

**QUELLE EST LA DURÉE OPTIMALE DES TRAITEMENTS PAR BISPHTHONATES DANS L'OSTÉOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE ?**

**Pr Thierry THOMAS**

INSERM E0366, Service de Rhumatologie, Boulevard Pasteur, 42055 St-ETIENNE CEDEX2

Les bisphosphonates sont des analogues structuraux du pyrophosphate, caractérisés par leur forte affinité osseuse. Ils diminuent la résorption et le remodelage osseux entraînant une réduction de l'espace de remodelage et une augmentation de la minéralisation secondaire du tissu osseux. L'intérêt de leur prescription à long terme reste actuellement difficile à déterminer du fait des informations encore relativement limitées dont nous disposons pour apprécier dans cette situation leur rapport bénéfice/risque.

L'efficacité antifracturaire de l'alendronate a été démontrée à 3 et 4 ans. A long terme, 59 % (350) des 994 patientes initialement incluses dans l'étude de Liberman, ont été suivies pendant 7 ans (1) et 25% ont été suivies pendant 10 ans (2). Cependant, nous ne disposons que de taux d'incidence cumulée des fractures vertébrales et non vertébrales recueillies à 7 et 10 ans comme effets indésirables. Cette méthodologie ne permet pas donc de conclure sur l'efficacité à long terme. On s'est inquiété de l'augmentation de l'incidence fracturaire, plus élevée à long terme qu'au cours des 3 premières années. Selon SM Ott cette différence ne peut être uniquement expliquée par la sélection de patientes les plus sévères, le suivi à long terme, ou le vieillissement de la population étudiée, suggérant ainsi un problème de tolérance osseuse (3). Cependant, Lindsay et al. ont estimé à partir des données des groupes placebo des essais, une progression importante du risque de fracture vertébrale de 7.7% (IC 95% 5.8-9.9%) à 1 an à 35% (IC 95% 22-37%) à 10 ans (4), soit des valeurs très supérieures à celles observées dans les études de suivi de l'alendronate.

L'étude FLEX (FIT Long-term EXtension) a comparé l'administration de 10 ans d'alendronate à 5 ans de traitement suivi de 5 ans sous placebo, chez 1099 femmes (39%) de l'étude pivot FIT à nouveau randomisées après un intervalle libre moyen de 1,9 ans pendant lequel elles avaient reçu de l'alendronate " en ouvert " (5). Les données non publiées montrent une réduction de l'incidence des fractures cliniques vertébrales chez les femmes traitées par alendronate comparées à celles sous placebo pendant FLEX (RR= 0,45 ; IC 95% 0,23-0,84) mais des résultats comparables dans les 2 groupes pour les fractures non vertébrales (RR=1,0 : IC 95% 0,76-1,32) et vertébrales morphométriques (RR=0,87 ; IC 95% 0,61-1,25) (6). Ces résultats doivent bien sûr être interprétés avec prudence, compte tenu de la population initiale (femmes ostéopéniques) et de la méthodologie (effectifs en fin de suivi, période intermédiaire non contrôlée, mode de recueil des événements fracturaires).

Concernant les paramètres " intermédiaires " au cours des études de suivi des essais thérapeutiques de l'alendronate, l'augmentation de la DMO au rachis (+1.6%) reste significative pendant les années 6, 7, 8 et 10 de traitement pour atteindre 14% à 10 ans alors que l'augmentation de la DMO au fémur se stabilise au delà de la 3<sup>ème</sup> année de traitement pour atteindre +6.7% au fémur total et +5.4% au col fémoral à 10 ans (1,2). La dissociation entre les sites fémoral et rachidien suggère que l'augmentation persistante de la DMO lombaire dépende très vraisemblablement de l'arthrose rachidienne chez des femmes dont l'âge moyen atteint 80 ans en fin de suivi. Ceci semble concordant avec le maintien des valeurs de DMO vertébrale à l'arrêt de l'alendronate alors que les valeurs fémorales diminuent de nouveau avec une pente légèrement inférieure à celle mesurée chez des femmes de même âge non traitées, les DMO du rachis lombaire, du trochanter, de la hanche totale restant significativement supérieures aux valeurs de départ (5,6). Parallèlement, les taux des marqueurs sont significativement majorés un an après l'arrêt du traitement avec une réduction passée de 73% à 57% (IC 95%, 52,6-63,1) pour le NTX urinaire et de 55% à 36% (IC 95%, 32,4-40,9) pour les phosphatases alcalines osseuses. On peut également noter que les valeurs moyennes sont restées inférieures aux valeurs de départ (5,6).

