

1. En direct de l'ASBMR

2. Coché dans la presse médicale

3. JnCO versus WOD

N° préparé par G. WERYHA & B SUTTER.

1. en direct de l'ASBMR



Tous les résumés sont [accessibles sur le site de l'ASBMR](#).

asbmr meetings

THE ASBMR
25th Annual Meeting
& Anniversary Celebration

September 19-23, 2003
Minneapolis Convention Center
Minneapolis, Minnesota, USA

1.1. Résultats de l'étude de phase III de l'ibandronate :

L'ibandronate est un bisphosphonate aminé de troisième génération issu de la recherche du laboratoire Roche. L'étude de phase III nommée " **BONE** " a duré trois ans et inclus 2946 femmes ménopausées ostéoporotiques en Amérique du Nord et en Europe. Elle a comporté deux bras actifs et un bras placebo.

- Bras placebo : 995 patientes.
- Bras A : 997 patientes ; une dose quotidienne de 2,5 mg d'ibandronate par voie orale.
- Bras B : 997 patientes ; une dose de 20 mg d'ibandronate administrée tous les deux jours, par séquence de 12 prises successives tous les trois mois.

Le risque relatif de fracture vertébrale est très significativement réduit dans les deux groupes : **62 %** dans le bras A ($p= 0,0001$) et **50 %** dans le bras B ($p= 0,0006$). La diminution des fractures non vertébrales n'est en revanche pas significative.

Cette diminution du risque fracturaire vertébral reste significative dans les deux bras lorsqu'on analyse séparément les cohortes européenne (1933 patientes) et nord-américaine (995 patientes) **[F354]**.

Dans le bras A, le risque relatif de nouvelle fracture vertébrale est diminué de 50 % dès un an de traitement ($p= 0,03$), et de 52 % après deux ans de traitement ($p= 0,001$) **[F352]**.

Les patientes ayant un remodelage osseux augmenté à l'inclusion (CTX ou des NTX > 2 DS) ont été étudiées séparément (99 dans le groupe placebo, 105 dans le bras A, et 116 dans le bras B). Le risque relatif de nouvelle fracture vertébrale diminue de **74 %** dans le bras A ($p=0,043$) et de **85 %** dans le bras B ($p= 0,0149$) par rapport au placebo **[F336]**

L'administration hebdomadaire de 5, 10 ou 20mg d'ibandronate versus placebo pendant 24 mois chez 630 femmes ménopausées provoque un gain de masse osseuse dose-dépendant. Dans le groupe 20 mg, la différence de masse osseuse par rapport au groupe placebo est de 4 % au niveau de la colonne lombaire et 2,9 % au niveau du col fémoral **[F342]**.

Le risque d'insuffisance rénale aiguë par précipitation de cristaux de bisphosphonates de calcium, lié à l'administration parentérale de bisphosphonates, impose le recours à des perfusions intra-veineuse afin de

ne pas dépasser la dose de 4mg/mn. Pour l'ibandronate, les doses utilisées - 0.25 à 3 mg - permettent le recours à une injection intra-veineuse lente sans toxicité rénale **[SU346]**. Une étude clinique réalisée chez 629 patientes ménopausées pendant un an a comparé des doses de 0.5, 1 ou 2 mg d'ibandronate IV administrés en IV tous les trois mois. Les trois doses augment la masse osseuse au rachis comme au col fémoral **[M323]**.

Enfin, l'étude pilote "**MOPS**" a étudié les effets d'une dose unique mensuelle chez 144 patientes ménopausées âgées de 55 à 85. L'étude comportée quatre bras : placebo, 50, 100 ou 150 mg d'ibandronate per os. A trois mois, les marqueurs du remodelage osseux diminuent de façon très significative (CTX urinaires : placebo -5,5 % ; 150 mg -54,1 %). Cette étude de phase I montre la faisabilité d'études cliniques ultérieures avec une dose mensuelle d'ibandronate **[M329]**.

En conclusion, l'ibandronate est un bisphosphonate prometteur. Utilisé de manière quotidienne ou intermittente, il réduit rapidement et de manière très efficace le risque de nouvelle fracture vertébrale. Malheureusement, l'étude **BONE** n'a pas mis en évidence d'effet sur les fractures non vertébrales, contrairement à alendronate et au risédronate. La poursuite des essais cliniques avec d'autres galéniques risque de retarder notablement son arrivée sur le marché.

