

L'Ostéoporose

Approche diagnostique et thérapeutique

- Dr Pierre Dagenais, M.D., Ph.D., FRCPC
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

- Dr Daniel M. Myhal, M.D., Ph.D., FRCPC
Centre universitaire de santé de l'Estrie

INTRODUCTION

L'ostéoporose (OP) est la maladie métabolique osseuse la plus fréquemment rencontrée en pratique générale. Il s'agit d'une maladie silencieuse qui ne se manifeste que tardivement, lorsque survient une fracture. Ce sont les fractures ou les douleurs qu'elles engendrent qui amènent les patients à consulter. Bien qu'il soit appelé à faire de la prévention primaire, entre autres chez les patients recevant des corticostéroïdes ou souffrant de maladies inflammatoires pouvant provoquer une OP secondaire, le rhumatologue est plus souvent confronté aux patients souffrant déjà d'OP et ayant subi des fractures. Le présent bulletin du Rhumatologue traitera du diagnostic, de la prévention et du traitement de l'OP.

DÉFINITION

L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une faible densité osseuse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux causant une fragilisation des os et une prédisposition aux fractures (*voir référence 1*).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Dans les pays occidentaux, l'OP est la maladie osseuse la plus courante. La perte de masse osseuse étant un phénomène normalement associé au vieillissement, la prévalence de l'OP s'accroît avec le vieillissement de la population. D'ici 2051, on estime que la proportion de la population âgée de plus de 65 ans aura doublé au Canada, pour atteindre 25 %. L'accélération du processus de perte de masse osseuse survenant à la ménopause met la population féminine particulièrement à risque pour cette maladie.

On estime qu'aux États-Unis, 30 % des femmes ménopausées souffrent d'op. Au Canada, en 1993, on estimait à 1,8 million le nombre de femmes souffrant d'OP. En conséquence, le nombre de fractures attribuables à l'OP atteignait 60 000 cas recensés chez les femmes (*voir référence 2*). L'OP sévit aussi chez l'homme, avec une fréquence moins élevée et survient à un âge plus avancé que chez la femme. L'OP chez l'homme était responsable de 16 000 fractures en 1993.

Les sites de fracture les plus fréquents chez les deux sexes sont le poignet (fracture de Colles), les vertèbres et la hanche. Les fractures du poignet ont généralement peu de conséquences fonctionnelles.

Par contre, les fractures vertébrales et de la hanche peuvent entraîner une détérioration importante de la qualité de vie des patients. De plus, les fractures de la hanche seront associées à une augmentation de la mortalité dans l'année suivant cette fracture. Dans le cas des fractures du bassin on a pu observer une surmortalité allant jusqu'à 20 % dans l'année suivant la survenue de la fracture (*voir référence 3*).

FACTEURS DE RISQUE DE L'OSTÉOPOROSE

D'après les nouvelles lignes directrices pour le traitement de l'OP au Canada (*voir référence 4*), les quatre principaux facteurs de prédiction de risque de fractures attribuables à l'OP sont : **Une faible densité minérale osseuse**, la survenue par le passé d'une **fracture de fragilité ou atraumatique**, **l'âge** et **une histoire familiale de fracture d'origine OP**.

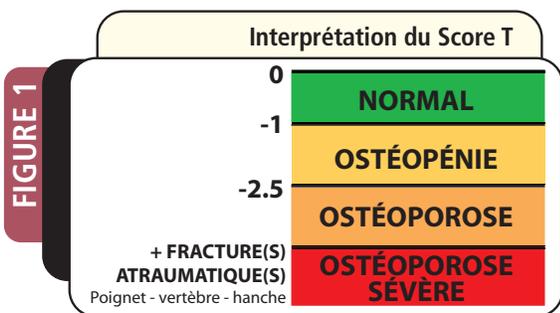
Par fracture de fragilité nous entendons des fractures survenant à faible vitesse, lors d'une chute sur une surface non accidentée à partir de la position debout ou lors de la marche, en glissant ou en trébuchant (*voir référence 5*). La présence d'une fracture du poignet, d'une vertèbre, de l'épaule (humérus proximal), de la hanche (fémur proximal) ou du bassin doit faire soupçonner une fracture de fragilité. Les patients subissant ce type de fractures représentent un groupe à haut risque de récurrences de fractures. Cette augmentation de risque est estimée à 1.5 à 9.5 fois celui d'un groupe témoin sans fracture fragile, selon le nombre et le site de la fracture initiale.

Il existe des outils pratiques, telle l'échelle d'évaluation du risque d'OP SCORE, afin d'aider à identifier les patients chez qui l'on devrait procéder à une investigation de l'OP. En pratique, le praticien général pourra identifier les patients à risque d'OP en se référant au **tableau 1** tiré des nouvelles lignes directrices canadiennes.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'OP repose essentiellement sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO). Cette mesure permet d'établir le niveau de risque de fractures attribuables à l'OP. Une DMO basse permet de prédire qu'un patient est à risque de fracture, indépendamment du site où cette mesure a été effectuée. Les résultats de ce test sont rapportés en écarts types à la moyenne (EM) d'un groupe de jeunes femmes (25 à 35 ans) se trouvant au pic de la masse osseuse. Cette façon de rapporter les résultats de la DMO s'appelle le score T (*voir référence 5*). L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a défini l'OP chez les personnes sans fracture comme étant un score T ≤ -2.5 écarts types sous la moyenne de la jeune femme (**Figure 1**). L'ostéopénie a été définie comme une masse osseuse allant de -1 à -2.5 écarts types sous cette moyenne. Bien que le risque de fractures dans la décennie suivante soit considérablement accru chez les jeunes patients présentant une DMO avec un écart type inférieur à -2.5 , ce risque est beaucoup plus important chez les personnes présentant ce même écart type à l'âge de 65 ans ou s'il y a présence de fractures atraumatiques.

