

PRÉVENTION DE LA FRACTURE DE LA HANCHE CHEZ LE SUJET ÂGÉ : OÙ EN SOMMES-NOUS EN 2003 ?

J.Y. REGINSTER (1), M.P. LECART (2), N. SARLET (2), V. HALKIN (2)

RÉSUMÉ : L'ostéoporose, particulièrement chez les sujets très âgés, est considérée, dans tous les pays développés et dans de nombreux pays en voie de développement comme un problème majeur de Santé publique, en termes sociaux, cliniques et financiers. Alors que de nombreux médicaments ont montré leur capacité à prévenir ou traiter la fracture vertébrale, relativement peu d'études bien conduites ont abouti à la démonstration non équivoque d'une réduction de l'incidence des fractures non vertébrales et, plus spécifiquement, des fractures de la hanche du sujet très âgé. Cette situation peut paraître hautement paradoxale puisque la fracture de hanche est unanimement considérée comme étant la complication la plus dramatique et la plus débiliteuse de l'ostéoporose. Cet article fait le point sur les données actuelles pouvant justifier, dans une approche de médecine factuelle, la mise en place de traitements ostéoporotiques chez les sujets très âgés, dans la perspective de réduire le risque de fracture, au niveau du squelette appendiculaire.

PREVENTION OF HIP FRACTURE IN THE ELDERLY : STATE OF THE ART IN 2003

SUMMARY : Osteoporosis in very elderly subjects is now considered, in most developed and several developing countries as a major social, clinical and financial burden. While many compounds have been investigated in the prevention or treatment of spinal fractures, few of them have unequivocally demonstrated their ability to reduce the risk of non vertebral and more specifically hip fractures in the very elderly. This situation may seem highly paradoxical since hip fractures are unanimously considered to be the most dramatic and disabling consequence of osteoporosis. The present article reviews the current evidence available to justify anti-osteoporotic medications to be recommended to very elderly subjects, in the perspective of reducing their risk of appendicular fractures.

KEYWORDS : *Osteoporosis - Treatment - Bisphosphonates - Strontium*

INTRODUCTION

L'ostéoporose, dans tous les pays du monde, est une des pathologies reliée au vieillissement dont la prévalence est la plus élevée, particulièrement dans la population féminine. Cette maladie représente une charge particulièrement importante pour les autorités de Santé publique, dans la plupart des pays développés ou en voie de développement, principalement en raison de sa mortalité, de sa morbidité et de l'impact qu'elle peut avoir en termes de consommation de ressource de santé. Dans la tranche d'âge allant de 60 à 70 ans, un tiers des femmes souffrent d'ostéoporose et cette proportion atteint plus des deux tiers chez les femmes de plus de 80 ans. Bien que les fractures vertébrales ou les fractures du poignet, fréquentes chez la femme aux alentours de la soixantaine, puissent induire d'importants coûts directs ou indirects, tout en ayant un impact sévère sur la qualité de vie des sujets atteints, la fracture du col du fémur est unanimement considérée comme la conséquence la plus dramatique de l'ostéoporose. La fracture du col fémoral est grevée d'un excès de mortalité allant de 6 % à 37 %, la plupart des décès survenant durant les six premiers mois après la fracture (1). Les personnes âgées, celles vivant en institution ou celles pré-

sentant de nombreuses comorbidités au moment de la fracture sont les plus susceptibles de rencontrer une issue fatale (2). Les patients ayant souffert d'une fracture de hanche sont également, souvent, la victime d'une nette limitation fonctionnelle et d'un effondrement de leur qualité de vie (3). Dans une perspective sociétale, de nombreuses études ont conclu que l'ostéoporose, principalement à travers la fracture de hanche, entraîne une charge financière de plus en plus importante sur les différents systèmes de santé et que cette maladie, du fait de ses coûts, devrait être considérée comme une préoccupation majeure d'Economie de la Santé (4). Etant donné que la prévalence de l'ostéoporose et, subséquemment, de l'incidence des fractures de hanche s'accroît considérablement dans la plupart des pays (5-7), il apparaît essentiel de mettre en place, rapidement, des stratégies préventives et curatives basées sur la médecine factuelle et spécifiquement orientées vers les sujets âgés qui n'ont pas, durant les premières décades de leur ménopause, pu bénéficier de soins appropriés. Paradoxalement, alors que la plupart des médicaments ont été testés, avec une méthodologie appropriée, pour leur capacité à réduire les fractures vertébrales chez la femme dans la soixantaine, relativement peu de ces médicaments ont montré leur pouvoir de réduire les fractures de hanche.

TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE LA MÉNOPAUSE

L'hormonothérapie substitutive est, très largement, considérée comme une stratégie efficace pour prévenir la perte osseuse trabéculaire et corticale qui caractérise les premières années de la ménopause (8). Toutefois, le rationnel sous-ten-

(1) Professeur, Service de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, Université de Liège, Directeur Centre Collaborateur de l'Institut Mondial de la Santé pour les Aspects de Santé Publique des Maladies Rhumatismales, Liège, Chef de clinique, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage, Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur (Pr. J.-M. Crielaard) CHU Centre-Ville, Liège.

