

OSTÉOPOROSE ET MÉDECINE PERSONNALISÉE

J.Y. REGINSTER (1, 2), A. NEUPREZ (3, 4), M.P. LECART (5), C. BEAUDART (6), F. BUCKINX (7), J. SLOMIAN (7), O. BRUYÈRE (8)

RÉSUMÉ : L'ostéoporose est encore à un stade très précoce d'implémentation de la médecine personnalisée. Toutefois, le développement d'un algorithme (FRAX®) permettant, sur base des facteurs cliniques, avec ou sans l'aide de la densitométrie osseuse, de prédire le risque fracturaire individuel à dix ans, a permis de personnaliser la décision de mettre en place un traitement pharmacologique. Cet algorithme permet également d'orienter le choix du praticien vers certaines molécules dont l'efficacité sur les fractures non vertébrales n'a été démontrée que pour des risques élevés de fracture. La prise en considération des préférences individuelles des patients lors du choix d'un traitement permettra d'optimiser l'adhérence thérapeutique et, subséquemment, l'efficacité et l'efficience des traitements. La recherche d'un profil génétique permettant de prédire l'évolution naturelle de l'ostéoporose ou la réponse thérapeutique chez un patient donné reste, à ce jour, sans résultat tangible.

MOTS-CLÉS : *Ostéoporose - FRAX® - Adhérence - Traitement - Médecine personnalisée*

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une maladie systémique du squelette, caractérisée par un contenu minéral osseux diminué et par une détérioration de la microarchitecture trabéculaire et corticale, entraînant une fragilité accrue et un risque de fracture élevé (1). Dans la Communauté Européenne, le nombre annuel de fractures imputables à l'ostéoporose est évalué à 2,7 millions et son coût, en 2010, atteignait 38,7 milliards d'euros. Pendant 20 ans, le diagnostic d'ostéoporose a été basé soit sur la présence de fractures prévalentes, soit sur la mise en évidence, au cours d'un examen de densitométrie osseuse radiologique à double énergie (DXA), d'une valeur de densité minérale osseuse (DMO) inférieure d'au moins 2,5 écarts-type à la valeur moyenne d'une population jeune de référence (2). La prise en charge pharmacologique de l'ostéoporose, qui permet de réduire l'inci-

OSTEOPOROSIS AND PERSONALIZED MEDICINE
SUMMARY : Osteoporosis is at the very early stages of the implementation of personalized medicine. However, the development of FRAX®, an algorithm offering the opportunity to calculate, in an individual patient, his/her 10-year fracture risk improves the decision process on the appropriateness to initiate a pharmacological treatment. This algorithm helps the physician to select drugs which are active on non-vertebral fractures only in high risk patients. Taking into consideration patients' preferences, when selecting a therapeutic option, will improve long term adherence and subsequently efficacy and efficiency of the treatments. Attempts to define the natural course of osteoporosis or the response to therapy in individual patients by assessing their genetic profile remains, so far, inconclusive.

KEYWORDS : *Osteoporosis - FRAX® - Adherence - Treatment - Personalized medicine*

dence de nouvelles fractures d'environ 50% au rachis et 20 % à la hanche, repose sur la démonstration de l'efficacité et de la sécurité de diverses molécules. La démonstration a été apportée, au cours d'essais thérapeutiques pivotaux, conduits dans des cohortes de femmes ou d'hommes dont le profil, à l'inclusion, correspond à celui des patients ostéoporotiques les plus fréquemment rencontrés et donc les plus faciles à recruter, c'est-à-dire, âgés de 65 à 70 ans, avec une à trois fractures prévalentes et/ou une DMO située à environ -3 écarts-type en dessous des valeurs moyennes de la population de référence (3).

L'ostéoporose illustre donc parfaitement les pathologies pour lesquelles le diagnostic et le traitement sont basés sur des études épidémiologiques descriptives, analytiques et interventionnelles réalisées à l'échelle des groupes ou des populations, sans tenir compte des caractéristiques individuelles des patients. Pourtant, depuis quelques années, apparaît une volonté croissante d'inclure dans la prise en charge et le suivi des patients leurs spécificités propres, avec, comme objectif, l'identification des patients dont la mise sous traitement se justifie réellement. Le choix thérapeutique est fondé sur des probabilités optimales de réponse clinique et une prise en considération des connaissances, croyances et attentes des patients de manière à optimiser l'adhérence au traitement, facteur essentiel de succès de la prise en charge (1, 4-6). Dans l'ostéo-

(1) Professeur Extraordinaire, (7) Assistante de Recherche, Doctorante, (8) Chargé de Cours, Service de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, Université de Liège.

