

TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE POSTMÉNOPAUSIQUE EN 2004

J.Y. REGINSTER (1), J.P. DEVOGELAER (2)

RÉSUMÉ : Au cours des dix dernières années, des progrès déterminants ont été réalisés dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. L'avancée la plus significative a été le développement de plusieurs médicaments dont la démonstration de l'efficacité anti-fracturaire repose sur des bases scientifiques et méthodologiques robustes. Les spécificités pharmacologiques de ces substances permettent aujourd'hui de mettre en place des traitements adaptés aux besoins et aux demandes de chaque type de patientes ménopausées. Une supplémentation calcique (500 mg/jour) peut être proposée à toutes les femmes, à partir de la ménopause, sauf en cas d'anamnèse alimentaire reflétant un apport suffisant. De même, tenant compte de la prévalence élevée de la carence vitaminique D chez les sujets au-delà de 65 ans, dans notre pays, le recours systématique à une formulation combinant le calcium et la vitamine D, à partir de cet âge, semble raisonnable. Le raloxifène est une option séduisante pour les femmes présentant une ostéoporose caractérisée par une masse osseuse diminuée ou par la présence d'un épisode fracturaire vertébral. Cette molécule se caractérise par une efficacité incontestable au niveau du rachis et par un effet anti-fracturaire périphérique établi chez les patientes à risque élevé de présenter ce type de complications. Les bisphosphonates (alendronate et risédronate) préviennent la survenue de fractures axiales ou périphériques. La mise à disposition d'une formulation hebdomadaire a amélioré l'observance et l'adhérence des patientes à ce type de traitement, sans en faire disparaître toutes les contraintes et l'inconfort inhérent à son intolérance potentielle au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur. Les bisphosphonates sont une option de choix pour les patientes présentant une ostéoporose plus évoluée avec un risque élevé de fracture de la hanche. La téraparatide (fragment de l'hormone parathyroïdienne) se profile comme une approche pharmacologique originale, destinée préférentiellement sinon exclusivement, du fait de son mode d'administration parentérale et de son coût élevé, aux patientes souffrant d'ostéoporose sévère (masse osseuse basse et fracture prévalente). Le Ranelate de Strontium pourrait, au vu de l'ubiquité de son effet anti-fracturaire et de son excellente tolérance générale, jouer un rôle de premier plan dans la prise en charge de l'ostéoporose.

INTRODUCTION

L'ostéoporose postménopausique est devenue, dans tous les pays développés, un problème majeur de santé publique. Sa définition la décrit

(1) Directeur, Centre Collaborateur de l'Institut Mondial de la Santé pour les Aspects de Santé Publique des Maladies Rhumatismales, Liège – Belgique - Chef de clinique, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage, Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur (Pr. J.-M. Crielaard) C.H.U. Centre-Ville, Liège, Belgique – Professeur, Service de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, (Professeur J-Y Reginster), Université de Liège – Belgique

(2) Directeur, Unité de Rhumatologie et du Métabolisme Phosphocalcique, Chef du Service de Rhumatologie, Université Catholique de Louvain, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles - Belgique

TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

SUMMARY : Major improvements have been observed, during the last ten years, in the management of postmenopausal osteoporosis. The most significant benefits have been obtained through the availability of new medications which have demonstrated their anti-fracture efficacy in the course of well conducted, scientifically sound studies. Due to the pharmacological properties of these new medications, treatment of osteoporosis can now be tailored to the needs of each and every single postmenopausal woman. Calcium supplementation (500 mg/day) should be offered to all post menopausal women unless dietary records show a sufficient intake. On the grounds of the high prevalence of low serum vitamin D levels in the elderly Belgian population, the systematic use of a calcium-vitamin D combination, after the age of 65 years, appears to be justified. Raloxifene is an interesting option for women with low mineral density or prevalent vertebral fractures. This molecule has demonstrated unequivocal anti-fracture efficacy at the level of the spine and is also characterized by a beneficial effect on non-spinal fractures, in high risk women. Bisphosphonates (alendronate and risedronate) have shown the anti-fracture efficacy at the level of the axial and appendicular skeleton. The availability of a weekly formulation improves their compliance, notwithstanding the constraints related to the potential upper gastro-intestinal toxicity of these compounds. Bisphosphonates appear to be the first-line choice for patients with more severe osteoporosis and high risk to develop hip fractures. Teriparatide (1-34 Fragment of parathyroid hormone) is a new pharmacological option, oriented, mainly if not exclusively because of its parenteral administration and high cost, to patients with severe osteoporosis (low bone density and prevalent vertebral fracture(s)). Strontium ranelate offers an anti-fracture efficacy at all skeleton sites and an outstanding overall tolerance and may play a main role in the future management of osteoporosis.

KEYWORDS : *Osteoporosis - Treatment - Bisphosphonates - Raloxifene - Strontium*

comme «une atteinte systémique du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une détérioration microarchitecturale, 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). Pendant de nombreuses années, la fracture du col du fémur a été considérée comme la seule complication de l'ostéoporose justifiant, cliniquement et économiquement, la mise en place de stratégies pharmacologiques, préventives. La fracture du col du fémur est grevée d'une lourde mortalité pouvant atteindre, dans l'année suivant l'événement fracturaire, 15 fois celle de la population générale de même âge (1). De plus, la qualité de

vie des patientes ayant présenté ce type de fracture est significativement obérée (2). 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). Sur le plan économique, la fracture du col du fémur représente, en Belgique, une charge financière annuelle dépassant 150 millions d'euros (3) et les projections démographiques font état d'une multiplication possible de cette somme par 7 en 2050, si des mesures préventives adéquates ne sont pas mises en place (4). La prise en compte des conséquences de la fracture vertébrale est beaucoup plus récente. Il est maintenant unanimement accepté qu'elle s'accompagne d'un accroissement de mortalité comparable, dans les sexes et à tout âge, à celui enregistré lors d'une fracture fémorale (1). La pathogénie de ces décès consécutifs à une fracture vertébrale reste toutefois incomplètement élucidée et il est possible que l'épisode fracturaire, et l'éventuelle hospitalisation qui en résulte, favorisent la décompensation de co-morbidités pré-existantes (5). En termes de qualité de vie, la fracture vertébrale entraîne également une réduction drastique des utilités de l'état de santé (de 20 à 70 % selon les auteurs) (6), pouvant persister plusieurs années après l'épisode fracturaire (7). Un élément essentiel, récemment démontré, est que tout épisode fracturaire est associé, à densité minérale osseuse (DMO) équivalente, à un risque accru de récurrence fracturaire, dès la première année de suivi et quel que soit le site osseux considéré. Ainsi, la survenue d'une fracture vertébrale chez une femme de 60 ans signifie que cette patiente, par rapport à une femme de même âge et à DMO comparable, présente un risque 9 fois plus élevé de présenter, dans les 12 mois, une nouvelle fracture vertébrale, ce chiffre étant de 7,1 pour son risque de fracture de la hanche (8).

Les stratégies thérapeutiques de l'ostéoporose doivent donc aujourd'hui se concentrer sur la prévention, la plus précoce possible des épisodes fracturaires, de manière à endiguer la cascade des fractures récurrentes, observées dans le décours naturel de cette affection. Si les études pharmacoéconomiques ne privilégient pas une stratégie de prévention de masse, dès la ménopause, il apparaît néanmoins essentiel de prendre en charge les patientes dont le risque individuel de fracture est significativement accru par rapport à la population générale (9). La tendance actuelle, en recherche épidémiologique, est de développer des outils d'évaluation de ce risque individuel incluant plusieurs déterminants, comme la DMO, l'âge ou éventuelle-

ment le niveau de remodelage osseux (10,11). Toutefois, pour des raisons pratiques évidentes et en attendant la validation, à grande échelle, de ces outils complexes, la décision de mise en place d'un traitement pharmacologique repose, en clinique quotidienne, sur la définition opérationnelle de l'ostéoporose, proposée en 1994 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (12,13). Dans cette définition, et en accord avec les prérequis de l'Institut National d'Assurance Maladie Invalidité (INAMI-RIZIV) belge, en matière de remboursement des médicaments de l'ostéoporose, le seuil d'intervention thérapeutique est basé sur une mesure de DMO. Les sujets à traiter se caractérisent par une valeur de DMO à la colonne lombaire ou à la hanche, 2,5 écart-type ou plus sous la valeur moyenne d'une population de référence jeune, et cela, avec (ostéoporose sévère) ou sans (ostéoporose) fracture prévalente (14).

BUT DU TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE

L'ostéoporose est une pathologie chronique, le plus souvent symptomatique avant la survenue du premier épisode fracturaire et touchant une population généralement au-delà de la cinquième décennie. Aujourd'hui, un traitement de l'ostéoporose doit répondre à trois critères indispensables.