L'efficacité anti-fracturaire du risédronate a été démontrée dans 3 études randomisées contre placebo au terme de 3 ans de traitement. L'efficacité anti-fracturaire à long terme n'a été évaluée qu'à partir d'une seule de ces 3 études (VERT-MN). Parmi les 472 femmes qui avaient terminé les 3 ans de cet essai VERT, 260 ont accepté de poursuivre le même schéma thérapeutique en aveugle (130 dans le

groupe risédronate 5 mg/j et 130 dans le groupe placebo) pendant 2 années supplémentaires (7). La diminution du risque de fractures vertébrales sous risédronate par rapport au placebo persiste de manière significative (59% à 5 ans vs 49 % à 3 ans) alors que la diminution de 41% de l'incidence des fractures non vertébrales est non significative (7).

Au terme de la 5ème année, 164 patientes (81 issues de l'ancien groupe placebo et 87 du groupe risédronate) ont reçu du risédronate avec un suivi en ouvert jusqu'à la 7ème année. L'incidence annuelle des fractures vertébrales observée pendant les années 6 et 7 (3,8%/an) est comparable à celle observée pendant les années 0-3 (4,7%/an) et 4-5 (5,2%/an) (8). Le nombre de fractures non vertébrales durant les années 6-7 est faible (6-7,4%) et semble comparable à l'incidence observée durant les 3 premières années de traitement. Comme pour les études de suivi de l'alendronate, il est nécessaire d'être prudent dans l'interprétation des résultats en raison du faible nombre de femmes finalement suivies de manière prolongée et de la sélection potentielle d'une population avec un faible de risque de fracture.

Concernant les paramètres " intermédiaires " sous risédronate cette fois, l'augmentation de DMO au rachis se maintient dans le temps, avec à 5 ans +9.3% contre +2% dans le groupe placebo ( $p < 0.001$ ) et à 7 ans +11.5% contre 6.1% chez les patientes ayant reçu un placebo pendant 5 ans puis le risédronate pendant 2 ans (7,8). Là encore, le gain de DMO au fémur se stabilise avec à 7 ans +6.1% au trochanter et +4.2% au col (8). Après 1 an d'arrêt d'un traitement par risédronate 5 mg/j chez des femmes en début de ménopause (51-52 ans), il a été observée une reprise de la perte osseuse vertébrale de 3,7%/an, comparable à la perte osseuse mesurée dans le groupe placebo au cours de la 1ère année (8). Au terme d'un suivi de 3 ans, les valeurs de DMO restaient plus élevées dans le groupe de femmes qui avaient reçu le risédronate pendant 2 ans par rapport aux femmes non traitées mais significativement plus faibles que les valeurs de départ ( $-2,3 \pm 0,8$  % vs  $-5,6 \pm 1$  %,  $p < 0,05$ ). La même évolution était également notée pour l'extrémité supérieure du fémur. Cette évolution densitométrique était parallèle à un retour rapide à la normale des marqueurs du remodelage osseux (déoxypyridinoline urinaire et phosphatases alcalines). Il faut cependant remarquer que nous ne disposons pas de données d'évolution osseuse pour des femmes traitées plus de 2 ans et/ou à distance de la ménopause. Enfin, l'évolution du risque fracturaire à l'arrêt d'un traitement par risédronate n'est pas connue.

