

PREVENTION ET TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE POSTMENO-PAUSIQUE

Dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose postménopausique, un traitement hormonal de substitution (THS) était classiquement instauré. Des avis récents concernant les risques du THS, ainsi qu'une réévaluation de la balance bénéfiques/risques de celui-ci ont mené à la conclusion que chez la plupart des femmes, le bénéfice d'un THS à long terme ne contrebalance pas les risques [voir aussi Folia d'octobre 2003]. Le présent article discute d'autres médicaments proposés pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose postménopausique, entre autres le calcium et la vitamine D, les diphosphonates, le raloxifène et la calcitonine. Un effet favorable sur les fractures vertébrales a surtout été démontré avec les diphosphonates alendronate et risédronate, et avec le raloxifène – chez des femmes ostéoporotiques, et avec l'alendronate et le risédronate sur les fractures non vertébrales. Cet effet apparaît rapidement (au cours de la première année). La durée optimale du traitement n'est pas connue.

Il va de soi que les mesures visant à prévenir à temps l'ostéoporose, telles la prise d'une quantité adéquate de calcium et de vitamine D, une activité physique suffisante, l'arrêt du tabagisme sont importantes.

Introduction

Les Folia d'octobre 2003 ont été consacrés à l'évaluation de la balance bénéfiques/risques du traitement hormonal de substitution (THS). Les Folia de mars 2004 ont discuté du THS et d'autres moyens pour atténuer les plaintes liées à la ménopause.

La conclusion de l'article des Folia d'octobre 2003 concernant la place du TSH dans l'ostéoporose était la suivante. «*Des données limitées indiquent un effet préventif de la substitution hormonale sur l'ostéoporose et les fractures, mais cela nécessite un traitement à long terme, et chez la plupart des femmes, cet avantage ne contrebalancera pas les risques du traitement.*»

Dans l'avis du 3 décembre 2003 du *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP), organe d'avis scientifique de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* ou EMEA), il est stipulé que chez les femmes avec des facteurs de risque d'ostéoporose ou atteintes d'ostéoporose, le THS n'est pas un premier choix pour la prévention de l'ostéoporose et des fractures dues à l'ostéoporose, et que chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de symptômes liés à la ménopause, la balance bénéfiques/risques du THS est défavorable (via <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf>, voir aussi Bon à savoir du 5 décembre 2003 sur notre site web www.cbip.be).

Sur base des connaissances actuelles concernant les effets indésirables du THS, une alternative sera donc recherchée chez beaucoup de femmes présentant des

facteurs de risques d'ostéoporose ou atteintes d'ostéoporose. Ces médicaments sont discutés ici. Dans la prévention de l'ostéoporose, des mesures générales telles l'arrêt du tabagisme, une activité physique suffisante, la restriction d'alcool et un apport suffisant en calcium - certainement durant la période de croissance et après la trentaine - et de vitamine D, sont bien sûr importantes.

Diagnostic

Après la ménopause, on assiste à une perte accélérée de la masse osseuse, ce qui contribue à augmenter le risque d'ostéoporose chez les femmes par rapport aux hommes du même âge. Chez l'homme, on assiste aussi à une perte osseuse avec l'âge, mais celle-ci évolue de manière progressive. Une faible densité osseuse, ainsi qu'un âge avancé et des antécédents de fractures sont des facteurs de risque indépendants d'apparition de fractures.

Cliniquement, l'ostéoporose se manifeste par l'apparition de fractures non traumatiques ou de fractures consécutives à une chute, surtout au niveau de la hanche, du poignet et des vertèbres. Il est pourtant possible de poser le diagnostic d'ostéoporose chez les femmes ménopausées avant l'apparition d'une première fracture, notamment en mesurant la densité osseuse par densitométrie (absorptiométrie biphotonique ou «DXA»). Selon le critère défini par l'Organisation Mondiale de la Santé, on parle d'ostéoporose lorsque la densité minérale osseuse est inférieure à au moins 2,5 déviations standards par rapport à la valeur moyenne chez un jeune adulte (score T \leq -2,5).

Evaluation de l'efficacité des médicaments dans l'ostéoporose

Beaucoup d'études dans le passé ont évalué l'efficacité d'un médicament dans l'ostéoporose en fonction de son effet sur la densité minérale osseuse. Il n'existe cependant pas de relation directe entre l'effet sur la densité minérale osseuse et l'effet sur l'incidence des fractures, ce qui a pour conséquence que les médicaments ne peuvent pas être comparés sur base de données relatives à la densité minérale osseuse. Un médicament n'est actuellement accepté pour le traitement de l'ostéoporose qu'à la condition qu'une diminution de l'incidence des fractures ait été démontrée. (*Note for guidance on postmenopausal osteoporosis in women*, EMEA, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055295en.pdf>).