Il doit avoir fait la preuve, non équivoque, de sa capacité à réduire l'incidence des (nouvelles) fractures, tant au niveau du squelette axial que du squelette appendiculaire. La définition de l'ostéoporose exprime clairement les aspects quantitatifs (diminution de masse) et qualitatifs (troubles de l'architecture) à l'origine de l'accroissement du risque fracturaire. Une simple augmentation de la DMO, quel que soit le site considéré, ne peut donc, en l'absence de démonstration d'une réduction de l'incidence fracturaire, être considérée comme une garantie d'efficacité d'un traitement anti-ostéoporotique. Dans le passé, des doses élevées de sels de fluor ont permis d'augmenter de manière spectaculaire la DMO vertébrale mais sans que l'os nouvellement synthétisé ne possède des propriétés biomécaniques suffisantes pour que le gain de DMO se traduise en un bénéfice clinique (réduction fracturaire) équivalent (15).

Le caractère chronique de l'ostéoporose implique, de facto, la mise en place d'un traitement prolongé. La plupart des options thérapeutiques actuelles sont prescrites pour plusieurs années. Le rapport risque-bénéfice de ces traitements ne peut donc être défavorable, à long terme, en engendrant des effets secondaires plus

importants que le bénéfice obtenu par la réduction de l'incidence fracturaire. L'hormonothérapie substitutive (HRT) de la ménopause a été longtemps considérée comme une option de première ligne dans la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique, nonobstant des résultats discordants en terme d'effet anti-fracturaire (15). Les publications récentes d'études rétrospectives (16) ou prospectives (17) montrant que la prise prolongée d'HRT était associée à une incidence accrue d'effets indésirables sérieux, a modifié cette perception. Indépendamment du rôle que joue HRT dans la prise en charge des symptômes climateriques, sujet qui dépasse le cadre de cet article, il ne paraît plus indiqué, aujourd'hui, d'instaurer un HRT à long terme dans le but exclusif de prévenir ou de traiter une ostéoporose postménopausique et ce, quel que soit le risque fracturaire initial des patientes concernées (16).

Enfin, le caractère asymptomatique des stades préfracturaires de l'ostéoporose engendre souvent un manque de motivation des patientes pour la prise régulière de médicaments, d'autant que cette prise est parfois grevée de précautions d'utilisation contraignantes. Cette adhérence (observance et persistance) insuffisante aux traitements anti-ostéoporotiques a été bien décrite lors de l'administration quotidienne de bisphosphonates oraux (18). Toute diminution d'adhérence se traduit malheureusement par une perte simultanée d'efficacité anti-fracturaire (19). Les options modernes du traitement de l'ostéoporose doivent privilégier cette dimension, en offrant des formes d'administration perçues comme acceptables, voire conviviales, par les patientes et les prescripteurs.

CALCIUM ET VITAMINE D

En cas de balance calcique négative, l'organisme puise automatiquement la quantité de calcium nécessaire à l'accomplissement des ses fonctions vitales au sein de son réservoir principal, le squelette. Pour éviter une riposte parathyroïdienne et l'hyper-résorption ostéoclastique qui en résulte, suite à un gradient négatif de calcémie, il est donc essentiel que l'alimentation, en combinaison avec d'éventuels suppléments pharmacologiques, couvre les besoins physiologiques en calcium. Ces besoins sont chiffrés à 1500 mg/jour chez la femme ménopausée, ce qui correspond à l'ingestion d'environ 1,5 litre de lait ou 150 gr de fromage. Même si on considère que les produits maigres contiennent une quantité de calcium proche de celle des produits laitiers entiers et que, les sujets intolérants au

lait ou au fromage supportent généralement bien le yaourt, il est rare de rencontrer des patientes dont l'alimentation apporte, de manière chronique, l'intégralité des besoins quotidiens en calcium (20). De même, la vitamine D et plus spécifiquement son métabolite dihydroxylé, 1,25 (OH)₂ D, est nécessaire pour une captation calcique intestinale optimale. En Belgique, une carence en vitamine D (taux sérique de 25 (OH) vitamine D < 18 mg/ml) est décrite chez plus de la moitié des individus de 70 ans, qu'ils vivent à domicile ou en institution (21).

Une supplémentation quotidienne en calcium (500 mg) et vitamine D (700 UI) a permis de réduire de 60 % après 3 ans (RR 0.4; IC 95 : 0.2 – 0.8) le risque de fracture non vertébrale dans une population nord-américaine des deux sexes, âgée de plus de 65 ans (22). De même, dans une cohorte de femmes françaises, institutionnalisées et âgées de 84 ans, la prise de 1.2 gr de calcium et de 800 UI de vitamine D₃ pendant 3 ans a permis de réduire le nombre de sujets présentant une fracture non vertébrale OR 0.72; IC 95 : 0.60 - 0.84) ou une fracture du col fémoral OR 0.73; IC 95 : 0.62 – 0.84) (23). La méthodologie des études visant à apprécier l'intérêt d'une supplémentation calcique isolée, sur le risque fracturaire, est plus critiquable (15) et ne permet pas, à ce jour, de recommander une supplémentation pharmacologique, supérieure à celle permettant de couvrir une éventuelle carence alimentaire (15). En dehors de résultats négatifs, observés lors d'une étude réalisée en Hollande et où une supplémentation en vitamine D₃ a été offerte sans supplémentation calcique pendant 3 ans à une population dont les taux de base en 25 (OH) vitamine D reflétaient un état proche de la déplétion (RR pour les fractures de hanche 1.18; IC 95 : 0.81 – 1.71) (24), la majorité des études publiées suggèrent un effet anti-fracturaire de l'administration de vitamine D (15). Une étude récente a d'ailleurs montré la possibilité de réduire l'incidence de l'ensemble des fractures (RR 0.78; IC 95 : 0.61 – 0.99) et des fractures de hanche (RR 0.67; IC 95 : 0.48 – 0.93) par l'administration orale de 100 000 UI de vitamine D₃, tous les 4 mois, pendant 5 ans, chez les hommes et femmes de plus de 65 ans (25).

L'insuffisance de l'apport calcique alimentaire (20) de la population belge justifie de considérer, dès la ménopause, le recours à une supplémentation pharmacologique systématique en calcium (sauf anamnèse alimentaire individuelle révélant un apport suffisant). Une posologie de l'ordre de 500 mg (calcium élément) par jour est le plus souvent appropriée. Bien que certaines études à court terme aient suggéré un effet

préférentiel de l'une ou l'autre formulation, sur la freination de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (26), aucune donnée ne permet de confirmer que le choix de l'un ou l'autre sel calcique puisse engendrer un bénéfice anti-fracturaire additionnel. La prévalence élevée de la carence en vitamine D dans notre pays (21) et le faible coût marginal de la prescription d'une association de calcium et de vitamine D, par rapport à l'administration de calcium seul, implique que cette démarche pourrait devenir systématique au-delà de 65 ans, en épargnant alors la charge financière induite par des dosages sériques répétitifs des métabolites (25 (OH) ou 1.25 (OH)₂) de la vitamine D (27). Comme pour la prescription isolée de calcium, aucune formulation n'a à ce jour démontré de supériorité anti-fracturaire à long terme et, pour autant que la posologie administrée soit suffisante (au minimum 400 UI/jour), la priorité doit être accordée aux préparations les plus conviviales, assurant une observance thérapeutique maximale, en fonction des préférences individuelles de chaque patiente.

MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTEURS AUX OESTROGÈNES (SERM)

Les SERM sont des molécules non-hormonales dont la structure tertiaire leur permet de se lier aux récepteurs oestrogéniques au sein de différents tissus. Ils se comportent comme des agonistes des oestrogènes vis-à-vis de certains de ces tissus cible (l'os ou le foie), mais ils exercent un effet opposé à celui des oestrogènes et/ou une action agoniste minime (non significative du point de vue clinique) au niveau des organes reproducteurs comme le sein ou l'utérus (28). À la lumière de ce profil pharmacologique unique, des études approfondies ont été entreprises pour évaluer les propriétés des SERM au niveau du squelette humain. Un SERM est actuellement commercialisé, en Belgique, pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Il s'agit du raloxifène (Evista®), qui s'administre en prise orale quotidienne.

