



Ostéoporose

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 138-44

B. Uebelhart
R. Rizzoli

Dr Brigitte Uebelhart
Pr René Rizzoli
Service des maladies osseuses
Département de réhabilitation
et de gériatrie
HUG et Faculté de médecine
1211 Genève 14
Brigitte.Uebelhart@hcuge.ch

Osteoporosis

Calcium supplements should be used according to the dietary intakes. Daily vitamin D supplements have beneficial on bone and extraskelatal effects. Denosumab is registered in Switzerland for the treatment of postmenopausal osteoporosis and to prevent bone loss induced by sex hormone deprivation therapies in men and women. Zoledronate has a long-term efficacy on bone resorption in postmenopausal women and prevents bone loss induced by sex hormone deprivation therapies in both sexes. Teriparatide exerts beneficial effects on maxillary bone. Odanacatib decreases bone resorption and increases bone mineral density. Cinacalcet could be used as long term treatment in case of hyperparathyroidism. Adverse events associated with the use of bisphosphonate are still under discussion. Strontium ranelate will not be introduced in Switzerland.

Les suppléments calciques sont à adapter aux apports alimentaires. La vitamine D en prise quotidienne a des effets favorables osseux et extra-osseux. Le dénosumab est accepté en Suisse pour traiter l'ostéoporose postménopausique et prévenir la perte osseuse induite par les traitements hormono-ablatifs chez l'homme et la femme. Le zolédronate possède un effet rémanent prolongé en postménopause et prévient la perte osseuse induite par les traitements hormono-ablatifs dans les deux sexes. Le tériparatide a des effets favorables sur l'os maxillaire. L'odanacatib diminue la résorption osseuse et augmente la densité minérale osseuse. Le cinacalcet est une alternative thérapeutique pour l'hyperparathyroïdie de longue durée. Les effets secondaires des bisphosphonates sont discutés. Le ranélate de strontium restera indisponible en Suisse.

LE CALCIUM ET SES CONTROVERSES

Les suppléments de calcium sont au centre d'une controverse. En effet, Bolland et coll. publiaient en 2008, dans le *BMJ*, une augmentation de l'incidence des événements vasculaires cardiaques et cérébraux chez des femmes âgées, en bonne santé, quand elles recevaient des suppléments de calcium. La polémique a été relancée en 2010 avec la publication d'une méta-analyse du même auteur pour évaluer si les suppléments de calcium augmentent le risque de survenue d'événements cardiovasculaires.¹ Les données proviennent de quinze études randomisées, contrôlées par placebo dans lesquelles environ 20 000 patients âgés de plus de 40 ans, suivis pendant en moyenne quatre ans ont pris au moins 500 mg de calcium par jour. A noter que la vaste étude de la WHI n'est pas incluse dans cette analyse. Les résultats sont compatibles avec une association entre la prise de suppléments de calcium et le risque d'infarctus du myocarde. Néanmoins, il convient de relever que dans treize des quinze études, les apports calciques moyens des patients sont déjà hauts puisqu'évalués entre 750 à 1240 mg par jour auxquels s'ajoutent les suppléments qui vont de 0,5 à 2 g par jour de différents sels calciques. En analysant séparément les patients avec des apports spontanés en dessus et en dessous de la médiane, il ressort que les effets néfastes cardiovasculaires ne s'observent que chez les sujets avec des apports spontanés élevés, mais pas chez les autres. La majorité de nos patients sont justement dans cette classe d'apports faibles. Les résultats délétères ne sont pas confirmés dans une étude randomisée, contrôlée, d'une durée de cinq ans avec un suivi complémentaire de 4,5 années, menée chez 1460 femmes de 75 ans d'âge moyen qui ont reçu 1,2 g de carbonate de calcium ou un placebo par jour. Le groupe traité par calcium n'a pas présenté d'augmentation du risque de décès ou d'hospitalisation pour une maladie athéromateuse ni pendant la phase d'intervention ou de suivi.² L'ASBMR (American society for bone and mineral research) a publié une prise de position en août 2010 (tableau I) avec les points clés concernant ce sujet. La balance des données cliniques est favorable aux suppléments de calcium avec une sécurité d'emploi établie, sous réserve d'une utilisation répondant au bon sens clinique, «traitons les patients qui en ont besoin», concernant les doses et les contextes d'utilisation.



