

Mise au point

## Quelle est la durée optimale des traitements dans l'ostéoporose postménopausique ?

### How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? <sup>◇</sup>

Karine Briot<sup>a</sup>, Florence Trémollières<sup>b</sup>, Thierry Thomas<sup>c</sup>, Christian Roux<sup>a,\*</sup>,  
pour le comité scientifique du GRIO

<sup>a</sup> Service de rhumatologie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

<sup>b</sup> Unité de ménopause, hôpital Paule-de-Viguier, 330, avenue de Grande-Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse, France

<sup>c</sup> CHRU de l'hôpital de Bellevue, boulevard Pasteur, 42055 Saint-Étienne, France

Reçu le 3 janvier 2006 ; accepté le 24 mai 2006

Disponible sur internet le 27 novembre 2006

Le Comité scientifique du GRIO est constitué de : E. Atflan, M. Audran, B. Basse-Cathalinat, C.-L. Benhamou, C. Bergot, L. Chapuis, P. Dargent-Molina, P. Fardellone, J.-M. Féron, C. Jeandel, P.-O. Kotzki, M.-A. Limouzin-Lamothe, X. Marchandise, Y. Maugars, P. Orcel, F. Trémollières, B. Sutter, M.-C. de Vernejoul, G. Weryha

---

#### Résumé

Plusieurs traitements ont montré leur capacité à réduire le risque de fracture des patientes ménopausées ostéoporotiques. La durée optimale d'utilisation de ces traitements n'est pas établie. Des études sur le suivi prolongé des traitements par alendronate (à dix ans) et risédronate (à sept ans) ont montré la persistance de l'efficacité de ces traitements sur le gain de densité minérale osseuse. La preuve d'un bénéfice antifracturaire n'est cependant étayée que par la comparaison à un placebo à quatre ans pour l'alendronate et à cinq ans pour le risédronate. La différence d'effet rémanent entre les bisphosphonates doit être mieux évaluée avant d'être prise en compte dans la décision thérapeutique. L'utilisation prolongée du raloxifène pendant huit ans a été associée à la persistance de l'effet densitométrique observée à trois et quatre ans. L'efficacité antifracturaire est comparable à quatre ans à celle observée à trois ans. La tolérance à long terme apparaît également comparable avec une diminution significative du risque de cancer du sein invasif, récepteurs aux estrogènes positifs et la persistance d'une augmentation du risque thromboembolique veineux. Mais l'arrêt du raloxifène entraîne une diminution rapide de la densité osseuse. Une durée d'au moins quatre ans peut donc être proposée pour les traitements antirésorptifs. La durée optimale des traitements reste une décision individuelle après réévaluation régulière du risque fracturaire.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Ostéoporose postménopausique ; Bisphosphonates ; SERM ; Fracture vertébrale ; Densité minérale osseuse

*Keywords* : Postmenopausal osteoporosis ; Bisphosphonates ; SERM. Vertebral fracture ; Bone mineral density

---

\* Auteur correspondant. Faculté de médecine, université Paris-Descartes, APHP.

Adresse e-mail : [christian.roux@cch.ap-hop-paris.fr](mailto:christian.roux@cch.ap-hop-paris.fr) (C. Roux).

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

## 1. Introduction

L'ostéoporose est un enjeu de santé du fait de sa fréquence et des conséquences potentiellement graves des fractures dont elle augmente le risque. Plusieurs traitements ont montré leur capacité à réduire rapidement le risque de fractures vertébrales et périphériques chez les femmes ménopausées ostéoporotiques [1–5]. Ces traitements ont essentiellement fait la preuve de leur efficacité dans des études contrôlées de trois à cinq ans, chez des femmes âgées (le plus souvent, de plus de 65 ans), à haut risque osseux (avec antécédents de fractures vertébrales). L'arrêt des traitements s'accompagne d'une reprise de la perte osseuse qui est plus ou moins marquée selon les différents composés, et nous manquons de recul sur les effets secondaires potentiels à long terme de ces différentes molécules. Pourtant, les réductions d'indication du traitement hormonal substitutif font qu'on peut être amené à considérer l'indication d'un traitement antiostéoporotique chez des femmes ménopausées de plus en plus jeunes ; de plus l'augmentation de l'espérance de vie fait prescrire des traitements prolongés chez les femmes les plus à risque. Il est donc nécessaire de déterminer la durée optimale des traitements, basée sur leur efficacité, et leur tolérance à long terme.

Ce travail a consisté à revoir les données les plus actuelles sur l'efficacité et la tolérance des traitements de l'ostéoporose (Tableau 1), et d'établir, sur la base d'un consensus d'experts, quelle pourrait être leur durée optimale d'utilisation chez une femme ménopausée. (Tableau 1).

