

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE POSTMÉNOPAUSIQUE

J.Y. REGINSTER (1)

RÉSUMÉ : Au cours des dix dernières années, de nombreux traitements de l'ostéoporose ont été mis sur le marché, à la suite de la démonstration de leur efficacité anti-fracturaire. Le processus décisionnel, face à une patiente ostéoporotique, s'est donc à la fois enrichi et compliqué. A l'heure actuelle, les bisphosphonates (alendronate, risédronate et ibandronate) ont fait la preuve de leur efficacité anti-fracturaire. Il ne semble pas possible de distinguer une différence d'efficacité entre les molécules commercialisées dans notre pays. Le choix de la prescription sera principalement guidé par les possibilités d'optimiser l'adhérence thérapeutique des patientes au traitement. Le raloxifène, modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes possède à la fois un effet anti-fracturaire au niveau vertébral et un effet positif au niveau du cancer mammaire. Le peptide dérivé de l'hormone parathyroïdienne, stimulateur de la formation osseuse, permet de réduire les fractures vertébrales et non-vertébrales, tout en étant, malheureusement, grevée d'un coût prohibitif. Le ranelate de strontium possède un mécanisme d'action unique qui se traduit, cliniquement, par un large spectre d'efficacité, tant en termes de sites fracturaires où son efficacité a été démontrée, que de populations pouvant bénéficier de son action. Cette molécule est la seule, à ce jour, à avoir démontré une efficacité anti-fracturaire étendue chez les patientes âgées de plus de 80 ans.

MOTS-CLÉS : Ménopause - Ostéoporose - Fracture - Traitement

ADVANCES IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

SUMMARY : During the last decade, several medications have been registered and marketed in osteoporosis. They have demonstrated their anti-fracture efficacy. Subsequently, the clinical management of osteoporosis becomes more sophisticated and complex. Bisphosphonates (alendronate, risedronate, ibandronate) have demonstrated their efficacy on the axial and appendicular skeleton. On scientific grounds, it seems difficult to distinguish between them, in terms of efficacy and/or safety. A special interest should be focused on the optimisation of patients' adherence, which remains poor with the daily and weekly formulations. Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, has shown anti-fracture efficacy at the level of the lumbar spine and, also, exerts collateral benefits on the breast. The peptides from the parathyroid hormone family are stimulators of bone formation. They showed anti-fracture efficacy at the axial and appendicular skeleton. Due to their prohibitive cost, their use should be restricted to patients with severe osteoporosis. Strontium ranelate, with its unique mode of action combining inhibition of bone resorption and stimulation of bone formation, is characterized by a wide scatter of activity, both in terms of skeletal sites positively affected and of patients experiencing benefits of its administration. Currently, it is the only drug which has shown an extensive anti-fracture efficacy in elderly subjects over 80 years old.

KEYWORDS : Menopause - Osteoporosis - Fracture - Treatment

INTRODUCTION

L'ostéoporose est devenue, dans tous les pays industrialisés, un problème majeur de Santé publique. (1) Pour une femme de race caucasienne, âgée de 50 ans, le risque absolu de présenter, avant la fin de sa vie, une fracture ostéoporotique atteint 60 %. Aujourd'hui, les autorités règlementaires considèrent que le critère d'évaluation principal des études visant à apprécier l'efficacité des médicaments de l'ostéoporose est constitué par la réduction des événements fracturaires, au niveau du squelette axial (rachis) et du squelette appendiculaire (col fémoral, poignet, diaphyse fémorale, humérus, diaphyse tibiale, côtes...). Au cours des vingt dernières années, de nombreux médicaments ont été enregistrés en Europe, et sont maintenant commercialisés en Belgique, après avoir satisfait à ce pré-requis règlementaire. De ce fait, la

stratégie thérapeutique de l'ostéoporose s'est enrichie avec, comme corollaire automatique, une complexité dans le processus décisionnel. Un certain nombre de recommandations, dont certaines spécifiquement appliquées à notre pays (2), se sont attachées à préciser, dans une optique de médecine factuelle, quels devaient être les éléments pris en considération par le praticien de première ligne, pour optimiser la prise en charge de ses patientes ostéoporotiques. Dans cet article, nous ferons une synthèse des dernières données disponibles en conservant, comme objectif principal, l'utilisation de la médecine basée sur les preuves, tout en évoquant, lorsque cela apparait nécessaire, la dimension pharmacoeconomique de ces traitements.