Tableau 1. Position de l'ASBMR (août 2010) sur les risques cardiovasculaires associés aux suppléments de calcium

ASBMR: American society for bone and mineral research.

- 1 De nombreuses études avec calcium et vitamine D ne montrent pas d'augmentation des événements cardiovasculaires
- 2 Les personnes prenant des suppléments de calcium ne devraient pas les interrompre, mais en parler avec leur médecin. La nourriture étant la meilleure source de calcium, les suppléments devraient être utilisés seulement quand les apports alimentaires quotidiens sont insuffisants
- 3 Les effets bénéfiques du calcium sont présents dès les petites doses. Des doses importantes ne sont pas nécessairement meilleures. Les apports calciques alimentaires devraient être quantifiés par le médecin
- 4 Dans la plupart des études récentes sur l'ostéoporose, l'adéquation des apports de calcium et vitamine D est requise pour observer l'efficacité des traitements pour la réduction de l'incidence des fractures
- 5 Les patients les plus âgés et ceux avec une fonction rénale altérée pourraient être à plus haut risque de complications cardiovasculaires sous suppléments de calcium

LA VITAMINE D ET SES CONTROVERSES

La vitamine D est un centre d'intérêt aussi bien dans le domaine osseux que pour ses bénéfices potentiels extra-osseux. Néanmoins, tout comme pour le calcium, des controverses ont surgi. Par ailleurs, des études randomisées contre placebo sont en cours et devraient permettre de répondre à nombre de questions sur les effets de la vitamine D.

Effets de la vitamine D sur les fractures et les chutes

En 2009, les résultats d'une méta-analyse de Bischoff-Ferrari rapportaient une réduction du risque de chutes d'environ 20% sous suppléments de vitamine D (25OH, 1 α -OH ou 1,25-diOH) sous réserve d'un apport > 700 UI ou d'un taux sérique > 60 nmol/l. Dans ces études, l'apport vitaminique D était quotidien. Pour des raisons pratiques ou d'adhésion thérapeutique, les praticiens sont tentés d'administrer la vitamine D sous forme de doses de charge, par voie intramusculaire ou orale. Les résultats d'une étude prospective, d'une durée de trois à cinq ans, en double aveugle, comparant 500000 U de vitamine D en prise orale annuelle unique à un placebo, chez 2256 femmes, âgées de plus de 70 ans, en Australie, sont inattendus.³ Sous suppléments de vitamine D, 171 fractures vs 135 sous placebo (RR 1,26, p=0,047) et 2892 chutes vs 2512 sous placebo sont rapportées (RR 1,15, p=0,03) (figure 1). Cette augmentation de 15% des chutes et de 26% des fractures n'est pas associée, dans le sous-groupe avec suivi biologique, à des taux sériques excessifs de vitamine D ou à une hypercalcémie. Une analyse complémentaire après l'étude rapporte une tendance à l'augmentation des chutes dans les trois mois suivant la prise orale du supplément de vitamine D. Par ailleurs, les fractures «excédentaires» du groupe «supplémenté» ne sont pas toujours associées à une chute. Aucun mécanisme physiopathologique n'est actuellement proposé. Une étude préalable (Smith H., *Rheumatology*, 2007) avait déjà rapporté un risque augmenté de fractures chez des femmes (pas chez les hommes!) de plus de 75 ans, recevant une injection intramusculaire annuelle de 300000 U vs placebo, sans effet sur le risque de chutes. Dans l'attente de données complémentaires, il convient de rester prudent à l'égard de l'administration de vitamine D sous