(2) Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage, CHU Centre-Ville, Liège.

(3) Assistante, (5) Chef de Clinique, Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur, CHU de Liège.

(4) Assistante volontaire, Doctorante, (6) Aspirante au FNRS, Doctorante.

porose, près de la moitié des patients traités par bisphosphonates oraux interrompent leur traitement au cours de la première année et l'introduction des formes injectables n'a que partiellement résolu le problème, en raison de la haute fréquence des réactions indésirables induites lors de l'administration intraveineuse d'acide zolédronique (1, 4).

Un problème similaire a d'ailleurs été décrit pour les autres traitements anti-ostéoporotiques, qu'il s'agisse des oestrogènes, des modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes ou encore de la prise de calcium et de vitamine D, en association avec les traitements visant à endiguer la résorption ostéoclastique ou à stimuler la formation ostéoblastique (1, 4, 6).

IDENTIFICATION DES PATIENTS POUVANT BÉNÉFICIER D'UN TRAITEMENT

Un certain nombre de mesures non pharmacologiques peuvent être recommandées, de manière systématique, à tous les individus, exposés à des degrés divers au risque d'ostéoporose. Celles-ci comportent, de manière non exhaustive, un exercice physique régulier, un apport suffisant en calcium et en vitamine D, idéalement par une prise de deux à trois produits laitiers par jour, des programmes de gestion et de réduction du risque de chute et des mesures hygiéno-diététiques comme l'exclusion du tabac et la limitation des boissons alcoolisées (1). Toutefois, la décision d'initier un traitement pharmacologique, quel qu'il soit, doit dépasser la simple mise en évidence d'un diagnostic densitométrique d'ostéoporose. S'il n'est pas contesté que la valeur de la DMO constitue le meilleur prédicteur isolé du risque de fracture, avec des propriétés analytiques équivalentes au dosage du cholestérol sanguin pour l'évaluation du risque d'infarctus ou à la mesure de la pression sanguine pour l'accident vasculaire cérébral, il est aujourd'hui acquis qu'au niveau individuel, la présence de facteurs cliniques peut modifier, de manière importante, la probabilité de présenter un épisode fracturaire dans les années futures (1). Depuis plusieurs décennies, le développement et la validation d'un outil, utilisable en clinique quotidienne et permettant de décider de l'opportunité de traiter un sujet à risque d'ostéoporose, ont fait l'objet de recherches intensives, plus ou moins couronnées de succès (7).

Une avancée déterminante a, néanmoins, été obtenue par le développement conjoint par l'Organisation Mondiale de la Santé et la Fondation

Internationale de Lutte contre l'Ostéoporose (IOF) de l'algorithme FRAX® (1, 8). Cet algorithme (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) permet de calculer, chez un patient individuel, la probabilité (le risque absolu) de présenter soit une fracture ostéoporotique majeure (hanche, vertèbre avec expression clinique, humérus ou poignet), soit une fracture de hanche dans les dix ans qui viennent. Ce calcul de risque incorpore différents facteurs cliniques et l'intégration de la mesure de la DMO du col fémoral, pour affiner le calcul, est optionnelle (1) (tableau I).

