

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique : actualités et perspectives

Update on treatment of postmenopausal osteoporosis

J.-J. Body

Service de Médecine, C.H.U. Brugmann

RESUME

Les sites les plus fréquents de fractures ostéoporotiques sont la colonne, la hanche, l'avant-bras et l'humérus proximal. Les médicaments diminuant la résorption osseuse ont une place prépondérante dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Une méta-analyse récente indique que la vitamine D ne réduit le risque de fracture de hanche que si des suppléments calciques sont aussi administrés. L'effet d'un traitement hormonal substitutif sur le risque de fractures non vertébrales est moins démontré que celui sur les fractures vertébrales. Le raloxifène (SERM) diminue le risque de tassements vertébraux et celui de cancer du sein, mais il n'exerce pas d'effet protecteur au niveau de la hanche. Les bisphosphonates sont les médications les plus utilisées pour traiter l'ostéoporose post-ménopausique. Le niveau d'évidence concernant l'efficacité anti-fracturaire vertébrale des bisphosphonates utilisés actuellement (alendronate, ibandronate, risedronate, zoledronate) est maximal. Les résultats des études cliniques contrôlées montrent une réduction du risque de fractures vertébrales de 40-50 % et de 20-40 % pour les fractures non vertébrales, incluant les fractures de hanche. Toutefois, l'effet sur les fractures de hanche a été moins étudié et est plus controversé. La compliance à long terme à un traitement par bisphosphonates est améliorée par les schémas intermittents. Les développements les plus récents concernent l'administration par la voie intraveineuse de l'ibandronate et surtout du zoledronate. La diminution du risque de tassements vertébraux et de fractures de hanche a été démontrée dans l'étude princeps du zoledronate et une augmentation de la survie a été montrée dans l'étude incluant des patients ayant récemment présenté une fracture de hanche. Alors que l'hyperparathyroïdie est une

ABSTRACT

The most frequent sites of osteoporotic fractures are the vertebrae, the hip, the forearm and the proximal humerus. Drugs that inhibit bone resorption constitute the mainstay for the treatment of postmenopausal osteoporosis. A recent meta-analysis indicates that vitamin D can reduce the risk of hip fractures only if calcium supplements are also administered. The effect of hormone replacement therapy on the risk of non vertebral fractures is less clear than on vertebral fractures. Raloxifene (a SERM) reduces the rate of vertebral fractures and of breast cancer, but it does not protect against hip fracture. Bisphosphonates are the most commonly used compounds to treat postmenopausal osteoporosis. The level of evidence for currently used bisphosphonates (alendronate, ibandronate, risedronate, zoledronate) to reduce vertebral fracture rate is maximal. Results of controlled clinical trials indicate a reduction in the risk of vertebral fractures of 40-50 % and of 20-40 % for non vertebral fractures, including hip fractures. However, their relative efficacy on hip fractures has been less well studied and remains more controversial. Long term compliance of bisphosphonate therapy is improved by intermittent schemes. The most recent developments concern the intravenous administration of ibandronate and even more of zoledronate (yearly infusions). The reduction in the rate of vertebral and hip fractures has been demonstrated in the main zoledronate trial and a prolongation of survival has been shown in the study including patients with a recent hip fracture. Whereas hyperparathyroidism is a cause of bone loss, the intermittent administration of parathyroid hormone or of its 1-34 fragment (teriparatide) exerts anabolic effects on the skeleton. The treatment is demanding and costly (daily sc injections during 18 months), requires

cause de perte osseuse, l'administration intermittente de parathormone ou de son fragment 1-34 (tériparatide) exerce des effets anabolisants sur le squelette. Il s'agit certes d'un traitement contraignant (injections sous-cutanées quotidiennes pendant 18 mois) requérant une certaine surveillance (calcémie et calciurie) mais les résultats, en tout cas au niveau vertébral, sont très favorables. Le ranelate de strontium est un stimulant moins puissant de la formation osseuse mais il réduit aussi la résorption osseuse. Son administration quotidienne pendant 3 ans diminue le risque de tassements vertébraux et, dans une moindre mesure, de fractures non vertébrales. Enfin, le denosumab est un anticorps se liant avec une affinité élevée au RANK Ligand et qui bloque spécifiquement la formation et l'activité des ostéoclastes. L'efficacité anti-fracturaire de ce médicament prometteur sera bientôt connue.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 301-9

some monitoring (serum and urinary calcium) but the results, at least for vertebral fractures, are quite favorable. Strontium ranelate is a less powerful stimulator of bone formation but it also reduces bone resorption. Its daily administration for 3 years reduces the risk of vertebral fractures and, to a lesser extent, of non vertebral fractures. Lastly, denosumab is a high affinity antibody against RANK Ligand that specifically blocks the formation and the activity of osteoclasts. The efficacy of this promising compound will soon be known.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 301-9