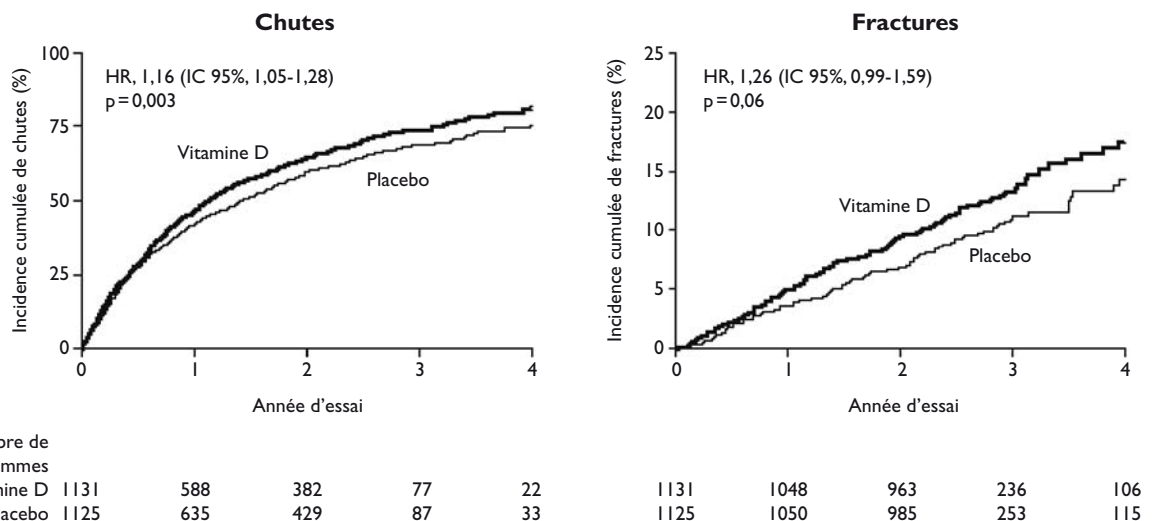


Figure 1. Courbes (Kaplan-Meier) de l'incidence cumulée en fonction du temps de la première fracture et la première chute (JAMA, May 12, 2010).

Sont montrées les incidences cumulées en fonction du temps de l'apparition de la première chute et de la première fracture dans le groupe recevant 500000 U de vitamine D par an et par voie orale par rapport au groupe recevant un placebo.



forme de doses de charge et de se rappeler que les effets favorables publiés tant osseux qu'extra-osseux l'ont été avec des suppléments quotidiens. Les effets des administrations hebdomadaires, mensuelles ou trimestrielles ne sont pas documentés. Il faut aussi relever qu'alors que les effets antifracturaires des suppléments de calcium et de vitamine D s'observent déjà dans les premiers mois suivant le début du traitement, compatibles avec à la fois un effet osseux et extrasquelettique, l'augmentation des chutes et fractures sous doses annuelles massives survient surtout après la deuxième administration.

Autres effets de la vitamine D

Sous-tendue par la progression des connaissances fondamentales sur l'influence pluritissulaire de la vitamine D, des effets biologiques et cliniques sont rapportés sur des éléments aussi divers que le système immunitaire, les maladies auto-immunes, les infections, les cancers, le syndrome métabolique, le système cardiovasculaire ou les fonctions cognitives. Une méta-analyse de 35 études d'observation met en évidence une relation inverse entre le taux sérique de 25 OH vitamine D et le risque de cancer du côlon mais pas avec le cancer du sein ou de la prostate.⁴ Une revue systématique de dix-sept études prospectives et essais randomisés a examiné les effets cardiovasculaires des suppléments de vitamine D, de calcium ou des deux. Les résultats sont compatibles avec un effet qui tend à être favorable mais sans atteindre une significativité statistique pour des suppléments de vitamine D de 1000 U par jour environ mais pas d'effet pour des suppléments de calcium seul ou l'association de calcium et vitamine D.⁵ Sont attendus avec un grand intérêt, les résultats de l'étude VITAL (Vitamine D and Omega-3 Trial) dont le recrutement a débuté en janvier 2010, financée par le NIH, pilotée depuis Boston, sur 20000 hommes de plus de 60 ans et femmes de plus de 65 ans, en bonne santé habituelle, qui vont recevoir pendant cinq ans, par jour, 2000 U de vitamine D et/ou 1 g d'acide gras oméga-3 ou des placebos, avec, comme but, l'enregistrement des cas de cancer, de maladie cardiaque ou d'AVC. Il s'agira de la première étude prospective, randomisée contre placebo évaluant les effets protecteurs préventifs extra-osseux de la vitamine D.

