

Traitements de l'ostéoporose

Juliette du Payrat

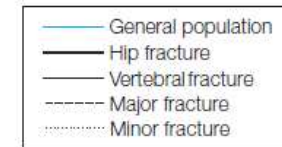
Lyon

Enjeux

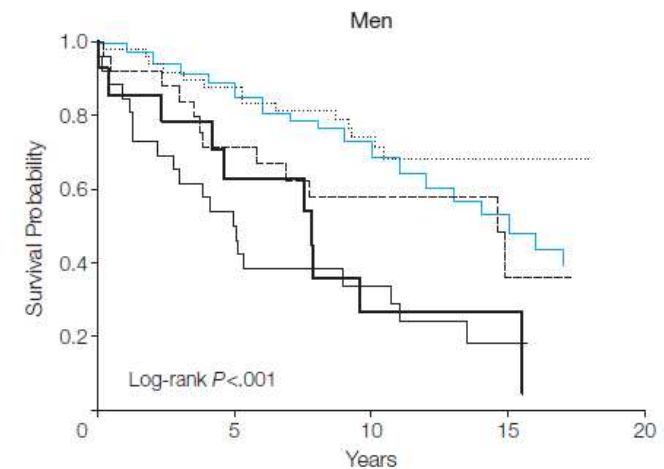
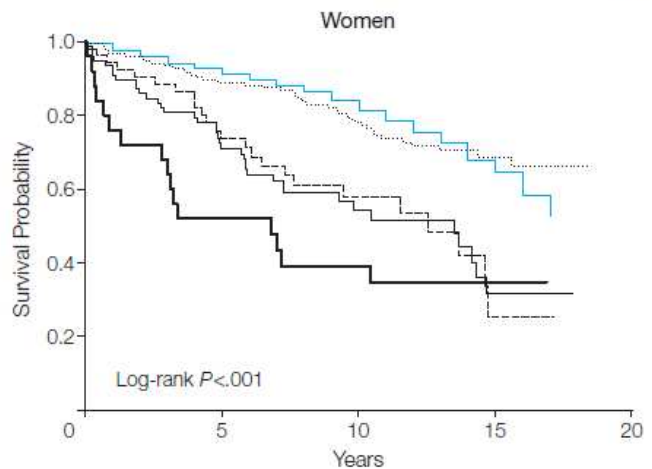
- L'ostéoporose concerne environ 40 % des femmes ménopausées et 15 % des hommes après cinquante ans.
- Risque de seconde fracture
 - Après une fracture vertébrale: RR 4 (IC95 3,6-5,4) de seconde fracture vertébrale
 - Après fracture non vertébrale: RR 2 (1,8-2,1)
- Augmentation de la mortalité après fracture ostéoporotique

Klotzbuecher et al, JBMR 2000, 15: 721-739)

D'après JAMA 2009 301: 513-520



Age <75 Years



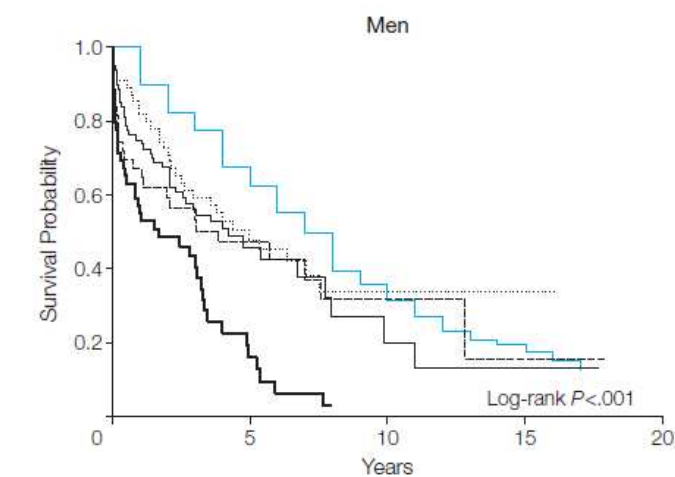
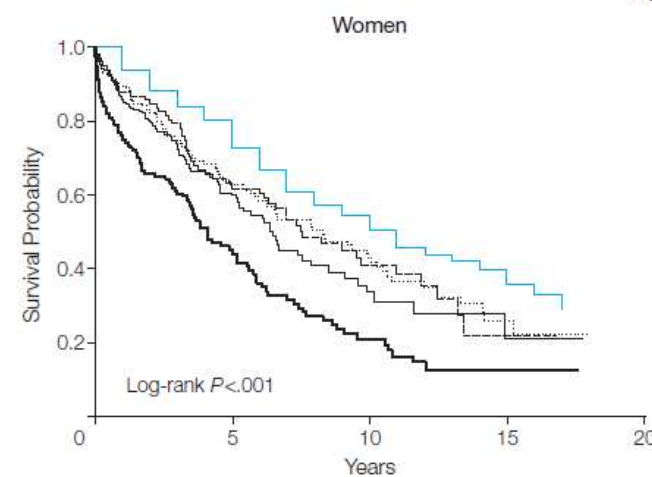
No. at risk