Key words : osteoporosis, fracture, bisphosphonate, evidence-based medicine

L'ostéoporose est définie comme une maladie systémique osseuse caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux, les deux facteurs étant responsables d'un risque accru de fractures. Le diagnostic d'ostéoporose est aujourd'hui basé sur la détermination quantitative de la densité minérale osseuse, qui est un déterminant majeur de la résistance osseuse à un traumatisme. Toutefois, la survenue d'un événement fracturaire dépend aussi d'autres facteurs de risque que la masse osseuse (voir article J.-J. Body, M. Moreau, M. Paesmans dans ce numéro). Les sites les plus fréquents des fractures ostéoporotiques sont la colonne, la hanche, l'avant-bras et l'humérus proximal. La probabilité pour une femme atteignant la ménopause de présenter une de ces fractures durant le reste de sa vie excède la probabilité de présenter un cancer du sein (46 % *versus* 12 %)¹. La fracture de hanche est la conséquence la plus dramatique de l'ostéoporose ; son incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge, particulièrement à partir de 75 ans (figure 1). Les conséquences en sont majeures avec notamment un excès de mortalité de 10-20 % durant la première année suivant la fracture². Seul un tiers des fractures vertébrales identifiées à un examen radiographique ont été préalablement prises en charge sur le plan médical. Les conséquences des tassements vertébraux sont essentiellement la douleur, devenant souvent chronique en cas de tassements multiples, et une cyphose thoracique s'aggravant progressivement. L'incidence des tassements vertébraux augmente également avec l'âge mais bien plus tôt que celle des fractures de hanche (figure 1). La survenue de fractures du poignet suit une évolution différente avec l'âge de celle des deux autres fractures typiquement ostéoporotiques (figure 1).

Une nouvelle approche quantifiant l'impact d'une

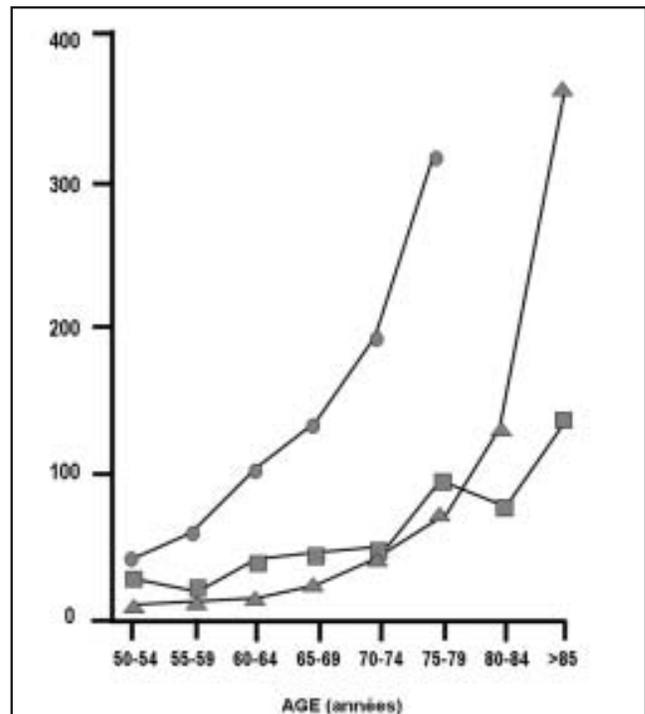


Figure 1 : Incidence des fractures ostéoporotiques en fonction de l'âge chez la femme. Adapté de Van Staa TP *et al.*³⁷.

● Vertèbres (RX)
▲ Hanche
■ Poignet

maladie est d'intégrer ses conséquences mortelles aux handicaps qu'auront les survivants. Cette approche, basée sur " *disability and life years lost (DALYs)* ", permet de comparer les différentes maladies chroniques entre elles. Cette approche suggère ainsi que l'impact de l'ostéoporose est notamment plus important que celui de n'importe quel cancer, excepté le cancer pulmonaire ; il est également plus important

que l'impact de l'arthrite rhumatoïde, de l'asthme, de l'hypertension, etc.³.

Comme la plupart des fractures surviennent suite à une chute, la réduction du risque de chutes est essentielle dans la prise en charge d'une patiente ostéoporotique. Il n'y a toutefois pas encore d'étude de type EBM démontrant que des stratégies diminuant l'incidence des chutes réduisent aussi la survenue de fractures. L'utilisation de moyens physiques pour protéger la hanche (" *hip protectors* ") afin de réduire l'impact d'une chute a démontré son efficacité chez des patients à haut risque, mais la compliance reste le plus souvent mauvaise⁴.

Plusieurs médicaments sont actuellement disponibles pour réduire le risque de fracture chez des patientes présentant une ostéoporose post-ménopausique. Le niveau d'évidence de leur efficacité anti-fracturaire est résumé dans le tableau.

Tableau : Niveau d'évidence de l'efficacité anti-fracturaire des médicaments anti-ostéoporotiques :
A : essais randomisés contrôlés de grande taille ; B : essais randomisés contrôlés de taille réduite ; C : résultats inconsistants d'essais contrôlés randomisés ; D : études de type observationnel.
 Adapté de IBMS BoneKey 2008 (Mise à jour du rapport de la " WHO Osteoporosis Task Force 2003 ").

