

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2008

N° 45

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Hélène CHINIER

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2008

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES DANS
L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE

Président du Jury

Monsieur Jean-Marie Bard, Professeur en Biochimie

Membres du Jury

Madame Nicole Grimaud, Maître de Conférences en Pharmacologie

Monsieur Philippe Kiefer, Directeur Médical Médecine Interne,
Amgen France

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX.....	10
INTRODUCTION GENERALE	11
PARTIE I : TISSU OSSEUX	13
I. Introduction	14
II. Fonctions du tissu osseux.....	14
III. Structure du tissu osseux	15
A. Différents types d'os	15
1. Os cortical (os compact).....	16
2. Os trabéculaire (os spongieux).....	16
B. Composition du tissu osseux	17
1. Cellules osseuses	17
a. Ostéoblastes.....	17
b. Ostéocytes	17
c. Cellules bordantes	18
d. Ostéoclastes	18
2. Matrice organique	18
a. Collagène osseux.....	19
b. Protéines non collagéniques osseuses	19
c. Facteurs de croissance et cytokines.....	19
3. Fraction minérale.....	19
IV. Remodelage osseux	20
A. Objectifs du remodelage osseux.....	20
B. Cycle du remodelage osseux	20
1. Phase de quiescence	21
2. Phase d'activation	21
3. Phase de résorption.....	21
4. Phase d'inversion	22
5. Phase de formation	22
6. Phase de minéralisation	22
C. Régulation du remodelage osseux.....	23
1. Régulation systémique	23
a. Parathormone	23
b. Calcitonine	23
c. Vitamine D	24
d. Hormones sexuelles.....	24

e. Glucocorticoïdes.....	25
f. Hormones thyroïdiennes	25
g. Insuline	25
2. Régulation locale.....	25
3. Régulation par sollicitation mécanique	26
V. Evolution de la masse osseuse au cours de la vie	26
A. Acquisition et consolidation du capital osseux	27
B. Diminution de la masse osseuse	27
PARTIE II : OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE	29
I. Introduction	30
II. Définition	30
III. Epidemiologie	32
A. Généralités.....	32
B. Fractures	34
1. Fracture de la hanche.....	34
2. Fracture vertébrale.....	35
3. Fracture du poignet.....	36
IV. Facteurs de risque.....	36
A. Facteurs de risque non modifiables	36
1. Age	36
2. Imprégnation hormonale	37
3. Héritéité	37
4. Ethnie	37
5. Antécédents de fracture	38
6. Pathologies et thérapeutiques	38
B. Facteurs de risque modifiables	38
1. Carence vitamino-calcique	38
2. Activité physique.....	39
3. Tabagisme	40
4. Alcoolisme	40
5. Poids corporel.....	40
V. Diagnostic	41
A. Interrogatoire et examen clinique.....	41
B. Exploration biologique	41
C. Ostéodensitométrie	41
PARTIE III : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	43
I. Introduction	44
II. Prévention	44
A. Mesures hygiénodietétiques	44
B. Prévention médicamenteuse	44
1. Traitement Hormonal de la Ménopause	44

2. Alternatives médicamenteuses	46
III. Thérapeutique.....	46
A. Classes pharmacologiques.....	46
B. Bisphosphonates.....	47
1. Structure chimique	47
2. Pharmacodynamie	49
3. Spécialités et indications	49
4. Pharmacocinétique	52
5. Effets indésirables	52
6. Précautions d'emploi et interactions	53
7. Contre-indications	54
C. SERM.....	55
1. Structure chimique	55
2. Pharmacodynamie	55
3. Spécialités et indications	56
4. Pharmacocinétique	56
5. Effets indésirables	56
6. Précautions d'emploi et interactions	57
7. Contre-indications	57
D. Analogues de la parathormone	58
1. Structure chimique	58
2. Pharmacodynamie	58
3. Spécialité et indications.....	59
4. Pharmacocinétique	59
5. Effets indésirables	60
6. Précautions d'emploi et interactions	60
7. Contre-indications	60
E. Ranélate de strontium.....	61
1. Structure chimique	61
2. Pharmacodynamie	61
3. Spécialité et indications.....	62
4. Pharmacocinétique	62
5. Effets indésirables	62
6. Précautions d'emploi et interactions	63
7. Contre-indications	63
F. Supplémentation en calcium et vitamine D.....	64
1. Calcium	64
2. Vitamine D.....	65
IV. Mesures complémentaires	65
V. Stratégie thérapeutique.....	66
A. Initiation	66
B. Suivi	68
C. Durée.....	69

PARTIE IV : PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	70
I. Introduction	71
II. Stratégies de développement.....	71
A. Développement d'un nouveau médicament	71
B. Axes de développement dans l'ostéoporose post-ménopausique	73
1. Efficacité	73
2. Observance	73
C. Recommandations internationales.....	75
III. Nouveaux bisphosphonates	75
A. Axes de développement	75
B. MER-103.....	76
C. Minodronate (RECALBON®).....	78
IV. Nouveaux SERM	79
A. Axes de développement	79
B. Bazedoxifène.....	79
a. Bazedoxifène (VIVANT®).....	80
b. Bazedoxifène + œstrogènes conjugués (APRELA®)	80
C. Arzoxifène.....	81
D. Lasofoxifène (FABLYN®)	82
V. Nouveaux analogues de la vitamine D.....	84
A. Axes de développement	84
B. ED-71	86
C. 2MD	87
VI. Nouveaux analogues de la parathormone	88
A. Axes de développement	88
B. Ostabolin-C™	89
VII. Nouvelles voies.....	91
A. Système RANK/RANKL/OPG	91
1. Généralités.....	91
a. Présentation du système	91
b. Actions	92
i. Au niveau des os	92
ii. Au niveau du système immunitaire.....	93
2. Denosumab.....	94
a. Généralités.....	94
b. Résultats cliniques.....	95
c. Sécurité.....	97
B. Voie de signalisation Wnt/β-Catenine.....	98
1. Généralités.....	98
2. Sclerostin Mab.....	99
C. Inhibiteurs de la cathepsine K	101
1. Généralités.....	101
2. Odanacatib.....	102

CONCLUSION.....	103
BIBLIOGRAPHIE	104

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DesoxyriboNucléique

Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BMPs : *Bone Morphogenic Proteins*

CHMP : *Committee for Human Medicinal Products*

DECIDE : *Determining Efficacy, Comparison of Initiating Denosumab versus alEndronate*

DKK1 : DiKKopf1

DMO : Densité Minérale Osseuse

DXA : absorptiométrie biphotonique aux rayons X

ESTHER : *EStrogen and THrombo Embolism Risk*

FDA : *Food and Drug Administration*

FREEDOM : *Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Month*

GIPETTM : *GastroIntestinal Permeation Enhancement TechnologyTM*

HDL-cholesterol : *High Density Lipoprotein-cholesterol*

IGF : *Insuline-like Growth Factors*

IL : InterLeukines

INR : *International Normalized Ratio*

IOF : *International Osteoporosis Foundation*

IV : Intra-Veineux

LDL-cholesterol : *Low Density Lipoprotein-cholesterol*

Leem : LEs Entreprises du Médicament

NOF : *National Osteoporosis Foundation*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAI-1 : *Plasminogen Activator Inhibitor-1*

PGE₂ : ProstaGlandine E₂

PNNS : Programme National Nutrition Santé
PTH : ParaTHormone
RANK : *Receptor Activator of Nuclear factor- κ B*
RANKL : *Receptor Activator of Nuclear factor- κ B Ligand*
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SC : Sous-Cutané
SERM : *Selective Estrogen Receptor Modulator*
Sfrp1 : *Secreted Frizzled Related Protein 1*
SMR : Service Médical Rendu
STAND : *Study of Transitioning from AleNdronate to Denosumab*
TGF α et β : *Transforming Growth Factor α et β*
THM : Traitement Hormonal de la Ménopause
TNF α et β : *Tumor Necrosis Factor α et β*
TSEC : *Tissue Selective Estrogen Complex*
VDP : *Vitamin D binding Protein*
VDR : *Vitamin D Receptor*
WHI : *Women's Health Initiative*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure d'un os long (humérus)	15
Figure 2 : Proportions d'os trabéculaire et cortical à différents niveaux du squelette	16
Figure 3 : Cycle du remodelage osseux.....	21
Figure 4 : Evolution de la masse osseuse au cours de la vie	27
Figure 5 : Coupes anatomiques de différents os.....	31
Figure 6 : Estimation de l'évolution du nombre de fractures de la hanche entre 1950 et 2050.....	33
Figure 7 : Incidence des fractures ostéoporotiques en fonction de l'âge	34
Figure 8 : Sites d'action des traitements de l'ostéoporose post-ménopausique	47
Figure 9 : Analogie structurale pyrophosphate - bisphosphonate	48
Figure 10 : Structure du raloxifène.....	55
Figure 11 : Structure de la PTH et de ses analogues	58
Figure 12 : Structure du ranélate de strontium	61
Figure 13 : Stratégie thérapeutique en l'absence de fracture ou de corticothérapie en cours, chez les patients ayant des facteurs de risques de fracture.....	67
Figure 14 : Stratégie thérapeutique en cas de fracture, en l'absence de corticothérapie.....	68
Figure 15 : Impact de l'observance sur la réduction du risque de fracture	74
Figure 16 : Observance aux traitements par bisphosphonates	76
Figure 17 : Principe de la technologie GIPET™	77
Figure 18 : Structure du minodronate.....	78
Figure 19 : Structure du basedoxifène	79
Figure 20 : Analogie structurale raloxifène - arzoxifène	81
Figure 21 : Structure du lasofoxifène	83
Figure 22 : Activation et action de la vitamine D au niveau du noyau cellulaire	85
Figure 23 : Activation et actions physiologiques de la vitamine D.....	85
Figure 24 : Actions des analogues de la vitamine D	86
Figure 25 : Analogie structurale calcitriol actif - ED-71.....	86

Figure 26 : Analogie structurale calcitriol actif - 2MD.....	87
Figure 27 : Structure de l'ostabolin-C TM	89
Figure 28 : Régulation de la résorption osseuse par le système RANK/RANKL/OPG.....	92
Figure 29 : Actions du denosumab.....	95
Figure 30 : Denosumab/alendronate/placebo : pourcentage moyen de variation de la DMO par rapport à la DMO initiale à 12 mois.....	96
Figure 31 : Voie de signalisation Wnt/ β -Caténine	99
Figure 32 : Localisation tissulaire de la sclérostine	100
Figure 33 : Cibles thérapeutiques potentielles de la régulation du remodelage osseux, incluant la cathepsine K	101

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prévalence de l'ostéoporose par tranche d'âge	32
Tableau 2 : Prévalences estimées d'ostéopénie et d'ostéoporose chez les femmes ménopausées dans différents pays en 2007	32
Tableau 3 : Risques de survenue de nouvelles fractures chez les femmes en péri ou post- ménopause ayant précédemment souffert de fracture	38
Tableau 4 : Augmentation du risque de fracture de la hanche chez les fumeuses en fonction de l'âge	40
Tableau 5 : Structures et puissances relatives des bisphosphonates	48
Tableau 6 : Synthèse des traitements disponibles en France (bisphosphonates)	52
Tableau 7 : Synthèse des traitements disponibles en France (SERM).....	56
Tableau 8 : Synthèse des traitements disponibles en France (analogues de la PTH)	59
Tableau 9 : Synthèse des traitements disponibles en France (ranélate de strontium).....	62
Tableau 10 : Apports calciques quotidiens optimum chez les femmes	64
Tableau 11 : Efficacité antifracturaire des principales molécules dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique	66
Tableau 12 : Phases de développement d'un nouveau médicament	72

INTRODUCTION GENERALE

Les années 2000-2010 ont été qualifiées par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et de nombreuses organisations comme la décennie des os et des articulations (*Bone and Joint Decade*), dans laquelle l'ostéoporose va occuper une part extrêmement importante. En effet, en touchant plus de 75 millions de personnes dans le monde dont 5 millions en France, en entraînant en Europe une fracture toutes les 30 secondes et en occasionnant des coûts annuels estimés à 30 milliards d'euros, l'ostéoporose post-ménopausique représente un fardeau de plus en plus lourd pour nos sociétés [1, 2, 3].

En France, l'ostéoporose est un sujet d'actualité et est reconnue comme un problème de santé publique : l'un des 100 objectifs retenus par la loi du 9 août 2004 relatif à la politique de santé publique est de « réduire de 10% l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur d'ici à 2008 » [4].

Beaucoup d'initiatives récentes ont permis une meilleure prise en charge de cette pathologie et de nombreuses équipes de recherche se concentrent sur les nouvelles thérapeutiques dans le but de découvrir des molécules plus actives, plus sûres et permettant une meilleure observance du traitement.

Cette thèse a pour objectif de faire le point sur l'ostéoporose post-ménopausique et de présenter les recherches en cours sur les nouvelles thérapeutiques.

PARTIE I
TISSU OSSEUX

I. INTRODUCTION

Le squelette humain est constitué d'environ deux cents os formant la charpente rigide, mais articulée, de notre corps. L'os est un tissu vivant qui se distingue des autres tissus conjonctifs spécialisés par la présence de minéral et par sa capacité à se renouveler. Ce remodelage est assuré par deux types de cellules, les ostéoclastes et les ostéoblastes, permettant ainsi le maintien de la masse osseuse au cours de la vie adulte. Tout déséquilibre de ce processus aura des répercussions importantes sur l'architecture et la masse osseuse et pourra conduire, à long terme, à une perte de l'intégrité de la structure du squelette ainsi qu'à des fractures.

II. FONCTIONS DU TISSU OSSEUX

Le tissu osseux a quatre grandes fonctions [5]:

- mécanique : le squelette constitue le support rigide de l'organisme sur lequel se fixent tendons et muscles,
- protectrice : le squelette protège les organes vitaux internes et le système nerveux central,
- productrice : la moelle osseuse contenue dans la plupart des os produit de façon ininterrompue les globules rouges, globules blancs et plaquettes (hématopoïèse),
- métabolique : le tissu osseux peut être assimilé à un réservoir de calcium et de phosphore (respectivement 99% et 85% des réserves de l'organisme) [2]. Il permet, par son renouvellement constant et par le biais d'une régulation très fine, le maintien d'un taux optimal de calcium dans le sang et dans l'ensemble des cellules de l'organisme.

III. STRUCTURE DU TISSU OSSEUX

A. Différents types d'os

Le squelette est constitué de trois types d'os qui peuvent être classés selon leur forme [6] :

- os longs : ils représentent l'essentiel du squelette appendiculaire (exemples : fémur, tibia...) et sont schématiquement composés de trois parties :
 - les épiphyses aux deux extrémités,
 - la diaphyse au centre, qui renferme la moelle osseuse,
 - les métaphyses à l'interface entre la diaphyse et les épiphyses.

