

## Prévention et traitement de l'ostéoporose (première partie)

Isabelle Cloutier, M.Sc., pharmacienne, Hôpital Laval

*Cette première partie traite de la physiopathologie de l'ostéoporose, des mesures non pharmacologiques et d'une partie de l'arsenal pharmacologique utilisé dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose. La deuxième partie, qui paraîtra dans l'édition de septembre-octobre, abordera la suite de la pharmacothérapie et présentera un survol de l'ostéoporose causée par l'utilisation des corticostéroïdes. Des algorithmes de traitement et un tableau synthèse de la pharmacothérapie viendront compléter l'article.*

### Résumé

L'ostéoporose est une des maladies fréquentes liées au vieillissement. Elle peut aussi être causée par d'autres étiologies, notamment l'utilisation prolongée de corticostéroïdes. Pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose, les mesures non pharmacologiques (arrêt tabagique, diminution de la consommation de caféine et d'alcool, exercice régulier avec mise en charge, etc.) doivent d'abord être instaurées. Un apport adéquat en calcium et en vitamine D doit aussi être favorisé. Finalement, selon le sexe, le statut hormonal et le résultat de l'ostéodensitométrie, un médicament devra peut-être être ajouté. Les médicaments offerts pour la prévention et le traitement sont de plus en plus nombreux. Au cours des dernières années, la pharmacothérapie de l'ostéoporose est indéniablement devenue complexe.

### Introduction

L'ostéoporose se caractérise par une perte de la densité minérale osseuse (DMO). Elle affecte surtout les personnes âgées de plus de 50 ans, plus précisément une femme sur quatre et un homme sur huit. Il y aurait environ deux millions de Canadiens atteints actuellement. Les complications associées à l'ostéoporose sont dues à une fragilisation du squelette. Il y a d'abord les fractures, principalement aux vertèbres, au poignet et à la hanche. De la douleur chronique et des déformations posturales progressives découlent de ces fractures. Les patients subissent une réduction de leur mobilité. L'ostéoporose entraîne donc une diminution importante de leur qualité de vie. La mortalité peut même atteindre 20 % dans l'année qui suit une fracture de la hanche. Finalement, les coûts associés à une fracture de la hanche sont estimés à 26 000 \$ (1).

### Physiopathologie

Deux types d'os composent le squelette : l'os cortical (compact) et l'os trabéculaire (spongieux). L'os cortical forme l'extérieur des os et constitue 80 % de la masse osseuse totale. Il se retrouve principalement à l'extrémité

des os longs. Seulement 2 à 3 % de sa masse est renouvelée à chaque année. L'os trabéculaire forme le réseau intérieur des os. Il se retrouve principalement au niveau des vertèbres et du poignet. Son renouvellement annuel peut atteindre plus de 25 % (1,2).

Le remodelage osseux (résorption et formation) est un processus continu. Dans l'ostéoporose, la masse osseuse est diminuée, ce qui montre que le taux de résorption osseuse est supérieur à celui de la formation. Les vitesses de remodelage diffèrent non seulement entre tissu cortical et tissu trabéculaire, mais aussi entre les différents sites osseux. Les surfaces de résorption active sont bordées d'ostéoclastes; les surfaces de formation sont caractérisées par la présence de bordures ostéoïdes couvertes d'ostéoblastes actifs. La résorption précède la formation et est probablement plus intense mais aussi plus courte que la formation. Si la formation ne compense pas exactement la résorption, la masse osseuse diminue (3).

La densité minérale osseuse atteint son pic vers l'âge de 35 ans. Par la suite, il y a une diminution progressive. Chez les hommes et les femmes préménopausées, la diminution annuelle est d'environ 1 %. Il s'agit de la phase lente. La phase accélérée survient seulement au cours des 10 années suivant la ménopause. La perte osseuse peut alors atteindre de 3 à 5 %. Par la suite, la perte osseuse revient à la phase lente (2).

Il existe deux catégories d'ostéoporose : l'ostéoporose primaire (postménopausique et sénile) et l'ostéoporose secondaire. L'ostéoporose primaire postménopausique (type I) survient chez les femmes dans les 5 à 15 ans suivant le début de la ménopause. La déficience en estrogènes entraîne une perte rapide d'os trabéculaire. L'ostéoporose primaire sénile (type II) survient chez les hommes et les femmes âgés de plus de 70 ans à la suite d'une diminution de la formation osseuse, d'une carence calcique chronique ou d'un hyperparathyroïdisme secondaire. Finalement, l'ostéoporose secondaire (type III) est causée par une pathologie autre ou des médicaments (2).