	VERTEBRES	NON VERTEBRALES	HANCHE
Alendronate	A	A	A
Calcitonine	C	C	D
Calcitriol	C	C	-
Calcium + vitamine D	-	C	C
Ibandronate	A	-	-
Œstrogènes	A	A	A
Raloxifène	A	-	-
Risedronate	A	A	A
Strontium ranelate	A	A	-
Teriparatide	A	A	-
Zoledronate	A	A	A

De par leur mode d'action, les médicaments peuvent être divisés en deux grands groupes selon qu'ils agissent essentiellement sur la résorption osseuse ou sur la formation osseuse. Les traitements " anti-résorbeurs " comprennent le calcium / vitamine D, l'hormonothérapie, les modulateurs sélectifs du récepteur d'œstrogènes (SERMs), la calcitonine et, surtout, les bisphosphonates.

MEDICAMENTS DIMINUANT LA RESORPTION OSSEUSE

En freinant ou supprimant l'activité des ostéoclastes, les agents " anti-résorbeurs " ralentissent le cycle de remodelage, augmentent la minéralisation de la matrice osseuse et stabilisent la micro-architecture trabéculaire.

Les suppléments de calcium et de vitamine D

Une méta-analyse de 15 essais thérapeutiques ayant évalué l'efficacité du calcium chez des femmes ménopausées ostéopéniques ou ostéoporotiques a montré une augmentation de près de 2 % de la masse

osseuse lombaire après 2 ans, mais pas de réduction significative du risque de fracture vertébrale ou non vertébrale⁵. Quant à la vitamine D, une méta-analyse récente a conclu que son administration permettait de réduire le taux de fractures de hanche de 26 % et celui des fractures non vertébrales de 23 %, de façon dose-dépendante chez les individus ayant un déficit en vitamine D⁶. Si la vitamine D est essentielle pour l'absorption digestive du calcium et le maintien d'une structure osseuse de qualité, elle est également essentielle pour augmenter la force musculaire et réduire le risque de chutes⁷. Cette méta-analyse a permis de conclure que 700-800 UI/j de vitamine D réduisait de 25 % le risque de fracture de hanche chez les sujets âgés.

Le bénéfice additionnel de l'ajout de calcium a été récemment réévalué dans une autre méta-analyse : la conclusion en est que la vitamine D ne semble réduire le risque de fracture de hanche que si des suppléments calciques sont administrés. La combinaison de 6 essais cliniques randomisés (plus de 45.000 patientes) a permis de conclure que le risque relatif de fracture de hanche était abaissé à 0,82 (IC 95 % : 0,71-0,94) sans qu'il y ait d'hétérogénéité significative entre les essais⁸. Ainsi que l'a suggéré l'étude du WHI (" *Women Health Initiative* ") comportant plus de 36.000 femmes ménopausées, la combinaison de calcium et vitamine D permet une réduction significative du risque de fractures de hanche chez les sujets compliants à la médication.

La plupart des études cliniques des médicaments anti-ostéoporotiques ont comporté l'administration de calcium et de vitamine D dans les 2 groupes (traitement actif *versus* placebo). Il reste incertain si ces suppléments sont réellement nécessaires pour obtenir l'efficacité anti-fracturaire maximale d'une médication anti-ostéoporotique ou bien si leur administration augmente l'activité des médicaments testées.

Traitement hormonal substitutif (THS)

Il est admis que le THS diminue le risque de tassements vertébraux. Les résultats de l'étude WHI suggèrent que le THS réduit aussi le risque de fractures de hanche de 33 % chez les femmes recevant une thérapeutique à base d'œstrogènes conjugués⁹. Toutefois, les risques associés à une œstrogénothérapie au long cours, particulièrement le risque de cancer mammaire, conjugués à la disponibilité d'autres médicaments pour traiter l'ostéoporose, ont considérablement diminué l'enthousiasme pour considérer que le THS fait effectivement partie de l'arsenal thérapeutique de l'ostéoporose post-ménopausique. De plus, en considérant d'autres études que celle menée par le WHI, une méta-analyse récente a conclu que la réduction du risque de fracture de hanche n'était en fait pas statistiquement significative¹⁰. L'effet de l'œstrogénothérapie sur les fractures non vertébrales est donc moins clair que celui sur les fractures vertébrales. Un THS ne devrait pas être prescrit comme

traitement anti-ostéoporotique chez des femmes qui ne souffrent pas de symptômes liés à la ménopause, mais, chez des patientes symptomatiques, une masse osseuse basse constitue un argument supplémentaire pour entamer ou poursuivre un tel traitement.

