

# Ranélate de strontium (Protelos®) : effets indésirables rapportés en France

Annie-Pierre Jonville-Bera<sup>1</sup>, Elisabeth Autret-Leca<sup>1,2</sup>

1. CHRU de Tours, service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, 37044 Tours, France
2. Université François-Rabelais de Tours, service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, 37032 Tours, France

Reçu le 26 mai 2011  
Accepté le 22 juillet 2011

Disponible sur internet le :  
31 août 2011

## Correspondance :

Elisabeth Autret-Leca, CHRU de Tours, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, service de pharmacologie clinique, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France.  
autret-leca@med.univ-tours.fr

## ■ Summary

### Adverse drug reactions of ranélate de strontium (Protelos®) in France

**Objective** > Study of side effects (SE) associated with strontium ranelate required by the French Drug agency (Afssaps).

**Method** > SE associated with strontium ranelate and spontaneously reported until March 2009 to the manufacturer or to the French Regional Pharmacovigilance Centers and the periodic safety reports have been analyzed. Utilisation and sales data have been obtained from the manufacturer.

**Results** > During the 3 years of the study, 844 SE have been reported in France in patients treated with strontium ranelate. The 199 severe SE are cardiovascular (52%), cutaneous (26%), hepatodigestive (6%), neurological (5%), haematological (3%), osteomuscular (3%) and various (3%). Venous thromboembolic events (VTEE) are the most frequent cardiovascular SE (93/104) with an incidence of 1/31,052 months of treatment. At least one VTEE risk factor is present in 26 (28%) patients. DRESS syndrom which median delay of advent is 35 days is the most frequent cutaneous SE (19/51 SE) with an incidence of 1/13,725 months of treatment. The 14 severe hepatodigestive SE are hepatitis (n = 5), pancreatitis (n = 2)

## ■ Résumé

**Objectif** > Bilan des effets indésirables (EI) du ranélate de strontium demandé par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

**Méthode** > Les EI associés au ranélate de strontium et spontanément déclarés jusqu'au 31 mars 2009 soit au fabricant, soit aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ainsi que les rapports périodiques de sécurité ont été analysés. Les données d'utilisation et les chiffres de ventes ont été fournis par la firme.

**Résultats** > En trois ans, 844 EI ont été notifiés en France chez des patients traités par ranélate de strontium. Les 199 EI graves sont cardiovasculaires (52 %), cutanés (26 %), hépatodigestifs (6 %), neurologiques (5 %), hématologiques (3 %), ostéomusculaires (3 %) et divers (3 %). Les accidents thromboemboliques veineux (ATEV) sont l'essentiel des EI cardiovasculaires (93/104) avec une incidence à 1/31 052 mois de traitement. Au moins un facteur de risque de thrombose veineuse est noté chez 26 (28 %) patients. Les DRESS dont le délai médian de survenue est de 35 jours font l'essentiel des EI cutanés (19/51 EI) avec une incidence à 1/13 725 patients. Les 14 EI hépatodigestifs graves sont une atteinte hépatique (n = 5), une pancréatite (n = 2) et des EI divers (n = 7). Les dix

and various others SE (n = 7). The 10 severe neurological SE are confusion/amenia (n = 5), convulsions (n = 4) and parenthesis (n = 1). The seven severe haematological SE are pancytopenia (n = 5), erythroblastopenia (n = 1) and thrombocytopenic purpura (n = 1). Among the seven deaths, only three (two pulmonary embolisms, one DRESS syndrom) are attributable to strontium ranelate. Apart from the severe SE, 685 SE have also been reported because strontium ranelate was the only drug with an imputability "suspect".

**Discussion** > Anti-fractural effect of strontium ranelate is at least as equal as those of bisphosphonates. Its usual SE are benign but two severe risks of strontium ranelate i.e. VTEE and DRESS syndrom are confirmed. The profile of tolerability, different from the one of bisphosphonates makes strontium ranelate as an alternative when bisphosphonates are not recommended or contraindicated (renal insufficiency for example).

**Conclusion** > If DRESS syndrom is unpredictable, the one of VTEE could be reduced by a strontium ranelate contraindication for patients with a history of VTEE and by stopping the drug if a new VTEE risk situation happens.

**L**e ranélate de strontium (Protélos<sup>®</sup>), doté d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée, est commercialisé en France depuis janvier 2006 dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il augmente la formation osseuse et réduit la résorption osseuse. À la suite d'une

EI neurologiques graves sont confusion/amnésie (cinq fois), convulsions (quatre fois) et paresthésies (une fois). Les sept EI hématologiques graves sont une pancytopenie (n = 5), une érythroblastopénie (n = 1) et un purpura thrombopénique (n = 1). Sur sept décès, seuls trois (deux embolies pulmonaires, un DRESS) sont attribuables au ranélate de strontium. En dehors de ces EI graves, 685 EI non graves mais pour lesquels le ranélate de strontium est le seul médicament suspect ont également été notifiés.

**Discussion** > L'efficacité antifracturaire du ranélate de strontium est au moins égale à celle de bisphosphonates. Ses EI fréquents sont généralement peu graves. Cependant, les risques graves d'ATEV et de DRESS sont confirmés. Le profil de tolérance différent de celui des bisphosphonates fait du ranélate de strontium une alternative lorsque les bisphosphonates ne sont pas recommandés ou contre-indiqués (insuffisance rénale).

**Conclusion** > Si le DRESS est imprévisible, celui d'ATEV pourrait être limité par une contre-indication en cas d'antécédent d'ATEV et d'arrêt du médicament en cas de situation à risque.

information européenne sur le risque de syndrome d'hyper-sensibilité (ou *Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ou DRESS) [1], problème soulevé par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Tours, un bilan des effets indésirables (EI) du ranélate de strontium a été confié par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) au CRPV de Tours.