General population	1566	331	1045	684
Hip fracture	25	13	9	3
Vertebral fracture	78	52	22	7

No. at risk

General population	1371	1170	927	560
Hip fracture	14	8	3	1
Vertebral fracture	26	13	7	3

Age ≥75 Years



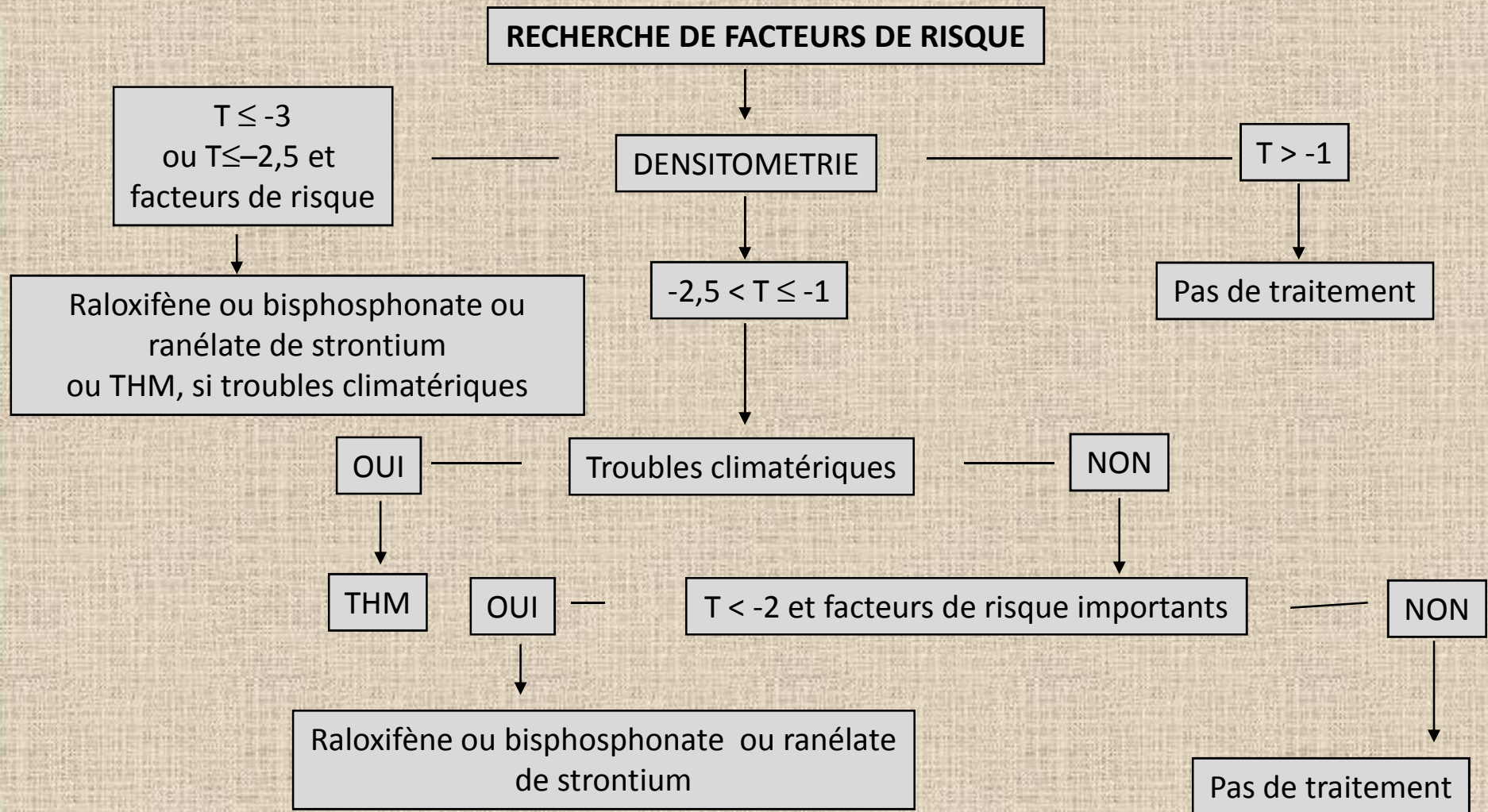
No. at risk

General population	679	438	226	120
Hip fracture	158	41	16	4
Vertebral fracture	205	75	16	3
Major fracture	101	50	20	2
Minor fracture	176	83	38	8

No. at risk

General population	389	217	99	36
Hip fracture	49	5	0	0
Vertebral fracture	81	15	3	1
Major fracture	44	13	3	1
Minor fracture	55	19	2	1