Le raloxifène (60 ou 120 mg/jour) a d'abord été administré à des femmes ménopausées présentant au moins une fracture prévalente au niveau vertébral et comparé, dans une étude de 2 ans (en double aveugle, prospective, randomisée contre placebo) à la prise de 700 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D. Les marqueurs du remodelage osseux, comme les phosphatases alcalines osseuses (-24 %), l'ostéocalcine (-36 %) et le C-télopeptide urinaire du collagène I (-36 %) ont significativement chuté. Une augmen-

tation de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire, du corps entier et de la zone totale de la hanche a été observée par rapport aux témoins (29). Dans l'étude «Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation» (MORE), 7705 femmes (ménopausées depuis au moins 2 ans) ont reçu 60 ou 120 mg/jour de raloxifène ou un placebo (toutes les femmes ont reçu une supplémentation quotidienne de 500 mg de calcium et de 400 UI/jour de vitamine D) (30). L'objectif principal de MORE était la réduction du pourcentage de femmes présentant une nouvelle fracture vertébrale sous raloxifène. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation du risque relatif de fracture non vertébrale, de cancer du sein et d'événements cardiovasculaires. Après 3 ans de traitement, en étudiant les radiographies obtenues chez 6828 femmes, 503 (7,4 %) avaient au moins une nouvelle fracture vertébrale dont 10,1 % des femmes recevant le placebo, 6 % des femmes recevant 60 mg/jour de raloxifène et 5,4 % de celles recevant 120 mg/jour de raloxifène. Le risque de nouvelles fractures vertébrales était réduit dans les deux groupes recevant le raloxifène (dans le groupe 60 mg/jour : RR 0.7; IC 95 : 0.5 – 0.8; dans le groupe 120 mg/jour RR 0.5; IC 95 : 0.4 – 0.7). Dès la première année de traitement, le raloxifène à la posologie de 60 mg/jour réduit de 68 % le risque d'apparition de nouvelle fracture clinique (RR 0.32; IC 95 : 0.13 – 0.80) dans l'ensemble de la population étudiée et de 66 % (RR 0.34; IC 95 : 0.11 – 0.77) chez les femmes présentant une fracture prévalente. Le risque d'apparition d'une fracture vertébrale clinique dans le groupe traité par raloxifène 60 mg/jour était réduit de 46 % (RR 0.54; IC 95 : 0.34 – 0.86) à 2 ans et de 41 % (RR 0.59; IC 95 : 0.41 – 0.83) à 3 ans (31). En considérant l'ensemble de la cohorte, le risque de fracture non vertébrale n'était pas significativement différent chez les patientes traitées par raloxifène 60 mg/jour et 120 mg/jour ou par placebo (RR 0.9; IC 95 : 0.8 – 1.1). Il faut toutefois se rappeler que l'âge moyen des femmes ayant participé à l'étude MORE était de 67 ans, soit relativement jeune. Épidémiologiquement, cette population ne correspond pas à un échantillon dans lequel l'incidence attendue des fractures non vertébrales, et a fortiori des fractures de hanche, est suffisamment élevée pour permettre la démonstration d'un effet protecteur d'un nouveau médicament, quelle que soit l'entité chimique étudiée. Les auteurs de cette étude ont néanmoins souhaité, dans une analyse réalisée a posteriori, identifier un sous-groupe de femmes présentant un risque réel de fracture non vertébrale. La présence d'un tassement vertébral

sévère (Semi Quantitative 3) au début de l'étude s'est révélée être le facteur prédictif le plus significatif, à l'échelle individuelle, du risque de présenter au cours des 3 ans de l'étude, un épisode fracturaire non-vertébral. Chez ces femmes présentant une fracture vertébrale sévère et correspondant donc à la population redevable d'un traitement visant à prévenir les fractures périphériques incidentes, l'administration de raloxifène à 60 mg/jour, pendant 3 ans, permet de réduire à la fois le risque de nouvelle fracture vertébrale (RR 0.73; IC 95 : 0.54 – 0.99) et non vertébrale (RR 0.53; IC 95 : 0.9 – 0.99) (32).

Outre leur caractère prédictif du risque de développer ultérieurement un épisode fracturaire non-vertébral, ces fractures vertébrales sévères ont un impact clinique dramatique, obérant souvent de manière significative la qualité de vie des sujets atteints. Au cours des 3 ans de l'étude MORE, le raloxifène a permis de réduire l'incidence des nouvelles fractures vertébrales, quantifiées radiologiquement comme modérées à sévères, à hauteur de 61 % chez les femmes sans fracture vertébrale (RR 0.39; IC 95 : 0.17 – 0.69) et de 37 % chez les femmes présentant déjà au début de l'étude une fracture vertébrale (RR 0.63; IC 95 : 0.49 – 0.83) (33). Parmi les femmes indemnes de fracture vertébrale et incluses dans l'étude MORE, sur la base de la présence d'une valeur de densité osseuse correspondant à la définition opérationnelle de l'ostéoporose proposée par l'OMS, un intérêt particulier s'est porté sur les valeurs de DMO de la hanche. Le raloxifène (60 mg/jour) a permis de réduire significativement l'incidence de nouvelles fractures vertébrales tant chez les femmes qui présentaient à l'inclusion une ostéopénie fémorale (T-score entre -1 et -2.5) (RR 0.53; IC 95 : 0.32 – 0.88) que chez celles qui avaient développé une ostéoporose fémorale (T-score < -2.5) (RR 0.31; IC 95 : 0.06 – 0.71) (34). Enfin, il faut noter que l'extension de l'étude MORE à une quatrième année a confirmé le maintien de l'efficacité anti-fracturaire du raloxifène. Au cours de cette quatrième année, prise isolément, le risque de nouvelle fracture vertébrale est réduit de 38 % (RR 0.62; IC 95 : 0.41 – 0.96) ou de 50 % (RR 0.50; IC 95 : 0.26 – 0.98) selon que le traitement était administré à des femmes présentant ou non, en début d'essai, une fracture vertébrale (35).

Un problème récurrent lors du traitement de femmes ostéoporotiques par le raloxifène est celui de l'évaluation des résultats du traitement (monitoring). Contrairement aux bisphosphonates, par exemple (36), la mesure répétitive de la DMO de patientes individuelles traitées par le

raloxifène ne permet pas de corrélérer les variations de DMO observées après quelques mois de traitement à la réduction de l'incidence fracturaire escomptée après 3 ou 4 ans de traitement. Dans l'étude MORE, seul 4 % de l'effet anti-fracturaire observé à 3 ans pouvait être prédit par les variations de DMO mesurées après 1 ou 3 ans (37). Par contre, les variations observées au cours des 6 ou 12 premiers mois de traitement, dans les taux sériques des marqueurs du remodelage osseux, pouvaient expliquer, quant à elles, près d'un tiers de l'effet anti-fracturaire du raloxifène (38,39).

L'action du raloxifène s'exprimant là où les récepteurs aux oestrogènes sont présents, un certain nombre d'effets extra-squelettiques ont également été observés. Après 3 ans de traitement, 13 cas de cancer du sein ont été confirmés parmi les 5129 femmes sous raloxifène, contre 27 chez les 2576 femmes sous placebo (RR 0.24, 95 % IC, 0.13 – 0.44). Le raloxifène a réduit le risque de cancer du sein invasif, positif pour les récepteurs aux oestrogènes, de 90 % (RR 0.10; 95 % IC, 0.04 – 0.24) (40). Le raloxifène a enfin permis de réduire le risque de complications cardiovasculaires dans un groupe de femmes à risque cardio-vasculaire élevé (déterminé par la présence de facteurs de risque cardio-vasculaire multiples ou d'antécédents d'atteinte coronaire ou de procédure de revascularisation). Dans l'ensemble de la population étudiée dans l'étude MORE, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes traités, dans le nombre combiné de complications coronaires et cérébro-vasculaires : 96 (3.7 %) avec le placebo, 82 (3.2 %) avec 60 mg/jour de raloxifène et 94 (3.7 %) avec 120 mg/jour de raloxifène. Toutefois, chez 1035 femmes dont le risque cardio-vasculaire était augmenté au départ, celles qui étaient traitées par raloxifène avaient une réduction de 40 % du risque de complications cardio-vasculaires (RR 0.60; IC 95 : 0.38 – 0.95) (41).

L'apparition de bouffées de chaleur a été l'effet secondaire le plus fréquent conduisant à l'arrêt du traitement et survenant chez 0.1 %, 0.7 % et 0.5 % des femmes dans le groupe placebo, raloxifène 60 mg ou raloxifène 120 mg. L'apparition de crampes au niveau des jambes a été plus fréquente sous raloxifène (7 % dans le groupe 60 mg et 6.9 % dans le groupe 120 mg) contre 3.7 % dans le groupe placebo. Après 3 ans, le raloxifène a augmenté le risque de maladies veineuses thromboemboliques (RR 3.1; IC 95 : 1.5 – 6.2) mais n'a pas augmenté le risque de cancer endométrial (RR 0.8; IC 95 : 0.2 – 2.7) (30).