Les traitements prolongés par alendronate et risédronate sont bien tolérés. L'incidence des effets secondaires en particulier digestifs après 5, 7 et 10 ans de traitement n'est pas différente de celle observée dans le groupe placebo (1,2,7,8). La tolérance osseuse de ces molécules est certainement celle qui suscite le plus d'interrogations, en grande partie du fait de la très longue demi-vie tissulaire des bisphosphonates, une fois incorporés à l'os, jusqu'à 10 ans pour l'alendronate à 10 ans soit près d'un tiers supérieure à celle du risédronate (9). La suppression du remodelage osseux sous bisphosphonates est associée à une conservation de la microarchitecture trabéculaire et à une correction d'un niveau de minéralisation osseuse abaissée par rapport aux données observées chez la femme préménopausée, mais sans altération de la cristallinité (10-12). Chez le chien traité à doses supra-pharmacologiques, les études histologiques réalisées sur des côtes ont montré une fréquence anormale de microfissures mais l'interprétation de ces observations est difficile car dans le même temps la résistance mécanique osseuse augmentait (13). De surcroît les doses utilisées étaient élevées et le modèle animal utilisé n'est pas connu pour être très représentatif du squelette humain et de sa physiologie. Un article récent (14) rapporte la survenue de fractures périphériques (à priori) inhabituelles (branche ischio-pubienne, diaphyse fémorale, sacrum, côtes) chez 8 femmes ostéoporotiques qui ont en commun le fait d'avoir reçu de l'alendronate pour des durées de traitement variant de 3 à 8 ans. Il était noté parallèlement une diminution importante de l'activité de formation. Ces observations sont exceptionnelles au vu du nombre de patientes traitées et il est difficile de rattacher avec certitude ces épisodes fracturaires avec la prise prolongée du traitement en raison d'une absence de suivi longitudinal et de la très grande hétérogénéité de la maladie ostéoporotique de ces patientes.

Enfin, les observations récentes d'ostéonécrose de la mâchoire (15) semblent essentiellement observées dans un contexte néoplasique chez des patients traités au long cours par bisphosphonates injectables (zoledronate ou pamidronate) en association avec chimiothérapie et corticothérapie.

En conclusion, la preuve d'un bénéfice anti-fracturaire est apportée par la comparaison à un placebo à 4 ans pour l'alendronate et à 5 ans pour le risédronate. Au delà de 5 ans, il n'existe pas de preuve formelle de l'efficacité anti-fracturaire des bisphosphonates, notamment vis-à-vis des fractures périphériques. Les études de suivi apportent des informations rassurantes sur la tolérance générale et osseuse de ces molécules.

## Références

1. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: a 7-year treatment of postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109-15.
2. Bone HG, Hosking DH, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
3. Ott SM. Fractures after long-term Alendronate therapy. *JCEM* 2001;86:1835-36.
4. Lindsay R, Pack S, Li Z. Longitudinal progression of fracture prevalence through a population of postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:306-12.
5. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004;19:1259-69.
6. Black D, Schwartz A, Ensrud K, Ryback-Feiglin A, Gupta J, Lombardi, et al. A 5 year randomized trial of the long-term efficacy and safety of Alendronate: the FIT Long-Term Extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2004;19:S45.
7. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellström D, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120-6.
8. Mellstrom D, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcified Tissue International* 2004;75:462-8.
9. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston Jr CC. Risedronate increases bone mass in early postmenopausal population : two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:396-402.
10. Otomo H, Sakai A, Ikeda S, Tanaka S, Ito M, Phipps RJ, Nakamura T. Regulation of mineral-to-matrix ratio of lumbar trabecular bone in ovariectomized rats treated with risedronate in combination with or without vitamin K2. *J Bone Miner Metab.* 2004;22:404-14.
11. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates AJ, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27:686-94.
12. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcify Tissue Int* 2003;73:423-32.
13. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biochemical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001;28:524-31.
14. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1294-301
15. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates : a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
16. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, Beneton MN, Gertz BJ, Sciberras DG, Holland SD, Orgee J, Coombes GM, Rogers SR, Porras AG. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1700-07.

*mise à jour : 2 février 2006*