Les recommandations 2006 HAS



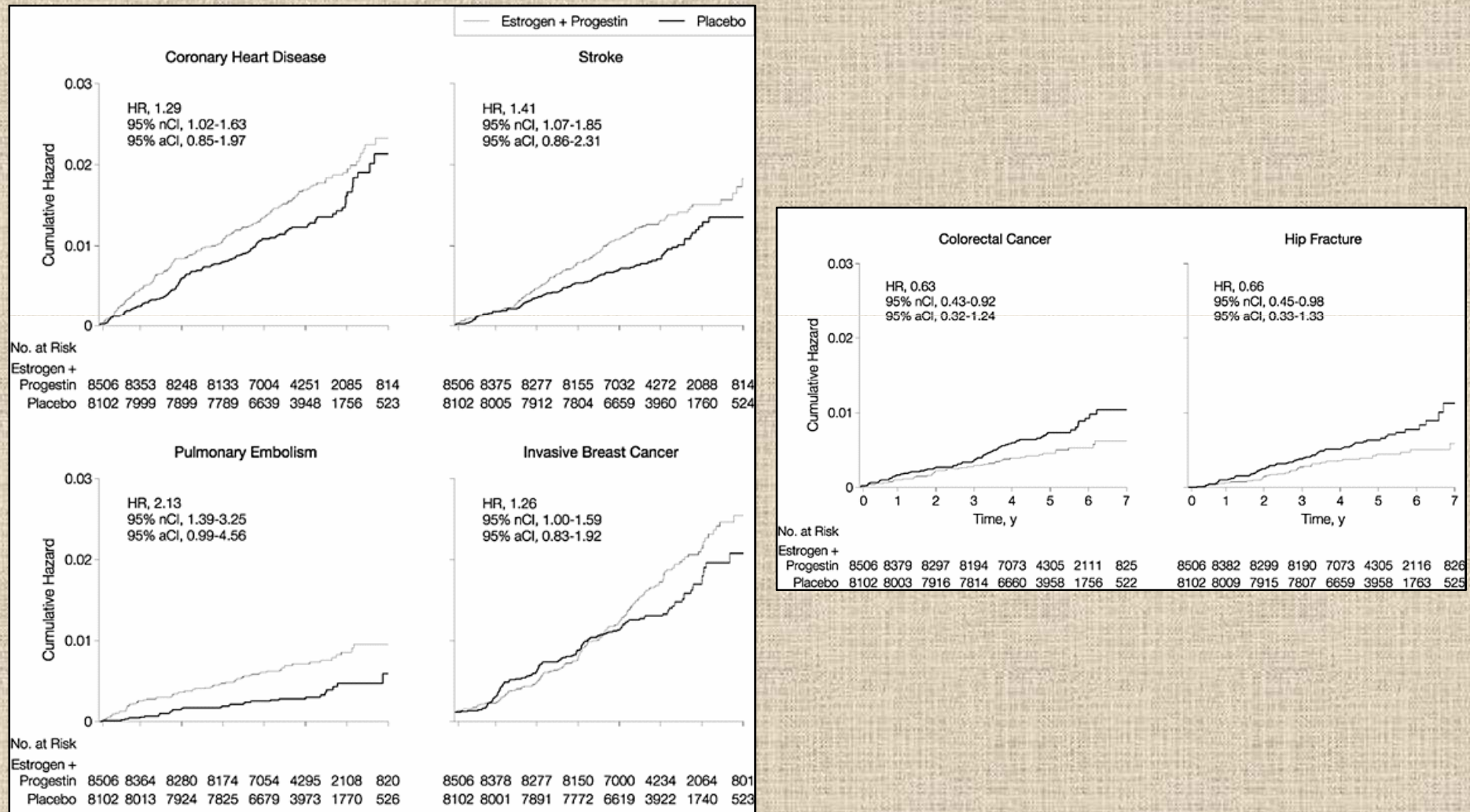
Pour tous: les mesures hygiéno-diététiques

- L'exercice régulier en charge
- Apports vitamine D et calcium suffisants
- Arrêt d'une intoxication alcoolique ou tabagique
- Maintien d'un poids et d'un IMC normaux

Traitements Freinant la résorption osseuse:

- LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE**
- LES BIPHOSPHONATES**
- LES SERM**

Le traitement hormonal de la ménopause: bénéfique/risque



Le traitement hormonal de la ménopause (2)

- Donc: plus d'indication du THM en prévention primaire
- Reste indiqué en cas de troubles climatériques, pour une durée limitée