## 2. Efficacité et tolérance des bisphosphonates à long terme

Les bisphosphonates sont des analogues structuraux du pyrophosphate, caractérisés par leur forte affinité osseuse. Ils diminuent la résorption et le remodelage osseux par différents mécanismes. Leur action antiostéoclastique entraîne une réduction de l'espace de remodelage et une augmentation de la

Tableau 1  
Données de suivi des traitements antiostéoporotiques

	Durée des études cliniques contre placebo	Durée des études de suivi
Alendronate	4 ans	10 ans
Risédrone	5 ans	7 ans
Raloxifène	4 ans	8 ans
Autres		
Tériparatide	18 mois	18 mois
Ranélate de Strontium	3 ans	3 ans

Tableau 2  
Effet antifracturaire de l'alendronate : résultats des principales études randomisées contre placebo

Étude	Population	Durée (ans)	Fractures vertébrales (FV)	Fractures non vertébrales (FNV)
Liberman [6]	994 femmes ménopausées ostéoporotiques ( $T \leq -2,5$ )	3	RR = 0,52 (IC 95 % 0,28–0,95)	FNV : RR = 0,79 (IC 95 % 0,52–1,22)
Black [1] FIT I	2027 femmes ménopausées avec au moins une fracture vertébrale	3	RR = 0,53 (IC 95 % 0,41–0,68)	Hanche : RR = 0,49 (IC 95 % 0,23–0,99) Poignet : RR = 0,52 (IC 95 % 0,31–0,87)
Cummings [7] FIT II	4432 femmes ménopausées avec une $DMO \leq 0,68 \text{ g/cm}^2$ ( $T \text{ score} \leq -2$ )	4	RR = 0,56 (IC 95 % 0,39–0,80)	FNV : RR = 0,88 (IC 95 % 0,74–1,04)

minéralisation secondaire du tissu osseux. Il est actuellement admis que ces deux mécanismes jouent un rôle important dans l'augmentation des valeurs densitométriques.

### 2.1. Efficacité

#### 2.1.1. Alendronate

**2.1.1.1. Efficacité antifracturaire.** L'efficacité antifracturaire de l'alendronate a été démontrée à trois et quatre ans. Les résultats des trois principales études randomisées contre placebo sont présentés dans le Tableau 2.

**2.1.1.2. Efficacité antifracturaire à long terme.** Dans l'étude de Liberman, 59 % (350) des 994 patientes initialement incluses ont été suivies pendant sept ans [8] et 25 % ont été suivies pendant dix ans [9]. Nous disposons des taux d'incidence cumulée des fractures vertébrales et non vertébrales après trois, sept, dix ans de traitement (Tableau 3). Il faut néanmoins prendre en compte que les données sur les fractures (cliniques et radiographiques) ont été recueillies à sept et dix ans comme un critère de tolérance, chaque événement fracturaire étant rapporté comme un effet indésirable. Cette méthodologie ne permet pas donc de conclure quant à l'efficacité à long terme (Tableau 3).

On peut noter, en termes de tolérance osseuse que l'incidence fracturaire observée à long terme est plus grande qu'au cours des trois premières années. Selon Ott cette différence ne peut être uniquement expliquée par la sélection de patientes les plus sévères, le suivi à long terme, ou l'âge de la population [10]. À l'inverse Lindsay, et al. ont estimé à partir des données des groupes placebo des essais, le risque de fracture vertébrale à 7,7 % (IC 95 % 5,8–9,9 %) à un an, 33 % (IC 95 % 8–16 %) à cinq ans, 55 % (IC 95 % 22–37 %) à dix ans [11], soit des valeurs très supérieures à celles observées dans les études de suivi.

L'étude FIT a également été prolongée cinq ans de plus (étude FLEX, FIT long term extension), 1099 femmes (39 %) de l'étude initiale ont ainsi été suivies pendant une durée de 8,6 ans en moyenne, les femmes dont la densité osseuse était la plus basse étaient exclues. [12]. Après un intervalle libre moyen de 1,9 ans [1,7] pendant lequel la plupart des femmes randomisées dans les groupes alendronate et placebo avaient bénéficié de la poursuite (ou de l'initiation) d'un traitement par l'alendronate « en ouvert », un sous-groupe de femmes volontaires a été à nouveau randomisé pour recevoir en double

Tableau 3  
Taux d'incidences cumulées des fractures vertébrales et non vertébrales après trois, sept et dix ans de traitement