DÉNOSUMAB

Le dénosumab est un anticorps monoclonal dirigé contre RANKL, ligand du récepteur RANK situé sur la membrane de l'ostéoclaste et de ses précurseurs. De par sa haute affinité et sa spécificité pour RANKL, le dénosumab est un puissant inhibiteur de la résorption osseuse par effet sur la différenciation, la maturation, la survie et l'activité de l'ostéoclaste. En 2009, Cummings dans l'étude FREEDOM, a mis en évidence chez des patientes avec une ostéoporose postménopausique une diminution significative des fractures (68% pour les fractures vertébrales, 20% pour les fractures périphériques). En 2008, Ellis a rapporté l'efficacité du dénosumab pour prévenir la perte osseuse chez des femmes avec cancer du sein recevant un traitement hormonal adjuvant par anti-aromatase et de même que Smith, en 2009, chez des hommes avec cancer de la prostate

au bénéfique d'un traitement anti-androgénique

Depuis le 1^{er} octobre 2010, le dénosumab (Prolia) est accepté et remboursé (injections sous-cutanées semestrielles de 60 mg) en traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée pour prévenir les fractures vertébrales et non vertébrales et en traitement d'accompagnement, en cas d'augmentation du risque de fracture, chez les femmes atteintes de cancer du sein sous traitement adjuvant par inhibiteurs de l'aromatase et chez les hommes atteints de cancer de la prostate sous traitement hormono-ablatif.

Son efficacité démontrée sur la réduction des fractures et une meilleure adhésion thérapeutique attendue en tant que traitement injectable par rapport aux prises orales (bisphosphonates, BP) positionnent le dénosumab comme une alternative de prise en charge de l'ostéoporose avec un rapport coût-bénéfice favorable, particulièrement chez les patients avec les risques de fractures les plus élevés.⁶ Enfin et comme transition avec le paragraphe suivant, dénosumab et zolédronate ont été comparés, respectivement utilisés aux doses de 120 mg sous-cutanés et 4 mg intraveineux, toutes les quatre semaines, dans une étude randomisée avec un placebo pour chaque molécule, chez des patientes avec cancer du sein métastatique pour retarder ou prévenir les événements osseux.⁷ Le délai d'apparition du premier événement osseux ($p < 0,01$) ou de leur répétition ($p < 0,001$) était significativement plus long sous dénosumab comparé au zolédronate. L'amplitude de réduction des valeurs des marqueurs sériques du remodelage osseux était plus marquée sous dénosumab. La survie globale ainsi que la progression de la maladie ne différaient pas entre les deux groupes, de même que la fréquence des effets secondaires. Davantage de pseudo-syndromes grippaux et de manifestations rénales ont été rapportés sous zolédronate. Les ostéonécroses des maxillaires étaient rares: 2% dans le groupe dénosumab et 1,4% sous zolédronate. Il faut relever qu'avec les études comparatives dénosumab contre zolédronate, il s'agit là de la première fois que l'effet indésirable ostéonécrose des maxillaires est recherché de manière prospective et longitudinale chez des patients à haut risque. De telles études permettent d'évaluer et de quantifier l'incidence réelle de cet événement.

ZOLÉDRONATE

Le zolédronate est un bisphosphonate (BP) qui diminue l'incidence des fractures dans l'ostéoporose sous le nom d'Aclasta à la dose de 5 mg en perfusion annuelle de quinze minutes, trois années consécutives. Dans le but d'évaluer la durée de l'effet rémanent après une seule perfusion de zolédronate à la dose de 5 mg vs placebo, les marqueurs du remodelage osseux (β -CTX pour la résorption et PINP pour la formation) ont été dosés annuellement pendant trois ans, chez 50 femmes postménopausées avec une ostéopénie.⁸ Trois ans après la perfusion de zolédronate, les valeurs du marqueur de résorption et de formation sont plus basses respectivement de 44 et 40% dans le groupe traité par rapport au placebo. Ceci témoigne de la longue durée de l'effet rémanent du zolédronate sur le contrôle du remodelage osseux et justifierait d'évaluer l'efficacité



sur les fractures de perfusions de zolédronate réalisées à des intervalles plus longs qu'une année.