Le raloxifène a donc démontré clairement sa capacité à réduire les fractures vertébrales tant

chez les femmes souffrant d'ostéoporose (T-score de densité inférieure à -2.5) que d'ostéoporose sévère (fracture vertébrale prévalente). Les fractures vertébrales sont réduites dès la première année de traitement et l'effet se poursuit, au moins, jusqu'à la fin de la quatrième année. Les fractures non-vertébrales sont réduites de près de la moitié dans la population effectivement exposée à ce type de complications de l'ostéoporose. Chez les sujets souffrants d'ostéopénie ou d'ostéoporose, mesurées, au niveau du col fémoral, le raloxifène réduit significativement le risque de fracture vertébrale. Par son mode d'action spécifique, via le récepteur œstrogénique, le raloxifène induit un certain nombre de bénéfices extra-squelettiques, par exemple sur le cancer du sein ou la maladie cardio-vasculaire. Par contre, son utilisation doit être évitée chez les femmes présentant des manifestations climatiques importantes (bouffées de chaleur) ou un risque accru de troubles de la coagulation (thrombose veineuse profonde). Enfin, la surveillance des patientes traitées par le raloxifène peut recourir à la mesure annuelle de la DMO (pour dépister les patientes non-répondeurs, c'est-à-dire présentant une chute de DMO supérieure à la limite de détection de la technique), ce qui devra faire considérer le recours à un autre traitement. Toutefois, en cas de maintien ou d'augmentation marginale de la DMO, aucune conclusion ne pourra être tirée sur l'efficacité, ou l'absence d'efficacité du traitement. Dans ce cas, la mesure d'un paramètre sérique de la formation (propeptide N-terminal du procollagène de type I-PINP) ou de la résorption (C-télopeptide du collagène de type I CTX) osseuse, montrant le retour de ces paramètres au sein des valeurs de référence décrites pour la femme eugonadique (préménopause) est un élément rassurant, confirmant l'action normalisatrice du raloxifène sur le remodelage osseux. Ce dosage peut être répété annuellement et est, à ce jour, le meilleur prédicteur décrit d'une action anti-fracturaire du raloxifène (38).

BISPHOSPHONATES (BP)

Les BP sont des inhibiteurs extrêmement puissants de la résorption osseuse. Ils interfèrent avec différentes étapes du processus d'ostéorésorption. Plusieurs mécanismes d'action agissant simultanément et synergiquement sont probablement impliqués, à des degrés divers, en fonction des différentes molécules, dans l'inhibition de la résorption. Celle-ci résulte d'une action aiguë, principalement physico-chimique, et d'un effet cellulaire et/ou biochimique néces-

sitant une latence plus importante pour se manifester (42,43). Trois BP sont actuellement commercialisés en Belgique pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique. L'alendronate (Fosamax®) et le risédronate (Actonel®) sont disponibles en formulation orale, à prise quotidienne ou hebdomadaire. Leurs conditions de remboursement sont similaires à celles du raloxifène et requièrent la présence d'une ostéoporose objectivée par la densitométrie (T-score < -2.5 à la colonne lombaire, la zone totale de la hanche ou la zone propre du col fémoral) ou par la présence d'un tassement fracturaire prévalent. L'etidronate (Didronel®, Osteodidronel®) administrable oralement à raison de 14 jours tous les 3 mois nécessite, pour être remboursé, la présence concomitante d'une DMO basse et d'une fracture prévalente. Cette différence dans les conditions de remboursement des différents BP reflète bien l'efficacité anti-fracturaire nettement supérieure de l'alendronate et du risédronate, par rapport à l'etidronate, molécule déjà jugée obsolète pour le traitement de l'ostéoporose, par un consensus national interuniversitaire belge, il y a plusieurs années (44).

La première démonstration d'un effet anti-fracturaire de l'alendronate a été obtenue en combinant les effets observés dans 3 groupes de patientes recevant, respectivement 5 mg/jour et 10 mg/jour pendant 3 ans ou 20 mg/jour pendant 1 an suivi de 5mg/jour pendant 2 ans et en les comparant à un groupe ayant reçu un placebo pendant 3 ans. Les patientes traitées par alendronate présentaient une réduction de 48 % de l'incidence fracturaire vertébrale (RR 0.52; IC 95 : 0.28 – 0.95) (45). Toutefois, l'évidence la plus robuste de l'efficacité de l'alendronate provient de l'analyse de l'étude «Fracture Intervention Trial» (FIT). Cette étude, s'adressant à une population féminine, ménopausée depuis au moins 2 ans et âgée de 55 à 81 ans, a été divisée en deux bras : 4432 femmes à masse osseuse basse et sans fracture vertébrale prévalente et 2027 femmes souffrant de fracture vertébrale prévalente ont reçu 5 mg d'alendronate pendant 2 ans puis 10 mg durant une troisième année. Dans la population souffrant d'ostéoporose sévère, ce régime a permis de réduire de 47 % (RR 0.53; IC 95 : 0.41 – 0.68) le nombre de patientes présentant une ou plusieurs nouvelles fractures vertébrales. Les fractures vertébrales à expression clinique ont, quant à elles, été réduites de moitié (RR 0.45; IC 95 : 0.27 – 0.72). Dans cette population, l'alendronate a également permis de réduire l'ensemble des fractures (vertébrales et non vertébrales) à expression clinique (RR 0.72; IC 95 : 0.58 –

0.90), les fractures de hanche (RR 0.49; IC 95 : 0.23 – 0.99) et les fractures du poignet (RR 0.52; IC 95 : 0.31 – 0.87). Si ces résultats sont indiscutablement robustes, et confirment l'efficacité anti-fracturaire de l'alendronate dans tous les sites squelettiques, chez des femmes souffrant d'ostéoporose sévère, il faut constater le faible nombre de fractures de hanche observé (22 dans le groupe placebo pour 11 dans le groupe alendronate) et rappeler que si une seule des fractures de hanche observées était survenue chez une patiente traitée par alendronate plutôt que recevant le placebo, la signification statistique de ces résultats aurait disparu (46). Ce segment de l'étude FIT a été réanalysé, a posteriori, pour vérifier la constance de l'effet anti-fracturaire de l'alendronate, en fonction de la présence de facteurs de risque prévalents. La réduction des fractures vertébrales s'est révélée identique avant (RR 0.49; IC 95 : 0.35 – 0.68) ou après (RR 0.62; IC 95 : 0.41 – 0.94) l'âge de 75 ans, en présence d'une DMO inférieure (RR 0.54; IC 95 : 0.40 – 0.72) ou supérieure (RR 0.53; IC 95 : 0.32 – 0.90) à 0.59 gr/cm² et chez la femme présentant une seule (RR 0.58; IC 95 : 0.39 – 0.87) ou un minimum de 2 fractures vertébrales prévalentes (RR 0.52; IC 95 : 0.37 – 0.72) (47). Chez la femme sans fracture vertébrale prévalente, la réduction de l'incidence des fractures vertébrales radiologique a atteint 44 % (RR 0.56; IC 95 : 0.39 – 0.80) dans l'ensemble de la population. Toutefois, les fractures à expression clinique n'ont été significativement réduites que dans la population dont la DMO fémorale était, à l'inclusion, inférieure à -2.5 écart-type sous la moyenne de la population jeune (RR 0.65; IC 95 : 0.50 – 0.82). La réduction de ces fractures symptomatiques n'a atteint le seuil de signification statistique ni dans l'ensemble de la population (RR 0.86; IC 95 : 0.73 – 1.01) ni chez les femmes dont le T-score de DMO était supérieur à -2.5 (RR 1.08; IC 95 : 0.87 – 1.35) (48). Une méta-analyse, regroupant le résultat de 5 études ayant évalué l'efficacité anti-fracturaire de l'alendronate, a abouti à la conclusion que ce médicament réduisait significativement et de manière constante à travers les études, le risque de fracture non vertébrale (RR 0.71; IC 95 : 0.501 – 0.997) (49). Plus récemment, une autre méta-analyse, indépendante, a abouti à des conclusions similaires, tant pour les fractures vertébrales (RR 0.52; IC 95 : 0.43 – 0.65) que pour les fractures non vertébrales (RR 0.51; IC 95 : 0.38 – 0.69) (15). Bien que toutes ces études cliniques n'aient pas mis en évidence d'accroissement significatif des effets indésirables survenus au niveau du tractus gastro-

intestinal, plusieurs publications indépendantes ultérieures ont décrit l'apparition d'épisodes d'irritation oesophagienne, lors de la prise d'alendronate, pouvant aller jusqu'à l'oesophagite ulcérée (50,51). Ces troubles oesophagiens semblent particulièrement fréquents chez les patientes qui ne respectent pas scrupuleusement les modalités de prise du médicament, décrites dans la notice (absorption avec un grand verre d'eau, maintien de la position assise ou debout après la prise du médicament), et destinées à éviter le contact prolongé du bisphosphonate et de la muqueuse oesophagienne (51). Dans le but de minimiser les contraintes inhérentes à la toxicité digestive potentielle de l'alendronate (et celles induites par la nécessité d'éviter toute prise alimentaire concomitante en raison de la faible absorption du produit par la muqueuse digestive), une formulation hebdomadaire (70 mg) a été développée. Un gain de DMO comparable à celui de la forme quotidienne (10 mg) a été obtenu au niveau fémoral et vertébral (52) et des études de préférence ont indiqué que cette formulation semble plus acceptable pour les femmes ostéoporotiques (53). Aucune étude randomisée et contre placebo n'a été conduite pour évaluer l'effet anti-fracturaire de l'alendronate au-delà d'une période de 3 ans. Toutefois plusieurs publications récentes ont décrit des améliorations de DMO lombaires et fémorales proportionnelles à la durée totale du traitement et apparentes jusqu'à la dixième année de prise du bisphosphonate (54,55).