Il existe plusieurs appareils permettant de mesurer la densité minérale osseuse. L'appareil le plus fréquemment utilisé est l'ostéodensitomètre à radiation X biénergétique ou DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry). Les mesures sont effectuées au niveau du rachis lombaire, site où l'on retrouve une grande proportion d'os spongieux et au niveau de la hanche, site contenant jusqu'à 75 % d'os cortical. Ces appareils permettent de poser le diagnostic d'OP et d'effectuer un suivi du traitement en répétant l'examen aux 1 à 2 ans. Idéalement, cet examen devrait être répété sur le même appareil afin de minimiser les variations possibles dans les lectures obtenues.



L'augmentation de fréquence de ces examens, aux 6 à 12 mois, peut être nécessaire chez les patients chez qui on suspecte une perte de masse osseuse rapide tels les patients traités avec des corticostéroïdes. La Régie de l'assurance maladie du Québec couvre les coûts des mesures de la DMO effectuées à un intervalle minimal de 12 mois.

Facteurs permettant de déceler les personnes (hommes et femmes) devant passer un test de dépistage de l'ostéoporose

TABLEAU 1

Facteurs de risque majeurs

- Plus de 65 ans
- Tassement vertébral
- Antécédents de fracture atraumatique après 40 ans
- Antécédents familiaux de fracture ostéoporotique (surtout s'il s'agit d'une fracture de la hanche chez la mère)
- Thérapie systémique de glucocorticoides pendant plus de trois mois
- Syndrome de malabsorption
- Hyperparathyroïdie primaire
- Tendance à tomber
- Ostéopénie diagnostiquée par radiographie
- Hypogonadisme
- Ménopause précoce (avant l'âge de 45 ans)

Facteurs de risque mineurs

- Polyarthrite rhumatoïde
- Antécédents cliniques d'hyperparathyroïdie
- Emploi prolongé d'anti-convulsivants
- Apport insuffisant de calcium
- Tabagisme
- Consommation excessive d'alcool et de caféine
- Poids corporel inférieur à 57 kg (125 lb)
- Perte de poids de plus de 10 % depuis l'âge de 25 ans
- Traitement prolongé à l'héparine

D'après le tableau 3 de la référence 4, avec la permission de l'éditeur

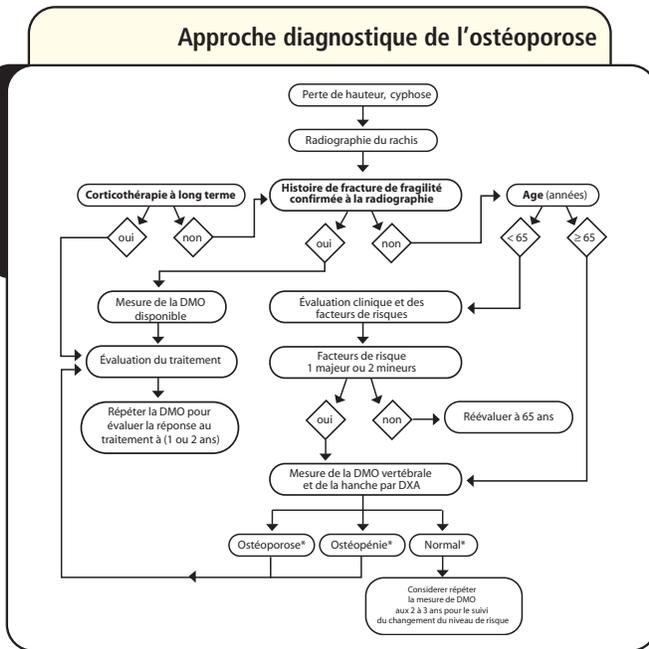
Les indications cliniques pour demander une mesure de la densité minérale osseuse par DXA (hanche totale et colonne vertébrale) sont les suivantes : Toute personne présentant un facteur de risque majeur ou 2 facteurs de risque mineurs tels qu'énumérés dans le **tableau 1** ainsi que toute personne âgée de plus de 65 ans. Un algorithme à la **figure 2** illustre la démarche diagnostique par DMO selon les circonstances cliniques.

Comme autres techniques de mesure de la densité osseuse nous devons mentionner les appareils à ultrasons qui permettent d'effectuer des mesures au niveau des périphériques (phalanges ou calcaneum). Ces technologies dont la précision reste à démontrer seraient utiles pour le dépistage de l'OP mais ne sont pas recommandées pour le suivi des patients.

Le clinicien devra aussi être à l'affût des signes cliniques de fracture vertébrale que sont une perte de taille annuelle de plus de 2 cm ou de plus de 4 cm par rapport à la taille comme jeune adulte (taille historique), l'apparition ou la progression d'une cyphose dorsale et la présence de douleur à la percussion des apophyses épineuses des vertèbres.

Des radiographies simples du rachis permettront de déceler la présence de fractures typiques dites de tassement ou par compression vertébrale. Ces fractures auront diverses morphologies (cunéiformes, aplatissement, affaissement biconcave des plateaux osseux). En général, elles épargneront le mur postérieur de la vertèbre et n'occasionneront pas de compressions médullaires ou radiculaires. Ces fractures affectent préférentiellement le rachis dorsal inférieur et lombaire supérieur. Près de 60 % d'entre elles demeurent peu symptomatiques ou asymptomatiques.

FIGURE 2



D'après la figure 1 de la référence 4, avec la permission de l'éditeur

La radiographie permettra d'identifier les individus ayant subi ce type de fracture et d'amorcer ou de modifier le traitement en conséquence.