## Facteurs de risque

Tels que présentés au Tableau I, il existe plusieurs facteurs de risque de l'ostéoporose (4,5).

**Tableau I : Facteurs de risque de l'ostéoporose (4,5)**

### Facteurs non modifiables

- Âge avancé ( $\geq 65$  ans)
- Sexe féminin
- Race : caucasienne ou asiatique
- Faible indice de masse corporelle ( $< 20 \text{ kg/m}^2$ )
- Déficience en estrogènes :
  - Ménopause précoce ( $< 40$  ans)
  - Aménorrhée, oligoménorrhée
  - Menstruations tardives ( $> 14$  ans)
  - Ménopause sans hormonothérapie
  - Anorexie nerveuse
- Antécédents familiaux

### Facteurs modifiables

- Tabagisme ( $> 10$  cigarettes/j)
- Alcool
- Caféine ( $> 3$  cafés/j)
- Faible apport alimentaire en calcium et vitamine D
- Faible exposition au soleil
- Sédentarité, immobilisation
- Médicaments : corticostéroïdes ( $> 3$  mois), anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne), anticoagulants à long terme
- Pathologies : malabsorption, insuffisance rénale, hyperparathyroïdisme primaire, hyperthyroïdie, arthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, myélome multiple

## Diagnostic

Les ultrasons faits au niveau du talon constituent une méthode de dépistage et non pas de diagnostic. Une ostéodensitométrie par l'absorptiométrie biénergique à rayon X (DEXA) doit être réalisée pour poser un diagnostic d'ostéoporose. La radiographie, quant à elle, est réservée pour le diagnostic des fractures (5).

L'ostéodensitométrie compare la DMO du patient à la moyenne des valeurs normales chez un groupe de jeunes adultes du même sexe (score T) ou à la moyenne des valeurs normales chez un groupe du même âge et du même sexe (score Z). Le score T est celui qui doit être utilisé lors du diagnostic. Selon le résultat obtenu, tel que présenté au Tableau II, un diagnostic d'ostéopénie ou d'ostéoporose est posé. Le risque de fracture double à chaque diminution de 1 écart-type (5). Les indications pour réaliser une ostéodensitométrie sont la présence de fractures vertébrales, une preuve radiologique d'ostéopénie, une femme qui hésite à débiter une hormonothérapie, de l'hypogonadisme chez un homme ou une femme, l'utilisation à long terme de corticostéroïdes, de l'hyperparathyroïdisme primaire, des antécédents

familiaux, la présence de facteurs de risque, pour préciser le diagnostic lorsque l'ultrasonographie du talon révèle un score  $T \leq -2,5$  et finalement, pour vérifier l'efficacité d'un traitement (6).

**Tableau II : Interprétation du résultat obtenu à l'ostéodensitométrie (6)**

- **Normalité**  
moins de 1 écart type sous la moyenne au score T (score  $T > -1$ )
- **Ostéopénie**  
1 à 2,5 écarts types sous la moyenne au score T ( $-1 \geq \text{score T} > -2,5$ )
- **Ostéoporose**  
plus de 2,5 écarts types sous la moyenne au score T (score  $T \leq -2,5$ )
- **Ostéoporose sévère**  
plus de 2,5 écarts types sous la moyenne au score T en présence d'une ou plusieurs fractures

Une faible DMO trouvée à l'ostéodensitométrie combinée à la présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque déterminera le niveau de thérapie à instaurer.

## Mesures non pharmacologiques (MNP)

La prévention de l'ostéoporose débute évidemment avec l'application des mesures non pharmacologiques. Dès la trentaine, les adultes doivent être sensibilisés à l'importance de faire régulièrement de l'exercice physique avec mise en charge (au moins 30 minutes trois fois par semaine). La marche, la danse aérobique sans saut et la bicyclette constituent de bons exercices. L'exercice améliore la force, la coordination, l'équilibre et la flexibilité (4). Une réduction de la consommation d'alcool, de caféine et l'arrêt tabagique doivent aussi être favorisés. Une attention toute particulière doit être portée à la prévention des chutes, particulièrement chez les personnes âgées. L'exercice contribue à diminuer le risque de chute. Des aides à la marche adéquates doivent parfois être ajoutés et les médicaments pouvant causer de l'hypotension, de la sédation, doivent être utilisés de façon minimale et avec précaution.