BISPHOSPHONATES

Traitement classique (2, 3)

Les bisphosphonates sont considérés, aujourd'hui, dans de nombreux pays, comme le traitement de première ligne de l'ostéoporose post-ménopausique. Dans le marché mondial de l'ostéoporose, les prescriptions de bisphosphonates correspondent à environ 70 % de l'ensemble des traitements. Les bisphosphonates sont des inhibiteurs puissants de la résorp-

(1) Professeur Ordinaire, Service de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, ULg, CHU Sart Tilman, Liège. Directeur, Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les Aspects de Santé Publique des Maladies Rhumatismales, Université de Liège, Liège. Chef de clinique, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage, CHU Centre Ville, Liège. Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur, CHU Centre Ville, Liège

tion ostéoclastique. Le marché est actuellement dominé par deux molécules, l'alendronate (Fosamax®) et, dans une moindre mesure, le risédronate (Actonel®). L'étidronate (Didronel®, et Ostidronel®) a été utilisé durant de nombreuses années, avant que des médicaments efficaces ne soient commercialisés. Son efficacité anti-fracturaire n'a jamais été clairement démontrée et ce médicament est maintenant unanimement considéré comme obsolète dans la prise en charge de l'ostéoporose.

L'alendronate, administré par voie orale, a été l'objet d'un vaste programme de développement dans l'ostéoporose post-ménopausique. Son efficacité fracturaire a été démontrée, principalement, au cours de deux études prospectives, en double aveugle (Fracture Intervention Trial - FIT) dont la différence résidait en la présence (FIT I) ou l'absence (FIT II) de fracture vertébrale prévalente. Dans ces deux études, la dose quotidienne d'alendronate administrée aux patientes était de 5 mg/jour durant les deux premières années de traitement et de 10 mg/jour par la suite. FIT I a montré une réduction des fractures vertébrales incidentes de 47 % (RR 0,53 ; 95% CI, 0,41-0,68). Dans cette étude, il n'y avait pas de réduction significative de l'ensemble des fractures non-vertébrales (RR 0,80 ; 95% CI, 0,63-1,01), mais l'incidence des fractures de hanche était significativement réduite (RR 0,49 ; 95% CI, 0,23-0,99). Il faut toutefois noter que l'estimation de l'effet sur les fractures de hanche manquait de précision et que l'intervalle de confiance correspondant était particulièrement large, reflétant le nombre réduit (n=33) de fractures de hanche, dans l'ensemble de la population. Le critère d'évaluation principal de FIT II était la réduction de l'ensemble des fractures cliniques. Ce critère n'a pas été atteint, de manière statistiquement significative, dans l'ensemble de la population, mais uniquement dans une sous-population dont le T-score de densité osseuse, à l'inclusion, était inférieur à -2,5 pour le col fémoral (RR 0,64 ; 95% CI, 0,50-0,82). Aucune réduction n'a été observée, dans cette étude, pour le risque de fracture non-vertébrale (RR 0,88 ; 95% CI, 0,74-1,04). Il faut toutefois noter que les fractures vertébrales radiologiques étaient réduites de 44 % (RR 0,56 ; 95% CI, 0,39-0,80). Cette étude pose évidemment un problème méthodologique majeur, seuls des critères d'évaluation secondaires ou des analyses en sous-groupes se révélant statistiquement significatives, après l'échec de la mise en évidence du critère d'évaluation principal.

L'effet réel de l'alendronate sur les fractures non-vertébrales semble toutefois avoir été mieux

établi, à partir de deux récentes méta-analyses. L'une d'entre elle, résumant cinq études contrôlées, *versus* placebo, d'une durée minimum de 2 ans et ayant inclus des femmes ménopausées dont le T-score de densité osseuse était inférieur à -2,0, a abouti à une estimation d'une incidence cumulée de fractures non-vertébrales, après 3 ans, de 12.6 % dans le groupe placebo et de 9 % dans le groupe recevant de l'alendronate (RR 0,71; 95% CI, 0,50-0,99). Une autre méta-analyse, plus récente, a conclu que l'alendronate réduisait les fractures vertébrales de 48 %, à partir de la dose de 5 mg/jour (RR 0,52; 95% CI, 0,43-0,65) et les fractures non-vertébrales de 49 %, lorsque ce médicament était donné à une dose minimale de 10 mg/jour (RR 0,51; 95% CI, 0,38-0,69).

L'alendronate est un amino-bisphosphonate pour lequel un certain nombre de cas d'œsophagite ont été décrits, après la mise sur le marché. Ces cas semblent plus fréquents si les instructions, contraignantes, de prise du médicament (absorption en position assise ou debout, avec une quantité importante d'eau, interdiction de se coucher après la prise du médicament, pas d'absorption de nourriture durant 30 à 60 minutes après la prise...) ne sont pas respectées. De nombreuses publications ont montré que l'adhérence à la prise quotidienne d'alendronate, était faible (moins de 50 % de patients continuant leur traitement après 12 mois). Pour cette raison, une formulation hebdomadaire (70 mg) a été développée. Son efficacité, en termes d'accroissement de la densité minérale osseuse, est comparable à la formulation quotidienne à 10 mg. Il faut toutefois noter que l'efficacité anti-fracturaire de cette formulation n'a pas été directement et formellement testée.