A partir de cette évaluation du risque personnel de fracture chez un patient isolé, il est possible de décider, en présence ou en absence d'un examen de DMO, si la mise en place d'un traitement pharmacologique se justifie. Le choix des seuils d'intervention retenus dépend, évidemment, d'une décision politique dans laquelle prédominent les contingences de l'économie de la santé et, plus spécifiquement, la volonté des autorités de Santé Publique d'investir dans la lutte contre l'ostéoporose. En Belgique, une modification des règles de remboursement des médicaments de l'ostéoporose, privilégiant le recours à l'algorithme FRAX® par rapport à la réglementation actuelle, basée sur la présence de fractures ou sur la dichotomie densitométrique (au-dessus ou en-dessous du seuil de -2,5 écarts type par rapport à la population de référence) permettrait de réduire de 30 % les coûts induits par le traitement de cette pathologie, tout en garantissant une prise en charge optimale et réservée aux patients dont la santé osseuse le justifie réellement (9). L'analyse du profil génétique des patients ostéoporotiques, pour affiner le calcul

TABLEAU I. FACTEURS CLINIQUES DE RISQUE FRACTURAIRE INCLUS DANS L'ALGORITHME FRAX®

- Age
- Sexe
- Faible indice de masse corporelle
- Fracture de fragilité prévalente
- Histoire parentale de fracture de la hanche
- Traitement par glucocorticoïde (plus de 5 mg/jour de prednisolone ou dose équivalente pendant trois mois ou plus)
- Tabagisme actuel
- Consommation quotidienne de 3 unités ou plus d'alcool
- Causes d'ostéoporose secondaire :
 - * Polyarthrite rhumatoïde
 - * Hypogonadisme non corrigé
 - * Maladies intestinales inflammatoires
 - * Hypo-dynamisme ou immobilisation prolongée
 - * Transplantation
 - * Diabète de types 1 et 2
 - * Dysfonctionnement thyroïdien (ou traitement thyroïdien substitutif)
 - * Maladie pulmonaire chronique obstructive

de risque fracturaire obtenu par ce type d'algorithme incorporant les facteurs cliniques et/ou la densitométrie, est une thématique porteuse, mais dont les applications pratiques restent, à ce jour, limitées (10).

SÉLECTION DU TRAITEMENT EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES INDIVIDUELLES DU MALADE

A ce jour, les autorisations réglementaires accordées aux entités chimiques utilisées dans le traitement de l'ostéoporose sont, pour la plupart, superposables et ces médicaments s'adressent à la vaste majorité des patients souffrant d'ostéoporose. Les seules variantes significatives impliquent la démonstration ou non d'une réduction du risque de fracture non vertébrale et, plus spécifiquement, de la hanche (3).

Au niveau des groupes, des valeurs plus ou moins élevées des marqueurs biologiques du remodelage osseux, en début de traitement, ou leurs variations dans les premiers mois qui suivent son instauration, peuvent, dans une certaine mesure, prédire la réponse thérapeutique à long terme, par exemple aux inhibiteurs de la résorption osseuse (11). Néanmoins, les limitations cliniques et métrologiques inhérentes à ces dosages les rendent, à ce jour, inutilisables dans une perspective de prise de décision individualisée (1, 11).

L'utilisation de l'algorithme FRAX® pour orienter le choix du médicament à proposer à un patient ostéoporotique donné a été justifiée par la mise en évidence d'un effet anti-fracturaire au niveau du squelette appendiculaire, apparaissant uniquement pour certaines molécules, chez des patients dont la probabilité de fracture à dix ans se situe au-dessus d'un seuil de 20 % (12).

Enfin, de nombreuses déclarations d'intention relatives à l'importance de la pharmacogénétique ou de l'application de concepts nouveaux comme la «théranostique» (c'est-à-dire l'intégration d'outils diagnostiques permettant à la fois de prédire l'évolution clinique spontanée et la réponse thérapeutique à un agent) dans la prise en charge de l'ostéoporose ont été publiées (13), sans qu'à ce jour une application pratique ne puisse être proposée aux médecins qui traitent cette affection en pratique quotidienne.

IMPLICATION DU MALADE DANS LA GESTION DE SON TRAITEMENT

La non-adhérence au traitement est un problème largement répandu, en particulier dans les maladies chroniques silencieuses (1). Dans l'ostéoporose, près de la moitié des patients traités par bisphosphonates oraux, famille thérapeutique qui représente 70 % des prescriptions au niveau mondial, interrompent leur traitement au cours de la première année et l'introduction des formes injectables n'a que partiellement résolu le problème, en particulier, du fait de la très haute fréquence de réactions indésirables induites lors de l'administration intraveineuse d'acide zolédronique (14).