Tout comme pour l'alendronate, l'efficacité anti-fracturaire du risédronate a été évaluée dans plusieurs études, de méthodologie appropriée et de taille suffisante pour en tirer des conclusions épidémiologiquement et statistiquement robustes. Le risédronate, à la dose de 5 mg/jour, a réduit significativement les fractures vertébrales, dès la première année de traitement, chez des femmes présentant une ostéoporose sévère, caractérisée par la présence d'au moins une (RR 0.35; IC 95 : 0.19 – 0.62 après 1 an et RR 0.6, IC 95 : 0.39 – 0.94 après 3 ans) ou au moins 2 fractures vertébrales (RR 0.39; IC 95 : 0.22 – 0.68 après 1 an et RR 0.51 ; IC 95 : 0.36 – 0.73 après 3 ans) (56,57). En regroupant les différentes études ayant testé l'efficacité de ce traitement, une réduction de l'incidence de la première fracture vertébrale a aussi été démontrée chez les patientes présentant une DMO basse (T-score = -3.3) et sans fracture vertébrale prévalente (RR 0.25; IC 95 : 0.10 – 0.63). Cette réduction semble quantitativement comparable chez des femmes d'un âge moyen de 64 ans (RR 0.30; IC 95 : 0.10 – 0.92) ou de 76 ans (RR 0.20; IC 95 :

0.04 – 0.93) (58). Au niveau non-vertébral, une réduction significative a été observée dans l'une (RR 0.6; IC 95 : 0.39 – 0.94) (56) mais pas dans l'autre (RR 0.67; IC 95 : 0.44 – 1.04) (57) des études initialement réalisées pour évaluer l'efficacité anti-fracturaire du risédronate au niveau du rachis. Ce médicament a été le premier testé dans une étude spécifiquement réalisée dans une population âgée, à haut risque de fracture de hanche. Dans une cohorte composée, d'une part, de 5445 femmes âgées de 70 à 79 ans, cumulant une ostéoporose fémorale et des facteurs de risque de chute et, d'autre part, de 3886 femmes âgées de plus de 80 ans, présentant l'un ou l'autre de ces éléments, l'administration de 5 mg/jour de risédronate pendant 3 ans a réduit l'incidence des fractures de hanche de 30 % (RR 0.7; IC 95 : 0.6 – 0.9) et celles de l'ensemble des fractures non-vertébrales de 19 % (RR 0.8; IC 95 : 0.7 – 1.0). Il faut toutefois noter que l'effet sur la fracture de la hanche n'a été relevée que dans une sous population (16 % de l'ensemble des femmes) âgée de 70 à 79 ans et porteuses de fractures vertébrales (RR 0.4; IC 95 : 0.2 – 0.8). Aucun effet significatif n'a été observé chez des femmes de même âge à DMO basse sans fracture vertébrale (RR 0.6; IC 95 : 0.3 – 1.2) ou chez des femmes âgées de plus de 80 ans (RR 0.8; IC 95 : 0.6 – 1.2) (59). En réanalysant, a posteriori, ces études, une réduction du risque de fracture non-vertébrale, dès le sixième mois de traitement, a été suggéré (RR 0.34; IC 95 : 0.11 – 0.98) (60). L'efficacité anti-fracturaire du risédronate a également été confirmée au niveau vertébral (RR 0.64; IC 95 : 0.54 – 0.77) et non vertébral (RR 0.73; IC 95 : 0.61 – 0.87) par une méta-analyse indépendante (15). Les études princeps (56,57) ont été limitées à une durée de 3 ans, mais un suivi thérapeutique de 2 ans a été mis en place sur une faible partie (n=265) des sujets initialement enrôlés (n=1226) dans l'étude vertébrale européenne et a montré une réduction de l'incidence fracturaire vertébrale de 59 % (RR 0.41 ; IC 95 : 0.21 – 0.81), durant la quatrième et la cinquième année de traitement par risédronate (61).

Bien que certaines études endoscopiques de courte durée (14 jours) aient suggéré que le risédronate pourrait être moins irritant pour la muqueuse oesophagienne que l'alendronate (62,63), des travaux similaires, effectués par les mêmes auteurs, ont abouti à des conclusions opposées (64). Il n'y a donc à ce jour, aucune évidence robuste permettant d'affirmer une différence clinique relevante sur le plan gastro-intestinal, entre les 2 bisphosphonates, lors d'un usage prolongé. Une formulation hebdomadaire

de risédronate (35 mg) a également été développée, montrant un effet similaire à celui de la forme quotidienne (5 mg) sur la DMO de la colonne lombaire ou du col fémoral (65). L'utilisation d'un groupe contrôle «historique» constitué par les patientes ayant reçu un placebo au cours des études pivotales (56,57) suggère que la réduction des fractures vertébrales observées après 12 mois d'utilisation des formulations hebdomadaires et quotidiennes pourrait être similaire, avec toutefois toutes les réserves méthodologiques qu'engendre cette approche relevant plus de la construction mathématique que de l'investigation scientifique (66).

Contrairement à ce qui été observé avec les SERM, il apparaît que la mesure régulière de la DMO, au cours d'un traitement par BP peut être considérée comme la méthode de choix pour l'identification des patientes pouvant obtenir un bénéfice optimal de ce traitement. Sous alendronate, les patientes présentant après 12 mois une augmentation de DMO fémorale de 3 % ou plus ont un risque de fracture vertébrale, à 3 ans, réduit de moitié par rapport aux patientes qui, durant la même période, présentaient une perte de DMO ou un gain quantitativement moins important (RR 0.45; IC 95 : 0.27 – 0.72) (36).

L'administration d'alendronate et de risédronate durant 3 ans permet donc de prévenir la survenue de fracture du rachis et de l'extrémité supérieure du col du fémur. Cet effet apparaît dès la première année de traitement. Cette propriété a été démontrée au cours d'essais thérapeutiques de grande échelle et de méthodologie rigoureuse, puis confirmée par des méta-analyses indépendantes. Cet effet a été mis en évidence, pour les deux bisphosphonates, chez les femmes souffrant d'ostéoporose sévère et pour l'alendronate et dans une moindre mesure pour le risédronate (analyse a posteriori des résultats issus de plusieurs études), chez des femmes ostéoporotiques sans fracture. Aucune étude d'incidence fracturaire n'a permis de comparer l'efficacité relative des deux BP. La seule comparaison directe publiée à ce jour a montré que la formulation hebdomadaire d'alendronate induisait, après 12 mois de traitement, une diminution de l'élimination urinaire du N-télopeptide terminal du collagène I et un gain de DMO lombaire et fémoral supérieurs à ceux observés lors de la prise non à jeun quotidienne de risédronate (67). Cette impression de supériorité relative de l'alendronate est en accord avec les résultats de la méta-analyse indépendante comparant les différents traitements de l'ostéoporose qui concluait que «la réduction du risque fracturaire obtenue sous alendronate est de l'ordre de

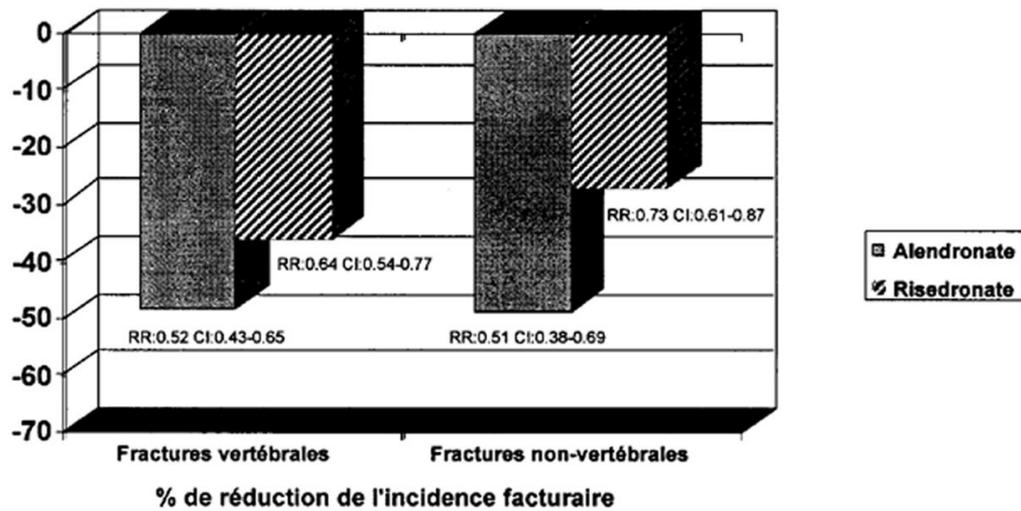


Figure 1 :Efficacité anti-fracturaire relative des bisphosphonates (d'après réf.15)

50 % pour les fractures vertébrales et non vertébrales. Elle est légèrement supérieure à un tiers pour les fractures vertébrales et de l'ordre de un quart pour les fractures non-vertébrales, sous risédronate» (15) (Figure 1).