Le risédronate est utilisé à la dose orale de 5 mg/jour. Deux études ont démontré son efficacité anti-fracturaire au niveau vertébral. Chez des patientes présentant, à l'inclusion, au moins une fracture vertébrale, la réduction relative des nouvelles fractures vertébrales était de 41 % (RR 0,59; 95% CI, 0,42-0,82) et, pour les fractures non-vertébrales, de 39 % (RR 0,61; 95% CI, 0,39-0,94). Chez les patientes présentant au moins deux fractures vertébrales à l'inclusion, le risque de nouvelle fracture vertébrale était réduit de 49 % (RR 0,51; 95% CI, 0,36-0,73) mais, dans cette étude, l'effet sur les nouvelles fractures non-vertébrales n'atteignait pas le seuil de signification statistique (RR 0,67; 95% CI, 0,44-1,04). Cette dernière étude a été continuée, en double-aveugle, dans un échantillon de la population initiale. Dans ce sous-groupe, l'efficacité anti-fracturaire a été maintenue jusqu'à 5

ans. Le risédronate a également montré un effet bénéfique au niveau de la fracture de hanche, dans une étude s'adressant spécifiquement à une population de femmes âgées, cet effet étant particulièrement apparent chez les femmes âgées de 70 à 79 ans présentant des fractures vertébrales prévalentes (RR 0,4; 95% CI, 0,2-0,8). Comme pour l'alendronate, des méta-analyses ont confirmé l'efficacité anti-fracturaire du risédronate. Une des plus récentes estime qu'à partir d'une dose de 2,5 mg/jour, le risédronate réduit le risque de fracture vertébrale, chez la femme ménopausée ostéoporotique, de 36 % (RR 0,64; 95% CI, 0,54-0,77), alors que pour les fractures non-vertébrales, cette réduction du risque relatif est de 27 % (RR 0,73 ; 95% CI, 0,61-0,87). Une formulation hebdomadaire de risédronate a également été développée (35 mg) dans les mêmes conditions que pour l'alendronate et son efficacité a été démontrée sur le remodelage osseux et la densité minérale osseuse.

Actualités thérapeutiques

Le bisphosphonate le plus récemment approuvé et commercialisé, pour le traitement de l'ostéoporose, est l'ibandronate (Bonviva®). L'étude pivotale (BONE) ayant conduit à l'enregistrement de ce médicament a permis de mettre en évidence une efficacité fracturaire anti-vertébrale comparable à celle de l'alendronate ou du risédronate. (4) Une dose orale quotidienne de 2,5 mg ou un schéma intermittent d'administration d'ibandronate permettent, respectivement, de réduire les fractures vertébrales, au bout de 3 ans, de 62 % (RR 0,38; 95% CI, 0,25-0,59) et de 50 % (RR 0,50; 95% CI, 0,34-0,74). Comme cela était le cas dans FIT II ou dans l'étude évaluant l'efficacité du risédronate chez les patientes présentant deux fractures vertébrales prévalentes, l'étude BONE n'a pas montré, dans l'ensemble de la population, de réduction du risque fracturaire non-vertébral. Nonobstant, dans un sous-groupe de patientes présentant un risque accru de fractures non-vertébrales (T-score < -3,0 pour la densité minérale osseuse du col fémoral), l'ibandronate réduit ces fractures de 69 % (RR 0,30; 95% CI, 0,12-0,70).

La structure chimique des différents bisphosphonates est très similaire. En l'absence d'une étude comparative directe, évaluant l'efficacité respective de deux ou plusieurs bisphosphonates, sur l'incidence fracturaire, il n'existe aucun rationnel scientifique permettant de conclure à une quelconque différence d'efficacité entre les différents bisphosphonates. Les tentatives de comparer, par des méthodes indirectes (densitométrie osseuse et marqueurs biologiques) (5)

ou dans le cadre d'études pragmatiques (6), le risédronate et l'alendronate ont abouti à des conclusions opposées. L'alendronate induit une augmentation de densité minérale osseuse (vertébrale et fémorale) et une réduction des paramètres biologiques reflétant le remodelage osseux supérieures à celles que l'on observe sous risédronate (5). Par contre, dans une étude rétrospective, analysant une base de données d'utilisation des soins de santé, moins de fractures non-vertébrales ou de fractures de la hanche ont été décrites, durant la première année de traitement, chez des patientes recevant du risédronate par rapport à celles traitées par alendronate (6). De surcroît, aucune étude préclinique ou pharmacologique ne permet d'envisager une action différentielle des bisphosphonates en fonction du compartiment osseux concerné (os trabéculaire ou os cortical). La réduction fracturaire observée avec l'ibandronate, au niveau vertébral, est au moins équivalente à celle induite par l'alendronate ou le risédronate et les accroissements de densité osseuse observés au niveau du col du fémur et de la zone totale de la hanche sont également d'amplitude similaire à ceux observés sous alendronate ou risédronate. Dans ces conditions, il semble logique d'entériner la décision de l'Agence Européenne du Médicament qui a enregistré l'ibandronate, pour le traitement global de l'ostéoporose, sans aucune restriction, nonobstant l'absence d'une démonstration directe d'un effet anti-fracturaire au niveau du squelette appendiculaire (fractures non-vertébrales ou fracture de la hanche).

