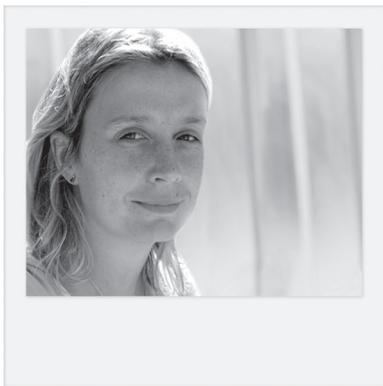


Quelle rotation des traitements anti-ostéoporotiques en 2014 ?

RÉSUMÉ : Compte tenu de la chronicité de l'ostéoporose, du vieillissement de la population, un traitement prolongé de l'ostéoporose peut être nécessaire avec le recours successif à différents traitements anti-ostéoporotiques. Une rotation des traitements peut être envisagée dans différentes situations : fracture sous traitement, défaut d'adhésion, effets indésirables et à la fin d'une première séquence thérapeutique. Étant donné le caractère ouvert et l'absence de données sur les fractures des études sur les rotations des traitements, il n'existe pas d'élément scientifique permettant de recommander une stratégie de rotation de traitements en dehors de la séquence téraparatide et relais par un traitement inhibant la résorption osseuse.



→ K. BRIOT
Service de Rhumatologie,
Hôpital Cochin, PARIS.

L'ostéoporose est un enjeu de santé du fait des conséquences potentiellement graves des fractures dont elle augmente le risque. Nous disposons actuellement de différentes classes de traitement capables de réduire le risque de fracture et de recommandations sur l'indication et le choix du premier traitement [1]. Compte tenu de la chronicité de l'ostéoporose, du vieillissement de la population, un traitement prolongé de l'ostéoporose peut être nécessaire avec le recours successif à différents traitements anti-ostéoporotiques.

Situations cliniques où une rotation des traitements peut être envisagée

1. Avant la fin théorique de la première séquence thérapeutique

● *Fracture sous traitement*

Dans les essais, les traitements anti-ostéoporotiques sont efficaces pour réduire le risque de fractures, mais cette réduction n'est pas totale. Une rotation

des traitements peut être envisagée en cas de survenue de fracture chez une patiente traitée. Avant de changer de traitement, il est nécessaire de vérifier que le mécanisme de survenue de la fracture évoque une fragilité osseuse (faible traumatisme et localisation évocatrice), d'écarter toutes les autres causes d'ostéopathie fragilisante même en cas de fracture survenant chez une femme ayant une ostéoporose post-ménopausique connue, de vérifier que l'adhésion, les apports en calcium et vitamine D sont corrects et que la fracture est survenue après le délai d'efficacité théorique du traitement (12 mois en moyenne).

● *Défaut d'adhésion et effets indésirables*

L'adhésion est mauvaise pour les traitements oraux de l'ostéoporose. Cette mauvaise adhésion aux traitements est expliquée par le fait que l'ostéoporose soit une maladie asymptomatique jusqu'à la survenue d'une fracture, par les doutes de la part des patientes sur le traitement avec des conditions de prise parfois jugées contraignantes, et par la crainte d'effets secondaires poten-

REVUES GÉNÉRALES

Ostéoporose

tiels les amenant à s'interroger sur son bénéfice réel. Un traitement mal suivi et/ou mal pris est moins efficace qu'un traitement bien suivi [2]. Dans l'étude observationnelle ICARO (*Incidence and Characterization of inadequate clinical Responders in Osteoporosis*), les déterminants d'une réponse inadéquate aux traitements anti-résorptifs sont le défaut d'adhésion (inférieure à 50 %) et les apports calciques et en vitamine D insuffisants [3]. Une large étude réalisée chez 9851 femmes ménopausées traitées soit par calcium + vitamine D, soit par traitement hormonal substitutif, soit par raloxifène, soit par bisphosphonates journaliers ou hebdomadaires, a montré que les principaux motifs d'arrêt du traitement à 1 an étaient la survenue d'effets indésirables et la crainte des effets secondaires [4].

2. À la fin d'une première séquence de traitement anti-ostéoporotique

Les traitements ont fait la preuve de leur efficacité anti-fracturaire dans des études contrôlées de 3 à 5 ans sauf pour le tériparatide (24 mois). Des études prolongées sont désormais disponibles avec des données publiées à 10 ans pour l'alendronate [5, 6], 7 ans pour le risédronate [7], 10 ans pour le ranélate de strontium [8], 8 ans pour le raloxifène [9] et 6 ans pour l'acide zolédronique [10].

En dehors du tériparatide, l'indication de la poursuite des autres traitements anti-ostéoporotique au-delà des 3 à 5 ans doit être évaluée.