Un certain nombre d'experts ont toutefois, au cours des dernières années, évoqué la possibilité que les BP, par la freination drastique du remodelage osseux qu'ils engendrent, puissent réduire les processus physiologiques intra-osseux de réparation des micro-dommages survenant au cours de l'évolution naturelle du squelette. Une sidération quasi totale du remodelage osseux, telle qu'elle a été démontrée sous BP, aurait alors, sur la biomécanique du squelette, des conséquences tout aussi délétères que celles engendrées par un hyper-remodelage (Figure 2) (68). Aucun accroissement de l'incidence fracturaire n'a, à ce jour, été observée, chez l'homme, lors des traitements prolongés par alendronate ou risédronate. Néanmoins, l'utilisation de doses élevées de ces deux BP dans un modèle animal de chiennes Beagles, a entraîné l'accumulation de micro-fissures costales (155 % pour le risédronate et 332 % pour l'alendronate par rapport aux contrôles), proportionnelles à l'inhibition du remodelage osseux intra-cortical (69). Cette observation, faite chez le chien, pourrait expliquer l'absence de bénéfice anti-fracturaire observée chez la femme ostéoporotique traitée par le risédronate, lorsque le niveau de remodelage est freiné au-delà d'un certain seuil, semblant correspondre à 55 % - 60 % ou à 35 % - 40 %, selon qu'il est apprécié par

la mesure des C- ou N-télopeptides terminaux du collagène I (70). Des données complémentaires semblent donc nécessaires avant d'envisager la prescription des BP pour des périodes dépassant celles (5 ans) des études prospectives et en double insu qui ont démontré, sans équivoque, une réduction fracturaire par rapport aux femmes recevant un placebo. Cette prudence est encore renforcée si on tient compte de l'effet squelettique rémanent des bisphosphonates et du fait qu'une freination des paramètres biologiques reflétant la résorption osseuse est encore décrite 5 à 7 ans après l'arrêt du traitement (54,55).

LES PEPTIDES DE LA FAMILLE DE L'HORMONE PARATHYROÏDIENNE

Les inhibiteurs de la résorption osseuse ont démontré leur intérêt dans le traitement de l'ostéoporose. Toutefois, ils présentent un certain nombre de limites, dont une absence de restauration complète de la matrice osseuse, une élévation modérée de la densité minérale osseuse et une réduction du risque fracturaire axial ou appendiculaire plafonnant aux alentours de 50 % (71). Un intérêt majeur a donc été porté, au cours des dernières années, à des molécules dont le mode d'action s'orienterait plutôt vers une stimulation préférentielle de la formation osseuse. Les peptides de la famille de l'hormone parathyroïdienne (PTH) ont été expérimentés dans le traitement de l'ostéoporose depuis près de 30 ans (71). Un accroissement continu de la pro-

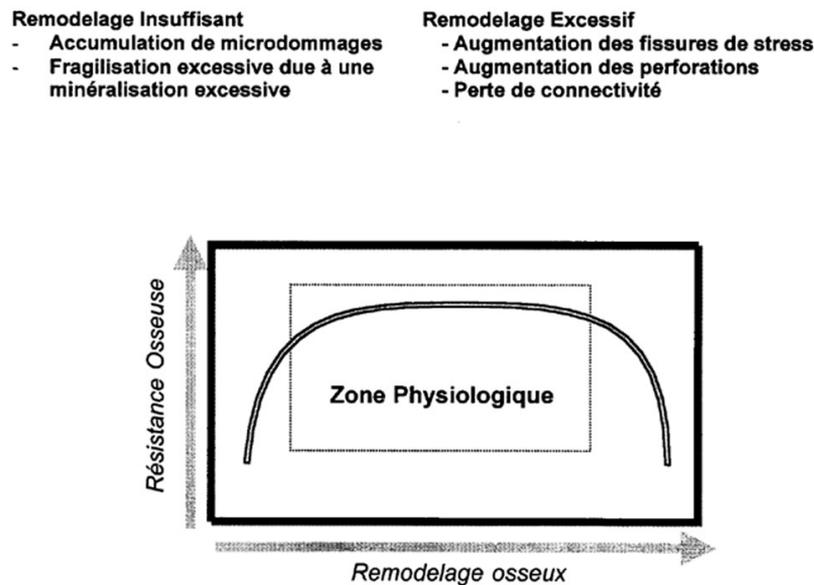


Figure 2 : Relation entre le niveau de remodelage osseux et la résistance osseuse (d'après réf. 68)

duction de PTH, tel qu'on le rencontre dans l'hyperparathyroïdie primitive ou secondaire, peut avoir des conséquences délétères sur le squelette, principalement dans son compartiment cortical. Au contraire, l'administration quotidienne de PTH, par exemple sous la forme d'une injection sous-cutanée quotidienne, induit un accroissement du nombre et de l'activité des ostéoblastes, conduisant à une augmentation de la masse osseuse, accompagnée d'une amélioration de l'architecture, tant au niveau trabéculaire que cortical. On observe également un accroissement de l'épaisseur de l'os cortical.

Dans une cohorte de 1637 femmes, âgées de 70 ans en moyenne, l'administration sous-cutanée quotidienne de 20 µg du fragment 1-34 de PTH (teriparatide), pendant une durée médiane de 21 mois, a permis de réduire l'incidence fracturaire tant vertébrale (RR 0.35 ; IC 95 : 0.22 – 0.55) que périphérique (RR 0.47 ; IC 95 : 0.25 – 0.88). La tolérance à ce traitement a été excellente, seules quelques sensations vertigineuses et crampes des membres inférieurs étant relevées plus fréquemment sous PTH que dans le groupe recevant le placebo (72). Il faut noter que l'effet anti-fracturaire de la PTH, au niveau du squelette axial, ne diffère pas en fonction de l'âge des sujets (< 65 ans, 65-75 ans ou plus de 75 ans), des valeurs prévalentes de DMO vertébrale (T-score < -2.5 ou > -2.5) ou du nombre de fractures vertébrales prévalentes (1 fracture ou 2 fractures et plus) (73). A l'issue de cette étude pivotale, les patientes ont été suivies pour une

période additionnelle de 18 mois, sous PTH, au cours de laquelle elles furent libres de recourir à tout traitement de l'ostéoporose jugé opportun par leur médecin. Bien que la proportion de patientes ayant eu recours à un inhibiteur de la résorption ostéoclastique ait été plus élevée chez les patientes précédemment issues du groupe placebo que chez les patientes ayant reçu 20 µg/jour de PTH, la réduction des fractures vertébrales observées dans ce groupe, au cours de l'étude initiale, s'est confirmée durant la période de 18 mois de follow-up (RR 0.59; IC 95 : 0.42 – 0.85) (74). En comparaison directe, avec l'alendronate, durant 14 mois, chez des femmes ostéoporotiques, une dose élevée (40 µg/jour) de PTH entraîne une augmentation statistiquement plus importante (12.2 % vs 5.6 %) de la DMO lombaire. Cet effet se retrouve également sur la DMO fémorale ou du corps entier mais, par contre, la DMO du tiers distal du radius, zone à prédominance corticale, évolue de manière moins favorable sous PTH que sous alendronate. Dans cette étude de taille restreinte, l'incidence des fractures non-vertébrales était moindre sous PTH (4.1 %) que sous alendronate (13.4 %) (75). Il faut noter que l'administration concomitante de PTH et d'alendronate n'apporte aucun bénéfice par rapport aux effets observés lors de la prise isolée de PTH. Le bisphosphonate semble au contraire prévenir les effets favorables de la PTH sur la masse osseuse trabéculaire et sur le volume cortical (76,77).

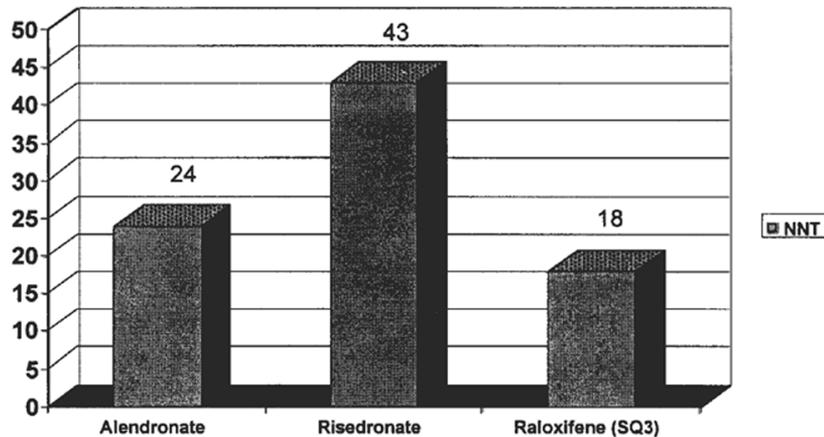


Figure 3 : Nombre nécessaire de patientes à traiter pour prévenir une fracture non vertébrale dans une population à risque élevé (d'après réf.15 et 32)

Le fragment 1-34 de l'hormone parathyroïdienne (tériparatide) est donc la première approche pharmacologique capable d'agir préférentiellement sur le versant de la formation osseuse. Cette molécule, administrable par voie sous-cutanée, peut rapidement réduire l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, chez des femmes présentant une ostéoporose sévère. Cet effet bénéfique perdure jusqu'à 18 mois après l'arrêt du traitement. La tériparatide (Forsteo®) a été enregistrée à la fin de l'année 2003 par l'Agence Européenne du Médicament et sa mise sur le marché belge dépend à l'heure actuelle des négociations habituelles de prix et de remboursement.

