

EDITORIAL

Chers collègues, chers membres de l'ASCO,

Le moment est enfin venu: vous tenez en main la première édition de «ASCO-actualité»! Nous sommes très heureux de pouvoir vous présenter ce nouveau média d'information trimestriel.

L'Association Suisse contre l'ostéoporose (ASCO) a été fondée en 1989 pour réunir de façon interdisciplinaire les médecins intéressés par l'ostéoporose et afin d'informer au sujet de l'ostéoporose. Il s'en est passé des choses au cours des vingt dernières années: l'ostéoporose est de plus en plus reconnue comme maladie chronique à morbidité élevée et de portée socioéconomique importante, la densitométrie est aujourd'hui disponible comme vérification de routine pour le diagnostic précoce et, ces dernières années, les options thérapeutiques médicamenteuses se sont multipliées. Malgré ces changements et ces

innovations, de nombreuses questions restent encore sans réponse. Il s'agit en particulier de mettre en œuvre individuellement dans notre quotidien clinique les mesures qui permettront d'offrir à nos patientes et à nos patients le traitement le plus adapté et le plus économique.

Cette newsletter trimestrielle a pour objectif de transmettre des informations pratiques et pertinentes au sujet de l'ostéoporose, de sa prévention et de son traitement. Notre souhait est de nous adresser à un grand nombre de médecins en cabinet privé ou en milieu hospitalier des disciplines les plus diverses.

Le sujet principal du présent numéro traite de l'influence des inhibiteurs de l'aromatase sur le métabolisme osseux chez des patientes souffrant de cancer du sein – un sujet de plus en plus actuel, et qui ne concerne pas uniquement les gynécologues et les oncologues. Dans

Contenu

- Editorial	Page 1
- Inhibiteurs de l'aromatase et l'ostéoporose	Pages 1-3
- Journal Watch	Pages 3-4
- Agenda	Page 4

chaque édition, en plus du sujet principal, le «Journal Watch» fera une brève présentation de nouveaux travaux scientifiques en discutant de leur pertinence pour notre quotidien clinique. Pour atteindre un public aussi large que possible, toutes les éditions de «ASCO-actualité» sont également disponibles en ligne (www.svggo.ch).

Cordialement
Martin Birkhäuser
Président ASCO

LES INHIBITEURS DE L'AROMATASE ET L'OSTÉOPOROSE

Sur la base des résultats de plusieurs grandes études randomisées, les inhibiteurs de l'aromatase sont de plus en plus utilisés comme traitement adjuvant des femmes ménopausées avec un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs. Contrairement au tamoxifène, les «inhibiteurs de l'aromatase de la troisième génération» présentent moins d'effets indésirables tout en conservant une efficacité clinique élevée. En conséquence, plusieurs associations ont intégré à leurs recommandations thérapeutiques les inhibiteurs de l'aromatase de façon alternative ou séquentielle suite à un traitement au tamoxifène [1]. Actuellement en Suisse, les trois inhibiteurs de l'aromatase anastrozole (Arimidex), exémestane (Aromasin) et létrozole (Femara) sont autorisés pour le traitement adjuvant des femmes ménopausées présentant un cancer du sein à un stade précoce ou avancé.

La suppression de la production d'oestrogènes endogènes forme la base du traitement adjuvant lors de cancer du sein sensible aux hormones. Chez les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase sélectifs réduisent presque totalement la concentration d'oestrogènes résiduelle. Bien que les inhibiteurs de l'aromatase n'ont que peu d'effets secondaires, comparés au tamoxifène, il faut néanmoins s'attendre, surtout lors de traitement à long terme, à un effet défavorable sur le métabolisme osseux et à la survenue de fractures d'origine ostéoporotique en raison du déficit en oestrogènes. Un facteur qui est d'autant plus important que le risque de fracture spontanée chez les femmes postménopausées augmente avec l'âge, sans compter que dans le cadre d'un traitement du cancer ce risque est encore accru par une

chimiothérapie ou une corticothérapie antérieures.