## Calcium

Un apport alimentaire adéquat en calcium favorise une meilleure DMO avant la trentaine et réduit la perte osseuse par la suite. Quelques études ont été réalisées avec le calcium mais les résultats sont contradictoires. L'effet préventif du calcium est particulièrement évident chez les femmes postménopausées depuis plus de 10 ans (7). Dans l'étude de Holbrook et coll., un apport adéquat en calcium a réduit jusqu'à 60 % l'incidence de fracture de la hanche (7).

Le calcium alimentaire se retrouve principalement dans les produits laitiers, les légumes verts, les légumineuses, le saumon et les sardines avec les arêtes (6,7). Les doses quotidiennes recommandées varient en fonction de l'âge, du sexe et du statut hormonal. Le Tableau III présente précisément ces doses.

**Tableau III : Doses quotidiennes de calcium recommandées (4,7)**

- 
- **Hommes et femmes < 50 ans**  
1 000 mg/j
  - **Hommes 50 à 64 ans**  
1 000-1 500 mg/j
  - **Hommes ≥ 65 ans**  
1 500 mg/j
  - **Femmes postménopausées avec HTR**  
1 000 mg/j
  - **Femmes postménopausées sans HTR**  
1 500 mg/j
  - **En présence d'ostéoporose**  
1 500 mg/j

HTR = Hormonothérapie de remplacement

Si l'apport alimentaire est insuffisant, un supplément calcique est indiqué. Le carbonate de calcium est le sel de calcium à favoriser puisqu'il est moins dispendieux et contient davantage de calcium élémentaire que les autres sels de calcium. Pour améliorer son absorption, le calcium doit être pris avec des aliments et en doses fractionnées (7). Le calcium est généralement bien toléré, mais de la dyspepsie et de la constipation peuvent survenir. Plus rarement, particulièrement si de hautes doses de calcium sont utilisées, de l'hypercalcémie, de l'hypercalciurie et des calculs rénaux peuvent apparaître (4). Le citrate de calcium est utilisé de préférence en présence de constipation, de flatulence et chez les patients ayant une diminution de l'acidité gastrique (8). Il n'existe aucune donnée probante sur la nécessité d'ajouter des suppléments de magnésium pour favoriser une meilleure utilisation du calcium (6,7). L'alimentation fournit généralement un apport suffisant en magnésium.

## Vitamine D

Une carence en vitamine D peut contribuer à une faible DMO et à l'apparition de fractures chez les patients ostéoporotiques (7). La vitamine D est nécessaire pour une absorption optimale du calcium et une formation osseuse normale (7). Les personnes âgées sont particulièrement à risque de carence en vitamine D car leur

diète ne contient pas suffisamment de vitamine D, leur exposition au soleil est inadéquate et leur fonction rénale réduite diminue la transformation de la vitamine D en sa forme active, la 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D (4). Dans l'étude de Chapuy et coll., l'utilisation combinée de 1 200 mg de calcium et 800 UI de vitamine D par jour a réduit de 43 % le nombre de fractures de la hanche et de 32 % le nombre de fractures non vertébrales (9). La DMO du fémur proximal a augmenté de 2,7 % dans le groupe traité alors qu'elle a diminué de 4,6 % dans le groupe recevant le placebo.

La vitamine D se retrouve dans l'alimentation (huiles de poisson, foie, lait) et au niveau de l'exposition au soleil, laquelle permet une production de vitamine D dans la peau (7). Les doses recommandées sont de 200 UI par jour chez les jeunes adultes et de 400 à 800 UI par jour chez les personnes ostéoporotiques âgées de plus de 65 ans (4,6,7). La dose de 800 UI est à privilégier chez les patients en hébergement, les patients avec des problèmes de malnutrition ou les patients ayant une faible exposition au soleil. Les effets indésirables de la vitamine D sont rares (hypercalcémie, hypercalciurie, calcification rénale et calculs rénaux) (6).

