

Chers collègues, chers membres de l'ASCO,

Suite à l'écho plus que positif qu'a rencontré le premier numéro de «ASCO actualités», vous en recevez aujourd'hui le deuxième numéro.

Quels sont les projets prioritaires de l'ASCO depuis l'assemblée générale de 2007? En voici un bref aperçu:

1. Contrôle qualité de la DXA: Ce projet de première importance pour la pratique a été développé sous la conduite de PD Dr M.-A. Krieg. Le comité de l'ASCO a pris contact avec l'Office fédéral de la santé publique et avec Santé Suisse afin d'en accélérer la réalisation et la mise en œuvre.

2. Mise à jour de nos recommandations et de notre brochure pour les patients: PD Dr M. Kraenzlin coordonne l'actualisation de nos recommandations dont la version définitive sera terminée à fin 2007. Nous ne nous appuyons alors pas uniquement sur les directives du DVO et sur celles de l'Agence française de sécurité des médicaments. Nous travaillons en parallèle à une révision de la brochure pour les patients qui sera rééditée par l'ASCO.

3. Risque fracturaire absolu: prochainement, le calcul du risque fracturaire absolu basé sur des données suisses sera disponible sur le site de l'ASCO.

4. Projet E-Learning: comme le projet initialement prévu dépasse les possibilités (autant en termes de finances qu'en termes de personnel) de notre association, nous travaillons au développement d'une alternative, éventuellement en collaboration avec une association d'un pays voisin.

Il me paraît crucial que tous les grands projets soient portés en commun par l'ensemble des associations spécialisées concernées qui sont réunies au sein du Conseil suisse de l'ostéoporose (rhumatologie, endocrinologie, radiologie, etc.). Notre pays n'est pas assez grand pour permettre la cohabitation de plusieurs projets concurrents. Tout morcellement de nos ressources ne peut conduire qu'à une perte inéluctable en synergies et à affaiblir notre force. Et cela, nous ne pouvons pas nous le permettre. L'ASCO entreprendra tout ce qui est en son pouvoir afin d'assurer une coordination optimale.

Pour terminer, nous avons dû revoir

Contenu

- Editorial	Page 1
- Ostéonécrose induite par bisphosphonates	Pages 1-3
- Journal Watch	Pages 3-4
- Agenda	Page 4

la représentation de l'ASCO au sein de l'IOF: Jusqu'à présent, le prof. P. Burckhardt a représenté l'ASCO auprès de l'IOF. Comme il ne fait plus partie du comité de l'ASCO, la représentation sera désormais assumée par le président de notre association.

L'article principal de la présente édition se penche sur l'ostéonécrose des maxillaires au cours d'un traitement par bisphosphonates. L'objectif de cet aperçu est de concrétiser le débat, débat qui tend parfois à prendre des traits quasi hystériques. Pour terminer, je vous rappelle que tous les numéros de «ASCO actualités» sont à votre disposition en ligne sur le site www.svggo.ch.

Cordialement
Martin Birkhäuser
Président de l'ASCO

OSTÉONÉCROSE DES MAXILLAIRES AU COURS D'UN TRAITEMENT AU BISPHOSPHONATES

Introduction

La question de l'ostéonécrose des maxillaires (ONJ) dans le contexte de patients traités par des bisphosphonates est une problématique apparue relativement récemment dans le monde et la littérature médicaux. En effet, ce n'est qu'en 2003 que deux auteurs rapportent pour la 1ère fois quelques cas d'une pathologie apparemment émergente, ressemblant fortement à une nécrose avasculaire des maxillaires survenue sur fond de traitement par le pamidronate et le zoledronate, deux aminobisphosphonates administrés par voie intraveineuse. Depuis lors, le nombre de cas et de publications se référant à cette pathologie ont littéralement explosé. De nombreuses réactions et prises de positions, notamment provenant des agences de santé gouvernementales, de l'industrie pharmaceutique et des milieux médico-scientifiques ont émis des appréciations et recommandations en la matière depuis lors.