Calcium et vitamine D

Un apport suffisant en calcium est important. Lorsque l'apport alimentaire n'est pas suffisant, un supplément de calcium (0,5 à 1 g de calcium élémentaire par jour) peut être recommandé. Un intervalle de quelques heures est nécessaire entre la prise de calcium et celle d'un diphosphonate étant donné que le calcium diminue la résorption de celui-ci. Une carence en vitamine D est surtout à craindre chez les personnes âgées séjournant dans une institution, et chez les personnes très âgées en général. Les directives ne sont pas unanimes, mais des arguments plaident, notamment chez les personnes à risque, en faveur d'un supplément en vitamine D (environ 800 UI par jour) en plus du calcium.

Calcium

Un apport suffisant en calcium est important pour prévenir et traiter l'ostéoporose. Chez les femmes adultes qui ne sont pas enceintes, une dose journalière de 800 mg à 1,5 g de calcium élémentaire est conseillée; ainsi, on pourrait recommander par exemple de consommer 3 à 4 verres de lait et 1 à 2 tranches de fromage par jour (un verre de lait peut être remplacé par exemple par un petit pot de yaourt, un verre de lait battu ou de lait chocolaté). Si les besoins journaliers ne sont pas couverts par l'alimentation, un supplément de calcium est conseillé, par ex. sous forme de carbonate de calcium ou de citrate de calcium; dans la plupart des cas, la prise de 0,5 à 1 g de calcium élémentaire sera suffisante. Une carence en vitamine D diminue la résorption de calcium et doit dans ce cas être corrigée (voir plus loin).

Les suppléments de calcium peuvent causer des troubles gastro-intestinaux telle une constipation. Ils sont contre-indiqués en cas d'hypercalcémie ou d'hypercalciurie prononcée. La prudence est de rigueur chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale, une sarcoïdose ou des antécédents de calculs rénaux, ainsi que lors d'un traitement par le calcitriol (en raison du risque d'hypercalcémie et d'hypercalciurie).

Un intervalle de quelques heures est nécessaire entre la prise de calcium et celle de diphosphonates, étant donné que le calcium diminue leur résorption.

[N.d.l.r.: le carbonate de calcium est administré de préférence pendant ou après le repas vu l'amélioration de sa biodisponibilité en milieu gastrique acide. Chez les patients présentant une achlorhydrie et peut-être aussi chez ceux traités par un inhibiteur de la pompe à protons, il est préférable de ne pas administrer de carbonate de calcium, mais plutôt du citrate de calcium par ex., dont la résorption ne dépend pas du pH gastrique. Lorsque ces facteurs sont pris en considération, les différences de biodisponibilité entre les sels calciques ne sont probablement pas importantes. Il est généralement recommandé de prendre les suppléments de calcium le soir.]

Vitamine D

La vitamine D joue un rôle important dans la résorption du calcium. Les personnes peu exposées au soleil (par ex. les personnes séjournant en institution et les personnes très âgées en général) ont un risque de carence en vitamine D. Dans une étude française contrôlée par placebo, réalisée chez des femmes âgées (84 ans en moyenne) séjournant en institution, la prise journalière de calcium (1,2 g) et de vitamine D (800 U.I.) pendant trois ans a diminué le risque de fracture de la hanche et d'autres fractures non vertébrales; cet effet favorable apparaissait clairement à partir de 18 mois de traitement. Une étude danoise d'une durée de 3 ans effectuée chez des personnes âgées ambulatoires (> 66 ans) a également montré un effet favorable du calcium (1 g p.j.) et de la vitamine D (400 U.I. p.j.) sur l'incidence des fractures. Outre l'effet sur la densité minérale osseuse, un effet direct sur la force muscu-

laire a également été mis en évidence avec la vitamine D: cet effet diminuerait le risque de chute, et dès lors peut-être le risque de fracture.

Les directives disponibles ne sont pas unanimes en ce qui concerne l'administration de suppléments de vitamine D aux personnes âgées. Certains arguments (voir plus haut pour les preuves quant à un effet sur le risque de fracture, coût limité) incitent toutefois, surtout chez les personnes avec un risque de déficience en vitamine D, à administrer un supplément de vitamine D d'environ 800 U.I. par jour. [N.d.l.r.: la vitamine D est surtout utilisée sous forme de colécalciférol (vitamine D₃); il n'est pas prouvé, lorsque les fonctions rénale et hépatique sont normales, que les dérivés de la vitamine D plus coûteux tels le calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D₃) et l'alfacalcidol (1- α -hydroxyvitamine D₃) soient plus avantageux.]