## Calcitriol (Rocaltrol<sup>MD</sup>)

L'utilisation du calcitriol est controversée. Le calcitriol semble avoir des effets modestes sur la réduction des fractures et l'augmentation de la DMO (10). D'autres études sont nécessaires, particulièrement en ce qui concerne la prévention des fractures de la hanche (10). Dans l'étude de Tilyard et coll., les patientes ont été réparties de façon aléatoire dans un groupe recevant du calcitriol (0,25 mcg BID) ou dans un groupe recevant du calcium (1 000 mg/j) (11). Les femmes recevant le calcitriol ont obtenu une diminution significative du risque de fractures vertébrales. Aux doses recommandées, il est important de surveiller la calcémie et la calciurie (10). Le calcitriol ne devrait pas être utilisé avec des suppléments de calcium, le risque d'effets indésirables pouvant augmenter (10). Considérant son prix élevé et le peu de données publiées, son utilisation devrait être réservée aux spécialistes (10).

## Hormonothérapie de remplacement

L'hormonothérapie de remplacement (HTR) est l'approche thérapeutique de premier choix dans la prévention de l'ostéoporose chez la femme postménopausée. Dans le traitement, son utilisation demeure un bon choix, mais les biphosphonates sont maintenant le premier choix, particulièrement en présence de fractures. Les estrogènes préviennent la perte osseuse accélérée en préservant et même en augmentant la DMO (6). Le

mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé, mais il y aurait un ralentissement de l'activité des ostéoclastes, donc de la résorption osseuse (8). Plusieurs études sur l'HTR ont été réalisées, certaines étaient des études d'observation. Aucune étude n'avait pour objectif primaire de démontrer une diminution du risque de fracture de la hanche. Globalement, l'HTR peut augmenter jusqu'à 12,1 % la DMO de la colonne lombaire, réduire jusqu'à 60 % les fractures vertébrales et jusqu'à 70 à 80 % les fractures de la hanche, selon le début et la durée du traitement (12).

Toutes les formes d'estrogènes (per os, transdermiques) sont efficaces (6). La dose minimale recommandée est de 0,625 mg/j d'équivalent estrogènes conjugués (6). Une récente étude a démontré qu'une dose de 0,3 mg/j associée à un apport adéquat en calcium et en vitamine D avait sensiblement les mêmes bénéfices sur la DMO (4,13). L'HTR doit idéalement être débutée dans les trois à cinq ans suivant le début de la ménopause et poursuivie pour un minimum de 7 à 10 ans. À l'arrêt du traitement, les effets bénéfiques disparaissent rapidement (6).

L'HTR est généralement bien tolérée. Des nausées, de la sensibilité aux seins, des céphalées, un gain de poids, des saignements utérins, une élévation des triglycérides (si prise orale) et des thromboembolies veineuses peuvent survenir (8). Certains de ces effets peuvent être évités par l'ajustement des doses et la prise en continu du progestatif.

Toutes les femmes postménopausées à risque d'ostéoporose devraient recevoir une HTR en absence de contre-indications. Le Tableau IV présente les contre-indications absolues et relatives de l'HTR (6). L'HTR apporte d'autres effets bénéfiques, notamment au niveau cardio-vasculaire, du bilan lipidique, des fonctions cognitives et des symptômes de ménopause (4,8). La controverse concernant le risque de cancer du sein demeure. Des études n'ont démontré aucun effet, une diminution ou même une petite augmentation du risque. Lorsque les études ont été combinées, le risque relatif est demeuré inchangé ou a augmenté à 1,3 après 15 années (8).

**Tableau IV : Contre-indications absolues et relatives de l'hormonothérapie de remplacement (6)**

#### Absolues

- cancer actif du sein ou de l'endomètre
- saignements vaginaux inexplicables
- maladie thromboembolique active
- maladie hépatique active

#### Relatives

- cancer du sein ou de l'endomètre antérieur
- ATCD familiaux de cancer du sein
- ATCD de maladie thromboembolique
- maladie hépatique chronique
- migraine
- endométriose
- hypertriglycéridémie familiale