Alors qu'une exposition réduite aux oestrogènes représente un facteur de risque de développement d'une ostéoporose par une phase de vie fertile raccourcie (ménarche tardive, ménopause précoce), une exposition aux oestrogènes diminuée est un facteur contre le cancer du sein. Tenant compte de ce «paradoxe», il semble tout d'abord déconcertant que des patientes atteintes d'un cancer du sein soient exposées à un risque d'ostéoporose accru. De fait, les femmes qui développent un cancer du sein peuvent présenter une densité osseuse normale, voire supérieure à la moyenne, au moment du diagnostic. Dans le cadre du traitement de la tumeur (chimiothérapie, traitement médicamenteux ou insuffisance ovarienne d'origine chirurgicale, traitement avec un inhibiteur de l'aromatase) et du déficit en oestrogènes qui s'ensuit, il en résulte toutefois, en analogie à la ménopause, un remaniement osseux avec une résorption osseuse accélérée [2].

Le mécanisme des inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est l'enzyme responsable de la dernière étape dans la synthèse des oestrogènes et elle catalyse la conversion d'androgènes en estradiol (ovaire) respectivement en estrone (capsule surrénale). L'aromatase est constituée d'une hémoprotéine et d'une flavoprotéine. Les androgènes sont oxydés en oestrogènes en utilisant la NADPH. Le gène de l'aromatase (CYP19) est exprimé dans l'ovaire tout comme dans des organes extraovariens (tissus adipeux, muscles, peau, foie), c'est-à-dire que les oestrogènes sont synthétisés

dans les tissus périphériques par la conversion des androgènes circulants. Cette aromatisation périphérique est la source principale pour les oestrogènes circulants chez la femme ménopausée. Des études in vitro ont également pu déceler l'activité de l'aromatase dans le tissu osseux, à savoir dans les ostéoblastes [3, 4]. Ceci indique que l'effet inhibiteur des inhibiteurs de l'aromatase n'agit pas uniquement sur le métabolisme osseux par l'inhibition du taux d'oestrogènes systémique mais aussi par l'inhibition de la production d'oestrogènes locale dans le tissu osseux lui-même.

Selon leur action, les inhibiteurs de l'aromatase sont classés en inactivateurs stéroïdiens (action irréversible; exémestane) et en inhibiteurs non-stéroïdiens (action réversible; anastrozole, létrozole) [5]. Les inhibiteurs de l'aromatase récents de la troisième génération agissent par une suppression presque intégrale (> 96%) de la production d'oestrogènes endogène par une inhibition sélective de la dernière étape de la synthèse [6]. L'exémestane, comme activateur de l'aromatase stéroïdien irréversible, est structurellement apparenté à l'androsténone et a un effet partiellement androgène par la liaison au récepteur androgène [7]. Au contraire, les inhibiteurs de l'aromatase non-stéroïdiens réversibles interfèrent avec le cytochrome P450. Leur inhibition reste présente aussi longtemps que la concentration de substance active suffisante est maintenue. Il n'est pas clair si l'effet partiellement androgène de l'exémestane a un effet protecteur sur l'os; comme nous le verrons ci-dessous, l'ensemble des inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, exémestane, létrozole) utilisés au quotidien clinique semblent avoir des effets comparables

sur le métabolisme osseux.

Les inhibiteurs de l'aromatase et leur action sur le métabolisme osseux

Au cours des dernières années, l'isolement et la caractérisation de composants cellulaires et extracellulaires de la matrice osseuse ont permis l'élaboration de marqueurs biochimiques du remodelage osseux qui reflètent spécifiquement la formation respectivement la résorption osseuses [8]. Dans l'application clinique chez des patients atteints d'une tumeur, il est à noter que la survenue de métastases osseuses entraîne également une perturbation des processus de remodelage osseux, les composants résorbants (ostéolytiques) ou formateurs (ostéoblastiques) pouvant alors être prépondérants selon le type de métastases [9].

