

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

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

*La première partie de cet article a été publiée dans le Pharmactuel de juillet-août 2001. Dans cette première partie, la physiopathologie de l'ostéoporose, les mesures non pharmacologiques et une partie de l'arsenal pharmacologique (calcium, vitamine D, hormonothérapie de remplacement, raloxifène et biphosphonates) ont été présentées. Voici la suite de la pharmacothérapie de même qu'un survol de l'ostéoporose consécutive aux corticostéroïdes. Des algorithmes de traitement et un tableau synthèse de la pharmacothérapie viennent 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.

### Calcitonine injectable et intranasale

La calcitonine est une hormone peptidique habituellement produite par la glande thyroïde (5). Elle inhibe le métabolisme des ostéoclastes donc inhibe la résorption osseuse (5,8). La calcitonine prévient la perte osseuse et augmente la densité minérale osseuse (DMO), mais de façon modeste comparativement à l'hormonothérapie de remplacement (HTR) et aux biphosphonates (5,8). Des anticorps à la calcitonine, particulièrement de la forme saumon, se développent chez une proportion significative de patients (40). L'apparition de ces anticorps pourrait diminuer l'efficacité de la calcitonine, mais ce mécanisme n'est pas encore résolu (40).

La calcitonine injectable (Calcite<sup>MD</sup>, Calcimar<sup>MD</sup>) n'est pas indiquée dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose. Elle est surtout utilisée pour diminuer la douleur causée par une fracture ostéoporotique (8,40). Le mécanisme d'action de cet effet analgésique n'est pas connu exactement, mais il y aurait une stimulation des récepteurs centraux à la calcitonine, une libération de  $\beta$ -endorphines, une diminution de la synthèse des prostaglandines, une modification du calcium intracellulaire ou une combinaison de ces hypothèses (8). La dose recommandée est de 50 à 100 UI sous-cutanée, par jour ou aux deux jours (8,40). Puisque la calcitonine commercialisée est une calcitonine synthétique de sau-

mon et que certains patients peuvent être allergiques, il était autrefois recommandé de faire une dose-test de 1 UI intradermique avant la première dose. Selon certains experts canadiens, cette pratique ne serait plus nécessaire puisque les réactions anaphylactiques sont extrêmement rares et que ces dernières peuvent apparaître après plusieurs doses (40). Les effets indésirables de la calcitonine injectable sont des nausées, des vomissements, des bouffées de chaleur, de la diarrhée et de l'irritation au site d'injection (8,40). Ces effets peuvent être atténués en l'administrant au coucher (8). Son prix élevé, ses effets indésirables ainsi que sa voie d'administration la relèguent au second rang par rapport à la calcitonine intranasale.

La calcitonine intranasale (Miacalcin NS<sup>MD</sup>) possède les mêmes effets thérapeutiques que la calcitonine injectable, mais elle est indiquée dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme postménopausée. Deux cents UI par voie intranasale seraient équivalentes à 100 UI par voie sous-cutanée (41). La dose recommandée est d'une vaporisation (200 UI) dans une narine une fois par jour. Il faut changer de narine à chaque jour. Chaque vaporisateur contient 14 doses et doit être conservé au réfrigérateur jusqu'à ce qu'il soit amorcé. Ensuite, il peut être conservé à la température ambiante pendant quatre semaines. Avec la calcitonine intranasale, il n'est pas nécessaire de faire une dose-test sauf si une hypersensibilité est soupçonnée. Ses effets indésirables sont la rhinite, de la sécheresse nasale, des épistaxis, et plus rarement des nausées, des vomissements, des étourdissements et des bouffées de chaleur (40,41).

L'étude la plus importante réalisée avec la calcitonine intranasale est l'étude PROOF (*the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study*) (42). Elle a été réalisée chez 1 255 femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose. Quatre groupes étaient à l'étude : 100, 200 et 400 UI par jour et placebo. Tous les groupes recevaient 1 000 mg de calcium et 400 UI de vitamine D. Après trois ans, dans le groupe recevant 200 UI, il y a eu une augmentation significative de la DMO de la colonne lombaire de 1,1 % par rapport aux valeurs de base. Par contre, cette augmentation n'était pas significative par rapport au placebo. Il n'y a pas eu d'effet sur le col fémoral et le trochanter. Toujours dans le groupe recevant 200 UI, le risque de fractures vertébrales a diminué signi-

ficativement de 33 %. Le risque de fractures non vertébrales a diminué non significativement de 22 %. Cette étude est très critiquée, les résultats étant controversés (43). Au cours de l'étude, il a eu 59 % de perdus de vue puisque les médecins n'étaient pas parfaitement en aveugle. Les résultats plutôt décevants obtenus par les patientes comparés aux résultats intéressants obtenus avec les biphosphonates ont particulièrement nuï. La diminution du risque de fractures vertébrales n'était même pas significative dans le groupe recevant 400 UI et la diminution des fractures non vertébrales étaient significatives dans le groupe recevant 100 UI.