Étude de trois ans [6]	Alendronate (n = 597)			Placebo (n = 397)
Incidence cumulée				
Fractures vertébrales (%)	3,2 % (p = 0,03)			6,2 %
FNV (%)	8,5 %			10,7 %
1 <sup>re</sup> extension : 4–5 ans	ALN 5 mg/j (n = 151)	ALN 10 mg/j (n = 145)	ALN 5 mg/j (n = 143)	–
2 <sup>e</sup> extension : 6–7 ans [8]	ALN 5 mg/j (n = 113)	ALN 10 mg/j (n = 122)	Placebo (n = 115)	–
Incidence cumulée				
Fractures vertébrales (%)	6,2	6,6	7	–
FNV (%)	7,1	7,6	7,8	–
3 <sup>e</sup> extension : 8–10 ans [9]	ALN 5 mg/j (n = 78)	ALN 10 mg/j (n = 86)	Placebo (n = 83)	–
Incidence cumulée				
Fractures vertébrales (%)	13,9	5	6,6	–
FNV (%)	11,5	8,1	12	–

insu, soit l'alendronate, soit un placebo pour une durée complémentaire de cinq ans. Nous ne disposons pas de données publiées permettant de juger de l'effet antifracturaire de la prise prolongée de l'alendronate dans l'étude FLEX [12]. Selon une communication orale de Black et al., l'incidence des fractures cliniques vertébrales observée pendant les cinq ans de suivi de FLEX, est réduite chez les femmes traitées par alendronate, comparativement au groupe placebo (RR=0,45 ; IC 95 % 0,23–0,84) mais comparable dans les deux groupes pour les fractures non vertébrales (RR=1,0 ; IC 95 % 0,76–1,32) et vertébrales morphométriques (RR=0,87 ; IC 95 % 0,61–1,25) [13]. En l'attente de publication, ces résultats confirment la bonne tolérance de l'alendronate, mais suggèrent qu'il n'y aurait pas d'intérêt à poursuivre chez toutes les patientes ce traitement pendant dix ans. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence, compte tenu de la population initiale (femmes ostéopéniques), de la méthodologie (effectifs en fin de suivi nettement inférieurs à ceux initialement inclus, perte de puissance pour l'interprétation des résultats, période intermédiaire non contrôlée) et l'impossibilité d'évaluer avec certitude l'efficacité antifracturaire à long terme du fait de l'absence d'un véritable suivi longitudinal contre placebo. L'évaluation des événements fracturaires n'a de plus concerné, la plupart du temps, que les fractures périphériques qui étaient colligées comme « événements indésirables » et non en tant qu'objectif principal de l'étude.

**2.1.1.3. Effet densitométrique des traitements prolongés.** Dans l'étude de Liberman, le traitement par alendronate induit à trois ans une augmentation de la DMO de +8,8 % ( $\pm 0,4$ ) au rachis,

de +5,9 % ( $\pm 0,5$ ) au col du fémur, et de +7,8 % ( $\pm 0,6$ ) au trochanter [6]. Pour les patientes qui ont reçu pendant sept ans l'alendronate (10 mg/j), l'augmentation de la DMO au rachis était de +11,4 % et de +9,5 % au fémur avec une stabilisation à ce site au-delà de la troisième année de traitement. Au contraire, l'augmentation de la DMO au rachis (+1,6 %) reste significative pendant les années six, sept, huit et dix de traitement pour atteindre 14 % à dix ans et 9,8 % dans le groupe alendronate 5 mg [7,8]. Là également, l'augmentation de la DMO au rachis reste significative durant les années huit et dix (+2,3 %). La densité osseuse mesurée à la hanche augmente puis se stabilise : +6,7 % au fémur total et +5,4 % au col fémoral à dix ans. La dissociation entre les sites fémoral et rachidien suggère que l'augmentation persistante de la DMO lombaire dépend très vraisemblablement de l'arthrose rachidienne chez des femmes dont l'âge moyen atteint 80 ans en fin de suivi.

Dans l'étude FIT, le suivi des patientes pendant 8,6 années a également montré un gain de DMO de +3,1 % à la hanche et de +12,9 % au rachis chez les femmes continuant à recevoir de l'alendronate 5 ou 10 mg [12].

### 2.1.2. Risédronate

**2.1.2.1. Efficacité antifracturaire.** L'efficacité antifracturaire du risédronate a été démontrée dans trois études randomisées contre placebo au terme de trois ans de traitement. Les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 4.

**2.1.2.2. Efficacité antifracturaire à long terme.** Elle n'a été évaluée qu'à partir d'une seule de ces trois études (VERT-

Tableau 4  
Effet antifracturaire du risédronate : résultats des principales études randomisées contre placebo

Étude	Population	Durée (ans)	Fractures vertébrales (FV)	Fractures non vertébrales (FNV)
Harris [2] VERT-NA	2458 femmes ostéoporotiques et $\geq 1$ FV	3	RR = 0,51 (IC 95 % 0,42–0,82)	FNV : RR = 0,61 (IC 95 % 0,34–0,94)
Reginster [14] VERT-MN	1226 femmes ostéoporotiques et $\geq 2$ FV	3	RR = 0,51 (IC 95 % 0,36–0,73)	FNV : RR = 0,67 (IC 95 % 0,44–1,04)
Mc Clung [15]	9331 femmes Groupe 1 : 5445 femmes âgées de 70–79 ans (T score $< -4$ ou $-3$ avec un facteur de risque clinique) Groupe 2 : 3886 femmes âgées (facteurs de risque non osseux)	3		Hanche : RR = 0,7 (IC 95 % 0,6–0,9) FNV : RR = 0,8 (IC 95 % 0,7–1,0) Hanche : RR = 0,6 (IC 95 % 0,4–0,9) NS (p = 0,43) Hanche : NS (p = 0,37)