(2) Consultant, Unité du Métabolisme Osseux et du Cartilage (Pr. J.-Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil locomoteur (Pr. J.-M. Crielaard) CHU Centre-Ville, Liège.

dant la prescription d'une hormonothérapie substitutive comme approche préventive ou curative de l'épisode fracturaire repose quasiment exclusivement sur des études non randomisées (9). Seule une étude randomisée, *versus* placebo, a eu pour objectif l'évaluation de l'efficacité anti-fracturaire des œstrogènes, au niveau vertébral. Bien que les auteurs de cette étude aient conclu à une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, le critère d'évaluation principal était constitué par le nombre de nouvelles fractures et non par le nombre de femmes présentant une nouvelle fracture. Lorsque l'on compare, dans chacun des groupes, le nombre de femmes ayant présenté une ou plusieurs nouvelles fractures vertébrales, l'effet de l'hormonothérapie perd sa signification statistique (10). La carence d'études randomisées, évaluant l'effet de l'hormonothérapie substitutive sur les fractures de hanche ou sur l'ensemble des fractures non vertébrales est encore plus dramatique (11).

La "Heart Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)", une étude de prévention secondaire des maladies cardiovasculaires, randomisée, double aveugle contre placebo, a évalué, comme critère secondaire, la survenue d'épisodes fracturaires. Il peut être avancé que cet essai n'était pas orienté vers des femmes présentant un risque spécifiquement accru d'ostéoporose. Toutefois, dans cette étude, une des plus importantes, quantitativement, jamais réalisée avec des œstrogènes et ayant comptabilisé 10.554 personnes-années de surveillance, aucun effet significatif des œstrogènes n'a été noté, pour la fracture de hanche (RR 1.09; 95 % CI 0.5 - 2.3), du poignet (RR 1.1; 95 % CI 0.6 - 1.7) ou de la colonne vertébrale (RR 0.69; 95 % CI 0.3 - 1.4) (12).

D'autre part, une petite étude factorielle étudiant l'hormonothérapie substitutive et la vitamine D contre placebo chez 464 femmes récemment ménopausées, a permis, dans le cadre d'une analyse pondérée pour les valeurs initiales de densité minérale osseuse du col du fémur et la présence de fractures prévalentes, de mettre en évidence une réduction de l'ensemble des fractures non vertébrales, chez les femmes ayant une observance élevée à l'hormonothérapie, lorsque celles-ci étaient comparées à celles recevant un placebo (RR 0.29; 95 % CI 0.10 - 0.90) (13). Toutefois, lorsque l'analyse était réalisée en intention de traitement (ITT), le risque de fracture non vertébrale chez les femmes recevant une hormonothérapie n'était plus statistiquement différent de celui observé dans la population ayant reçu le placebo (RR 0.41; 95 % CI 0.16 - 1.05). Cet effet restait cependant significatif lorsque l'analyse prenait en compte, dans l'ensemble de la population, les valeurs initiales

de densité minérale osseuse fémorale ou la présence de fractures prévalentes (RR 0.38; 95 % CI 0.15 - 0.99). De manière étonnante, des femmes ayant reçu une association d'une hormonothérapie substitutive et de vitamine D ne présentaient pas de réduction significative des nouvelles fractures vertébrales quel que soit le type d'analyse réalisé (par exemple RR 0.48; 95 % CI 0.1 - 1.18 pour l'analyse en ITT) (13).

Dans une étude prospective, semi-randomisée, se focalisant sur une population de femmes ménopausées qui, soit, avaient été randomisées entre un groupe qui recevait une hormonothérapie substitutive et un autre qui n'en recevait pas (n=1006) ou, soit, avaient fait le choix de prendre ou ne pas prendre d'hormones (n = 1010), un suivi de 5 ans s'est traduit, dans l'ensemble de la population, par une réduction non significative du risque fracturaire global dans le groupe sous traitement (RR 0.70; 95 % CI 0.50 - 1.05). Seules les fractures de l'avant-bras étaient significativement réduites (RR 0.45; 95 % CI 0.22 - 0.90). Aucune réduction statistiquement significative de l'incidence des fractures n'a été observée, sous hormonothérapie substitutive, dans la partie randomisée, que ce soit pour l'ensemble des fractures (RR 0.82; 95 % CI 0.53 - 1.29), l'avant-bras (RR 0.40; 95 % CI 0.16 - 1.01) ou la colonne vertébrale (RR 2.00; 95 % CI 0.62 - 6.49) (14).