[F336] Ibandronate is Highly Efficacious in Postmenopausal Women with High Baseline Bone Turnover Rates. C. H. **Chesnut**, P. D. **Delmas**, C. **Christiansen**, P. **Mahoney**, R. C. **Schimmer**

[F342] Once-weekly Oral Ibandronate Prevents Bone Loss in Postmenopausal Women. L. B. **Tankó**, B. J. **Riis**, D. **Felsenberg**, E. **Czerwinski**, A. **Burdeska**, I. **Jonkanski**, C. **Hughes**, C. **Christiansen**

[F352] Oral Daily Ibandronate Rapidly Reduces the Risk of New Mild, Moderate and Severe Vertebral Fractures after 1, 2 and 3 Years. D. **Felsenberg**, P. D. **Miller**, R. C. **Schimmer**, S. E. **Papapoulos**

[F354] A Multinational Study Demonstrating Significant Reduction in the Incidence of New Vertebral Fractures with Oral Daily and Intermittent Ibandronate. R. **Wasnich**, D. **Felsenberg**, R. **Lorenc**, C. **Hughes**, R. C. **Schimmer**

[M323] Both Oral and Intravenous Ibandronate Effectively Prevent Postmenopausal Bone Loss in Women without Osteoporosis. J. D. **Adachi**, C. **Christiansen**, J. A. **Stakkestad**, M. **McClung**, A. **Burdeska**, P. **Mahoney**

[M329] Oral Monthly Ibandronate in Postmenopausal Bone Loss: Results from the Monthly Oral Pilot Study (MOPS). J. Y. **Reginster**, C. **Wiese**, K. **Wilson**, R. C. **Schimmer**

[SU346] Rationale for Intermittent Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Osteoporosis. P. D. **Miller**, R. R. **Recker**, S. **Adami**, B. **Bonvoisin**, R. C. **Schimmer**

1.2. Le temps des comparaisons :

Les grandes études cliniques de phase III ont montré l'efficacité et la bonne tolérance de plusieurs traitements de l'ostéoporose. Toutes ces études ont été réalisées en comparant le traitement testé au placebo, ou plus exactement l'association traitement / calcium et vitamine D au calcium et vitamine D seuls. L'application des bonnes pratiques méthodologiques interdit de comparer les études entre elles. La comparaison directe des effets anti-fracturaires de deux molécules nécessiterait la mise en place d'études cliniques incluant trois fois plus de patients que dans les études contre placebo. Les effectifs ainsi calculés avoisineraient les 15 000 patients. L'industrie ne semble pas prête. Dès lors, les études cliniques comparatives se contentent d'effectifs plus réduits et de critères de jugement secondaires tels que la densitométrie osseuse et les marqueurs biochimiques du remodelage. L'évaluation du risque fracturaire est apprécié en comparant l'incidence fracturaire avec celle de la population de référence. Le dénombrement des fractures non vertébrales peut-être réalisé avec un certain degré d'exactitude. Par contre, les lésions vertébrales ne peuvent être approchées que par les rachialgies exprimées par les patient(e)s, ce qui est nettement insuffisant pour permettre des conclusions valables.

Une étude d'observation a été réalisée chez 7081 sujets âgés de 69 ans en moyenne (93 % de femmes) sélectionnés dans les registres d'une compagnie d'assurance. Les patients étaient traités depuis six mois au moins par risédronate, alendronate ou calcitonine nasale. Le même registre a permis de répertorier les fractures non vertébrales et de comparer leurs incidences entre les groupes. Après 12 mois de surveillance, le risque relatif de fractures vertébrales entre le groupe risédronate et le groupe calcitonine est égal à 0,25 (IC95% 0,10-0,64) tandis qu'entre le groupe risédronate et le groupe alendronate, le risque relatif est égal par 0,41 (IC95% 0,18-0,94) **[SU335]**. L'interprétation de ce type d'études est particulièrement sujette à caution car elle dépend de la rigueur de la sélection des patients et de l'impartialité du travail statistique. Si la différence entre les groupes alendronate et risédronate est statistiquement limitée, la différence entre les groupes risédronate et calcitonine paraît plus probante, ce qui confirmerait les résultats négatifs de l'étude "PROOF".