Biphosphonates: mécanismes d'action

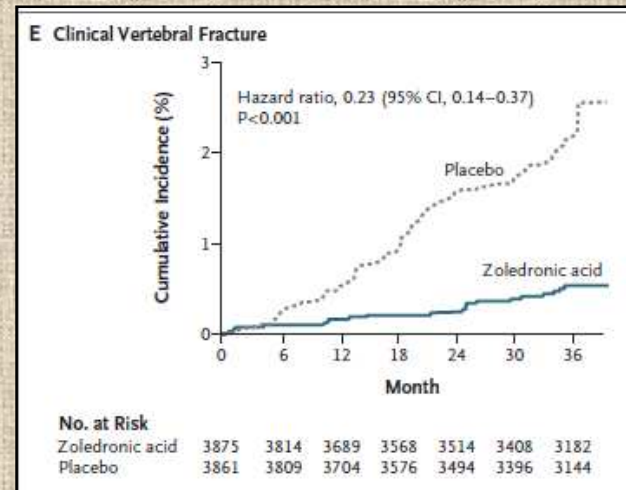
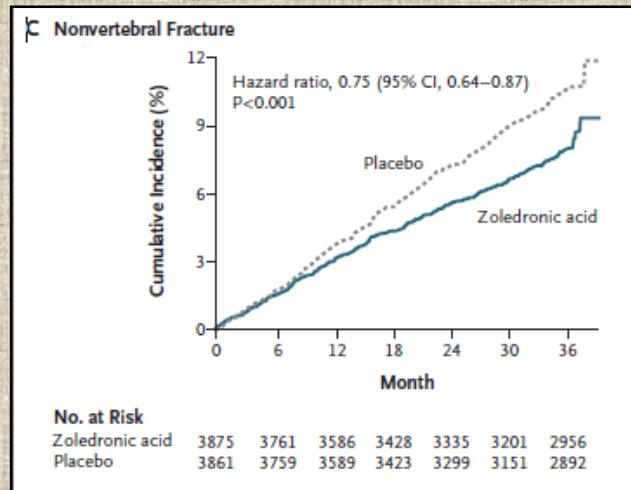
- Action préférentielle sur les sites de remodelage osseux intense
 - Analogie de structure avec le pyrophosphate
 - Inhibition de la résorption osseuse ostéoclastique
 - Induction d'apoptose des ostéoclastes
- Efficacité sur les fractures vertébrales > non vertébrales
- Contre-indication: oesophagite
- Pas de supériorité démontrée d'une molécule à l'autre

Les biphosphonates: efficacité

	Study	Risk profile of patients at baseline	Mean age (years)	Numbers of patients randomised	Fracture Incidence		
					Placebo	Drug	Relative risk (95% CI)
Vertebral fracture							
Drug		High					
Alendronate 5–10 mg	FIT-1 ³⁷	Vertebral fractures	71	2027	15%	8%	0.53 (0.41–0.68)
Risedronate 5 mg	VERT-US ³⁹	Vertebral fractures	69	1628	16%	11%	0.51 (0.36–0.73)
Risedronate 5 mg	VERT-MN ⁴⁰	Vertebral fractures	71	815	29%	18%	0.59 (0.43–0.82)
		Low					
Alendronate 5–10 mg	FIT-2 ⁴²	No vertebral fractures	68	4432	3%	2%	0.56 (0.39–0.8)
		Subgroup of women with a T score <–2.5	..	1631	4%†	2%†	0.50 (0.31–0.82)†
Hip fracture							
Drug							
Risodronate 2.5 and 5 mg	HIP ⁴³	70–80 years with osteoporosis	74	5445	3.2%	1.9	0.6 (0.4–0.9)
		>80 years with or without osteoporosis	5.7%‡	2.3%‡	0.4 (0.2–0.8)‡
			83	3886	5.1%	4.2%	0.8 (0.6–1.2)
Alendronate 5–10 mg	FIT-1 ³⁷	Vertebral fractures	71	2027	2.2%	1.1%	0.49 (0.23–0.99)
Risedronate 5 mg	VERT-US ³⁹	Vertebral fractures	69	1628	1.8%	1.4%	NA
Risedronate 5 mg	VERT-MN ⁴⁰	Vertebral fractures	71	815	2.7%	2.2%	NA
Alendronate 5 and 10 mg	FIT-2 ⁴²	T score <–2.5	..	1631	1.6%	0.72%	0.44 (0.18–0.97)
		T score <–1.6	68	4432	0.8%	0.65%	0.79 (0.43–1.44)

- Etude FIT: poursuite double aveugle sur une durée totale de 10ans: pas de différence significative entre les 2 groupes
- Profil de tolérance similaire au groupe placebo
- Remboursés actuellement en cas d'ATCD de fracture ostéoporotique uniquement

- **Acide zoledronique:**



- étude horizon 7765 patientes, perfusion IV annuelle/placebo sur 3ans
- Réduction mortalité 28% toutes causes
- AMM et remboursement en l'absence d'ATCD fracturaire , et chez l'homme
- Tolérance: élévation significative de l'AC/FA et sd pseudo-grippaux

Black et al. NEJM 2007, 356: 1809-22

- **Ibandronate:** étude BONE 2946 femmes avec ostéoporose fracturaire

- En administration quotidienne réduction de 62% du risque de fracture vertébrale / 50% en prise séquentielle
- Profil de tolérance équivalent au placebo
- Diminution turn-over osseux 50 à 60%
- Réduction de tous les marqueurs de résorption osseuse

Delmas et al. Osteoporos Int 2004, 15:792-798

Les biphosphonates: effets secondaires

- Ostéonécroses de la mâchoire:
 - principalement pour de fortes doses de BP IV
 - Dans des indications oncologiques
 - Incidence <1/100 000 patients-années si BP PO à doses indiquées dans l'ostéoporose
 - Précautions recommandées par l'AFSSAPS: bilan bucco-dentaire préalable et soins appropriés sans ralentir la mise en place du TTT
[Am J Med.](#) 2009 Feb;122(2 Suppl):S33-45.
- Fractures atypiques: rapport cause-effet non établi, rare <1% des fractures de femorales ss trochantériennes
- AC/FA: majoration du risque discuté, non établi, non retenu par FDA
Loke, et al Drug Saf 2009 32: 219-228
- Troubles digestifs pour les formes orales
- Sd pseudo-grippaux pour les formes IV