## Méthodes

Les EI associés au ranélate de strontium et rapportés entre janvier 2006 (date de commercialisation) et le 31 mars 2009 soit au fabricant (Servier), soit aux 31 CRPV ont été identifiés. Ont été inclus dans l'analyse tous les EI graves. Les EI non graves n'ont été inclus que si le ranélate de strontium était le médicament ayant l'imputabilité intrinsèque la plus élevée. Lorsqu'un patient avait plusieurs EI, seul le plus grave a été pris en compte dans l'analyse. Ont été retenus comme DRESS les dossiers de ceux codés comme tel par le CRPV ayant analysé l'EI et ceux dont le diagnostic de DRESS était cité dans le narratif en utilisant les critères diagnostiques de Kardaun et al. [1]. Les rapports périodiques de sécurité couvrant la période de ce suivi et le rapport établi par la firme à l'occasion du renouvellement quinquennal ont été également analysés.

Le lien entre l'EI et les médicaments a été établi en utilisant la méthode française d'imputabilité [2]. Le ou les médicaments étaient dits « suspects » lorsqu'ils avaient l'imputabilité intrinsèque la plus élevée [2]. Les effets étaient qualifiés de graves s'ils avaient entraîné ou prolongé une hospitalisation,

### Ce qui est connu

- Risque d'ATEV identifié dès les essais cliniques.
- Risque de DRESS identifié précocement après mise sur le marché.

### Ce qu'apporte l'article

- Effets indésirables les plus fréquents (digestifs et cutanés) sont peu graves.
- Risque d'ATEV et de DRESS.
- Incidence des ATEV : 1/31 052 mois de traitement.
- Facteur de risque chez un tiers des patients ayant un ATEV : proposition de contre-indication en cas d'antécédent d'ATEV.
- Incidence du DRESS 1/13 725 patients.
- Suivi particulier des pancytopenies, atteintes hépatiques et des toxidermies.

étaient susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital, avaient entraîné une incapacité ou une invalidité permanente, ou provoqué le décès. Les cas notifiés à la fois à un CRPV et au fabricant ont été recherchés afin d'éliminer les doublons.

Les données trimestrielles d'utilisation et de chiffres de ventes en France ont été fournies par la firme. À partir des chiffres de ventes du ranélate de strontium fournis par le fabricant (données Dorema), le nombre moyen de mois de traitement a été calculé en considérant 28 sachets par boîte, un sachet par jour et 30,4 jours par mois en moyenne. Le taux d'incidence des EI notifiés a été estimé en prenant compte le nombre de patients traités par ranélate de strontium sauf le taux d'incidence du DRESS, pour lequel le risque de survenue est maximal en début de traitement, qui a été estimé en prenant compte le nombre d'initiations de traitement par ranélate de strontium. La répartition entre patients traités et nouveaux patients traités a été fournie par le fabricant.

## Résultats

Entre janvier 2006 et mars 2009, soit en trois ans et trois mois, 1006 EI pour lesquels le ranélate de strontium était imputé « suspect » ont été notifiés en France, dont 85 doublons. Sur les 921 EI restants après exclusion des doublons, 37 EI non graves n'ont pas été pris en compte dans l'analyse car le ranélate de strontium n'était pas le seul médicament suspect. L'analyse porte donc sur 884 EI répartis en 199 graves et 685 EI non graves.

Les 199 EI graves (*tableau 1*), dont 119 ont été déclarés au laboratoire et 80 aux CRPV, sont cardiovasculaires (52 %), cutanés (26 %), hépatodigestifs (6 %), neurologiques (5 %), hématologiques (3 %), ostéomusculaires (3 %) et divers (3 %). Les accidents thromboemboliques veineux (ATEV) sont l'essentiel des EI cardiovasculaires (93/104). Il s'agit d'embolie pulmonaire ( $n = 39$ ) et de thrombose veineuse profonde ( $n = 54$ ) qui ont touché 89 femmes (83 %), d'âge médian 78 ans (52 ans ; 93 ans). Le délai médian de survenue de l'ATEV par rapport à l'initiation du ranélate de strontium est de 92 jours (2 jours–3 ans) (*figure 1*). Au moins un facteur de risque de thrombose veineuse est noté chez 26 (28 %) patients [antécédent d'ATEV ( $n = 20$ ), fracture ou prothèse récente de hanche ( $n = 3$ ), voyage récent prolongé en voiture ( $n = 2$ ), syndrome de Cockett ( $n = 2$ )]. L'évolution est une guérison (81 %), un décès (2 %) ou elle est inconnue (17 %). Le ranélate de strontium est le seul médicament imputé suspect dans 90 cas (97 %). En revanche dans les deux autres cas un ou plusieurs médicaments ont une imputabilité égale à celle du ranélate de strontium, dont une fois le raloxifène, dont le rôle thrombogène est également connu. Les neuf autres EI thromboemboliques sont un accident vasculaire cérébral ( $n = 3$ ), un accident ischémique transitoire ( $n = 3$ ), une thrombose de la veine centrale de la rétine ( $n = 2$ ) et une thrombose de l'artère centrale de la rétine ( $n = 1$ ). Leur évolution est une guérison