Certains traitements oncologiques (chimiothérapie, inhibiteurs de l'aromatase, analogues de la GnRh) induisent une perte osseuse souvent plus rapide et plus sévère que l'effet de la ménopause et de l'âge.⁹ Smith en 2003 et Michaelson en 2007 avaient montré que le zolédronate pouvait augmenter la densité minérale osseuse chez des hommes avec cancer de prostate non métastatique sous traitement anti-androgénique. Chez 104 femmes préménopausiques sous chimiothérapie adjuvante pour cancer du sein non métastatique, l'administration de 4 mg tous les trois mois pendant un an de zolédronate permet une prévention de la perte osseuse observée sous placebo, prévention qui persiste l'année qui suit l'arrêt du traitement en dépit de l'augmentation, pendant cette période, de la valeur du marqueur sérique de résorption osseuse, le CTX.¹⁰

Enfin, il convient de rappeler l'extension de prise en charge par les caisses-maladie du zolédronate (Aclasta), en complément des indications déjà reconnues (ostéoporose postménopausique, ostéoporose chez l'homme, prévention et traitement de l'ostéoporose cortico-induite et après fracture de hanche dans les deux sexes), à l'ostéopénie densitométrique chez la femme ménopausée en présence d'au moins un facteur de risque clinique.

TÉRIPARATIDE

Le fragment 1-34 de l'hormone parathyroïdienne ou tériparatide (Forstéo) qui a des effets anaboliques sur l'os, est utilisé pour le traitement de l'ostéoporose en cas de fractures en dépit d'un traitement inhibiteur de la résorption osseuse. Plusieurs cas cliniques de guérison en quelques semaines, d'une ostéonécrose aseptique des maxillaires associée à un traitement de BP ont été rapportés sous tériparatide. Cet effet thérapeutique potentiel du tériparatide dans les ostéonécroses aseptiques des maxillaires est par ailleurs à mettre en parallèle avec les résultats d'une étude prospective randomisée de 40 patients avec des lésions sévères de périodontite dont le traitement a comporté une résection chirurgicale péri-alvéolaire. Les 40 patients ont reçu en double aveugle une injection quotidienne de 20 µg de tériparatide pendant six semaines ou un placebo, puis ont été suivis une année. Sous tériparatide est observé un comblement à la fois significativement plus important mais également plus rapide que sous placebo.¹¹

ODANACATIB

La cathepsine K est une enzyme protéolytique de l'ostéoclaste qui dégrade le collagène de type I au décours de la résorption osseuse. L'odanacatib est un inhibiteur de la cathepsine K qui inhibe de façon sélective, rapide et réversible la résorption osseuse. Une étude d'une année de recherche de dose, suivie d'une année d'extension a été menée chez des femmes ménopausées avec une densité minérale osseuse basse.¹² Les doses testées étaient des comprimés hebdomadaires de 3, 10, 25 ou 50 mg d'odana-

catib comparé à un placebo. Les paramètres de suivi étaient les marqueurs du remodelage osseux et les densités minérales osseuses au rachis, à la hanche et au poignet. Au terme des 24 mois de l'étude, la dose de 50 mg hebdomadaire a été retenue. En effet, après deux ans de 50 mg d'odanacatib par semaine, les valeurs de densité minérale osseuse ont augmenté de 5,5% au rachis et de 3,2% à la hanche (totale). Les effets secondaires étaient similaires entre les groupes traités par les différentes doses et le groupe recevant le placebo. La diminution des taux sériques des marqueurs du remodelage osseux était proportionnelle à la dose d'odanacatib. Au terme des deux ans de cette première étude, 189 patientes ont été à nouveau randomisées entre un groupe traité par 50 mg d'odanacatib et un groupe traité par placebo, et suivies pendant une année supplémentaire.¹³ Le traitement d'odanacatib en continu sur trois ans à la dose de 50 mg par semaine est associé à des gains de densité minérale osseuse de 7,9% au rachis lombaire et de 5,8% à la hanche totale. La valeur du marqueur de résorption osseuse, le NTx urinaire persiste à une valeur moyenne de 50% en dessous de la valeur initiale, pendant toute la durée du traitement sans modification significative de la formation évaluée par la phosphatase alcaline osseuse. En revanche, l'arrêt du traitement s'accompagne d'un effet «rebond» avec des valeurs des marqueurs du remodelage osseux augmentant de façon transitoire au-dessus des valeurs initiales avec comme conséquence une diminution des valeurs de densité minérale osseuse. Les effets indésirables n'étaient pas différents entre les groupes.