MN). Parmi les 472 femmes qui avaient terminé les trois ans de l'essai VERT dans les centres sélectionnés pour l'extension de l'essai clinique, 260 ont accepté de poursuivre le même schéma thérapeutique en aveugle (130 dans le groupe risédronate 5 mg/j et 130 dans le groupe placebo) pendant deux années supplémentaires [16]. Au terme de la cinquième année, toutes les patientes ont reçu du risédronate (suivi en ouvert jusqu'à la septième année, ce qui concerne 164 patientes (81 issues de l'ancien groupe placebo et 87 du groupe risédronate) (Tableau 5).

Au terme de cette extension randomisée de deux ans, il existe une confirmation de l'efficacité antifracturaire vertébrale du risédronate par rapport au placebo (59 % à cinq ans vs 49 % à trois ans). L'incidence des fractures non vertébrales diminue de 41 % mais cette réduction n'est pas significative [16]. De plus, l'incidence annuelle des fractures vertébrales observée pendant les années six et sept (3,8%/an) est comparable à celle observée pendant les années 0–3 (4,7%/an) et 4–5 (5,2%/an) [17]. Le nombre de fractures non vertébrales durant les années 6–7 est faible (6–7,4 %) et semble comparable à l'incidence observée durant les trois premières années de traitement.

Comme pour les études de suivi qui concernent l'alendronate, il est nécessaire d'être prudent dans l'interprétation des résultats en raison de la sélection de la population : le nombre de femmes finalement suivies de manière prolongée est faible et il est possible que seules les patientes ayant un faible de risque de fracture aient été suivies.

**2.1.2.3. Effet sur la DMO.** Le traitement par risédronate pendant cinq ans est associé à une augmentation de la DMO de +9,3 % au rachis contre +2 % dans le groupe placebo ( $p \leq 0,001$ ), et de +2,2 % au col du fémur contre –2 % ( $p < 0,05$ ) [16]. La prise de risédronate pendant sept ans est associée à un maintien de l'augmentation de la DMO au rachis, +11,5 % contre 6,1 % chez les patientes ayant reçu le placebo pendant cinq ans puis le risédronate pendant deux ans. Le gain de DMO au fémur reste stable à sept ans (+6,1 % au trochanter, +4,2 % au col) [17].

Tableau 5

Taux d'incidences cumulées des fractures vertébrales et non vertébrales après trois, cinq et sept ans de traitement par risédronate

Étude de trois ans VERT-MN(14)	Risédronate 5 mg (n = 407)	Placebo (n = 407)
Incidence cumulée		
Fractures vertébrales (%)	18 ( $p \leq 0,05$ )	29
FNV (%)	10,9 ( $p \leq 0,05$ )	16
1 <sup>re</sup> extension : 4–5 ans [16]	n = 105	n = 115
Incidence cumulée		
Fractures vertébrales (%)	13,8 ( $p \leq 0,05$ )	28,2
FNV (%)	5,2 (NS)	8,5
3 <sup>e</sup> extension : 6–7 ans [17]	n = 81	n = 83 (placebo pendant cinq ans puis risédronate 5 mg)
Incidence cumulée		
Fractures vertébrales (%)	6,0 (NS)	6,2
FNV (%)	6,0 (NS)	7,4

## 2.2. Évolution de la DMO, des marqueurs du remodelage osseux et du risque fracturaire à l'arrêt des bisphosphonates

### 2.2.1. Alendronate

Chez les patientes traitées par alendronate pendant cinq ans, puis par placebo les deux ou cinq années suivantes (étude FLEX), la DMO lombaire reste stable, 8,9 % après deux ans d'arrêt et 9,8 % après cinq ans [9,12]. En revanche, des diminutions significatives ont été observées à la hanche totale et au col du fémur après cinq ans d'arrêt. Cependant, la DMO du rachis lombaire, reste significativement supérieure aux valeurs de départ [9] (Tableau 6). Un an après l'arrêt du traitement, les marqueurs ont significativement augmenté : le NTX urinaire et les phosphatases alcalines osseuses sont passés d'une réduction de –73 % à –57 % (95 %, –52,6, –63,1) et de –55 % à –36 % (IC 95 %, –32,4, –40,9). On peut là également noter que les valeurs moyennes sont restées inférieures aux valeurs de départ [9,12] (Tableau 6).

