

Mise au point

Chronologie des traitements de l'ostéoporose

Drug combination strategies for osteoporosis [◇]

Maurice Audran

Service de rhumatologie, pôle ostéoarticulaire, EMI-Inserm 0335, faculté de médecine et CHU d'Angers, 49933 Angers cedex 09, France

Reçu le 17 novembre 2005 ; accepté le 17 février 2006

Disponible sur internet le 06 mai 2006

Résumé

On dispose aujourd'hui de traitements efficaces pour réduire l'incidence des fractures ostéoporotiques. Le recours à des agents anticataboliques, tels le raloxifène, l'alendronate ou le risédronate ou à des agents anaboliques comme le téraparatide, fragment actif de l'hormone parathyroïdienne (PTH), ou le ranélate de strontium, permettent de réduire de 30 à 65 % la survenue des fractures vertébrales ou non vertébrales. Des essais cliniques randomisés sur de larges populations, ont permis de caractériser leurs effets comparativement à un placebo. Pour certains de ces traitements des phases d'extension d'étude ont été possibles, apportant des renseignements sur les effets à plus long terme. On est cependant en droit de s'interroger sur les stratégies optimales de mise en œuvre des traitements chez les patientes les plus à risque. On ne dispose à l'heure actuelle d'aucune étude comparative permettant de guider le choix initial entre un traitement anabolique ou anticatabolique. L'âge de la patiente, la sévérité de la maladie ostéoporotique (jugée sur la densité minérale osseuse et les facteurs associés de risque de fractures), les caractéristiques spécifiques des différentes molécules, les préférences de la patiente quant aux modalités pratiques de prise des médicaments sont autant d'éléments à prendre en compte pour initier le traitement, dont il conviendra de veiller ensuite à ce que l'observance en soit optimale. Si les durées minimales sont bien déterminées, en revanche la durée « optimale » reste encore incomplètement évaluée et mérite d'être discutée au cas par cas en fonction de la gravité de l'ostéoporose et de la réponse au traitement, tant en termes de densité que cliniquement. Des associations de traitement ou des séquences thérapeutiques proposées afin de renforcer l'efficacité antifracturaire des molécules utilisées séparément sont revues dans cet article sur la « chronologie des traitements de l'ostéoporose ». Certains schémas se sont avérés décevants, telle l'association bisphosphonate–PTH ; d'autres en revanche sont prometteurs et devraient permettre sur le long terme d'obtenir des résultats durables. Il en est ainsi de l'administration séquentielle de téraparatide puis d'un bisphosphonate, dans les formes sévères d'ostéoporose postménopausiques, caractérisées par au moins deux fractures vertébrales. Nous n'avons toutefois pas de résultats d'essais cliniques comparatifs permettant de juger les mérites respectifs de ces différents schémas, pas ou peu de données sur les synergies en termes de réduction de l'incidence de fractures et il vraisemblable que nous n'en disposerons jamais compte tenu de la complexité de telles études cliniques. Malgré tout, les informations dont nous disposons aujourd'hui permettent de dégager quelques grandes lignes dans les stratégies de traitement, en rappelant qu'en tout premier lieu la décision la plus importante est la décision d'instaurer un traitement efficace (raloxifène, bisphosphonate, téraparatide ou ranélate de strontium) chez les patientes à risque de fracture et de bien leur en expliciter l'intérêt et les modalités dans le long terme.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Ostéoporose ; Agents anaboliques ; Agents anticataboliques ; Associations de traitements ; Séquences thérapeutiques**Keywords :** Osteoporosis; Anabolic agents; Anticatabolic agents; Associations of treatments; Sequential treatments

Adresse e-mail : MaAudran@chu-angers.fr (M. Audran).

[◇] Pour citer cet article, utiliser ce titre en anglais et sa référence dans le même volume de *Joint Bone Spine*.

Les possibilités de traitement de l'ostéoporose se sont considérablement accrues ces dernières années et la démonstration de leur efficacité pour réduire l'incidence des fractures vertébrales ou extravertébrales a largement bénéficié des exigences de l'« Evidence Based-Medicine ». Ainsi, les résultats d'essais randomisés, contrôlés contre placebo, menés sur de larges populations, ont permis d'accorder l'autorisation de mise sur le marché à des agents anticataboliques, qui réduisent la résorption ostéoclastique (alendronate, risédronate, raloxifène) ainsi qu'à des agents anaboliques, stimulant l'ostéof ormation (téraparatide, ranélate de strontium). Les propositions de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) quant aux bonnes indications de la densitométrie osseuse (DXA), ainsi que les recommandations thérapeutiques de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) tentent de clarifier la conduite diagnostique et thérapeutique de l'ostéoporose postménopausique, malgré une certaine confusion persistante liée aux différences qui existent entre les indications et les conditions de remboursement des traitements... sans parler de l'absence de remboursement de la DXA.