Différents tests biochimiques permettant de mesurer le métabolisme osseux sont présentement disponibles dans les grands centres. Ce sont des mesures sériques ou urinaires de fragments polypeptidiques, d'enzymes, protéines ou de pro-peptides provenant de la matrice de collagène qui forme l'os. Ces substances, associées de façon non spécifique à l'activité biologique du tissu osseux sont utilisées comme marqueurs de l'activité de résorption osseuse (ex. : N ou C-télopeptides urinaires, hydroxyproline urinaire) ou de formation osseuse (ex. : La phosphatase alcaline spécifique à l'os). Ces tests sont très sensibles aux conditions de prélèvement et ne peuvent être présentement utilisés pour le dépistage de l'OP. Ils sont fréquemment utilisés en recherche pour évaluer les traitements pharmacologiques de l'OP. Ils seront éventuellement utiles en clinique, pour le suivi de la réponse thérapeutique chez certains patients chez qui par exemple, on soupçonne une réponse thérapeutique sous optimale.

Évaluation de laboratoire initiale pour éliminer les causes secondaires d'ostéoporose

TABLEAU 2

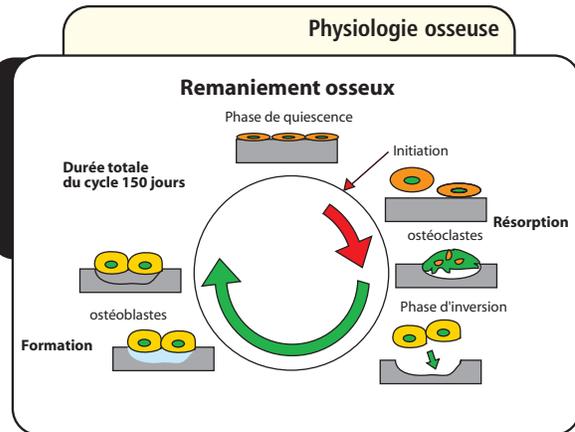
- 1- Formule sanguine complète et vitesse de sédimentation des érythrocytes
- 2- Créatinine sérique
- 3- Calcium, phosphate, albumine
- 4- Phosphatase alcaline
- 5- Hormone thyroïdienne (TSH)
- 6- Électrophorèse des protéines (surtout chez les patients de > 60 ans)
- 7- Calciurie des 24 heures si histoire d'urolithiases

Le bilan d'évaluation initiale du patient devrait comprendre des tests permettant d'éliminer les causes secondaires de perte osseuse (tableau 2). Ces examens permettront aussi de guider le clinicien dans ses choix thérapeutiques en identifiant la présence de contre-indications à l'utilisation de certains traitements.

PHYSIOLOGIE OSSEUSE

Afin de bien comprendre les interventions possibles pour prévenir ou traiter l'OP, il est important de bien comprendre la physiologie osseuse. L'os est un tissu vivant, en constant remaniement. Ce remaniement osseux est un processus cyclique qui dure près de 150 jours (figure 3). Ce cycle est amorcé par les cellules ostéoclastiques. Dérivées des macrophages, ces cellules résorbent l'os en produisant des enzymes ostéolytiques telle la phosphatase acide. Les puits forés par les ostéoclastes sont ensuite envahis par les cellules ostéoblastiques capables de produire une matrice osseuse de collagène, initialement non minéralisée, qui sera éventuellement calcifiée. Certains de ces ostéoblastes seront emprisonnés dans le nouvel os formé et deviendront des ostéocytes. Le déficit œstrogénique survenant à la ménopause entraîne une accélération du processus de résorption osseuse par l'activation des cellules ostéoclastiques. Cette résorption accélérée n'est pas compensée par une augmentation de production de matrice osseuse par les ostéoblastes d'où l'apparition d'un déficit osseux. Cette perte nette de masse osseuse survient pour des raisons non élucidées, surtout aux dépens de l'os spongieux dans l'OP ménopausique et aux dépens de l'os spongieux et cortical lors de l'OP attribuable au vieillissement.

FIGURE 3



Inspirée de : Bone HC. 2000

La plupart des traitements disponibles pour l'OP agissent en bloquant l'activité des cellules ostéoclastiques, empêchant ainsi la résorption osseuse. Il existe plusieurs familles de traitements anti-résorptifs : L'hormonothérapie de remplacement gonadique (estrogène, testostérone), les modulateurs sélectifs des récepteurs à estrogènes (MSRE), la calcitonine et les bisphosphonates. Ces produits sont utilisés dans la prévention et/ou le traitement de l'OP ménopausique et de certaines formes secondaires telle l'OP induite par les corticostéroïdes.

Les traitements anaboliques, capables de stimuler la production osseuse en augmentant l'activité ostéoblastique ne se retrouvent que dans deux familles de médicaments.

L'utilisation du fluor n'est actuellement plus recommandée puisque ce produit occasionne des changements de la micro-architecture de l'os qui induisent une fragilisation. La parathormone (PTH) donnée en injection sous-cutanée quotidiennement permet de stimuler la production osseuse par les ostéoblastes. Ce dernier produit n'est pas encore disponible au Canada (voir traitement de l'OP ménopausique).

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE ET PRÉVENTIVE

APPROCHE NON PHARMACOLOGIQUE DE L'OSTÉOPOROSE

a) Modification des habitudes de vie

La prévention repose sur la modification des habitudes de vie que sont la pratique régulière de l'activité physique, l'abstention du tabagisme, de l'abus d'alcool et de café (> 4 tasses/j.). Les activités physiques recommandées sont des exercices demandant une mise en charge des membres inférieurs tel la marche rapide ou le jogging. Ces activités physiques devraient être effectuées à la fréquence de 3 fois par semaine ou plus, pendant une durée d'au moins 30 minutes. Un programme d'exercices permettra aussi de lutter contre la perte de masse osseuse et l'apparition de myopathie chez les patients sous corticostéroïdes.

b) Approche diététique

Un apport diététique suffisant en calcium et vitamine D durant l'enfance et à l'adolescence permettra d'atteindre un pic de masse osseuse adéquat dans la trentaine. Les suppléments permettront de ralentir la déminéralisation osseuse survenant normalement chez les femmes ménopausées et les personnes âgées. Le **tableau 3** démontre les besoins quotidiens de calcium selon l'âge et le sexe. Les principales sources de calcium dans la diète nord-américaine sont les produits laitiers. Cette diète standard sans apport supplémentaire de calcium contiendrait approximativement 700 mg de calcium élémentaire par jour. Il s'agit d'un apport nettement insuffisant si l'on se fie aux recommandations du **tableau 3**. Un verre de lait (250 ml) contient approximativement 300 mg de calcium élémentaire. Afin de se plier aux recommandations canadiennes chez la personne âgée, il faudrait suggérer à ces patients une consommation équivalente à 5 verres de lait par jour. Cette perspective rebute plusieurs d'entre eux d'où la nécessité de prescrire des suppléments de calcium pour compléter l'apport diététique.