Une étude de cohorte, prospective, connue sous le nom de Study of Osteoporotic Fractures (SOF) a étudié la relation entre hormonothérapie substitutive et fractures, chez 9.704 femmes, de race non noire, âgées de 65 ans et plus (15). Après standardisation pour les facteurs potentiels de confusion, un traitement hormonal en cours a été associé à une réduction du risque de fracture du poignet (RR 0.39; 95 % CI 0.24 - 0.64) ainsi que de l'ensemble des fractures appendiculaires (RR 0.66; 95 % CI 0.54 - 0.80), par rapport au groupe qui ne recevait pas d'hormone. En ce qui concerne la fracture de hanche, la réduction observée chez les patientes en cours de traitement par rapport à celles qui n'avaient jamais reçu d'hormones n'atteignait toutefois pas le seuil de signification statistique (RR 0.60; 95 % CI 0.36 - 1.02). L'effet préventif des œstrogènes, sur la fracture de hanche, était particulièrement marqué au-delà de 75 ans. Les femmes en cours de traitement, ayant commencé l'hormonothérapie substitutive dans les 5 ans suivant l'instauration de la ménopause, avaient, par rapport aux femmes n'ayant jamais reçu d'hormonothérapie, une diminution du risque de fracture de hanche (RR 0.29; 95 % CI 0.09 - 0.92), de fracture du poignet (RR 0.29; 95 % CI 0.13 - 0.68) et de toutes les fractures non vertébrales (RR 0.50; 95 % CI 0.36 - 0.70). Une prise antérieure d'œstrogènes pen-

dant plus de 10 ans ou l'utilisation juste après la ménopause n'avait aucun effet substantiel en termes de réduction de l'incidence fracturaire. Les auteurs de ces études ont conclu que, pour obtenir une protection satisfaisante contre les fractures non vertébrales, l'hormonothérapie substitutive devait être initiée immédiatement après la ménopause et continuée de manière indéfinie.

Ces résultats semblent en plein accord avec une méta-analyse, ayant repris toutes les études randomisées (jusqu'à décembre 2000) au cours desquelles le décompte des fractures non vertébrales avait été réalisé (9). L'indicateur global de cette méta-analyse correspondait à une réduction de 27 % pour l'ensemble des fractures non vertébrales (RR 0.73; 95 % CI 0.56 – 0.94). Cet effet n'atteignait toutefois le seuil de signification statistique que chez des femmes âgées de moins de 60 ans (RR 0.67; 95 % CI 0.46 – 0.98) mais non chez les femmes plus âgées (RR 0.88; 95 % CI 0.71 – 1.08). Chez les femmes traitées par hormones, au-delà de 60 ans, les fractures du poignet et de la hanche n'étaient pas significativement réduites (RR 0.88; 95 % CI 0.47 – 1.59).

Très récemment, la Women's Health Initiative, une étude de prévention primaire des maladies cardiovasculaires, comparant une association d'estrogènes conjugués équinés et d'acétate de médroxyprogestérone à un placebo, dans une cohorte de 16.608 femmes post-ménopausées non hystérectomisées, a été prématurément interrompue, après 5.2 années d'un suivi prévu initialement pour 8.5 années en raison d'une évaluation négative du rapport bénéfice/risque global de ce type d'hormonothérapie substitutive. Il faut toutefois noter, dans cette étude, que les fractures de hanches étaient statistiquement significativement réduites (RR 0.66; 95 % CI 0.45 – 0.98), un résultat très satisfaisant, tenant compte de la taille de la cohorte et de la méthodologie rigoureuse de cette investigation (16, 17).

En conclusion, les effets protecteurs d'une hormonothérapie substitutive, face à la perte de masse osseuse survenant dans les premières années de la ménopause semblent indiscutables. Toutefois, l'efficacité anti-fracturaire de ce type de traitement, en particulier sur les fractures non vertébrales, chez la femme âgée, semble un sujet plus propice à la controverse. Cet effet apparaît dépendant d'une hormonothérapie mise en place dès l'instauration de la ménopause, d'une observation rigoureuse et d'une poursuite indéfinie du traitement (11, 15).

CALCITONINE (CT)

La calcitonine est un inhibiteur physiologique endogène de la résorption osseuse. Cette hor-

mone a été l'objet de nombreuses recherches visant à évaluer son potentiel préventif ou curatif de l'ostéoporose (18, 19). Dans la plupart de ces études, la mesure du contenu minéral osseux squelettique était le critère d'évaluation principal. Aucune étude prospective n'a étudié l'effet de la calcitonine sur les fractures de hanche ou sur les fractures non vertébrales. Une étude cas-témoins, rétrospective, appelée la Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) s'est fixé comme objectif d'évaluer l'influence de diverses médications affectant le métabolisme osseux sur le risque de fracture de hanche, chez les femmes âgées de plus de 50 ans (20). Les femmes ayant reçu de la calcitonine avaient une diminution statistiquement significative du risque de fracture de hanche par rapport à celles qui n'en avaient jamais reçu (RR 0.69; 95 % CI 0.51 – 0.92), après correction pour les facteurs potentiels de confusion. Les fractures non vertébrales ont également été l'objet de deux études prospectives, initialement conçues pour apprécier l'effet de la calcitonine salmine nasale sur les fractures vertébrales. Le nombre de patients présentant un épisode fracturaire (qu'il soit axial ou appendiculaire) a été réduit, sous calcitonine, à environ un tiers de ce que l'on observe dans le groupe placebo (21). Toutefois, le nombre absolu de patients ayant présenté une fracture périphérique était extrêmement faible (4 patients en tout et pour tout) et la conclusion optimiste de cette étude semble être principalement reliée à l'effet de la calcitonine nasale sur les fractures vertébrales. La récente étude Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF) qui a abouti à la conclusion que la prise de 200 unités/jour de calcitonine nasale (mais pas 100 unités/jour ou 400 unités/jour), pouvait réduire (RR 0.67; 95 % CI 0.47 – 0.97) l'incidence des fractures vertébrales au bout de 5 ans d'administration à des femmes ménopausées ostéoporotiques, a également évalué l'incidence des fractures non vertébrales, comme critère d'évaluation secondaire. Une réduction significative du risque de l'ensemble des fractures non vertébrales (RR 0.64; 95 % CI 0.41 – 0.99) ou des fractures de hanche (RR 0.1; 95 % CI 0.01 – 0.09) a été observée à la dose de 100 unités/jour mais non dans les groupes ayant été traités par 200 unités/jour ou 400 unités/jour. Toutefois, les auteurs de cette étude ont conclu spontanément que le faible nombre de fractures du col du fémur rendait difficile l'interprétation des résultats.