Diphosphonates

Une diminution de l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales a été démontrée chez des femmes ostéoporotiques, surtout avec l'alendronate et le risédronate. Leur effet se manifeste probablement dès la première année. Etant donné leur faible biodisponibilité, diminuée encore davantage par la prise de nourriture, les diphosphonates doivent être pris à jeun.

Les diphosphonates sont des inhibiteurs puissants de la résorption osseuse ostéoclastique. Les notices belges de plusieurs diphosphonates mentionnent comme indications la prévention (alendronate, risédronate) et le traitement (alendronate, étidronate, risédronate) de l'ostéoporose postménopausique. Des études randomisées réalisées chez des femmes ménopausées ostéoporotiques (avec ou sans antécédents de fractures), montrent une diminution de l'incidence des fractures vertébrales avec l'alendronate, le risédronate et, dans une moindre mesure, avec l'étidronate, et une diminution de l'incidence des fractures non vertébrales avec l'alendronate et le risédronate, mais pas avec l'étidronate; on s'attend à avoir l'effet le plus prononcé chez les femmes avec des antécédents de fractures. Il n'est pas prouvé que ces agents aient un effet sur l'incidence des fractures chez les femmes ménopausées avec une densité minérale osseuse normale, ou chez les femmes ménopausées avec une densité minérale osseuse faible mais un score T > 2,5 (c.-à-d. avec une ostéopénie). L'effet de l'alendronate et du risédronate sur le risque de fracture est probablement déjà présent dès la première année. [N.d.l.r.: les effets de l'alendronate et du risédronate sur le risque de fracture semble de même ordre de grandeur, mais des études comparatives font défaut.]

La durée optimale du traitement par des diphosphonates n'est pas établie, et les données concernant leur emploi à long terme (> 5 ans) sont limitées. A l'arrêt du diphosphonate, une perte de la densité minérale osseuse n'apparaît que progressivement. Des données récentes sur l'utilisation d'alendronate

pendant 10 ans suggèrent que l'effet sur la densité minérale osseuse persiste, et celles concernant les 5 années qui ont suivi l'arrêt de l'alendronate montrent que la résorption osseuse reste encore inhibée à plus de 50 %; l'auteur d'un éditorial s'y rapportant plaide toutefois en faveur de plus de données à long terme sur l'incidence des fractures.

La biodisponibilité des diphosphonates après administration orale est faible, et elle diminue fortement en présence de nourriture (le calcium diminue aussi la résorption des diphosphonates, voir plus haut). Ils doivent dès lors être pris à jeun [n.d.l.r.: seulement avec de l'eau, et il faut attendre au moins 30 minutes avant de manger]. Des ulcères de l'œsophage ont été rapportés avec l'alendronate, et une prise correcte [n.d.l.r.: avec une quantité d'eau suffisante, pas en position couchée, voir Folia de mai 1997] est dès lors importante. L'édidronate est administré de manière cyclique [n.d.l.r.: pendant 14 jours tous les 3 mois] étant donné qu'un usage continu de doses élevées peut entraîner des problèmes de minéralisation osseuse.

Calcitonine

Les données concernant l'effet de la calcitonine, disponible sous forme de calcitonine de saumon (synonyme salcatonine), sur l'incidence des fractures sont limitées. Dans une étude – ayant fait l'objet de critiques par la suite –, la salcatonine par voie nasale a diminué l'incidence des fractures vertébrales, mais aucun effet sur les fractures non vertébrales n'a pu être démontré. L'administration nasale est mieux tolérée que l'administration parentérale.

La calcitonine est un inhibiteur endogène de la résorption osseuse; elle est disponible sous forme de calcitonine synthétique de saumon (synonyme salcatonine) pour administration parentérale ou nasale. Un effet favorable sur la densité osseuse a été démontré dans plusieurs études réalisées chez des femmes ménopausées, mais les données concernant un effet sur l'incidence des fractures sont rares. Dans une étude d'une durée de 5 ans, réalisée chez des femmes ostéoporotiques, la salcatonine administrée par voie nasale (200 U.I. par jour) a diminué l'incidence des fractures vertébrales mais pas des fractures non vertébrales (étude PROOF); 60 % des patientes incluses dans l'étude n'ont toutefois pas été suivies jusqu'à la fin de l'étude, aucun effet n'a été constaté avec des doses de 100 U.I. par jour et de 400 U.I. par jour, et l'effet sur la densité minérale osseuse était faible. Dans les études disponibles, la salcatonine administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée n'a pas montré de diminution du risque de fracture. Un effet favorable sur la douleur lors de fractures vertébrales a été observé avec la calcitonine.