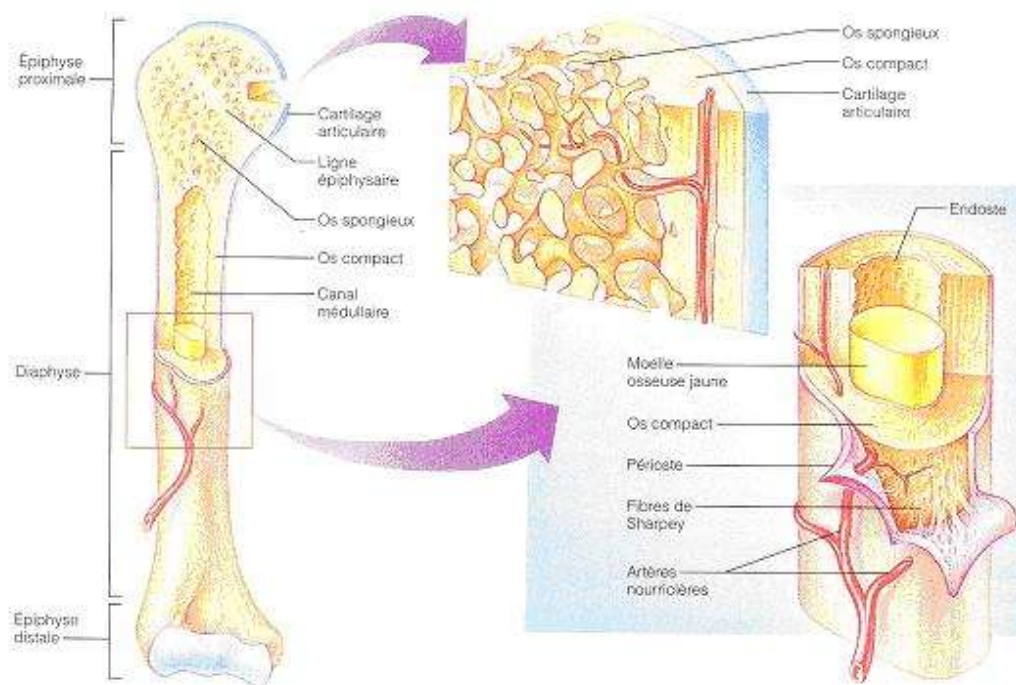


Figure 1: Structure d'un os long (humérus) [6]

- os courts : ils ont une forme souvent cubique et portent de nombreuses surfaces articulaires (exemples : carpe, tarse, vertèbres...),
- os plats : exemples : côtes, omoplates, boîte crânienne...

La nature du tissu osseux (cortical ou trabéculaire) varie au sein d'une même pièce osseuse.

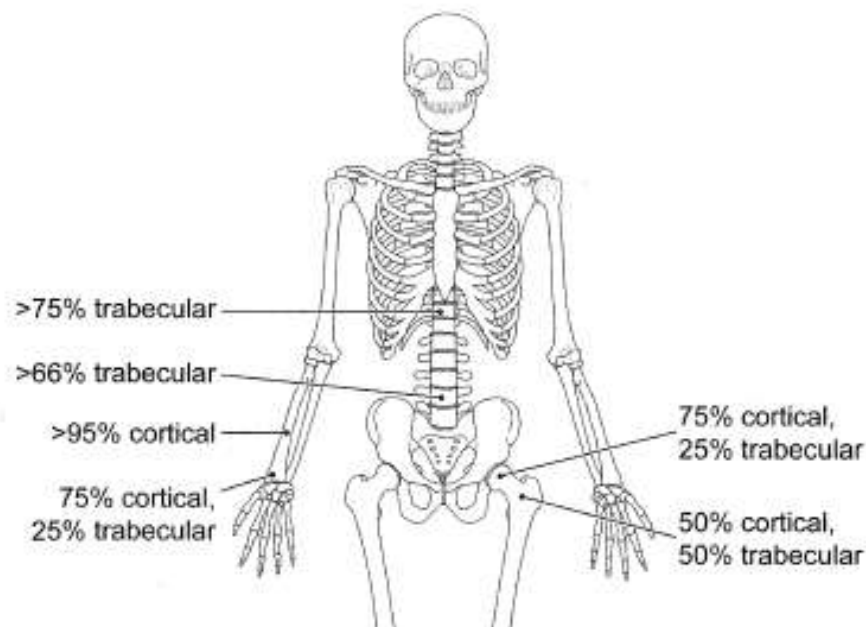


Figure 2 : Proportions d'os trabéculaire et cortical à différents niveaux du squelette [7]

1. Os cortical (os compact)

L'os cortical, très dense et résistant, est constitué d'ostéons étroitement condensés [6]. Il constitue environ 80% de la masse osseuse totale et est principalement retrouvé au niveau de la diaphyse des os longs et autour des os plats. Métaboliquement peu actif, l'os cortical offre une grande résistance aux contraintes mécaniques [5].

2. Os trabéculaire (os spongieux)

L'os trabéculaire, beaucoup plus fragile que l'os cortical, est constitué d'un réseau de fines travées reliées entre elles. Entre les travées se trouve la moelle osseuse [6]. L'os trabéculaire représente 20% de la masse osseuse totale et est principalement retrouvé au niveau de la partie centrale des os plats et des vertèbres, ainsi qu'au niveau de la métaphyse

des os longs. Sa surface d'échange avec les liquides interstitiels et la moelle étant considérable, l'os trabéculaire exerce un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et assure ainsi une mobilisation rapide du calcium et une minéralisation de la matrice osseuse [5].

B. Composition du tissu osseux

1. Cellules osseuses

Le tissu osseux contient quatre types de cellules : les cellules bordantes, les ostéoblastes, les ostéoclastes et les ostéocytes. Ces cellules sont situées à la surface du tissu osseux, à l'exception des ostéocytes qui sont localisés à l'intérieur de la matrice osseuse.

a. Ostéoblastes

Les ostéoblastes dérivent des cellules pluripotentes mésenchymateuses. Ce sont des cellules mononuclées de 20 à 50 µm de diamètre dont le cytoplasme est très riche en organites spécialisés dans la synthèse protéique. Ils ont pour fonction principale l'élaboration de la matrice organique (collagène de type I et protéines non collagéniques) et interviennent dans le processus de minéralisation de cette trame [5]. Ils possèdent des récepteurs à la parathormone, au calcitriol, RANKL (*Receptor Activator of Nuclear factor-κB*), aux prostaglandines, œstrogènes et sécrètent l'OPG (ostéoprotégérine). Leur durée de vie moyenne est de trois mois [8].

b. Ostéocytes

Les ostéocytes dérivent des ostéoblastes qui ont été emprisonnés dans des lacunes de matrice qu'ils ont produites. Environ 10 à 20% des ostéoblastes deviendraient des ostéocytes. Ces cellules communiquent entre elles ou avec les ostéoblastes et les cellules bordantes par de

finies extensions cytoplasmiques formant un réseau canaliculaire. Ce dernier assure le transport des nutriments, minéraux, cytokines, et facteurs hormonaux en provenance de la moelle. Les ostéocytes peuvent intervenir en tant que mécanorécepteurs permettant l'adaptation du remodelage aux contraintes musculaires [5, 9].

c. Cellules bordantes

Les cellules bordantes sont issues des ostéoblastes au repos qui se sont aplatis progressivement le long de la matrice non minéralisée néoformée et sont susceptibles de redevenir des ostéoblastes actifs s'ils sont sollicités. Ces cellules sont pauvres en organites et forment une couche de protection à la surface des zones non engagées dans le processus de remodelage [5].

d. Ostéoclastes

Les ostéoclastes dérivent de cellules hématopoïétiques de la lignée monocyte-macrophage. Ce sont des cellules plurinucléées, mobiles, de 20 à 100µm de diamètre et présentant une bordure en brosse [5]. Ils possèdent une capacité de production enzymatique élevée et sont caractérisés par la présence de récepteurs à la calcitonine et aux œstrogènes. Les ostéoclastes sont responsables de la résorption osseuse. Leur durée moyenne de vie est de deux semaines [2].

2. Matrice organique

La matrice organique constitue 20% du tissu osseux et est formée à 90% de collagène et à 10% d'une substance fondamentale constituée d'eau, de protéines non collagéniques, de cytokines et de facteurs de croissance. La matrice organique de l'os sert de support au dépôt et à la cristallisation de la fraction minérale [2].

a. Collagène osseux

Le collagène osseux est de type I et a une structure fibreuse hélicoïdale. Il provient de la polymérisation de fibrilles de tropocollagène, polymère d'acides aminés dont le plus spécifique est l'hydroxyproline [5].

b. Protéines non collagéniques osseuses

Les protéines non collagéniques osseuses constituent 10% de la trame organique et ne représentent que 2% du poids total de l'os. Ces protéines interviennent dans de nombreux processus physiologiques (chimiotactisme cellulaire, couplage formation/résorption, minéralisation ...). Les principales protéines non collagéniques sont l'ostéocalcine, qui a la propriété de fixer les ions calcium, l'ostéopontine, l'ostéonectine et des sialoprotéines [5].

c. Facteurs de croissance et cytokines

La matrice osseuse renferme de nombreux facteurs de croissance et cytokines dont la plupart sont synthétisés par les ostéoblastes. Ils jouent un rôle essentiel dans la physiologie osseuse (médiation des effets hormonaux, couplage formation/résorption) [5].

3. Fraction minérale

La minéralisation de la matrice organique confère à l'os sa résistance mécanique et représente également une importante réserve minérale. La fraction minérale représente 65% du poids de cette matrice et est composée à 85% de phosphates de calcium, cristallisés sous forme d'hydroxyapatite à l'intérieur et entouré de fibres de collagène. Le reste de la fraction minérale est constitué de sels de magnésium, sodium et de strontium [5].

IV. REMODELAGE OSSEUX

A. Objectifs du remodelage osseux

Chez l'adulte, le remodelage perpétuel du tissu osseux a trois fonctions principales [9] :

- réparer les microtraumatismes du squelette liés à des efforts excessifs ou répétés,
- maintenir la solidité osseuse,
- fournir du calcium à partir des os pour maintenir la calcémie.

Il est estimé que 5 à 10% du squelette d'un adulte est renouvelé par an [5]. Le renouvellement de l'os trabéculaire étant 5 à 10 fois plus rapide que celui de l'os cortical, tout déséquilibre aura des répercussions plus précoces et plus intense sur l'os trabéculaire, en particulier au niveau des vertèbres et du fémur [10].

B. Cycle du remodelage osseux

Le processus de remodelage osseux s'étend sur environ 120 jours chez l'adulte et comprend 6 phases [9]. Dans ce processus de remodelage osseux, les activités de destruction puis de construction sont étroitement couplées dans le temps et dans l'espace grâce à des groupes appelés unités de remodelage osseux (*Bone Multicellular Units*) composés de 100 à 400 ostéoclastes et ostéoblastes. L'os est ainsi formé de millions d'unités de remodelage mobiles et progressant dans le tissu osseux. On estime entre 100 et 150 le nombre d'ostéoblastes nécessaires pour reconstruire la quantité d'os détruite par un seul ostéoclaste.

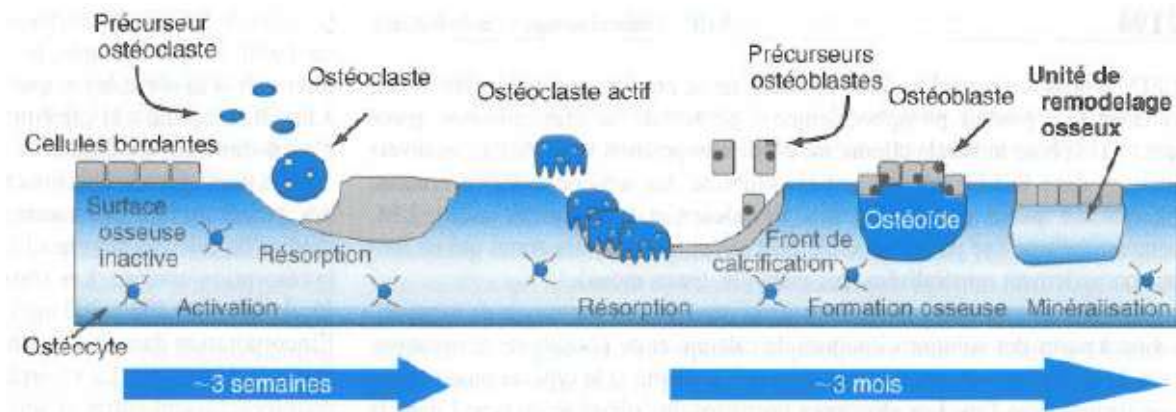


Figure 3 : Cycle du remodelage osseux [9]

1. Phase de quiescence

Cette phase correspond à la phase de repos. Les cellules bordantes servent de couche de protection à la surface des zones non engagées dans le processus de remodelage.

2. Phase d'activation

Sous l'effet de facteurs ostéorésorbants, les cellules bordantes du début de l'unité de remodelage se rétractent permettant ainsi l'accès des ostéoclastes à la matrice osseuse. Les ostéoclastes proviennent de la fusion de pré-ostéoclastes issus de précurseurs mononucléés.

3. Phase de résorption

Les ostéoclastes actifs se fixent à la matrice au niveau du site de résorption et la phase de résorption débute selon 2 étapes successives :

- dissolution de la fraction minérale par acidification,
- dégradation enzymatique de la matrice organique.

L'ostéoclaste en activité est caractérisé par une bipolarité morphologique et fonctionnelle :

- le pôle basal est équipé d'une bordure en brosse (fixée de chaque côté à l'os par des protéines contractiles : les intégrines) qui libèrent des ions H^+ induisant une acidification responsable de la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite et une libération de calcium et de phosphore à partir de la phase minérale du tissu osseux : il y a formation de cavités de résorption (lacune de Howship) qui s'agrandissent et finissent par confluer,
- le pôle opposé de l'ostéoclaste assure le maintien électrochimique de la cellule.

4. Phase d'inversion

Au fur et à mesure de la progression des unités de remodelage osseux, les ostéoclastes quittent le site de résorption et les ostéoblastes activés viennent recouvrir les zones excavées.

5. Phase de formation

Une fois la résorption osseuse terminée, les précurseurs ostéoblastiques se différencient en ostéoblastes. Ceux-ci, alignés en une couche monocellulaire au fond de la cavité, commencent à former le tissu osseux non minéralisé.

6. Phase de minéralisation

La minéralisation de la matrice par les ostéoblastes commence peu après que la matrice ne soit sécrétée (minéralisation primaire) mais ne se termine qu'après plusieurs semaines (minéralisation secondaire). Une fois la matrice sécrétée et minéralisée, les ostéoblastes se transforment en ostéocytes (10%) emmurés dans la matrice nouvellement créée, en cellules bordantes ou entrent en apoptose.

C. Régulation du remodelage osseux

La régulation du remodelage osseux est un processus complexe qui intervient aux différentes phases du remodelage grâce à une régulation systémique (hormones), locale (facteurs de croissance, cytokines) et par sollicitation mécanique.

La parathormone, la calcitonine et le calcitriol sont trois facteurs qui interviennent spécifiquement sur le maintien de l'homéostasie calcique, en modulant l'absorption intestinale du calcium, son élimination urinaire et les échanges calciques entre l'os et les milieux extracellulaires.

1. Régulation systémique

a. Parathormone

La PTH (parathormone) est une hormone polypeptidique produite par les glandes parathyroïdes. Elle est premièrement synthétisée sous forme de pré-pro-PTH, puis rapidement clivée en pro-PTH et enfin en PTH excrétable par les cellules.