Enfin, un travail de synthèse, colligeant le résultat de toutes les études où l'incidence de la calcitonine sur les taux fracturaires avait été envisagée, rapporte un risque diminué de fractures non vertébrales (RR 0.34; 95 % CI 0.17 –

0.68) chez les sujets ayant reçu de la calcitonine. Toutefois, ce travail de synthèse incorpore des études de qualité méthodologique extrêmement variable, rendant l'interprétation globale assez spéculative. De plus, lorsque l'analyse se focalise sur les seules études où l'analyse a porté sur le nombre de patients présentant un épisode fracturaire plutôt que sur le nombre total d'événements fracturaires, la réduction observée chez les patients traités par calcitonine devient non significative (RR 0.80; 95 % CI 0.64 – 1.01) (23).

En conclusion, la calcitonine a, à de nombreuses reprises, démontré un effet positif sur le contenu minéral osseux du rachis ou du col fémoral, chez les patientes ostéoporotiques. Bien que contestée par certains auteurs (24) son efficacité anti-fracturaire au niveau de la colonne lombaire a été observée au cours d'études randomisées prospectives, contrôlées contre placebo. A ce jour toutefois, aucune étude n'a été réalisée, dans le but précis d'évaluer l'efficacité anti-fracturaire de la calcitonine au niveau du col fémoral. Les résultats disponibles dans la littérature, ne permettent pas, dans ces conditions, de se faire une idée claire du problème.

CALCIUM ET VITAMINE D

Un des déterminants principaux de la déperdition osseuse squelettique observée, chez la personne âgée, au niveau du col du fémur est constitué par une sécrétion accrue d'hormone parathyroïdienne, résultant de la combinaison d'une carence en vitamine D et d'un apport insuffisant de calcium, au cours du vieillissement. Une monothérapie par calcium a principalement été rapprochée d'une réduction du risque de fractures vertébrales, chez la femme ménopausée, que ses apports calciques spontanés soient normaux ou diminués (25, 26). Dans un échantillon de 2.578 patients hollandais, des deux sexes, âgés d'au moins 70 ans et vivant de manière indépendante, l'administration de 400 unités/jour de vitamine D3, sans supplémentation calcique concomitante, n'a pas modifié de manière significative le risque de fracture de la hanche (RR 1.10; 95 % CI 0.71 – 1.70) ou de l'ensemble des fractures périphériques (RR 1.02; 95 % CI 0.73 – 1.40) (27). Il faut toutefois noter que dans cette population, les apports calciques alimentaires étaient élevés et la prévalence de carence en 25 OH vitamine D faible, ces deux éléments joints à une très faible incidence annuelle des fractures du col fémoral, dans la population ayant reçu le placebo (25 à 29/1.000 patients), pouvant contribuer à minimiser l'impact de la supplémentation en vitamine D.

Les arguments les plus solides pour affirmer un effet positif d'une association de calcium et

de vitamine D, sur le taux de fractures non vertébrales proviennent de deux études prospectives, contrôlées et randomisées contre placebo. 500 mg de calcium et 500 unités/jour de vitamine D3, administrés pendant 3 ans à un groupe de 176 hommes et 212 femmes, âgés de 65 ans et plus et vivant à domicile, ont permis de réduire l'incidence cumulative de la survenue de la première fracture non vertébrale, de 60 % (RR 0.4; 95 % CI 0.2 – 0.8). Parmi les sujets qui sont allés jusqu'au terme de l'étude, le risque relatif de présenter un épisode fracturaire non vertébral, quelle qu'en soit la localisation, était également significativement réduit dans le groupe traité par calcium et vitamine D, par rapport aux sujets du groupe placebo (RR 0.4; 95 % CI 0.2 – 1.0) (28). De même, dans une population de 3.272 femmes françaises, vivant en maison de repos mais réputées en bonne santé, l'administration pendant 3 ans de 1,200 g de calcium et de 800 unités/jour de vitamine D3 a réduit la probabilité de fracture de hanche (OR 0.73; 95 % CI 0.62 – 0.84) ou de toutes les fractures non vertébrales (OR 0.72; 95 % CI 0.60 – 0.84) (29, 30).