L'étude "EFFECT" est un essai clinique randomisé en double aveugle. Il a comparé les effets du raloxifène 60 mg et de l'alendronate 70 mg administrés pendant un an chez 487 femmes ménopausées ostéoporotiques. Le gain de masse osseuse est significativement plus élevé dans le groupe alendronate que dans le groupe raloxifène, au rachis lombaire (4,8% versus 2,2 %) et au col fémoral (2,3% versus 0,8%). Les marqueurs de résorption et de formation diminuent significativement dans les deux bras de l'étude (les NTX de 68 % dans le bras alendronate contre 28 % dans le bras raloxifène). La tolérance clinique est comparable si ce n'est les bouffées vasomotrices, plus fréquentes dans le groupe raloxifène. Cette étude ne donne aucune indication sur les effets antifracturaires des deux molécules, mais compare les objectifs secondaires habituels des essais cliniques **[SA344]**.

[SA344] Greater Increases in BMD with Alendronate Compared to Raloxifene: Results from EFFECT-International. P. **Sambrook**, P. Geusens, J. Ferrer-Barriendos, C. Ribot, J. Angulo Solimano, N. Verbruggen, K. Gaines, M. E. Melton.

[SU335] Anti-Fracture Efficacy of Risedronate Is Greater than Nasal Calcitonin and Alendronate in an Observational Setting. N. B. **Watts**, K. Worley, J. Doyle, R. Sheer, M. Steinbuch

1.3. L'alendronate ne modifie pas le bilan lipidique :

Les bisphosphonates aminés interagissent avec la voie de synthèse du cholestérol. L'hypothèse d'une diminution de la cholestérolémie plasmatique par cette classe de médicaments a été évoquée par un [travail préliminaire](#). Le bilan lipidique de 331 femmes, randomisées en quatre groupes : placebo, raloxifène 60 mg, alendronate 10 mg ou alendronate + raloxifène, a été suivi durant 1 an. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (pourcentage de changement par rapport à la valeur de base). Le profil lipidique des femmes sous raloxifène ou raloxifène + alendronate s'améliore par rapport au groupes placebo et alendronate seul. L'idée d'une double action métabolique et osseuse des bisphosphonates ne semble pas se confirmer **[M353]**.

	placebo	raloxifène	alendronate	raloxifène + alendronate
Cholestérol total	1.7*	-9.0**	0.1*	-5.7**
LDL-cholestérol	-0.2*	-14.8**	-3.5*	-8.3**
HDL-cholestérol	7.4	3.6	7.2	6.9
Triglycérides	9.4	1.1	10.8	14.2

Fibrinogène	-0.1*	-6.6**	-1.1*	-8.2**
-------------	-------	--------	-------	--------

*p<.005 versus RLX and RLX+ALN; **p<.005 vs ALN and PLC

[M353] Comparison of Raloxifene and Alendronate on Markers of Cardiovascular Health in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J. D. Adachi, J. Reginster, Y. Qu, S. Siddhanti, C. Keech*

1.4. Les marqueurs du remodelage osseux au début du traitement prédisent l'efficacité antifracturaire des bisphosphonates

L'ibandronate a un effet antifracturaire plus marqué chez les patientes dont les marqueurs du remodelage osseux sont au-dessus de deux déviations standard de la moyenne au moment de l'inclusion. Ces résultats sont référencés ci-dessus [F336].

Dans les deux grandes études pivot de l'alendronate, FIT I et FIT II, 56 % des 6186 patientes présentaient une ostéoporose radiologique ou fracturaire. Ce groupe de patientes ostéoporotiques a été stratifié en trois tiers, en fonction des valeurs biologiques des marqueurs du remodelage osseux, propeptide N-terminal du collagène de type 1 (P1NP) et phosphatases alcalines osseuses (PAO). On ne constate pas de différence pour les fractures vertébrales et les fractures du col du fémur, alors qu'il existe une valeur prédictive vis-à-vis des fractures non vertébrales. Les marqueurs de la résorption osseuse ne peuvent pas être interprétés de la même façon (nombreux résultats manquants). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (valeur du risque relatif de fractures non vertébrales entre groupe alendronate et groupe placebo) [1214].