## Fluor

Le fluor stimule les ostéoblastes donc la formation osseuse, particulièrement trabéculaire (5, 44). Il n'est pas indiqué dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose. La seule formulation offerte au Canada est le Fluo-tic<sup>MD</sup>, une préparation entérosoluble de 20 mg. La dose recommandée est de 40 mg par jour (1). Le fluor doit absolument être administré avec du calcium pour prévenir l'ostéomalacie (44).

Plusieurs études ont été réalisées avec le fluor, mais la plupart sont de mauvaise qualité. Certaines études n'étaient pas à répartition aléatoire, d'autres n'avaient pas de groupe placebo ou manquaient d'envergure. Les doses utilisées étaient trop élevées et engendraient une augmentation des fractures non vertébrales et une forte incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux et musculo-squelettiques (1,44). L'administration de plus faibles doses à libération prolongée a permis d'obtenir de meilleurs résultats tout en étant mieux tolérées (44). L'étude de Pak et coll. a étudié une dose à libération prolongée de 25 mg deux fois par jour chez 110 femmes avec de l'ostéopénie ou au moins une fracture vertébrale (45). Les fractures vertébrales ont diminué significativement dans le groupe recevant le fluor et la DMO à la colonne lombaire a augmenté de 4 à 5 % par année. D'autres études sont nécessaires pour déterminer la dose optimale et établir une sécurité à long terme. Le fluor demeure donc une solution de rechange lorsque les autres thérapies ne fonctionnent pas.

## Combinaisons

Peu de combinaisons ont été étudiées jusqu'à maintenant. Des études ont été publiées pour la combinaison biphosphonate-HTR. L'étude de Wimalawansa a évalué cette association chez 72 femmes postménopausées ostéoporotiques, réparties de façon aléatoire dans quatre groupes de traitement (aucun traitement, HTR, étidronate cyclique, combinaison HTR-étidronate cyclique) (46).

Tous les groupes recevaient 1 000 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. Après quatre ans, la DMO a augmenté significativement de 10,4 %, 7,0 %, 7,3 % à la colonne lombaire et de 7,0 %, 4,8 %, 0,9 % à la hanche dans les groupes recevant la combinaison, l'HTR et l'étidronate cyclique respectivement. Le groupe recevant la combinaison a obtenu une augmentation de la DMO statistiquement supérieure à celle des groupes recevant l'HTR ou l'étidronate cyclique. L'étude de Lindsay et coll. a évalué l'association alendronate-HTR chez 428 femmes postménopausées ostéoporotiques qui recevaient déjà une HTR depuis un an et plus (47). Dix mg d'alendronate par jour ou un placebo était alors ajouté. Après 12 mois, l'augmentation de la DMO a été statistiquement supérieure dans le groupe recevant l'alendronate, 3,6 % comparativement à 1,0 % à la colonne lombaire et 2,7 % comparativement à 0,5 % au trochanter. Ces deux études démontrent donc l'effet additif sur la DMO de la combinaison d'un biphosphonate et de l'HTR.

## Études comparatives

Peu d'études comparatives ont été publiées jusqu'à maintenant. L'étude de Downs et coll. a comparé une dose de 10 mg d'alendronate à une dose de 200 UI de calcitonine intranasale par jour (48). Après 12 mois, l'alendronate a produit une augmentation de la DMO statistiquement supérieure par rapport à la calcitonine (5,16 % comparativement à 1,18 % à la colonne lombaire, 4,73 % comparativement à 0,47 % au trochanter et 2,78 % comparativement à 0,58 % au col fémoral). L'augmentation de la DMO avec la calcitonine était supérieure au placebo seulement au niveau du col fémoral.

Une dose de 10 mg d'alendronate par jour et une dose de 5 mg de risédronate par jour ont été comparées en ce qui concerne leur innocuité gastro-intestinale chez 515 femmes postménopausées en santé, et ce, pendant deux semaines (49). L'incidence des ulcérations gastriques découvertes à l'endoscopie a été de 13,2 % dans le groupe recevant l'alendronate et de 4,5 % dans le groupe recevant le risédronate. Cette étude de Lanza et coll. est controversée car elle était appuyée par Procter & Gamble et ne possédait pas de groupe placebo. La population à l'étude était jeune et en santé, donc pas nécessairement représentative de la vraie population recevant des biphosphonates. Finalement, l'évaluation endoscopique semble discutable.

## Investigation

### Phytoestrogènes

Les phytoestrogènes, particulièrement les isoflavones et les lignanes, sont des substances naturelles qui possè-

dent des effets oestrogéniques. Les isoflavones se retrouvent dans les fèves de soya et dans les produits dérivés du soya comme le tofu. Les lignanes sont métabolisées à partir de précurseurs comme les graines, les céréales, les fruits et les légumes (8). L'ipriflavone, une isoflavone synthétique, est actuellement en investigation. Une étude récente a été réalisée chez 474 femmes postménopausées avec une faible DMO (50). Elles recevaient toutes 500 mg de calcium par jour avec soit 200 mg TID d'ipriflavone ou un placebo. Après 36 mois de traitement, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes. L'ipriflavone est commercialisée au Canada en vente libre sous deux formes : Ostivone<sup>MD</sup> 200 mg et Iprical<sup>MD</sup> (200 mg d'ipriflavone, 333 mg de calcium et 133 UI de vitamine D). Considérant le manque de données, les phytoestrogènes ne peuvent être recommandés pour le moment.