En conclusion, l'administration concomitante de calcium et de vitamine D à des sujets âgés, qu'ils vivent à domicile ou soient contraints de séjourner en maison de repos, a été répétitivement associée à une réduction du risque de fracture de hanche ou de toutes les fractures non vertébrales. Cet effet semble particulièrement important si il existe une carence alimentaire en calcium ou des valeurs sériques basses de vitamine D.

BISPHOSPHONATES

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs extrêmement puissants de la résorption ostéoclastique, tant *in vitro* qu'*in vivo*. Ils ont été étudiés, de manière exhaustive, dans de nombreuses pathologies caractérisées par un excès de résorption ostéoclastique, dont l'ostéoporose post-ménopausique. Toutefois, relativement peu de ces études ont été spécifiquement orientées vers la prévention des fractures appendiculaires ou des fractures du col fémoral. Dans les deux études qui avaient évoqué la possibilité d'un effet de l'etidronate sur les fractures vertébrales (31, 32), le nombre d'épisodes fracturaires non vertébraux était extrêmement bas et distribué de manière équivalente entre les deux groupes thérapeutiques. Une analyse rétrospective de la General Practice Research Database (GPRD), une banque de données issue de la médecine générale, dans laquelle 7.977 patients anglais, ayant reçu un traitement cyclique par etidronate, avaient été comparés à 7.977 sujets appariés pour l'âge et le sexe, avait conclu que l'etidronate pouvait réduire significativement le

risque de fractures non vertébrales (RR 0.80; 95 % CI 0.70 – 0.92) ou fémorales (RR 0.66; 95 % CI 0.51 – 0.85) mais que cet effet n'était pas statistiquement significatif au niveau du poignet (RR 0.81; 95 % CI 0.58 – 1.14) (33).

Les résultats obtenus avec l'alendronate sont plus convaincants. La pierre angulaire du développement de ce bisphosphonate, dans l'ostéoporose, était la Fracture Intervention Trial (FIT), un essai randomisé contrôlé prospectif qui s'était attaché à évaluer l'effet de l'alendronate sur le risque de fractures chez 2.027 femmes présentant une fracture vertébrale prévalente (34) et chez 4.432 femmes, sans fracture prévalente mais avec une valeur diminuée de densité osseuse fémorale (35). Dans le bras concernant les patientes avec fracture prévalente, 3 ans de traitement par alendronate avaient permis de réduire, chez des femmes âgées de 55 à 81 ans, le risque relatif de fracture de la hanche (RR 0.49; 95 % CI 0.23 – 0.99) ou du poignet (RR 0.52; 95 % CI 0.31 – 0.87), par rapport aux femmes qui recevaient un placebo. Chez les patientes sans fracture rachidienne prévalente, dont l'âge se situait entre 54 et 81 ans, l'alendronate avait également réduit le risque de fracture fémorale (RR 0.44; 95 % CI 0.18 – 0.97) mais cet effet n'était apparent que chez les femmes dont la densité minérale osseuse du col fémoral était, à l'inclusion, inférieure à 2.5 écarts type par rapport à la moyenne des sujets jeunes. Dans une méta-analyse ayant regroupé 5 essais randomisés contrôlés, durant lesquels l'alendronate avait été administré durant une période d'au moins 2 ans, une réduction consistante du risque de fracture non vertébrale avait été retrouvée (RR 0.71; 95 % CI 0.50 – 0.99) (36).

Les effets anti-fracturaires du risédronate ont également été l'objet d'un programme de développement exhaustif. Si l'efficacité anti-fracturaire de ce bisphosphonate au niveau du rachis, semble avoir été retrouvée de manière constante, dans toutes les études où des femmes présentant des fractures prévalentes ont été incluses (37-39) l'évaluation précise de son risque anti-fracturaire, sur le squelette appendiculaire, reste plus problématique (40). Un traitement par risédronate a significativement réduit l'incidence cumulative des fractures non vertébrales (RR 0.6; 95 % CI 0.39 – 0.94) dans une population de 2.458 femmes nord-américaines, ambulatoires, âgées de moins de 85 ans présentant à l'inclusion au moins une fracture vertébrale prévalente (38). Par contre, dans une étude multi-centrique réalisée sur un échantillon de 1.226 femmes européennes et australiennes, recrutées sur la présence d'au moins deux tassements fracturaires prévalents, 3 ans de traitement par risédronate n'ont pas permis

d'obtenir une réduction statistiquement significative de l'incidence des fractures non vertébrales (RR 0.67; 95 % CI 0.44 – 1.04) (37). Dans une cohorte de 9.331 femmes, âgées de plus de 70 ans, l'incidence des fractures de hanche dans l'ensemble de la population traitée par risédronate a été statistiquement réduite par rapport à ce qui a été observé dans un groupe recevant un placebo (RR 0.7; 95 % CI 0.6 – 0.9). Toutefois, cet effet n'était présent que chez les femmes âgées de 70 à 79 ans, avec fracture vertébrale prévalente à l'inclusion (n = 1.703) (RR 0.4; 95 % CI 0.2 – 0.8) alors qu'aucune réduction de l'incidence des fractures de hanche n'était observée, ni chez les femmes âgées de 70 à 79 ans avec masse osseuse diminuée mais sans fracture prévalente (RR 0.6; 95 % CI 0.3 – 1.2), ni chez des femmes âgées de plus de 80 ans présentant au moins un facteur de risque clinique de fracture de la hanche (RR 0.8; 95 % CI 0.6 – 1.2) (39).

