

Doit-on utiliser les biphosphonates à long terme dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose?

Philippe Gauvin

Introduction

L'ostéoporose est une affection du squelette caractérisée par une faible densité minérale osseuse (DMO) et une détérioration microarchitecturale du tissu osseux, entraînant un risque accru de fractures. La fréquence de la maladie augmente avec l'âge, passant d'environ 6 % chez les femmes de 50 ans à plus de 50 % après 80 ans¹.

Les biphosphonates constituent des médicaments privilégiés pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose^{1,2}. Dans ce contexte, l'etidronate, l'alendronate et le risédronate représentent les trois agents de cette classe, approuvés au Canada¹.

Quelle est l'efficacité clinique des biphosphonates ?

Les biphosphonates inhibent la résorption osseuse, en exerçant une activité antiostéoclastique dose-dépendante. Ils diminuent donc le risque de fractures en améliorant la microarchitecture et la densité osseuses³.

L'étude des résultats d'une méta-analyse de onze essais cliniques randomisés, portant sur l'alendronate, a démontré qu'un traitement sur trois ans amenait une augmentation significative de la DMO de 7,48 % au niveau lombaire et de 5,6 % au niveau de la hanche. On a également observé une réduction des fractures vertébrales et non vertébrales, avoisinant 50 %⁴.

Parallèlement, l'analyse des résultats d'une méta-analyse de huit essais cliniques randomisés, portant sur le risédronate, conclut en signalant une augmentation significative de la DMO de 4,54 % au niveau lombaire et de 2,75 % au niveau du col fémoral. De plus, la réduction des fractures vertébrales était de 38 %, alors qu'elle était de 32 % pour les fractures non vertébrales⁴.

Dans une méta-analyse portant sur treize essais cliniques randomisés, on a également noté une amélioration significative de la DMO au niveau lombaire (4,06 %) et à celui du col fémoral (2,35 %) sous l'effet de l'etidronate. Malgré une réduction de 37 % des fractures vertébrales, aucune diminution des fractures non vertébrales n'a été constatée⁴.

Quelle expérience avons-nous de la prise des biphosphonates à long terme ?

Plusieurs études montrent que les biphosphonates semblent sans danger lorsqu'ils sont utilisés de façon pro-

longée. En effet, des études, échelonnées respectivement de sept à dix ans pour l'utilisation du risédronate et de l'alendronate, confirment leur innocuité lors de leur prise sur de longues périodes³. Chez des patientes sous alendronate pendant dix ans, on observe que la DMO continue d'augmenter au niveau vertébral alors qu'elle se stabilise après cinq ans au niveau de la hanche. Par ailleurs, les marqueurs du remodelage osseux chutent rapidement et demeurent comparables à ceux des femmes préménopausées. Chez les femmes ayant cessé l'alendronate après cinq années de traitement, on remarque une augmentation des marqueurs du remodelage osseux, accompagnée d'un maintien de la DMO vertébrale. Malgré une réduction progressive de la DMO au niveau de la hanche, la densité osseuse demeure supérieure à ce qu'elle était avant le traitement. D'autre part, les biopsies osseuses des patientes traitées pendant dix ans avec l'alendronate, indiquent une histologie et une microarchitecture normales^{3,5}.

Suppression exagérée du remodelage osseux ?

Malgré ces données rassurantes sur l'innocuité des biphosphates pris à long terme, certaines études animales ont soulevé des inquiétudes concernant une suppression exagérée du remodelage osseux à des doses de biphosphonates suprapharmacologiques^{2,6}; la publication d'Odvin et coll. en 2005 soulève de nouveau la question⁷. On y rapporte neuf cas de patients (huit femmes et un homme) ayant développé une fracture périphérique spontanée alors qu'ils étaient soumis à un traitement à l'alendronate depuis trois à huit ans. Alors qu'ils étaient toujours sous alendronate, six de ces patients ont expérimenté un retard ou une absence de guérison de leur fracture, persistant de trois mois à deux ans après l'accident. Les biopsies démontraient alors une suppression exagérée de la formation osseuse avec une réduction du nombre d'ostéoblastes. Paradoxalement, le niveau des marqueurs biochimiques du remodelage osseux était soit normal soit élevé, ce qui remet en question la méthode choisie pour l'évaluation de l'activité osseuse. De plus, le manque de données sur les caractéristiques initiales des patients empêche d'établir tout lien de causalité^{3,7}. Par ailleurs, les résultats d'une

Philippe Gauvin, B. Pharm., est candidat à la maîtrise ès sciences en pratique pharmaceutique, option établissement de santé à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

étude randomisée menée sur 231 femmes post-ménopausées confirment qu'un traitement à l'alendronate réduit le remodelage osseux tout en préservant un processus normal de minéralisation de l'os⁸.