Les modulateurs sélectifs du récepteur aux œstrogènes (SERMs)

Ces molécules n'ont pas la structure stéroïdienne des œstrogènes, mais leur structure tertiaire leur permet de se lier aux récepteurs œstrogéniques et d'exercer des effets sélectifs de type agoniste ou antagoniste selon le tissu sensible aux œstrogènes. La substance la plus étudiée dans ce groupe a été le raloxifène. Il s'agit d'un inhibiteur de la résorption osseuse moins puissant que les bisphosphonates, mais dont l'efficacité anti-fracturaire au niveau vertébral a été clairement démontrée dans l'étude MORE avec une réduction de près de 50 % du risque de fractures vertébrales chez des sujets n'ayant pas de tassement au départ et de 34 % chez les femmes présentant une ostéoporose plus sévère avec une ou plusieurs fractures vertébrales prévalentes¹¹. La diminution du risque de cancer du sein de plus de 50 % est un autre avantage évident. Toutefois, mise à part l'analyse *posthoc* d'un sous-groupe de patientes présentant des tassements vertébraux sévères, une efficacité anti-fracturaire au niveau périphérique n'a pas été mise en évidence (tableau 1) suggérant la nécessité d'un effet " anti-résorbeur " plus puissant pour obtenir une réduction du risque fracturaire à des sites d'os cortical tels que la hanche. D'autres modulateurs sélectifs du récepteur d'œstrogènes, tels que le bazédoxifène, sont en cours d'étude.

Les bisphosphonates

Le niveau d'évidence concernant l'efficacité anti-fracturaire vertébrale des bisphosphonates utilisés actuellement (alendronate, ibandronate, risédronate, zoledronate) est maximal, ayant été bien démontré dans de grands essais randomisés contre placebo (tableau 1). L'efficacité des différentes médications sur le risque de fractures vertébrales est résumée dans la figure 2, tandis que la diminution du risque de fractures non vertébrales a généralement été moins bien démontrée et reste davantage controversée. Cette efficacité est résumée dans la figure 3.

Les bisphosphonates constituent l'avancée la plus importante dans le traitement de l'ostéoporose ces 10-20 dernières années. Les résultats des études cliniques contrôlées montrent une réduction du risque de fractures vertébrales de 40-50 % et de 20-40 % pour les fractures non vertébrales, incluant les fractures de hanche. L'administration d'alendronate ou de risédronate de façon quotidienne permet une réduction du risque de fractures vertébrales isolées ou multiples, asymptomatiques (morphométriques) ou symptomatiques, chez des patientes présentant une ostéoporose à la densitométrie (T-score < - 2,5) ainsi que chez les patientes présentant une ostéoporose

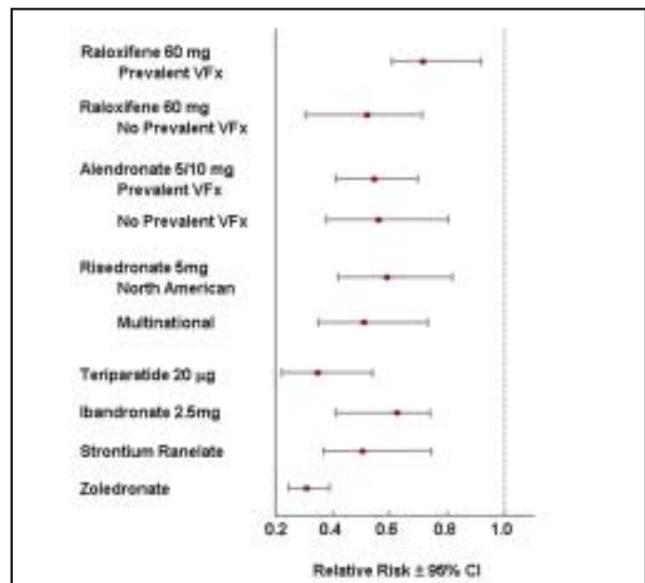


Figure 2 : Efficacité des différentes médications anti-ostéoporotiques sur le risque de fractures vertébrales. Adapté de IBMS BoneKey 2008 (modifié de Marcus R *et al.*³⁸).

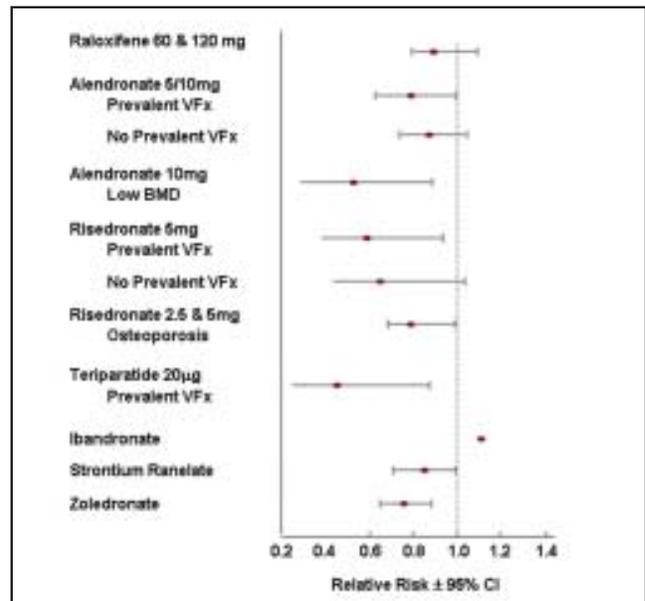


Figure 3 : Efficacité des différentes médications anti-ostéoporotiques sur le risque de fractures non vertébrales. Adapté de IBMS BoneKey 2008 (modifié de Marcus R *et al.*³⁸).

fracturaire (tassements vertébraux au début de l'étude). L'ibandronate réduit le risque de tassement vertébral de manière similaire.