Durant le traitement avec des inhibiteurs de l'aromatase, on s'attend à ce que l'effet inhibiteur sur la synthèse des oestrogènes entraîne essentiellement un accroissement de la résorption osseuse, accompagné – vu les étroits rapports métaboliques entre la résorption et la formation osseuses – d'un accroissement des marqueurs de la formation osseuse. L'étude ATAC a examiné l'effet de l'anastrozole respectivement du tamoxifène sur le métabolisme osseux au bout d'un an sur une sous-population de 247 patientes atteintes d'un cancer du sein et a comparé ces résultats à 39 patientes de contrôle non-randomisées. Si, avec le traitement au tamoxifène, il a pu être observé une inhibition du remodelage osseux par l'effet agoniste des oestrogènes, les patientes traitées à l'anastrozole ont montré un accroissement significatif des marqueurs de résorption osseuse (NTX, CTX) et des marqueurs de formation osseuse (ALP spécifique des os, PINP) [10]. Une progression analogue du remodelage osseux dû à l'anastrozole a également été observée chez des patientes souffrant d'un cancer du sein avancé [11]. Toutefois, il faut noter dans ce dernier cas que l'accélération du remaniement osseux chez des patientes avec un cancer métastasant du sein n'est pas uniquement causée par le traitement avec des inhibiteurs de l'aromatase, mais peut aussi être dû à l'effet stimulant sur la résorption osseuse des métastases squelettiques. Chez 80 à 95% de tous les patients présentant une tumeur et des métastases osseuses manifestes (carcinome mammaire, cancer de la prostate ou carcinome pulmonaire), on observe une excrétion accrue des dérivés du pyridinium (PYD, DPD) [9, 12].

Une augmentation de la résorption osseuse a également été observée lors de traitement au létrozole. Ainsi nous avons remarqué autant chez des femmes ménopausées saines dans le cadre d'une étude en double aveugle contrôlée par placebo [13] que chez des patientes avec un cancer du sein [14, 15] traitées au létrozole une augmentation significative des marqueurs de résorption osseuse. Dans la récente publication de Perez et al. (sous-étude MA-17) 226 patientes, après un traitement adjuvant de 5 ans au tamoxifène, ont été randomisées pour 2 ans supplémentaires entre un traitement au létrozole et un placebo. Une augmentation significative de la résorption osseuse (NTX) a été observée après 12 et 24 mois par rapport au placebo [14].

Les données quant à l'action de l'exémestane sur le remodelage osseux restent par contre controversées. En se basant sur l'observation d'une baisse du remodelage osseux avec l'exémestane dans le cadre d'expériences animales [16], il a été postulé que l'exémestane pourrait exercer un effet plutôt ostéoprotecteur par son action partiellement androgène. Un effet différent de divers inhibiteurs de l'aromatase a aussi été supposé dans de premières études cliniques avec des participantes saines [17, 18]. Toutefois les études cliniques n'ont finalement pas pu confirmer d'effet ostéoprotecteur évident de l'exémestane chez les patientes atteintes de cancer du sein. Dans une étude contrôlée par placebo, 147 patientes avec un cancer du sein à un stade précoce ont été randomisées entre un traitement à l'exémestane et un placebo. Avec l'exémestane, comparé au placebo, il a été observé un accroissement significatif du CTX comme marqueur de résorption mais aussi du PINP comme marqueur de formation au bout de 2 ans [6]. L'Intergroup Exemestane Study (IES) a montré, après le passage du tamoxifène à l'exémestane, une accélération du remaniement osseux avec une augmentation modérée des paramètres de remodelage osseux dans les premiers 6 à 12 mois [19]. Cet effet est au moins partiellement explicable par la disparition de l'effet protecteur précédent du tamoxifène et ne doit pas nécessairement être compris comme seul effet de l'exémestane.