Il semble utile de poursuivre un traitement anti-ostéoporotique chez une patiente qui a un des éléments suivants :

- survenue d'une fracture sous traitement;
- nouveaux facteurs de risque ajoutés (introduction d'une corticothérapie, diagnostic d'une maladie inductrice d'ostéoporose);
- diminution significative de densité minérale osseuse (DMO) à l'un des deux sites ($\geq 0,03$ g/cm²);

– et/ou persistance d'un T-score fémoral abaissé ($\leq -2,5$) en cas de fracture sévère [1].

Cette poursuite du traitement n'implique pas forcément la poursuite du même traitement anti-ostéoporotique et une rotation des traitements peut être envisagée.

Choix des rotations des traitements anti-ostéoporotiques: données de la littérature

L'efficacité des traitements anti-ostéoporotiques a été démontrée chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, avec ou sans fracture, naïves de tout traitement anti-ostéoporotique. L'efficacité des rotations des traitements a été évaluée dans des études ouvertes, chez un faible nombre de patientes et sur des marqueurs intermédiaires (DMO et marqueurs du remodelage osseux).

1. Efficacité des traitements anti-ostéoporotiques après un inhibiteur de la résorption osseuse

La situation la plus fréquente est l'utilisation d'un deuxième traitement après un bisphosphonate. Dans ces cas-là, il faut tenir compte de leur effet rémanent, variable d'une molécule à l'autre sur les paramètres intermédiaires (DMO, marqueurs biologiques) : court pour le risédronate et prolongé pour l'alendronate et l'acide zolédronique.

● Rotation après intolérance aux bisphosphonates oraux

L'effet indésirable est un motif d'arrêt fréquent d'un bisphosphonate oral (25-30 %). Dans une analyse rétrospective (2000-2005) conduite chez 146 sujets qui ont arrêté un bisphosphonate oral, le principal déterminant d'arrêt du deuxième bisphosphonate oral est l'interruption du premier pour effet indésirable [11]. L'utilisation d'un deuxième

bisphosphonate oral ne semble pas logique si un premier bisphosphonate oral été arrêté pour effet indésirable.

● Rotation de principe après un bisphosphonate

>>> **Utilisation des bisphosphonates intraveineux après un bisphosphonate oral.** Une étude multicentrique randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité densitométrique d'une perfusion annuelle d'acide zolédronique à la poursuite de l'alendronate chez 225 femmes avec DMO basse ($T \leq -2$ avant traitement par alendronate) qui avaient été traitées par alendronate 70 mg/semaine pendant au moins 1 an (4 ans en moyenne). À 1 an, le gain densitométrique au rachis lombaire est comparable chez les femmes traitées par acide zolédronique (+0,16 %) et par alendronate (0,8 %) [12]. La rotation d'un bisphosphonate oral par l'acide zolédronique intraveineux n'est pas associée à un gain de DMO à 1 an; il n'y a pas de données à plus long terme et sur l'effet antifracturaire.

>>> **Utilisation du raloxifène après un bisphosphonate oral.** Dans une étude prospective ouverte de 24 mois, conduite chez des femmes ménopausées ostéoporotiques qui avaient été traitées par alendronate (43 mois en moyenne), le relais par raloxifène prévient la perte osseuse densitométrique au rachis lombaire (-0,75 % vs -2,66 %, $p < 0,05$) observée à l'arrêt du traitement [13].

● Rotation après échec ou intolérance aux bisphosphonates oraux

>>> **Utilisation du ranélate de strontium.** Dans une étude ouverte conduite chez 60 femmes ménopausées ostéoporotiques naïves de traitement par bisphosphonates et 60 femmes déjà traitées par bisphosphonates (arrêtés pour réponse inadéquate ou effets secondaires), le gain de DMO au rachis à 2 ans est comparable, excepté pour les 6 premiers mois où le gain densitométrique est retardé chez

les femmes déjà traitées par bisphosphonates [14, 15].

>>> Utilisation du dénosumab. Chez les femmes ménopausées avec une DMO basse qui ont été traitées par alendronate (médiane de 36 mois de traitement) [16], l'efficacité densitométrique à la hanche totale à 12 mois du dénosumab (+1,90 %) est non inférieure à celle de l'alendronate hebdomadaire (1,05 %). Les tests de supériorité montrent que l'efficacité densitométrique à la hanche totale est significativement plus importante dans le groupe dénosumab après 36 mois de traitement. Ce gain est plus important chez les patientes traitées le moins longtemps (6-24 mois) par alendronate [16]. Il n'existe pas de données sur le bénéfice antifracturaire de l'utilisation successive de 2 traitements anti-résorbeurs.