De quoi s'agit-il exactement, quelle est l'origine de ce type particulier d'ostéonécrose se limitant aux maxillaires, comment explique-t-on le lien avec la prise de bisphosphonates, comment la lésion évolue-

t-elle, quelle en est la prévalence, quel en est le pronostic, comment peut-on la prévenir, ce sont autant de questions dont une partie reste pour l'instant ouvertes et sans réponses, que nous allons quelque peu détailler, mais en restant très synthétiques.

Définition de l'ONJ

Il s'agit d'une exposition de l'os de la mandibule, du maxillaire supérieur ou les deux à la fois persistant au moins 8 semaines, en l'absence d'irradiation préalable et de métastases dans les os des maxillaires.

Données épidémiologiques

Il faut distinguer deux situations; la première concerne les patients traités pour ostéoporose par des bisphosphonates ; la seconde concerne les patients oncologiques traités par bisphosphonates pour des métastases osseuses ou des hypercalcémies tumorales dans le contexte de cancers d'origines diverses.

a) chez les patients traités par bisphosphonates pour une ostéoporose, le nombre de cas d'ONJ signalés ces dernières années est de l'ordre de < 1 cas pour 100,000 patients

année. Cette incidence a également été retrouvée récemment dans une vaste cohorte de patients suivis dans le cadre d'un registre allemand des ONJ . Les résultats de cette étude ont été largement communiqués dans les derniers congrès nationaux et internationaux par l'équipe de D. Felsenberg de l'Hôpital de la Charité à Berlin. Les chiffres en question font même état d'un risque si faible qu'il ne concerne qu'environ 1 cas / 120 -130.000 patients traités par bisphosphonates.

b) chez les patients traités par bisphosphonates pour des métastases osseuses, le problème est très différent. En effet, ces patients reçoivent généralement des bisphosphonates à haute dose par voie intraveineuse comme thérapie adjuvante d'un myélome multiple ou par exemple d'un cancer du sein métastatique. L'incidence reportée d'ONJ est de l'ordre de 95 cas/ 100,000 patients année. Il faut certainement traiter ces données avec beaucoup de prudence, mais il apparaît clairement que le risque de développer une ONJ sous bisphosphonates dans un contexte de maladie oncologique (jusqu'à 10% des cas) est indubitablement plus élevé que dans le



contexte du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (\pm 0%).

Etiopathogénèse de l'ONJ

Il faut clairement relever que si différentes hypothèses étiopathogéniques ont été évoquées, aucune d'entre elles n'a pour le moment recueilli l'adhésion des spécialistes. Une des hypothèses évoque la combinaison probable de certaines activités délétères des bisphosphonates, comme une réduction excessive du métabolisme osseux, l'accumulation possible de microfractures dans les os des maxillaires, une diminution de l'angiogénèse, le tout conduisant à une apoptose puis à une mort cellulaire. Dans ce contexte, il faut toutefois relever qu'on n'a jamais pu démontrer que la réduction du métabolisme osseux sous traitement de bisphosphonates pouvait conduire à un os adynamique. De la même manière, même si les effets anti-angiogéniques des bisphosphonates sont connus, aucun lien direct entre bisphosphonates, cancer et ONJ n'a pu être mis en évidence jusqu'à présent.

Ce qui par contre est plus clair dans ce contexte, c'est que l'état de la muqueuse buccale et l'environnement bactérien bucco-dentaire semblent être des facteurs déterminants dans la genèse de l'ONJ.

Facteurs de risque pour le développement de l'ONJ

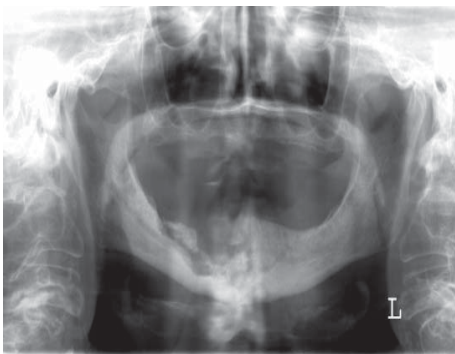
Il existe très peu de données chez les patients ostéoporotiques traités par bisphosphonates pour pouvoir se prononcer sur d'éventuels facteurs de risque spécifiques pour une ONJ.