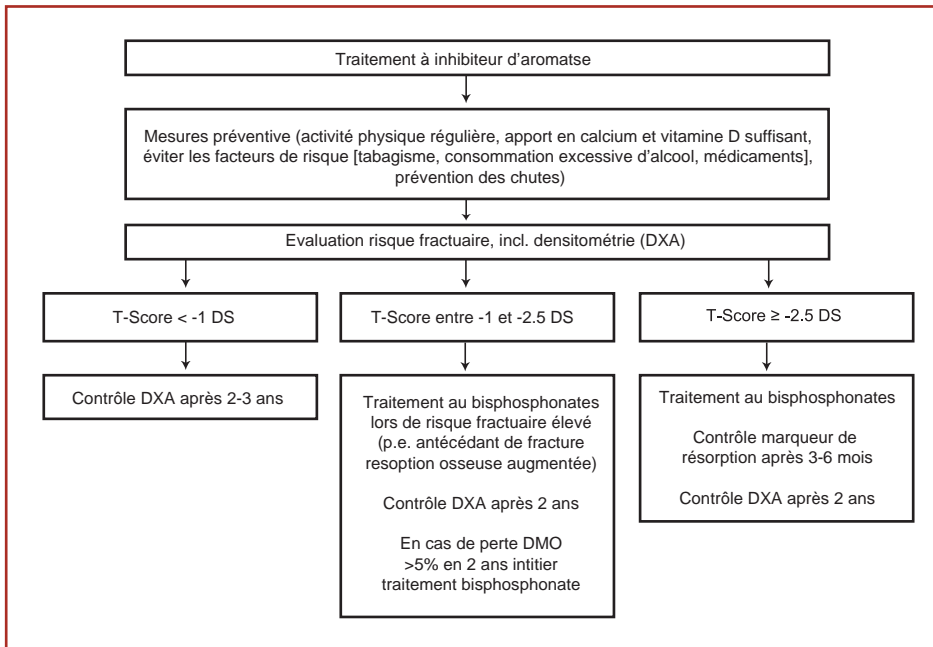
En résumé, on peut néanmoins conclure que

modélage osseux entre les différents groupes (ALP spécifique des os, 1,9 à 6,6%; PINP, 11,4 à 23,5%; CTX, 16,6 à 27,7%) [20].

Les inhibiteurs de l'aromatase et leur action sur la densité osseuse et le risque de fracture

Il n'existe aucune étude comparative directe de la perte de masse osseuse avec les différents inhibiteurs de l'aromatase. Notons en outre que la plupart des études ont comparé l'action d'un inhibiteur de l'aromatase sur la densité minérale osseuse (ou sur les marqueurs du métabolisme osseux) au tamoxifène, respectivement à un inhibiteur de l'aromatase suite à un traitement antérieur au tamoxifène. Pendant le traitement, l'action ostéoprotective du tamoxifène maintient la densité minérale osseuse constante, éventuellement augmente de sorte que lors d'études comparatives directes, l'action défavorable de l'inhibiteur de l'aromatase est éventuellement surestimée. De même, lors d'études «cross-over» avec une thérapie séquentielle, l'arrêt du tamoxifène lui-même peut contribuer à l'accélération de la résorption osseuse [21].

Comparé au tamoxifène, l'étude ATAC a montré qu'un traitement de 2 ans par anastrozole diminue la densité osseuse à la colonne vertébrale (-4,1% vs. +2,2%) et au fémur proximal (-1,2% vs. +1,2%) [10]. Gonnelli et al. ont étudié l'action de l'exémestane après un traitement préalable de 2 à 3 ans au tamoxifène [22]. Ils ont également observé (par rapport au traitement par tamoxifène) après 2 ans sup-



les inhibiteurs de l'aromatase de la troisième génération stéroïdiens ou non-stéroïdiens, indépendamment de leur structure, exercent une action similaire sur le métabolisme osseux chez les patientes présentant un cancer du sein. Une étude récente confirme cette conclusion: l'action de l'anastrozole, du létrozole ou de l'exémestane sur le métabolisme osseux a été étudiée pendant 24 semaines sur des femmes ménopausées saines dans le cadre d'une comparaison «head-to-head». L'étude n'a pas montré de différence significative d'augmentation des marqueurs de re-

plémentaires une baisse significative de la masse osseuse (colonne vertébrale, -2,9 %; fémur proximal, -1,9%). Il est intéressant de noter que des données récentes de l'étude IES indiquent que la perte osseuse après passage à l'exémestane peut, au moins partiellement, être attribuée à la disparition de l'effet protecteur du tamoxifène. Ainsi la densité minérale osseuse a diminué, en particulier au cours des 6 premiers mois après le début de la prise d'exémestane, alors que la perte s'est sensiblement ralentie au cours des 12 à 24 mois suivants [19]. Des études contrôlées par

placebo confirment l'action défavorable du létrozole et de l'exémestane avec une baisse significative de la densité minérale osseuse à la colonne vertébrale [14] et au col du fémur [6, 14].