La sécrétion de PTH est influencée par la calcémie *via* des récepteurs sensibles au calcium, localisés au niveau des glandes parathyroïdes, de l'intestin et des reins. Une hypocalcémie entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH et inversement. La PTH est globalement une hormone hypercalcémiante, et exerce donc une action ostéorésorbante en augmentant l'activité ostéoclastique ainsi que la production de calcitriol par le rein [11].

b. Calcitonine

La calcitonine est une hormone peptidique synthétisée sous forme d'une pro-hormone par les glandes parafolliculaires de la thyroïde. La calcitonine est sécrétée en cas

d'hypercalcémie. Elle a une action antagoniste à la PTH et est donc hypocalcémiant. Elle exerce une action globalement ostéoformatrice en diminuant la résorption ostéoclastique [11].

c. Vitamine D

La vitamine D est un sécostéroïde apporté par l'alimentation ou produit par l'épiderme sous l'action des rayons ultra-violet. La vitamine D est biologiquement inerte et subit deux hydroxylations, hépatique puis rénale, pour donner la vitamine D activée ou calcitriol.

La production de calcitriol est augmentée par l'hypocalcémie et la PTH. Au contraire, une hypercalcémie, la calcitonine et un taux circulant de calcitriol suffisant inhibent sa production.

Le calcitriol exerce donc une action globalement ostéorésorbante en augmentant l'activité des ostéoclastes. Sa présence est indispensable pour que la PTH exerce son action osteoresorbante [11].

d. Hormones sexuelles

Les hormones sexuelles comprennent les œstrogènes, les androgènes et la progestérone. Les œstrogènes sont des molécules à 18 carbones comprenant 4 cycles, dérivant du cholestérol. Les œstrogènes les plus abondants sont l'estrone, le 17β-œstradiol et l'estriol. Les œstrogènes sont synthétisés par les ovaires et par conversion périphérique de testostérone, entre autre dans le tissu adipeux. Ils interviennent dans le métabolisme osseux à plusieurs niveaux (ostéoblastes, ostéoclastes, facteurs de croissance et cytokines...). Le résultat des effets des œstrogènes est toujours une diminution du remodelage avec un bilan positif. Les ostéoblastes possèdent des récepteurs aux androgènes et à la progestérone. Ces hormones auraient un rôle ostéoformateur [12].

e. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes ont des effets complexes sur l'homéostasie calcique et sur l'activité des cellules osseuses. Ils ont globalement une action ostéorésorbante. En effet, les glucocorticoïdes entraînent une hyperparathyroïdie secondaire en inhibant l'absorption intestinale et la réabsorption tubulaire du calcium. Ils inhibent également l'absorption intestinale de vitamine D, ralentissent la sécrétion d'hormones sexuelles et inhibent directement l'activité des ostéoblastes grâce à la présence de récepteurs spécifiques [12].

f. Hormones thyroïdiennes

Synthétisés par la glande thyroïde, les hormones thyroïdiennes (T3 et T4) sont nécessaires à la croissance de l'os en augmentant la production de collagène. En excès, elles favorisent la résorption osseuse [12].

g. Insuline

L'insuline exerce un effet direct sur la formation osseuse en stimulant l'activité des ostéoblastes [12].

2. Régulation locale

La régulation locale fait intervenir de nombreux acteurs dont les interactions sont multiples [12] :

- facteurs de croissance :
 - TGF β et α (*Transforming Growth Factor β et α*),
 - IGF (*Insuline-like Growth Factors*),
 - BMPs (*Bone Morphogenic Proteins*).
- cytokines :
 - les interleukines (IL, en particulier IL-1 et l'IL-6),

- TNF α et β (*Tumor Necrosis Factor* α et β),
- PGE₂ (prostaglandine E₂).

3. Régulation par sollicitation mécanique

Les sollicitations mécaniques (tractions des muscles) et la gravitation favorisent le remodelage osseux. Ce type de régulation vise les besoins du squelette lui-même en renforçant les os aux endroits où ils subissent de fortes contraintes. D'après la loi de Wolff, la croissance ou le remaniement des os se produisent en réaction aux forces et aux sollicitations qui s'exercent sur eux. Les contraintes mécaniques stimulent des mécano-récepteurs présents à la surface des ostéoblastes induisant un signal de formation osseuse [6].

V. EVOLUTION DE LA MASSE OSSEUSE AU COURS DE LA VIE

L'évolution de la masse osseuse peut être découpée en trois phases :

- acquisition du capital osseux aboutissant au pic de masse osseuse,
- consolidation avec légère diminution de la masse osseuse,
- diminution physiologique de la masse osseuse.

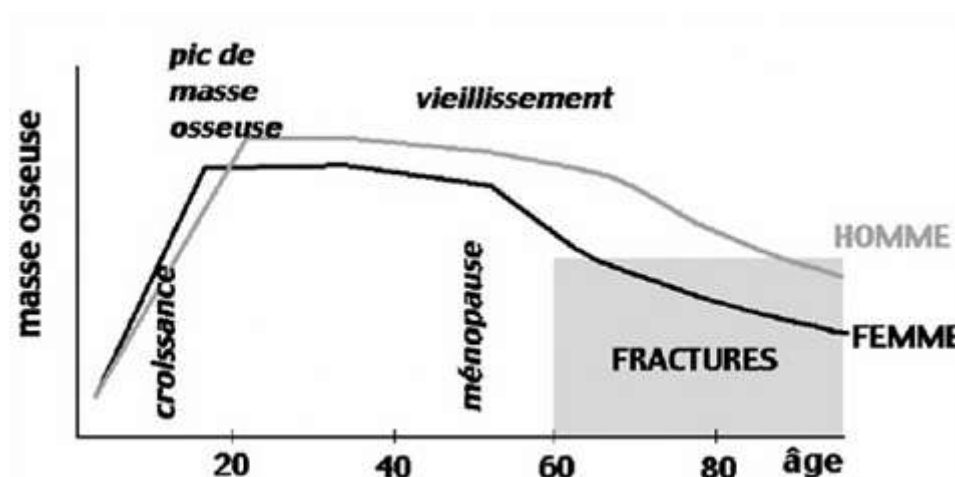


Figure 4 : Evolution de la masse osseuse au cours de la vie [13]

A. Acquisition et consolidation du capital osseux

La phase d'acquisition du capital osseux s'étend de la naissance à 20 ans environ. La masse osseuse augmente très vite pour atteindre un pic, plus élevé chez l'homme que chez la femme. Le niveau de ce pic est très variable d'un sujet à l'autre et dépend de nombreux facteurs. Cette phase d'acquisition de la masse osseuse est suivie d'une phase de consolidation qui dure une dizaine d'années [2].

B. Diminution de la masse osseuse

Après l'âge de 30-45 ans, on observe une perte osseuse moyenne de 1% par an [2]. Cette diminution physiologique touche d'abord l'os trabéculaire puis l'os cortical (col de fémur, radius).

Cette diminution de la masse osseuse est la conséquence de plusieurs phénomènes indépendants [14] :

- diminution de l'activité ostéoblastique,
- hyperésorption osseuse due à une augmentation importante du nombre d'unités de remodelage,
- hyperparathyroïdie secondaire, liée à une diminution de l'absorption intestinale du calcium et des apports en vitamine D.

La diminution de l'activité physique avec l'âge concourt également à ralentir la formation osseuse. A cette ostéoporose sénile peuvent s'ajouter des pertes osseuses secondaires comme dans le cas de l'ostéoporose post-ménopausique. Chez la femme le phénomène de perte de masse osseuse s'accélère au cours de la péri-ménopause et pendant les 10 ans qui suivent avec une moyenne annuelle de 4%. Ainsi, entre l'âge de 40 et 70 ans, 40% du capital osseux est détruit chez la femme, contre 12% chez l'homme. Cette ostéoporose post-ménopausique est liée à la défaillance de la fonction ovarienne et survient principalement au niveau de l'os trabéculaire (vertèbres et fémur) [2].

PARTIE II
OSTEOPOROSE
POST-MENOPAUSIQUE

I. INTRODUCTION

L'ostéoporose (du grec *osteon*, os, et *poros*, petit trou) est une maladie généralisée du squelette caractérisée par une diminution de la densité des os et une altération de leur structure entraînant une fragilité. Elle conduit à une élévation du risque de fracture suite à un traumatisme minime (défini comme une chute de hauteur d'homme ou moins) [1].

II. DEFINITION

La définition de l'ostéoporose proposée par l'OMS est basée sur l'ostéodensitométrie, c'est à dire la mesure de la DMO (Densité Minérale Osseuse). On utilise ainsi le T-Score qui est défini comme étant l'écart entre la DMO de la patiente et la DMO moyenne d'une population de référence constituée de femmes adultes, jeunes, non ménopausées et en bonne santé [15] :

- DMO normale : T-Score < 1 écart-type au dessous de la moyenne de la population de référence,
- ostéopénie : T-Score entre 1 et 2,5 écarts-types au dessous de la moyenne de la population de référence,
- ostéoporose : T-Score $> 2,5$ écarts-types au dessous de la moyenne de la population de référence,
- ostéoporose sévère : T-Score $> 2,5$ écarts-types au dessous de la moyenne de la population de référence associé à 1 ou plusieurs fractures.

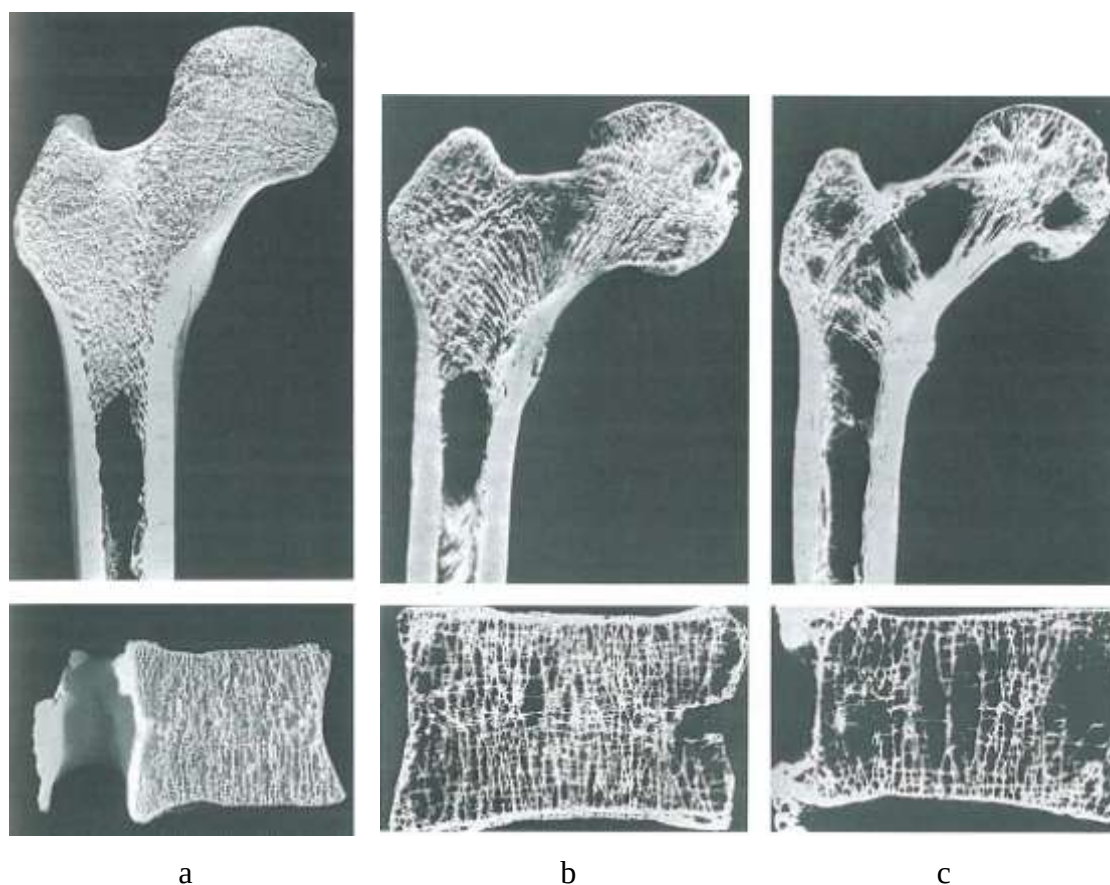


Figure 5 : Coupes anatomiques de différents os

a : architecture osseuse normale de la partie proximale du fémur et d'une vertèbre

b et c : exemples d'ostéoporose plus ou moins marquée [d'après 2]

L'augmentation du risque de fracture est proportionnelle à la diminution de la DMO [16]. Ainsi, la performance de l'ostéodensitométrie en temps qu'index pronostic de survenue de fracture est comparable à la mesure de la tension artérielle dans le risque d'accident cérébral et supérieure à la cholestérolémie sérique dans le risque coronaire [17].

III. EPIDEMIOLOGIE

A. Généralités

La prévalence de l'ostéoporose chez la femme ménopausée augmente avec l'âge et varie légèrement selon les pays :

Tranche d'âge	Prévalence de l'ostéoporose (%)
50-70 ans	14
70 et 80 ans	31
80 ans ou plus	51

Tableau 1 : Prévalence de l'ostéoporose par tranche d'âge [18]

Pays	Prévalence de l'ostéopénie (%)	Prévalence de l'ostéoporose (%)
Etats-Unis	43,5	18
Japon	43,5	19
France	43,5	22
Allemagne	43,5	39
Italie	43,5	23
Espagne	43,5	23
United Kingdom	43,5	22

Tableau 2 : Prévalences estimées d'ostéopénie et d'ostéoporose chez les femmes ménopausées dans différents pays en 2007 [19]

L'épidémiologie de cette pathologie va subir de profondes modifications sur les prochaines décennies. En parallèle de l'augmentation de son incidence, la population et

l'espérance de vie des pays en voie de développement vont augmenter très nettement au cours des 25 prochaines années, contrairement aux Etats-Unis et à l'Europe dont seule la proportion de personnes âgées augmentera [20]. Ces changements démographiques vont avoir des conséquences sur la distribution mondiale des cas d'ostéoporose et des fractures résultantes [21].

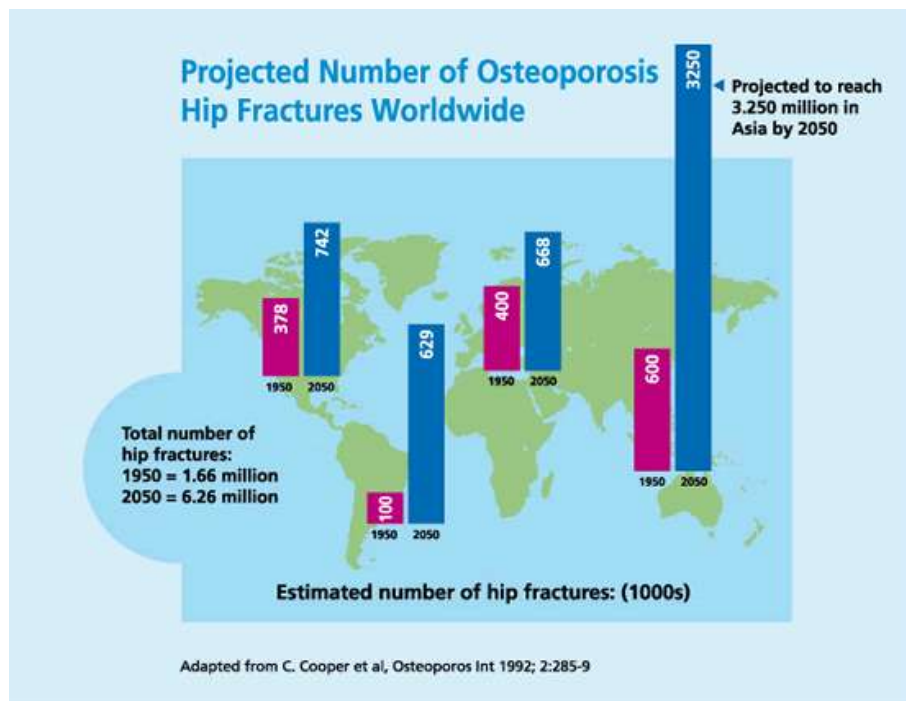


Figure 6 : Estimation de l'évolution du nombre de fractures de la hanche entre 1950 et 2050 [22]

La survenue d'un type de fracture en particulier, poignet, vertèbre ou hanche, dépend de l'âge. Ces incidences dépendent du déclin variable de la masse osseuse (os cortical ou trabéculaire) au cours de la vie et de la fréquence accrue des chutes chez les personnes âgées. En effet, le risque de faire au moins une chute par an passe de 1 femme sur 5 chez les 60-64 ans à 1 femme sur 3 chez les 80-84 ans [23].