CINACALCET

Le cinacalcet (Mimpara) est un calci-mimétique capable de se lier au récepteur sensible au calcium présent sur les cellules parathyroïdiennes ce qui lui vaut de réduire rapidement et de façon directe la synthèse de parathormone (PTH). De par cette propriété, le cinacalcet a été utilisé pour le traitement médical des formes sévères d'hyperparathyroïdie secondaire des insuffisants rénaux dialysés et pour le traitement de l'hypercalcémie des patients avec hyperparathyroïdie primaire en cas de contre-indications opératoires ou dans le contexte d'un carcinome parathyroïdien. Peacock en 2005 dans une étude randomisée, en double aveugle (RCT) a comparé sur une durée de 52 semaines, l'effet du cinacalcet par rapport à un placebo chez des patients avec une hyperparathyroïdie primaire modérée. Le cinacalcet normalisait la calcémie et réduisait (sans normalisation) le taux sérique de PTH. Dans cette étude de courte durée, les marqueurs du remodelage osseux augmentaient et la densité minérale osseuse restait stable à tous les sites. Les participants de cet essai thérapeutique d'une année ont été suivis pendant 4,5 années supplémentaires dans une étude «ouverte». Les 45 participants ont reçu en traitement de leur hyperparathyroïdie primaire, 30 mg de cinacalcet, par voie orale, 2 fois par jour, augmenté à 2x50 mg si l'hypercalcémie le nécessitait pendant 4,5 années.¹⁴ Comparés aux valeurs à l'entrée dans l'étude, les taux sériques de calcium ont été normalisés, ceux de la PTH baissés, ceux du phosphate augmentés avec consta-



tation d'une augmentation modérée des taux de phosphatase alcaline. Ces effets se sont maintenus sur toute la durée du traitement. Il n'a pas été observé de changements significatifs des valeurs de densité minérale osseuse sous traitement qu'il s'agisse du rachis lombaire, de la hanche ou du poignet. La tolérance était satisfaisante.

EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS

Fractures fémorales sous-trochantériennes

La description par différentes équipes orthopédiques de ces fractures fémorales atypiques (FFA) à partir de 2007, dont la physiopathologie reste inexpliquée, a donné lieu à des analyses rétrospectives des données des principales études cliniques menées chez des patients ostéoporotiques traités par BP, à une déclaration de la FDA en octobre et à une prise de position (publiée) de la part d'un groupe d'experts mandaté par l'ASBMR. L'alendronate (Fosamax) est le BP le plus souvent associé à ces fractures atypiques. Il est aussi le premier à avoir été largement utilisé et depuis maintenant plus de quinze ans. Ces FFA sont rares, caractérisées par un trait de fracture unique ou oblique, avec épaissement cortical, parfois bilatéral, précédées de douleurs. Au cours des quinze dernières années, le nombre absolu de fractures de l'extrémité supérieure du fémur demeure stable, en dépit du vieillissement de la population et donc d'une augmentation des sujets à haut risque de fracture. Ce qui revient à une diminution de l'incidence ajustée pour l'âge. En revanche, l'incidence des fractures dites atypiques, qui existent aussi chez des sujets n'ayant jamais reçu de BP, semble demeurer stable. Basé sur des données de registre, le nombre de FFA a été évalué chez 39 567 patients traités par alendronate de janvier 1996 à décembre 2005 et comparé à des contrôles appariés pour l'âge et le sexe dans la même population.¹⁵ Chez les femmes, sont rapportées 13 FFA pour 10 000 patientes-année chez les contrôles versus 31 pour 10 000 patientes-année sous alendronate. Chez les hommes, sont rapportées 6 versus 31 FFA pour 10 000 patients-année, respectivement chez les contrôles et sous alendronate. Ce risque augmenté, bien que faible dans l'absolu, semble indépendant dans cette étude de la durée du traitement, similaire chez des patients traités en moyenne neuf années par rapport à des patients traités seulement quelques mois. Une revue systématique de 141 cas publiés de FFA chez des femmes, identifie un âge moyen de survenue de $67,8 \pm 11$ ans et une durée moyenne de traitement de $71,5 \pm 40$ mois avec des variations individuelles allant de 3 à 192.¹⁶ Les utilisations de glucocorticoïdes et d'inhibiteurs de la pompe à protons sont d'importants facteurs de risque associés. Une nouvelle analyse a été réalisée dans trois «RCT» (FIT: Fracture Intervention Trial avec l'alendronate, FLEX: FIT Long-term Extension et les études Horizon utilisant le zolédronate en perfusion annuelle de 5 mg).¹⁷ Parmi 14 195 femmes, ont été analysées les données de 284 fractures de hanche ou de fémur. Douze fractures chez dix patientes répondaient aux critères de FFA soit 2,3 pour 10 000 patientes-année. Il n'y avait pas de différence de fréquence de survenue de ces FFA en fonction des études et de l'appartenance aux groupes traités par BP ou sous