>>> Utilisation du téraparatide. Le téraparatide a une fonction anabolique maximale pendant la fenêtre d'ostéoformation (entre l'augmentation de l'ostéoformation et le début de l'augmentation de la résorption osseuse). La question est de savoir si le bénéfice osseux lié à cette fenêtre d'ostéoformation est diminué chez les patients qui ont été traités par anti-résorbeurs. Une analyse secondaire de l'étude EUROFORs (*European Study of Forsteo*), prospective ouverte multicentrique européenne, a mis en évidence que l'efficacité densitométrique du téraparatide administré pendant 2 ans chez des femmes ménopausées ostéoporotiques déjà traitées pendant au moins 1 an par bisphosphonates est comparable quels que soient le type et la durée du traitement antérieur par bisphosphonates et quel que soit le délai entre l'arrêt du traitement et l'initiation du téraparatide [17]. Le marqueur de formation PINP augmente significativement à 1 et 6 mois chez les sujets traités par téraparatide quels que soient le traitement antérieur par anti-résorbeur et sa durée d'utilisation [17, 18]. Dans une étude randomisée, double aveugle, comparant les effets antalgiques du téraparatide 20 µg/j au risédronate 35 mg/s chez 710 femmes ménopausées

avec douleurs rachidiennes en relation avec une fracture vertébrale, 74 % d'entre elles avaient reçu des bisphosphonates dans le passé pendant une durée moyenne de 3 ans. Bien que ce ne soit pas le critère principal de l'étude, il existe une réduction significative du nombre de nouvelles fractures vertébrales dans le groupe téraparatide (6,7 vs 11,1 %, $p < 0,05$) [19].

2. Efficacité des traitements anti-ostéoporotiques après le téraparatide

La durée d'utilisation du téraparatide est limitée à 24 mois (remboursé pendant 18 mois) et l'arrêt du traitement par téraparatide est associé à une baisse de la DMO nécessitant le recours à un traitement anti-résorbeur.

>>> Utilisation des bisphosphonates. Dans une analyse *a posteriori* portant sur le suivi de 90 % des patientes de l'étude pivot du téraparatide ($n = 1\,262$), le risque de fractures vertébrales pendant les 18 mois de suivi est réduit de 41 % chez les femmes précédemment traitées par téraparatide par rapport à celles qui avaient préalablement reçu un placebo, mais 50 % de ces patientes recevaient un bisphosphonate pendant le suivi. La DMO baisse significativement chez les femmes non traitées à l'arrêt du téraparatide alors que le gain densitométrique est conservé chez les femmes qui reçoivent des bisphosphonates [20].

Chez 119 femmes ménopausées ostéoporotiques qui ont reçu 12 mois de parathormone (PTH) (1-84) randomisées pour recevoir un placebo ou de l'alendronate, la DMO augmente significativement dans le groupe alendronate [21].

>>> Utilisation du raloxifène. Dans l'étude EUROFORs, après 12 mois de téraparatide, la DMO au rachis lombaire augmente significativement après 12 mois de téraparatide (+10,7 %), reste stable chez les femmes qui ont été traitées par raloxifène pendant 12 mois et diminue de 2,5 % dans le groupe sans

traitement anti-ostéoporotique. La DMO à la hanche totale augmente significativement à 24 mois de 2,5 % dans le groupe téraparatide, de 2,3 % dans le groupe raloxifène et de 0,5 % dans le groupe sans traitement anti-ostéoporotique. Le relais par raloxifène est associé à un maintien de la DMO au rachis lombaire et à un gain significatif à la hanche alors qu'en l'absence de relais par un anti-résorbeur, il y a une perte du bénéfice osseux obtenu après 12 mois de téraparatide [22].

>>> Utilisation du téraparatide. L'effet du retraitement par 12 mois de téraparatide après une période d'arrêt de 12 mois a montré que de gain de DMO après retraitement par téraparatide est moins important que pendant la première année de traitement [23], suggérant l'absence de bénéfice à retraiter.

3. Attitude pratique

Il existe des recommandations pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, mais ces recommandations portent sur l'indication du premier traitement anti-ostéoporotique. Compte tenu du caractère ouvert des études, il n'existe pas d'élément scientifique permettant de recommander une stratégie de rotation de traitements anti-ostéoporotiques en dehors du relais par anti-résorbeurs à l'arrêt du téraparatide. Les données sont insuffisantes à ce jour pour recommander une association thérapeutique.

