28 OMI 19 témoins	45 ± 10	<ul style="list-style-type: none">- Absence de différence des taux d'IGF-1- Réduction significative des taux d'IGFBP-3
Kurland et coll. 1997	24 OMI 24 témoins	50 ± 1,9	<ul style="list-style-type: none">- Concentrations sériques d'IGF-1 plus basses chez les OMI- Corrélation positive entre IGF-1 / DMO lombaire- Corrélation inverse entre les taux d'IGF-1 et la surface de résorption

MATERIELS ET METHODES

DESCRIPTION DES PATIENTS ET DES TEMOINS

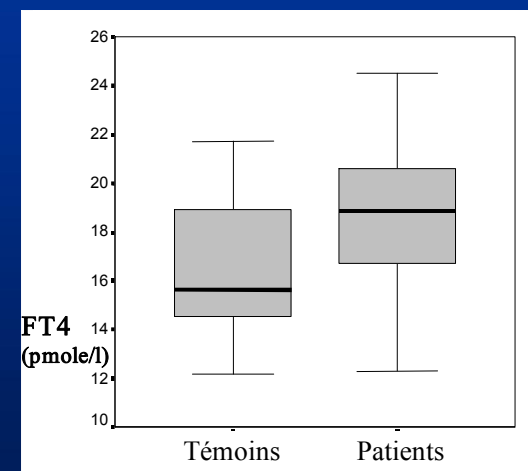
- **Patients (n = 101)**
 - 4 = ostéoporose cortisonique (3,9%).
 - 2 = ostéoporose secondaire à une exogénose (1,9%).
 - 14 = ostéoporose associée à un diabète phosphoré (13,8%).
 - 5 = ostéoporose associée à une hypercalciurie (4,9%).
 - 2 = ostéoporose secondaire à une hémochromatose (1,9%).
 - 9 = ostéoporose secondaire à un hypogonadisme (8,9%).
 - 65 = ostéoporose idiopathique (64,4%).
- **Témoins (n = 26)**

COMPARAISON DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

Comparaison dans le groupe ostéoporose idiopathique « stricte »

	Patients (n = 65)	Témoins (n = 26)	p	p ajustement / BMI
TSH us (μ UI/ml)	1,61 \pm 0,96	1,18 \pm 0,38	0,052	
FT4 (pmol/l)	18,60 \pm 2,80	16,75 \pm 3,01	0,031	<0,0001
FT3 (pmol/l)	5,01 \pm 0,60	4,79 \pm 0,82	0,404	

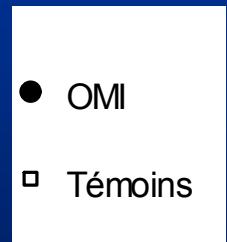
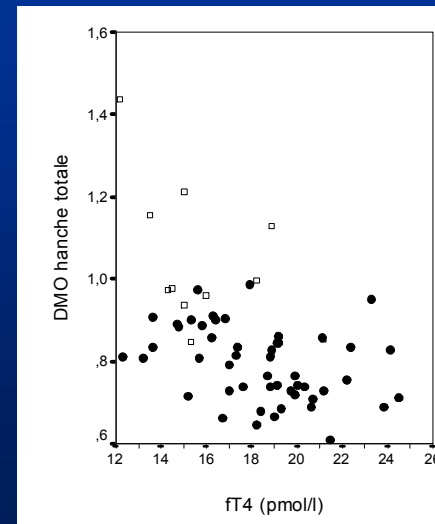
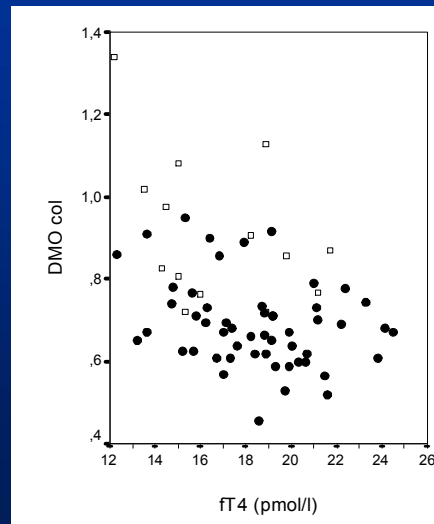
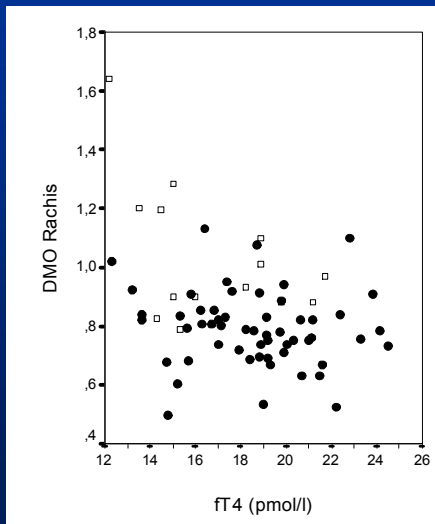
- Augmentation significative de la FT4



ETUDE DES CORRELATIONS

Corrélations entre les hormones thyroïdiennes et la DMO

		DMO rachis	DMO col fémoral	DMO hanche totale
TSH us	r	0,025	-0,117	-0,040
	p	0,851	0,386	0,775
FT4	r	-0,195	-0,285	-0,401
	p	0,15	0,039	0,004
FT3	r	0,080	-0,158	-0,44
	p	0,555	0,260	0,917



DISCUSSION

FT4 et OMI

- Augmentation significative du taux de FT4 dans l'OMI
- Corrélation négative entre DMO et FT4
- Étiologie ?
- Rôle des hormones thyroïdiennes dans l'OMI ?
- Études complémentaires nécessaires : perturbation de la sécrétion de la TBG ?