A la suite de l'étude BONE, ayant démontré l'efficacité anti-fracturaire d'une prise quotidienne d'ibandronate, une formulation à prise orale unique, mensuelle à 150 mg a été développée selon la même stratégie que pour le risédronate ou l'alendronate hebdomadaire, c'est-à-dire sur la base d'une étude de non-infériorité, dont le critère d'évaluation principal était la densité minérale osseuse de la colonne lombaire et du col fémoral. Dans cette étude (MOBILE), la dose de 150 mg/mois s'est révélée statistiquement supérieure à la dose quotidienne de 2,5 mg (dose de référence anti-fracturaire), en ce qui concerne les variations de densité minérale osseuse de la colonne lombaire, de la zone totale de la hanche et de la zone propre du col fémoral. L'incidence des manifestations indésirables observées lors de la prise mensuelle d'ibandronate ne s'est pas différenciée des effets secondaires engendrés par la prise quotidienne de 2,5 mg (7). L'efficacité anti-fracturaire de l'ibandronate semblant assez superposable à celle observée, dans les différentes études cliniques réalisées avec l'alendronate

ou le risédronate, l'intérêt potentiel de cette formulation mensuelle réside bien évidemment dans une possible amélioration de l'adhérence thérapeutique des patientes ostéoporotiques. Une étude ouverte, multicentrique, de 6 mois a comparé la persistance de deux schémas thérapeutiques (alendronate hebdomadaire et ibandronate mensuel). Cette étude, réalisée dans des conditions proches de celles rencontrées dans les structures de soins de santé primaires, au Royaume-Uni, a montré que la persistance, dans le groupe de patientes traitées par ibandronate était statistiquement supérieure à celle observée dans le groupe recevant de l'alendronate (56,6 % *versus* 38,6 % après 6 mois) (8).

Plus récemment, une formulation intraveineuse d'ibandronate, délivrant une dose de 3 mg tous les 3 mois, a également montré une efficacité identique à la dose de référence anti-fracturaire (2,5 mg/jour), en ce qui concerne l'évolution de la densité minérale osseuse du rachis lombaire et de la hanche. Cette formulation s'est révélée d'une tolérance comparable, dans les grandes lignes, à celle de la formulation orale (9).

Etant donné les carences vitaminiques D, rencontrées de manière systématique dans les populations des pays développés, une formulation combinée d'alendronate et de vitamine D (70 mg d'alendronate et 2.800 UI de vitamine D hebdomadaires) (Fosavance®) a été développée. Sur le plan scientifique, cette formulation ne semble apporter qu'un bénéfice très marginal. En effet, la dose de vitamine D (voir chapitre sur le calcium et la vitamine D) contenue dans cette formulation est inférieure à celle requise, chez la femme ménopausée, pour apporter un bénéfice anti-fracturaire et, en pratique quotidienne, il semble que cette formulation apporte une fausse sécurité aux patientes qui, erronément, considèrent que la prise quotidienne de calcium n'est plus nécessaire, ce qui engendre un risque de riposte parathyroïdienne et de perte d'efficacité du bisphosphonate. Le seul intérêt de cette formulation réside en une diminution substantielle de son prix par rapport à la formulation originale d'alendronate (Fosamax®).

Une question fréquemment posée concerne également la durée optimale de traitement par bisphosphonates. Un sous-groupe de participantes de l'étude FIT a accepté de poursuivre cette étude en double-aveugle, pour une durée totale de 10 ans. Si l'effet de l'alendronate semble se maintenir au niveau de la densité minérale osseuse ou des marqueurs du remodelage osseux, il faut noter qu'à la fin de cette étude, le risque cumulatif de fracture non-vertébrale (RR 1,00; 95% CI, 0,76-1,32) ne présentait pas de diffé-

rence significative entre les patientes qui avaient reçu 5 ans ou 10 ans d'alendronate. De même, aucune réduction n'était observée pour les fractures vertébrales (morphométriques) (RR 0,86 ; 95% CI, 0,60-1,22). Seules les fractures vertébrales cliniques étaient réduites (RR 0,45; 95% CI, 0,24-0,85) (10). Tenant compte des interrogations posées par la possible toxicité squelettique, à long terme, d'une suppression massive du remodelage osseux (augmentation des microfractures, hyper-minéralisation...), une attitude prudente semble donc être la limitation du traitement par alendronate (et probablement par les autres bisphosphonates) à 5 ans.

MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTEURS AUX OESTROGÈNES (SERMS)

Traitement classique (2, 3)

Les SERM sont des composés, non-hormonaux, qui possèdent la propriété de se lier aux récepteurs œstrogéniques, dans différents tissus. Ils agissent comme des agonistes aux œstrogènes, dans certains tissus cibles (comme l'os ou le foie), mais exercent une activité antagoniste des œstrogènes au niveau du sein. En fonction du médicament concerné, une action agoniste ou antagoniste a été décrite au niveau des autres organes sexuels féminins comme, par exemple, l'utérus.

Le seul SERMs actuellement commercialisé en Belgique pour le traitement de l'ostéoporose est le raloxifène (Evista®), à la dose de 60 mg/jour. L'Evista® a été étudié dans une cohorte de 7.705 femmes post-ménopausées (MORE) présentant une ostéoporose soit densitométrique (T-score de densité osseuse < -2,5), soit fracturaire (fracture vertébrale prévalente). Dans cette étude, le risque relatif de fracture vertébrale incidente a été significativement réduit (RR 0,7; 95% CI, 0,5-0,8) avec un effet sur les fractures non-vertébrales n'apparaissant que dans une sous-population caractérisée par la présence, à l'inclusion, de fractures vertébrales sévères (grade 3 de la classification semi-quantitative) (RR 0,53; 95% CI, 0,29-0,99). L'extension de l'étude MORE à une quatrième année a confirmé la persistance de l'efficacité anti-fracturaire vertébrale (RR 0,52; 95% CI, 0,35-0,78) et (RR 0,65; 95% CI, 0,52-0,81), pour les patientes présentant une ostéoporose densitométrique ou fracturaire.

Des effets bénéfiques du raloxifène ont été également décrits au niveau mammaire. Après 3 ans d'étude, le raloxifène réduit le risque de cancer mammaire, positif pour les récepteurs aux œstrogènes, de 90 % (RR 0,10; 95% CI,

0,04-0,24). L'étude MORE a été poursuivie pour une durée complémentaire de 4 ans. Au bout de 8 années, combinées, de traitement, les incidences de cancer du sein invasif et de cancer du sein positif aux récepteurs aux œstrogènes étaient réduites, respectivement, de 66 % (RR 0,34; 95% CI, 0,22-0,50) et de 76 % (RR 0,24; 95% CI, 0,15-0,40), dans le groupe ayant reçu le raloxifène, par rapport au groupe placebo.

Il faut toutefois noter qu'après 3 ans, le raloxifène induit un risque significativement accru de complications veineuses thromboemboliques (RR 3,1; 95% CI, 1,5-6,2). Une légère augmentation des symptômes vasomoteurs de la ménopause (bouffées de chaleur) est également décrite, principalement en début de traitement avec une incidence passant de 0,1 % sous placebo à 0,7 % à la dose de 60 mg de raloxifène.

Actualités thérapeutiques

Plusieurs SERMs sont actuellement en développement pour le traitement de l'ostéoporose. Il s'agit du lasofoxifène (Pfizer), du bazedoxifène (Wyeth) et de l'arzofoxifène (Eli Lilly). A l'heure actuelle, aucune donnée clinique publiée n'est disponible, pour évaluer l'efficacité anti-fracturaire de ces composés. L'objectif est, bien entendu, de conserver l'effet positif du raloxifène au niveau de l'os trabéculaire et du cancer mammaire mais, concomitamment, d'induire une réduction indiscutable des fractures non-vertébrales et, si possible, d'éviter l'accroissement des symptômes vasomoteurs de la ménopause.

PEPTIDES DE LA FAMILLE DE L'HORMONE PARATHYROÏDIENNE

Traitement classique (2, 3)

Les peptides issus de la famille de l'hormone parathyroïdienne ont été investigués dans le traitement de l'ostéoporose depuis plus de 30 ans. Une sécrétion endogène accrue ou une administration exogène continue d'hormone parathyroïdienne (PTH), comme on en rencontre dans l'hyperparathyroïdie primaire ou secondaire, peuvent avoir des effets délétères sur le squelette, particulièrement au niveau cortical. Par contre, l'administration intermittente de PTH (par injection quotidienne sous-cutanée) résulte en un accroissement important du nombre et de l'activité des ostéoblastes, se traduisant, histologiquement, par une augmentation de la masse osseuse et une amélioration de l'architecture squelettique, tant au niveau trabéculaire que cortical. Ce traitement entraîne également un accroissement de l'épaisseur corticale. En Belgique, le fragment

1-34, N-terminal de l'hormone parathyroïdienne humaine (tériparatide) est enregistré (Forsteo®) pour le traitement de l'ostéoporose sévère. A la dose de 20 µg/jour, le tériparatide réduit le risque de fracture vertébrale, après 21 mois, de 65 % (RR 0,35 ; 95% CI, 0,22-0,55) et de fracture non-vertébrale de 53 % (RR 0,47 ; 95% CI, 0,25-0,88). Au niveau vertébral, l'efficacité anti-fracturaire du tériparatide ne semble pas influencée par l'âge des sujets, par le nombre de fractures prévalentes ou par la densité minérale osseuse. Il faut noter qu'après l'arrêt du traitement, l'efficacité anti-fracturaire (non-vertébrale) du tériparatide se maintient pour une période allant jusqu'à 30 mois. Durant cette même période, le tériparatide exerce un effet bénéfique sur les lombalgies de patients ostéoporotiques.