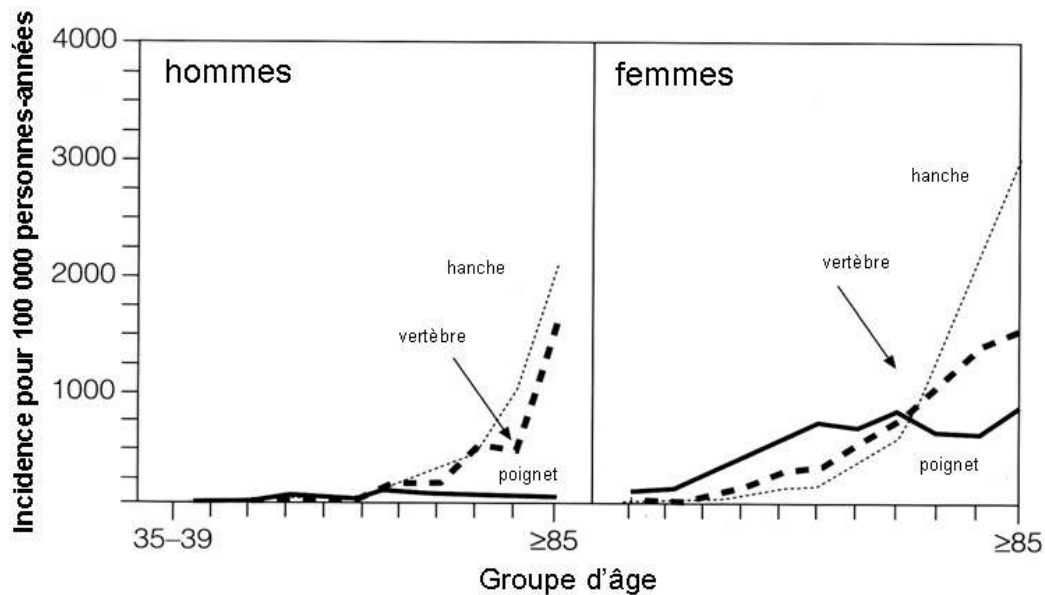


Figure 7 : Incidence des fractures ostéoporotiques en fonction de l'âge [24]

B. Fractures

1. Fracture de la hanche

Les fractures de la hanche (ou fractures de l'extrémité supérieure du fémur ou fractures du col du fémur) sont la complication la plus sérieuse de l'ostéoporose. Ce type de fracture, le plus souvent consécutif à une chute, s'associe à une mortalité accrue et est la plus coûteuse économiquement.

Pour une femme, le risque de souffrir au cours de sa vie d'une fracture de la hanche est supérieur au risque de cancer du sein ajouté au risque de cancer de l'endomètre et des ovaires [25]. Les fractures de hanche sont le plus souvent responsables d'une hospitalisation immédiate (95% nécessitent une chirurgie) et prolongée et ont comme principale conséquence une perte d'autonomie plus ou moins réversible pouvant mener à une institutionnalisation [26]. En effet, 40% des sujets ne récupèrent jamais complètement leur

capacité de marche et plus de 70% leur capacité à effectuer certaines activités de la vie quotidienne [21].

Une femme présentant une fracture de la hanche a un risque de décès dans l'année qui suit la fracture 2 à 4 fois supérieur à celui d'une femme du même âge dans la population générale [27].

2. **Fracture vertébrale**

La fracture vertébrale, dont l'épidémiologie n'est pas parfaitement caractérisée, est la fracture liée à l'ostéoporose la plus commune. Elle est souvent asymptomatique et survient à l'occasion d'activités de la vie quotidienne. Un quart de ces fractures est consécutif à une chute [22, 24].

Environ 12% des femmes entre 50 et 80 ans présentent au moins une fracture vertébrale « radiologique », sur lesquelles moins d'un tiers sont diagnostiquées cliniquement et moins de 10% aboutissent à une hospitalisation [24]. L'effet d'une fracture vertébrale peut être minime sur la qualité de vie des patientes mais l'effet cumulatif de plusieurs fractures peut causer des douleurs dorsales aiguës et chroniques, une limitation de l'activité physique, une cyphose et une perte de taille. Ces événements entraînent une réduction des capacités fonctionnelles, une diminution de participation aux loisirs qui mènent à une isolation sociale, dépression et diminution de la confiance en soi. La douleur et la crainte de nouvelles fractures entraînent une diminution de l'activité physique exacerbant ainsi l'ostéoporose sous-jacente et ayant pour conséquence une augmentation du risque de nouvelle fracture [21].

Les fractures vertébrales s'associent à une augmentation du risque de décès, comme pour les fractures de la hanche, mais plus progressive et généralement reliée à la présence d'une pathologie concomitante [21].

3. Fracture du poignet

L'incidence des fractures du poignet (ou fracture de Pouteau-Colles) se différencie de celle des fractures de la hanche et vertébrales. En effet, l'incidence augmente régulièrement chez les femmes entre 40 et 65 ans puis se stabilise. Ceci pourrait être expliqué par un changement de type de chute avec l'âge avançant, peut-être par une démarche moins assurée ou une baisse de réflexes neuromusculaires de protection. 20% des fractures du poignet nécessitent une hospitalisation [24].

Un an après la fracture, 50% des femmes retrouvent une bonne capacité fonctionnelle et 1% deviennent dépendantes, principalement à cause de complications sur le long terme comme une algodystrophie, neuropathie ou arthrite post-traumatique [21].

Les fractures du poignet ne s'associent pas à une augmentation de la mortalité.

IV. FACTEURS DE RISQUE

A. Facteurs de risque non modifiables

1. Age

L'âge croissant est le principal facteur de risque de l'ostéoporose post-ménopausique.

2. Imprégnation hormonale

Toute cause de réduction du temps d'imprégnation hormonale comme une ménopause précoce (avant 40 ans) qu'elle soit naturelle ou chirurgicale, une puberté tardive ou une aménorrhée chez la femme jeune augmente le risque d'ostéoporose [14].

3. Hérédité

Les facteurs génétiques sont des déterminants principaux du pic de masse osseuse et participent pour 50 à 80 % dans la détermination de la densité osseuse et de la taille [9].

4. Ethnie

On observe un taux plus faible de survenue de fractures liées à l'ostéoporose chez les femmes noires ou d'origine asiatique et un taux plus élevé chez les femmes d'origine caucasienne ou hispanique. Cette distribution est expliquée par l'existence des facteurs spécifiques à chaque ethnie [28] :

- facteurs musculo-squelettiques : entraînent des chutes plus ou moins fréquentes et graves,
- pic de masse osseuse : les femmes noires ont en moyenne le pic de masse osseuse le plus élevé, les asiatiques le plus bas et les femmes d'origine hispanique ou caucasienne des pics intermédiaires.

5. Antécédents de fracture

Toute fracture antérieure augmente le risque de survenue d'une nouvelle fracture.

	Risque relatif de nouvelle fracture			
Fracture initiale	poignet	vertèbres	hanche	tous types confondus
poignet	3,3	1,7	1,9	2,0
vertèbres	1,4	4,4	2,3	1,9
hanche	-	2,5	2,3	2,4
tous types confondus	1,9	2,0	2,0	2,0

Tableau 3 : Risques de survenue de nouvelles fractures chez les femmes en péri ou post-ménopause ayant précédemment souffert de fracture [24]

6. Pathologies et thérapeutiques

Certaines pathologies (hypogonadisme, métastases osseuses...) et thérapeutiques (corticoïdes, anticoagulants, antiépileptiques...) peuvent être à l'origine d'ostéoporoses secondaires et constituer un facteur aggravant à l'ostéoporose post-ménopausique [2].

B. Facteurs de risque modifiables

1. Carence vitamino-calcique

Une carence vitamino-calcique durant l'enfance et l'adolescence a des conséquences sur le pic de masse osseuse. Au cours de la vie adulte, une carence en vitamine D ou en calcium est responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire compensatoire et est un facteur de risque

important d'ostéoporose et de fractures. La carence en vitamine D est fréquente, en particulier chez les sujets à risque comme les personnes âgées, vivant dans des régions à ensoleillement modéré, ayant une alimentation pauvre ou atteint de malabsorption, d'hépatopathie ou encore d'insuffisance rénale chronique. Chez les femmes vivant dans des latitudes septentrionales, il a été démontré que les taux de vitamine D diminuent pendant les mois d'hiver. Ceci est associé à une perte osseuse saisonnière, qui reflète le remodelage osseux accru [9].

Le PNNS (Programme National Nutrition Santé) 2006-2010 a fixé, entre autres, comme objectifs d'améliorer le statut en calcium et en vitamine D des enfants, adolescents et des personnes âgées. Il a permis la diffusion de nombreuses brochures et campagnes de communications. Après la ménopause, il est recommandé de consommer 3 ou 4 produits laitiers par jour ou des eaux riches en calcium (au moins 300 mg) ainsi que des poissons gras (thon, maquereau, hareng, sardine, saumon) et jaunes d'œuf pour la vitamine D [29].

2. Activité physique

L'activité physique pendant l'enfance et l'adolescence joue un rôle prépondérant dans l'établissement de masse osseuse [30]. L'inactivité, comme un alitement ou une paralysie, a comme conséquence une perte osseuse significative. Les données épidémiologiques confirment les effets bénéfiques sur le squelette d'une activité physique soutenue au long court. Le risque de fracture est plus bas dans les communautés rurales et dans les pays où l'activité physique est poursuivie jusqu'à un âge avancé. Cependant, quand l'exercice est commencé à l'âge adulte, les effets d'un exercice modéré sont limités, avec une augmentation de masse osseuse de 2%. Les personnes plus actives seraient moins susceptibles de tomber et seraient plus à même de se protéger en cas de chute, ce qui réduirait le risque de fracture [9]. L'un des 100 objectifs de la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique est « d'augmenter de 25% la proportion de personnes, tous âges confondus, faisant par jour l'équivalent d'au moins 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée, au moins 5 fois par semaine » [31].

3. **Tabagisme**

Le tabagisme accélère la perte de masse osseuse après la ménopause à hauteur de 0,2% par an [32]. Ces effets peuvent être directs, par les effets toxiques du tabac sur les ostéoblastes, ou indirects en modifiant le métabolisme des œstrogènes. De plus, les femmes qui fument sont en moyenne ménopausées 1 à 2 ans plus tôt que les autres [9]. Ainsi, les fumeuses souffrent plus d'ostéoporose et de ses conséquences que les non fumeuses.

Age (ans)	Pourcentage d'augmentation du risque de fracture de la hanche chez les fumeuses
60	17%
70	41%
80	71%
90	108%

Tableau 4 : Augmentation du risque de fracture de la hanche chez les fumeuses en fonction de l'âge [32]

4. **Alcoolisme**

L'alcoolisme augmente notablement le risque d'ostéoporose. L'origine semble être liée aux carences alimentaires et aux lésions hépatiques présentes chez l'alcoolique.

5. **Poids corporel**

Les femmes minces présentent un risque fracturaire élevé. En effet, les femmes rondes, en plus de soumettre leurs os à des contraintes élevées, ont une production post-ménopausique élevée d'œstrogènes par les adipocytes. Par contre, en cas d'ostéoporose préexistante, le

surpoids favorise les déformations et les tassements vertébraux ainsi que l'usure des articulations.

V. DIAGNOSTIC

A. Interrogatoire et examen clinique

La première étape du diagnostic repose sur l'interrogatoire et la recherche de facteurs de risque. L'examen clinique va rechercher une perte de taille inexplicée ($>3\text{cm}$) et des déformations du rachis, en particulier une cyphose dorsale, témoins de tassements vertébraux étagés et multiples [33].

B. Exploration biologique

Les examens biologiques sanguins permettent d'éliminer certaines causes d'ostéoporoses secondaires et certaines ostéopathies malignes, notamment en cas de fractures vertébrales et permettent d'instaurer un traitement adapté. Le dosage des marqueurs biologiques du remodelage osseux ne présente un intérêt que dans le suivi thérapeutique de l'ostéoporose puisqu'il permet d'évaluer l'efficacité de la plupart des traitements et de favoriser l'observance de la patiente à son traitement [33].

C. Ostéodensitométrie

La technique diagnostique de référence est l'ostéodensitométrie mesurée par DXA (absorptiométrie biphotonique aux rayons X). Cet examen est indolore et émet une radiation très faible, environ 20 fois plus faible qu'une radiographie du thorax. Une ostéodensitométrie

ne dure que quelques minutes, ne nécessite aucune préparation et doit être réalisée sur deux sites, de préférence le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur [33]. Une ostéodensitométrie n'est indiquée que si le résultat de l'examen peut, *à priori*, conduire ensuite à une modification de la prise en charge thérapeutique de la patiente [30]. L'ostéodensitométrie est remboursée depuis le 1^{er} juillet 2006 dans certaines indications [34].

De même, le remboursement de certains médicaments a récemment été étendu à l'ostéoporose en l'absence de fracture et accompagnée de certains facteurs de risque [35]. Aujourd'hui, ces extensions de remboursement ouvrent la voie à une prise en charge précoce et optimisée de l'ostéoporose post-ménopausique.

PARTIE III
PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE

I. INTRODUCTION

L'approche thérapeutique de l'ostéoporose s'est considérablement modifiée depuis une quinzaine d'années. L'épidémiologie et la physiopathologie se sont précisées, et surtout le diagnostic précoce de l'affection avant la première fracture a permis d'optimiser la prévention et la prise en charge thérapeutique des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique.

II. PREVENTION

A. Mesures hygiénodiététiques

La prévention de l'ostéoporose comprend essentiellement des mesures hygiénodiététiques visant, dans les deux premières décennies de la vie, à constituer une masse osseuse aussi importante que possible, puis à lutter contre les facteurs de risque modifiables [30].

B. Prévention médicamenteuse

1. Traitement Hormonal de la Ménopause

Le THM (Traitement Hormonal de la Ménopause) vise à compenser la carence hormonale de la ménopause, permet d'obtenir un gain osseux densitométrique de 3 à 5 % et de réduire l'incidence des fractures vertébrales et du col du fémur de 30 à 40 %. La perte

osseuse reprend dès l'arrêt du traitement. Néanmoins, les recommandations actuelles limitent la prescription du THM en première intention au traitement des troubles climatiques avec retentissement sur la qualité de vie. Le THM doit être instauré à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible, avec réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque. Le THM peut également être indiqué en deuxième intention, à distance de la ménopause, chez les femmes ayant un risque élevé de fracture, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose [18].