### **Hydrochlorothiazide**

L'hydrochlorothiazide est bien connu pour son effet antihypertenseur. Il est aussi associé à une diminution de l'excrétion urinaire du calcium (51). Des études épidémiologiques ont déjà démontré une augmentation de la DMO et une diminution du risque de fracture de la hanche (51). Des études récentes ont démontré un effet bénéfique sur la DMO. L'étude de Lacroix et coll. a évalué deux doses d'hydrochlorothiazide (12,5 ou 25 mg par jour) chez 115 hommes et 205 femmes avec une faible DMO (52). Avec la dose de 25 mg, l'augmentation de la DMO de la hanche, de la colonne lombaire et du corps total a été significative dans le sous-groupe des femmes après six mois de traitement. L'augmentation n'était pas significative chez les hommes et chez les femmes après 36 mois. L'étude de Reid et coll. a étudié une dose plus élevée, soit 50 mg par jour, chez 185 femmes postménopausées (53). Après deux ans, il y a eu une augmentation significative mais modeste de la DMO au niveau du corps total, des jambes et de l'avant-bras, et ce, par rapport au placebo. Mais il n'y a pas eu d'effet sur la DMO de la colonne lombaire ou du col fémoral. L'effet bénéfique a donc été sur l'os cortical. À la lumière de ces études, l'hydrochlorothiazide pourrait avoir un rôle en prévention, mais certainement pas en traitement de l'ostéoporose. Il ne devrait pas être utilisé en monothérapie.

### **Hormones**

Des études sont en cours, tant chez les femmes que chez les hommes, avec des agents anabolisants comme le décanoate de nandrolone. Cependant, les effets indésirables (acné, hirsutisme, changement de la voix, virilisation) limitent leur utilisation (51). Les hormones de croissance (somatotropin), les cytokines, les sels de

strontium et la PTH (hormone parathyroïdienne) sont aussi en investigation (5,8).

### **Inhibiteurs HMG-CoA**

Des études animales suggèrent que les inhibiteurs de la HMG-CoA augmentent la formation et la densité osseuse. Une étude rétrospective a démontré que l'utilisation d'une statine pouvait significativement diminuer de 45 % le risque de fracture à différents niveaux (54).

### **Ostéoporose chez l'homme**

Les hommes ont une incidence plus élevée d'ostéoporose secondaire mais ils sont aussi sujets à l'ostéoporose sénile (8). La testostérone joue un rôle important dans le métabolisme osseux et ses concentrations diminuent avec le vieillissement. La prévention doit être favorisée chez les hommes âgés (mesures non pharmacologiques, calcium, vitamine D). Les biphosphonates, la testostérone et la calcitonine sont offerts, mais non indiqués, en prévention chez les patients à risque et en traitement.

L'alendronate est maintenant indiqué aux États-Unis dans le traitement de l'ostéoporose chez les hommes (30). L'étude de Orwoll et coll. a étudié une dose de 10 mg d'alendronate par jour chez 241 hommes ostéoporotiques (55). Après deux ans, la DMO a augmenté significativement de 7,1 % à la colonne lombaire, 2,5 % au col fémoral et 4,3 % au trochanter par rapport aux valeurs de base. L'incidence des fractures vertébrales a été significativement inférieure dans le groupe recevant l'alendronate (0,8 % comparativement à 7,1 %).

### **Ostéoporose consécutive aux corticostéroïdes**

L'utilisation prolongée de corticostéroïdes favorise la perte osseuse surtout dans les 6 à 12 premiers mois (56). Il y aurait 11 % de fractures après un an de traitement et jusqu'à 25 à 50 % de fractures après 8 ans. Les corticostéroïdes diminuent l'absorption intestinale du calcium, augmentent l'excrétion urinaire du calcium, causent un hyperparathyroïdisme secondaire, inhibent les ostéoclastes et interfèrent avec la testostérone et les estrogènes (56). Les personnes à risque sont celles recevant des doses de prednisone  $\geq 7,5$  mg/j ou l'équivalent pendant plus de six mois ou pour plus de quatre traitements courts par année (56,57). Des doses élevées de corticostéroïdes en inhalation (fluticasone  $> 750$  mcg/j, budésonide  $> 800$  à  $1\ 000$  mcg/j, béclo méthasone  $> 1\ 000$  mcg/j) augmentent le risque d'ostéoporose, mais ce risque demeure inférieur à la prise orale (58). La prise aux deux jours apporte les mêmes risques que la prise unique quotidienne (56).