TABLEAU I  
Effets indésirables (EI) graves notifiés en France

	<i>n</i>
<b>EI cardiovasculaires</b>	<b>104 (52 %)</b>
Accidents thromboemboliques	102
Thrombose veineuse profonde	54
Embolie pulmonaire	39
AVC, AIT	6
Thrombose veine centrale de la rétine	2
Thrombose artère centrale de la rétine	1
Autres	2
Tachycardie supraventriculaire	1
Œdèmes périphériques	1
<b>EI cutanés</b>	<b>51 (26 %)</b>
DRESS	19
Éruption pustuleuse/rash/maculopapuleuse	8
Éruption avec atteinte systémique	7
Urticaire/urticaire/angio-œdèmes	6
Eczéma	6
Stevens-Johnson	1
Éruption bulleuse	1
Vascularite	1
Érythème noueux	1
Pemphigoïde	1
<b>EI hépatiques et digestifs</b>	<b>14 (6 %)</b>
Atteinte hépatique, hépatite	5
Pancréatite	2
Colite, diarrhée sévère	3
Nausées, vomissements	2
Anorexie	1
Gastro-œsophagite	1
<b>EI neurologiques</b>	<b>10 (5 %)</b>
Confusion, amnésie	5
Convulsions	4
Paresthésies	1
<b>EI hématologiques</b>	<b>7 (3 %)</b>
Pancytopenie, insuffisance médullaire	5
Érythroblastopénie	1
Purpura thrombotique thrombocytopenique	1

Tableau I (Suite)

	<i>n</i>
<b>El ostéomusculaires</b>	7 (3 %)
Douleur dorsale	2
Hypercalcémie	1
Chondocalcinose	1
Ostéolyse	1
Pseudopolyarthrite rhizomyélique	1
Sarcome osseux	1
<b>El respiratoires</b>	1
Insuffisance respiratoire, sibilants	1
<b>Autres</b>	5 (3 %)
Hyponatrémie	2
Iridocyclite	1
Syndrome néphrotique	1
Coma hyperosmolaire	1
<b>Total</b>	199

AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire.

(2 fois), des séquelles rétinienne (2 fois), un décès (1 fois). Le ranélate de strontium était le seul médicament imputé suspect. Les DRESS font l'essentiel des EI cutanés (19/51 EI) et concernent des femmes d'âge médian 74 ans (58 ans ; 87 ans). Le délai médian de survenue par rapport à l'initiation du ranélate de strontium est de 35 jours (23–365). L'évolution est une guérison 17 fois tandis que deux patientes sont décédées : l'une d'une hépatite fulminante dans le cadre du DRESS et l'autre d'une hémorragie digestive compliquant un cancer du pancréas sans rapport avec le DRESS. Le ranélate de strontium est le seul médicament imputé suspect huit fois et dans les 11 autres cas aucun des médicaments imputés suspects au même titre que Protelos® n'est connu pour induire un DRESS. Les 32 autres EI cutanés graves sont essentiellement des urticaires/angio-œdèmes ( $n = 6$ ), des éruptions eczématiformes ( $n = 6$ ), pustuleuses ( $n = 8$ ) ou des éruptions associées à une atteinte systémique ( $n = 7$ ). Leur évolution a été favorable (26 fois) ou inconnue (6 fois). Le ranélate de strontium est le seul médicament suspect 17 fois.

Les 14 EI hépatodigestifs graves concernent des patients d'âge médian 78 ans (53 ans ; 86 ans) et se répartissent en une atteinte hépatique ( $n = 5$ ), une pancréatite ( $n = 2$ ) et des EI divers ( $n = 7$ ). Les cinq atteintes hépatiques sont cytolytiques trois fois (ASAT entre 5 et 20 N), mixtes deux fois et associées à un ictère (2 fois), une éruption (1 fois) et à une thrombopénie

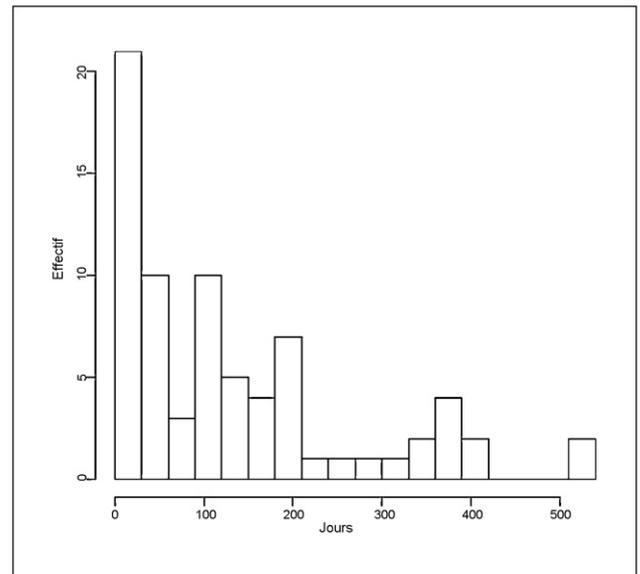


FIGURE 1  
Délai de survenue des accidents thromboemboliques par rapport à l'initiation de Protelos®

(1 fois). Leur délai médian de survenue par rapport à l'initiation du ranélate de strontium est compris entre huit et 308 jours. Leur évolution est toujours favorable à l'arrêt du ranélate de strontium et des autres médicaments suspects. Le ranélate de strontium est le seul médicament imputé suspect dans un cas. Une des deux pancréatites est probablement en lien avec le ranélate de strontium, car outre l'absence d'autre étiologie, elle est survenue au 18<sup>e</sup> jour du traitement qui était le seul médicament imputé suspect et a évolué favorablement à l'arrêt du ranélate de strontium.