L'étude américaine WHI (*Women's Health Initiative*) a comparé l'administration d'œstrogènes d'origine équine à dose relativement élevée par voie orale associée à de fortes doses de progestérone (association couramment utilisée aux Etats-Unis, non en France) *versus* placebo. Cette étude a montré qu'il existait un risque accru de cancer du sein chez les femmes sous THM. Ce sur-risque serait augmenté avec la durée du traitement et l'âge de la patiente. Aucune différence n'a été démontrée en fonction de la voie d'administration (orale, extra-digestive) ou en fonction du schéma d'administration (séquentiel ou continu) [36]. L'étude E3N (étude épidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale, MGEN) suggère que le sur-risque de cancer du sein lié au THM pourrait varier en fonction du type de progestatif utilisé, en particulier sans augmentation de risque avec la progestérone micronisée et la dihydrogestérone (couramment utilisées en France) [37, 38].

Il existe une élévation du risque de maladie veineuse thromboembolique sous THM par œstrogènes équins [39]. L'étude ESTHER (*EStrogen and THrombo Embolism Risk*) ne semble pas montrer d'augmentation de ce risque avec la progestérone naturelle, les progestatifs de type pregnane et les œstrogènes administrés par voie transdermique, tous étant couramment utilisés en France [40].

2. Alternatives médicamenteuses

Trois bisphosphonates, l'alendronate (5 mg), l'ibandronate (2,5 mg) et le risédronate (5 mg), ainsi que le raloxifène sont indiqués dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé d'ostéoporose. Cependant, ces médicaments ne sont pas remboursés dans cette indication [30].

III. THERAPEUTIQUE

A. Classes pharmacologiques

Il existe schématiquement trois classes pharmacologiques de traitement de l'ostéoporose :

- réducteurs de la résorption osseuse : bisphosphonates, SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulators*),
- stimulateurs de la formation osseuse : analogues de la PTH,
- réducteurs de la résorption et stimulateurs de la formation osseuse : ranélate de strontium.

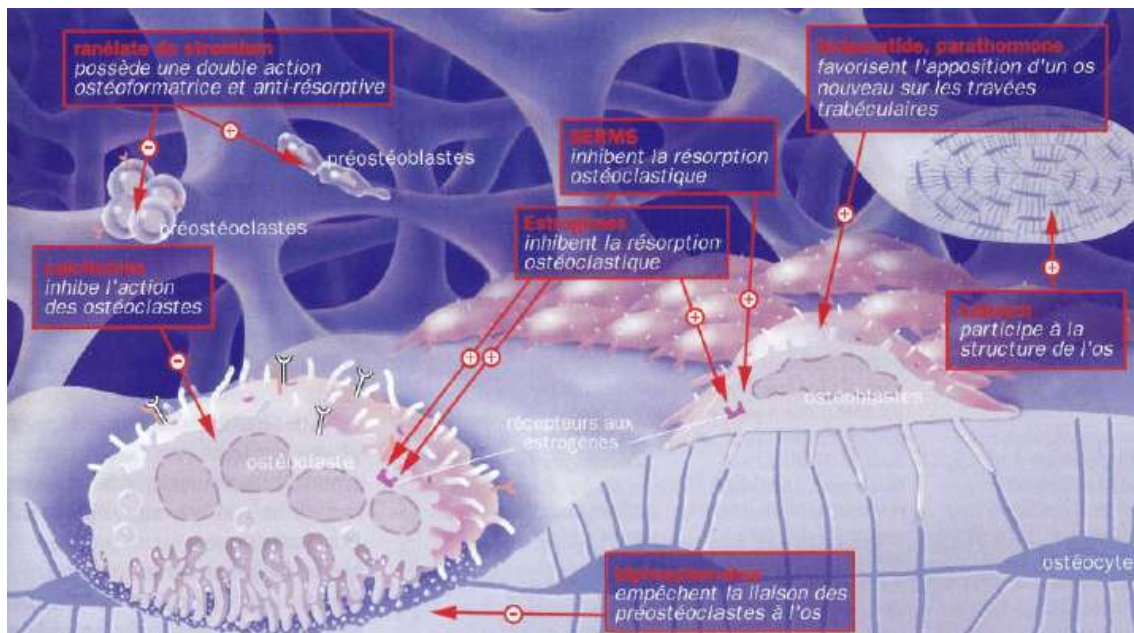


Figure 8 : Sites d'action des traitements de l'ostéoporose post-ménopausique [18]

Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique vise à corriger la fragilité osseuse afin de réduire le risque de fracture. Un traitement ne sera instauré qu'après avoir corrigé une éventuelle carence en calcium et en vitamine D par ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse.

B. Bisphosphonates

1. Structure chimique

Les bisphosphonates sont des composés synthétiques, analogues structuraux du pyrophosphate inorganique qui entre dans la composition du tissu osseux. Ils sont constitués d'un radical P-C-P sur lequel se greffent deux radicaux R permettant la distinction des diverses molécules. La forte affinité du radical P-C-P confère aux bisphosphonates une affinité exclusive pour l'os, au sein duquel ils persistent plusieurs années.

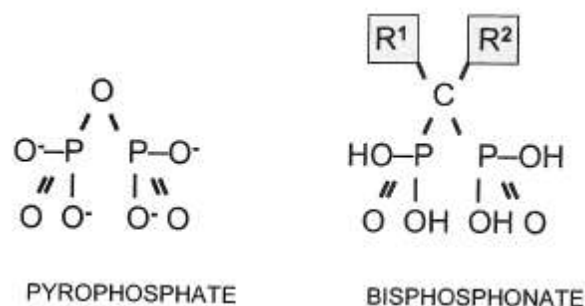


Figure 9 : Analogie structurale pyrophosphate - bisphosphonate [41]

Les radicaux R sont responsables de l'activité biologique et de la puissance d'action qui varie considérablement d'un bisphosphonate à l'autre.

	Structure	Puissance relative
Etidronate		1
Alendronate		1000
Risedronate		6000
Ibandronate		10000
Zoledronate		50000

Tableau 5 : Structures et puissances relatives des bisphosphonates [42]

2. Pharmacodynamie

Les principaux effets des bisphosphonates sont les suivants :

- fixation sur les cristaux d'hydroxyapatite empêchant la liaison des preostéoclastes sur l'os,
- apoptose ostéoclastique lorsque les ostéoclastes résorbent le cristal osseux imprégné.

Les bisphosphonates réduisent donc le remodelage osseux, sans effet sur la formation osseuse, entraînant ainsi un gain progressif de masse osseuse [43]. De plus, en ralentissant le remodelage osseux, les bisphosphonates favorisent sa minéralisation [44]. Certains bisphosphonates pourraient également modifier la cristallinité de l'apatite. Ils pourraient agir par leurs propriétés physico-chimiques en stabilisant le cristal d'apatite ou en favorisant sa liaison au collagène osseux [44].

3. Spécialités et indications

Forme	Dosage	Conditionnement	Posologie
Etidronate = DIDRONEL[®] , Procter & Gamble Pharmaceuticals France (1990*)			
Comprimés	400 mg	Boîte de 14	1/jour pendant 14 jours puis 1000 mg/jour de calcium pendant 2 mois et demi. Cycle à renouveler
Indication (AMM*) : Traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique, avec au moins un tassement vertébral. Coût Traitement Journalier : 0,21 € (hors calcium)			
Alendronate = FOSAMAX[®] , Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret (2002*)			
Comprimés	10 mg	Boîte de 28, 84	1/jour
	70 mg	Boîte de 4, 12	1/semaine

Indications (AMM*) : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. FOSAMAX® réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.			
Coût Traitement Journalier (10 mg): 1,16 € (boîte de 28) et 1,04 € (boîte de 84)			
Coût Traitement Journalier (70 mg): 1,22 € (boîte de 4) et 1,09 € (boîte de 12)			
Forme	Dosage	Conditionnement	Posologie
Alendronate + vitamine D3 = FOSAVANCE® , Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret (2005*, 2007*)			
Alendronate + vitamine D3 = ADROVANCE® , Beaufour Ipsen Pharma (2005*, 2007*)			
Comprimés	70 mg + 2800 UI	Boîte de 4, 12	1/semaine
	70 mg + 5600 UI		
Indication (AMM*) : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D et ne recevant pas d'apport supplémentaire en vitamine D. FOSAVANCE® et ADROVANCE® réduisent le risque de fractures vertébrales et de la hanche.			
Coût Traitement Journalier : 1,22 € (boîte de 4) et 1,09 € (boîte de 12)			
Risedronate = ACTONEL® , Procter & Gamble Pharmaceuticals France (2000 *, 2003*, 2008*)			
Comprimés pelliculés	5 mg	Boîte de 28	1/jour
	35 mg	Boîte de 4 ou 12	1/semaine
	75 mg	Boîte de 2 ou 6	1 pendant 2 jours consécutifs/mois
Indication (AMM*) : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales (5-35 mg). Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée pour réduire le risque de fractures de la hanche (5-35 mg). Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures (75 mg).			
Coût Traitement Journalier (5 mg): 1,22 €			
Coût Traitement Journalier (35 mg) : 1,22 € (boîte de 4), 1,09 € (boîte de 12)			
Coût Traitement Journalier (75 mg): 1,20 € (boîte de 2) et 1,09 € (boîte de 6)			

Risedronate + calcium/vitamine D3 = ACTONELCOMBI[®] , Procter & Gamble Pharmaceuticals France et Laboratoire Sanofi-Aventis (2007*)			
Comprimés pelliculés + granulés effervescents	35 mg + 1000mg/880 UI	Boîtes de 4 ou de 12 unités hebdomadaires	Jour 1 : 1 comprimé Jours 2 à 7 : 1 sachet
Indication (AMM*) : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de la hanche. ACTONELCOMBI [®] est uniquement destiné aux patients pour lesquels la quantité de calcium et de vitamine D3 apportée est adaptée. Coût Traitement Journalier : 1,37 €			
Forme	Dosage	Conditionnement	Posologie
Ibandronate = BONVIVA[®] , Roche et Laboratoire GlaxoSmithKline (2005*, 2006*)			
Comprimés pelliculés	150 mg	Boîte de 1 ou 3	1/mois
Solution injectable en seringue préremplie	3 mg	Boîte de 1	1 injection IV en 15 à 30 secondes/tous les 3 mois
Indication (AMM*) : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à risque augmenté de fractures. Une réduction du risque de fractures vertébrales a été démontrée. L'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie. Coût Traitement Journalier (150 mg) : 1,1 € (boîte de 1), 0,99 € (boîte de 3) Coût Traitement Journalier (3 mg) : 0,83 €			
Zoledronate = ACLASTA[®] , Novartis Pharma SAS (2007*)			
Solution pour perfusion	5 mg	Boîte de 1 flacon	1 perfusion IV pendant au moins 15 minutes/an
Indication (AMM*) : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à			

risque élevé de fracture.
Cout annuel : 1,22 €
* <i>restreint au traitement de l'ostéoporose post-ménopausique</i>

Tableau 6 : Synthèse des traitements disponibles en France (bisphosphonates) [43, 45]

L'etidronate exerce un effet inhibiteur sur la minéralisation osseuse et entraîne un risque d'ostéomalacie à long terme, d'où sa posologie cyclique qui ne favorise pas une bonne observance : il est donc indiqué en prévention secondaire [43].

4. **Pharmacocinétique**

La résorption digestive des bisphosphonates est très faible (en général <1%). La présence d'aliments ou d'ions divalents (en particulier de calcium) au cours de la même prise réduit encore cette faible absorption. Les bisphosphonates ne sont pas métabolisés et sont éliminés par voie urinaire [43].

5. **Effets indésirables**

Les effets indésirables des bisphosphonates sont les suivants [43] :

- troubles digestifs,
- troubles œsophagiens,
- douleurs ostéomusculaires, céphalées, réactions cutanées allergiques, troubles oculaires rares réversibles,
- diminutions discrètes et transitoires de la calcémie, de la phosphorémie et des transaminases,
- ostéonécrose de la mâchoire,
- fièvre transitoire avec syndrome pseudo-grippal après la première administration IV d'ibandronate ou de zoledronate,

- risque cardiovasculaire avec notamment fibrillation auriculaire avec le zoledronate,
- ostéomalacie avec l'étidronate.

6. Précautions d'emploi et interactions

Les bisphosphonates nécessitent des précautions particulières au moment de leur administration. En effet, un contact direct avec la muqueuse buccale peut provoquer des lésions ulcérées douloureuses ou hémorragiques quelques jours à plusieurs mois après le début du traitement. Les comprimés doivent donc être pris à jeun, avec un grand verre d'eau du robinet ou peu minéralisée et imposent de rester 30 minutes au moins en position assise ou debout. Les comprimés sont à utiliser avec prudence en cas d'affection gastro-intestinale haute évolutive et ne doivent jamais être maintenus dans la bouche, ni surtout, être sucés ou croqués. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens, causant une irritation gastro-intestinale supplémentaire) [43].

Il est recommandé d'attendre au moins une demi-heure à une heure avant toute prise alimentaire ou liquide pour éviter toute diminution d'activité. Il est également nécessaire de respecter un intervalle de 2 heures ou plus avec les antiacides et les médicaments contenant des ions divalents (aluminium, calcium, fer). L'ibandronate et zolédronate en solution injectable ne doivent pas être mélangés avec des solutions contenant du calcium ou d'autres médicaments administrés par voie intraveineuse. Les patientes doivent être correctement hydratées avant l'administration de zoledronate, en particulier pour les personnes âgées ou recevant un traitement diurétique [46].

En raison de cas d'ostéonécrose de la mandibule et/ou du maxillaire signalés dans des publications depuis 2003, l'afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a diffusé en décembre 2007 une information à destination de certaines catégories de professionnels de santé informant de recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. Dans la très grande majorité des cas rapportés, les patients étaient traités par bisphosphonates en IV dans le cadre d'une pathologie maligne.

Cependant, quelques publications rapportent également des cas chez les patients traités par bisphosphonates dans le cadre du traitement de l'ostéoporose. Chez les patients traités par bisphosphonates, il est recommandé [47] :

- de réaliser un bilan bucco-dentaire suivi des soins nécessaires avant l'instauration du traitement, ce dernier ne devant toutefois pas être retardé chez les patients à risque élevé de fracture,
- d'effectuer un suivi au moindre symptôme bucco-dentaire ou, comme recommandé dans la population générale, au minimum une fois par an.

ACLASTA® fait l'objet d'un plan de gestion de risque européen, en complément de la pharmacovigilance classique, plan impliquant la mise en place d'études complémentaires visant à étudier la sécurité d'emploi à long terme, la conformité des prescription aux RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), les pratiques de prescription dans l'ostéoporose post-ménopausique et la mise à disposition de documents d'information sur le bon usage d'ACLASTA® chez la femme ménopausée ostéoporotique [46].

7. Contre-indications

Les principales contre-indications sont les suivantes [43]:

- insuffisance rénale sévère,
- hypocalcémie,
- grossesse et allaitement,
- maladies de l'œsophage et autres facteurs qui retardent le transit œsophagien,
- incapacité à se mettre en position verticale ou à se tenir verticalement pendant au moins 30 minutes,
- ostéomalacie patente (étidronate).

C. SERM

1. Structure chimique

Les SERM constituent une nouvelle génération de médicaments apparentés aux œstrogènes et sont utilisés comme substitutifs aux THM classiques. Le raloxifène est un SERM de deuxième génération et est le seul commercialisé à ce jour dans le traitement de l'ostéoporose.