Pour prévenir l'ostéoporose consécutive aux corticostéroïdes, il est d'abord recommandé d'utiliser la dose et la durée minimales efficaces. Les mesures non pharmacologiques doivent ensuite être appliquées. L'apport quotidien en calcium recommandé est de 1 500 mg/j et celui en vitamine D est de 800 UI/j (58). Chez la femme postménopausée, l'HTR constitue le premier choix. Chez les hommes, les femmes préménopausées et les femmes postménopausées sans HTR, les biphosphonates sont bénéfiques. L'étidronate et l'alendronate sont d'ailleurs indiqués pour ce type de prévention. Le risédronate devrait recevoir cette indication sous peu. Les biphosphonates sont à l'heure actuelle les agents qui possèdent le plus de données probantes pour la prévention de l'ostéoporose consécutive aux corticostéroïdes. L'étude de Adachi et coll. a étudié l'étidronate cyclique chez 141 hommes et femmes (59). Après 12 mois, la DMO a augmenté significativement par rapport au placebo de 3,72 % à la colonne lombaire et de 4,14 % au trochanter. L'augmentation de la DMO par rapport aux valeurs de base n'était pas aussi élevée. Il y a plutôt eu une perte importante dans le groupe recevant le placebo. L'étude de Saag et coll. a étudié des doses de 5 et 10 mg d'alendronate par jour chez 477 hommes et femmes (60). Après 48 semaines, par rapport au placebo, la DMO a augmenté significativement de 2,5 et 3,3 % à la colonne lombaire, de 2,4 et 2,2 % au col fémoral et de 1,8 et 3,4 % au trochanter. Par rapport aux valeurs de base, la DMO a augmenté significativement de 2,1 et 2,9 % à la colonne lombaire, de 1,2 et 1,0 % au col fémoral et de 1,1 et 2,7 % au trochanter. Il y a donc eu une légère perte de DMO dans le groupe recevant le placebo. L'augmentation de la DMO avec la dose de 10 mg n'était pas statistiquement supérieure à celle de 5 mg. La dose de 10 mg causait un peu plus d'effets indésirables gastro-intestinaux. Seules les femmes postménopausées sans HTR avaient des bénéfices additionnels avec la dose de 10 mg. Dans les deux études, la diminution du risque de fractures vertébrales n'a pas été significative.

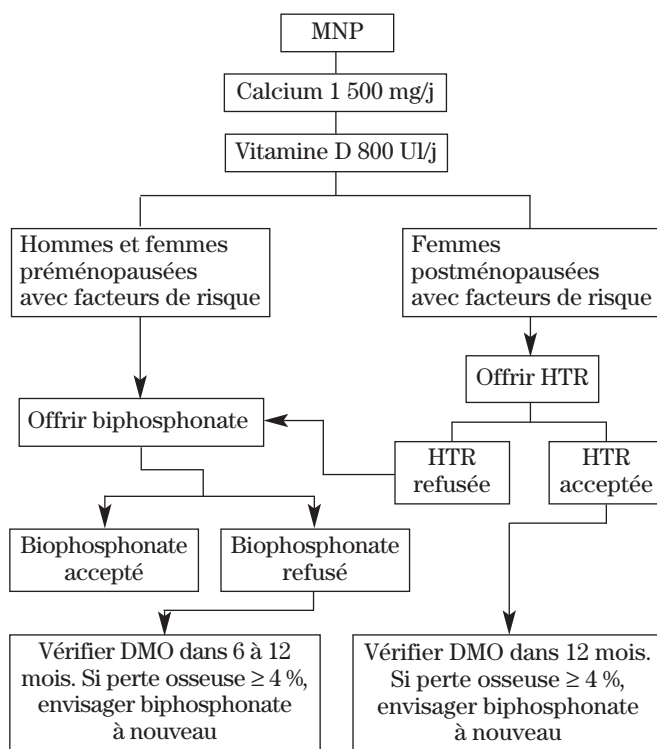
Deux études sont maintenant publiées avec le risédronate, la première en prévention et la deuxième en traitement. L'étude de Eastell et coll. a évalué l'efficacité du risédronate (2,5 mg par jour) dans la prévention chez 120 femmes postménopausées et traitées avec des corticostéroïdes pour une polyarthrite rhumatoïde (61). Après 97 semaines, la DMO était maintenue à la colonne lombaire (+1,4 %) et au trochanter (+0,4 %) dans le groupe recevant le risédronate, alors qu'il y avait une perte significative dans le groupe recevant le placebo (-1,6 % et -4,0 %). L'étude de Reid et coll. a évalué l'efficacité et l'innocuité du risédronate (2,5 et 5 mg par jour) dans le traitement de l'ostéoporose consécutive aux corticostéroïdes chez 290 hommes et femmes (62). Après 12 mois,

avec la dose de 5 mg, la DMO a augmenté significativement par rapport aux valeurs de base de 2,9 % à la colonne lombaire, 1,8 % au col fémoral et 2,4 % au trochanter. La DMO est demeurée relativement stable dans le groupe recevant le placebo. En combinant les résultats des doses de 2,5 et 5 mg, une réduction significative de 70 % des fractures vertébrales a été observée. De même, en combinant les résultats des études de Eastell et de Reid, Wallach et coll. ont obtenu une diminution significative de 70 % des fractures vertébrales avec la dose de 5 mg (63).