placebo. Néanmoins, l'ASBMR, tout en rappelant que les BP sont très efficaces pour réduire le risque de fractures rachidiennes et non rachidiennes dont les fractures du col fémoral et pertrochantériennes, reconnaît une relation entre les FFA et l'utilisation prolongée des BP.¹⁸ Enfin la FDA, dans un communiqué du 13 octobre 2010, rappelle l'efficacité démontrée des BP sur la diminution du risque de fractures, suggère de poursuivre l'enregistrement analytique des nouveaux cas, d'informer les patients et les médecins de l'existence des FFA et de les sensibiliser à cette éventualité en cas de douleurs. On peut aussi comparer le nombre de fractures évitées par un traitement bien conduit et le risque de telles fractures atypiques.¹⁹ Avec ce genre de calcul, le nombre de fractures évitées est de loin supérieur à celui de celles observées sous traitement.

Ostéonécrose des maxillaires

L'ostéonécrose des maxillaires, définie comme une zone d'exposition osseuse, persistante après huit semaines survient plus volontiers après une procédure dentaire. Les critères de définition relativement restrictifs rendent difficiles les études rétrospectives sur registres qui ne comportent pas de diagnostic d'une telle précision. Il convient de ce fait d'étendre l'enquête à la fréquence de prise en charge chirurgicale au niveau des maxillaires chez des utilisateurs de bisphosphonates.²⁰ Basé sur cette approche, les bisphosphonates d'administration intraveineuse, mais pas ceux avec prise orale, sont associés à un risque plus élevé d'une chirurgie maxillaire. Néanmoins, la détection précise et systématique des ostéonécroses des maxillaires chez des patients qui ont reçu du zolédronate intraveineux à la dose utilisée dans l'ostéoporose, c'est-à-dire 5 mg par année, est également rassurante.²¹ En effet, chez 5903 patients traités par zolédronate, 5 mg par an, issus de cinq études, l'incidence de l'ostéonécrose des maxillaires est inférieure à une pour 14 200 année-patients sous traitement.

RANÉLATE DE STRONTIUM

Le ranélate de strontium a une palette d'efficacité dans le domaine de l'ostéoporose qui s'étend depuis la prévention de la perte osseuse chez la femme récemment ménopausée à la réduction des fractures vertébrales et non vertébrales chez la femme âgée. Une étude clinique sur son efficacité dans l'ostéoporose masculine est en cours. Au décours de l'année 2010, ont été présentées et/ou publiées des données complémentaires originales sur les effets de cette molécule: Rolland rapporte, sous ranélate de strontium, une diminution d'autant plus importante du risque de fractures vertébrales chez des femmes issues des cohortes lyonnaises SOTI et TROPOS que celles-ci sont considérées comme plus «fragiles» (*frailty* des Anglo-Saxons). Alegre dans des études menées chez l'animal et quelques cas cliniques suggèrent un effet favorable du ranélate de strontium sur la consolidation des fractures des os longs. Le groupe de Christiansen suggère un possible effet protecteur du ranélate de strontium à l'égard de la dégradation du cartilage. Enfin, Rizzoli chez 88 femmes avec une ostéoporose post-ménopausique, des paramètres de micro-architecture osseuse (l'épaisseur corticale et la densité trabéculaire volu-



métrique du tibia distal) rapporte une évolution favorable plus marquée sous ranélate de strontium que sous alendronate après un an de traitement.