Apport quotidien de calcium recommandé

TABLEAU 3

Age (années)	Dose (mg/j.)
4-8	800
9-18	1300
Femmes 19-50	1000
Grossesse/allaitement	1000
Femmes 50+	1500
Hommes 19-50	1000
Hommes 50+	1500

Il existe d'autres sources de calcium pouvant accompagner ou se substituer aux produits laitiers. Ces sources peuvent être une alternative alimentaire pour les patients présentant une intolérance au lactose. Ce sont certains légumes tels le brocoli et les épinards, les amandes et le tofu, pour n'en citer que quelques-unes. Il faut par contre de grandes quantités de ces aliments pour égaler le contenu en calcium d'un seul verre de lait.

Chez l'adulte (19 à 50 ans) on recommande un apport de vitamine D₃ (cholecalciferol) de 400 UI/j. et chez les personnes âgées de plus de 50 ans de 800 UI/j. Le lait est supplémenté en vitamine D. Un verre de 250 ml contient 100 UI de cette vitamine.

Un apport diététique adéquat en protéines chez les personnes dénutries permet de réduire le risque de fracture de la hanche chez l'homme et la femme. Il faut limiter l'apport en sel dans la diète à moins de 2100 mg (90 mmol). Une diète riche en sel occasionne une diminution significative de la densité minérale osseuse chez les adultes des deux sexes. Aucun avantage n'a été démontré en ce qui concerne l'utilisation de divers suppléments alimentaires tels le magnésium, le zinc, le cuivre, le fer, la vitamine K, les acides gras essentiels ou les fibres alimentaires.

c) Prévention des chutes

Il faut identifier les personnes les plus susceptibles de chuter. Pour ce faire, il existe des tests de dépistages facilement utilisables au bureau tel le test « Up and Go » (**tableau 4**). Les personnes à risque de chuter et celles qui ont déjà chuté doivent être référées à un programme de prévention des chutes. Ces programmes offrent une évaluation multidisciplinaire individualisée entre autres en ergothérapie et en physiothérapie. Une évaluation des risques de chute à domicile permettra d'apporter des modifications physiques du milieu de vie du patient. Un programme d'exercices supervisés permettra d'augmenter la force musculaire et l'équilibre, deux éléments essentiels au maintien de bonnes capacités ambulatoires.

Test de dépistage des patients à risque de chuter - Le test « Up and Go »

TABLEAU 4

- 1 Le patient est assis sur une chaise de hauteur standard avec appui-bras.
- 2 Il doit se lever et marcher vers un mur à une distance de 3 m (10 pieds) et revenir s'asseoir.
- 3 Durée normale : 10 secondes.
- 4 Si le patient prend plus de 20 secondes pour effectuer la manœuvre, il est à risque élevé de chute et nécessite un programme d'exercices et d'équilibre.

d) Protège-hanches

Le port de protège-hanches en matériau plastifié intégré au sous-vêtement permet de réduire de façon significative le nombre de fractures de la hanche chez des patients ambulatoires de 70 ans et plus. Divers modèles de protège-hanches sont disponibles au Canada. L'efficacité de l'un d'entre eux a été démontrée lors d'une étude clinique randomisée effectuée chez des personnes âgées vivant dans la communauté ou en centre d'accueil (*voir référence 6*).

APPROCHE PHARMACOLOGIQUE

a) Hormonothérapie de remplacement gonadique (HTR)

Un traitement à l'aide de contraceptifs oraux devrait être utilisé chez les patientes aménorrhéiques souffrant ou non d'anorexie nerveuse et chez celles qui le sont à cause de hautes doses de corticostéroïdes. Les contraceptifs oraux constituent un traitement préventif de premier choix pour les patientes ménopausées précocement (avant l'âge de 45 ans).

L'hormonothérapie de remplacement ovarien (HTR) pourra être utilisée au moment de la ménopause naturelle ou chirurgicale, chez les patientes sans contre-indications (épisode thromboembolique, néoplasie du sein et de l'utérus, maladie hépatique active, saignements gynécologiques non expliqués). Cette médication permettra d'empêcher la perte osseuse survenant dans les 5 premières années suivant la ménopause.

Devant le manque d'évidence clinique (études de cohorte, souvent rétrospectives) l'hormonothérapie de remplacement ovarien n'est plus reconnue comme un traitement curatif de l'OP ménopausique. Il s'agit d'un traitement préventif de premier choix chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéopénie. L'HTR permet d'augmenter la masse osseuse à tous les sites. Elle est efficace pour réduire la survenue de fractures vertébrales et extra-vertébrales dont celles de la hanche. L'HTR comporte, par contre, des risques clairement démontrés pour ce qui est de la combinaison œstrogène-progestérone (Premarin^{MC} et Provera^{MC}). L'étude « Women's Health Initiative » a démontré que les femmes sous HTR combinée depuis plus de 5 ans présentaient un risque accru de cancer envahissant du sein de 26 %. Une augmentation significative du risque de maladie coronarienne de 29 % et d'accident vasculaire cérébral de 41 % était aussi notée. Au niveau thromboembolique, l'HTR augmente les risques de manifestations thromboemboliques veineuses de 19 avec le placebo à 34/10 000 pour l'hormonothérapie lorsque donnée pour plus de 5 ans.