La réduction du risque de fractures non vertébrales a démontré des résultats plus variables. Un effet substantiel a été obtenu dans la plupart des études avec l'alendronate et le risédronate¹²⁻¹⁴ mais pas dans d'autres études¹⁵⁻¹⁷. L'incidence des fractures non vertébrales n'a pas été réduite par l'ibandronate dans l'étude *princeps* mentionnée plus haut, mais une efficacité fut démontrée dans une analyse *posthoc* chez les patientes présentant un T-score basal < - 3. La

population globale incluse dans l'étude ibandronate ne présentait en fait pas une ostéoporose suffisamment sévère pour pouvoir démontrer cette efficacité anti-fracturaire au niveau non vertébral, raison pour laquelle il était intéressant d'étudier un sous-groupe défini *a posteriori*. A propos de ces trois bisphosphonates, il n'y a eu qu'un seul essai dont le but primaire consistait en une réduction des fractures de hanche et une réduction globale de 30 % a été démontrée chez les femmes traitées par risedronate¹⁴. Toutefois, dans le groupe de femmes âgées de plus de 80 ans et sélectionnées essentiellement sur la base de facteurs imprécis de risque de chutes, et non sur la base d'une masse osseuse basse, la réduction du risque de fracture n'était pas statistiquement significative.

Particulièrement à cause des contraintes liées à une prise quotidienne de bisphosphonates par voie orale, la compliance à la thérapeutique est généralement mauvaise, raison pour laquelle des formulations ont été développées permettant une prise hebdomadaire ou, plus récemment, mensuelle. Le gain de masse osseuse et la suppression du remodelage osseux obtenu par l'alendronate ou le risedronate en hebdomadaire ont été démontrés comme équivalents à ce qui est obtenu grâce à l'administration quotidienne du médicament¹⁸⁻¹⁹ mais il n'y a pas eu d'étude anti-fracturaire spécifique réalisée avec ces formulations plus pratiques. L'efficacité anti-fracturaire d'un bisphosphonate oral administré de façon intermittente n'a en fait été démontrée que pour l'ibandronate où la réduction du risque de fracture vertébrale était similaire dans le groupe recevant 2,5 mg de façon quotidienne ou selon un schéma cyclique consistant en 12 administrations tous les 3 mois²⁰.

Plusieurs études comparatives entre ces bisphosphonates ou d'autres médicaments diminuant la résorption osseuse ont été réalisées en utilisant comme critère d'efficacité le gain de densité minérale osseuse ou la réduction des marqueurs du remodelage, mais il n'est pas permis de tirer des conclusions valables sur l'efficacité relative de ces différents agents sans disposer d'essais utilisant l'incidence fracturaire comme but primaire de l'étude. Il est hautement improbable que de tels essais comparatifs soient réalisés un jour étant donné l'échantillonnage considérable qui serait nécessaire pour démontrer une différence significative entre ces agents.

La compliance à long terme ("*persistance*") à un traitement par bisphosphonate, même administré de façon hebdomadaire, reste insatisfaisante. Une étude basée sur des plans de santé suggère que la persistance à 1 an pour un traitement par bisphosphonate administré de façon quotidienne n'est que de 31 % et de 44 % pour les patientes prenant un bisphosphonate de manière hebdomadaire²¹. Ces chiffres sont exagérément pessimistes en bonne pratique clinique. Plusieurs études suggèrent qu'une communication adéquate entre le soignant et le patient améliore la compliance. De plus, le fait de recevoir un "*feed-back*" pour confirmer l'efficacité du traitement et

des systèmes de rappels individualisés améliorent aussi la compliance au traitement²². La compliance est importante car, de façon non surprenante, l'efficacité anti-fracturaire y est liée. L'administration d'un bisphosphonate selon un schéma mensuel paraît encore améliorer la compliance par rapport à l'administration hebdomadaire. L'utilisation de la voie intraveineuse, même si elle a ses contraintes et ses coûts, restera toujours la façon la plus évidente pour obtenir une compliance supérieure. La voie intraveineuse est particulièrement intéressante pour les patients qui ne peuvent tolérer une administration orale, qui ne peuvent respecter les recommandations pour une prise orale adéquate, notamment à cause de problèmes cognitifs, pour les patients âgés prenant de multiples médicaments orales ainsi que pour les patients qui ont des anomalies œsophagiennes retardant la vidange œsophagienne. La bonne tolérance et l'efficacité de l'administration d'ibandronate en intraveineux à la dose de 3 mg (injection intraveineuse directe) ont été démontrées dans l'étude DIVA où la dose de 3 mg a été comparée à la dose de 2 mg tous les 2 mois en intraveineux ou au traitement " de référence " ayant démontré une efficacité anti-fracturaire, en l'occurrence 2,5 mg en administration quotidienne par voie orale²³⁻²⁴. Cette étude randomisée, conduite en double aveugle, a recruté près de 1.400 femmes traitées pendant 2 ans. L'efficacité n'était pas jugée sur la réduction du risque fracturaire mais sur le gain de masse osseuse. Les schémas intraveineux ont permis un gain supérieur à celui obtenu par l'ibandronate oral, que ce soit au niveau de la colonne lombaire ou au niveau du fémur proximal, tandis que la réduction du remodelage osseux estimé par les marqueurs de résorption osseuse était similaire.