Chez les patients oncologiques sous traitement de bisphosphonates, un certain nombre de facteurs de risque ont cependant pu être identifiés. Il s'agit de doses élevées de bisphosphonates, d'un traitement de longue durée, d'extractions dentaires ou d'une parodontite.



Il semble que le fait de présenter des comorbidités telles qu'une polyarthrite rhumatoïde ou un diabète mal équilibré, d'être sous traitement immunosuppresseur ou une chimiothérapie augmente le risque de développer une ONJ. Par extension, il a été proposé de veiller à

ce que les patients ostéoporotiques sous traitement de bisphosphonates ne reçoivent pas, sauf si cela était absolument nécessaire, de traitement invasif dentaire ou de la cavité buccale, évitent les traumatismes de la cavité bucco-dentaire. De plus, un strict respect des mesures d'hygiène bucco-dentaire est spécialement recommandé chez les patients prenant des bisphosphonates au long cours.



Diagnostic de l'ONJ

Le diagnostic est le plus souvent clinique et fait principalement par le médecin-dentiste avec une exposition directe de l'os de la mandibule, du maxillaire ou des deux, persistant au-delà de 8 semaines, à condition que le site n'ait pas été soumis à une irradiation antérieure qui pourrait conduire à une ostéonécrose radique (due à une irradiation) dont le traitement est la greffe tissulaire. Il faut aussi écarter une ostéomyélite classique dont le traitement serait chirurgical en association avec une antibiothérapie ciblée, et, bien entendu, une éventuelle métastase osseuse localisée aux maxillaires.

Si le diagnostic différentiel écarte toute autre cause curable, il est probable qu'il s'agisse d'une ONJ et il faut alors référer le patient sans délai au chirurgien maxillo-facial pour que ce dernier puisse confirmer le diagnostic et entreprendre le traitement le plus adapté à la situation du patient, ce qui n'est le plus souvent pas simple et relativement fastidieux car ce type de nécrose osseuse, contrairement aux ostéonécroses d'autres origines, présente généralement une faible capacité de guérison et requière beaucoup de soins et de temps.

Directives générales pour la prise en charge

Chez les patients ostéoporotiques devant débiter un traitement de bisphosphonates, il n'y a aucune intervention particulière à faire si ce n'est d'encourager chaque patient à un bon respect de son hygiène bucco-dentaire et à effectuer des contrôles réguliers chez le dentiste.

Si une intervention dentaire ou maxillo-faciale est nécessaire chez un patient déjà sous bisphosphonates, et si en plus le patient présente des facteurs de risques tels

qu'un diabète sucré ou une corticothérapie chronique, il faut prévoir un suivi dentaire régulier avec utilisation journalière de produits désinfectants pour rincer la cavité buccale associés à une couverture antibiotique adaptée. Ceci est d'autant plus important chez un patient oncologique chez lequel on effectuera les travaux dentaires si possible avant le début du traitement par bisphosphonates.

Il n'y a cependant pas de rationnel actuellement à stopper l'administration des bisphosphonates pendant un traitement dentaire afin de diminuer le risque d'ONJ.

Le traitement d'une ONJ sous bisphosphonates, notamment dans le cas de patients oncologiques, reste l'affaire exclusive du spécialiste en chirurgie maxillo-faciale, même si aucune approche thérapeutique n'a définitivement fait ses preuves d'efficacité jusqu'à présent et que ce chapitre reste lui aussi encore ouvert.