Les EI neurologiques graves concernent dix femmes d'âge médian 72,5 ans (44 ans ; 86 ans) et se répartissent en confusion/amnésie (5 fois), convulsions (4 fois) et paresthésies (1 fois). Les confusions/amnésies sont survenues dans un délai compris entre un jour et six mois après l'initiation du ranélate de strontium. Le ranélate de strontium est toujours le seul médicament suspect. Les convulsions sont survenues dans un délai compris entre un et huit jours après l'initiation du ranélate de strontium. Le ranélate de strontium est le seul médicament suspect (3 fois) mais un facteur de risque est présent chez trois des quatre patientes (épilepsie connue deux fois, alcalose métabolique fébrile une fois).

Les sept EI hématologiques graves touchent sept femmes, d'âge médian 75,5 ans (56 ans ; 88 ans) et se répartissent en une pancytopénie ( $n = 5$ ), une érythroblastopénie ( $n = 1$ ) et

un purpura thrombopénique ( $n = 1$ ). Ils surviennent dans un délai compris respectivement entre un à trois mois, 49 jours et 28 jours après l'initiation du ranélate de strontium.

Dans cette étude, sept patients sont décédés. Le décès est attribuable au ranélate de strontium dans trois cas (2 embolies pulmonaires, 1 DRESS), non attribuable au médicament (2 fois) et impossible à interpréter (2 fois).

En dehors des EI graves, 685 EI non graves (tableau II) pour lesquels le ranélate de strontium est le seul médicament suspect ont également été notifiés soit aux CRPV (13 %), soit au fabricant (87 %). Ils concernent des patients d'âge médian 72 ans (34 ans ; 99 ans) et se répartissent en manifestations cutanées (39 %), digestives (21 %), ostéomusculaires (11 %), neurologiques (11 %), cardiovasculaires (5 %) et diverses (13 %).

Les ventes au 31 mars 2009 représentent environ 3 167 343 mois de traitement ont augmenté jusqu'au quatrième trimestre 2007 puis ont diminué d'environ 25 % au décours de l'alerte européenne sur le risque de DRESS. On estime ainsi qu'entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 mars 2009, environ 301 951 patients ont été traités par ranélate de strontium dont environ la moitié correspond à une initiation du traitement. L'incidence (tableau III) est estimée pour l'ensemble des EI à 1/3583 mois de traitement (ou 1/342 patients), pour les EI graves à 1/15 916 mois de traitement (ou 1/1517 patients), pour les ATEV à 1/31 052 mois de traitement (1/2960 patients). L'incidence des DRESS exprimée par rapport aux nouveaux patients traités puisque le DRESS ne survient qu'au cours des quatre à huit premières semaines de traitement, est de 1/13 725 nouveaux patients (figure 2).

Les données internationales qui figurent dans le rapport de la firme pour le renouvellement quinquennal sur une période un

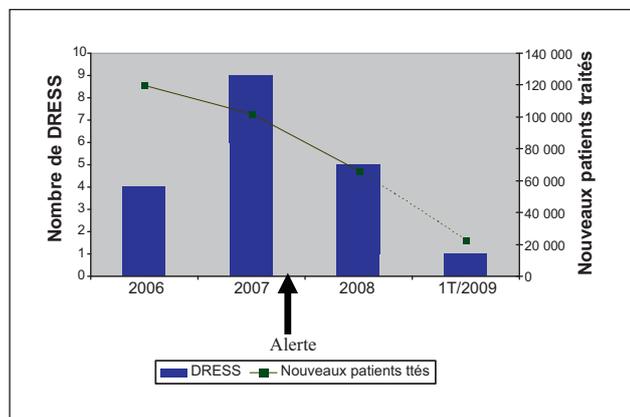


FIGURE 2 Répartition annuelle des notifications de DRESS et des nouveaux patients traités en France

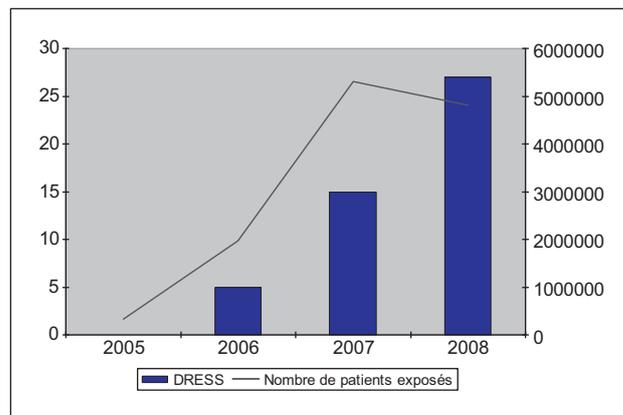
TABLEAU II Effets indésirables (EI) non graves notifiés en France

<i>EI cutanés</i>	268 (39 %)
Rash, éruption non spécifiée	0
Eczéma	0
Prurit isolé	0
Urticaire	0
Érythème avec œdème de la face	10
Angio-œdème, œdème de la face	9
Érythème (dont 3 généralisés)	9
Urticaire généralisée	7
Dermatite	5
Rash vésiculeux	5
Autres	20
<i>EI digestifs</i>	0 (21 %)
Diarrhée	51
Atteintes buccales	35
Stomatite, aphtes	11
Ulcérations linguales	6
Douleur buccale, brûlure buccale	4
Bouche sèche	4
Glossite	5
Divers (abcès, ulcération gingivale, Œd langue...)	5
Nausées	27
Douleurs abdominales	14
Divers	16
<i>EI ostéomusculaires</i>	75 (11 %)
Myalgies	18
Douleurs des extrémités	13
Spasmes musculaires	10
Augmentation des CPK	7
Douleurs osseuses	10
Arthralgies	6
Divers	12
<i>EI neurologiques</i>	0 (11 %)
Céphalées, migraine	29
Troubles de mémoire	10
Troubles du sommeil	7
Vertiges	7