En l'absence de données scientifiques permettant de recommander une rotation de traitements plus qu'une autre, le choix du deuxième traitement chez une patiente ostéoporotique repose donc sur l'avis du praticien qui peut s'appuyer sur différents éléments :

- les contraintes des conditions d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et de remboursement ;
- les caractéristiques de l'ostéoporose : présence de 2 fractures vertébrales, fracture de l'extrémité supérieure du fémur, risque périphérique prédominant... ;

REVUES GÉNÉRALES

Ostéoporose

POINTS FORTS

- ➔ Une rotation des traitements peut être envisagée dans différentes situations : fracture sous traitement, défaut d'adhésion, effets indésirables et à la fin d'une première séquence thérapeutique.
- ➔ Il n'existe pas d'élément scientifique permettant de recommander une stratégie de rotation de traitements en dehors de la séquence téraparatide et relais par un traitement inhibant la résorption osseuse.
- ➔ Le choix du deuxième traitement chez une patiente ostéoporotique repose donc sur l'avis du praticien qui peut s'appuyer sur différents éléments : contraintes des conditions d'autorisation de mise sur le marché, de remboursement, caractéristiques de l'ostéoporose, contre-indications aux traitements...

– les comorbidités, traitements associés et la tolérance en particulier aux traitements anti-ostéoporotiques antérieurs ;
– l'adhésion aux traitements et notamment au premier traitement anti-ostéoporotique et finalement le souhait de la patiente.

Conclusion

Les situations cliniques où une rotation des traitements peut être envisagée sont fréquentes mais il n'y a pas d'élément scientifique permettant de recommander une stratégie de rotation de traitements en dehors de la séquence téraparatide et relais par un traitement inhibant la résorption osseuse. Le choix du deuxième ou du troisième traitement dépend du choix du premier traitement et des études ultérieures sont nécessaires pour pouvoir recommander des séquences de traitements.

Bibliographie

1. BRIOT K, CORTET B, THOMAS T *et al.* 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*, 2012;79:304-313.
2. CARO JJ, ISHAK KJ, HUYBRECHTS KF *et al.* The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int*, 2004;15:1003-1008.
3. ADAMI S, ISAIA G, LUISETTO G *et al.* Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res*, 2006; 21:1565-1570.
4. ROSSINI M, BIANCHI G, DI MUNNO O *et al.* Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int*, 2006;17: 914-921.
5. BONE HG, HOSKING DH, DEVOGELAER JP *et al.* Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2004;350:1189-1199.
6. BLACK DM, SCHWARTZ AV, ENSRUD KE *et al.* Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*, 2006;296:2927-2938.
7. MELLSTROM D, SORENSEN OH, GOEMAERE S *et al.* Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcified Tissue International*, 2004;75:462-468.
8. REGINSTER JY, KAUFMAN JM, GOEMAERE S *et al.* Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2012;23:1115-1122.
9. MARTINO S, CAULEY JA, BARRETT-CONNOR E *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; 96:1751-1761.
10. BLACK DM, REID IR, BOONEN S *et al.* The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*, 2012;27:243-254.
11. IDEGUCHI H, OHNO S, TAKASE K *et al.* Outcomes after switching from one bisphosphonate to another in 146 patients at a single university hospital. *Osteoporos Int*, 2008;19:1777-1783.
12. MCCLUNG M, RECKER R, MILLER P *et al.* Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with

low bone density previously treated with alendronate. *Bone*, 2007;41:122-128.

13. MICHALSKÁ D, STEPAN JJ, BASSON BR *et al.* The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91:870-877.
14. MIDDLETON ET, STEEL SA, AYE M *et al.* The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *J Bone Miner Res*, 2010;25:455-462.
15. MIDDLETON ET, STEEL SA, AYE M *et al.* The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent therapeutic effects of strontium ranelate over 2 years. *Osteoporos Int*, 2012;23:295-303.
16. KENDLER DL, ROUX C, BENHAMOU CL *et al.* Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res*, 2010;25:72-81.
17. BOONEN S, MARIN F, OBERMAYER-PIETSCH B *et al.* Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008;93:852-860.
18. BLUMSOHN A, MARIN F, NICKELSEN T *et al.* Early changes in biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density changes after 24 months of treatment with teriparatide. *Osteoporos Int*, 2011;22:1935-1946.
19. HADJI P, ZANCHETTA JR, RUSSO L *et al.* The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int*, 2012;23:2141-2150.
20. LINDSAY R, SCHEELE WH, NEER R *et al.* Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*, 2004;164:2024-2030.
21. BLACK DM, BILEZIKIAN JP, ENSRUD KE *et al.* One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med*, 2005;353:555-565.
22. EASTELL R, NICKELSEN T, MARIN F *et al.* Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFOR). *J Bone Miner Res*, 2009;24:726-736.
23. FINKELSTEIN JS, WYLAND JJ, LEDER BZ *et al.* Effects of teriparatide retreatment in osteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94:2495-2501.

L'auteur a déclaré avoir des conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article: interventions ponctuelles, activités de conseil (Lilly, Amgen) et subventions de recherche et/ou honoraires (Amgen, Pfizer, Servier, Lilly, Novartis).