L'utilisation d'œstrogènes non combinés à un progestatif augmente le risque de saignements vaginaux et de néoplasie de l'endomètre. L'HTR comporte aussi de fréquents effets secondaires tels les douleurs mammaires, céphalées, œdème des membres inférieurs et gain de poids pour ne citer que les plus courants. Ces symptômes, associés aux craintes engendrées par la médiatisation des risques de cancer du sein ou de l'endomètre, expliquent un taux d'observance faible dès la première année (< 50 %).

L'HTR a comme avantage de réduire les symptômes associés à la ménopause tels les troubles vasomoteurs occasionnant des bouffées de chaleur et/ou la labilité émotionnelle pouvant survenir pendant cette période de la vie.

La prescription d'HTR doit se faire en prenant en considération les risques et les bénéfices de l'utilisation prolongée de cette approche thérapeutique. Il s'agit d'un traitement de second choix chez les patientes ménopausées souffrant d'OP.

Dans certaines circonstances, l'HTR pourra être donnée de façon concomitante à un bisphosphonate afin de soulager les symptômes associés à la ménopause.

HTR chez l'homme

En cas d'hypogonadisme chez l'homme, il est possible de prescrire un traitement à la testostérone par la bouche (undécanoate de testostérone), en injection intramusculaire, (cypionate de testostérone) ou sous forme de timbres (Androderm^{MC}) ou de gels cutanés (AndroGel^{MC}). La testostérone n'a été que peu étudiée dans la prévention et le traitement de l'OP. Aussi, son utilisation dans ce contexte n'a pas fait l'objet de recommandations spécifiques. Ce traitement doit être réservé à l'hypogonadisme symptomatique chez l'homme jeune chez qui on veut prévenir la survenue d'OP. Un suivi conjoint en endocrinologie devrait alors être assuré en raison des effets secondaires potentiels (hypertension artérielle, hyperlipidémie, risque accru de cancer de la prostate, etc.).

b) Modulateurs sélectifs des récepteurs à œstrogènes (MSRE)

Il existe des traitements alternatifs à l'HTR pour les femmes qui craignent les conséquences possibles de leur utilisation prolongée. Chez les femmes en début de ménopause, le MSRE raloxifène (Evista^{MC}) est une alternative valable à l'HTR. Il pourra alors être prescrit à raison de 60 mg p.o./j. chez les patientes présentant ou non des facteurs d'OP ou de l'ostéopénie comme traitement préventif de premier choix. Le raloxifène exercerait un effet protecteur sur la survenue du cancer du sein et n'influencerait pas la survenue de cancer de l'endomètre. Un profil protecteur sur la survenue de coronaropathies d'origine athérosclérotique a aussi été rapporté chez les patientes à risque de coronaropathies. Le raloxifène comporte, par contre, des effets pro-thrombotiques chez les patientes prédisposées aux troubles thromboemboliques et ne devrait pas être utilisé chez ces dernières. Il n'a aucun effet sur les manifestations vasomotrices, les crampes aux membres inférieurs, les douleurs aux seins et la survenue de saignements vaginaux se produisant à la ménopause.

Le raloxifène utilisé quotidiennement, permet de réduire de 50 % la survenue de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes avec faible masse osseuse à l'ostéodensitométrie sans fractures vertébrales préexistantes et de 30 % chez les femmes avec fractures vertébrales préexistantes après 3 années de traitement, tel que démontré lors de l'étude « Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation » (MORE). Aucune réduction dans la survenue des fractures non vertébrales n'a pu être démontrée. Ce médicament ne devrait donc pas être utilisé pour prévenir la survenue de ce type de fractures.

Le raloxifène est un médicament de premier choix pour le traitement de l'OP ménopausique. Les effets extra-squelettiques de cette médication de même que l'absence d'évidences à l'effet que ce produit puisse réduire les fractures autres que vertébrales, en font un traitement à utiliser chez les femmes en début de ménopause.

c) Les bisphosphonates

Les bisphosphonates dans la prévention de l'OP

Les bisphosphonates sont les traitements anti-résorptifs, inhibant l'activité ostéoclastique, les plus puissants présentement disponibles au Canada. Il est difficile de comparer l'efficacité de ces médicaments les uns par rapport aux autres, puisque les devis d'études variaient considérablement pour ce qui est du risque de fracture dans les populations étudiées, de la durée des études, du nombre de patientes recrutées et des méthodes de recensement des fractures (c.f. l'excellente revue critique de Marcus et collaborateurs) (*voir référence 7*).

Ils présentent plusieurs avantages. Ils ne comportent aucune contre-indication vasculaire ni risque néoplasique. Ils n'ont aucun impact physiologique sur les tissus extra-osseux.

Il y a, par contre, quelques restrictions et/ou inconvénients à utiliser les bisphosphonates. L'étidronate comporte de faibles risques d'induire de l'ostéomalacie. Tous les bisphosphonates sont éliminés par voie rénale. Ils ne sont donc pas recommandés chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 0,58 ml/sec ou 35 ml/min). Ils peuvent accentuer la survenue d'ostéodystrophie rénale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Des oesophagites et des ulcères oesophagiens ont été décrits à la suite de l'administration de ces produits. On devrait éviter de les utiliser chez les personnes souffrant de ces conditions ou ayant un trouble du transit oesophagien. Seul un faible pourcentage du comprimé d'un bisphosphonate est absorbé. Il doit donc être pris à jeun selon les indications du fabricant.

Cette classe de médicaments n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes ni lors de l'allaitement et ne devrait pas être utilisée dans ces circonstances. Ils ne devraient pas être prescrits chez les femmes non ménopausées souffrant d'ostéopénie ou d'OP sauf s'il n'y a pas de cause secondaire d'OP identifiable. Dans ces circonstances, ce type de traitement peut être envisagé. La patiente devra alors être sous contraceptifs oraux et la médication devra être cessée s'il survenait une grossesse.