En raison d'une résorption osseuse accrue, tous les inhibiteurs de l'aromatase récents ont été associés à un risque de fracture accru. Néanmoins, nous ne disposons actuellement pas de suffisamment de données pour évaluer de façon certaine le risque de fracture lors de traitement à long terme aux inhibiteurs de l'aromatase. Ainsi les études avec l'anastrozole [23], l'exémestane [24] et le létrozole [25, 26] ne montrent qu'un nombre relativement restreint de fractures. De plus, mais nous l'avons déjà souligné auparavant, il faut noter que la plupart des études utilisent le tamoxifène comme substance de référence. Nous ne pouvons exclure que le risque de fracture ait été réduit chez les patients traités au tamoxifène, toutefois les données disponibles ne permettent pas une conclusion finale quant à l'effet réducteur des fractures du tamoxifène [27].

Après un traitement adjuvant d'une durée de 5 ans (étude ATAC), l'anastrozole a été significativement associé à un taux plus élevé de fractures dues à l'ostéoporose. Le taux de fracture avec l'anastrozole s'élève alors à 11% par rapport à 7,7% avec le tamoxifène ($p < 0,0001$). Ce sont essentiellement des fractures vertébrales diagnostiquées cliniquement qui ont été observées (OR 1,68; 95% CI, 1,04-2,71) alors que les différences par rapport aux fractures du col du fémur et du radius ne sont que minimales [23]. C'est un résultat auquel il faut s'attendre, puisque le remodelage osseux accru dû au manque d'oestrogènes entraîne surtout une perte de la masse osseuse des os trabéculaires (colonne vertébrale) et dans une moindre mesure des os corticaux (fémur). Nous ne disposons pas d'études recherchant par radiographies les fractures non-symptomatiques avec un traitement d'un inhibiteur de l'aromatase.

Concernant le létrozole, il existe deux études partant de l'observation clinique d'une fracture. Alors que les taux de fracture pour le létrozole et le placebo sont comparables dans l'étude MA-17 [28], l'étude Thürlimann et al. (BIG 1-98) montre une somme cumulative significative de fractures plus élevée avec le létrozole par rapport au tamoxifène (5,7% vs. 4,0%, $p < 0,001$) [25]. Suite au passage du tamoxifène à l'exémestane, la tendance de fractures est à la hausse (3,1% vs. 2,3%, $p = 0,08$) et chez les patients traités à l'exémestane, on diagnostique plus souvent une ostéoporose densitométrique que chez les patients qui ont continué le traitement au tamoxifène (7,4% vs. 5,7%, $p = 0,05$) [24].

Les recommandations quant à la pratique dans le quotidien clinique

Dans le quotidien clinique du traitement aux inhibiteurs de l'aromatase de patientes atteintes d'un cancer du sein, deux questions se posent quant aux modifications du métabolisme osseux: tout d'abord, quand et chez quelles patientes une densitométrie est-elle appropriée afin de déterminer la densité minérale osseuse et, deuxième interrogation, pour quelles patientes un traitement antirésorbant aux bisphosphonates est-il indiqué afin d'éviter une perte accélérée de la masse osseuse, respectivement pour la diminution du risque de fracture?