ATCD = antécédents

#### Raloxifène (Evista<sup>MD</sup>)

Le raloxifène est un modulateur sélectif des récepteurs des oestrogènes (MSRE) de 2<sup>e</sup> génération, la première étant le tamoxifène. Il possède une activité anti-oestrogénique au niveau des seins et de l'utérus, et une activité oestrogénique au niveau des os et du bilan lipidique (14). Il est indiqué dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez la femme postménopausée. Dans la prévention de l'ostéoporose, l'étude de Delmas et coll. a démontré une augmentation significative de 2,4 % de la DMO lombaire et de la hanche par rapport au placebo (15). Par rapport aux valeurs de base, la DMO lombaire et de la hanche a augmenté de 1,6 %. Cette étude a aussi démontré que le raloxifène n'a pas d'effet prolifératif sur l'endomètre et qu'il a un effet bénéfique sur le bilan lipidique. Le cholestérol total et les LDL ont diminué significativement de 6,4 % et 10,1 % respectivement. Il n'y a pas eu de changement sur les HDL ou les triglycérides. Dans le traitement, l'étude MORE (*The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*) a démontré une augmentation significative de la DMO par rapport au placebo de 2,1 % au col fémoral et de 2,6 % à la colonne lombaire avec la dose de 60 mg, et ce après 36 mois de traitement (16). Par rapport aux valeurs de base, la DMO a augmenté de 1,0 % au col fémoral et de 3,0 % à la colonne lombaire. Il y a eu une diminution significative de 30 % du risque de fractures vertébrales (6,6 % versus 10,1 %). La diminution du risque de fractures non vertébrales n'a pas été significative. Une sous-étude de MORE a évalué l'effet du raloxifène sur le risque de cancer du sein (17). Le risque du cancer du sein a diminué significativement de 76 %.

La dose recommandée est de 60 mg par jour, avec ou sans aliments. Un ajustement non précisé serait recommandé en insuffisance hépatique. Le raloxifène ne serait pas métabolisé au niveau des cytochromes P-450. Par contre, deux interactions sont à surveiller. D'abord, une baisse transitoire de l'INR d'environ 10 % a été remarquée lors de l'ajout du raloxifène chez des patientes recevant de la warfarine. Aussi, la prise du raloxifène doit être espacée de celle de la cholestyramine pour ne

pas nuire à l'absorption. Le raloxifène, contrairement à l'HTR, peut augmenter les bouffées de chaleur. Mais tout comme l'HTR, il y a un risque de thromboembolie veineuse. Le raloxifène peut aussi causer des crampes aux jambes (14,18).

## **Biphosphonates**

Les biphosphonates sont des analogues des pyrophosphates (5). Tous les biphosphonates agissent de la même manière; ils se lient de façon permanente à la surface minérale osseuse et, en inhibant l'activité ostéoclastique, réduisent la résorption osseuse (6). Trois biphosphonates sont actuellement indiqués dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez la femme postménopausée : l'étidronate, l'alendronate et le risédronate. Tous ces biphosphonates exigent les mêmes précautions. En présence d'ostéomalacie, ils devront tout simplement être évités. Puisqu'ils n'ont pas été étudiés en insuffisance rénale (clairance créatinine < 30 à 35 mL/minute), leur utilisation n'est pas recommandée. Finalement, la vigilance est de mise chez les patients présentant des troubles digestifs.

### **Étidronate (Didrocal<sup>MD</sup>)**

L'étidronate est un biphosphonate de première génération. L'étidronate est le seul biphosphonate qui, administré de façon continue, inhibe la minéralisation osseuse (5). Il doit donc être administré de façon cyclique, soit 400 mg par jour pendant 14 jours à tous les trois mois (6). Tout comme les autres biphosphonates, la biodisponibilité de l'étidronate est très faible. Il doit être administré à jeun (deux heures avant ou après des aliments), de préférence au coucher pour faciliter l'observance. Il est généralement bien toléré, des nausées et de la diarrhée pouvant survenir à l'occasion.

En prévention, Meunier et coll. ont mené une étude sur 54 femmes postménopausées, et ce, sur une période de deux ans (19). Ils ont obtenu une augmentation significative de la DMO par rapport au placebo de 2,93 % au niveau lombaire et de 2,02 % au col fémoral. Par contre, l'augmentation de la DMO n'était pas significative par rapport aux valeurs de base, avec seulement 0,58 % de plus à la colonne lombaire.

