

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Le ranelate de strontium (Protelos®)

J.Y. REGINSTER (1)

**RÉSUMÉ :** Le ranelate de strontium (Protelos®) possède un mécanisme d'action unique découplant résorption et formation osseuses, 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 remboursée en Belgique, chez les patientes ostéoporotiques de plus de 80 ans. Elle est, dans ce sous-groupe, la seule molécule à avoir démontré à ce jour une efficacité anti-fracturaire étendue.

**MOTS-CLÉS :** Ménopause - Ostéoporose - Fracture - Traitement - Ranelate de Strontium

### STRONTIUM RANLELATE (PROTELOS®)

**SUMMARY :** 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. It is currently reimbursed, in Belgium, in osteoporotic patients aged 80 years and older. In this group, it is the only drug which has shown an extensive range of anti-fracture efficacy.

**KEYWORDS :** Menopause - Osteoporosis - Fracture - Treatment - Strontium Ranelate

### 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%. Cette maladie se décrit comme «une atteinte systémique du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une détérioration micro-architecturale, responsable d'une fragilité osseuse accrue et d'un accroissement du risque fracturaire». Les événements fracturaires survenant dans le décours d'une ostéoporose touchent principalement le poignet (fracture de Pouteau Colles), la colonne vertébrale (tassement fracturaire) et l'extrémité supérieure du fémur (fracture du col fémoral) (2). La fracture du col du fémur est grevée d'une lourde mortalité pouvant atteindre, dans l'année suivant l'évènement fracturaire, 15 fois celle de la population générale de même âge. De plus, la qualité de vie des patientes ayant présenté ce type de fracture est significativement obérée. La fracture du col entraîne dans 30 à 80 % des cas une perte d'indépendance définitive, justifiant le recours à l'institutionnalisation de sujets souvent indépendants avant la fracture (3, 4).

Au sein de la population féminine, l'échantillon âgé de plus de 80 ans ne représente que 8% du nombre total de sujets. Nonobstant, c'est près de 30% de l'ensemble des fractures de fragilité et 60% des fractures de hanche qui surviennent dans cet échantillon, en raison d'une part de la prévalence élevée d'ostéoporose et d'autre part

de la propension de ces femmes à chuter (5). De plus, ce groupe de femme constituant le segment de population à croissance démographique la plus importante, le nombre de sujets ostéoporotiques ne devrait pas cesser de s'accroître, si les mesures prophylactiques adéquates ne sont pas mises en place (4, 5).

De manière paradoxale, peu de médicaments, actuellement enregistrés dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ont été spécifiquement étudiés chez le sujet âgé. Si les études pivotales ayant évalué l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'alendronate, de l'ibandronate, du zoledronate, du raloxifene ou de l'hormone parathyroïdienne comportaient, au sein de leur population générale, des nombres variables de sujets âgés de plus de 80 ans, ces sous-groupes restaient d'importance marginale (5).

Seul le risédronate, amino-bisphosphonate à administration orale quotidienne ou hebdomadaire a été étudié (étude HIP) dans une cohorte de 3.886 femmes de plus de 80 ans, sélectionnées, non sur la base d'une prévalence systématique d'ostéoporose mais en fonction de l'existence de facteurs de risque de fracture du col du fémur. Toutefois, aucune réduction de cet évènement fracturaire n'avait pu être mise en évidence, dans cet échantillon (6).

Depuis peu, le ranelate de strontium (Protelos®) a été enregistré, au niveau européen, pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. En Belgique, ce médicament est maintenant remboursé, dans notre pays (84 sachets pour suspension buvable, un sachet contenant 2g de ranelate de strontium par jour, prix 117,96 euros (1,3315 euros par jour de traitement)) aux conditions suivantes (chapitre IV) :

Patientes âgées de 80 ans ou plus présentant une ostéoporose répondant à au moins une des deux conditions suivantes :

(1) Professeur Ordinaire, Service de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, ULg, CHU du Sart Tilman, Liège. Chef de clinique, Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur, CHU Centre ville, Liège.

- un antécédent de fracture vertébrale définie par une réduction d'au moins 25% et d'au moins 4mm en valeur absolue, de la hauteur du bord antérieur ou postérieur ou du centre de la vertèbre considérée, démontré par un examen radiologique;

- un T-score, calculé par rapport à une population de référence féminine, < -2.5 au niveau de la colonne lombaire (L1-L4 ou L2-L4) ou de la hanche (zone totale ou zone propre du col) lors d'un examen réalisé par la technique de l'absorptiométrie radiologique à double énergie.

## RANELATE DE STRONTIUM

Le ranelate de strontium 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) (7, 8).

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 3 premières années de traitement, s'est confirmée après la 4ème 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 de risque de fracture de hanche de 43% (9).