	Tiers inférieur	Tiers moyen	Tiers supérieur
P1NP	0,89 (0,65-1,21)	0,74 (0,54-1,01)	0,54 (0,39-0,74)
PAO	0,43 (0,61-1,13)	0,68 (0,49-0,94)	0,61 (0,45-0,83)

Ces résultats confirment la valeur prédictive des marqueurs du remodelage osseux dans une population de patients mais ne permettent pas d'envisager une application clinique individuelle.

[1214] Pre-treatment Bone Turnover and Fracture Efficacy of Alendronate: The Fracture Intervention Trial. *D. C. Bauer, P. Garnero, M. C. Hochberg, A. Santora, P. Delmas, S. K. Ewing, D. M. Black*

2. Coché dans la presse médicale

2.1. parathormome

- Le *teriparatide*, PTH recombinante 1-34, a obtenu une **AMM européenne** pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée. ([EU/1/03/247/001 & 002](#) du 10 juin 2003).
- Les noms commerciaux : aux Etats Unis, **Forteo®** / En France, **Forstéo®** : cette modification de nom afin de ne pas créer de confusion avec d'autres médicaments (Fortum®, Fortal® par exemple)
- à signaler une **revue générale récente** en libre accès sur la toile : *C Deal & J Gideon. Recombinant human PTH 1-34 (Forteo): an anabolic drug for osteoporosis. Cleveland Clin J Med. 2003;70(7):585-6 [fac-simile]*
- nous reviendrons dans le prochain N° de la lettre du GRIO sur les effets osseux de la parathormone, lorsqu'elle est associée à l'alendronate ([NEJM](#) du 25 Sept. 2003)

2.2. Les phytoestrogènes

2.2.1. Les résultats de l'étude contrôlée "ICE" 252 femmes de 45 à 60 ans, ayant de fréquentes bouffées de chaleur, ont été réparties en 3 groupes : placebo, ou recevant deux dosages d'isoflavone (57 ou 72 mg/j). Après 3 mois, la fréquence des bouffées de chaleurs est identique dans chaque groupe.

Tice JA et coll. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes : the Isoflavone Clover Extract (ICE) study. A randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 207-214. [résumé]

2.2.2. dans le N° de septembre de la revue Prescrire (242,603-609) : "Les phytoestrogènes chez les femmes ménopausées : Peu d'effets avérés pour un risque qui reste à évaluer". Cette mise au point souligne la modestie des effets bénéfiques prévisibles, et la méconnaissance des risques, en particulier des extraits à forte teneur en phytoestrogènes [résumé]

2.3. on ne traite pas suffisamment souvent après fractures ostéoporotiques

L'étude rétrospective concerne 3492 femmes de plus de 60 ans, ayant eu entre 1994 et 1996 une fracture ostéoporotique (col du fémur, poignet, tassement vertébral), et suivies au moins une année : seules 24% ont reçu un traitement de l'ostéoporose dans l'année (THS, CT, BP). La proportion de femmes traitées est significativement supérieure (44%) après tassement vertébral, et diminue avec l'âge.

Andrade SE, Majumdar SR, et al. Low frequency of treatment of osteoporosis among postmenopausal women following a fracture. Arch Intern Med. 2003;163(17):2052-7. [résumé]

3. JnCO versus WOD

- **WOD** : le **World Osteoporosis Day** a été créé en 1996 à l'initiative de la National Osteoporosis Society anglaise. L'IOF depuis 1997, l'OMS depuis 1998, la Bone and Joint Decade depuis 2000 soutiennent cette journée, ce qui lui confère un retentissement international allant croissant. Cette journée a lieu le **20 octobre** de chaque année
- **JnCO** : la **Journée Nationale contre l'Ostéoporose**. Cet événement est organisé par le GRIO **samedi 18 octobre 2003**, dans le cadre de la WOD. L'implication forte de certains des partenaires du GRIO donnera à cette journée une audience nationale. Tous les détails sont sur le site.