En traitement, deux études ont été réalisées. L'étude de Storm et coll. a été réalisée sur une période de trois ans chez 66 femmes avec des fractures vertébrales (20). Il y a eu une augmentation significative de la DMO lombaire de 5,3 % par rapport aux valeurs de base. À trois ans, la diminution des fractures n'était pas significative, mais elle l'était de la 60<sup>e</sup> à la 150<sup>e</sup> semaine de traitement. Cette étude a été prolongée jusqu'à cinq ans (21). Dans cette phase ouverte, toutes les patientes recevaient de

l'étidronate. La DMO lombaire a augmenté significativement de 6,9 % chez les patientes ayant reçu l'étidronate durant cinq ans. La réduction du risque de fractures vertébrales s'est maintenue, quoiqu'elle demeure toujours non significative. Une deuxième étude, celle de Watts et coll., a été réalisée sur une période de deux ans chez 429 femmes avec des fractures vertébrales (22). Dans cette étude, il y avait quatre groupes à répartition aléatoire. Dans les deux groupes recevant l'étidronate, il y a eu une augmentation significative de la DMO vertébrale de 4 à 5 % et une diminution significative de 50 % des nouvelles fractures vertébrales. Deux études ont prolongé l'étude de Watts. D'abord, l'étude de Harris et coll. a poursuivi l'étude à double insu pour une année de plus (3<sup>e</sup> année) suivie d'une année ouverte (4<sup>e</sup> année) (23). Durant la 3<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> année, la DMO vertébrale s'est maintenue sans augmentation supplémentaire. Après la 3<sup>e</sup> année, le risque de fractures vertébrales avait significativement diminué chez les patientes à risque élevé seulement. Finalement, l'étude à double insu de Miller et coll. a prolongé l'étude Watts jusqu'à sept ans (24). La DMO vertébrale a augmenté significativement de 7,6 % par rapport aux valeurs de base chez les patientes ayant reçu l'étidronate durant sept années. L'hypothèse d'un effet plateau après deux ans de traitement est donc écartée, mais les gains demeurent plus importants au cours des premières années. La réduction des fractures vertébrales a été supérieure chez les patientes avec la plus longue exposition à l'étidronate. Aucune des études précédemment mentionnées n'a réussi à démontrer une diminution des fractures non vertébrales.

### **Alendronate (Fosamax<sup>MD</sup>)**

L'alendronate est un biphosphonate de deuxième génération plus puissant que l'étidronate. Les doses quotidiennes recommandées sont de 5 mg en prévention et de 10 mg en traitement. Il doit être pris avec un grand verre d'eau au lever, au moins 30 minutes avant le déjeuner, la position assise ou debout doit être maintenue au moins 30 minutes après la prise. L'alendronate ne doit donc pas être administré chez les patients alités. Lorsqu'il est pris adéquatement, l'alendronate est bien toléré. Des nausées, de la dyspepsie, de la diarrhée, de l'arthralgie sont des effets indésirables rapportés. Quelques cas d'œsophagite ont été signalés (5).

En prévention, l'étude EPIC (*Early Postmenopausal Intervention Study*) a été menée chez 1 609 femmes âgées de moins de 60 ans postménopausées depuis au moins six mois (25). Après deux ans, dans le groupe recevant 5 mg d'alendronate, la DMO a augmenté significativement de 3,5 % à la colonne lombaire et de 1,9 % à la hanche par rapport aux valeurs de base. Par rapport au placebo, la DMO a augmenté significativement de

5,3 % à la colonne lombaire et de 2,8 % à la hanche.