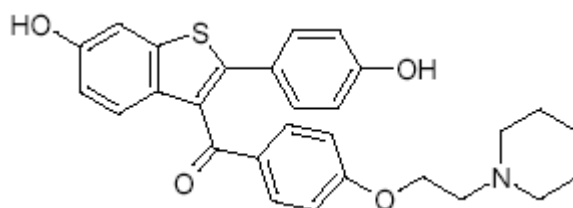


Figure 10 : Structure du raloxifène [42]

2. Pharmacodynamie

Les SERM modulent sélectivement l'activité des récepteurs aux œstrogènes. Ces récepteurs sont au nombre de deux (α et β) et ont des fonctions différentes suivant les tissus dans lesquels ils sont localisés. Ainsi, les effets biologiques du raloxifène résultent d'une liaison de haute affinité à ces récepteurs qui entraîne des expressions différentes des nombreux gènes régulés par les œstrogènes dans différents tissus. Le raloxifène possède des activités agonistes ou antagonistes aux œstrogènes en fonction des tissus [48] :

- os : inhibition de la résorption osseuse (agoniste),
- sein et utérus : effet préventif sur le cancer du sein (antagoniste),
- métabolisme du cholestérol : réduction du LDL-cholestérol et augmentation du HDL-cholestérol (agoniste).

3. Spécialités et indications

Forme	Dosage	Conditionnement	Posologie
Raloxifène = EVISTA[®] , Lilly France SAS (1998*) Raloxifène = OPTRUMA[®] , Pierre Fabre Médicament (1998*)			
Comprimés pelliculés	60 mg	Boîte de 28 et 84	1/jour
Indication (AMM*) : Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche a été démontrée. Coût Traitement Journalier : 1,12 € (boîte de 28), 0,99 € (boîte de 84)			
* <i>restreint au traitement de l'ostéoporose post-ménopausique</i>			

Tableau 7 : Synthèse des traitements disponibles en France (SERM) [43]

4. Pharmacocinétique

Le raloxifène est absorbé à 60%. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (99%) de part son caractère lipophile et est métabolisé au niveau du foie avec effet de premier passage hépatique et cycle entéro-hépatique. L'élimination est essentiellement fécale sous forme glucuronoconjuguée. Le raloxifène peut être pris à n'importe quelle heure de la journée, avant, pendant ou après les repas [43].

5. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables observés sont les suivants [43] :

- vasodilatation avec flushs surtout en début de traitement, crampes musculaires, œdèmes périphériques,
- bouffées de chaleur,

- accidents thromboemboliques veineux,
- syndrome pseudo-grippal.

6. Précautions d'emploi et interactions

Le raloxifène est associé à un risque accru d'accident thromboembolique veineux qui est identique à celui rapporté avec le THM. Il doit donc être utilisé avec précautions chez les femmes présentant un risque d'accident thromboembolique veineux. De plus, il convient d'interrompre le traitement en cas d'affection nécessitant une immobilisation prolongée (risque thrombo-embolique accru). Il est recommandé de faire une exploration gynécologique soigneuse en cas de saignement utérin.

La précaution d'emploi est de rigueur en cas d'association aux antivitamine K (contrôle de l'INR), aux anti-acides et à la cholestyramine (perturbation de la cinétique).

7. Contre-indications

Le raloxifène est contre-indiqué en cas de [43] :

- femme en âge de procréer,
- épisode actuel ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques veineux (incluant la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse rétinienne),
- saignement génital inexpliqué,
- insuffisance hépatique,
- insuffisance rénale sévère,
- cancer de l'endomètre.

D. Analogues de la parathormone

1. Structure chimique

Les analogues de la PTH représentent la séquence active de 34 acides aminés (sur 84) de l'extrémité amino-terminale de la PTH humaine endogène.

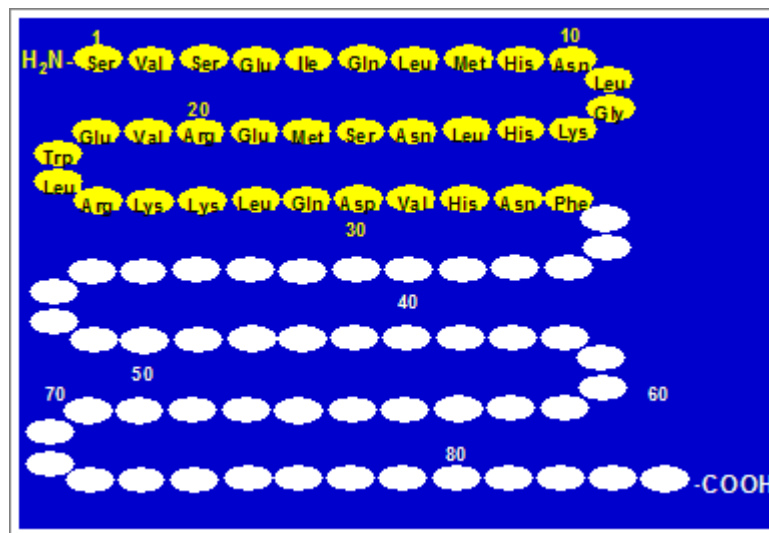


Figure 11 : Structure de la PTH et de ses analogues [49]

2. Pharmacodynamie

La PTH est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. Son action sur l'os peut être catabolisante ou anabolisante en fonction de la dose et de la voie d'administration. En effet, la PTH administrée de façon :

- chronique augmente la fréquence d'apparition des cycles de remodelage,
- discontinue, à faible dose, a un effet anabolisant.

Administrés une fois par jour, les analogues de la PTH stimulent la formation osseuse par des effets directs sur les ostéoblastes (diminution de l'apoptose et augmentation du nombre d'ostéoblastes actifs), augmentent indirectement l'absorption intestinale du calcium,

la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion rénale du phosphate. Il n'y a pas de modification de l'activité ostéoclastique ce qui entraîne un gain progressif de masse osseuse [50].

3. Spécialité et indications

L'analogue de PTH utilisé dans l'ostéoporose post-ménopausique est le tériparatide. Son utilisation est limitée à 18 mois.

Forme	Dosage	Conditionnement	Posologie
Tériparatide = FORSTEO[®] , Lilly France SAS (2003*) <i>Médicament d'exception</i>			
Solution injectable en stylo prérempli (28 doses)	20 µg	Boîte de 1 Conservation entre +2° et +8°	1 injection en SC (cuisse ou abdomen)/jour
Indications (AMM**) : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche a été démontrée. Coût Traitement Journalier : 14,25 €			
* <i>restreint au traitement de l'ostéoporose post-ménopausique</i>			

Tableau 8 : Synthèse des traitements disponibles en France (analogues de la PTH) [43]

4. Pharmacocinétique

Aucune étude de métabolisme ni d'élimination n'a été conduite avec le tériparatide. Toutefois, le métabolisme semble être principalement hépatique et rénal [43].

5. **Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables observés sont les suivants [43] :

- douleurs dans les membres,
- sensations vertigineuses, crampes, céphalées,
- fatigue, dépression,
- douleurs thoraciques, palpitations,
- dyspnée, hypersudation,
- hypercholestérolémie,
- anémie,
- hypotension orthostatique transitoire dans les 4 heures après l'injection.

6. **Précautions d'emploi et interactions**

L'utilisation du téraparatide est déconseillée chez les conducteurs et utilisateurs de machines (hypotension orthostatique et sensations vertigineuses), en cas d'insuffisance rénale modérée et de lithiase urinaire évolutive. Le téraparatide pouvant induire une hypercalciurie, son utilisation doit être surveillée chez les patientes traitées par digitaliques [43].

7. **Contre-indications**

Le téraparatide est contre-indiqué en cas de [43] :

- insuffisance rénale sévère,
- maladies métaboliques osseuses autres que l'ostéoporose primitive,
- hypercalcémie,
- tumeurs osseuses malignes ou métastases osseuses,
- élévation inexpliquée des phosphatases alcalines,
- antécédent de radiothérapie du squelette,
- grossesse et allaitement.

E. Ranélate de strontium

1. Structure chimique

La ranélate de strontium est un cation divalent proche du calcium, composé de 2 atomes de strontium stables et d'une molécule d'acide ranélique, la partie organique permettant le meilleur compromis en termes de poids moléculaire, de pharmacocinétique et d'acceptabilité du médicament [43].

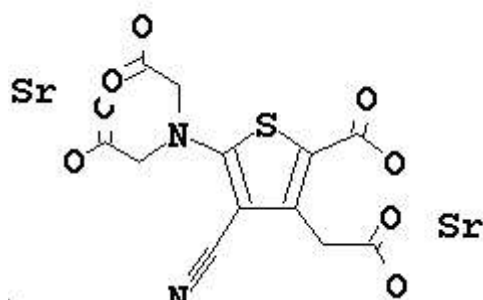


Figure 12 : Structure du ranélate de strontium [51]

2. Pharmacodynamie

Le ranélate de strontium rééquilibre le métabolisme osseux en faveur de la formation par un double mécanisme [43]:

- diminution de la résorption osseuse : diminue la différenciation des ostéoclastes et leur activité de résorption, *via* le récepteur sensible au calcium et le système RANK/RANKL/OPG,
- augmentation de la formation osseuse : augmente la réplication des précurseurs ostéoblastiques et la formation osseuse.

3. Spécialité et indications

Forme	Dosage	Conditionnement	Posologie
Ranélate de strontium = PROTELOS[®] , Laboratoires Servier (2004*)			
granulés pour suspension buvable en sachets	2g par sachet	Boîte de 28	1/jour
Indications (AMM*) : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. Coût Traitement Journalier : 1,59 €			
* <i>restreint au traitement de l'ostéoporose post-ménopausique</i>			

Tableau 9 : Synthèse des traitements disponibles en France (ranélate de strontium) [43]

4. Pharmacocinétique

Etant donné sa forte polarité, la biodisponibilité et la liaison aux protéines plasmatiques du ranélate de strontium sont faibles. Il est éliminé par voie rénale et fécale sous forme inchangée [43].

5. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables observés sont les suivants [43] :

- hypocalcémie,
- élévation des créatine phospho-kinases résolutive sans modification du traitement,
- troubles digestifs,
- crampes,
- céphalées, troubles de la conscience, perte de mémoire,
- affections de la peau.

L'afssaps et le laboratoire ont diffusé un communiqué en novembre 2007 au sujet de syndromes d'hypersensibilité associés à l'utilisation de PROTELOS®. Depuis sa commercialisation, 16 cas, dont 13 en France et 2 d'évolution fatale, avaient été rapportés dans l'Union Européenne. En cas de survenue d'une éruption cutanée, les patientes doivent immédiatement et définitivement arrêter le traitement et consulter aussitôt leur médecin. Les patientes ayant arrêté leur traitement en raison de la survenue d'une réaction d'hypersensibilité ne doivent pas reprendre ce médicament. Dans la majorité des cas, l'évolution a été favorable à l'arrêt du PROTELOS®, et après instauration d'une corticothérapie. Une mise en garde a également été ajoutée en urgence dans le RCP et la notice du médicament [52].

6. Précautions d'emploi et interactions

L'utilisation est déconseillée en cas d'insuffisance rénale sévère. Le ranélate de strontium doit être pris à distance des antiacides, quinolones et tétracyclines (risque de formation de complexes). Il doit également être administré à distance des repas, du fait de la diminution de l'absorption par les aliments, le lait et ses produits dérivés. Etant donné sa lente absorption, il doit être pris au moment du coucher et de préférence au moins 2 heures après le dîner. Les granulés doivent être mis en suspension dans un verre d'eau et être bus immédiatement après la préparation [43].

7. Contre-indications

Le ranélate de strontium est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. [43]

F. Supplémentation en calcium et vitamine D

1. Calcium

Un apport calcique adéquat, alimentaire ou à défaut médicamenteux, doit être assuré lors des traitements de l'ostéoporose. En effet, un apport insuffisant en calcium augmente le taux de PTH sérique et donc favorise la perte osseuse. L'absorption de calcium diminue avec l'âge. De plus, 75 % des femmes de plus de 65 ans consommeraient moins des 2/3 des apports recommandés.

Population (femmes)	Apport calcique quotidien optimum (mg)
adultes	900
Grossesse-allaitement	1000
> 65 ans	1200
> 75 ans	1200

Tableau 10 : Apports calciques quotidiens optimum chez les femmes [53]

On utilise le carbonate de calcium par voie orale en sachets ou sous forme de comprimés à sucer ou effervescents. Les effets indésirables de cette supplémentation sont rares et bénins. La biodisponibilité du calcium est meilleure pendant les repas, cependant, son absorption est gênée par les aliments riches en fibres (céréales, légumes secs...) et les sodas riches en phosphates (sodas au cola) pris en même temps. La prise orale doit se faire à distance de celle des bisphosphonates, du ranélate de strontium, des sels de magnésium et des tétracyclines. L'excès de sel, de thé ou de café favorise sa fuite urinaire, tout comme l'excès de protéines [18].

2. Vitamine D

Les sujets âgés souffrant fréquemment de carence en vitamine D, une supplémentation doit être mise en place dans le cadre du traitement de l'ostéoporose. En effet, les apports alimentaires des sujets âgés sont en général faibles, l'exposition solaire limitée et leur fonction rénale altérée (défaut d'hydroxylation). Le traitement des carences en vitamine D est important pour la prévention des hyperparathyroïdies secondaires, responsables de fragilisation osseuse chez les sujets âgés. Des doses de 800 à 1000 UI peuvent être administrées quotidiennement par voie orale aux adultes de plus de 50 ans [54].

La vitamine D circulante est liée à une protéine spécifique. Elle subit hydroxylation avant d'être éliminée par voie urinaire et fécale. Les huiles minérales et la cholestyramine peuvent diminuer l'absorption de la vitamine D. Les anticonvulsivants, la cimétidine et les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le catabolisme de la vitamine D.

Les résultats des études cliniques ne sont pas tous identiques concernant la réduction du risque fracturaire avec la vitamine D. De plus, la vitamine D a une fenêtre thérapeutique étroite qui implique une surveillance accrue des patientes pour éviter tout risque d'hypercalcémie et hypercalciurie pouvant altérer la fonction rénale [55].

IV. MESURES COMPLEMENTAIRES

La prévention des chutes (correction de l'acuité visuelle, règles hygiéno-diététiques, traitement des troubles neuromusculaires ou orthopédiques, action sur l'environnement domestique de la patiente, précautions particulières avec les traitements pouvant altérer la vigilance tels que les somnifères ou les tranquillisants...) prend également une part importante dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique. L'un des 100 objectifs retenus par la loi du 9 août 2004 relatif à la politique de santé publique est de

« réduire de 25% le nombre de personnes de plus de 65 ans ayant fait une chute dans l'année d'ici à 2008 » [31]. Des protecteurs de hanche, placés sous les vêtements, peuvent également être utilisés pour atténuer les chocs en cas de chute. Ils sont pris en charge dans la prévention des fractures du col du fémur chez les personnes âgées séjournant en institution (maisons de retraite et services de soins de longue durée) et posent fréquemment des problèmes d'observance [30].

V. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

A. Initiation

Le traitement médicamenteux de l'ostéoporose vise à corriger la fragilité osseuse liée à ce trouble afin de réduire le risque de fracture.