Les SERM: modulateurs selectifs des recepteurs aux oestrogènes: Raloxifène

- Composés non hormonaux
- Capacité de liaison aux R aux oestrogènes, action différentielle selon le tissu
 - Agoniste dans l'os et le foie
 - Antagoniste sur le sein
- Freine le remodelage osseux en diminuant l'activation octéoclastique

Raloxifène: efficacité

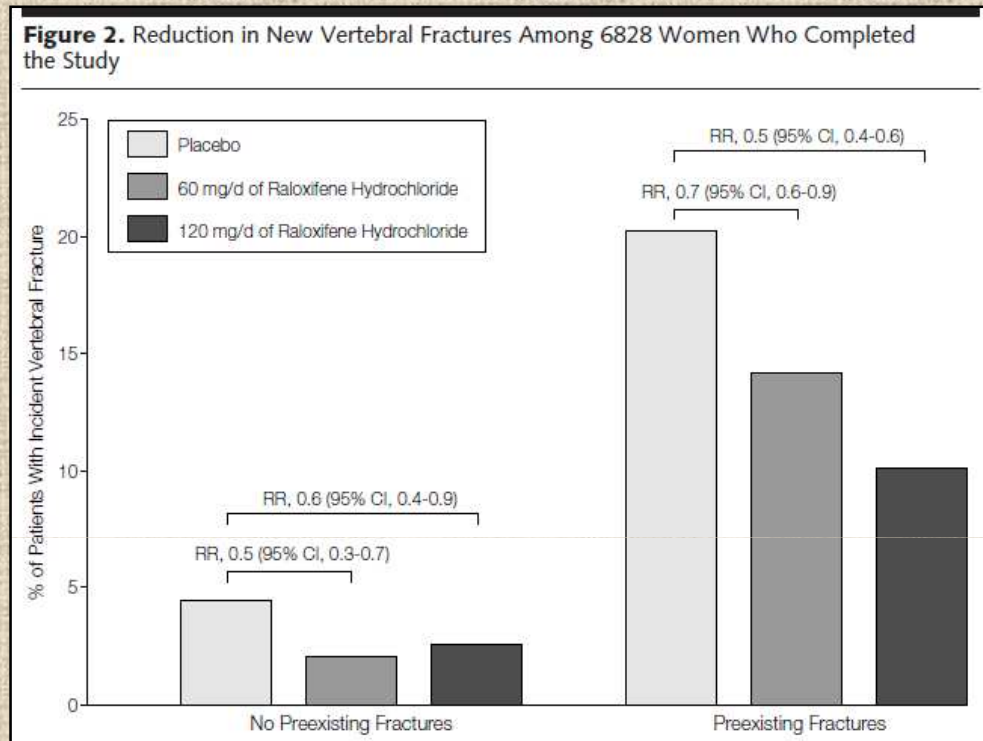


Table 3. Nonvertebral Fractures in 5129 Women Receiving Raloxifene Hydrochloride Therapy and 2576 Women Receiving Placebo

	No. (%) of Women		Relative Risk (95% CI)*
	Placebo	Raloxifene	
Nonvertebral fracture	240 (9.3)	437 (8.5)	0.9 (0.8-1.1)
Wrist fracture	86 (3.3)	151 (2.9)	0.9 (0.6-1.1)
Ankle fracture	28 (1.1)	34 (0.7)	0.6 (0.4-1.0)
Hip fracture	18 (0.7)	40 (0.8)	1.1 (0.6-1.9)

Raloxifène: tolérance

- **Elévation du risque d'évènement thrombo-embolique: RR, 3.1 (IC 95% 1.5-6.2)**
- **Augmentation des bouffées de chaleur**
($p < 0,001$)
- **Réduction du risque**
 - de cancer du sein RR 0,3 (IC 95% 0,2-0,6)
 - De dyslipidémie ($p < 0,001$)

B. Ettinger et al. JAMA. 1999;282:637-645

Raloxifène

- Préférentiellement utilisé chez les patientes à faible risque de fracture non vertébrale
- Dose recommandée 60mg/j
- CI: maladie thrombo-embolique
- Remboursement actuel uniquement en cas d'ATCD de fracture ostéoporotique

Traitements stimulant la formation osseuse:

- Le Teriparatide: PTH 1-34
- Le Ranélate de strontium

Teriparatide: PTH 1-34

- Mécanisme d'action:
 - Stimulation de la formation osseuse en perfusion continue comme en injections quotidiennes SC
 - majoration de la résorption osseuse uniquement en cas d'élévation permanente de la concentration, non en cas d'élévation transitoire

Teriparatide

- Neer et al: 1637 femmes ménopausées avec un ATCD de fracture ostéoporotique, suivi 21 mois
 - Fractures vertébrales : RR 0.31 (IC95% 0.22-0.55 ou 0.19-0.50 en fonction du dosage).
 - Fractures non vertébrales: RR 0.47 si 20 μ g (IC95% 0.25-0.88) ou 0.46 si 40 μ g (IC95% 0.25-0.86)
 - Seulement EI mineurs: nausées ou céphalées
 - + 9 à 13 % de DMO lombaire, +3 à 6% de DMO lombaire