Ils peuvent être utilisés chez les femmes ostéopéniques ménopausées ou à proximité de la ménopause comme traitement préventif de premier choix afin de remplacer l'HTR lorsque celle-ci est impossible ou n'a pas empêché une perte accélérée de masse osseuse. Cette dernière situation peut survenir chez jusqu'à 20 % des femmes sous HTR.

On utilisera alors l'alendronate (Fosamax^{MC}) à raison de 5 mg p.o./j. chez les femmes de moins de 60 ans. Une dose plus élevée de 10 mg p.o./j. sera utilisée chez les patientes plus âgées. L'étidronate donné de façon cyclique (400 mg p.o./j. pendant 14 jours) suivi de prise quotidienne de carbonate de calcium (500 mg de calcium élémentaire) (Didrocal^{MC}) permet aussi d'empêcher la perte de masse osseuse chez ces patientes. L'utilisation du risédronate (Actonel^{MC}) à raison de 5 mg p.o./j. est approuvée au Canada bien que les données relatives à l'utilisation de ce médicament dans la prévention de l'OP ne soient disponibles que sous forme de résumés.

Les bisphosphonates dans le traitement curatif de l'OP

Les bisphosphonates sont un traitement de premier choix dans le traitement de l'OP ménopausique. Trois médicaments permettent de réduire l'apparition de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes ménopausées souffrant d'OP. Ce sont l'alendronate, l'étidronate cyclique et le risédronate.

L'étidronate cyclique

Les traitements à long terme (3 ans) avec ce médicament n'ont pas démontré de réduction significative dans la survenue des fractures vertébrales. De plus, un risque théorique d'ostéomalacie demeure possible lorsqu'il est utilisé à long terme. Pour ces raisons, ce médicament n'est pas approuvé aux États-Unis pour le traitement de l'OP ménopausique. Les

auteurs de ce document sont d'avis que cette médication ne devrait pas être utilisée comme premier choix pour le traitement des patientes ménopausées souffrant d'OP.

L'alendronate

Utilisé à raison de 10 mg p.o./j., l'alendronate a été étudié dans diverses populations de femmes présentant des niveaux variables de risque de fractures. La réduction du risque d'incidence d'une première ou d'une nouvelle fracture vertébrale varie donc d'une étude à l'autre. Chez les femmes présentant un faible risque, on observe une réduction du risque relatif de 44 % alors que dans les populations à haut risque de fracture cette réduction du risque relatif de fracture radiologique est de 47 % après 3 années de traitement. Une sous-analyse de 3658 femmes avec fractures vertébrales préexistantes et/ou OP (score T < -2.5) au niveau du col fémoral, démontre que le risque cumulatif de fractures vertébrales est réduit de 59 % (P < 0,001) et 45 % (P = 0,003) à 1 et 3 ans respectivement, dans le groupe de patientes recevant de l'alendronate comparé au groupe recevant le placebo. Il réduit également de 90 % l'incidence de nouvelles fractures vertébrales multiples (2 ou plus).

Par contre, l'alendronate est associé à une augmentation de complications digestives hautes. Des oesophagites avec ou sans ulcères oesophagiens ont été rapportées après sa mise en marché aux États-Unis. Aucun effet indésirable digestif significatif avec l'alendronate n'avait été noté lors des essais cliniques randomisés chez ces populations de femmes ménopausées chez qui on avait exclu les patientes avec antécédents de problèmes digestifs hauts. De plus, une diminution de l'observance au médicament a été observée au cours de la première année suivant l'institution du traitement. Ceci serait en partie attribuable à différents facteurs dont la survenue d'effets indésirables digestifs et les précautions nécessaires lors de la prise du médicament (cf. recommandations du fabricant). Il existe maintenant une forme d'alendronate à prise hebdomadaire (70 mg p.o./semaine). Sous cette forme thérapeutique il y aurait diminution des effets indésirables digestifs et théoriquement amélioration de la persistance au traitement.

Le risédronate

Le risédronate a été étudié chez une population de femmes présentant une plus grande prévalence de fractures vertébrales lors du recrutement par rapport à celles recrutées pour les études avec le raloxifène et l'alendronate. De plus, la définition d'une nouvelle fracture vertébrale était différente de celle utilisée dans les autres grandes études sur l'OP ménopausique. Les résultats observés dans les deux études publiées (étude multinationale et nord-américaine) étaient semblables soit une réduction du risque relatif cumulatif de nouvelles fractures attribuables à l'OP de 61-65 % dans la première année et de 41-49 % à 3 ans pour les patientes traitées avec le risédronate 5 mg p.o./j. par rapport à celles sous placebo. Bien qu'une réduction de la fréquence des fractures non vertébrales ait été observée chez les patientes sous risédronate dans ces deux études, cette diminution n'était pas significative et ceci en partie à cause d'un manque de puissance attribuable à un grand nombre d'abandons en cours d'étude. Une forme hebdomadaire de 35 mg/semaine est présentement disponible au Canada.

L'alendronate et le risédronate se distinguent des autres médicaments anti-résorptifs par leur capacité à réduire la survenue de fracture de la hanche et à d'autres sites périphériques. Cette capacité était variable et pas toujours significative d'une étude à l'autre pour les deux produits. Dans une seule étude l'alendronate a produit une réduction du risque relatif de fractures de hanche de 51 % chez des patientes ostéoporotiques (score T < -2) porteuse d'une fracture vertébrale (70 %) après 3 ans de traitement à raison de 10 mg/j. Le risédronate est le seul produit à avoir fait l'objet d'une étude spécifique sur la réduction des fractures de la hanche, l'étude HIP. Cette étude comportant quelques faiblesses méthodologiques, a permis de démontrer une réduction du risque relatif de fracture de 30 % chez les patientes présentant une OP à l'ostéodensitométrie sans fracture vertébrale (groupe 70-79 ans) et chez les patientes de 80 ans et plus ayant un facteur de risque de fractures dues à l'OP. En excluant les patientes de 80 ans et plus sans OP à l'ostéodensitométrie la diminution significative du risque relatif de fracture de hanche était de 60 %.