<i>Agent</i>	<i>Vertebral</i>	<i>Non-vertebral</i>	<i>Hip fracture</i>
Alendronate	++	++	++
Etidronate	+	—	—
Ibandronate	++	+	—
Risedronate	++	++	++
Calcitonin	+	—	—
Calcitriol	±	—	—
Raloxifene	++	—	—
Teriparatide	++	+	—
PTH(1-84)	++	—	—
Strontium ranelate	++	++	++*

+, Antifracture efficacy demonstrated; —, not established; ±, inconsistent results; *, in post-hoc analysis

Tableau 11 : Efficacité antifracturaire des principales molécules dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique [56]

L'indication d'un traitement repose sur l'estimation de ce risque dans les 5 à 10 années suivantes [30]. La stratégie de prise en charge doit prendre en compte non seulement la DMO mesurée par ostéodensitométrie, mais également la présence d'autres facteurs de risque de fracture.

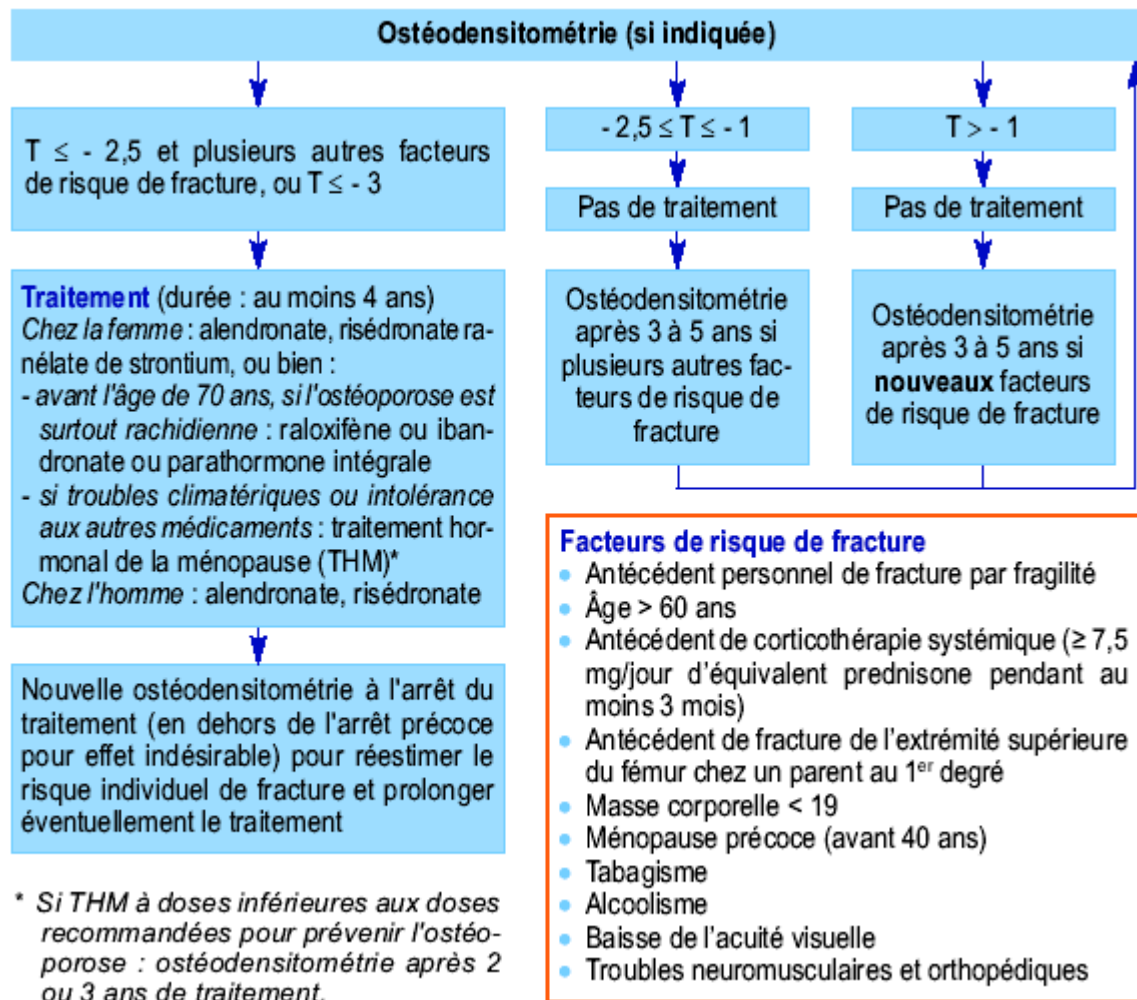


Figure 13 : Stratégie thérapeutique en l'absence de fracture ou de corticothérapie en cours, chez les patients ayant des facteurs de risques de fracture [57]

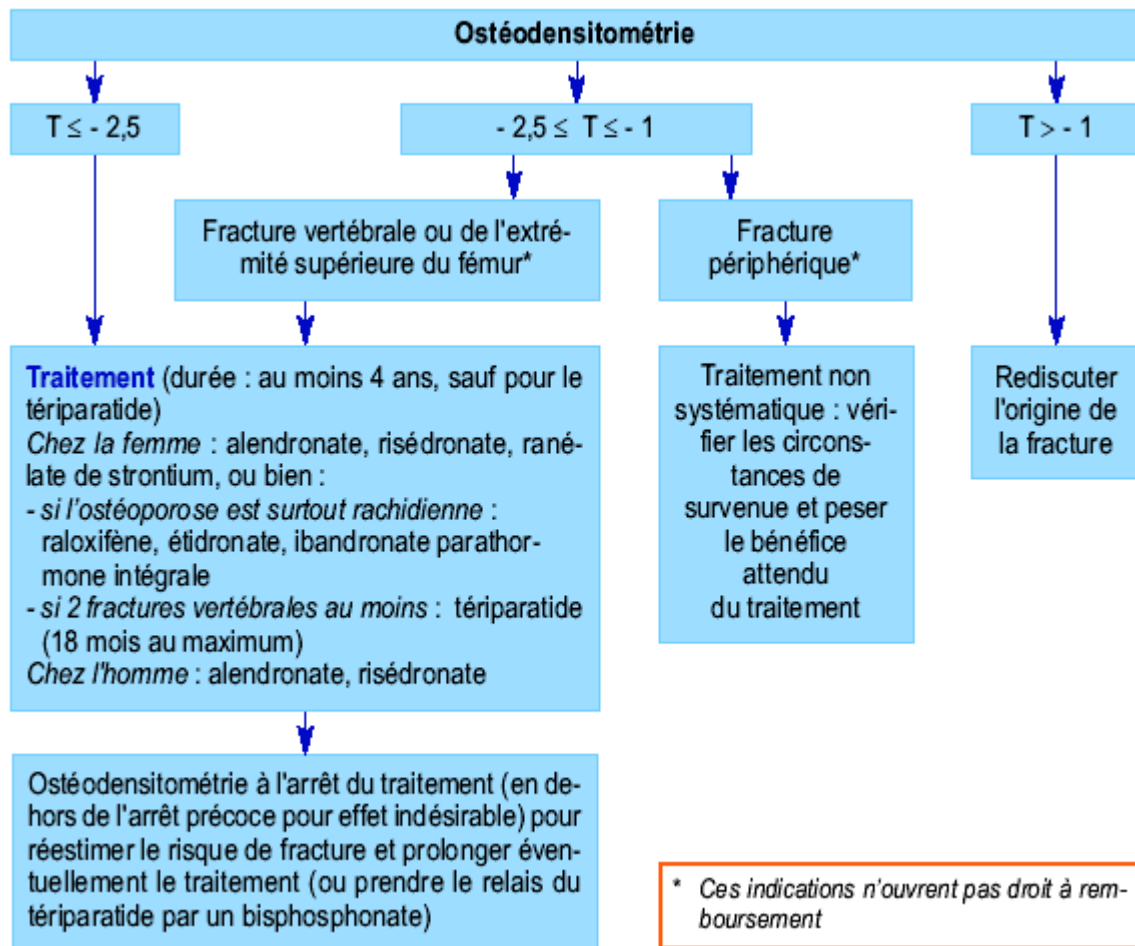


Figure 14 : Stratégie thérapeutique en cas de fracture, en l'absence de corticothérapie [57]

B. Suivi

Les examens biologiques du remodelage osseux ont un intérêt dans le suivi des traitements anti-résorptifs car leur variation à 3 ou 6 mois permet de vérifier l'effet du traitement sur l'os. La mesure de la DMO par ostéodensitométrie n'est utile à ce jour ni pour suivre l'efficacité du traitement ostéoporotique, ni pour apprécier son observance. Dans certaines situations, une réévaluation du risque de fracture peut être nécessaire, ce qui peut alors conduire à la réalisation d'une seconde ostéodensitométrie.

Chez la femme ménopausée, une seconde ostéodensitométrie peut être réalisée dans deux indications :

- elle est recommandée à l'arrêt du traitement anti-ostéoporotique, en dehors d'un arrêt précoce pour effet indésirable,
- lorsqu'un traitement n'a pas été mis en route après une première ostéodensitométrie montrant une valeur normale ou une ostéopénie, une seconde ostéodensitométrie peut être proposée entre 3 et 5 ans,
- après, en fonction de l'apparition de nouveaux facteurs de risque.

C. Durée

Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 4 ans sauf pour le téraparatide pour lequel le traitement est limité à 18 mois. Le traitement ne devra être mis en route que si la patiente, prévenue, estime pouvoir le suivre régulièrement durant ce laps de temps.

PARTIE IV
PERSPECTIVES
THERAPEUTIQUES

I. INTRODUCTION

En raison de sa fréquence et de ses répercussions socio-économiques, l'ostéoporose fait l'objet d'une recherche active. Les travaux tentent aussi bien de préciser les facteurs qui exposent à un risque accru d'ostéoporose, de décrypter les mécanismes fondamentaux à l'origine de la maladie et de rechercher de nouvelles thérapeutiques.

II. STRATEGIES DE DEVELOPPEMENT

A. Développement d'un nouveau médicament

Le développement d'un nouveau médicament nécessite une douzaine d'années et représente un investissement d'environ 800 millions d'euros. Il se déroule comme suit :

Recherche pré-clinique
• screening : analyse les effets d'une nouvelle molécule injectée à un animal à travers le crible d'un certain nombre de tests, • pharmacologie expérimentale : carte d'identité physico-chimique de la molécule, • toxicologie : tests sur des cellules ou sur des animaux de mutagenèse, tératologie, toxicité des organes cibles, • pharmacocinétique et métabolisme : tests sur des animaux.

Recherche clinique	
Phase I	Sur un petit nombre de volontaires sains : • études de tolérance avec recherche de la dose maximale tolérée, • études de pharmacocinétique (administration, diffusion, métabolisme, excrétion).
Phase II	Sur un petit groupe homogène de malades : • étude de l'efficacité de la molécule, • détermination de la posologie optimale.
Phase III	Essais comparatifs sur de larges populations de malades, en double aveugle, <i>versus</i> placebo ou comparateur, avec attribution aléatoire des traitements : • mesure de l'efficacité du traitement, • évaluation du rapport bénéfice/risque.
Circuit administratif	
• évaluation de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par les autorités compétentes (qualité, sécurité, efficacité du médicament), • évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), • évaluation du Service Médical Rendu (SMR), • inscription sur la liste de sécurité sociale, • détermination du taux de remboursement, • détermination du prix.	
Recherche clinique	
Phase IV	Dans les conditions habituelles d'emploi, sur de très larges populations : • affiner la connaissance du médicament, • évaluer sa place dans la stratégie thérapeutique.

Tableau 12 : Phases de développement d'un nouveau médicament [58]

B. Axes de développement dans l'ostéoporose post-ménopausique

1. Efficacité

L'objectif des traitements est de réduire l'incidence de nouvelles fractures, en particulier les fractures vertébrales et de la hanche qui sont les plus sérieuses [53]. Les nouvelles options thérapeutiques doivent posséder une efficacité au moins identique aux thérapeutiques actuelles (réduction du risque de fractures de 50 à 65% sur une période de 3 ans). Idéalement les traitements pourront diversifier leurs mécanismes d'actions, posséder des propriétés anaboliques osseuses et être plus puissants pour permettre de diminuer les doses administrées et ainsi limiter le risque d'effet indésirable [59].

2. Observance

L'observance aux traitements anti-ostéoporotiques n'est pas optimale. Cette notion prend en compte les deux aspects suivants [60]:

- la persistance : durée de suivi du traitement,
- la compliance : conformité des prises aux recommandations.

L'observance est un problème majeur, en particulier pour les pathologies chroniques comme l'ostéoporose post-ménopausique. Les patientes ne perçoivent pas la nécessité de suivre un traitement au long cours de part la nature silencieuse de la maladie en l'absence de fractures et de part l'absence d'effet visible ou immédiat des traitements [61]. Il a été démontré [62] :

- au bout de 6 mois : plus d'1/5 des patientes arrêtent leur traitement,
- au bout de 1 an : environ la moitié des patientes sous traitement quotidien ou hebdomadaire arrêtent leur traitement,

- au bout de 2 ans : plus des 2/3 des patientes arrêtent leur traitement quotidien.

Il convient donc de renforcer l'information des patientes sur la nécessité d'un traitement correctement suivi. L'évaluation régulière de la DMO peut être utilisée pour témoigner de l'efficacité du traitement.

Les patientes non observantes ont un risque significativement plus élevé de fractures de la hanche et vertébrale que les patientes qui suivent correctement leur traitement [63].

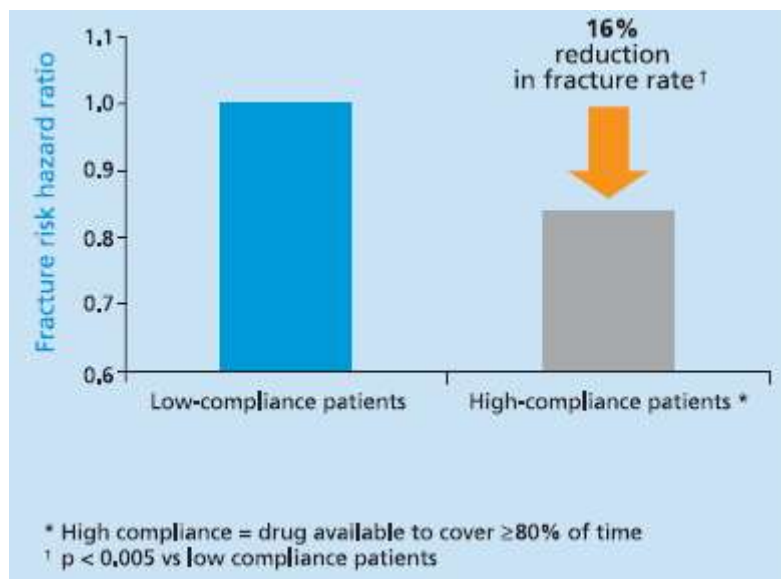


Figure 15 : Impact de l'observance sur la réduction du risque de fracture [64]

Les contraintes des thérapeutiques actuelles, telles que des prises quotidiennes ou par voie orale chez des patientes souvent polymédiquées, les modalités particulières d'administration, les effets indésirables potentiels sont des obstacles à l'observance.

Ainsi, sur ces dernières années, de nouvelles thérapeutiques avec prises espacées (quotidiennes, hebdomadaires, mensuelles, semestrielles et annuelles), de nouvelles voies d'administration (voie orale, SC ou IV) sont apparues et permettent une prise en charge adaptée de chaque patiente. Le développement de traitements associant molécule anti-

ostéoporotique et supplémentation en calcium ou vitamine D a également permis d'améliorer l'observance aux traitements.