L'administration sous-cutanée ou intramusculaire est parfois mal tolérée (nausées, diarrhées, bouffées de chaleur). De tels effets n'apparaissent presque jamais en cas d'administration nasale.

Raloxifène

Il est prouvé que le raloxifène diminue l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. L'effet apparaît au cours de la première année. Un effet sur les fractures non vertébrales n'a pas pu être démontré. Il est possible que le raloxifène diminue le risque de carcinome mammaire avec des récepteurs aux estrogènes, mais ceci ne constitue pas en soi une indication.

Le raloxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes [voir aussi Folia de mai 2000]. Par inhibition de la résorption osseuse, il freine la perte osseuse postménopausique. L'étude MORE (d'une durée de 3 ans) a montré une réduction de l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ménopausées ostéoporotiques; aucun effet sur les fractures non vertébrales n'a été observé. L'effet du raloxifène sur les fractures vertébrales survient au cours de la première année de traitement [N.d.l.r.: cet effet est de même ordre de grandeur que celui observé avec les diphosphonates; des études comparatives font toutefois défaut.]

Par ailleurs, dans l'étude MORE, une diminution du risque de carcinome mammaire avec des récepteurs aux estrogènes a aussi été constatée avec le raloxifène [n.d.l.r.: la prévention et le traitement du cancer du sein ne constituent pas en soi des indications du raloxifène]. Le raloxifène, comme le THS, augmente le risque de thrombo-embolie.

La tibolone

La tibolone est un stéroïde de synthèse avec des propriétés progestatives et de faibles propriétés estrogéniques et androgéniques. Un effet favorable sur la densité minérale osseuse a été démontré avec la tibolone, mais il n'existe pas de preuves quant à un effet sur l'incidence des fractures. Dans une étude récente, la *Million Women Study*, un risque accru de cancer du sein a été observé avec la tibolone [voir Folia d'octobre 2003].

Divers

- *L'hormone parathyroïdienne* stimule la résorption osseuse en cas de sécrétion endogène augmentée ou d'administration exogène continue, tandis qu'elle stimule la production osseuse en cas d'administration intermittente. *L'hormone parathyroïdienne recombinante (1-34)* (synonyme *tériparatide*, non disponible en Belgique) semble très prometteuse en terme de réduction de l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes ostéoporotiques.
- *Le fluorure de sodium* augmente la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale, mais ceci ne s'accompagne pas d'un effet significatif

sur l'incidence des fractures. A doses élevées, il entraîne une augmentation du risque de fractures non vertébrales ainsi que des effets indésirables gastro-intestinaux, et est sans effet sur l'incidence des fractures vertébrales. [N.d.l.r.: le fluor n'est pas indiqué dans l'ostéoporose.]

- Il n'existe aucune preuve quant à un effet des *phyto-estrogènes* [voir Folia de mars 2004] sur l'incidence des fractures.
- Les *thiazides* pourraient contrecarrer la perte osseuse, mais leur rôle dans la prise en charge de l'ostéoporose n'est pas prouvé.
- L'application de *ranélate de strontium* chez les femmes ménopausées ostéoporotiques fait actuellement l'objet d'études; une étude clinique récente a montré une diminution des récides de fractures vertébrales.

Noms de spécialités

Alendronate: Fosamax

Etidronate: Osteodidrone1

Raloxifène: Evista

Risédrionate: Actonel

Tériparatide: Forsteo (enregistré en Belgique, mais non commercialisé)

Tibolone: Livial (la prévention et le traitement de l'ostéoporose ne sont pas mentionnés comme indications dans la notice)

Note

Les références du présent article peuvent être consultées sur notre site web, ou être obtenues sur demande à l'adresse de correspondance.

VACCINATION CONTRE L'INFLUENZA : HIVER 2004-2005

Composition

Les vaccins contre l'influenza répondant aux normes de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) pour l'hiver 2004-2005 sont les vaccins purifiés «split» ou «subunit» de composition suivante:

A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like strain

A/Fujian/411/2002 (H3N2)-like strain

B/Shanghai/361/2002-like strain

La composition des vaccins est modifiée par rapport à l'année dernière. Ils contiennent à présent le A/Fujian/411/2002 (H3N2)-like strain. Ceci s'explique par le fait que la plupart des cas d'influenza survenus dans l'hémisphère Nord durant la saison grippale 2003-2004 étaient dus à des virus influenza A (H3N2) très proches du A/Fujian/411/2002. Le vaccin qui était disponible lors de la