A retenir comme « take home » message

- La survenue d'une ONJ sous bisphosphonates est rarissime chez les patients ostéoporotiques, alors qu'elle est beaucoup plus fréquente chez les patients oncologiques.
- La cause de cette ONJ n'est actuellement pas connue, mais un certain nombre de facteurs de risques ont été associés à sa survenue.
- Les principaux concernent une mauvaise hygiène bucco-dentaire avec prolifération bactérienne locale, les extractions dentaires, la pose d'implants dentaires ou des traumatismes de la cavité bucco-dentaire et des maxillaires.
- Le diagnostic est essentiellement clinique et nécessite une confirmation par le spécialiste en médecine dentaire / chirurgien maxillo-facial qui écartera également d'autres causes possibles d'ostéonécrose et mettra en place un traitement adapté pour chaque patient.
- Les bisphosphonates oraux et/ou intraveineux utilisés depuis des années dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ou d'autre étiologie restent donc des substances à la fois extrêmement efficaces et bien tolérées dans l'immense majorité des cas.

PD Dr. med. Daniel Uebelhart, LA
Rheumaklinik und IPM
OsteoporoseZentrum
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 25, 8091 Zürich
E-mail: daniel.uebelhart@usz.ch

Quelques références de la littérature

- 1) Marx RE et al. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-1118.

2) Robertson A et al. Ostéonécrose maxillaire due aux bisphosphonates : recommandations diagnostiques et thérapeutiques. Forum Med Suisse 2007 ;7 : 408-412.

3) Khosla S et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw : report of a task force of the ASBMR. J Bone Miner Res 2007; 22:1479-1491.

4) Yarom N et al. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing

factors and treatment outcome. Osteoporos Int 2007; 18: 1363-1370.

5) Jung TI et al. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy – A German register for patients with osteonecrosis of the jaw. Osteoporos Int 2007; 18: S8.

6) Von Moos R. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. The Oncologist 2005;10 (suppl.1): 19-24.

7) Ruggiero S et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of os-

teonecrosis of the jaw in patients with cancer. J Oncology Practice 2006; 2: 7-14.

8) Rizzoli R et al. The impact of osteonecrosis of the jaw on osteoporosis management. Executive summary of the ESCEO and Foundation for Research on Osteoporosis and other bone diseases working group meeting. ESCEO Newsletter, May 2007.

JOURNAL WATCH

Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture Lyles et al, N Engl J Med 2007; 357 : 1-11

Suite à une fracture du col du fémur, 1 patient sur 7 (14%) subit une fracture de l'autre col du fémur, les fractures ostéoporotiques à d'autres localisations étant encore plus fréquentes. Le zoledronate est un nouveau bisphosphonate qui, administré une fois par an par voie parentérale, a démontré un effet au moins égal aux autres bisphosphonates en ce qui concerne l'augmentation de la densité minérale osseuse et la diminution du risque de fracture (1). Le HORIZON Trial examine, dans le cadre d'une étude de grande envergure auprès d'hommes et de femmes de plus de cinquante ans (n=2127 ; âge moyen 74.5±9.6 ans) la fréquence de fractures ultérieures et la mortalité suite à une fracture du col du fémur. La thérapie avec 5 mg d'acide zoledronique est initiée dans les 90 jours suivant la fracture du col du fémur. Afin d'éviter une hypocalcémie consécutive à la perfusion, on administre 14 jours avant le traitement une dose de vitamine D (50 000 à 125 000 unités p.o. ou par voie parentérale).

Après une durée en moyenne de 1,9 ans, l'incidence des fractures cliniques est de 13,6% pour le groupe placebo et 8,6% pour le groupe traité (p<0.001), cette diminution concernant autant les fractures non vertébrales (p=0.03) que les fractures cliniques de corps vertébraux (p=0.02) et des fractures de la hanche (p=0.18). L'effet est statistiquement significatif à partir du 12e mois. Durant la même période, la mortalité diminue elle aussi de façon significative et passe de 13,3 à 9,6% (p=0.01). Côté effets secondaires, notons les cinq symptômes bien connus suivant la perfusion (myalgies, symptômes grippaux, céphalée, arthralgies, fièvre) qui peuvent d'être contrôlés au moyen d'analgésiques. Aucun autre effet secondaire significatif n'a été constaté. En particulier, et contrairement aux travaux de Black (1), il n'est pas apparu de cas plus fréquents de fibrillation auriculaire et la