Bisphosphonates de l'avenir

L'acide zolédronique (Zometa^{MC}) est un bisphosphonate injectable par voie intraveineuse utilisé dans le traitement de l'hypercalcémie para-néoplasique. Il a fait l'objet d'une étude mesurant la densité minérale osseuse et des marqueurs biochimiques de métabolisme osseux chez des femmes ménopausées avec ostéopénie (score T -2 et moins) et présentant au plus une fracture vertébrale (*voir référence 8*). Ces patientes étaient traitées avec différents régimes thérapeutiques dont la fréquence variait entre 1 à 4 fois par année (dose totale 1 à 4mg/an) et comparées à un groupe de patientes recevant un placebo. Le traitement a produit une augmentation significative de la densité osseuse vertébrale (4.3 à 5.1 %) et au col fémoral (3.1 à 3.5 %); le tout était accompagné d'une baisse importante des marqueurs biochimiques de résorption osseuse. D'autres études seront nécessaires avant de recommander l'utilisation de ce traitement.

Bisphosphonates et corticostéroïdes

Les bisphosphonates sont le traitement de premier choix dans la prévention et le traitement de l'OP induite par les corticostéroïdes. Le bisphosphonate alendronate à raison de 10 p.o. mg/j. peut être utilisé pendant la première année, suivi de 5 mg/j. pour les années suivantes. L'étédronate cyclique (400 mg p.o./j. pendant 14 jours) suivi de prise quotidienne de carbonate de calcium (500 mg de calcium élémentaire) de même que le risédronate à raison de 5 mg p.o./j., demeurent des alternatives. Ces trois médicaments permettent de maintenir ou d'augmenter la masse osseuse et de diminuer la fréquence des fractures vertébrales chez la femme ménopausée. Chez l'homme sous corticostéroïde seul le risédronate a fait l'objet d'une étude spécifique démontrant son efficacité à réduire la survenue de fractures vertébrales. Les traitements préventifs peuvent être théoriquement cessés à l'arrêt de la corticothérapie. Ceci doit être évalué sur une base individuelle selon le statut hormonal actuel, telles la survenue de la ménopause et l'apparition de facteurs de risque de fractures telle l'ostéopénie.

Chez les hommes présentant une ostéopénie (score T < -1) ou souffrant déjà d'OP, les bisphosphonates sont le traitement de premier choix. L'alendronate et l'étédronate cyclique ont fait l'objet d'études spécifiques chez l'homme et sont reconnus comme traitement de premier choix au Canada.

Le risédronate aux doses habituelles n'a pas fait l'objet de telles études mais demeure un traitement alternatif envisageable. Des suppléments de testostérone peuvent être ajoutés aux bisphosphonates chez les patients présentant une insuffisance gonadique.

d) La calcitonine

Seule la forme par vaporisateur nasal (Miacalcin^{NSMC}) est approuvée pour le traitement de l'OP ménopausique au Canada. La calcitonine par vaporisateur nasal n'a fait l'objet que d'une seule étude évaluant la réduction de la survenue de fracture attribuable à l'OP. Dans cette étude, la calcitonine donnée à raison de 200 UI/j. a permis de diminuer le risque relatif cumulatif de nouvelles fractures vertébrales de 33 % chez les patientes traitées par rapport à celles sous placebo après 5 années de traitement. Des résultats semblables avaient été observés après 3 années de traitement. À la dose de 200 UI/j. aucune baisse significative de la fréquence des fractures non vertébrales n'a été observée. Des erreurs majeures dans le devis de même qu'un très haut taux d'abandons de cette étude rendent l'interprétation des résultats difficiles. Lors de la survenue d'une fracture aiguë, la calcitonine présente un profil analgésique qui permet de soulager les patients plus rapidement. Ce traitement sera alors utilisé pour 4 à 6 semaines (ou plus) et devrait soit être poursuivi ou remplacé, selon les circonstances, par un autre traitement pharmacologique choisi parmi les traitements mentionnés plus haut. Les auteurs sont d'avis que la calcitonine étant rapportée comme moins efficace que les bisphosphonates, ces derniers devraient être favorisés dans les cas d'OP avec fractures lorsqu'il n'y a pas de contre-indications à leur utilisation.

Pour les patientes qui refusent les bisphosphonates ou chez qui ils sont contre-indiqués en raison d'une insuffisance rénale ou pour toutes autres raisons, la calcitonine de saumon sous forme injectable (Calcimar^{MC}) à raison de 100 UI s.c./j. ou sous forme par vaporisateur nasal (Miacalcin^{NSMC}) à raison de 200 UI i.n. die sont des options alternatives valables. La calcitonine n'a pas fait l'objet d'essais pharmacologiques très élaborés chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

La calcitonine est un traitement de premier choix comme traitement adjuvant aux analgésiques et opiacés dans le contrôle des douleurs aiguës occasionnées par les fractures vertébrales ou du bassin. La calcitonine peut aussi être utilisée comme traitement alternatif aux bisphosphonates chez les femmes non ménopausées et chez l'homme. Par contre, il s'agit d'un traitement de second choix chez les femmes ménopausées ostéoporotiques.

e) Le teriparatide

Le teriparatide, une hormone parathyroïdienne 1-34 recombinante (rhPTH 1-34) a déjà fait l'objet d'études randomisées chez des patientes ménopausées (*voir référence 9*).

