

# Messages clefs du «37<sup>th</sup> European Symposium on Calcified Tissues»<sup>1</sup>

Delphine Stoll<sup>a</sup>, Olivier Lamy<sup>a, b</sup>

CHUV, Lausanne

<sup>a</sup> Centre des Maladies Osseuses, Département de l'Appareil Locomoteur

<sup>b</sup> Service de Médecine Interne, Département de Médecine

## Diagnostic

### Densité osseuse sous-évaluée en présence d'ascite.

Des mesures de densité minérale osseuse (DMO) ont été faites avant et après paracentèse moyenne de 6,6 l chez 20 patients. Après la paracentèse, la DMO lombaire a augmenté de 4,9% et celle de la hanche totale de 2,2%. Pas de changement sur la DMO du col fémoral.

## Vitamine D

**Prévalence:** que ce soit en Ukraine, au Danemark, en Irlande, en Angleterre ou en Arabie saoudite, dans des populations sélectionnées (patients âgés ou minorités ethniques) ou dans la population générale, l'hypovitaminose D<sub>3</sub> est largement répandue. Avec 800 UI/j, on peut espérer atteindre un taux >30 µg/l (>75 nmol/l) seulement en été. D'ici à dire que l'on devrait tous prendre des suppléments au moins en hiver ...

**Testostérone:** association entre le taux de testostérone et le taux de vitamine D et variations saisonnières similaires (nadir en mars et pic en août) chez plus de 3000 hommes caucasiens. Cette étude cross-sectionnelle ne dit rien du rôle de la vitamine D dans la reproduction ni de l'effet de suppléments en vitamine D sur les taux d'androgènes.

## Bisphosphonates

### Données épidémiologiques

**Fractures atypiques:** nombreux cas reportés de fractures du fût fémoral et la région sous-trochantérienne. Radiologiquement, un épaississement cortical est décrit. Facteurs prédisposant suggérés: durée du traitement antirésorptif, glucocorticoïdes, carence en vitamine D, polyarthrite rhumatoïde, diabète et inhibiteurs de la pompe à protons. Dans une large étude de cohorte (31 834 personnes sous bisphosphonates et 63 668 contrôles matchés), le risque de fractures de la région sous-trochantérienne était de 4,7/1000 pour le groupe dans le quartile le plus bas de dose cumulée de bisphosphonates et de 3,1/1000 pour celui dans le quartile le plus haut. Par rapport au groupe contrôle, le RR était à 1,5. Il était cependant aussi augmenté pour les fractures classiques de la hanche (RR 1,29). Ces résultats traduisent avant tout le risque fracturaire élevé du groupe traité. La prudence impose cependant des traitements de courte durée (≤5 ans).

**Cancer du côlon:** une diminution du risque du cancer du côlon (HR 0,75, 0,77–0,80) et de mortalité liée au cancer du côlon (HR 0,61, 0,51–0,73) a été observée dans une cohorte de plus de 30 000 patients traités par alendronate (comparativement à des sujets contrôles ajustés pour l'âge, le sexe et les comorbidités). Bien que ces résultats soient à confirmer et à expliquer, une étude récemment publiée semble montrer une diminution de risque de cancer du sein sous bisphosphonates.

### Acide zolédronique: une dose unique pour la vie?

**Maladie de Paget:** le contrôle à long terme (50 mois) de l'activité de la maladie de Paget est meilleur après une dose unique de zolédronate 5 mg iv par rapport au risédronate 30 mg/j pendant 60 j po. Paramètre principal mesuré: taux de phosphatase alcaline sérique. Amélioration significative de la qualité de vie avec le zolédronate. **Effet prolongé lors d'ostéopénie:** quelle est la durée de l'inhibition de la résorption osseuse après une dose unique de zolédronate 5 mg iv? Dans cette étude en double aveugle, randomisée, contrôlée contre placebo chez 50 femmes postménopausées (PM) avec ostéopénie, 3 ans après la perfusion unique, les marqueurs du remodelage osseux sont diminués d'environ 40% et la densité minérale osseuse est augmentée d'environ 5% dans le groupe zolédronate. En attendant une étude comparant l'efficacité antifracturaire du zolédronate à différents intervalles, on peut probablement justifier une dose unique et un suivi des marqueurs chez des patients sélectionnés.