### Algorithmes et tableau synthèse des médicaments

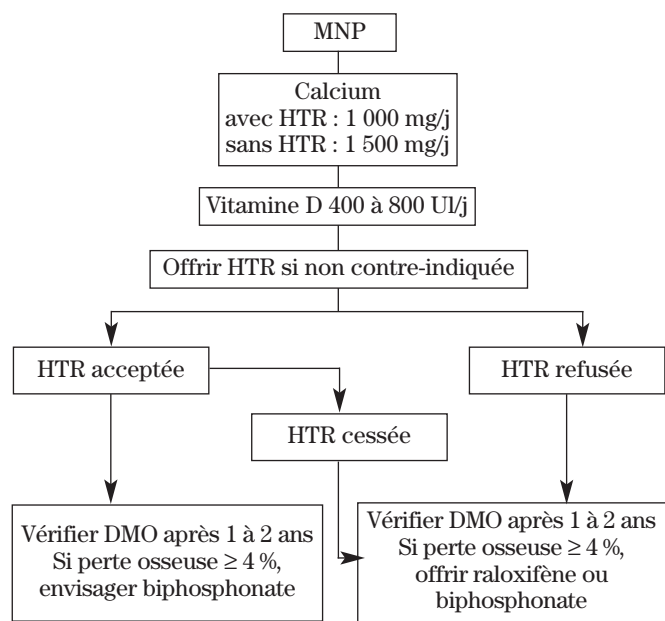
Les figures 1 à 5 présentent des algorithmes de prévention et de traitement de l'ostéoporose.