### 2.2.2. Risédronate

Le risédronate n'apparaît pas avoir d'effet rémanent prolongé, tout au moins après une durée de traitement de deux ans. L'arrêt d'un traitement de deux ans par risédronate 5 mg/j chez des femmes en début de ménopause (51–52 ans) a été associé à une reprise de la perte osseuse vertébrale de –3,7 % après un an d'arrêt, comparable à la perte osseuse enregistrée dans le groupe placebo au cours de la première année [18]. Au terme du suivi de trois ans, les valeurs de BMD restaient plus élevées dans le groupe de femmes qui avaient reçu le risédronate pendant deux ans par rapport aux femmes non traitées –2,3 % ( $\pm 0,8$ ) vs –5,6 % ( $\pm 1$ ), mais significativement plus faibles que les valeurs de départ ( $p < 0,05$ ). La même évolution était également notée pour l'extrémité supérieure du fémur. L'évolution densitométrique était par ailleurs parallèle à un retour à la normale rapide des marqueurs du remodelage osseux (déoxypyridinoline urinaire et phosphatases alcalines). Il faut cependant remarquer que nous ne disposons pas de données d'évolution osseuse pour des femmes traitées plus de deux ans ou à distance de la ménopause.

Tableau 6

Évolution de la DMO après deux et cinq ans d'arrêt de l'alendronate

Durée d'arrêt de traitement	2 ans [12]	5 ans [9]
DMO rachis lombaire		
–0–7 ans :	+8,9 %	–0–10 ans : +9,3 % ( $p < 0,001$ )
–5–7 ans :	+0,2 %	–6–10 ans : +0,3 %
		–8–10 ans : +0,2 %
DMO fémur		
trochanter	–0–7 ans : +6,8 %	–0–10 ans : +5,3 % ( $p < 0,001$ )
	–5–7 ans : –0,47 %	–6–10 ans : –1,0 %
		–8–10 ans : –1,0 %
col fémoral	–0–7 ans : 3,2 %	–0–10 ans : 1,5 %
	–5–7 ans : –0,46 %	–6–10 ans : –2,2 % ( $p < 0,05$ )
hanche totale		–8–10 ans : –1,7 % ( $p < 0,05$ )
		–0–10 ans : 3,4 % ( $p < 0,001$ )
		–6–10 ans : –1,8 % ( $p < 0,05$ )
		–8–10 ans : –1,6 % ( $p < 0,05$ )



L'évolution du risque fracturaire à l'arrêt d'un traitement par risédronate n'est pas connue.

### 2.3. Tolérance

#### 2.3.1. Générale

Le traitement prolongé par alendronate et risédronate est bien toléré. L'incidence des effets secondaires en particulier digestifs après cinq, sept et dix ans de traitement n'est pas différente de celle observée dans le groupe placebo [8,12,17,18].

#### 2.3.2. Osseuse

Il paraît important de souligner qu'une fois incorporée à l'os, la demi-vie des bisphosphonates est longue. La durée de rétention osseuse diffère suivant les bisphosphonates : celle de l'alendronate serait supérieure de près d'un tiers à celle du risédronate.

Des études expérimentales animales ont montré par ailleurs, que la suppression du remodelage osseux sous bisphosphonates est associée à une augmentation de la minéralisation osseuse sans altération de la cristallinité [19–21]. Chez le chien traité à doses pharmacologiques, les études histologiques réalisées sur des côtes ont montré une fréquence anormale de microfissures, faisant craindre une altération de la résistance mécanique osseuse. Les données sont d'interprétation difficile en raison des doses utilisées et surtout du modèle animal, connu pour ne pas être représentatif du squelette humain et de sa physiologie. La significativité clinique de ces microfissures est d'autant plus obscure que la résistance mécanique osseuse augmentait malgré l'augmentation du nombre de microfissures.

Un traitement de deux à trois ans par alendronate chez 231 femmes ostéoporotiques entraîne une augmentation du degré de minéralisation du tissu osseux [22]. Dans une population de femmes ostéopéniques ménopausées traitées par risédronate 5 mg ou placebo pendant un an, l'architecture osseuse trabéculaire est conservée [23]. Des biopsies de l'os iliaque réalisées chez 19 femmes ostéoporotiques de l'étude VERT-NA à l'inclusion et après trois et cinq ans de traitement par risédronate 5 mg ont montré une augmentation du degré de minéralisation à trois et cinq ans par rapport aux valeurs initiales [24].