guérison de fracture n'a pas été retardée. La présente étude démontre pour la première fois que la prise de bisphosphonates réduit de façon significative les fractures ultérieures et la mortalité suite à une fracture du col du fémur. De plus le zoledronate présente le net avantage d'une seule administration annuelle par voie parentérale, résolvant par là même de manière élégante le problème, particulièrement épineux dans cette classe d'âge, de l'observance. La présente étude permet de conclure que sauf contre-indication (par ex. clairance de la créatinine <30 ml/min), il est nécessaire de discuter de la prophylaxie médicamenteuse des fractures après toute fracture du col du fémur au plus tard au moment de la sortie de la réhabilitation.

1) Black D. et al. N Engl J Med 2007; 356: 1809-22

Claus Wimpfheimer, Lucerne

Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A randomized trial Black et al, JAMA 2006, 296: 2927-2938

Cette étude compare d'une part l'interruption du traitement au bisphosphonate alendronate après cinq ans et d'autre part le traitement poursuivi pendant une nouvelle période de cinq ans. La variable primaire est la modification de la densité minérale osseuse dans la région du fémur proximal, les variables secondaires sont la densité minérale osseuse à d'autres sites, les paramètres du remodelage osseux et le taux de fracture. La population de l'étude est composée de 329 femmes prenant 5 mg d'alendronate par jour, de 333 femmes prenant 10 mg d'alendronate par jour et de 437 femmes dans le groupe placebo. Les données des deux groupes alendronate ont été combinées à fins d'analyse.

Par rapport au groupe placebo, la densité minérale osseuse est restée constante au fémur proximal pour le groupe qui a

continuellement été traité à l'alendronate pendant dix ans. En comparaison, la densité minérale osseuse a baissé de -3,4% dans le groupe placebo. Pour les autres endroits de mesure de la densité minérale osseuse, les valeurs sont plus élevées pour le groupe avec traitement par rapport au groupe placebo. Le taux de remodelage osseux est resté stable et diminué chez les femmes qui ont continuellement reçu le traitement d'alendronate, alors que dans le groupe placebo on a pu observer une lente augmentation du taux de remodelage osseux, les valeurs restant toutefois inférieures à celles de l'examen initial. L'incidence des fractures cliniques et non vertébrales est semblable dans les deux groupes: 18,9% pour le groupe alendronate contre 19% pour le groupe placebo (RR 1,0). Par contre le risque des fractures vertébrales cliniques dans le groupe sous traitement d'alendronate est significativement plus faible par rapport au placebo (2,4% vs. 5,3%, RR 0,45). Les auteurs en arrivent à la conclusion que l'interruption du traitement d'alendronate après cinq ans n'est pas associée à une hausse significative des fractures non vertébrales, mais que les femmes qui présentent un risque accru de fracture vertébrale clinique gagnent à poursuivre le traitement.

Commentaire :

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs efficaces de la résorption osseuse ostéoclastique et sont actuellement considérés comme le premier choix dans le traitement de l'ostéoporose. Deux questions d'importance se posent dans le quotidien clinique : 1. Qu'en est-il de la sécurité d'un traitement aux bisphosphonates à long terme? et 2. Qu'en est-il de l'efficacité d'un traitement aux bisphosphonates à long terme par rapport à la réduction du risque de fracture?

Les bisphosphonates sont connus pour avoir un long temps de rétention dans l'os. Une inhibition à long terme du remodelage osseux par les bisphosphonates peut éventuellement perturber le «mécanisme de réparation» et entraîner d'autre part une hyperminéralisation de

JOURNAL WATCH (cont.)

la matrice osseuse, qui à son tour peut influencer les propriétés mécaniques des os et donc, dans certains cas, accroître le risque de fracture.