**Tableau II (Suite)**

Divers	22
<b>El cardiovasculaires</b>	<b>35 (5 %)</b>
Hypertension artérielle	6
Œdèmes périphériques	12
Phlébite superficielle	11
Palpitations	3
Divers (Sd Raynaud, syncope, flush)	3
<b>El généraux</b>	<b>20 (3 %)</b>
Prise de poids	7
Asthénie, fatigue	6
Amaigrissement, perte appétit	3
Divers	4
<b>El hématologiques</b>	<b>17 (2 %)</b>
Métrorragies, rectorragie, hématurie, épistaxis	6
Purpura, pétéchies (dont 1 avec protéinurie)	3
Ecchymoses	3
Divers	5
<b>El hépatiques</b>	<b>11 (2 %)</b>
Modifications du bilan hépatique	4
Augmentation des transaminases	4
Augmentation des GGT	3
<b>El génito-urinaires</b>	<b>11 (2 %)</b>
Infection urinaire	4
Divers	7
<b>El respiratoires</b>	<b>11 (2 %)</b>
Dyspnée	7
Toux	4
<b>Autres El</b>	<b>19 (3 %)</b>
<b>Total</b>	<b>685 (100 %)</b>

peu différente font état de 2077 El pour 12 665 887 mois de traitement dans 76 pays dont 750 El pour 2 865 708 mois de traitement en France. La France représente donc 28 % des ventes européennes du ranélate de strontium mais 40 % des El déclarés. Dans ce rapport quinquennal (qui inclut donc les cas français) figurent en particulier 230 ATEV, 59 réactions d'hypersensibilité vraies ou suspicions de DRESS (figure 3) mais aussi sept syndromes de Stevens-Johnson et deux syndromes de Lyell.



**FIGURE 3**  
Répartition annuelle des notifications de DRESS et des patients exposés en international

## Discussion

Les El graves qui représentent 23 % de l'ensemble des El notifiés associés au ranélate de strontium sont dominés par les accidents thromboemboliques et les DRESS.

Les effectifs des différents El (et en conséquence les incidences estimées) sont des données minimales, puisqu'ils correspondent aux El spontanément notifiés. Or on sait l'importance de la sous-notification qui recueille beaucoup moins d'El que le suivi systématique [3]. Cette sous-notification s'explique par un manque de temps, une mauvaise compréhension de son intérêt en termes de santé publique ou encore par le lien non fait par le médecin entre un effet et un médicament.

Les ATEV qui représentent la moitié des El graves notifiés surviennent le plus souvent dans les trois premiers mois de traitement et sont pour une large part des embolies pulmonaires. Un facteur de risque de thrombose est noté chez un tiers des patients, cette proportion étant probablement sous-estimée dans la mesure où les antécédents ne sont pas systématiquement précisés lors de la notification. L'incidence des ATEV est estimée dans ce travail à 1/31 052 mois de traitement. Ce risque d'ATEV incluant les embolies pulmonaires identifiées dès les essais cliniques figure à ce titre dans le RCP qui précise une incidence annuelle d'ATEV de 2,7 % avec ranélate de strontium versus 1,9 % avec le placebo, soit un risque relatif à 1,42 (1,08 ; 1,98). Ce risque est largement confirmé par notre étude qui montre par ailleurs que l'information du RCP n'est pas assez forte en termes d'évitabilité puisque le ranélate de strontium a été prescrit dans un tiers des cas chez une patiente ayant un facteur de risque d'ATEV. Plusieurs études ont tenté d'expliquer ce risque accru d'ATEV. Les

TABLEAU III

## Incidence estimée des effets indésirables (EI) (graves ou non) notifiés en France

	Total EI <sup>a</sup>	Incidence EI (mois de tt)	Incidence EI (patients traités)	Dont graves	Incidence EI graves (mois de tt)	Incidence EI graves (patients traités)
<i>EI cardiovasculaires</i>	139	1/22 787	1/2172	104	1/30 455	1/2903
Dont accidents thromboemboliques	113	1/28 030	1/2672	102	1/31 052	1/2960
<i>EI cutanés</i>	319	1/9929	1/947	51	1/62 105	1/5921
Dont DRESS	19	1/166 702	1/15 892	19	1/166 702	1/15 892
Dont eczéma	47	1/67 390	1/6424	6	1/527 891	1/50 325
<i>EI digestifs</i>	152	1/20 838	1/1987	9	1/351 927	1/33 550
Dont diarrhée	53	1/59 761	1/5697	2	1/1 583 672	1/150 976
Dont atteinte buccale	35	1/90 496	1/8627	0	0	
<i>EI hépatiques</i>	16	1/197 959	1/18 872	5	1/633 469	1/60 390
<i>EI neurologiques</i>	85	1/37 263	1/3552	10	1/316 734	1/30 195
Dont confusion, amnésie	23	1/137 711	1/13 128	5	1/633 469	1/60 390
<i>EI hématologiques</i>	24	1/131 973	1/12 581	7	1/452 478	1/43 136
<i>EI ostéomusculaires</i>	82	1/38 626	1/3682	7	1/452 478	1/43 136
<i>EI respiratoires</i>	12	1/263 945	1/25 163	1	1/3 167 343	1/301 951
<i>Autres</i>	31	1/102 172	1/9740	4	1/791 836	1/75 488
<i>EI génito-urinaires</i>	11	1/287 940	1/27 450	0	0	
<i>EI oculaires</i>	9	1/351 927	1/33 550	1	1/3 167 343 <sup>b</sup>	1/301 951 <sup>c</sup>
<i>Interactions</i>	4	1/791 836	1/75 488	0	0	
<b>Total</b>	<b>884</b>	<b>1/3583</b>	<b>1/342</b>	<b>199</b>	<b>1/15 916</b>	<b>1/1517</b>

<sup>a</sup> Pour les effets non graves seuls les dossiers où Protelos® était le seul médicament imputé suspect ont été analysés.