En traitement, trois études importantes et une méta-analyse ont été réalisées. D'abord, l'étude de Libberman et coll. a évalué l'efficacité de l'alendronate à différentes doses chez 994 femmes postménopausées depuis cinq ans et plus et ayant un score  $T \leq -2,5$  (26). Après trois ans, dans le groupe 10 mg d'alendronate, il y a eu une augmentation significative de la DMO comparativement au placebo de 8,8 % au niveau vertébral, de 5,9 % au col fémoral et de 7,8 % au trochanter. La dose de 5 mg s'est révélée moins efficace que celle de 10 mg. Dans tous les groupes traités avec alendronate, le risque de nouvelles fractures vertébrales a diminué significativement de 48 %. Il y a eu une diminution non significative de 21 % des fractures non vertébrales. Black et coll. ont réalisé l'étude FIT (*Fracture Intervention Trial*) (27). Quelques 2 027 femmes postménopausées avec au moins une fracture vertébrale préexistante ont été incluses dans cette étude. Elles recevaient 5 mg d'alendronate durant deux ans suivi de 10 mg la troisième année ou d'un placebo. Après trois ans, il y a eu une augmentation significative de la DMO comparativement au placebo de 6,2 % au niveau vertébral, de 4,1 % au col fémoral et de 6,1 % au trochanter. Il y a eu une diminution significative de 55 % des fractures vertébrales symptomatiques, de 50 % des fractures de la hanche et de 48 % des fractures du poignet. Globalement, les fractures non vertébrales ont diminué non significativement de 20 %. Une méta-analyse de cinq études d'une durée minimale de deux ans a ensuite été effectuée pour évaluer spécifiquement l'effet de l'alendronate sur les fractures non vertébrales (28). Les résultats ont démontré une diminution significative de 29 % des fractures non vertébrales. Plus récemment, l'étude FOSIT (*Fosamax International Trial*) a étudié l'effet d'une dose de 10 mg d'alendronate chez 1 908 femmes postménopausées depuis au moins trois ans, avec un score  $T \leq -2,0$  (29). Après seulement un an de traitement, la DMO a augmenté significativement de 4,9 % à la colonne lombaire, de 2,5 % au col fémoral et de 3,7 % au trochanter par rapport au placebo. Par rapport aux valeurs de base, la DMO a aussi augmenté significativement de 5,0 % à la colonne lombaire, de 2,3 % au col fémoral et de 4,1 % au trochanter. Le risque de fractures non vertébrales a diminué significativement de 47 % (2,4 vs 4,4 %).

La dernière nouveauté concernant l'alendronate consiste en l'administration hebdomadaire. La compagnie Merck Frosst a élaboré de nouvelles formulations : 35 mg une fois par semaine en prévention et 70 mg une fois par semaine en traitement (30). Ces formulations seront bientôt offertes au Canada. La rationnelle de ces nouvelles posologies provient d'une efficacité équivalente, d'une tolérance équivalente ou meilleure et d'une

augmentation possible de la fidélité au traitement (31). L'étude de Schnitzer et coll. a comparé l'efficacité et l'innocuité de l'alendronate 70 mg une fois par semaine, 35 mg deux fois par semaine et 10 mg une fois par jour chez 1 258 femmes postménopausées ayant un score  $T < -2,5$  ou un antécédent de fracture vertébrale ou de la hanche (32). Après 12 mois, la DMO à la colonne lombaire a augmenté de 5,1 %, 5,2 % et 5,4 % dans chacun des groupes respectivement. L'augmentation de la DMO était similaire dans les trois groupes au niveau du col fémoral, du trochanter, de la hanche totale et du corps total. L'incidence des effets indésirables a été similaire dans tous les groupes, mais il y avait une tendance à moins d'effets indésirables gastro-intestinaux et œsophagiens dans le groupe avec prise hebdomadaire.

### Riséronate (Actonel<sup>MD</sup>)

Le risédronate est un biphosphonate de troisième génération. La dose quotidienne recommandée est de 5 mg en traitement et en prévention. Il peut être pris 2 heures avant ou après un repas ou au lever comme l'alendronate. Il ne doit pas être pris moins de 30 minutes avant le coucher. Le risédronate semble bien toléré. Il cause surtout de la dyspepsie et de l'arthralgie (33).

Plusieurs études sont déjà publiées avec le risédronate pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez la femme postménopausée. En prévention, l'étude de Mortensen et coll. a été réalisée chez 111 femmes postménopausées avec une DMO normale (34). Après deux ans, l'augmentation de la DMO à la colonne lombaire a été de 1,4 % par rapport aux valeurs de base et de 5,7 % par rapport au placebo ( $p < 0,05$ ). La DMO a aussi augmenté significativement au trochanter. En prévention secondaire, l'étude de Fogelman et coll. a évalué l'efficacité du risédronate chez 543 femmes avec une DMO faible (score  $T \leq -2,0$ ) (35). Après deux ans, la DMO à la colonne lombaire a augmenté significativement de 4,0 % par rapport aux valeurs de base. La DMO a aussi augmenté au col fémoral et au trochanter.