Plus récemment, le zoledronate (ou acide zoledronique) a démontré son efficacité dans le traitement de l'ostéoporose sous la forme d'une perfusion annuelle (15 minutes) pendant 3 ans. Ce schéma a permis une réduction des fractures vertébrales morphométriques (RX), des fractures non vertébrales et des fractures de hanche, de respectivement 70 %, 25 % et 41 %²⁵. L'étude comportait 2 groupes de patientes, un groupe ne recevant aucun autre traitement anti-ostéoporotique et un groupe pouvant recevoir une hormonothérapie ou un modulateur sélectif du récepteur aux œstrogènes. L'évaluation de l'efficacité anti-fracturaire au niveau vertébral n'a été faite que dans le premier groupe tandis que l'efficacité pour les fractures non vertébrales fut évaluée chez l'ensemble des patientes. La diminution du risque de fractures de hanche à 3 ans était de 41 % (intervalle de confiance 95 % : 17-58 %). Concernant les fractures vertébrales, l'efficacité était visible dès la première année, tout comme pour les autres bisphosphonates étudiés précédemment. L'efficacité anti-fracturaire du zoledronate en perfusion annuelle a également été démontrée chez des patients (hommes et femmes) qui avaient récemment présenté une fracture de hanche. La réduction des fractures de la deuxième hanche fut de 35 % mais cette réduction n'atteignait pas le seuil statistique de signification ;

toutefois, un intéressant bénéfice sur la survie a été démontré pour la première fois dans ce type d'étude²⁶. Le zoledronate peut être administré de façon aussi peu fréquente grâce à sa très grande puissance pharmacologique pour supprimer l'activité des ostéoclastes ; de plus, des données histomorphométriques récentes suggèrent qu'il pourrait également exercer un effet stimulateur modéré de l'activité des ostéoblastes.

L'administration de ce bisphosphonate très puissant n'exerce pas d'effet secondaire négatif au niveau osseux, en tous cas sur la période de temps étudiée. L'administration plus fréquente de zoledronate, telle qu'elle est pratiquée en oncologie, peut avoir des effets toxiques rénaux et il est recommandé de suivre la fonction rénale avant chaque perfusion. Chez les patients ostéoporotiques, cette toxicité du zoledronate au niveau rénal est rare et transitoire. En effet, si une augmentation minime de la créatininémie a été observée 9 à 11 jours après la perfusion chez 1,3 % des patients recevant le zoledronate *versus* 0,4 % dans le groupe placebo, tous les patients ont vu leur créatinine revenir au niveau basal 1 an après le traitement et, à 3 ans de thérapeutique, il n'y avait pas de différence significative dans les taux de créatinine ou de clearance rénale entre les 2 groupes²⁵. De même, si l'ostéonécrose de la mâchoire est une complication rare mais redoutable de l'administration prolongée de bisphosphonates en oncologie, particulièrement du zoledronate, il n'y a aucune preuve à ce jour que le zoledronate provoque cette complication aux doses utilisées dans l'ostéoporose. Enfin, une augmentation significative du risque de fibrillation auriculaire a été mise en évidence dans la première de ces deux études, survenant chez 1,3 % des patientes dans le groupe traité *versus* 0,5 % dans le groupe placebo. Toutefois, ce risque ne paraît pas lié à la diminution de la calcémie, ni à d'autres perturbations ioniques et sa pathogenèse reste incertaine, d'autant plus qu'il n'a pas été observé dans la deuxième étude²⁶ et que des données récentes obtenues rétrospectivement suggèrent que les bisphosphonates oraux pourraient être associés au même risque.

TRAITEMENTS STIMULANT LA FORMATION OSSEUSE

C'est la meilleure compréhension de la pathogenèse de l'ostéoporose qui a permis le développement de molécules stimulant la formation osseuse. Les deux molécules actuellement disponibles sont l'hormone parathyroïdienne et ses fragments (tériparatide), et le ranelate de strontium.

Alors que l'hyperparathyroïdie est une cause de perte osseuse, l'administration intermittente de parathormone (PTH) à doses faibles exerce des effets anaboliques sur le squelette. Les actions anaboliques de la PTH comprennent des effets directs sur les cellules de la lignée ostéoblastique (surtout pré-ostéoblastes) et des effets indirects par la régulation de certains facteurs de croissance osseux tels que

l'IGF-1 et d'antagonistes de facteurs de croissance comme la sclérostine. La PTH exerce ainsi des propriétés mitogéniques pour les cellules de type ostéoblastique et diminue l'apoptose des ostéoblastes. La conséquence en est une augmentation du nombre de cellules formant de la matrice osseuse. D'autre part, la PTH induit la synthèse d'IGF-1 au niveau des ostéoblastes, et tant la PTH que l'IGF-1 sont de puissants agents anabolisants pour l'os trabéculaire. L'IGF-1 joue un rôle essentiel dans l'action anabolisante de la PTH, ainsi qu'en attestent différentes expériences avec des agents neutralisant l'IGF-1 qui bloquent l'action anabolisante de la PTH, même si d'autres facteurs de croissance sont sans doute impliqués dans le mécanisme d'action intime de la PTH. L'inhibition de l'expression de la sclérostine joue également un rôle important car la sclérostine est un puissant antagoniste du signal *wnt* qui est au centre du mécanisme de l'ostéogenèse et de la formation osseuse²⁷.