Il est peu probable que cette augmentation du degré de minéralisation joue un rôle dans l'accumulation éventuelle de microfissures dans la mesure où celui-ci revient à un niveau comparable à celui de la femme préménopausique [25–27]. Par ailleurs, les relations entre microfissures et fractures restent à préciser. Un article très récent [28] rapporte la survenue de fractures périphériques (a priori) inhabituelles (branche ischio-pubienne, diaphyse fémorale, sacrum, côtes) chez neuf femmes ostéoporotiques qui ont en commun le fait d'avoir reçu de l'alendronate pour des durées de traitement variant de trois à huit ans. Pour ces femmes étaient observées une diminution importante de l'activité de formation et l'absence de double marquage à la tétracycline sur les biopsies osseuses pratiquées dans les suites de la fracture. Il est difficile de rattacher avec certitude ces épisodes fracturaires avec la prise prolongée de

l'alendronate en raison d'une absence de suivi longitudinal et de la très grande hétérogénéité de la maladie ostéoporotique de ces patientes. Ces observations sont exceptionnelles au vu du nombre de patientes traitées. De même, des observations récentes d'ostéonécrose de la mâchoire [29] ont été rapportées chez des patientes traitées au long cours par les bisphosphonates. La majorité des patients recevaient de fortes doses de bisphosphonates par voie IV (zolédronate ou pamidronate) dans un contexte néoplasique [30].

#### 2.3.3. Conclusion

Les traitements prolongés par dix ans d'alendronate et sept ans de risédronate entraînent une augmentation progressive de la DMO lombaire et un maintien de la DMO fémorale. La preuve d'un bénéfice antifracturaire est apportée par la comparaison à un placebo à quatre ans pour l'alendronate et à cinq ans pour le risédronate. Au-delà de cinq ans, il n'existe pas de preuve formelle de l'efficacité antifracturaire des bisphosphonates, notamment vis-à-vis des fractures périphériques. Les études de suivi apportent des informations rassurantes sur la tolérance osseuse et la tolérance générale de ces produits. Il est ainsi possible de recommander des traitements de quatre ans au moins, et leur prolongation éventuelle au-delà de cette période doit être discutée à l'échelle individuelle sur la base d'une réévaluation du risque de fracture ; cette stratégie n'est validée à ce jour par aucune étude portant sur l'effet antifracturaire.

## 3. Efficacité et tolérance du raloxifène

Le raloxifène, est un SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) qui, comme les bisphosphonates, est un agent antiostéoclastique. Les mécanismes de ses effets sont néanmoins foncièrement différents de ceux des bisphosphonates. Le raloxifène exerce son action par l'intermédiaire de sa liaison aux récepteurs des estrogènes. Dans le tissu osseux, il va ainsi moduler, de manière comparable aux estrogènes, la production de différents facteurs de croissance et/ou cytokines qui vont réguler l'ostéoclastogenèse et l'activité ostéoclastique. Il a de plus de multiples cibles d'action avec un effet agoniste des estrogènes sur l'os et le système cardiovasculaire et un effet antagoniste sur le sein et l'endomètre.

### 3.1. L'efficacité

L'efficacité du raloxifène, tant en termes de prévention de la perte osseuse postménopausique, que de réduction de l'incidence des fractures vertébrales, a été validée pour trois ans de traitement dans l'essai randomisé en double insu MORE [4] chez 7700 femmes ménopausées ostéoporotiques (avec ou sans antécédents de fracture vertébrale). L'augmentation de la DMO est ainsi de +2,1 % au rachis et de +2,6 % au col du fémur après trois ans de traitement. Cette augmentation de densité est associée à une diminution significative de l'ostéocalcine : -26,3 % (contre -8,6 % dans le groupe pla-

cebo) et du NTX urinaire :  $-34\%$  (contre  $-8,1\%$  dans le groupe placebo).

La poursuite de l'étude MORE pendant une année complémentaire, montre que la réduction du risque de fracture vertébrale ( $39\%$ ) est comparable à celle observée à trois ans [31], sans réduction du risque de fracture périphérique. L'augmentation de la DMO est de  $+2,6\%$  au rachis et de  $+2,1\%$  au col du fémur à quatre ans. Le gain de DMO est significatif entre deux et trois ans mais pas ne l'est pas entre trois et quatre ans.

L'essai MORE a également bénéficié, d'une extension de trois ans, pour une durée totale de huit ans (essai CORE pour Continuing Outcomes Relevant to Evista). Cette extension a été possible par le fait que l'anonymat du traitement n'a pas été levé immédiatement après la fin de l'essai MORE. Après un délai moyen de 10,6 mois entre la fin de MORE et le début de CORE, 4011 femmes parmi celles initialement incluses ont repris en double insu le traitement pour lequel elles avaient été initialement randomisées. Il faut cependant prendre en compte que l'objectif principal de cette extension concernait le risque mammaire à long terme [32] et que les effets osseux n'ont été colligés qu'en tant qu'« effets indésirables ». De ce fait, nous ne disposons d'aucune donnée sur l'incidence des fractures vertébrales et seules les fractures périphériques ont été rapportées. De plus, la possibilité d'un traitement à visée osseuse, notamment par les bisphosphonates était possible, limitant l'interprétation des résultats d'autant que la prise d'un bisphosphonate a été plus fréquente dans le groupe placebo que dans le groupe raloxifène. La poursuite du raloxifène ( $n = 259$ ) chez les 386 femmes qui n'avaient reçu aucun autre traitement à visée osseuse au cours des huit ans de l'étude a été associée au maintien de la DMO au rachis et à l'extrémité supérieure du fémur [33]. Pour sept ans de traitement (quatre ans de MORE + trois ans de CORE), la DMO était supérieure de  $+2,2\%$  au rachis et de  $+3\%$  à la hanche totale chez les femmes traitées par le raloxifène par rapport au placebo. Au plan fracturaire [33], aucune modification de l'incidence des FNV n'a été observée chez les femmes traitées par raloxifène par rapport au placebo (RR = 1,00 ; IC 95 % 0,82–1,21). Seules des analyses post-hoc rapportent, comme dans l'essai MORE, une diminution significative du risque de FNV chez les femmes présentant à l'inclusion une ostéoporose fracturaire sévère (grade 3 de la classification de Genant) (RR = 0,64 ; IC 95 % 0,44–0,92).