En traitement, l'étude VERT-NA (*Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy - North America*) a évalué l'efficacité du risédronate chez 2 458 femmes postménopausées âgées de moins de 85 ans avec au moins une fracture vertébrale (36). Après trois ans, avec la dose de 5 mg, la DMO a augmenté significativement par rapport aux valeurs de base de 5,4 % à la colonne lombaire, de 1,6 % au col fémoral et de 3,3 % au trochanter. Après seulement un an, il y a eu une diminution significative de 65 % du risque de fractures vertébrales (2,4 vs 6,4 %). Après trois ans, il y avait une diminution significative de 41 % du risque de fractures vertébrales et de 39 % du risque de fractures non vertébrales. L'étude VERT-MN (*Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy -*

*Multinational*) ressemble beaucoup à la précédente (37). Elle a été effectuée en Europe et en Australie chez 1 226 femmes postménopausées avec au moins deux fractures vertébrales. Après trois ans, la DMO a augmenté significativement à la colonne et à la hanche. Après seulement un an, il y a eu une diminution significative de 61 % du risque de fractures vertébrales. Après trois ans, il y avait une diminution significative de 49 % du risque de fractures vertébrales. Le risque de fractures non-vertébrales a diminué non significativement de 33 % ( $p=0,06$ ). L'étude récente de McClung et coll. a évalué spécifiquement l'efficacité du risédronate sur les fractures de la hanche (38). Cette étude comportait deux groupes : 5 445 femmes âgées de 70 à 79 ans avec un score T < -4 ou un score T < -3 avec au moins un facteur de risque de fracture de hanche et 3 886 femmes âgées de plus de 80 ans avec au moins un facteur de risque de fracture de hanche ou une faible DMO à la hanche. Elles recevaient soit le risédronate (2,5 mg ou 5 mg) ou un placebo. Dans les deux groupes combinés, l'incidence des fractures de hanche a été de 2,8 % dans les groupes recevant le risédronate et de 3,9 % dans le groupe recevant le placebo ( $p=0,02$ ). Chez les femmes ostéoporotiques (70 à 79 ans), l'incidence des fractures de hanche a été de 1,9 % dans les groupes recevant le risédronate et de 3,2 % dans le groupe recevant le placebo ( $p=0,009$ ). Chez les femmes plus âgées ( $\geq 80$  ans), l'incidence des fractures de hanche a été de 4,2 % dans les groupes recevant le risédronate et de 5,1 % dans le groupe recevant le placebo ( $p=0,35$ ). Le risédronate diminue donc significativement le risque de fracture de hanche chez les femmes ostéoporotiques.

### **Autres biphosphonates**

Le pamidronate (Aredia<sup>MD</sup>), le clodronate (Bonafos<sup>MD</sup>, Ostac<sup>MD</sup>) et l'acide zolédronique (Zometa<sup>MD</sup>) ne sont pas indiqués pour la prévention et le traitement de l'ostéoporo-

porose. Le pamidronate est parfois utilisé par des spécialistes chez les patientes ostéoporotiques sévères qui ne tolèrent pas les biphosphonates par voie orale. Une étude dans le traitement de l'ostéoporose est en cours avec l'acide zolédronique. L'ibandronate, un biphosphonate de troisième génération qui n'est pas encore commercialisé, sera à surveiller. Il devrait être offert par voie orale et intraveineuse. Il serait plus puissant que l'étidronate, le pamidronate, l'alendronate, le clodronate et aussi sinon plus puissant que le risédronate. Il est actuellement étudié chez des femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose ou d'ostéopénie, par voie orale (0,5 à 5 mg/j) et par voie intraveineuse (0,5 à 2 mg aux trois mois) (39).

### **Abstract**

#### ***Prevention and management of osteoporosis***

Osteoporosis is a common disease that is related to aging. Other etiologies, such as sustained use of corticosteroids, can cause osteoporosis. In order to prevent and manage osteoporosis, non-pharmacological measures (quit smoking, reduce drinking and consumption of coffee, regular exercises with weight-bearing, etc.) must first be initiated. Daily intake of calcium and vitamin D must also be encouraged. Finally, according to gender, hormonal status and bone densitometry result, the addition of drug therapy may be required. There are more and more drugs available for prevention and management of osteoporosis. During the last years, pharmacotherapy of osteoporosis definitely became complex.