Des essais cliniques ont été conduits avec la PTH intacte ainsi qu'avec le peptide bioactif comportant les 34 premiers acides aminés (appelé maintenant tériparatide). Une phase III conduite en double aveugle et contre placebo chez plus de 1.600 femmes ménopausées présentant une ostéoporose fracturaire vertébrale a montré une diminution de 65 % du risque de nouvelles fractures vertébrales et une diminution de 53 % des fractures non vertébrales²⁸. Il s'agit certes d'un traitement exigeant (injections sous-cutanées quotidiennes), qui requiert une surveillance (calcémie et calciurie) mais les résultats, particulièrement au niveau vertébral, sont impressionnants. Le risque de nouvelles fractures vertébrales multiples est diminué de 77 %. Cette efficacité anti-fracturaire au niveau vertébral est également accompagnée par une diminution significative du pourcentage de patientes se plaignant de douleurs dorsales. Le traitement est limité à 18-24 mois mais le coût de cette thérapeutique reste un souci. Une étude menée avec la PTH intacte (1-84) pendant 18 mois chez plus de 2.500 femmes présentant une ostéoporose post-ménopausique a confirmé ces résultats mais l'étude est moins bonne sur le plan méthodologique²⁹.

L'expérience a montré que le bénéfice en termes d'augmentation de masse osseuse, qui est souvent spectaculaire, semble disparaître rapidement après l'arrêt du traitement par tériparatide ou PTH intacte à moins qu'une médication " anti-résorptive " ne soit prescrite. Il a ainsi été montré que la prise d'alendronate après un traitement par tériparatide permettait de conserver l'effet bénéfique obtenu par le traitement stimulateur de la formation osseuse³⁰. Par contre, il n'y a pas de preuve que la combinaison d'un traitement par la PTH et d'une médication " anti-résorptive " résulte en des effets additifs ou synergiques³¹, même s'il est possible que l'administration concomitante d'un bisphosphonate soit efficace si la PTH est administrée de façon cyclique³². Ce type de schéma doit toutefois être étudié davantage. La réponse à un traitement par PTH peut également être modifiée par les traitements antérieurs. Ainsi, un

traitement par un bisphosphonate puissant avant l'administration de PTH diminue la réponse à cette dernière alors que la réponse ne paraît pas être affectée chez les patientes préalablement traitées par le raloxifène, un " anti-résorbeur " moins puissant³³. Le traitement est généralement bien toléré. Une hypercalcémie a été rapportée chez 1-3 % des patients traités et elle sera le plus souvent corrigée par la réduction des apports de calcium ou de vitamine D. L'hypercalciurie est également plus fréquente. D'autres effets secondaires peu fréquents incluent une élévation de l'uricémie, des nausées et des crampes au niveau des membres inférieurs.

Le ranelate de strontium, approuvé dans la Communauté Européenne pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, doit être considéré comme une molécule " mixte ". En effet, cette substance stimule la formation osseuse par une action directe sur les cellules ostéoformatrices, mais elle réduit également la résorption osseuse même si son mécanisme d'action reste encore mal défini à ce niveau. Deux études de phase III, randomisées contre placebo, ont démontré que le ranelate de strontium réduisait le risque de nouvelles fractures vertébrales de 41 % après 3 années de traitement avec un effet déjà présent dès après la première année. La réduction du risque de fractures non vertébrales était plus modeste (16 %) et l'efficacité en termes de réduction du risque de fracture de hanche n'a pu être démontrée que dans un sous-groupe de femmes âgées de 74 ans ou plus et ayant une masse osseuse très diminuée (T-score < - 3)³⁴⁻³⁵. La tolérance au traitement est généralement bonne, les effets secondaires comportant essentiellement des troubles gastro-intestinaux mineurs et une augmentation minime et non expliquée du risque de thrombose veineuse. Le ranelate de strontium est, d'autre part, la seule molécule ayant spécifiquement démontré son efficacité anti-fracturaire chez les sujets âgés (80 ans et plus) et cela tant au niveau vertébral que non vertébral³⁶.