Les résultats de l'étude FLEX, ainsi que ceux d'une autre étude à long terme du traitement d'alendronate, permettent de conclure que la durée du traitement jusqu'à dix ans se révèle sûre autant qu'efficace. Rien ne laisse à penser que le risque de fracture augmente avec le traitement à long terme. Il faut toutefois considérer que les données disponibles proviennent d'études pour lesquelles le traitement n'a pas été effectué sous contrôle par placebo pendant dix ans et que le nombre de participantes aux études dans le cadre de ces «extension trials» a été relativement faible.

Les données de l'étude FLEX permettent de conclure que l'interruption du traitement de bisphosphonates après une durée de cinq ans entraîne peu de modifications de la densité minérale osseuse et du remodelage osseux dans les années qui suivent. En parallèle, l'incidence des fractures non vertébrales ou morphométriques est similaire, que le traitement soit poursuivi ou non. Cette observation parle pour la possibilité d'interrompre le traitement au bout de cinq ans. D'un autre côté, le risque de fractures vertébrales cliniques est plus élevé pour le groupe

de patients ayant mis fin au traitement. Cette observation permettrait dès lors la conclusion qu'il est favorable de poursuivre le traitement au delà de cinq ans. En même temps, l'étude a souligné une tendance (quoique non significative) de réduction additionnelle du risque de fracture pour les patientes présentant un T-Score de <-2,5 qui ont reçu un traitement continu.

Ces données permettent divers scénarios de traitement. D'une part, le traitement par bisphosphonates pourrait être poursuivi, à dose égale, pour une durée de traitement de dix ans. D'un autre côté, il est possible de poursuivre, au bout de cinq ans, le traitement à dose réduite (par ex. 5 mg d'alendronate par jour). Troisième solution, le traitement pourrait être interrompu au bout de cinq ans avec toutefois des contrôles de la densité osseuse et du remodelage osseux.

Les recommandations suivantes sont donc envisageables: après cinq ans, le traitement par bisphosphonates peut être interrompu chez les patients présentant un risque de fracture modéré. Au contraire, le traitement devrait être poursuivi au-delà de cinq ans pour les patients présentant un risque de fracture plus élevé (par ex. fracture vertébrale préalable ou densité minérale osseuse particulièrement basse), car il a été démontré que le

traitement par bisphosphonates à long terme entraîne une réduction continue du risque de fracture. Ce d'autant plus qu'il n'existe actuellement aucune indication sûre de «dégradation» de l'os en cas de traitement continu. Les patients présentant un risque de fracture élevé pourraient soit poursuivre le traitement à dose égale, soit réduire de moitié la dose après cinq ans de traitement puisque l'étude a montré que la dose d'alendronate de 5 mg par jour est suffisante pour maintenir la densité minérale osseuse et stabiliser le remodelage osseux. Une dose plus faible entraîne également une accumulation plus faible de bisphosphonates dans l'os. Remarquons pour terminer que la réduction du risque de fracture n'a jusqu'ici pas été démontré avec des doses plus faibles. Des études complémentaires devront montrer si les résultats de l'étude FLEX sont également valables pour d'autres bisphosphonates.

Marius E. Kraenzlin et Christian Meier, Bâle

AGENDA

Osteologie 2008

2-5. avril 2008, Hannover/D
(Informations et inscription: www.osteologie2008.de)

ASCO Assemblée 2008

24. avril 2008: Journée clinique à Berne
13. mars 2008: Journée scientifique commune avec SBMS/IBMS Davos
(Informations et inscription: www.svgo.ch)

IBMS Davos Workshops: Bone Biology and Therapeutics

9-14. mars 2008, Davos
(Informations et inscription: www.ibmsonline.org)

ECCEO 2008

9-12. avril, Istanbul
(Informations et inscription: www.ecceo8.org)

ECTS 2008

24-28. mai 2008, Barcelone
(Informations et inscription: www.ectsoc.org)

IMPRESSUM

Editeur: ASCO - SVGO

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

Rédaction

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

Traduction

Dag Ivar Olsen (info@olsen-translations.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@mysunrise.ch)

Impression

Universitätskliniken Basel, 4031 Basel

Comité de l'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