

L'actualité : l'acide zolédronique : futur traitement de l'ostéoporose ?

[Reid IR et al : Intravenous Zoledronic Acid in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. N Engl J Med. 2002 Feb ; Vol 346:653-661](#)

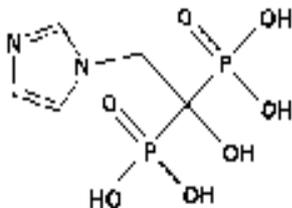
L'étude multinationale a inclus 351 femmes ostéoporotiques (T-score < -2), ménopausées depuis au moins 5 années, recevant toutes 1g de calcium par jour, et évaluée comparativement au placebo 5 modalités d'administration d'acide zolédronique: perfusions trimestrielles à trois dosages différents (0.25mg / 0.5mg ou 1 mg), perfusion semestrielle (2mg), ou une perfusion unique de 4mg.

316 femmes ont achevé l'étude. 5 sorties d'étude dans les groupes zolédronate (effets secondaires classiques des bisphosphonates en perfusion (fièvre, nausées, myalgies...).

Les résultats sont comparables à ceux observés dans les études concernant les bisphosphonates per os pris tous les jours :

- la densité minérale augmente de 4.3 à 5.1% au rachis, 3.1 à 3.5% au fémur, dans les groupes zolédronate, sans différences selon le dosage, alors qu'elle est inchangée (rachis) ou diminuée (-0.4%, fémur) dans le groupe placebo
- les marqueurs du remodelage osseux, résorption et formation, diminuent fortement dans les groupes traités, avec un minimum à 1 mois, diminution persistant à 1 an, de façon comparable dans les quatre groupes traités
- la proportion de non-répondeur n'est pas précisée

L'incidence de fractures est trop faible pour pouvoir être interprétée, mais ce n'était pas le propos de l'étude.



- L'**acide zolédronique** ou **zolédronate**, commercialisé sous le nom de ZOMETA® (NOVARTIS PHARMA) est un aminobisphosphonate hétérocyclique (cycle imidazole).
- Le produit est présenté en flacons de 4mg destinés à être administré par perfusion de courte durée (de 15 mn). Il est réservé à l'usage hospitalier pour le traitement des hypercalcémies induites par des tumeurs. (AMM européenne en mars 2001).
- Le coût pour une ampoule de 4mg est en France de 333 Euros TTC

Les références bibliographiques : os et statines

Les statines sont des hypocholestérolémiants qui agissent en inhibant l'HMG-CoA réductase (blocage de la transformation de l'HMG-CoA en mévanolate).

Divers types d'arguments suggèrent que les statines pourraient avoir de l'intérêt au cours de l'ostéoporose.

Dans son travail princeps le groupe de [Mundy \(Science 1999,286:1946-9\)](#) a ainsi démontré chez le rat que les statines peuvent stimuler l'ostéogénèse.

Ces données ont été confirmées récemment. Ainsi [Oxlund \(Calcif Tissue Int 2001 69:299-304\)](#) a montré que l'administration de simvastatine à des rates adultes durant un an était à l'origine d'une augmentation du volume trabéculaire osseux de 23% comparativement aux résultats obtenus dans le

groupe placebo.

En outre les bisphosphonates contenant un radical amine inhibent une enzyme en aval de l'HMG-CoA réductase et conduisent ainsi à l'absence de synthèse de farnésyl pyrophosphate qui peut participer à la synthèse du cholestérol ou à la prénylation des molécules du complexe de la protéine G (générée par la fixation de la PTH sur les cellules osseuses et/ou rénale).

Deux études cliniques étudient les marqueurs du remodelage sous simvastatine :

- [Chan MH et coll. \(J Clin Endocrinol Metab 2001 86:4556-9\)](#) ne constatent qu'une augmentation de l'ostéocalcine (17 patients hypercholestérolémiques non ostéoporotiques) ;

- [Hsia et coll \(BMC Musculoskeletal Disorders 2002 3: 7\)](#) ne retrouvent pas de modification des marqueurs du remodelage chez 24 femmes ostéoporotiques, traitées par placebo / 20 mg / 40 mg de simvastatine

Plusieurs études ont évalué l'influence de l'administration de statines sur le risque fracturaire.