Actualités thérapeutiques

Une PTH humaine recombinante comprenant les 84 acides aminés de la molécule originale a également été testée pour le traitement de l'ostéoporose (NPS-Nycomed). Les résultats préliminaires de cette PTH, chez des femmes présentant une masse osseuse basse (avec ou sans fracture vertébrale prévalente), suggèrent que la réduction fracturaire vertébrale pourrait être comparable à celle du tériparatide. L'effet au niveau des fractures non-vertébrales semble moins clair et mérite des explorations complémentaires (11).

Il est déconseillé d'administrer, concomitamment, de l'alendronate et du tériparatide. En effet, l'importante inhibition du remodelage osseux induite par l'alendronate semble empêcher le tériparatide de recruter un nombre suffisant de cellules pré-ostéoblastiques et, sub-séquentement, d'exercer son effet bénéfique au niveau de la formation osseuse. Cette inhibition de l'effet positif de l'hormone parathyroïdienne ne semble pas apparaître lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs moins puissants de la résorption osseuse, comme le raloxifène. Le rationnel pharmaco-économique de cette combinaison reste néanmoins extrêmement aléatoire (12, 13).

A l'arrêt du traitement par PTH, il est recommandé de placer les patientes sous inhibiteurs de la résorption ostéoclastique (bisphosphonates ou SERMs), de manière à conserver le bénéfice acquis sous traitement par PTH. Il faut noter que les patientes prétraitées par bisphosphonates ou par SERMs répondent à la PTH de manière quasiment équivalente (à part un très léger retard dans l'accroissement de l'ostéoformation pour les patientes prétraitées par alendronate) à celle observée chez des patientes vierges de traitement préalable (12, 13).

Le problème majeur du tériparatide, est son coût prohibitif qui en limite l'utilisation à des patientes sévèrement atteintes ou pour lesquelles les autres traitements de l'ostéoporose sont contre-indiqués et/ou mal tolérés.

RANELATE DE STRONTIUM

Traitement classique (2, 3)

Le ranelate de strontium (Protelos®) est un nouveau traitement, oral, de l'ostéoporose post-ménopausique. Cette molécule possède un mécanisme d'action original, associant une inhibition de la résorption ostéoclastique et une stimulation concomitante de la formation osseuse. Il s'agit donc de la première molécule permettant de découpler la formation de la résorption. Deux larges études, multicentriques, en double-aveugle, contre placebo ont évalué l'efficacité anti-fracturaire vertébrale et non-vertébrale du ranelate de strontium. Dans une population d'âge moyen de 69 ans, présentant une ostéoporose établie (masse osseuse basse et fracture prévalente) (SOTI), le ranelate de strontium a réduit, après 3 ans, les fractures vertébrales de 41 % (RR 0,59; 95% CI, 0,48-0,73). L'analyse d'une population plus âgée (âge moyen de 79 ans) (TROPOS) a confirmé cette efficacité au niveau rachidien (RR 0,55; 95% CI, 0,39-0,77), mais a également permis d'objectiver un effet sur les fractures non-vertébrales (RR 0,84; 95% CI, 0,70-0,99) et sur les fractures non-vertébrales majeures (hanche, poignet, bassin, sacrum, côtes-sternum, clavicule et humérus) (RR 0,81; 95% CI, 0,66-0,98). A la demande de l'Agence Européenne du Médicament, une analyse complémentaire a été réalisée, de manière à apprécier l'efficacité anti-fracturaire du ranelate de strontium, au niveau de la hanche, chez les patientes présentant un risque élevé de développer cette fracture (patientes âgées de plus de 74 ans avec un T-score de densité minérale osseuse fémorale inférieur à -3). Dans cette population, la fracture de hanche a été réduite de 36 % (RR 0,64; 95% CI, 0,41-0,99).

Actualités thérapeutiques

Les études SOTI et TROPOS ont été poursuivies, respectivement, jusqu'à une durée totale de 4 et de 5 ans. Dans SOTI, la réduction des fractures vertébrales, observée au cours des trois premières années de traitement, s'est confirmée après la quatrième année (RR 0,67; 95% CI, 0,55-0,81). Dans TROPOS, les résultats analysés après 5 ans de traitement montrent une réduction des fractures vertébrales (RR 0,76; 95% CI, 0,65-0,88), de l'ensemble des fractures

non vertébrales (RR 0,85; 95% CI, 0,73-0,99) et des fractures non-vertébrales majeures (RR 0,82; 95% CI, 0,69-0,98). Les patientes de plus de 74 ans avec une densité minérale osseuse inférieure à -2,4 (T-score lombaire et fémoral) bénéficient, quant à elles, après 5 ans, d'une réduction du risque de fracture de hanche de 43 %.