R.M. Neer et al, N Engl J Med 2001, Vol. 344, No. 19

- Pas de bénéfice à l'addition d'un biphosphonate

Teriparatide

- Injection SC quotidienne
- Coût 370 euros
- Remboursement sécu: ostéoporose sévère avec plus de 2 fractures ostéoporotiques
 - chez la femme ménopausée
 - l'homme
 - lors d'une corticothérapie > 18 mois

Ranelate de strontium

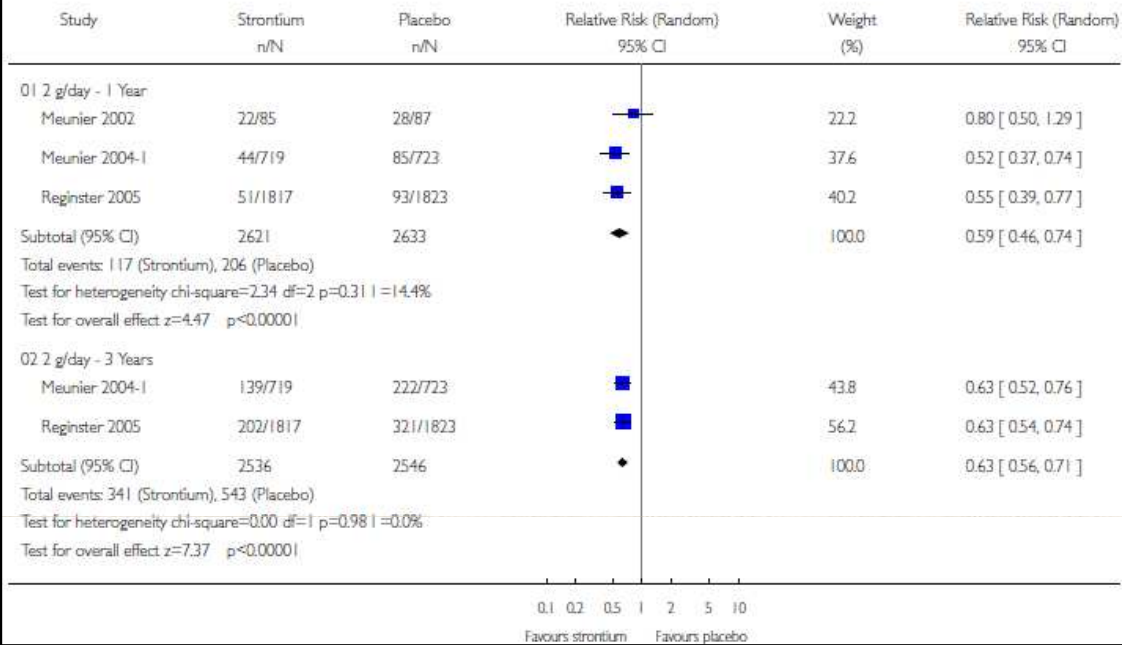
- Mécanisme d'action mixte:
 - Résorption ostéoclastique et stimulation de la formation osseuse
- Etude SOTI:
 - ostéoporose fracturaire âge moyen 69ans, durée de 4ans
 - Efficacité sur fractures vertébrales RR 0,67 *Meunier et al. NEJM 350: 459-468)*
- Etude TROPOS:
 - ostéoporose fracturaire, âge moyen 79ans, durée de 5ans
 - Efficacité sur fractures vertébrales: RR 0,76 et non vertébrales: RR 0,85
 - + 8% gain osseux femoral, 9,8% lombaire *Reginster, Osteoporos. Int 2002. 13:S30*
- Tolérance:
 - Diarrhée fréquente
 - Élévation risque MTE , cephalées, perte de mémoire pour dose de 2g/j discutée
- Remboursement sécu si Tscore <-3 ou <-2,5 et FDR, avec ou sans ATCD fracturaire