Pour environ la moitié des femmes ménopausées sujettes à des fractures traumatiques, la densité minérale osseuse mesurée se trouve au-dessus du seuil diagnostique en dessous duquel on peut parler d'ostéoporose selon la définition de l'OMS (T-Score $< -2,5$ DS). Comme la densitométrie (DXA) n'est pas suffisamment sensible et spécifique pour détecter de manière précoce des patientes qui présentent un risque de fracture accru, on recommande aujourd'hui une stratégie de «case-finding» (et donc non un dépistage DXA systématique). Une appréciation des divers facteurs de risque squelettiques et non-squelettiques permet d'évaluer le risque de fracture individuel d'une patiente. Selon les directives de médecine factuelle récemment publiées par le «Dachverband Deutschsprachiger Wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteoporose (DVO)» (www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien), une mesure de la densité osseuse est recommandée pour l'ensemble des femmes de plus de septante ans, mais aussi pour les femmes plus jeunes qui présentent des facteurs de risques additionnels (par ex. fractures préexistantes, anamnèse familiale d'ostéoporose, BMI < 20 kg/m², corticothérapie). En raison de la perte de masse osseuse prévisionnelle, une thérapie adjuvante avec des inhibiteurs de l'aromatase représente également un facteur de risque d'ostéoporose. En conséquence, une densitométrie est recommandée pour toutes les femmes qui commencent un traitement avec des inhibiteurs de l'aromatase (**illustration**) [29]. En se basant sur la valeur de masse osseuse et l'existence d'autres facteurs de risque, il est possible d'estimer le risque de fracture individuel (risque de fracture sur dix ans) d'une patiente pour en fin de compte déterminer la procédure thérapeutique à suivre [30].

Autant pour les cas d'ostéoporose postménopausique [31] que chez les patientes affichant une perte de masse osseuse induite par chimiothérapie [32-34], les bisphosphonates sont efficaces pour prévenir une perte de masse

osseuse supplémentaire. Plusieurs études examinent actuellement l'action du zolédronate, du risédronate et du denosumab sur des patientes soumises à un traitement adjuvant avec un inhibiteur de l'aromatase. Dans l'étude Z-FAST, Brufsky et al. ont récemment pu confirmer l'effet protecteur du zolédronate (sous forme d'infusion toutes 6 mois) sur la densité minérale osseuse chez 301 patientes du cancer du sein traitées au létrozole [35]. Au vu de leur mécanisme, nous pouvons espérer que d'autres bisphosphonates aminés autorisés pour le traitement de l'ostéoporose (alendronate, ibandronate, risédronate) puissent empêcher une résorption osseuse due à des inhibiteurs de l'aromatase.

Mais au vu du manque de données concernant l'existence d'un risque de fracture en cas de prise d'inhibiteurs de l'aromatase, il reste difficile de prendre position quant à l'indication d'un traitement aux bisphosphonates. Selon les directives de l'ASCO, un traitement antirésorbant est recommandé pour les patientes présentant des valeurs de densité osseuse ostéoporotiques (T-Score $\leq -2,5$ DS) [29]. En principe, la décision quant à la thérapie ne devrait pas uniquement reposer sur la densité minérale osseuse, mais aussi être prise en fonction des facteurs de risque squelettiques et non-squelettiques sur le risque de fracture individuel absolu. En analogie à l'ostéoporose postménopausique, le remodelage osseux déterminé sur la base de marqueurs biochimiques (sérum, urine) doit être considéré comme un facteur de risque de fracture significatif. A notre avis, une patiente présentant des valeurs de densité osseuse ostéopénique (T-Score -1 DS jusqu'à -2,5 DS) et une résorption osseuse augmentée de façon significative devrait donc suivre un traitement aux bisphosphonates (limité à la durée du traitement avec un inhibiteur de l'aromatase). En cas d'ostéoporose documentée, un traitement aux bisphosphonates est recommandé sur une durée de 3 à 5 ans, en cas de risque de fracture spontanée nettement accru il peut éventuellement être poursuivi pendant une plus longue durée. Pour les patientes présentant un faible risque de fracture, des contrôles densitométriques tous les 2 ans suffisent. Indépendamment du traitement médicamenteux, il est nécessaire de prendre des mesures de prévention de l'ostéoporose (activité physique régulière, apport suffisant en calcium et en vitamine D, prévention des chutes) pour l'ensemble des patientes.

Christian Meier et Marius E. Kraenzlin
Bâle

Les références concernant cet article sont disponibles sur www.svg.ch

JOURNAL WATCH

Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risédronate and alendronate (REAL) cohort study.

Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R.