Au-delà des interrogations concernant le choix des molécules, les questions actuelles concernent la durée optimale du traitement et l'opportunité des séquences thérapeutiques qui pourraient renforcer l'efficacité des traitements et en maintenir les bénéfices à moyen et long terme.

1. Quelle durée de traitement ?

Les résultats de l'essai WHI [1] ainsi que le retentissement médiatique qui avait suivi leur publication, avaient conduit l'Afssaps, dans ses recommandations sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique, à ne plus retenir en première intention le traitement hormonal de la ménopause (THM) dans la prévention de l'ostéoporose, et à limiter son utilisation au traitement des troubles fonctionnels climériques « à la dose minimale efficace et pour une durée la plus courte possible ». Des recommandations les plus récentes (octobre 2004 ; <http://ag-med.sante.gouv.fr>) reconnaissent que le THM prévient les fractures « ostéoporotiques » et établissent qu'on peut y recourir :

- chez la femme entre 50 et 60 ans avec un T score inférieur à -1, en cas de troubles climériques, la durée étant fonction de ces troubles... ;
- en seconde intention, chez la femme entre 60 et 80 ans, ostéoporotique, sans fracture, en cas d'impossibilité des SERMs ou des bisphosphonates, la durée n'étant là encore pas précisée.

On regrette de ne pas disposer d'études conduites en Europe où sont plus volontiers utilisés les estrogènes naturels par voie percutanée que les estrogènes conjugués équinés, et d'autres progestatifs que l'acétate de médroxyprogestérone...

L'étude MORE a été prolongée chez des patientes ostéoporotiques avec ou sans fracture prévalente, sous la forme de l'étude CORE (*continuing outcomes relevant to evista*) [2] pour déterminer si la réduction observée de l'incidence des cancers du sein se maintient à long terme dans cette population : avec un recul de huit ans on note une réduction de 59 % de l'incidence des cancers du sein invasifs. Le schéma de l'étude n'autorise aucune conclusion quant à l'efficacité anti-fracturaire. En revanche, Delmas et al. ont rapporté les résultats à quatre ans de la prolongation du traitement par raloxifène ; une analyse « a posteriori » démontre que la réduction du risque relatif de fracture vertébrale unique ou multiple après traitement par 60 mg de raloxifène est de 36 % (RR : 0,64 ; IC 95 % : 0,53–0,76). Toutefois, il n'apparaît pas de réduction significative des fractures non vertébrales [3].

Quelques études nous renseignent sur les effets à long terme des bisphosphonates, mais elles doivent être interprétées avec prudence compte tenu de certains biais méthodologiques (réduction de l'effectif initial, représentativité des patients, l'étude FLEX n'ayant notamment inclus que les patientes ostéopéniques et non ostéoporotiques...). Avec un recul de dix ans pour l'alendronate [4], de sept ans pour le risédronate [5], on observe un gain prolongé de densité osseuse en site lombaire, un accroissement puis un plateau en région fémorale. On doit toutefois prendre en compte que les gains observés de densité minérale osseuse (DMO) restent relativement modestes chez des patientes dont la densité initiale était faible. Deux interrogations se sont fait jour concernant le maintien à long terme de ces traitements : la permanence de l'efficacité et la sécurité d'emploi. Les données publiées concernant le dernier point sont rassurantes et on n'observe pas, dans les conditions actuellement proposées, d'effet nocif des bisphosphonates sur la structure ou la minéralisation osseuse. En termes d'effet anti-fracturaire, les deux composés entraînent une réduction significative de l'incidence des fractures, qui se maintient après cinq ans de traitement. Et que se passe-t-il au-delà ? On contrôle la réduction du remodelage osseux (sans l'« éteindre » !), on conserve le gain de densité, on n'observe pas de « rebond » dans la survenue des fractures, mais sur la base des données actuellement disponibles, on ne voit pas non plus d'intérêt évident en termes de réduction de l'incidence fracturaire... Au total, on peut traiter cinq ans ou plus avec les bisphosphonates, en procédant à des adaptations individuelles en fonction de la sévérité de l'ostéoporose et du degré de réponse obtenu au fil du temps, à la fois en termes de gain densitométrique et de réponse clinique sur l'incidence des fractures.

2. Les associations de traitement

Plusieurs associations thérapeutiques ont été proposées au cours de l'ostéoporose postménopausique, mais souvent, dans les essais rapportés, le critère principal est l'évolution densitométrique, en site lombaire ou fémoral, dont on sait, notamment depuis les déboires des sels de fluor, qu'elle ne peut se substituer à l'évaluation de l'efficacité anti-fracturaire :

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3389269>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3389269>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)