Analysis 01.01. Comparison 01 Fractures, Outcome 01 Vertebral fractures

Review: Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis

Comparison: 01 Fractures

Outcome: 01 Vertebral fractures

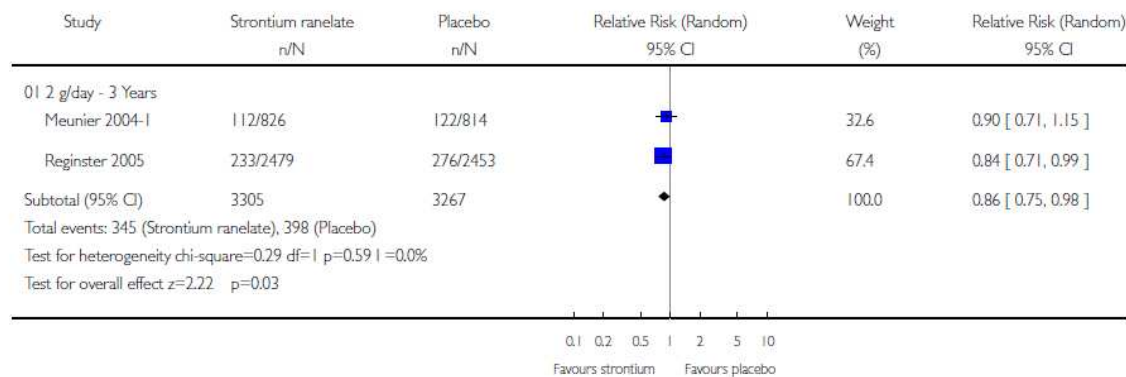


Analysis 01.02. Comparison 01 Fractures, Outcome 02 Non-vertebral fractures

Review: Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis

Comparison: 01 Fractures

Outcome: 02 Non-vertebral fractures



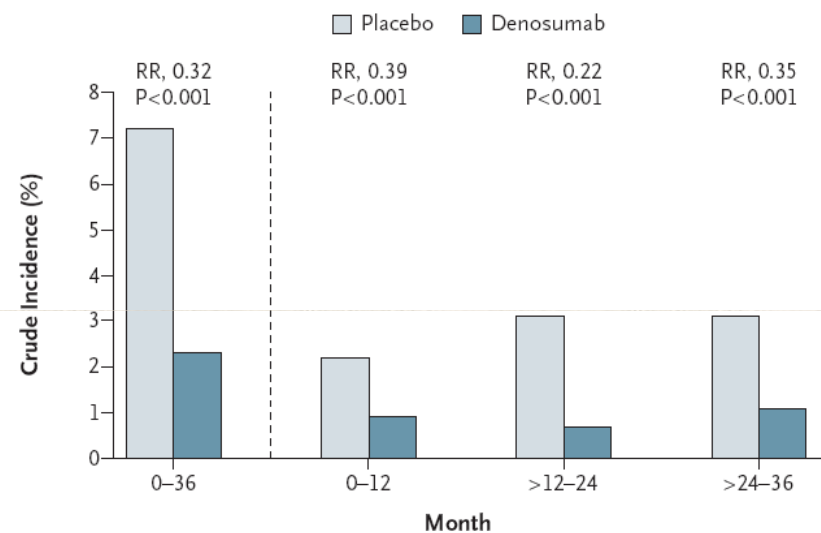
Nouveauté: le Dénosumab

- Anticorps monoclonal (IgG2) humain ciblant RANKLigand
- Empêche l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs-> inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.
- Cummings et al. NEJM 2009 *Cummings et al N Engl J Med 2009;361:756-65.*
 - 7800 femmes ménopausées 60 à 90ans Tscore -2,5 à -4
 - 60mg denosumab /6mois, durée totale 3ans
- Résultats:
 - diminution risque fracture vertébrale RR 0,32 (IC95 0.26 to 0.41; P<0.001)
 - Réduction fractures de hanche HR 0.60 (CI95 0.37-0.97; P=0.04)
 - Réduction des fractures de non vertébrales HR 0,80 (IC95 0.67 -0.95; P=0.01)
 - Gain osseux +8% lombaire/+4% hanche
 - Cross-laps diminués de 80%
- AMM en europe 2010 ostéoporose à risque fracturaire élevé, non remboursé

Table 3. Adverse Events.*

Event	Denosumab (N= 3886)	Placebo (N= 3876)	P Value†
	no. (%)		
All	3605 (92.8)	3607 (93.1)	0.91
Serious	1004 (25.8)	972 (25.1)	0.61
Fatal	70 (1.8)	90 (2.3)	0.08
Leading to study discontinuation	93 (2.4)	81 (2.1)	0.39
Leading to discontinuation of a study drug	192 (4.9)	202 (5.2)	0.55
Adverse events			
Infection	2055 (52.9)	2108 (54.4)	0.17
Cancer	187 (4.8)	166 (4.3)	0.31
Hypocalcemia	0	3 (0.1)	0.08
Osteonecrosis of the jaw	0	0	NA
Serious adverse events			
Cancer	144 (3.7)	125 (3.2)	0.28
Infection	159 (4.1)	133 (3.4)	0.14
Cardiovascular event	186 (4.8)	178 (4.6)	0.74
Stroke	56 (1.4)	54 (1.4)	0.89
Coronary heart disease	47 (1.2)	39 (1.0)	0.41
Peripheral vascular disease	31 (0.8)	30 (0.8)	0.93
Atrial fibrillation	29 (0.7)	29 (0.7)	0.98
Adverse events occurring in at least 2% of subjects‡			
Eczema	118 (3.0)	65 (1.7)	<0.001
Falling§	175 (4.5)	219 (5.7)	0.02
Flatulence	84 (2.2)	53 (1.4)	0.008
Serious adverse events occurring in at least 0.1% of subjects¶			
Cellulitis (including erysipelas)	12 (0.3)	1 (<0.1)	0.002
Concussion	1 (<0.1)	11 (0.3)	0.004

A New Vertebral Fracture



Cummings et al *N Engl J Med* 2009;361:756-65.