<sup>b</sup> La population exposée en France au 31 mars 2009 a été évaluée à 3 167 343 mois de traitements (un sachet par jour et 30,4 jours par mois).

<sup>c</sup> Nombre de patientes exposées estimé à 301 951 entre le 1<sup>er</sup> janvier 2006 et le 31 mars 2009.

paramètres de l'hémostase ne sont pas modifiés après deux mois de traitement par ranélate de strontium chez 35 patientes étudiées [4]. Chez 45 patientes la concentration plasmatique d'homocystéine [5] était diminuée après trois mois de traitement par ranélate de strontium alors que c'est une augmentation de l'homocystéine qui est habituellement associée au risque de thrombose artérielle et veineuse [6]. De même aucune anomalie de la rhéologie du sang (déformabilité et agréabilité des érythrocytes, viscosité plasmatique) n'a été mise en évidence chez 22 femmes âgées traitées par ranélate de strontium (2 g/j) pendant deux mois [7]. Une étude utilisant la base de médecins généralistes anglais et financée par le fabricant [8], tente d'attribuer le risque d'ATEV à l'ostéoporose plutôt qu'au ranélate de strontium en montrant que l'incidence des ATEV est plus élevée chez les femmes ostéoporotiques non traitées que chez les femmes non ostéoporotiques (RR 1,75

[1,09–1,84]). Cette comparaison est difficile à retenir, car les femmes non ostéoporotiques étaient plus jeunes ( $66,5 \pm 11,5$  ans vs  $70,8 \pm 10,8$  ans) et avaient moins souvent un antécédent de néoplasie que les femmes ostéoporotiques non traitées. Une étude utilisant la même base anglaise a suivi une cohorte de patientes traitées par ranélate de strontium dont 2,6 % avaient un antécédent d'ATEV. L'incidence des ATEV (6,24 pour 1000 patients-années) pendant la première année de traitement par ranélate de strontium est plus élevée en cas d'antécédent d'ATEV (11,63 % vs 2,58 %). Selon les auteurs (qui recevaient des dons du fabricant) cette incidence est proche de celle estimée dans la population du même âge et de celle recevant un traitement de l'ostéoporose [9]. Le risque thromboembolique veineux identifié dans les essais *versus* placebo est confirmé dans ce suivi post-AMM. Il pourrait être limité par une contre-indication claire en cas d'antécédent

d'ATEV et le ranélate de strontium devrait être arrêté en cas de situation ponctuelle de risque d'ATEV (immobilisation par exemple) bien que l'on ignore si le risque cesse dès l'arrêt du médicament. Le risque thromboembolique veineux existe aussi avec le raloxifène alors que ce risque n'a pas été mis en évidence avec les bisphosphonates dans une étude cas-témoins académique [10].

Les DRESS qui représentent plus du tiers des EI cutanés graves notifiés, surviennent le plus souvent dans les deux premiers mois de traitement. Leurs caractéristiques sont conformes à celles des DRESS dus à d'autres médicaments. En dehors des deux premiers cas français publiés par notre équipe [11], plus d'une dizaine de cas ont été publiés [12–14], certains insistant sur une atteinte systémique particulière hépatique [15] ou rénale [12,16].

L'incidence des cas spontanément notifiés en France (1/13 725 nouveaux patients) est difficile à comparer à celles des DRESS notifiés avec les médicaments le plus souvent mis en cause (allopurinol, minocycline, sulfonamides, antiépileptiques, anti-VIH) [17] car les méthodes de recueil sont différentes et que nos données sont des valeurs minimum puisqu'elles sont basées sur la notification spontanée. Néanmoins, l'incidence des DRESS associée au ranélate de strontium est proche de celles associées à la phénitoïne et à la carbamazépine estimées respectivement entre 2,3–4,5/10 000 patients et entre 1–4,1/10 000 patients [18]. Pendant la période de notre étude, le risque de DRESS a été ajouté dans le RCP (25 janvier 2008) à la suite de 16 cas rapportés en Europe, dont deux mortels. De même sont maintenant décrites dans le RCP, les manifestations du DRESS (éruption cutanée, fièvre, hyperéosinophilie, associées à des atteintes systémiques dont adénopathie, hépatite, néphropathie interstitielle, pneumopathie interstitielle) et le délai de survenue (3 à 6 semaines) [19]. L'évolution favorable dans la plupart des cas après corticothérapie peut être lente avec des épisodes récurrents en particulier de l'atteinte hépatique [20] après l'arrêt de la corticothérapie. La survenue d'une réaction d'hypersensibilité impose d'informer les patientes éligibles à un traitement par ranélate de strontium du risque de DRESS mais aussi des signes de début qui doivent conduire à un arrêt immédiat du médicament et à sa contre-indication définitive. Le ralentissement des ventes de ranélate de strontium observé en France dans notre étude à la suite de l'information de l'EMA sur ce risque de DRESS a été également observé dans d'autres pays européens [21].