Ce produit donné en injections sous-cutanées à raison de 20 µg et 40 µg/j. permet de diminuer le risque de nouvelles fractures vertébrales de 65 % et plus par rapport au placebo, après plus d'une année de traitement. Une réduction du risque de fractures non vertébrales de 54 % était aussi observée. Il se distingue par le fait qu'il stimule l'activité ostéoblastique donc la production osseuse. Il comporte peu d'effets secondaires tels nausées, céphalées, maux de dos et légère augmentation du calcium sérique.

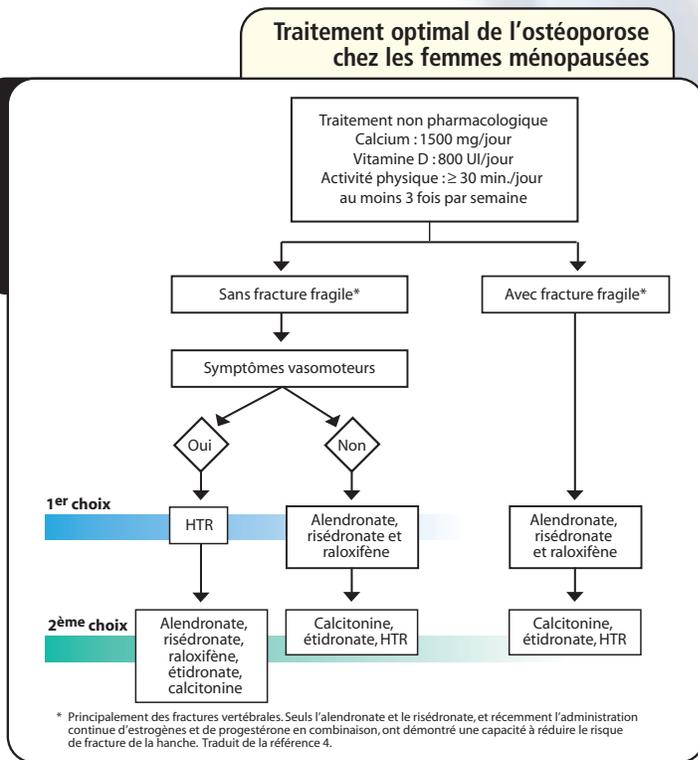
La possibilité théorique d'augmentation de néoplasie osseuse chez le rat traité avec des doses massives du produit a fait limiter la durée d'utilisation du teriparatide à une année aux États-Unis. Ce produit n'est pas disponible au Canada. Le teriparatide sera un traitement de premier choix chez les femmes ménopausées avec OP sévère, chez l'homme et chez les patients souffrant d'OP recevant une corticothérapie à long terme.

Les figures 4 et 5 résument l'approche thérapeutique et préventive à utiliser dans l'OP ménopausique.

CONCLUSION

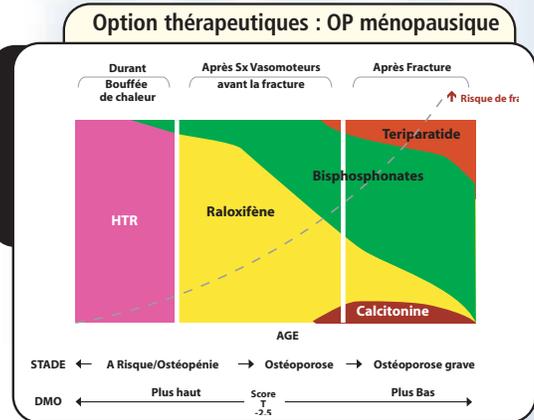
L'OP est une condition médicale qui se présente sous de multiples formes et dont l'approche devra être individualisée pour chaque patient. Comme nous l'avons démontré dans cette brève revue, l'approche thérapeutique varie selon une foule de facteurs cliniques comme le sexe, le statut ménopausique chez la femme, l'utilisation de corticostéroïdes ou le niveau de risque de fracture préalable pour n'en citer que quelques uns. Nous espérons que les renseignements fournis dans ce bulletin permettront au clinicien de mieux individualiser les mesures de prévention et le traitement des patients souffrant de cette maladie.

FIGURE 4



D'après la figure 3 avec modifications de la référence 4, avec la permission de l'éditeur

FIGURE 5



Reproduit avec la permission de Dr Louis-George Ste-Marie

RÉFÉRENCES

- 1) Concensus development conference : diagnostic, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med, Vol. 94, 1993, pp. 646-50
- 2) Goeree R., O'Brien B., Pettit D., Cuddy L., Ferraz M., Adachi J., Evaluation du fardeau que fait peser l'ostéoporose sur la société canadienne. suppl. Journal de la SOGC, juillet 1996, pp.17-28
- 3) Cummings S.R. Kelsey J.L., Nevitt M.C. et O'Dowd K.J., Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures, Epidemiologic Reviews, Vol. 7, 1985, pp. 178-208
- 4) Brown J.P., Josse R.G., 2002 clinical practice guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada, CMAJ, Vol. 167 (10 suppl.), nov. 2002, pp. S1-S34
- 5) Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med., Vol. 114(11), juin 1991, pp. 919-23
- 6) Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M., Palvanen M., Järvinen M., Vuori I., Prevention of hip fracture in elderly people with use of hip protector., N Engl J Med , Vol. 343, 2000, pp.1506-13
- 7) Marcus R. Wong M., Heath III H., Stock J.L., Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: Comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint, Endocrine Reviews, Vol. 23 (1), 2000, pp. 16 - 37
- 8) Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P., Horowitz Z., Richardson P., Trechsel U., Widner A., Devogelaer J.-P., Kaufman J.-M., Jaeger P, Body J.-J., Meunier P.J., Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density, N Engl J Med, Vol 346, 2002, pp. 653-61
- 9) Neer M.R., Arnaud C.D., Zanchetta J.R., Prince R., Gaich G.A., Reginster J.-Y., Hodsman A.B., Eriksen E.F., Ish-Shalom S., Genant H.K., Wang O., Mitlak B.H., Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis., N Engl J Med, Vol 344, 2001, pp.1434-41