Les bisphosphonates ont donc principalement été étudiés dans l'optique d'une prévention des fractures vertébrales. Toutefois, il existe des données cliniques solides permettant de conclure à une efficacité de l'alendronate, en prévention de la fracture de hanche, tant chez des femmes présentant des fractures vertébrales prévalentes que chez celles présentant une diminution de la densité minérale osseuse mesurée au niveau du col fémoral. Il n'existe pas de données prospectives permettant d'évaluer l'efficacité de l'etidronate sur le squelette appendiculaire. D'autre part, l'effet du risédronate, comme traitement préventif de la fracture de hanche ou de l'ensemble des fractures non vertébrales semble moins convaincant que celui de l'alendronate et ne peut en tout cas, à ce jour, être considéré comme prometteur que pour un sous-groupe de femmes âgées de 70 à 79 ans, présentant une masse osseuse basse et, concomitamment, des fractures vertébrales prévalentes.

HORMONE PARATHYROÏDIENNE

Chez l'animal, l'hormone parathyroïdienne et plus spécifiquement son fragment amino-terminal, induit une augmentation de masse osseuse qui est bien corrélée à un accroissement de la résistance biomécanique du squelette. Sur cette base, 1.637 femmes ménopausées, d'un âge moyen de 69 ans, présentant une ostéoporose confirmée (masse osseuse basse et fracture prévalente), ont été randomisées, pour une durée moyenne de 21 mois, entre un groupe recevant un placebo et un groupe traité par injection sous-cutanée quotidienne du fragment 1-34 de l'hormone parathyroïdienne (20 à 40 µg/jour). Les fractures non vertébrales incidentes sont survenues de manière

significativement moins fréquente dans les deux groupes traités par parathormone (RR 0.47; 95 % CI 0.25 – 0.88 pour 20 µg/jour et RR 0.46; 95 % CI 0.25 – 0.86 pour 40 µg/jour), par rapport à ce qui avait été observé dans le groupe placebo. Toutefois, le nombre de fractures de hanche survenu au cours de cet essai reste trop bas pour que des conclusions spécifiques à ce site fracturaire puissent être déduites. L'hormone parathyroïdienne semble être, à ce jour, le premier agent stimulateur de la formation osseuse capable de réduire les fractures non vertébrales chez le sujet âgé. Des études complémentaires semblent néanmoins requises pour apprécier son efficacité sur la fracture du col fémoral.

MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERMs)

L'hydrochloride de raloxifène est un benzothiofène, non stéroïdien, capable de se fixer aux récepteurs estrogéniques. Il inhibe la résorption osseuse sans stimuler la croissance de l'endomètre, chez les femmes post-ménopausées. L'étude Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE), une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, *versus* placebo a conclu que chez 7.705 femmes présentant les critères d'ostéoporose retenus par l'Organisation Mondiale de la Santé, le raloxifène à la dose de 60 mg/jour permettait de réduire significativement le risque de nouvelles fractures vertébrales, tant chez les patientes présentant une densité minérale osseuse du col fémoral ou de la colonne lombaire dont le T-score était inférieur à -2.5 (RR 0.6; 95 % CI 0.4 – 0.8) que chez des femmes présentant à la fois une masse osseuse basse et des fractures prévalentes (RR 0.7; 95 % CI 0.6 – 0.9). Dans l'ensemble de la population étudiée, le risque de fracture non vertébrale sous raloxifène (60 mg/jour et 120 mg/jour) n'était pas significativement réduit par rapport à ce qui avait été observé dans le groupe placebo (RR 0.9; 95 % CI 0.8 – 1.1) (42). Toutefois, en analysant séparément un sous-groupe de patientes qui, à l'inclusion, présentaient des tassements vertébraux sévères, il est possible d'observer, dans le groupe traité par 60 mg/jour de raloxifène, une réduction significative du risque de nouvelles fractures, tant vertébrales (RR 0.73; 95 % CI 0.54 – 0.99) que non vertébrales (RR 0.53; 95 % CI 0.29 – 0.99) après 3 ans. Les auteurs de ce travail ont conclu que dans le sous-groupe de femmes présentant le degré d'atteinte vertébrale le plus sévère, et, subséquemment, le risque le plus élevé de fractures incidentes au niveau vertébral et au niveau non vertébral, le raloxifène pouvait réduire le risque de fractures tant axiales qu'appendiculaires (43).