LE RANELATE DE STRONTIUM

Le Ranelate de Strontium (SR) est une molécule caractérisée par un mode d'action totalement original. En effet, cette substance est le premier traitement de l'ostéoporose capable, simultanément, de stimuler la formation ostéoblastique (augmentation de la synthèse de collagène et des protéines non-collagéniques ainsi que de la prolifération des ostéoblastes) et de freiner la résorption ostéoclastique (inhibition de la différenciation des préostéoclastes et de l'activité des ostéoclastes matures) (78). Les études pivotales appréciant l'efficacité et la tolérance de SR dans l'ostéoporose postménopausique ont porté sur plus de 9000 patientes, initialement enrôlées dans un plan de normalisation des apports en calcium et de vitamine D, la

«Fracture International Run-In SR Trial» (FIRST). A l'issue de cette phase précoce, deux études ont étudié l'effet de la prise orale de 2 gr/jour de SR, à distance des repas (il existe une réduction de l'absorption de SR en cas de prise alimentaire concomitante) sur respectivement, l'incidence des fractures vertébrales chez 1649 femmes âgées de 70 ans en moyenne (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention : SOTI) et l'incidence des fractures périphériques chez 5091 femmes âgées de 77 ans en moyenne (Treatment of Peripheral Osteoporosis : TROPPOS). Dans SOTI, l'incidence des nouvelles fractures vertébrales a été réduite de 49 % dès la première année de traitement (RR 0.51; IC 95 : 0.36 – 0.74) et la réduction cumulée de ces fractures, au bout de 3 ans était de 41 % (RR 0.59; IC 95 : 0.48 – 0.73). Aucune manifestation indésirable sévère n'a été enregistrée au cours de ce traitement, seule une légère augmentation d'épisodes diarrhéiques étant décrite sous SR (6.1 %) par rapport au placebo (3.6 %) (79). Les résultats préliminaires de TROPPOS, non encore exhaustivement publiés, indiquent, après 3 ans, un effet significatif sur l'ensemble des fractures non-vertébrales (RR 0.84; IC 95 : 0.70 – 0.99) et sur les fractures de hanche, pour les femmes traitées au moins 18 mois (-41 %), comparable à ce qui a été décrit pour les BP.

Le Ranelate de Strontium est donc un nouveau paradigme dans le traitement de l'ostéoporose, grâce à son mécanisme d'action original. Son efficacité anti-fracturaire vertébrale est

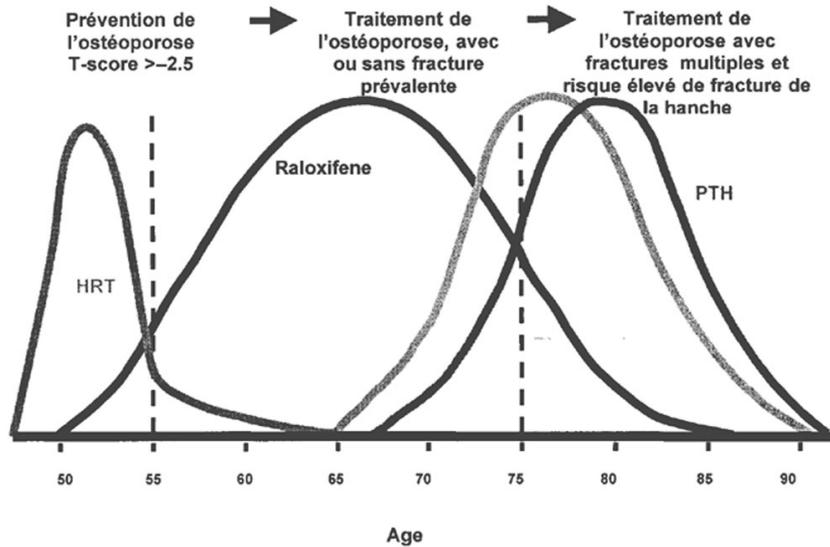


Figure 4 : Schéma de prise en charge de l'ostéoporose et place relative des différents traitements.

comparable à ce qui a été décrit pour les traitements actuellement considérés comme la référence dans l'ostéoporose postménopausique. Les résultats préliminaires d'efficacité sur les fractures périphériques et, plus spécifiquement, la fracture de hanche sont également au moins du même ordre que ce qui a été décrit pour les BP. Son excellente tolérance pourrait être un argument de choix important chez des sujets âgés, souvent polymédicalisés et fragiles sur le plan gastro-intestinal. Le SR (Protelos®) vient de recevoir l'autorisation de mise sur le marché de l'Agence Européenne du Médicament.

CONCLUSION

Au vu des habitudes alimentaires de la population belge, il paraît raisonnable de compléter les femmes au-delà de 50 ans (sauf anamnèse alimentaire révélatrice d'un apport suffisant) par une dose d'environ 500 mg de calcium élément par jour. Dès 65 ans, l'addition de vitamine D (au moins 400 UI/jour) semble justifiée, par la prévalence élevée de carence vitaminique biologique dans cette population. Au cours des dix dernières années, des progrès déterminants ont été réalisés dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. L'avancée la plus significative a été le développement de plusieurs médicaments dont la démonstration de l'efficacité anti-fracturaire repose sur des bases scientifiques et méthodologiques robustes. Les spécificités pharmacologiques de ces substances permettent aujourd'hui de mettre en place des

traitements adaptés aux besoins et aux demandes de chaque type de patientes ménopausées. Au stade précoce d'une ménopause symptomatique, l'hormonothérapie substitutive reste l'approche de choix pour la prise en charge des manifestations climatiques, tout en garantissant, pour autant que des doses suffisantes soient administrées, une prévention de la perte osseuse caractéristique de cette période. Le raloxifène est une option séduisante pour les femmes présentant une ostéoporose caractérisée par une masse osseuse diminuée ou par la présence d'un épisode fracturaire vertébral. Cette molécule se caractérise par une efficacité incontestable au niveau rachidien, par un effet anti-fracturaire périphérique établi chez les patientes à risque élevé de présenter ce type de complication, par un profil de tolérance favorable (à condition d'éviter sa prescription chez des patientes présentant des symptômes climatiques ou un risque accru de thrombose veineuse) et par la présence de bénéfices extra-squelettiques, par exemple au niveau du sein ou du système cardiovasculaire. L'alendronate et le risédronate préviennent la survenue des fractures axiales ou périphériques. Leur efficacité au niveau vertébral est comparable à celle du raloxifène. Au niveau non-vertébral, les résultats de l'étude FIT (alendronate) semblent équivalents à ceux obtenus dans le sous-groupe à risque élevé de l'étude MORE (raloxifène) et sont légèrement supérieurs à ceux du risédronate (Figure 3). La mise à disposition d'une formulation hebdomadaire de BP a amélioré l'observance et l'adhérence

des patientes à ce type de traitement, sans en faire toutefois disparaître toutes les contraintes et l'inconfort, inhérents à son caractère potentiellement toxique au niveau digestif supérieur. Les BP sont une option de choix pour des patientes présentant une ostéoporose plus évoluée, avec un risque élevé de fracture de la hanche. La tériparatide (PTH) se profile comme une option pharmacologique originale, destinée préférentiellement, sinon exclusivement, du fait de son mode d'administration parentéral et de son coût élevé, aux patientes souffrant d'ostéoporose sévère (masse osseuse basse et fracture(s) prévalente(s)). Le Ranelate de Strontium pourrait, au vu de l'ubiquité de son effet anti-fracturaire et de son excellente tolérance générale, jouer un rôle de premier plan dans la prise en charge de l'ostéoporose (Figure 4). Quelle que soit la molécule considérée, il semble prudent de limiter le traitement à une durée identique à celle décrite dans les études pivotales, évaluant contre placebo l'efficacité anti-fracturaire de ces médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