Osteoporos Int. 2007;18:25-34.

Au vu des nombreux traitements déjà ou bientôt disponibles pour l'ostéoporose et la prévention des fractures, la question d'une possible supériorité de l'un par rapport à l'autre est devenue pertinente. Concernant les bisphosphonates, le médecin a le choix entre l'alendronate (ALN), le risédronate

(RIS), l'ibandronate (IBN) et bientôt le zolédronate (ZOL), -sans parler du vieil étidronate-. Les patients peuvent choisir le mode d'administration (orale hebdomadaire, mensuelle, intraveineux trimestriel et bientôt annuel). Ces bisphosphonates peuvent présenter certaines différences sur le degré,

JOURNAL WATCH (cont.)

la durée et la réversibilité de l'inhibition du remodelage osseux. Des études in vitro récentes montrent en effet que leur structure chimique propre se traduit par de subtiles variations d'affinité pour la matrice minérale osseuse (ZOL>ALN>IBN>RIS) et par des variations plus marquées de leur puissance inhibitrice sur une enzyme-clé pour la survie de l'ostéoclaste (ZOL>RIS>IBN>ALN). Il est donc intéressant de voir si ces différences jouent un rôle clinique dans la réduction des fractures.

Faute d'étude prospective, les auteurs de l'étude REAL ont analysé rétrospectivement l'incidence des fractures non-vertébrales et de la hanche chez plus de 30'000 patients sous alendronate ou risédronate et appartenant à deux larges systèmes de santé aux USA. Les résultats indiquent que l'incidence de fractures de hanche était 43% moindre, et pour les fractures non-vertébrales 18% moindre, après un an chez les patients avec risédronate comparé à l'alendronate. Ces chiffres impressionnants sont toutefois à nuancer par le faible nombre d'événements, soit 109 fractures de hanche au total (incidence <0.6%). Certes les auteurs ont pris de nombreuses précautions, par exemple en excluant les patients dont la fracture pourrait être traumatique (haute énergie) et/ou ceux pour lesquels les données d'assurance étaient inférieures à quelques mois. Ils ont également effectué de nombreuses analyses « de sensibilité », en incluant ou excluant a posteriori certains groupes de patients, tels que prenant des estrogènes et des SERMS, auquel cas le bénéfice du risédronate sur les fractures non-vertébrales était généralement perdu mais celui sur les fractures de hanche demeurait significatif. Les caractéristiques cliniques à l'entrée ainsi que l'incidence des fractures durant les 3 premiers mois de suivi indiquent également que le profil des patients alendronate et risédronate était assez semblable. Néanmoins on ne sait pas si la densité minérale osseuse et le nombre de fractures prévalentes, qui représentent les deux facteurs de risque majeurs de fractures, sont comparables entre ces deux groupes. On ignore également ce qu'il est advenu des 75-80% des patients dont le suivi a été inférieur à une année (taux de compliance ridicule). Dans ces conditions, il est donc difficile de conclure à l'heure actuelle à une quelconque supériorité clinique d'un bisphosphonate sur l'autre. Plutôt que le choix de la molécule, c'est sans doute l'adhérence des patients au traitement qui fera la différence.

Serge Ferrari, Genève

Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Further Characterization of a New Clinical Phenotyp.

H. Lowe, D.J McMahon, M.R. Rubin, J.P. Bilezikian and S.J Siverberg
J Clin Endocrinol Metab. 2007;92: 3001-3005

Dans le cadre de ce travail, les auteurs ont étudié de façon prospective l'évolution clinique et radiologique sur 37 patients présentant une hyperparathyroïdie normocalcémique (nHPT) (suivi 3,3 ans). Une hyperparathyroïdie secondaire a été exclue pour l'ensemble des patients. La densitométrie montre une ostéoporose dans 57% des cas, celle-ci n'étant, atypiquement, détectable qu'à 28% à la localisation corticale classique pour le pHPT. Les patients ont ensuite été contrôlés annuellement, 19% des patients (n=7) sont devenus hypercalcémiques pendant les 3 premières années. Les patients hypercalcémiques ou normocalcémiques ne se distinguent ni par les valeurs de PTH basales, ni par une densité osseuse initialement plus basse, ni par une perte de masse osseuse accélérée. Dans la discussion, les auteurs soulignent qu'en cas de nHPT ce n'est souvent pas le caractère typique du pHPT asymptomatique bénin qui est observé, mais déjà l'expression clinique typique du pHPT. Ils postulent dès lors l'existence de deux pathologies différentes: d'une part le nHPT, comme supposé jusqu'ici, peut être une forme primitive asymptomatique du pHPT, d'autre part il peut exister une forme déjà symptomatique du pHPT avec les conséquences diagnostiques et thérapeutiques correspondantes.