- [Chan KA et coll \(Lancet 2000 355:2185-8\)](#) ont ainsi démontré que la prise de statines effective durant plus d'un an était associée à une diminution du risque fracturaire de 52%.

- [Meier et coll \(JAMA 2000 284:1921-2\)](#) sont arrivés à des conclusions analogues. En effet sur une très large population (3940 patients sous statines et 23 379 témoins appariés), les auteurs ont démontré une diminution significative du risque de fracture de 45%. Dans le même temps, les sujets qui recevaient d'autres classes d'hypolipémiants (fibrates notamment) n'ont pas vu leur risque fracturaire diminuer de façon significative.

- [Enfin Wang et coll \(JAMA 2000 283:3211-6\)](#) ont démontré chez des patients sous statines une réduction significative (-29%) du risque de fracture de hanche.

Les résultats de ces 3 études n'ont cependant pas été confirmés par un travail récent ([Van Staa et coll, JAMA 2001 285:1850-5](#)). L'étude portait sur 81880 patients (!) ayant un antécédent de fracture par fragilité osseuse et autant de témoins. Le risque fracturaire était strictement identique chez les sujets recevant des statines et les autres patients (odds-ratio : 1,01). Une sous analyse a également été réalisée en fonction du type de fracture. Les résultats n'étaient pas différents pour chacune des 3 principales fractures ostéoporotiques (poignet, vertèbre et hanche). De même la dose journalière (exprimée en équivalent simvastatine) n'avait pas d'influence sur le résultat.

En revanche, [Pasco \(Arch Intern Med. 2002;162:537-540\)](#) constate une réduction du risque fracturaire dans une étude australienne publiée très récemment concernant 1375 femmes.

Au total au vu des travaux de la littérature il n'est pas possible de conclure de façon définitive quant à l'effet de statines sur le risque fracturaire compte-tenu des résultats discordants observés. Ces derniers peuvent tenir à la méthodologie employée (études rétrospectives). D'autre part pour des raisons d'effectif l'influence de la statine administrée n'a pas été évaluée : il est probable que les statines n'ont pas toutes les mêmes effets osseux, et ceci pourrait avoir une influence sur le résultat. Ainsi seules des études prospectives randomisées pourront permettre de répondre de façon définitive à la question posée, mais il est probable que les statines ne soient pas des molécules miracle pour le traitement de l'ostéoporose..

Enfin (ceci sort du sujet de l'ostéoporose, mais concerne l'os...) une étude récente ([Pritchett et coll, Clin Orthop 2001 386:173-8](#)) suggère que les statines pourraient diminuer le risque d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale compliquant la corticothérapie, ce qui peut se concevoir du fait des mécanismes pathogéniques évoqués dans cette affection. Il ne s'agit toutefois que d'une étude évaluant la fréquence des ONTF chez des patients prenant à la fois une statine et une corticothérapie, sans groupe contrôle, fréquence nettement moindre à celle attendue.

Les Statines

DCI	nom commercial	dosages	remarques
Atorvastatine	TAHOR®	10, 20 & 40 mg	/
Cérvastatine	CHOLSTAT® STALTOR®	0.1 & 0.3 mg	suspension AMM août 2001
Fluvastatine	FRACTAL® LESCOL®	20 & 30 mg	/
Lovastatine	/	/	non commercialisée en France
Pravastatine	ELISOR® VASTEN®	20 & 40 mg	/
Simvastatine	LODALES® ZOCOR®	5 & 20 mg	/

L'agenda du GRIO

Vous trouverez sur le site du grio, onglet "[agenda](#)", tous les éléments concernant les congrès et diverses réunions concernant l'ostéoporose (date, lieu, site internet, deadline(s)...). Page à rajouter à vos favoris.

Cet agenda est actualisé très régulièrement. Signalez-nous toutefois d'éventuels oublis.