Les autres EI cutanés sont très fréquents (1/9929 mois de traitement), ont été bien décrits et figurent dans le RCP. Certaines éruptions sévères et associées à des manifestations hépatiques ou rénales pourraient correspondre à des tableaux incomplets de DRESS comme certains cas publiés [12,16]. L'alopécie dont deux cas ont été notifiés dans notre étude est rapportée en international (20 cas) et une série de cinq cas a

été publiée [22]. Outre les deux cas probables de toxidermie bulleuse (un syndrome de Stevens-Johnson et une éruption bulleuse) de notre étude, des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell ont été rapportés dans le suivi post-AMM international et publiés [23] et ce risque a été également ajouté dans le RCP. De même une dermite exfoliatrice extensive [24] et des éruptions généralisées sévères sans atteinte systémique [25] ont été publiées.

Les EI digestifs (diarrhées, nausées) au deuxième rang en termes d'incidence dans notre étude (1/20 838 mois de traitement) sont le plus souvent bénins. Quelques cas d'atteinte hépatique isolée (en dehors d'un DRESS) sont cependant signalés dans le rapport quinquennal avec le ranélate de strontium comme seul médicament suspect et cet EI mérite d'être suivi. Les EI neurologiques (céphalées, troubles de mémoire, vertiges, convulsions) sont graves dans 12 % des cas. Lors des essais cliniques les troubles de conscience (2,6 % vs 2,1 %), les pertes de mémoire (2,5 % vs 2 %), les crises convulsives (0,4 % vs 0,1 %) et les encéphalopathies en particulier chez les patientes de plus de 80 ans ou ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min étaient plus fréquents dans le groupe ranélate de strontium que dans le groupe placebo. La plupart de ces troubles figurent donc dans le RCP. La survenue dans notre étude de convulsions, chez quatre patientes dont deux étaient épileptiques, pourrait conduire à éviter le ranélate de strontium chez les épileptiques. Les cinq pancytopenies de notre étude et les autres cas rapportés dans le rapport quinquennal surviennent dans un délai court, régressent assez rapidement après l'arrêt du ranélate de strontium et sont parfois associées à une éruption. Cet EI, qui pourrait évoquer une réaction d'hypersensibilité, mérite d'être surveillé. Les EI ostéomusculaires (douleurs osseuses, myalgies, arthralgies) dans notre étude étaient bénins. La toxicité musculaire fait l'objet d'un suivi particulier dans le cadre du plan de gestion de risque en raison d'une élévation des CPK plus fréquentes avec ranélate de strontium qu'avec le placebo dans les essais cliniques (1,4 % versus 0,6 %) et deux cas de rhabdomyolyse ont été rapportés en post-AMM.

Le ranélate de strontium diminue par rapport au placebo de façon indiscutable les fractures ostéoporotiques vertébrales et périphériques [26–30]. Son efficacité antifracturaire est au moins égale à celle de bisphosphonates comme le risédronate et l'alendronate [29] et elle se maintient à huit ans [27]. Les EI du ranélate de strontium les plus fréquents sont digestifs et cutanés [28,31–33] et sont généralement peu graves. En revanche en post-AMM le risque thromboembolique veineux déjà identifié dans les essais de développement s'est confirmé et le risque de DRESS a été identifié. Ces risques doivent désormais être pris en compte dans la balance bénéfico-risque du ranélate de strontium dans l'absolu et par rapport aux bisphosphonates.

Aux vues de ces nouvelles données de tolérance dont le DRESS totalement imprévisible, la Commission de la transparence a réévalué ce médicament le 11 mai 2011 (<http://www.has-sante.fr>). Son rapport bénéfice-risque a été jugé moyen et le service rendu a été jugé modéré dans une population restreinte par rapport au libellé de son indication d'AMM représentée par les patientes avec contre-indication/intolérance aux bisphosphonates, sans facteurs de risque d'ATEV, ayant moins de 80 ans et non immobilisées. Il ne lui a pas été reconnu d'amélioration du service médical rendu. Ainsi, l'intérêt initialement reconnu chez les patientes âgées de plus de 80 ans au motif que le ranélate de strontium était le premier médicament ayant montré un bénéfice en termes de réduction des fractures vertébrales et de hanche dans cette population, ne l'est plus puisque c'est aussi à cet âge que le risque d'ATEV est plus élevé. Le ranélate de strontium a un profil de tolérance différent de celui des bisphosphonates qui comportent un risque grave bien qu'exceptionnel d'ostéonécrose de mâchoire et plus récemment suspecté de fractures atypiques du fémur (région subtrochantérienne et corps fémoral) au-delà de cinq ans de traitement par voie orale [34]. En l'absence de comparaison directe entre les différents médicaments anti-ostéoporotiques (bisphosphonates, raloxifène, téraparatide et ranélate de strontium), le choix du traitement sera fonction du risque de fracture vertébrale et/ou non vertébrale, de l'âge, du nombre et de la localisation des fractures et des contre-indications éventuelles à l'un ou l'autre des médicaments. Le ranélate de strontium est une alternative intéressante en particulier lorsque les

bisphosphonates ne sont pas recommandés ou contre-indiqués (insuffisance rénale). Il ne doit pas être utilisé chez les patientes à risque accru d'ATEV notamment en cas d'antécédent d'ATEV et arrêté en cas de situation ponctuelle de risque d'ATEV (immobilisation par exemple) même si on ignore si le risque cesse dès l'arrêt du médicament.

## Conclusion

Les EI du ranélate de strontium les plus fréquents sont peu graves, mais ce suivi de pharmacovigilance confirme le risque d'ATEV déjà identifié au cours des essais cliniques et met en évidence un autre risque grave, celui de DRESS très vite suspecté au début de la commercialisation. Les pancytopenies, les atteintes hépatiques ainsi que les toxidermies associées à des manifestations systémiques méritent un suivi particulier. Le ranélate de strontium dont l'efficacité dans l'ostéoporose est proche de celle des bisphosphonates, est une alternative intéressante en particulier lorsque les bisphosphonates sont contre-indiqués. Son profil de tolérance est en revanche très différent. Si le DRESS est imprévisible, le risque d'ATEV pourrait être limité par une contre-indication claire en cas d'antécédent d'ATEV et d'arrêt immédiat en cas de situation ponctuelle de risque d'ATEV (immobilisation par exemple).