RANELATE DE STRONTIUM

Le ranelate de strontium est une nouvelle entité chimique, en cours d'enregistrement, pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Le rationnel permettant d'envisager cette substance dans le traitement de l'ostéoporose est basé sur un mécanisme d'action original, permettant, pour la première fois, de découpler les différentes composantes du remodelage osseux.

Le ranelate de strontium inhibe spécifiquement la résorption ostéoclastique tout en stimulant la formation ostéoblastique.

Les études pivotales réalisées avec le ranelate de strontium dans l'ostéoporose ont comporté principalement deux études, l'étude SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) visant à apprécier l'efficacité du ranelate de strontium vis-à-vis du risque de fractures vertébrales et l'étude TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis) évaluant, quant à elle, l'efficacité de ce traitement sur le risque de fracture non vertébrale.

L'analyse principale de l'étude SOTI, réalisée après 3 ans de traitement, a montré que l'administration de 2 g de ranelate de strontium permettait de réduire le risque relatif de fractures vertébrales de 44 % par rapport à ce qui était observé dans un groupe traité par placebo, calcium et vitamine D (44).

Dans l'étude TROPOS, une posologie similaire de strontium a réduit de manière significative le risque relatif de fractures non vertébrales (RR 0.84; 95 % CI 0.71 – 1.00) par rapport à un placebo, dans la population analysée en intention de traitement. Une réduction de 41 % ($p = 0.0025$) du risque relatif de fracture de hanche a également été observée, dans une population ayant eu une exposition minimum au strontium durant une période de 18 mois.

Ces résultats, récemment présentés et en cours de publication, semblent indiquer que, par son mécanisme d'action original, le ranelate de strontium pourrait être un traitement efficace de l'ostéoporose vertébrale et périphérique (45).

CONCLUSION

Relativement peu de médicaments ont démontré, de manière non équivoque, leur capacité à réduire le risque de fracture du col fémoral. Si l'on peut considérer que l'effet protecteur de l'hormonothérapie substitutive, face à la déperdition osseuse survenant durant les premières années de la ménopause souffre peu de contestation, l'efficacité anti-fracturaire de cette approche

thérapeutique, particulièrement si on l'évalue par rapport au risque de fracture périphérique de la femme âgée, est beaucoup plus controversée et semble principalement reliée à l'initiation précoce d'une hormonothérapie substitutive, dès le début de la ménopause, à un taux d'observance très élevé et à une poursuite indéfinie du traitement. La calcitonine a, à de nombreuses reprises, montré des effets bénéfiques sur la densité minérale osseuse de la colonne lombaire ou du col fémoral, chez des patients ostéoporotiques. Bien que certains auteurs fassent toujours état de doutes, son efficacité anti-fracturaire au niveau de la colonne a été observée dans plusieurs études prospectives, randomisées et contrôlées. Toutefois, à ce jour, aucune étude prospective spécifiquement destinée à l'évaluation de son effet sur la fracture de hanche n'a encore été publiée.

L'administration concomitante de calcium et de vitamine D, chez les sujets âgés, qu'ils vivent à domicile ou en institution, a également permis de réduire significativement le risque de fractures de la hanche ou de l'ensemble des fractures non vertébrales. Cet effet semble tout particulièrement important s'il existe une carence diététique en calcium ou des taux sériques diminués de vitamine D.

Les bisphosphonates ont principalement été étudiés en prévention de la fracture vertébrale. Il existe toutefois un faisceau concordant de résultats suggérant un effet positif de l'alendronate, en termes de réduction de l'incidence de la fracture de hanche. Cet effet semble présent tant chez des patientes présentant des fractures vertébrales prévalentes qu'en cas d'ostéoporose densitométrique, à la colonne ou au col fémoral. Aucune donnée prospective n'est disponible, dans cette indication, pour l'etidronate et l'effet du risédronate sur le squelette appendiculaire semble beaucoup moins consistant que ce qui a été observé pour l'alendronate. Un bénéfice pourrait être observé dans un sous-groupe de patientes âgées de 70 à 79 ans et présentant à la fois une densité osseuse basse et des fractures vertébrales prévalentes.

L'hormone parathyroïdienne est un agent stimulateur de la formation osseuse capable de réduire l'incidence des fractures non vertébrales chez le sujet âgé. Des études complémentaires doivent néanmoins être réalisées pour étudier son effet spécifique sur le col fémoral.

Le ranelate de strontium, récemment étudié dans l'ostéoporose, semble, via un mécanisme d'action original combinant une réduction de la résorption osseuse et une stimulation de la formation osseuse, capable de réduire à la fois les fractures vertébrales, l'ensemble des fractures

non vertébrales et la fracture de hanche, chez des sujets âgés, traités pendant une période de 18 mois à 3 ans.

