



Quel traitement médicamenteux pour l'ostéoporose post-ménopausique ?

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) a démontré son efficacité dans la prévention des fractures ostéoporotiques, notamment celles du col fémoral¹. Les récentes études ont remis en question son rapport bénéfice/risque. Deux autres classes thérapeutiques (4 médicaments) peuvent être utilisées : un modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes (SERM) de 3^{ème} génération, le raloxifène, et 3 biphosphonates, l'étédronate, l'alendronate et le risédronate. Le fluor et la calcitonine n'ont plus cette indication. La tibolone a un effet favorable sur la DMO mais n'a pas fait la preuve qu'elle peut diminuer le risque fracturaire.

Le raloxifène

Il prévient la perte osseuse. Ses effets sont à la fois analogues de ceux des estrogènes (sur l'os et le métabolisme des lipides) et antagonistes (sur le sein et l'utérus). Les données le concernant sont issues essentiellement de l'étude MORE²⁻⁴, essai prospectif randomisé contre placebo qui a inclus 7 705 femmes ménopausées ostéoporotiques avec ou sans fracture préalable. L'ostéoporose était attestée par ostéodensitométrie (plus de 2,5 écarts-type).

- **Effets osseux** : à 3 ans, le raloxifène (60 mg/j) augmentait la densité osseuse quel que soit le site (rachis lombaire, col fémoral, corps entier) et réduisait l'incidence des fractures vertébrales : risque relatif (RR) de 0,5 dans le groupe sans fracture préalable, 0,7 dans le groupe avec fracture. Il n'y avait pas de diminution de l'incidence des fractures périphériques, notamment du col fémoral. En l'absence de comparaison directe avec le THS, il n'est pas démontré que l'effet osseux à long terme du raloxifène soit au moins équivalent à celui des estrogènes.

- **Effets sur le sein** : l'incidence des nouveaux cancers du sein, essentiellement en cas de récepteurs estrogènes+, a beaucoup diminué (RR 0,10 dans le groupe traité). Ce n'est pas suffisant pour faire la part de ce qui revient à un effet transitoire d'inhibition ou de prolifération tumorale mammaire, et donc le prescrire dans un but de prévention du cancer du sein. D'autres essais sont en cours sur ce point².

- **Effets sur les autres cibles gynécologiques** : aucune augmentation de l'incidence des métrorragies ou de l'épaisseur de l'endomètre n'a été constatée. Le recul est insuffisant pour exclure le risque de cancer de l'ovaire, mis en évidence en expérimentation animale.

- **Effets secondaires et qualité de vie** : il y a dans toutes les études une augmentation modérée des bouffées vasomotrices (BVM), alors même que les patientes ayant des BVM importantes avaient été exclues. Des crampes et oedèmes périphériques ont été notés. Le risque thromboembolique veineux était augmenté, comme sous THS ou

tamoxifène. Une hyperglycémie a parfois été relevée^{2,4}. La tolérance à court et moyen terme n'a pas posé de problèmes majeurs.

Les biphosphonates

Ils inhibent la résorption osseuse. Les effets secondaires les plus fréquents sont gastro-intestinaux. En raison du risque d'œsophagite, la prise de ces médicaments nécessite des précautions particulières précisées au Vidal®.

- **L'étédronate** doit être administré de façon intermittente (risque d'ostéomalacie) Deux études contrôlées ont montré une diminution du taux de fractures vertébrales, mais pas d'effet sur les autres fractures¹.

- **L'alendronate** peut être prescrit en continu (5 à 10 mg quotidiens, ou 70 mg hebdomadaires).

En prévention primaire, chez les femmes ayant une ostéoporose attestée par diminution de la DMO, il augmente la DMO dans tous les sites et diminue l'incidence des fractures vertébrales. Si la DMO est normale, il prévient la perte osseuse, mais son efficacité antifracturaire n'est pas démontrée. Après arrêt du traitement, la DMO diminue de façon identique à ce qui est observé sous placebo.

En prévention secondaire, l'alendronate réduit de moitié l'incidence de nouvelle fracture de hanche, du poignet, ou vertébrale sur une période de 3 ans¹.

- **Le risédronate** peut être prescrit en continu (5 mg quotidiens ou 35 mg hebdomadaires). Plusieurs études contrôlées ont montré que le risédronate, chez les femmes ostéoporotiques de plus de 70 ans, augmente la DMO sur tous les sites, réduit l'incidence des tassements vertébraux, des fractures de hanche, et des fractures périphériques¹.

Comparaisons et évaluations

Plusieurs essais ont évalué l'association THS/biphosphonates. On observe un gain de DMO, mais sans données probantes sur le risque fracturaire. Les coûts comparés sont voisins pour raloxifène et biphosphonates, autour de 50€ / mois, contre 8€ par mois pour le THS.

Quelle stratégie retenir en l'absence d'essais comparatifs entre ces différents médicaments ? Leur efficacité en prévention du risque fracturaire semble identique. Le traitement doit être personnalisé.

- **Le traitement préventif de l'ostéoporose ne se limite pas à ses aspects médicamenteux.** Un précédent Bibliomed faisait le point sur le rôle de l'activité physique et des apports vitaminiques et nutritionnels⁵.

- **L'intérêt du THS en prévention primaire de l'ostéoporose n'est pas discutable, mais la comparaison bénéfice-risque doit être ré-analysée.** Les experts français de l'AFSSaPS⁶ recommandent de ne le prescrire qu'en deuxième intention chez les femmes à risque élevé de fractures, « *uniquement lorsqu'elles présentent une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose* ». Les experts canadiens⁵ le proposent toujours en première intention. Nous y reviendrons.

- **Le raloxifène, l'alendronate et le risédronate** sont indiqués s'il y a plus de 2,5 déviations standards en DMO, et/ou fracture vertébrale, au cas par cas entre 1 et 2,5. Entre 60 et 80 ans, le THS peut être discuté lorsqu'il y a plus de 2,5 DS. Après 80 ans, seuls l'alendronate ou le risédronate sont indiqués¹.

1 - AFSSaPS. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Juin 2003. Téléchargeable sur www.afssaps.sante.fr

2 - Trémollières F, Lopes P. Les modulateurs spécifiques des récepteurs oestrogéniques. Presse Med 2002 ; 31 : 1323-8.

3 - Ettinger B et al. Reduction of vertebral fracture risk in post-menopausal women with osteoporosis with raloxifene. Results from a 3-years randomized clinical trial. JAMA 1999 ; 282 : 637-45.

4 - Brown JP et al. Lignes directrices de pratique clinique 2002 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose. CMAJ 2003;168 : SF1-34.

5 - Collectif. Que peut-on recommander pour prévenir l'ostéoporose et ses conséquences ? Bibliomed 2004 ; 331.

6 - AFSSaPS. Mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause - Décembre 2003. www.afssaps.sante.fr

Mots-clé : Ménopause, ostéoporose, thérapeutique, SERM, biphosphonates.