## Traitements récents et ceux en voie d'enregistrement

**Le tériparatide (Forstéo®)** est un puissant anabolisant osseux. Cette étude observationnelle a inclus 1581 femmes PM, la plupart déjà traitées par un bisphosphonate. Elles ont reçu du tériparatide pendant 18 mois et ont été suivies 18 mois supplémentaires. Tout au long des 36 mois, les femmes ont eu moins de douleurs dorsolombaires et une meilleure qualité de vie. Le risque fracturaire était plus élevé durant les 6 premiers mois, puis allait en diminuant. Dans une petite étude observationnelle sur 98 patients, le fait d'avoir des marqueurs du remodelage osseux bas (P1NP) après 3 mois de traitement par tériparatide était prédicteur d'une mauvaise réponse densitométrique sur la colonne lombaire.

<sup>1</sup> Glasgow, 26–30 juin 2010.

**Le ranélate de strontium (Protélos®)** devrait être prochainement accepté en Suisse. Son mécanisme d'action est mal connu, alliant à la fois un effet antirésorptif et un effet ostéoformateur. Une étude a comparé son efficacité chez des patientes ayant déjà reçu des bisphosphonates et celles naïves de ce type de médicaments. Après une année de ranélate de strontium, le gain de DMO était moins bon chez les femmes préalablement traitées par un bisphosphonate. Lors de la 2<sup>e</sup> année de traitement, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes. Les gains de DMO étaient corrélés avec les valeurs du P1NP, marqueur de la formation osseuse.

**Le dénosumab (Prolia®)**, un anticorps monoclonal agissant sur le système RANK/RANK Ligand, devrait être commercialisé prochainement en Suisse. Il a démontré son efficacité antifracturaire vertébrale et non vertébrale dans une étude portant sur plus de 7500 femmes PM ostéoporotiques sur 3 ans. Le traitement s'administre en injection sous-cutanée chaque 6 mois. Des analyses complémentaires ont montré que ce traitement ne retardait pas la consolidation des fractures (n = 386 dans le groupe dénosumab vs 465 dans le groupe placebo), même si l'injection avait été réalisée peu de temps avant la fracture. L'efficacité antifracturaire est similaire quelle que soit la fonction rénale pour des clearances allant de 15 à >80 ml/min.

**Le bazédoxifène (Conbriza®)** est un SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) comme le raloxifène (Evista®) qui devrait être commercialisé en Suisse prochainement. Il a démontré son efficacité antifracturaire vertébrale et non vertébrale dans une étude portant sur 7500 femmes PM ostéoporotiques sur 3 ans. Les résultats à 5 ans montrent un profil de sécurité comparable et la persistance de l'efficacité antifracturaire: -35% pour les fractures vertébrales pour l'entier du collectif, et -37% pour les fractures non vertébrales pour un sous-groupe à haut risque.

## Futur

**Les inhibiteurs sélectifs de la cathepsine K.** L'odanacatib, dans une étude dose-réponse sur 2 ans, augmente la DMO et diminue les marqueurs de résorption. Une prolongation sur 3 ans montre une augmentation significative sur les 3 ans et durant la 3<sup>e</sup> année de la DMO lombaire (8% et 2%), de la hanche totale (6% et 2%), et du col fémoral (5% et 2%). A l'arrêt du traitement, on note une diminution de la DMO sur tous les sites, particulièrement durant les 6 premiers mois. Les marqueurs de lyse osseuse augmentent rapidement au-dessus des valeurs avant traitement. Il est trop tôt pour dire si cet effet rebond pourrait s'associer à un risque fracturaire accru.

**Les calcilytiques** sont des antagonistes du récepteur au calcium qui stimulent la sécrétion de PTH. La PTH exogène (tériparatide), de courte demi-vie, est un puissant anabolisant osseux. L'augmentation transitoire quotidienne de la PTH endogène devrait favoriser la formation osseuse. Les calcilytiques de courte durée d'action entraînent une augmentation transitoire de la PTH et sont de potentiels nouveaux traitements oraux anaboliques de l'ostéoporose.

**Selective androgen receptor modulators (SARM).** Si l'effet anabolisant de la testostérone sur la masse musculaire est bien connu, son effet sur la fonction musculaire et/ou le risque de chutes (et de fractures) est controversé. Les effets secondaires sont fréquents chez l'homme âgé (œdème, érythrocytose). Les craintes de complications au niveau de la prostate et du système cardiovasculaire ont motivé le développement de modulateurs sélectifs du récepteur aux androgènes qui pourraient améliorer la fonction musculaire en épargnant la prostate.

---

### Correspondance:

PD Dr Olivier Lamy  
Service de Médecine Interne  
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois  
CH-1011 Lausanne  
[olivier.lamy@chuv.ch](mailto:olivier.lamy@chuv.ch)