Parmi les solutions qui permettent d'optimiser l'adhérence thérapeutique dans l'ostéoporose, se retrouvent différentes améliorations galéniques des traitements (accroissement de la durée entre les prises) (4). Il apparaît toutefois que la relation individuelle entre le thérapeute et le patient reste un facteur primordial d'acceptation et, subséquemment, de prise du médicament par ce dernier. Dans cette perspective, la prise en considération des préférences individuelles du patient face à différentes options thérapeutiques (15) devrait être plus et mieux intégrée par le praticien au moment d'instaurer un traitement qui, généralement, sera programmé pour plusieurs années.

CONCLUSION

L'ostéoporose n'est encore aujourd'hui qu'à un stade très précoce d'implémentation de la médecine personnalisée. Néanmoins, l'utilisation d'algorithmes, évaluant le risque individuel de fractures à dix ans, pour décider d'instaurer un traitement permet de mieux cibler les patients qui doivent être réellement exposés durant plusieurs années à une prise en charge pharmacologique. Ces algorithmes peuvent aussi, en fonction des traitements choisis, apporter quelques informations sur la probabilité de réduction du risque fracturaire, surtout aux sites non vertébraux. Enfin, la prise en compte des choix et préférences individuels des patients au moment de la sélection du traitement, parmi les différentes options disponibles, est un gage d'amélioration de l'adhérence thérapeutique et, subséquemment, d'efficacité et d'efficience du traitement. L'identification de profils génétiques de patients à risque élevé de fractures, et donc redevables d'un traitement ou susceptibles de répondre de manière optimale à l'un ou l'autre d'entre eux, est une piste de recherche passionnante mais restant, malheureusement, à ce jour, sans résultat tangible.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al.— European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2013, **24**, 23-57.
2. Boonen S, Kaufman JM, Reginster JY, et al.— Patient assessment using standardized bone mineral density values and a national reference database : implementing uniform thresholds for the reimbursement of osteoporosis treatments in Belgium. *Osteoporos Int*, 2013, **14**, 110-115.
3. Reginster JY.— Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs*, 2011, **71**, 65-78.
4. Rabenda V, Reginster JY.— Overcoming problems with adherence to osteoporosis medication. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2010, **10**, 677-689.
5. Silverman S, Christiansen C.— Individualizing osteoporosis therapy. *Osteoporos Int*, 2012, **23**, 797-809.
6. Reginster JY, Neuprez, Lecart MP, et al.— Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique : quoi de neuf en 2014 ? *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 441-453.
7. Richy F, Deceulaer F, Ethgen O, et al.— Development and validation of the ORACLE score to predict risk of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*, 2004, **79**, 1402-1408.
8. Neuprez A, Johansson H, Kanis JA, et al.— A FRAX® model for the assessment of fracture probability in Belgium. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 612-619.
9. Bruyère O, Fossi M, Zegels B, et al.— Comparison of the proportion of patients potentially treated with an anti-osteoporotic drug using the current criteria of the Belgian national social security and the new suggested FRAX® criteria. *Rheumatol Int*, 2013, **33**, 973-978.
10. Lee SH, Lee SW, Ahn SH, et al.— Multiple gene polymorphisms can improve prediction of nonvertebral fracture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 2013, **28**, 2156-2164.
11. Bruyère O, Reginster JY.— Monitoring of osteoporosis therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2014, **28**, 835-841.
12. Ellis AG, Reginster JY, Luo X, et al.— Bazedoxifene versus oral bisphosphonates for the prevention of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis at higher risk of fracture : a network meta-analysis. *Value Health*, 2014, **17**, 424-432.
13. Rojo Venegas K, Aquilera Gomez M, Canada Garre M, et al.— Pharmacogenetics of osteoporosis : towards novel theranostics for personalized medicine? *OMICS*, 2012, **16**, 638-651.
14. Tadrous M, Wong L, Mamdani MM, et al.— Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis : a network meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2014, **25**, 1225-1235.
15. Hiligsmann M, Dellaert BG, Dirksen CD, et al.— Patients' preferences for osteoporosis drug treatment: a discrete-choice experiment. *Arthritis Res Ther*, 2014, **16**, R36.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J-Y. Reginster, Service de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, Université de Liège, 4000 Liège, Belgique. Email : jyreginster@ulg.ac.be