Osteoporose masculine

- Mortalité liée aux fractures de l'extrémité supérieure du fémur 2 à 3 fois à celle observée chez la femme
- 50% d'ostéoporoses secondaires
- AMM seulement pour:
 - Biphosphonates: Risedronate et Acide zoledronique
 - Teriparatide

Briot et al. Joint Bone Spine 2009, 76: 129-133

Echec du traitement

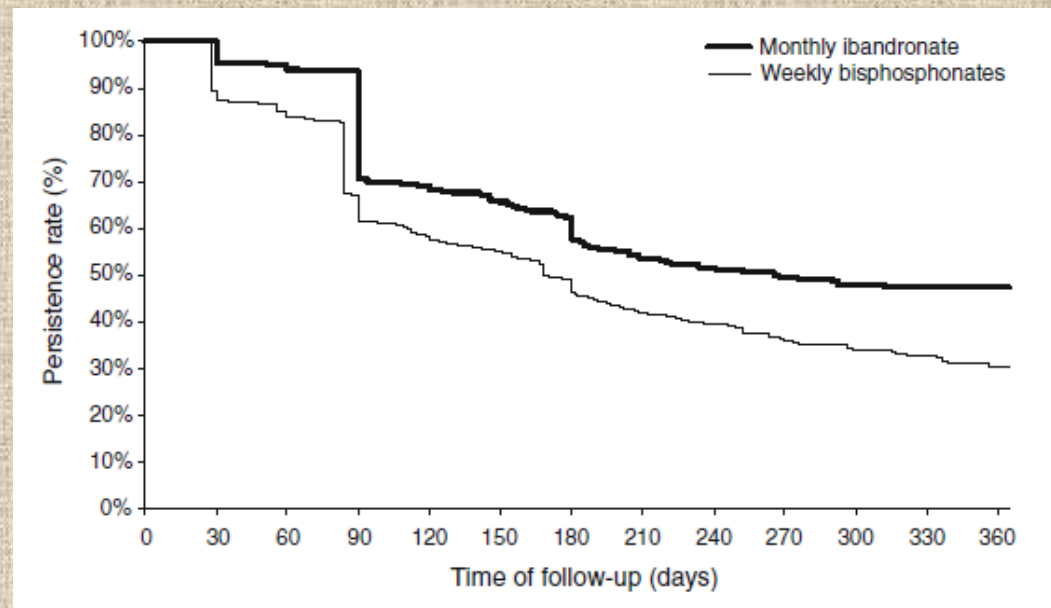
- Consensus d'experts 2010: *(Confavreux et al Joint Bone Spine 2010, S128-132)*
 - Chez une patiente présentant une ostéoporose post-ménopausique sévère
 - Avec un apport en calcium et Vitamine D adéquat
 - Compliance au TTT satisfaisante >80%

La survenue:

- d'une fracture majeure au cours de la 1ere année de TTT
- > 1 fracture mineure dans les 5ans
- Une diminution de DMO > 0,03g/cm² à 5 ans

Le défi: l'adhésion au TTT

- Durée optimale: pas de consensus
 - Biphosphonates, raloxifène ou ranélate de strontium: au moins 4ans
 - Téréparatide: 18mois au plus
- Intérêt des formes mensuelles



Persistence à 1an 47,5%/30,4%,
cohorte de 2990 patientes

Osteoporosis Intl 2010: 21: 145-155

TABLE 3. Refill Compliance or Persistence and Fracture Rates for the Total Bisphosphonate Cohort

	No. (%) compliant or persistent	No. (%) noncompliant or nonpersistent	<i>P</i> value	RR	Adjusted OR (<i>P</i> value)
Compliant cohort					
Total bisphosphonate cohort (N=35,537)	15,348 (43)	20,189 (57)			
Total fractures	1309 (8.5)	2165 (11)	<.001	0.795	0.789 (<.001)
Vertebral fractures	276 (1.8)	576 (2.8)	<.001	0.630	0.628 (<.001)
Nonvertebral fractures	1087 (7.1)	1769 (8.8)	<.001	0.808	0.799 (<.001)
Hip fractures	240 (1.6)	462 (2.3)	<.001	0.683	0.627 (<.001)
Wrist fractures	274 (1.8)	413 (2.0)	.08	0.873	0.908 (.24)
Persistent cohort					
Total bisphosphonate cohort (N=35,537)	7164 (20)	28,373 (80)			
Total fractures	552 (7.7)	2922 (10)	<.001	0.748	0.707 (<.001)
Vertebral fractures	119 (1.7)	733 (2.6)	<.001	0.643	0.600 (<.001)
Nonvertebral fractures	453 (6.3)	2403 (8.5)	<.001	0.747	0.713 (<.001)
Hip fractures	94 (1.3)	608 (2.1)	<.001	0.612	0.555 (<.001)
Wrist fractures	115 (1.6)	572 (2.0)	.02	0.796	0.775 (.02)

*Refill compliant is defined as a medication possession ratio (MPR) of ≥ 0.80 ; persistence, no refill gap for >30 days; noncompliant, MPR <0.80; and nonpersistent, refill gap of >30 days. OR = odds ratio using logistic regression to adjust for baseline covariates; RR = relative risk.

Merci de votre attention!