Commentaire:

Ces dernières années, on observe de plus en plus de cas d'hyperparathyroïdie normocalcémique (nHPT). Lors d'un test de dépistage effectué en Suède sur 5200 femmes ménopausées saines, on a trouvé 2% de cas de pHPT, parmi lesquels pas moins de 30% de nHPT [1]. Lors de la conférence consensus de 2002, le nHPT a été dénommé et défini comme une entité autonome [2]. Depuis, nous avons appris que le pHPT asymptomatique représente une maladie bénigne qui ne nécessite souvent aucune intervention durant de longues années [3]. La situation semble être différente en ce qui concerne le nHPT. Il peut représenter une forme primitive asymptomatique du pHPT, comme il peut exprimer un tableau clinique autonome avec des complications osseuses. Au niveau physiopathologique, la seconde forme est probablement une résistance au

calcium périphérique partielle ou un problème du récepteur au calcium [4]. D'un point de vue thérapeutique, les mêmes directives s'appliquent que pour le pHPT.

Le nHPT doit être recherché activement, du moins en cas d'ostéoporose, mais aussi lors de calculs rénaux, par détermination de la PTH intacte. Mais en fait, suite à ce travail, on devrait exiger une détermination de la PTH en parallèle à celle du calcium en routine. Les auteurs émettent des doutes, probablement légitimes, concernant les coûts d'un dépistage de masse de la PTH et omettent de nous donner leur recommandation sur ce point.

Claus Wimpfheimer, Lucerne

- Hagstrom, E., et al., Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. Eur J Endocrinol, 2006. 155(1): p. 33-9.
- Bilezikian, J.P., et al., Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(12): p. 5353-61.
- Silverberg, S.J., et al., A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med, 1999. 341(17): p. 1249-55.
- Maruani, G., et al., Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab, 2003. 88(10): p. 4641-8.

AGENDA

Women's Health Congress

29.-30. Novembre 2007
im Centre Paul Klee, Berne
(www.svggo.ch)

ASCO Assemblée 2008

24. Avril 2008: Journée clinique à Berne
13. März 2008: Journée scientifique commune avec SBMS à Davos
(Infomations et inscription:
www.svggo.ch)

Osteologie 2008

2.-5. Avril 2008
Hannover/D
(Infomations et inscription:
www.osteologie2008.de)

ECTS 2008

24.-28-Mai 2008
Barcelona
(www.ectsoc.org)

IMPRESSUM

Editeur: ASCO - SVGO

Association Suisse contre l'Ostéoporose
Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose
www.svggo.ch

Rédaction

Dr. med. Christian Meier, Basel
christian.meier@unibas.ch

Impression

Universitätskliniken Basel
4031 Basel

© Réimpression uniquement avec mention de la source

Comité ASCO

Prof. Dr.med. Martin Birkhäuser, Berne (Président)
PD Dr. med. Patrick Ammann, Genève
Prof. Dr. sc.nat. Walter Born, Zurich
Prof. Dr.med. Hansjörg Häuselmann, Zurich
PD Dr. med. Marius E. Kraenzlin, Bâle
PD Dr. med. Marc-Antoine Krieg, Lausanne
Prof. Dr.med. Kurt Lippuner, Berne
Dr. med. Piero Pancaldi, Muralto
Prof. Dr.med. René Rizzoli, Genève
PD Dr. med. Daniel Uebelhart, Zurich
Dr. med. Claus Wimpfheimer, Lucerne