APPROCHE NOUVELLE

La découverte du système *OPG-RANK-RANK Ligand* a permis de mettre à jour le mécanisme par lequel les cellules de type ostéoblastique régulent la résorption osseuse. Le *RANK Ligand*, exprimé et sécrété par les cellules stromales et les ostéoblastes, se lie à son récepteur *RANK* sur les pré-ostéoclastes et les ostéoclastes matures, favorisant la différenciation et l'activation des ostéoclastes. La perturbation du rapport *RANK Ligand / OPG* joue un rôle majeur dans la pathogénie de l'ostéoporose et de l'ostéolyse tumorale. Dans des modèles animaux, le blocage du *RANK Ligand* prévient ou corrige la perte osseuse provoquée par l'ovariectomie et augmente la masse osseuse, tant trabéculaire que corticale, chez des animaux intacts. Le denosumab est un anticorps qui se lie spécifiquement avec une affinité élevée au *RANK Ligand*, empêchant son interaction avec le récepteur *RANK* sur les cellules de la lignée ostéoclastique. Une étude de phase II conduite chez des femmes ménopausées a montré que le denosumab permettait

une augmentation de la masse osseuse qui était équivalente, si pas supérieure, à celle observée dans le groupe traité par un bisphosphonate. Selon la dose administrée, l'augmentation de la masse osseuse au niveau de la colonne lombaire allait de 3,0 % à 6,7 %. La dose sélectionnée pour les études de phase III, actuellement menées, est de 60 mg tous les 6 mois en injection sous-cutanée. La tolérance au denosumab paraît excellente et aucun effet secondaire spécifique n'a été mis en évidence à ce jour.

CONCLUSION

Le clinicien dispose actuellement de plusieurs molécules qui ont démontré leur efficacité anti-fracturaire dans des études contrôlées contre placebo. La prévention des fractures vertébrales a été démontrée dans un (zoledronate) ou plusieurs essais randomisés comportant un grand nombre de patientes (alendronate, ibandronate, raloxifène, ranelate de strontium, risedronate, tériparatide). La diminution du risque de fractures non vertébrales et, plus spécifiquement, de fractures de hanche a été démontrée par plusieurs études ou méta-analyses pour l'alendronate et le risedronate. La réduction du risque de fracture non vertébrales, particulièrement de la hanche, a été démontrée dans une étude pour le ranelate de strontium, le tériparatide et le zoledronate. De plus, cette dernière molécule, d'administration aisée, a démontré un effet inattendu et particulièrement intéressant au niveau de la survie chez des patients ayant déjà présenté une fracture de hanche.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kanis JA, Glüer CC : An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000 ; 11 : 192-202
2. Center JR, Nguyen TV, Schneider D *et al.* : Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women : an observational study. *Lancet* 1999 ; 353 : 878-82
3. Johnell O, Kanis JA : An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006 ; 17 : 1726-33
4. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD : Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; 3 : CD001255
5. Shea B, Wells G, Cranney A *et al.*, Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group : Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002 ; 23 : 552-9
6. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC : Fracture prevention with vitamin D supplementation : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005 ; 293 : 2257-64
7. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B *et al.* : Effect of Vitamin D on falls : a meta-analysis. *JAMA* 2004 ; 291 : 1999-2006
8. 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 metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 1415-23

9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL *et al.*, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 321-33
10. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E *et al.* : A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005 ; 9 : 1-160
11. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD *et al.*, Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators : 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
12. Black DM, Cummings SR, Karpf DB *et al.* : Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996 ; 348 : 1535-41
13. Harris ST, Watts NB, Genant HK *et al.* : Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis : a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999 ; 282 : 1344-52
14. McClung MR, Geusens P, Miller PD *et al.* : Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 333-40
15. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J *et al.* : Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1437-43
16. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH *et al.* : Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000 ; 11 : 83-91
17. 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
18. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G *et al.* : Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging Clin Exp Res* 2000 ; 12 : 1-12
19. 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
20. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C *et al.* : Oral ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 1241-9
21. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A *et al.* : Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005 ; 21 : 1453-60
22. Cramer JA, Silverman S : Persistence with bisphosphonate treatment for osteoporosis : finding the root of the problem. *Am J Med* 2006 ; 119 (4 Suppl 1) : S12-7
23. Delmas PD, Adami S, 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 : 1838-46
24. Eisman JA, Civitelli R, Adami S *et al.* : Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis : 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 488-97
25. Black DM, Delmas PD, Eastell R *et al.* : HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1809-22
26. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS *et al.* : HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1799-809
27. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP : Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 905-16
28. 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
29. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP *et al.* : Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. 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 : 326-39
30. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE *et al.* : PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 555-65
31. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL *et al.* : The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1216-26
32. Cosman F, Nieves J, Zion M *et al.* : Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 566-75
33. Ettinger B, San Martin J, Crans G *et al.* : Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 745-51
34. 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 : 459-68
35. 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 : 2816-22
36. Seeman E, Vellas B, Benhamou C *et al.* : Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non vertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006 ; 21 : 1113-20
37. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG *et al.* : Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001 ; 29 : 517-22.
38. Marcus R, Wong M, Heath H 3rd *et al.* : Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis : comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* 2002 ; 23 : 16-37.

Correspondance et tirés à part :

J.-J. BODY
C.H.U. Brugmann
Service de Médecine
Place A. Van Gehuchten 4
1020 Bruxelles
E-mail : jean-jacques.body@chu-brugmann.be

Travail reçu le 20 mai 2008 ; accepté dans sa version définitive
le 27 mai 2008.