**Figure 1 : Prévention de l'ostéoporose consécutive aux corticostéroïdes**



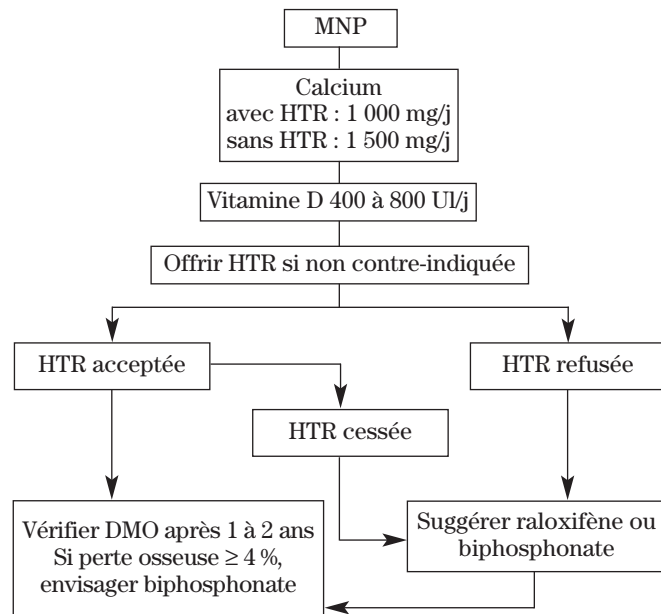
MNP : mesures non pharmacologiques

**Figure 2 :** Prévention chez la femme postménopausée avec DMO normale

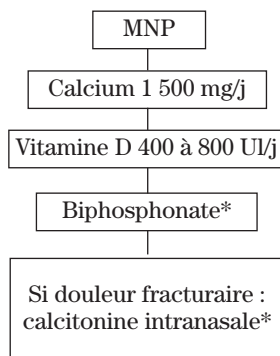


MNP : mesures non pharmacologiques

**Figure 3 :** Prévention chez la femme postménopausée avec ostéopénie

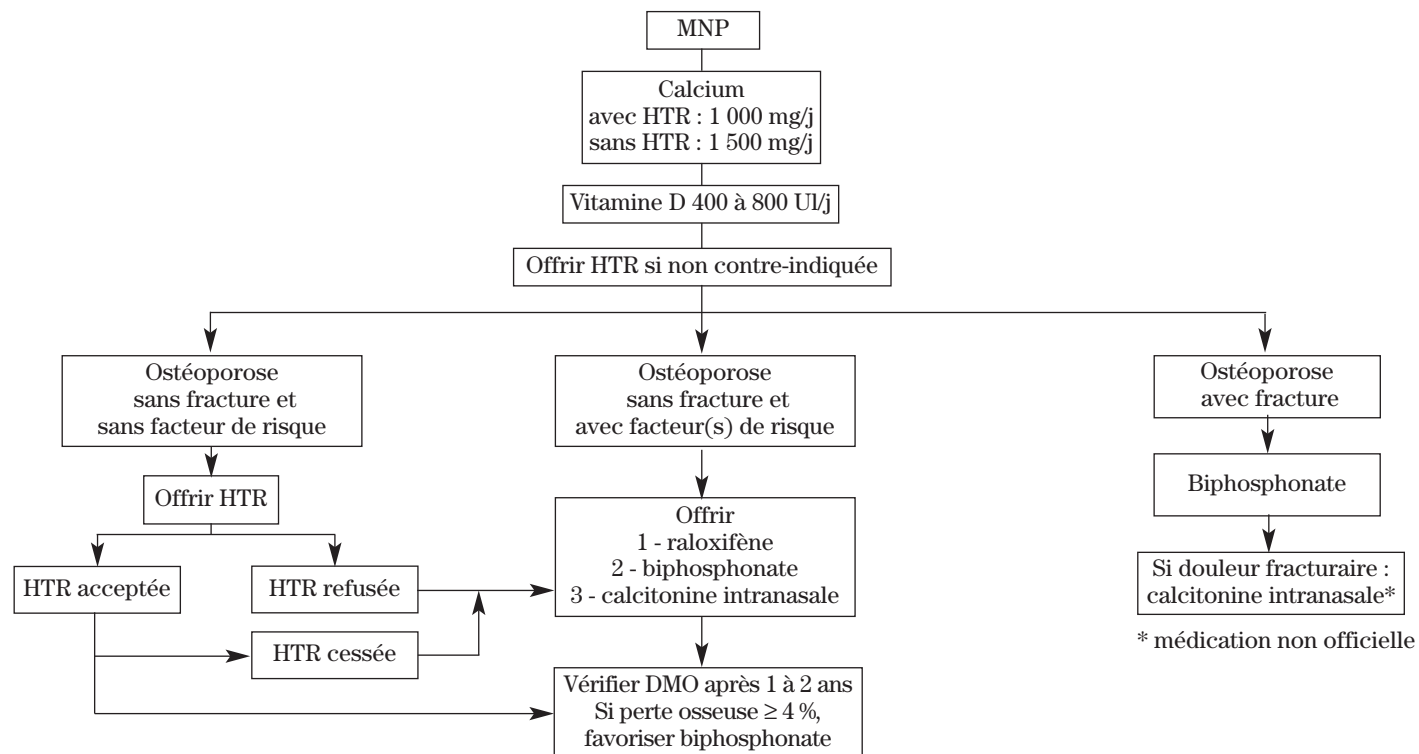


**Figure 4 :** Traitement de l'ostéoporose chez les hommes et les femmes préménopausées



\* indications non officielles

**Figure 5 : Traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées**



Le Tableau V présente un résumé des médicaments utilisés dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

**Tableau V : Médicaments utilisés pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose**

Médicaments	Doses	Prix par mois*	Effets indésirables	Place dans la thérapie
Carbonate de calcium	1 000 à 1 500 mg /jour	1,25 \$ à 5,25 \$	Irritation gastrique, constipation, hypercalcémie, hypercalciurie, calculs rénaux	Traitement de base
Vitamine D	400 à 800 UI/jour	0,82 \$ à 1,11 \$	Hypercalcémie, hypercalciurie, calculs rénaux	Traitement de base
Hormonothérapie de remplacement :				
estrogènes conjugués (Prémarin <sup>MD</sup> )	0,625 mg die	3,87 \$	Nausées, sensibilité des seins, céphalées, gain de poids, saignements utérins, thromboembolies veineuses	- 1 <sup>er</sup> choix pour la prévention chez la femme postménopausée - 1 <sup>er</sup> choix pour le traitement chez la femme postménopausée <u>sans fracture</u> - solution de rechange si présence de fractures chez la femme postménopausée
estrogènes conjugués (C.E.S. <sup>MD</sup> , pms- <sup>MD</sup> )	0,625 mg die	2,46 \$		
estrogènes conjugués (Congest <sup>MD</sup> , -C.S.D. <sup>MD</sup> )	0,625 mg die	1,72 \$		
estropipate (Ogen <sup>MD</sup> )	0,625 mg die	4,99 \$		
17-β-estradiol (Estraderm <sup>MD</sup> , Oesclim <sup>MD</sup> , Vivelle <sup>MD</sup> , Climara <sup>MD</sup> , Estracomb <sup>MD</sup> , Estalis <sup>MD</sup> )‡	0,05 mg/24h	20,67 \$		
17-β-estradiol (Estroge <sup>MD</sup> ) ‡	2,5 g (2 pressions) die	19,03 \$		
17-β-estradiol micronisé (Estrace <sup>MD</sup> )	1 mg die	6,30 \$		
éthinyloestradiol (femHRT <sup>MD</sup> ) †	1 co. die	22,20 \$		
Biphosphonates :				
Étidronate/calcium (Didrocal <sup>MD</sup> )	1 co. die	38,91 \$	Nausées, diarrhée, arthralgie	- Prévention de l'ostéoporose consécutive aux corticostéroïdes - 2 <sup>e</sup> choix pour la prévention chez la femme postménopausée - 1 <sup>er</sup> choix pour le traitement chez les hommes et femmes préménopausées (mais pas indiqué) - 2 <sup>e</sup> choix pour le traitement chez la femme postménopausée <u>sans fracture</u> - 1 <sup>er</sup> choix si présence de fractures chez la femme postménopausée
Alendronate (Fosamax <sup>MD</sup> )	Prévention : 5 mg die Traitement : 10 mg die	43,97 \$ 55,81 \$	Dysphagie, œsophagite, dyspepsie, nausées, diarrhée, arthralgie	
Risédrone (Actonel <sup>MD</sup> )	5 mg die	52,79 \$	Dyspepsie, arthralgie	
Calcitonine				
Injectable (Caltine <sup>MD</sup> , Calcimar <sup>MD</sup> )	50-100 UI s.c. die ou q2j (préférable au coucher)	120,24 \$ à 240,48 \$	Anorexie, nausées, vomissements, goût métallique, bouffées de chaleur, rash, prurit, douleur au site d'injection Rarement diarrhée	- Traitement de la douleur osseuse  - Option de traitement chez la femme postménopausée
Intranasale (Miacalcin NS <sup>MD</sup> )	1 vap. (200 UI) dans une narine die	51,94 \$	Rhinite, sécheresse nasale, épistaxis Rarement nausées, vomissements, étourdissements, bouffées de chaleur	
Raloxifène (Evista <sup>MD</sup> )	60 mg die	46,31 \$	Bouffées de chaleur, crampes aux jambes, thromboembolies veineuses	- 2 <sup>e</sup> choix pour la prévention chez la femme postménopausée - 2 <sup>e</sup> choix pour le traitement chez la femme postménopausée <u>sans fracture</u> - solution de rechange si présence de fractures chez la femme postménopausée

