

Le ranelate de strontium, nouvel agent thérapeutique dans l'ostéoporose post-ménopausique.

Pierre J. MEUNIER et les investigateurs des études SOTI et TROPOS.*

**Unité INSERM 403 - Faculté de Médecine Laennec - LYON*

Le ranelate de strontium est une nouvelle molécule contenant deux atomes de strontium stable dont les propriétés anaboliques osseuses avaient été suggérées par des observations anatomo-pathologiques et thérapeutiques ponctuelles au siècle dernier. Une étude systématique des effets osseux du ranelate de strontium (RS) conduite in vitro et chez l'animal, a montré que cet agent, après fixation sur le cristal osseux, avait un double effet de stimulation de l'ostéof ormation et d'inhibition de la résorption ostéoclastique, améliorant en parallèle les propriétés biomécaniques de l'os, sans altérer la minéralisation osseuse. Une étude dose-réponse de phase II, conduite chez 353 femmes ostéoporotiques, a montré que la dose orale de 2 grammes/jour de RS représentait la dose optimale en terme d'augmentation en 2 ans de la densité minérale osseuse (DMO) et par sa capacité à réduire de 44 % le nombre de patientes présentant un nouveau tassement vertébral au cours de la deuxième année de l'étude (étude Stratos ; J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87 : 2060-66). On notait parallèlement une augmentation du taux sérique des phosphatases alcalines osseuses et une baisse du telopeptide NTX urinaire.

Les études de phase III du produit ont comporté une évaluation de ses propriétés à prévenir les récives de fractures vertébrales (étude SOTI) et une étude évaluant les effets antifracturaires de RS sur les fractures non-vertébrales (étude TROPOS) chez des femmes ostéoporotiques. L'étude SOTI1, randomisée en double aveugle versus placebo (P) a été conduite dans 12 pays (72 centres) avec comme objectif principal d'analyser sur 3 ans l'efficacité de RS (2 g/jour) sur l'incidence des fractures vertébrales définies par une méthode radiologique semi-quantitative proposée par H. Genant. Les critères secondaires étaient l'évolution de la DMO lombaire et fémorale et des marqueurs du remodelage osseux, ainsi que la tolérance du traitement. Au cours de l'étude des patientes ont reçu aussi du calcium et de la vitamine D à une dose adaptée au taux initial de 25OH vitamine D sérique. 1649 femmes, d'âge moyen $69,7 \pm 7,3$ ans, ont été randomisées, l'analyse statistique principale en intention de traiter ayant été effectuée à la fin de la 3^e année sur une population de 1442 patientes. Sur les 3 années de l'étude, 139 patientes dans le groupe RS versus 222 dans le groupe P ont présenté une nouvelle fracture vertébrale (FV). RS a donc permis de réduire significativement (-41 %) le risque de FV ($p < 0,001$). La réduction était de -49 % dès la première année. Le taux sérique de la phosphatase alcaline osseuse a augmenté parallèlement à une réduction du taux des CTX sériques, ce qui confirme l'effet découplant original du RS. La DMO lombaire a augmenté substantiellement dans le groupe RS (+11,4 % en 3 ans) par rapport au groupe placebo (-1,3 %) ($p < 0,001$). La DMO du col fémoral a également augmenté, la différence entre la DMO à 3 ans entre le groupe RS et le groupe P atteignant 7,2 % ($p < 0,001$). RS a été bien toléré.

L'étude TROPOS2, randomisée en double aveugle contre placebo, a été conduite également dans 12 pays (75 centres) avec comme objectif principal d'analyser sur 3 ans l'efficacité de RS (2 g/jour) sur l'incidence des fractures extra-vertébrales chez des femmes ostéoporotiques ayant un T-score moyen au col fémoral de $-3,1 \pm 0,6$, 38,6 % de ces patientes ayant déjà présenté au moins une fracture extra-vertébrale. Une réduction significative ($p = 0,05$) du risque relatif de fracture extra-vertébrale a été observée durant les 3 années du traitement dans le groupe recevant RS par rapport au placebo, l'analyse statistique ayant été faite en intention-de-traiter (RR : 0,84 ; 95 CI : 0,71, 1.00). Une réduction de 41 % ($p = 0,025$) du risque de fracture de hanche a été notée dans la population ayant eu une exposition minimale au RS. La tolérance a été très satisfaisante.

Les résultats de ces deux études de phase III indiquent que le ranelate de strontium représente un traitement efficace de l'ostéoporose post-ménopausique puisqu'il réduit les risques de fractures vertébrales et extra-vertébrales et a un profil de tolérance satisfaisant.

1. Osteoporos Int. 2002, vol 13, suppl 1, Abstract 045 (PJ Meunier et coll)
2. Osteoporosis Int. 2002, vol 13, suppl 3, Abstract 014 (JY Reginster et coll)