**Déclaration d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

**Remerciements :** Nous remercions l'ensemble des centres régionaux de pharmacovigilance pour leur participation.

## Références

- [1] Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M *et al.* Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.
- [2] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985;40:111-8.
- [3] Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006;29:385-96.
- [4] Halil M, Cankurtaran M, Yavuz BB, Ulger Z, Piskinpasa S, Gedik A *et al.* Short-term hemostatic safety of strontium ranelate treatment in elderly women with osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2007;41:41-5.
- [5] Bayhan I, Uygur D, Ugurlu N, Ozaksit G. Strontium ranelate decreases plasma homocysteine levels in postmenopausal osteoporotic women. *Rheumatol Int* 2009;29:263-6.
- [6] Quere I, Chasse JF, Janbon C. Homocystéine et maladie thromboembolique veineuse : une nouvelle approche du risque thrombotique veineux. *Sang Thromb Vaiss* 1997;9:339-45.
- [7] Ulger Z, Guret EI, Halil M, Oozen G, Kalan I, Seringec N, *et al.* Hemorheological changes with strontium ranelate treatment do not seem to be related to its claimed prothrombotic effects. *Arch Gerontol Geriatr* 2010 Dec 15 [Epub ahead of print].
- [8] Breart G, Cooper C, Meyer O, Speirs C, Deltour N, Reginster JY. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int* 2010;21:1181-7.
- [9] Osborne V, Layton D, Perrio M, Wilton L, Shakir SAW. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate. An analysis of data from a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf* 2010;33:579-91.
- [10] Lamberg AL, Horvath-Puho E, Christensen S, Sorensen HT. Use of oral bisphosphonates and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 2010;21:1191-7.
- [11] Jonville-Béra AP, Crickx B, Aaron L, Hartingh I, Autret-Leca E. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy* 2009;64:658-9.
- [12] Iyer D, Buggy Y, O'Reilly K, Searle M. Strontium ranelate as a cause of acute renal failure and dress syndrome. *Nephrology* 2009;14:624.
- [13] Kramkimel N, Sibon C, Le Beller C, Saiag P, Mahé E. Bullous DRESS in a patient on strontium ranelate. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e349-50.

- [14] Musette P, Brandi ML, Cacoub P, Kaufman JM, Rizzoli R, Reginster JY. Treatment of osteoporosis: recognizing and managing cutaneous adverse reactions and drug-induced hypersensitivity. *Osteoporos Int* 2010;21:723-32.
- [15] Lens S, Crespo G, Carrion JA, Miquel R, Navasa M. Severe acute hepatitis in the dress syndrome: report of two cases. *Ann Hepatol* 2010;9:198-201.
- [16] Paz YM, Rodriguez CJ. Rash and renal failure secondary to strontium ranelate. *Med Clin* 2010;134:85-6.
- [17] Eshki M, Allanore L, Musette P, Mipied b, Grange A, Guillaume JC *et al.* Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2009;145:67-72.
- [18] Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoine, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997;49:542-6.
- [19] Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L *et al.* The DRESS Syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-97.
- [20] Kinyo A, Belso N, Nagy N, Palvölgyi A, Nagy I, Korom I *et al.* Strontium ranelate-induced DRESS syndrome with persistent autoimmune hepatitis. *Acta Derm Venereol* 2001;91:205-6.
- [21] Carracedo-Martínez E, Pía-Morandeira A. Impact of a health safety warning on strontium ranelate utilization. *Gac Sanit* 2010;24:151-3.
- [22] Sainz M, del Pozo JG, Arias LH, Carvajal A. Strontium ranelate may cause alopecia. *BMJ* 2009;338:b1494.
- [23] Lee HY, Lie D, Lim KS, Thirumoorthy T, Pang SM. Strontium ranelate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:161-2.
- [24] Smith EV, Shipley DR. Severe exfoliative dermatitis caused by strontium ranelate: two cases of a new drug reaction. *Age Ageing* 2010;39:401-3.
- [25] Boada A, Carrascosa JM, Leal L, Ferrándiz C. Generalized cutaneous drug eruption due to strontium ranelate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:321-2.
- [26] Cortet B. Osteoporosis: from early fracture prevention to better bone health with strontium ranelate. *Rheumatology* 2009;48:iv14-9.
- [27] El-Hajj Fuleihan G. Strontium ranelate-a novel therapy for osteoporosis or a permutation of the same? *N Engl J Med* 2004;350:504-6.
- [28] Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A *et al.* Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009;45:1059-64.
- [29] Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatol Int* 2010;30:863-9.
- [30] Seeman E, Boonen S, Borgström F, Vellas B, Aquino JP, Semler J *et al.* Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone* 2010;46:1038-42.
- [31] Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Post-marketing assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:689-94.
- [32] Inderjeeth CA, Foo ACH, Lai MMY, Glendenning P. Efficacy and safety of pharmacological agents in managing osteoporosis in the old old: review of the evidence. *Bone* 2009;44:744-51.
- [33] Briot K, Tremolliere F, Thomas T, Roux C. Quelle est la durée optimale des traitements dans l'ostéoporose postménopausique ? *Rev Rhum* 2007;74:27-34.
- [34] Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlind DN, Hawker GA, Gunraj N, Autin PC *et al.* Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femora shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305:783-9.