Ce médicament est également le premier à avoir été étudié, spécifiquement, dans une population âgée de plus de 80 ans. Dans cette population, la réduction du risque de fracture vertébrale atteint 59 % (RR 0,41; 95% CI, 0,22-0,75) après 1 an et 32 % (RR 0,68; 95% CI, 0,50-0,92) après 3 ans de traitement (14). Il faut noter que la sécurité d'utilisation du ranelate de strontium semble particulièrement élevée, ce médicament n'entraînant qu'une légère augmentation de nausées ou de diarrhées, généralement faibles et transitoires (disparition de l'effet après le troisième mois). Durant la quatrième et la cinquième année de traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe placebo et le groupe traité par ranelate de strontium, pour les manifestations indésirables ou les effets secondaires graves (15, 16).

CALCIUM ET VITAMINE D

Traitement classique (2, 3)

Les seuils minimaux de consommation de vitamine D et de calcium en-dessous desquels la santé osseuse est compromise restent un sujet de débat. Idéalement, ces seuils devraient dépendre d'un rapport entre la dose de nutriments consommés et l'analyse quantifiée de la santé osseuse. Pour la vitamine D, on peut établir un seuil plausible, car plusieurs études ont démontré un lien entre un niveau sanguin bas de 25-hydroxyvitamine D (25 OHD) et l'augmentation de la sécrétion de PTH. Cette dernière entraîne une perte osseuse chez les patientes âgées en raison d'une augmentation de la résorption osseuse. La littérature suggère que le niveau sanguin de 25 OHD nécessaire au maintien d'un niveau de PTH acceptable se situe entre 30 et 100 nmol/L. Dans une étude portant sur 8.532 femmes européennes ménopausées et ostéoporotiques, 79,6 % présentaient une insuffisance en vitamine D, si on fixait ce seuil minimal de 25 OHD à 80 nmol/L, alors que 32,1 % de ces femmes restaient carencées si ce seuil était fixé à 50 nmol/L. Il semble toutefois qu'à l'heure actuelle le seuil de 50 nmol/L soit considéré, par la communauté scientifique, comme raisonnable et acceptable. Les recommandations relatives à une supplémentation calcique, après la ménopause, sont quelque peu divergentes. Il semble néanmoins

raisonnable, pour maintenir une balance calcique positive, de considérer la nécessité d'un apport exogène en calcium entre 1.200 mg et 1.500 mg/jour.

La majorité des études ayant évalué les effets de la supplémentation en calcium et vitamine D chez les femmes ménopausées ont démontré une diminution du risque de fracture, à condition d'une observance au traitement se situant, au minimum, aux alentours de 75-80 %.

Une supplémentation systématique pourrait être envisagée chez les femmes, à partir de 65 ans. Dans cette population, et pour autant qu'une anamnèse alimentaire confirme la carence calcique, il ne semble pas nécessaire, économiquement, de réaliser de dosage systématique de la 25 OHD. Chez les femmes plus jeunes, une supplémentation vitamino-calcique devrait être réservée aux patientes présentant soit une carence en apport calcique, soit un risque accru de fracture ostéoporotique.

En ce qui concerne la posologie de vitamine D, au-delà de 65 ans, la plupart des études démontrent qu'une dose de 400 UI/jour n'est pas suffisante pour obtenir une efficacité anti-fracturaire et qu'il convient d'envisager des doses orales supérieures à 700 IU/jour ou encore de l'ordre de 100.000 IU trimestriellement.

Actualités thérapeutiques

Une récente méta-analyse a évalué l'intérêt d'adjoindre du calcium, lors d'une supplémentation par vitamine D, à visée prophylactique de la fracture du col du fémur. Ce travail, focalisé sur des sujets des deux sexes, âgés de plus de 50 ans et regroupant 9.083 patients a conclu à l'inefficacité de la vitamine D seule (RR 1,1; 95% CI, 0,89-1,36), mais à un bénéfice significatif d'une association de vitamine D et de calcium (RR 0,82; 95% CI, 0,71-0,94). Les auteurs suggèrent qu'une supplémentation combinée de calcium et de vitamine D, par rapport à la vitamine D seule, permet de réduire le risque de fracture de hanche de 25 % (RR 0,75; 95% CI, 0,58-0,96) (17).