\*excluant les honoraires du pharmacien; † non couvert par la RAMQ; ‡ médicaments d'exception à la RAMQ

## Suivi des patients

L'ostéodensitométrie doit idéalement être effectuée avant le début d'un traitement. Malheureusement, l'appareil n'est pas présent dans tous les milieux et il y a certains délais dans les centres qui en possèdent un. Ensuite, l'ostéodensitométrie devra être répétée à chaque année, sinon aux deux ans, jusqu'à la stabilisation de la DMO (4). Lorsque les patients reçoivent un corticostéroïde, le remodelage osseux est particulièrement important dans la première année. Il est préférable de répéter l'ostéodensitométrie dans les 12 premiers mois (56). Si la perte osseuse à la colonne lombaire est  $\geq 4\%$ , des changements à la thérapie devront être apportés pour la rendre plus efficace (55).

## Conclusion

Dans les années à venir, avec le vieillissement de la population, la prévention de l'ostéoporose sera de plus en plus prioritaire. Les mesures non pharmacologiques doivent d'abord être appliquées et un apport alimentaire adéquat en calcium et vitamine D doit être favorisé. L'ajout d'un agent pharmacologique sera personnalisé en fonction des facteurs de risque, du sexe, du statut hormonal, des comorbidités et s'il s'agit d'une prévention ou d'un traitement. Les options pharmacologiques sont de plus en plus nombreuses. Les patients doivent être impliqués dans le choix de leur thérapie et les objectifs de traitement devront être réalistes. Une nouvelle fracture ne devra pas être considérée comme un échec et les patients devront être encouragés à poursuivre leur traitement. Le rôle du pharmacien est incontestable. Il peut identifier les patients à risque qui nécessitent une prévention ou un traitement, aider les médecins et les patients dans le choix de la thérapie, faire de l'enseignement aux patients et assurer un suivi.

## 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.

## Références

- 1- Beltjar E, Harrison P. Bad to the Bone-Treatment options for osteoporosis. *Pharmacy Practice* 1997; 13(2): 63-75.
- 2- Lane JM, Riley EH, Wirganowicz PZ. Osteoporosis: diagnostic and treatment. *J Bone Joint Surg* 1996; 78-A: 618-32.
- 3- Krane SM, Holick MF. Maladies métaboliques osseuses. *Dans*: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. *Harrison: Médecine Interne* Treizième édition. Trento: McGraw-Hill Libri Italia, 1995:2172-83.
- 4- The Canadian consensus conference on menopause and osteoporosis (Part I). Consensus statement. *J SOC Obstet Gynaecol Can* 1998; 20: 1264-71.
- 5- Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338(11): 736-46.
- 6- Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. *Can Med Assoc J* 1996; 155(7): 1113-29.
- 7- Murray TM. Calcium nutrition and osteoporosis. *Can Med Assoc J* 1996; 155(7): 935-9.
- 8- O'Connell MB. Prevention and treatment of osteoporosis in the elderly. *Pharmacother* 1999; 19: 7S-20S.
- 9- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamine D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327(23): 1637-42.
- 10- Jones G, Hogan DB, Yendt E, et al. Vitamin D metabolites and analogs in the treatment of osteoporosis. *Can Med Assoc J* 1996; 155(7): 955-61.
- 11- Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992; 326(6): 357-62.
- 12- Umland EM, Rinaldi C, Parks SM, et al. The impact of estrogen replacement therapy and raloxifene on osteoporosis, cardiovascular disease, and gynecologic cancers. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1315-28.
- 13- Recker RR, Davies KM, Dowd RM, et al. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. *Ann Int Med* 1999; 130(11): 897-904.
- 14- Snyder KR, Sparano N, Malinowski JM. Raloxifene hydrochloride. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57 (18): 1669-75.
- 15- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337(23): 1641-7.
- 16- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et coll. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomised clinical trial. *JAMA* 1999; 282 (7): 637-45.
- 17- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et coll. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomised trial. *JAMA* 1999; 281(23): 2189-97.
- 18- Lilly. Monographie du Evista® (chlorhydrate de raloxifène) Toronto. Ontario; 2001.
- 19- Meunier PJ, Confavreux E, Tupinon I, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double-blind, placebo-controlled study and 1-year follow-up). *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(9): 2784-91.
- 20- Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-70.
- 21- Storm T, Kollerup G, Thamsborg G, et al. Five years of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Rheumatology* 1996; 23: 1560-4.
- 22- Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-9.
- 23- Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: Three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993; 95: 557-67.
- 24- Miller PD, Watts NB, Licata AA, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997; 103: 468-76.
- 25- Hoskings D, Chilvers CE, Christiansen C, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age (EPIC). *N Engl J Med* 1998; 338(8): 485-92.
- 26- 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(22): 1437-43.
- 27- 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 december 7; 348: 1535-41.
- 28- Karpf DB, Shapiro DR, Seeman, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. *JAMA* 1997; 227: 1159-64.
- 29- Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomised trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: result of the FOST study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 461-8.
- 30- Jellin JM, Davidson K, Kehoe WA, et al. Osteoporosis. *Pharmacist's Letter* 2000; 16(11): 63.
- 31- Bone HG, Adami S, Rizzoli R, et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. *Clin Ther* 2000; 22(1): 15-28.