Les biphosphonates sont-ils bien tolérés ?

En général, les biphosphonates sont bien tolérés. Les troubles digestifs demeurent les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés. L'administration hebdomadaire de l'alendronate et du risédronate, selon les recommandations, permet de minimiser ces effets néfastes. L'ostéomalacie survient très rarement avec la prise d'etidronate, si celui-ci est pris de façon cyclique¹. Chez des patients cancéreux sous chimiothérapie, des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés principalement, mais pas exclusivement, lors de l'utilisation de biphosphonates injectables (zolédrionate ou pamidronate)^{3,9}.

Conclusion

L'alendronate et le risédronate demeurent des médicaments de première ligne dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose¹. En effet, ils augmentent la DMO et réduisent de façon significative les risques de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche^{1,2}. La preuve formelle que les biphosphonates ont une influence bénéfique sur la prévention des fractures se limite à cinq ans^{3,10}. Quant à leur innocuité à long terme, les données récoltées sont rassurantes. En raison de leur longue demi-vie au niveau de l'os, les biphosphonates ont une action efficace sur la DMO, qui semble se maintenir après l'arrêt du traitement³. Même si certains craignent le risque de suppression exagérée du remodelage osseux avec l'utilisation à long terme des biphosphonates, cette crainte ne semble pas s'appuyer sur des données récentes^{3,7,8}.

À l'avenir, des études à grande échelle, d'une durée supérieure à cinq ans, devront évaluer l'effet des biphos-

phonates sur la réduction du nombre de fractures, leur innocuité et leurs effets sur la physiologie osseuse afin de pouvoir déterminer la durée de traitement idéale.

Pour toute correspondance :

Philippe Gauvin

Centre d'information pharmaceutique (CIP)

Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

5400, boul. Guoin Ouest

Montréal (Québec) H4J 1C5

Téléphone : 514 338-2222, poste 2666

Télécopieur : 514 338-3200

Courriel : philippe.gauvin@umontreal.ca

Références

1. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Conférence canadienne de consensus sur l'ostéoporose, mise à jour 2006. J Obstet Gynecol Can 2006;28:S111-32.
2. Rodan G, Reszka A, Golub E, Rizzoli R. Bone safety of long-term biphosphonate treatment. Curr Med Res Opin 2004;20:1291-300.
3. Liberman UA. Long-term safety of biphosphonate therapy for osteoporosis: a review of the evidence. Drug & Aging 2006;23:289-98.
4. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C et coll. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002;23:570-8.
5. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et coll. Effect of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The fracture intervention trial long-term extension. A randomized trial. JAMA 2006;296:2927-38.
6. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Johnston CC et Burr DB. Effects of suppressed bone turnover by biphosphonates on microdamage accumulation and biochemical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. Bone 2001;28:524-31.
7. Odvina C, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA et Pak CYC. Severely suppressed bone turnover : a potential complication of alendronate therapy. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1294-301.
8. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. J Clin Invest 1997;100:1475-80.
9. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et Engroff SL Osteonecrosis of the jaws associated with use of biphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:527-34.
10. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risédronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004;75:462-8.

ERRATUM

Deux erreurs se sont glissées dans le *Pharmactuel* vol. 40 n° 3.

Dans la chronique « Votre expérience avec... », le texte du dernier paragraphe de la page 153 aurait dû indiquer « Bernadette Tardivel, Inf., B.Sc., est infirmière pivot, réseau MPOC, à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. »

Dans la chronique « Au centre de l'information », dans le dernier paragraphe de l'article de la page 162, le texte aurait dû indiquer « Cependant, il est parfois rapporté de cesser son utilisation avant un examen avec agent de contraste ou lorsque la clairance est ≤ 30 ml/min. »

Veuillez nous excuser de ces erreurs.