### 3.1.1. Retentissement osseux à l'arrêt du raloxifène

L'arrêt du raloxifène après cinq ans de traitement entraîne une diminution significative de la densité osseuse au rachis lombaire et au fémur ( $-2,4\%$ ) à un an [34]. Mais nous ne disposons d'aucune donnée sur le risque fracturaire.

## 4. Tolérance

Le principal effet extraosseux du raloxifène est représenté par la diminution significative du risque de cancer mammaire invasif observé chez les femmes traitées pendant quatre ans [35]. Cette réduction de l'incidence des cancers du sein n'a

été observée que pour les cancers à récepteurs aux estrogènes positifs (RE+), ce qui pouvait soulever la question des effets à long terme non seulement chez les femmes qui poursuivaient leur traitement, mais également lors de l'arrêt du raloxifène. La réduction du risque de cancer invasif RE+ est maintenue chez les femmes au terme des huit ans de suivi [32]. La poursuite du raloxifène pendant les quatre ans de CORE a été associée à une réduction de  $59\%$  des cancers RE+ (RR=0,41 ; IC 95 % 0,24–0,71) et au terme des huit ans, le raloxifène avait réduit de  $66\%$  l'incidence des cancers par rapport au placebo (RR=0,34 ; IC 95 % 0,22–0,50). L'incidence des cancers RE- n'a pas été augmentée par le raloxifène au cours de cette période. Ces résultats doivent certes tenir compte du fait que le risque de cancer du sein apparaît significativement plus faible chez les femmes ostéoporotiques que dans la population générale de même âge. Les données de l'étude STAR devraient nous permettre de mieux évaluer les effets mammaires du raloxifène chez des femmes à plus haut risque de cancer du sein.

Par ailleurs, la tolérance endométriale est restée très satisfaisante avec une incidence des saignements vaginaux, de l'hyperplasie endométriale ou du cancer de l'endomètre comparable entre les femmes recevant le raloxifène ou le placebo [32].

Le seul effet secondaire notable est représenté par la persistance d'une augmentation du risque thromboembolique veineux au cours de l'étude CORE (RR=2,17 ; IC 95 % 0,83–5,70). Par ailleurs, et comme dans l'essai MORE, une fréquence plus élevée des crampes musculaires ( $14,9$  vs  $11,8\%$ ) et des bouffées de chaleur ( $12,5$  vs  $6,9\%$ ) a été rapportée chez les femmes traitées par raloxifène pendant huit ans que chez celles recevant le placebo [32].

En conclusion, il n'existe pas au-delà de quatre ans de traitement, de preuve de l'effet antifracturaire du raloxifène. La prolongation éventuelle de la durée d'un traitement par raloxifène pourra néanmoins se rediscuter si les effets positifs de ce traitement en prévention du risque du cancer du sein sont confirmés.

## 5. Autres traitements

### 5.1. Téréparatide

Le traitement par téréparatide  $20\ \mu\text{g}/\text{jour}$  est limité à 18 mois, en raison de l'arrêt prématuré de l'étude suite à la survenue de sarcomes osseux dans une lignée de rats, dont le métabolisme osseux différait de celui de l'homme, et qui avaient été traités par de fortes doses pendant plus de la moitié de leur vie. On dispose actuellement de données chez  $77\%$  des patientes de l'étude princeps suivies pendant 18 mois après l'arrêt de l'étude [36]. À l'issue de cette période la réduction du risque de fractures vertébrales était de  $41\%$ , chez les femmes précédemment traitées par téréparatide par rapport à celles qui avaient préalablement reçu un placebo, mais  $50\%$  de ces patientes recevaient un bisphosphonate pendant le suivi. Dans une analyse par régression logistique réalisée a posteriori chez 710 de ces femmes, l'utilisation des bisphosphonates pendant

Tableau 7  
Synthèse des données antifracturaires du ranélate de strontium

Étude	Population	Durée (ans)	Fracture vertébrale	Fracture non vertébrale
Meunier [5]	n = 1649	3	RR = 0,59 (0,48–0,73)	RR = 0,90 (0,69–1,17)
Reginster [37]	n = 5091	3	RR = 0,61 (0,51–0,73)	RR = 0,84 (0,70–0,99)

au moins 12 mois n'était pas un déterminant de l'efficacité du téraparatide (RR=0,97, IC 95 %, 0,58–1,61,  $p=0,91$ ). L'interprétation des résultats de cette étude est difficile car les groupes n'étaient pas comparables et la période de transition à l'arrêt du téraparatide était parfois longue.