- 32- 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. *Aging* 2000 ; 12(1) : 1-12.
- 33- Procter & Gamble Canada Inc. Monographie du Actonel<sup>MD</sup> (risédronate sodique). Toronto. Ontario ; juillet 2000.
- 34- Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, et al. Risedronate increase bone mass in an early postmenopausal population : two years of treatment plus one year of follow up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83(2) : 396-402.
- 35- Fogelman I, Ribot C, Smith R, et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass : result from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85(5) : 1895-900.
- 36- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomised trial. (VERT-NA). *JAMA* 1999 ; 282(14) : 1344-52.
- 37- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomised trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT-MN) Study Group. *Osteoporos Int* 2000 ; 11(1) : 83-91.
- 38- McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of isedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001 ; 344(5) : 333-40.
- 39- Dooley M, Balfour JA. Ibandronate. *Drugs* 1999 ; 57(1) : 101-8.
- 40- Siminoski K, Josse RG. Calcitonin in the treatment of osteoporosis. *Can Med Assoc J* 1996 ; 155(7) : 962-5.
- 41- Novartis Pharma Canada Inc. Monographie de Miacalcin NS<sup>TM</sup> (calcitonine de saumon synthétique). Dorval. Québec ; août 1999.
- 42- Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomised trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis : the prevent recurrence of osteoporotic fractures study (PROOF). *Am J Med* 2000 ; 109(4) : 267-76.
- 43- Cummings SR, Chapurlat RD. What PROOF proves about calcitonin and clinical trials. *Am J Med* 2000 ; 109(4) : 330-1.
- 44- Murray TM, Ste-Marie L-G. Fluoride therapy for osteoporosis. *Can Med Assoc J* 1996 ; 155(7) : 949-54.
- 45- Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride : final report of a randomised controlled trial. *Ann Int Med* 1995 ; 123(6) : 401-8.
- 46- Wimalawansa SJ. A four-year randomised controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998 ; 104 : 219-26.
- 47- Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis : a randomised, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84(9) : 3076-81.
- 48- Downs RW, Bell NH, Ettinger MP, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonine for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85(5) : 1783-8.
- 49- 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.
- 50- Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 2001 ; 285(11) : 1482-8.
- 51- Reid IR. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women. A comparative review. *Drugs & Aging* 1999 ; 15(5) : 349-63.
- 52- LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, et al. Low-dose hydrochlorothiazide and the preservation of bone mineral density in older adults. *Ann Intern Med* 2000 ; 133(7) : 516-26.
- 53- Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women : a randomised controlled trial. *Am J Med* 2000 ; 109 : 362-70.
- 54- Meier C, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000 ; 283(24) : 3205-10.
- 55- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000 ; 343(9) : 604-10.
- 56- Eastell R, Reid DM, Compston J, et al. A UK Consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis : an update. *J Intern Med* 1998 ; 244(4) : 271-92.
- 57- Ledford D, Apter A, Manon A, et al. Osteoporosis in corticosteroid-treated patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ; 102(3) : 353-62.
- 58- Goldstein MF, Fallon JJ, Harming R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999 ; 116(6) : 1733-49.
- 59- Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997 ; 337(6) : 382-7.
- 60- Saag KG, Emkey R, Schintzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998 ; 339(5) : 292-9.
- 61- Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000 ; 11(4) : 331-7.
- 62- Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women : a randomised trial. European corticosteroid-induced osteoporosis treatment study. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15(6) : 1006-13.
- 63- Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000 ; 67(4) : 277-85.