En dépit de ces éléments prometteurs, le laboratoire Servier a décidé de retirer son dossier de demande d'homologation du ranélate de strontium en Suisse et, de ce fait, le Protelos restera indisponible chez nous.

CONCLUSIONS

Les controverses qui affectent l'utilisation des suppléments de calcium illustrent à nouveau l'importance du bon sens clinique, «le trop pouvant être l'ennemi du bien». Concernant la vitamine D, les données inattendues et défavorables lors d'utilisation de doses de charge annuelle rappellent que les effets démontrés d'une molécule à une dose donnée ne s'étendent pas automatiquement à d'autres régimes d'administration. Le dénosumab (Prolia) ouvre l'ère des traitements biologiques dans le domaine osseux. La Suisse sera, contrairement aux pays européens voisins, privée de la possibilité d'utiliser le ranélate de strontium

(Protelos). Les effets secondaires tels que ceux des bisphosphonates (ostéonécroses aseptique des maxillaires et fractures fémorales sous-trochantériennes) qui, de par leur rareté, se manifestent après les études cliniques, sont de gestions scientifique et médiatique délicates. ■

Implications pratiques

- Il convient de quantifier l'apport alimentaire pour prescrire un supplément adéquat de calcium (apport total conseillé au moins 1000 mg/jour)
- Il est préférable de privilégier l'administration quotidienne de supplément de vitamine D plutôt que des doses de charge (apport conseillé entre 800 et 1200 U)
- L'arsenal thérapeutique à visée osseuse s'est enrichi d'un nouvel inhibiteur de la résorption osseuse, le dénosumab (Prolia) en administrations sous-cutanées semestrielles

Bibliographie

- 1 ** Bolland MJ, Avenel A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: Meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
- 2 Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplements and the risk of atherosclerotic vascular disease in older women: Results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *JBMR* 2010; epub ahead of print.
- 3 ** Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010;303:1815-22.
- 4 Gandini S, Boniol M, Haukka J, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2010; epub ahead of print.
- 5 Wang L, Manson JE, Song Y, et al. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152:315-23.
- 6 Jönsson B, Ström O, Eisman JA. Cost-effectiveness of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; epub ahead of print.
- 7 Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; epub ahead of print.
- 8 Grey A, Bolland M, Wattie D, et al. Prolonged anti-resorptive activity of zoledronate-a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2010;25:2251-5.
- 9 Body JJ. Prevention and treatment of side-effects of systemic treatment: Bone loss. *Ann Oncol* 2010;21:180-5.
- 10 Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD, et al. Prevention of bone loss by zoledronic acid in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy persist up to one year following discontinuing treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:559-66.
- 11 Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med* 2010; epub ahead of print.
- 12 Bone HG, McClung MR, Roux C, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: A two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res* 2010;25:937-47.
- 13 Eisman JA, Bone HG, McClung MR, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: Three-years continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res* 2010; epub ahead of print.
- 14 Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: Biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4860-7.
- 15 Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: A register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; epub ahead of print.
- 16 Giusti A, Hamdy N, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy. A systemic review of case/case series study. *Bone* 2010;47:169-80.
- 17 Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonate and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-71.
- 18 Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society of Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010;25:2267-94.
- 19 Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: An European Society on Clinical and Economic Aspect of Osteoporosis and Osteoarthritis and the International Osteoporosis Foundation working group report. *Osteoporos Int* 2010; epub ahead of print.
- 20 Abrahamsen B. Bisphosphonate adverse effect, lessons from large databases. *Cur Opin Rheumatol* 2010;22:404-9.
- 21 Grbic JT, Black DM, Lyles KW, et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 mg of zoledronic acid: Data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *J Am Dent Assoc* 2010;141:1365-70.

* à lire

** à lire absolument