## RANELATE DE STRONTIUM CHEZ LES PATIENTES DE PLUS DE 80 ANS

Le plan original de développement du ranelate de strontium prévoyait une analyse combinée des études SOTI et TROPOS, chez les patientes âgées de 80 ans et plus. Cet échantillon est constitué de 1.488 femmes, âgées de 80 à 100 ans et qui ont pu être suivies pour une période de 3 ans. Des radiographies vertébrales ont été réalisées, annuellement chez 895 patientes. Une analyse en intention-de-traitement de cette cohorte a permis de démontrer, dès la première année de traitement, une réduction du risque des fractures vertébrales, non vertébrales et cliniques dans leur ensemble (fractures vertébrales symptomatiques et fractures non vertébrales) de respectivement 59% (RR 0,41; 95% CI, 0,22-0,75), 41% (RR 0,59; 95% CI, 0,35-0,95) et 37% (RR 0,63; 95% CI, 0,44-0,91). Après 3 ans de suivi, les réductions fracturaires observées étaient respectivement de 32% (RR 0,68; 95% CI, 0,50-0,92) pour les fractures vertébrales, 31% (RR 0,69; 95% CI, 0,52-0,92) pour les fractures non vertébrales dans leur ensemble, 37% (RR 0,63; 95% CI, 0,46-0,86) pour les fractures vertébrales les plus importantes (hanche, poignet, bassin et sacrum, côtes et sternum, clavicule ou humérus) et 22% (RR 0,78; 95% CI, 0,61-0,99) pour l'ensemble des fractures cliniques. Le nombre de patientes nécessaire à traiter, au bout de 3 ans, pour éviter la survenue d'une fracture vertébrale et non vertébrale était respectivement de 14 et de 18 sujets.

En termes de tolérance, dans cette population particulièrement sensible aux interactions médicamenteuses, aucune augmentation des effets secondaires sévères, des décès ou des interruptions prématurées de traitement engendrées par les effets secondaires, n'a été observée dans le groupe recevant le ranelate de strontium par rapport à celui traité par placebo. Parmi les effets secondaires mineurs, on note une légère augmentation des nausées (6,7% chez les patientes recevant le strontium par rapport à celles recevant le placebo) et de diarrhées (7,3% *versus* 5,8%). Il faut noter que, comme dans la popula-

tion générale, ces manifestations mineures surviennent principalement en début de traitement et disparaissent par la suite (généralement après 3 mois de traitement).

## CONCLUSION

Le ranelate de strontium est une molécule présentant un mode d'action unique, dans le traitement de l'ostéoporose. Il s'agit de la seule entité chimique ayant démontré, à ce jour, sa capacité à dissocier la résorption osseuse (freinée) de la formation osseuse (stimulée). Chez la femme ménopausée, ce découplage se traduit par un accroissement significatif de la densité minérale osseuse. Celle-ci s'accompagne d'une amélioration de la micro-architecture squelettique, tant au niveau de l'os trabéculaire (augmentation du nombre des travées et diminution des perforations) que corticale (apposition endostéale et périostéale). Cet effet quantitatif et qualitatif résulte en une réduction significative des fractures vertébrales, non vertébrales et des fractures de la hanche, évaluées dans des études en double-aveugle, contre placebo (calcium et vitamine D) conduites sur une durée de 5 ans. Le ranelate de strontium est à ce jour un traitement de première ligne de l'ostéoporose postménopausique chez un large spectre de patientes allant de l'ostéopénie à l'ostéoporose sévère. Chez les patientes de plus de 80 ans (correspondant aux modalités retenues, en Belgique, pour le remboursement de ce médicament), le rapport bénéfice/risque est largement favorable. Une réduction fracturaire est observée, au niveau rachidien, au niveau des fractures non vertébrales et de l'ensemble des fractures cliniques, dès la fin de la première année et jusqu'au bout de la troisième année de traitement. Seuls quelques effets digestifs mineurs (nausées et augmentation du transit intestinal) transitoires ont été relevés chez les patientes recevant du ranelate de strontium. La tolérance gastro-intestinale est particulièrement satisfaisante (pas d'augmentation des œsophagites, gastrites ou ulcus gastro-intestinaux). Il s'agit, dans le domaine de la prise en charge de l'ostéoporose, de la première étude positive, conduite spécifiquement dans une population âgée de 80 à 100 ans. L'utilisation de sachets de ranelate de strontium, à dissoudre dans un verre d'eau (à prendre à distance des repas) s'accompagne chez la personne âgée d'un indice de satisfaction élevé se traduisant par une adhérence optimale au traitement. Sur le plan du suivi thérapeutique, la densité minérale osseuse, mesurée après 1 an au niveau du col fémoral permet de prédire l'efficacité anti-frac-

turaire à long terme ce qui autorise le praticien à apporter rapidement à son patient un message positif, lui-même vecteur d'une adhérence optimale au traitement (10).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bouee S, Lafuma A, Fagnani F, et al.— Estimation of direct unit costs associated with non-vertebral osteoporotic fractures in five European countries. *Rheumatol Int*, 2006, **26**, 1063-1072.
2. Reginster JY, Devogelaer JP.— Traitement de l'ostéoporose postménopausique en 2004. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 633-647.
3. Reginster JY, Gillet P, Ben Sedrine W, et al.— Direct costs of hip fractures in patients over 60 years of age in Belgium. *Pharmacoeconomics*, 1999, **15**, 507-514.
4. Gillet P, Reginster JY.— Increased number of hip fractures. *Lancet*, 1999, **353**, 2160-2161.
5. 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.
6. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al.— Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 333-340.
7. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al.— Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**, 2816-2822.
8. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al.— The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 459-468.
9. Reginster JY.— Actualités thérapeutiques dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 352-359.
10. Bruyere O, Roux C, Detilleux J, et al.— Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, **92**, 3076-3081.

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