### 5.2. Ranélate de strontium

Il n'existe pas actuellement de données au-delà de trois ans (Tableau 7). C'est donc la durée que l'on peut recommander, même si l'AMM n'a pas fixé de limite de durée, dans l'attente des résultats prolongés en cours de publication.

## 6. Conclusion

Des études prolongées sont désormais disponibles avec les traitements antirésorptifs de l'ostéoporose : dix ans pour l'alendronate, sept ans pour le risédronate, et huit ans pour le raloxifène. Ces études apportent des éléments rassurants en termes de tolérance osseuse et générale de ces produits. Toutefois, il n'existe aucune preuve d'une efficacité antifracturaire au-delà de 4–5 ans. Dans l'état actuel de nos connaissances, il paraît donc logique de recommander cette durée pour les traitements antirésorptifs. Au-delà, la réaugmentation des marqueurs du remodelage osseux, tout comme la diminution de la DMO à l'arrêt de la plupart de ces traitements soulève la question d'une réaugmentation possible du risque fracturaire, bien que celle-ci ne puisse à l'heure actuelle être étayée avec certitude. Par conséquent, la poursuite des traitements doit alors prendre en compte l'évaluation initiale du risque de fracture, son évolution après une première séquence thérapeutique et éventuellement la possibilité de bénéfices extraosseux à long terme.

## Références

- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, 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.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK. Effects of risédronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344–52.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, 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.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifène. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637–45.
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, 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.
- Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437–43.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, 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.
- Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: a 7-year treatment of postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109–15.
- Bone HG, Hosking DH, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189–99.
- Ott SM. Fractures after long-term Alendronate therapy. *JCEM* 2001;86:1835–6.
- Lindsay R, Pack S, Li Z. Longitudinal progression of fracture prevalence through a population of postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:306–12.
- Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the fracture intervention trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004;19:1259–69.
- Black D, Schwartz A, Ensrud K, Ryback-Feiglin A, Gupta J, Lombardi A, et al. A 5 year randomized trial of the long-term efficacy and safety of Alendronate: the FIT Long-Term Extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2004;19:S45.
- Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomised trial of the effects of risédronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83–91.
- Mc Clung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Hip intervention program study group: effect of risédronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip intervention program study group. *N Engl J Med* 2001;344:333–40.
- Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellström D, et al. Long-term efficacy of risédronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120–6.
- Mellstrom D, Sorensen 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.
- Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston Jr. CC. Risédronate increases bone mass in early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:396–402.
- Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization of cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001;29:185–91.
- Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, Gross GJ, Prenger MC, Phipps RJ. Risédronate preserves trabecular architecture and increases bone strength in vertebra of ovariectomized minipigs as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *J Bone Miner Res* 2002;17:1139–47.
- Otomo H, Sakai A, Ikeda S, Tanaka S, Ito M, Phipps RJ, et al. Regulation of mineral-to-matrix ratio of lumbar trabecular bone in ovariectomized rats treated with risédronate in combination with or without vitamin K2. *J Bone Miner Metab* 2004;22:404–14.
- Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates AJ, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27:686–94.
- Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. Risédronate preserves bone architecture in early postmenopausal women

- in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int* 2003;73:423–32.
- [24] Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years of treatment with risedronate and its effect on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:469–76.
- [25] Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Jacob DS, Johnston CC, et al. Effects of high-dose etidronate treatment on microdamage accumulation and biochemical properties in beagle bone before occurrence of spontaneous fractures. *Bone* 2001;29:271–8.
- [26] Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biochemical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001;28:524–31.
- [27] Akkus O, Polyakova-Akkus A, Adar F, Schaffler MB. Aging of microstructural compartments in human compact bone. *J Bone Miner Res* 2003;18:1012–9.
- [28] Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294–301.
- [29] Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527–34.
- [30] Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997;12:1700–7.
- [31] Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. 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.
- [32] Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751–61.
- [33] Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Cummings SR and For the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of Raloxifene after 8 years: results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514–24.
- [34] Neele SJ, Evertz R, De Valk-De Roo G, Roos JC, Netelenbos JC. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone* 2002;30:599–603.
- [35] Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized study. *JAMA* 1999;281:2189–97.
- [36] Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami G, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:2024–30.
- [37] Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, 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.