Il semble donc essentiel d'encourager les compagnies pharmaceutiques à tester, systématiquement, l'effet des médicaments anti-ostéoporotiques non seulement sur les fractures vertébrales mais également sur les fractures du squelette appendiculaire, responsables d'une grande partie de la charge sociale, humaine et économique reliée à l'ostéoporose.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al.— Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*, 2000, **11**, 556-561.
2. Block JE, Stubbs H.— Hip fracture-associated mortality reconsidered. *Calcif Tissue Int*, 1997, **61**, 84.
3. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA.— Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ*, 1993, **307**, 1219-1250.
4. Reginster J-Y, Gillet P, Ben Sedrine W, et al.— Direct costs of hip fractures in patients over 60 years of age in Belgium. *Pharmacoeconomics*, 1999, **15**, 507-514.
5. Reginster J-Y, Gillet P, Gosset C.— Secular increase in the incidence of hip fractures in Belgium between 1984 and 1996 : need for a concerted public health strategy. *Bull World Health Organ*, 2001, **79**, 942-946.
6. Gillet P, Reginster J-Y.— Increased number of hip fractures. *Lancet*, 1999, **33**, 2160-2161.
7. Kannus P, Niemi S, Parkkari J, et al.— Hip fractures in Finland between 1970 and 1977 and predictions for the future. *Lancet*, 1999, **353**, 802-805.
8. Delmas PD, Confavreux E, Ganero P, et al.— A combination of low doses of 17 β -estradiol and norethisterone acetate prevents bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2000, **11**, 177-187.
9. Torgerson DJ, Bell-Syer SE.— Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2001, **285**, 2891-2897.
10. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon, et al.— Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med*, 1992, **117**, 1-9.
11. Reginster J-Y, Bruyere O, Audran M, et al.— Do estrogens effectively prevent osteoporosis-related fractures ? *Calcif Tissue Int*, 2000, **67**, 191-194.
12. Cauley JA, Black DM, Barret-Connor E, et al.— Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss : The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am J Med*, 2001, **110**, 442-450.
13. Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, et al.— HRT and Vitamin D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women : a 5-year randomised trial. *Maturitas*, 1998, **31**, 45-54.
14. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, et al.— Hormone replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas*, 2000, **36**, 181-193.

15. Writing Group For Women's Health Initiative Investigators.— Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **288**, 321-333.
16. Fletcher SW, Colditz GA.— Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA*, 2002, **288**, 366-368.
17. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al.— Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med*, 1995, **122**, 9-16.
18. Reginster J-Y, Denis D, Albert A, et al.— 1-year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet*, 1987, 1481-1483.
19. Halkin V, Reginster JY.— Efficacy and tolerability of calcitonin in the prevention and treatment of osteoporosis. *Biodrugs*, 1998, **4**, 295-300.
20. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, et al.— Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ*, 1992, **305**, 1124-1128.
21. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, et al.— Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis : a dose-response study. *BMJ*, 1992, **305**, 556-561.
22. Chesnut CH, Siverman S, Andriano K, et al.— A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis : the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med*, 2000, **109**, 267-276.
23. Kanis JA, Mc Closkey.— Effect of calcitonin on vertebral and other fractures. *QJM*, 1999, **92**, 143-149.
24. Cummings S, Chapurlat R.— What PROOF proves about calcitonin and clinical trials. *Am J Med*, 2000, **109**, 330-331.
25. Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al.— Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res*, 1996, **11**, 1961-1966.
26. Reid JR, Ames RW, Evans MC, et al.— Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women : a randomized controlled trial. *Am J Med*, 1995, **98**, 331-335.
27. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al.— Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, 1996, **124**, 400-406.
28. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al.— Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*, 1997, **337**, 670-676.
29. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al.— Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*, 1992, **327**, 1637-1642.
30. Chapuy M, Arlot M, Delmas P, et al.— Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ*, 1994, **308**, 1081-1082.
31. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al.— Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1990, **322**, 1265-1271.
32. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al.— Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1990, **323**, 73-79.
33. Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C.— Use of cyclical etidronate and prevention of non-vertebral fractures. *Brit J Rheumatol*, 1998, **37**, 87-94.
34. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al.— Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 1996, **348**, 1535-1541.
35. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al.— Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA*, 1998, **280**, 2077-2082.
36. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al.— Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. *JAMA*, 1997, **277**, 1159-1164.
37. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, et al.— Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2000, **11**, 83-91.
38. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al.— Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA*, 1999, **282**, 1344-1352.
39. McClung MR, Geusens P, Miller P, et al.— Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 333-340.
40. Reginster J-Y.— Risedronate treatment and extended fracture protection in postmenopausal women. *Clin Exp Rheumatol*, 2001, **19**, 625-626.
41. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al.— Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1434-1441.
42. Ettinger B, Black D, Mitlak B, et al.— Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*, 1999, **282**, 637-645.
43. Delmas P, Genant H, Crans G, et al.— Prevalent vertebral fracture severity predicts subsequent vertebral and nonvertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis : Results from the multiple outcomes of Raloxifene evaluation (MORE) trial. *Osteoporos Int*, 2002, in print.
44. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al.— Strontium ranelate reduces the vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2002, **13**, 045.
45. Reginster JY, Sawicki A, Devogelaer JP, et al.— Strontium ranelate reduces the risk of hip fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2002, **13**, 014.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.-Y. Reginster, Service de Santé Publique et d'Epidémiologie, CHU Sart Tilman, Bâtiment B23, 4000 Liège, E-mail : jyreginster@ulg.ac.be