- Johnell O, Kanis JA, Oden A et al.—Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, 2004, **15**, 38-42.
- Salkeld G, Cameron ID, Cumming RG, et al.— Quality of life related to fear of falling and hip fracture in older women: A time trade off study. *Bmj*, 2002, **320**, 241-6.
- 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, **18**, 507-14.
- Gillet P, Reginster JY.— Increased number of hip fractures. *Lancet*, 1999, **353**, 2180-1.
- Kanis J, Oden A, Johnell O, et al.— Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int*, 2004, **15**, 108-12.
- Brazier JE, Green C, Kanis JA.— A systematic review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. *Osteoporos Int*, 2002, **13**, 768-76.
- Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, et al.— Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. *Osteoporos Int*, 2004, **15**, 113-9.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al.— Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*, 2004, **15**, 175-9.
- Kanis JA.— Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*, 2002, **359**, 1929-36.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al.— Ten-year probabilities of osteoporotic fractures according to bmd and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*, 2001, **12**, 989-95.
- Devogelaer J.— How do you know who needs prevention or treatment? *Baillières Clin Rheum*, 1997, **11**, 539-63.
- Report of a who study group.— Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Technical Report Ser*, 1994, **843**, 1-129.
- Kanis JA, Devogelaer JP, Gennari C.— Practical guide for the use of bone mineral measurements in the assessment of treatment of osteoporosis: A position paper of the european foundation for osteoporosis and bone disease. *Osteoporos Int*, 1996, **6**, 256-61.
- Boonen S, Kaufman JM, Reginster JY, et al.— Patient assessment using standardized bone mineral density values and a national reference database: implementing uniform thresholds for the reimbursement of osteoporosis treatment in Belgium. *Osteoporos Int*, 2003, **14**, 110-5.
- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al.— Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 2002, **23**, 570-8.
- Million Women Study Collaborators.— Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet*, 2003, **362**, 419-27.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al.— Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. the women's health initiatives randomized trial. *Jama*, 2003, **290**, 1729-38.
- Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, et al.— Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med*, 2003, **115**, 209-16.
- Yood RA, Emani S, Reed JI, et al.— Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2003, **14**, 965-8.
- Reginster JY, Deroisy R, Sarlet N, et al.— Relation between calcium intake during different periods of life and bone mineral content at the menopause. *Osteoporosis 1990*. C. Christiansen And K. Overgaard Eds. *Osteoporosis Aps Publ.*, Copenhagen 1990, Pp 400-401.
- Reginster JY, Deroisy R, Pirenne H, et al.— High prevalence of low femoral bone mineral density in elderly women living in nursing homes or community-dwelling: A plausible role of increased parathyroid hormone secretion. *Osteoporos Int*, 1999, **9**, 121-8.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, et al.— Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*, 1997, 670-6.
- Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, et al.— Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Bmj*, 1994, **308**, 1081-2.
- Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al.— Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, 1996, **124**, 400-6.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT.— Effect of four monthly oral vitamin D3 (Cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *Bmj*, 2003, **326**, 469-74.
- Deroisy R, Zartarian M, Meurmans L, et al.— Acute changes in serum calcium and parathyroid hormone circulating levels induced by the oral intake of five currently available calcium salts in healthy male volunteers. *Clin Rheumatol*, 1997, **16**, 249-53.
- Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, et al.— The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis : A consensus report. *Osteoporos Int*, 2004. Accept in print.

28. Riggs BL, Hartmann LC.— Selective estrogen-receptor modulators – Mechanisms of action, Application to clinical practice. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 618-29.
29. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, et al.— Treatment of established postmenopausal osteoporosis with Raloxifene: A randomized trial. *J Bone Miner Res*, 1998, **13**, 1747-54.
30. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al.— Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with Raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *Jama*, 1999, **282**, 637-45.
31. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, et al.— Early effects of Raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*, 2002, **162**, 1140-3.
32. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al.— Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures : Results from the more trial. *Bone*, 2003, **33**, 522-32.
33. Siris E, Adachi JD, Lu Y, et al.— Effects of Raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis : Results from the more study. *Osteoporos Int*; 2002, **13**, 907-13.
34. Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al.— Effect of Raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: A reanalysis of the multiple outcomes of Raloxifene evaluation trial. *Bone*, 2003, **33**, 293-300.
35. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al.— Efficacy of Raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: Four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 3609-17.
36. Hochberg MC, Ross PD, Black D, et al.— Larger increases in bone mineral density during Alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Arthritis Rheum*, 1999, **42**, 1246-54.
37. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al.— Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with Raloxifene therapy. *J Bone Min Res*, 2002, **17**, 1-10.
38. Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, et al.— Reduction in pinp, a marker of bone metabolism, with Raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone*, 2004, **34**, 344-51.
39. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, et al.— Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of Raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2001, **12**, 922-30.
40. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al.— The effect of Raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *Jama*, 1999, **281**, 2189-97.
41. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al.— Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four-year results from the «MORE» (Multiple Outcomes Of Raloxifene Evaluation) Randomized trial. *Jama*, 2002, **287**, 847-57.
42. Reginster JY.— Les Bisphosphonates. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 120-2.
43. Devogelaer JP.— Clinical use of Bisphosphonates. *Curr Opin Rheumatol*, 1996, **8**, 384-91.
44. Reginster JY, Devogelaer JP, Kaufman JM, et al.— L'ostéoporose d'involution chez la femme. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 335-40.
45. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al.— Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 1437-43.
46. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al.— Randomised trial of effect of Alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 1996, **348**, 1535-41.
47. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, et al.— Treatment with Alendronate prevents fractures in women at highest risk. *Arch Intern Med*, 1997, **157**, 2617-24.
48. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al.— Effect of Alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *Jama*, 1998, **280**, 2077-82.
49. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al.— Prevention of nonvertebral fractures by Alendronate. A meta-analysis. *Jama*, 1997, **277**, 1159-64.
50. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al.— Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 1016-21.
51. Ettinger B, Pressman A, Schein J, et al.— Connolly. Alendronate use among 812 women: Prevalence of gastrointestinal complaints, non-compliance with patient instructions, and discontinuation. *J Managed Care Pharmacy*, 1998, **4**, 488-91.
52. Greenspan SL, Bone Iii G, Schnitzer TJ, et al.— Two-year results of once-weekly administration of Alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. The Alendronate once-weekly study group. *J Bone Min Res*, 2002, **17**, 1988-96.
53. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, et al.— Patient preference for once-weekly Alendronate 70 mg versus once-daily Alendronate 10 mg: A multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Therapeut*, 2002, **24**, 1871-86.
54. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al.— Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone*, 2003, **33**, 301-7.
55. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al.— Ten years' experience with Alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 1189-99.
56. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al.— Effects of Risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *Jama*, 1999, **282**, 1344-52.
57. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al.— Randomized trial of the effects of Risedronate on vertebral Fractures In Women With Established Postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2000, **11**, 83-91.
58. Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, et al.— Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int*, 2002, **13**, 501-5.
59. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al.— Effect of Risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 333-40.
60. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, et al.— Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral frac-

- tures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 2004, **74**, 129-35.
61. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al.— Long-term efficacy of Risedronate: A 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone*, 2003, **32**, 120-6.
 62. Thomson ABR, Marshall JK, Hunt RH, et al.— 14 day endoscopy study comparing Risedronate and Alendronate in postmenopausal women stratified by helicobacter pylori status. *J Rheum*, 2002, **29**, 1965-74.
 63. Lanza FL, Hunt RH, Thomson ABR, et al.— Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of Risedronate and Alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology*, 2000, **119**, 631-8.
 64. Lanza F, Schwartz H, Sahba B, et al.— An endoscopic comparison of the effects of Alendronate and Risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol*, 2000, **95**, 3112-7.
 65. Brown JP, Kendler DL, Mcclung MR, et al.— The efficacy and tolerability of Risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 2002, **71**, 103-11.
 66. Watts NB, Lindsay R, Kasibhatl ZI, et al.— Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week Risedronate. *Osteoporos Int*, 2003, **14**, 437-41.
 67. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, J et al.— Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly Alendronate and daily Risedronate: A randomised, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*, 2003, **19**, 383-94.
 68. Weinstein RS.— True strength. *J Bone Min Res*, 2000, **15**, 621-5.
 69. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, et al.— Suppressed bone turnover by Bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Min Res*, 2000, **15**, 613-20.
 70. Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al.— Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with Risedronate. *J Bone Min Res*, 2003, **18**, 1051-6.
 71. Reginster JY, Taquet AN, Fraikin G, et al.— Parathyroid hormone in the treatment of involutional osteoporosis : Back to the future. *Osteoporos Int*, 1997, **7**, S163-7.
 72. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al.— Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1434-41.
 73. Marcus R, Wang O, Satterwhite J et al.— The skeletal response to Teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Min Res*, 2003, **18**, 18-23.
 74. Lindsay R, Scheels WH, Neer R et al.— Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone (1-34)) in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Int Med*, 2004, Accepted In Print.
 75. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, et al.— A randomized double-blind trial to compare the efficacy of Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone (1-34)) with Alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 4528-35.
 76. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al.— The effects of parathyroid hormone and Alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1207-15.
 77. Kholsa S.— Parathyroid hormone plus Alendronate A combination that does not add up. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 1277-9.
 78. Reginster JY.— Strontium Ranelate in osteoporosis. *Current Pharmaceutical Design*, 2002, **8**, 1907-16.
 79. 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**, 459-668.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. J.Y. Reginster, Unité d'Exploration du Métabolisme Osseux, CHU Centre Ville, 45, Quai Godefroid Kurth, 4020 Liège
jyreginster@ulg.ac.be