CONCLUSION

Un grand nombre de traitements de l'ostéoporose ont maintenant fait la preuve de leur efficacité anti-fracturaire. Si des médicaments comme l'étidronate, les sels de fluor ou les stéroïdes anabolisants n'ont plus leur place dans la prise en charge quotidienne de l'ostéoporose, le choix offert aux praticiens s'accompagne, inévitablement, d'une sophistication de la prise décisionnelle. Au vu des dernières données de la littérature, il est possible de dégager les lignes de conduite suivantes :

- les bisphosphonates (alendronate, risédronate, ibandronate) possèdent une efficacité anti-fracturaire démontrée, principalement chez les patientes présentant une ostéoporose prévalente (T-score de la densité osseuse < -2,5 et/ou fracture vertébrale prévalente). L'efficacité des différents produits semble similaire, comme cela se reflète dans les Autorisations de Mise sur le Marché accordées par l'Agence Européenne du Médicament. Un intérêt particulier, lors de la prescription, doit être accordé à tous les éléments qui permettent d'optimiser l'adhérence au traitement, celle-ci restant particulièrement faible, à long terme, pour les formulations quotidiennes, voire hebdomadaires.

- Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ont un effet anti-fracturaire, principalement démontré au niveau trabéculaire, mais se caractérisent également par des effets collatéraux bénéfiques au niveau mammaire (bien que ces médicaments ne soient pas encore enregistrés, à ce jour, comme traitement préventif ou curatif du cancer du sein).

- Le téraparatide permet de stimuler, préférentiellement, la formation osseuse. Cette molécule, administrée sous la forme d'injections sous-cutanées quotidiennes, réduit de manière significative les fractures vertébrales et non-vertébrales. Sur un plan pharmaco-économique, son coût marginal très élevé par rapport aux autres thérapeutiques commercialisées en Belgique, limite son utilisation à une population sévèrement atteinte (fractures multiples ou impossibilité de recourir aux autres traitements).

- Le ranelate de strontium possède un mode d'action unique, combinant une stimulation de la formation et une réduction de la résorption osseuse. Cette molécule présente un large spectre d'efficacité, tant en termes de sites affectés (réduction des fractures vertébrales, non-vertébrales, non-vertébrales majeures et fémorales) que de populations étudiées (ostéopénie, ostéoporose, ostéoporose sévère). Cette molécule est la seule, à ce jour à avoir démontré une réduction des fractures de hanche, dans une population à risque et dans une étude poursuivie, en double-aveugle contre placebo jusqu'à 5 ans. Il s'agit également de la seule molécule qui ait démontré une efficacité anti-fracturaire axiale et appendiculaire, chez des patients âgés de plus de 80 ans.

- Une supplémentation en calcium et en vitamine D semble nécessaire au maintien d'une balance calcique positive. Cette supplémentation peut être recommandée, de manière systématique au-delà de 65 ans. Chez les patientes plus jeunes, il convient d'évaluer les apports alimentaires en

calcium, le risque fracturaire et, éventuellement, le taux sérique de 25 OH vitamine D. Il ne semble pas utile d'envisager une supplémentation en vitamine D à des doses inférieures à 700 UI ou en l'absence d'une supplémentation concomitante en calcium.

BIBLIOGRAPHIE

- Rabenda V, Manette C, Lemmens R, et al.— The direct and indirect costs of the chronic management of osteoporosis: a prospective follow-up of 3440 active subjects. *Osteoporos Int*, 2006, **17**, 1346-1352.
- Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, et al.— Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*, 2005, **16**, 139-254.
- Close P, Neuprez A, Reginster JY.— Development in the pharmacotherapeutic management of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2006, **7**, 1603-1615.
- Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, et al.— Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*, 2004, **15**, 792-798.
- Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, et al.— Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**, 2631-2637.
- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, et al.— Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int*, 2007, **18**, 25-34.
- Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al.— Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*, 2006, **65**, 654-661.
- Cooper A, Drake J, Brankin E: the PERSIST Investigators.— Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract*, 2006, **60**, 896-905.
- Delmas PD, Adami D, Strugala C, et al.— Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**, 1838-1846.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al.— Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*, 2006, **296**, 2927-2938.
- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al.— Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007, **146**, 326-339.
- Rabenda V, Hanssens L, De Ceulaere F, Reginster JY.— Is there any interest in combining treatments in osteoporosis? *Curr Rheum Reviews*, 2005, **1**, 49-55.
- Heaney RP, Recker RR.— Combination and sequential therapy for osteoporosis. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 624-625.
- Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et al.— Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res*, 2006, **21**, 1113-1120.
- O'Donnel S, Cranney A, Wells GA, et al.— Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, **18**, CD005326.
- Reginster JY, Malaise O, Neuprez A, Bruyère O.— Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. *Int J Clin Pract*, 2007, **61**, 324-328.
- Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al.— Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, **10**, 25-33.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.Y. Reginster, Unité d'Exploration du Métabolisme Osseux, C.H.U. Brull, 45 quai Godefroid Kurth, 4020 Liège, Belgique.
E-mail : jyreginster@ulg.ac.be