C. Recommandations internationales

La FDA (*Food and Drug Administration*) a publié en 1997 des recommandations concernant les études à mener et les informations nécessaires pour l'évaluation des nouvelles thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique [65]. Le CHMP (*Committee for Human Medicinal Products*) a également publié des recommandations en 2007 sur les études pré-cliniques et cliniques qui doivent être menés ainsi que les critères d'efficacité qui doivent être étudiés [66].

III. NOUVEAUX BISPHOSPHONATES

A. Axes de développement

L'inconvénient principal des bisphosphonates réside dans leurs modalités d'administration et les effets indésirables associés. Environ 60% des femmes sous bisphosphonate à prise hebdomadaire et 80% à prise quotidienne ne suivent pas correctement leur traitement au bout d'un an [64].

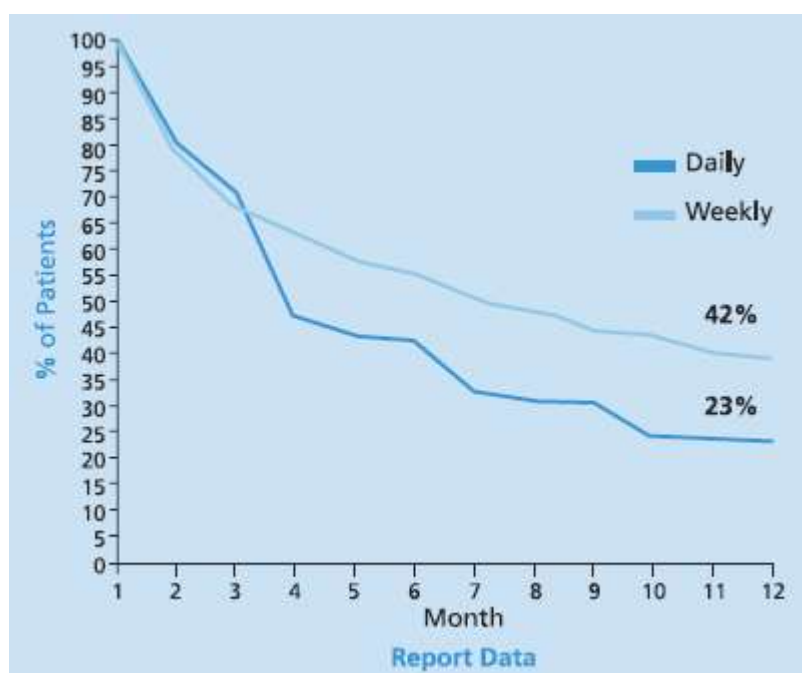


Figure 16 : Observance aux traitements par bisphosphonates [64]

B. MER-103

Le MER-103 est un bisphosphonate développé par le laboratoire Merrion dans le traitement de l'ostéoporose. Il s'agit de comprimés gastro-résistants de 6mg d'alendronate à prise quotidienne. L'originalité du MER-103 réside en sa forme gastro-résistante spécifique à ce laboratoire, appelée GIPETTM (*GastroIntestinal Permeation Enhancement Technology*TM), qui permet une meilleure biodisponibilité de l'alendronate [67].



Figure 17 : Principe de la technologie GIPET™ [68]

Des études de phase II menées en 2006 ont démontré que cette nouvelle technologie permet de [69] :

- diminuer les doses administrées : une dose hebdomadaire administrée à jeun de 6mg de MER-103 est bioéquivalente à 70mg d'alendronate,
- alléger le protocole d'administration : aucun effet indésirable grave ou significatif n'a été rapporté après une administration de MER-103 immédiatement suivi d'une position couchée pendant 2 heures. La prise concomitante de nourriture réduit la biodisponibilité du MER-103 par rapport à une prise à jeun ; cependant, même accompagnée d'une prise alimentaire, la biodisponibilité du MER-103 reste augmentée par rapport à une prise d'alendronate à jeun.

Cette nouvelle molécule, bien tolérée et au protocole d'administration simplifié, permettrait une amélioration de l'observance au traitement. Le laboratoire Merrion recherche un co-développeur pour poursuivre ses recherches sur cette molécule [70].

C. Minodronate (RECALBON[®])

Le minodronate (anciennement YM529 ou ONO-5920), est un bisphosphonate développé par les laboratoires Ono et Astellas au Japon dans le traitement de l'ostéoporose. D'après sa structure chimique, le minodronate devrait être l'un des plus puissants bisphosphonates découverts à ce jour et pourrait ainsi représenter une avancée thérapeutique significative [19]. Le minodronate se présente sous forme de comprimés à prise quotidienne [71].

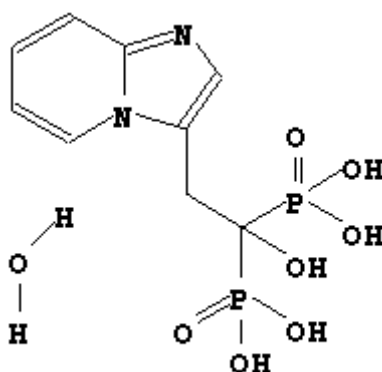


Figure 18 : Structure du minodronate [71]

Un essai de phase III *versus* placebo sur des femmes ostéoporotiques avec antécédents de fracture a été mis en place. Des administrations quotidiennes de minodronate pendant 2 ans a démontré une efficacité supérieure au niveau de la réduction de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales ainsi qu'un profil de tolérance identique au placebo [72].

Un second essai de phase III *versus* alendronate incluant des femmes souffrant d'ostéoporose a été mené pendant 48 semaines. Cet essai a démontré une non-infériorité du minodronate par rapport à l'alendronate au niveau de la DMO vertébrale, ainsi qu'un profil de tolérance comparable [73].

IV. NOUVEAUX SERM

A. Axes de développement

L'objectif est de développer un SERM qui posséderait les mêmes activités agoniste/antagoniste aux récepteurs aux œstrogènes que le raloxifène, idéalement avec une puissance supérieure et moins d'effets indésirables en particulier les bouffées de chaleur.

B. Bazedoxifène

Le bazedoxifène (anciennement TSE-424 ou WAY-140424) est un SERM développé par les laboratoires Ligand Pharmaceuticals et Wyeth.

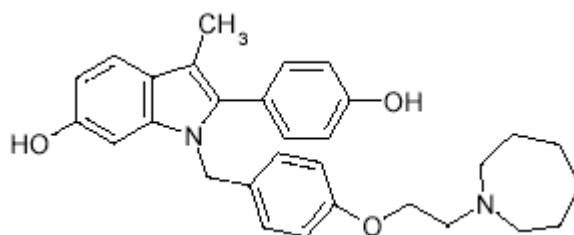


Figure 19 : Structure du bazedoxifène [42]

Le bazedoxifène possède des propriétés agoniste/antagoniste aux récepteurs aux œstrogènes. Il a un profil d'activité et un profil pharmacocinétique identiques au raloxifène, mis à part sa biodisponibilité totale orale qui atteint les 6,2% (trois fois supérieure à celle du raloxifène) [74]. Le bazedoxifène est en cours de développement seul, sous le nom de VIVIAN[®], et en association avec des œstrogènes conjugués, sous le nom d'APRELA[®] [19].

a. Bazedoxifène (VIVIAN[®])

Des études de phase III sur femmes ostéoporotiques pendant 3 ans ont montré que le bazedoxifène en prise quotidienne (20 mg et 40 mg) réduisant significativement le risque de survenue de nouvelles fractures vertébrales et non vertébrales *versus* placebo avec une augmentation de la DMO. Le bazedoxifène était bien toléré, avec des effets sur l'utérus comparables au placebo, pas de prolifération apparente au niveau du sein et une survenue d'événements thromboemboliques et de bouffées de chaleur similaires aux autres SERM [75].

VIVIAN[®] a été soumis pour enregistrement à la FDA en 2006 et 2007 dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose [75, 76]. En 2007 et 2008, des analyses complémentaires sur la survenue d'accidents vasculaires cérébraux et thromboemboliques ont été demandées par les autorités pour permettre l'évaluation de la molécule [77].

b. Bazedoxifène + œstrogènes conjugués (APRELA[®])

Le bazedoxifène est en cours de développement sous une forme l'associant à des œstrogènes conjugués (PREMARIN[®]), traditionnellement utilisés aux Etats-Unis contrairement à la France. Ce complexe, sous forme de comprimés à administration quotidienne, est appelé TSEC (*Tissue Selective Estrogen Complex*).

Il a été démontré que le TSEC permettrait d'agir sur l'os et sur les symptômes de la ménopause [78] :

- augmentation de la DMO vertébrale et fémorale,
- amélioration des troubles climatériques, en particulier diminution des bouffées de chaleur (jusqu'à 80% par rapport au placebo),
- absence d'effet sur l'endomètre par rapport au placebo,
- pas d'augmentation des cancers du sein.

L'avantage majeur d'APRELA réside dans le fait qu'il pourrait agir sur la DMO tout en diminuant les troubles climatiques sans avoir d'effet délétère sur le sein et l'utérus (contrairement au THM). Ainsi, les femmes présentant des troubles climatiques pourraient être traitées par APRELA[®] au cours des premières années de leur ménopause. Puis, dès que les troubles climatiques auront disparu ou au bout de 5 ans de traitement (durée maximale d'utilisation des œstrogènes) VIVIAN[®] pourra remplacer APRELA[®].

APRELA[®] est le premier TSEC et devrait être soumis pour autorisation à la FDA mi-2008 dans le traitement des troubles climatiques, de l'atrophie vaginale et la prévention de l'ostéoporose [78].

C. Arzoxifène

L'arzoxifène, anciennement dénommé le LY-353381, est un nouveau SERM développé par les laboratoires Lilly, dont la structure est apparentée à celle du raloxifène [79] :

- la liaison éther augmente l'affinité pour les récepteurs aux œstrogènes,
- le groupe méthoxy améliore les propriétés pharmacocinétiques (en particulier la biodisponibilité).

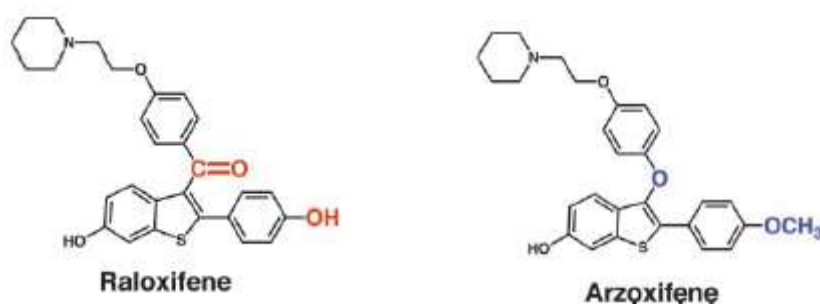


Figure 20 : Analogie structurale raloxifène - arzoxifène [80]

L'arzoxifène possède un profil pharmacologique identique au raloxifène. *In vivo*, il a démontré les effets suivants [19, 81] :

- ralentissement du remodelage osseux (30-100 fois plus puissant que le raloxifène),
- réduction du cholestérol sérique,
- absence d'effet sur l'endomètre,
- effet protecteur vis à vis du cancer du sein.

Un essai de phase III est en cours pour étudier les effets de l'arzoxifène (*versus* placebo) sur les fractures vertébrales et sur l'incidence du cancer du sein chez des femmes ménopausées et ostéoporotiques. Un autre essai est en cours pour comparer l'efficacité et la sécurité de l'arzoxifène par rapport au raloxifène.

Il est développé dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et la prévention du cancer du sein [19].

D. Lasofoxifène (FABLYN®)

Le lasofoxifène (FABLYN®), anciennement CP-313995, CP-336156 ou OPORIA®, est un nouveau SERM développé par les laboratoires Ligand Pharmaceuticals et Pfizer dans le traitement de l'ostéoporose. Les modifications structurales apportées par rapport au raloxifène permettent une meilleure biodisponibilité orale, pouvant atteindre 60% (contre environ 2% pour le raloxifène) [82].

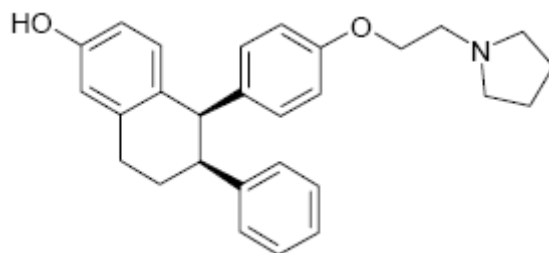


Figure 21 : Structure du lasofoxifène [42]

Au cours d'études cliniques et précliniques, le lasofoxifène a démontré les effets suivants [83] :

- os : augmentation de la DMO vertébrale et de la hanche, augmentation des marqueurs du remodelage osseux (effets identiques voire supérieurs au raloxifène),
- sein : effet préventif du cancer du sein (supérieur au raloxifène),
- diminution du LDL-cholestérol et du cholestérol total,
- diminution des taux d'apolipoprotéine B100, lipoprotéine A et augmentation de l'apolipoprotéine A1 (effets significatifs par rapport au raloxifène),
- diminution des facteurs de coagulation et substances apparentées tels que fibrinogène, inhibiteur de l'activation du plasminogène (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*, PAI-1) et l'antithrombine III (effets significatifs par rapport au placebo),
- amélioration de l'atrophie vaginale (effet significatif par rapport au placebo).

La dose déterminée comme étant la meilleure est de 0,25mg par jour [83]. Les premiers essais ont montré que le lasofoxifène était bien toléré, avec des effets indésirables similaires au raloxifène, en particulier bouffées de chaleur et crampes. Les données à court terme ont montré que le lasofoxifène pourrait avoir un effet inducteur de prolapsus d'organes pelviens mais n'ont pas mis en évidence de prolifération au niveau de l'endomètre. Aucun problème thromboembolique n'a été démontré à ce jour. Ces premiers résultats nécessitent d'être confirmés à plus long terme [83]. Les résultats d'une étude de phase III, en particulier sur la réduction de fractures vertébrales et du cancer du sein, le risque cardio-vasculaire, l'évolution de la DMO et la sécurité gynécologique à 3 ans devrait être prochainement publiés [84].

Pfizer a soumis des dossiers d'enregistrement auprès des autorités américaines en 2004 dans la prévention de l'ostéoporose et le traitement de l'atrophie vaginale, dossiers qui ont été refusés [85]. En 2008, Pfizer a déposé un dossier dans le traitement de l'ostéoporose aux autorités américaines [86].

V. NOUVEAUX ANALOGUES DE LA VITAMINE D

A. Axes de développement

La vitamine D est traditionnellement utilisée en supplémentation dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. Elle est utilisée comme thérapeutique dans certains pays comme le Japon.

La vitamine D exerce son action en se liant au récepteur VDR (*Vitamin D Receptor*) exprimé par les cellules cibles. L'effet de cette liaison est variable selon les coactivateurs qui vont être recrutés au moment de la liaison vitamine D/VDR à l'ADN (Acide Desoxyribo Nucléique). Globalement, la vitamine D augmente la minéralisation osseuse et diminue le remodelage osseux [87]:

- intestin : induction de l'expression de gènes de transporteurs de calcium (augmentation de l'absorption intestinale de calcium),
- ostéoblastes : induction de l'expression de gènes de protéines de la matrice osseuse et du RANKL (augmentation de la différenciation et de l'activité des ostéoclastes),
- glandes parathyroïdes : suppression de la transcription du gène de la PTH,

- autres : effet antiprolifératif sur plusieurs types de cellules : kératinocytes, cellules de cancer du sein et de la prostate.

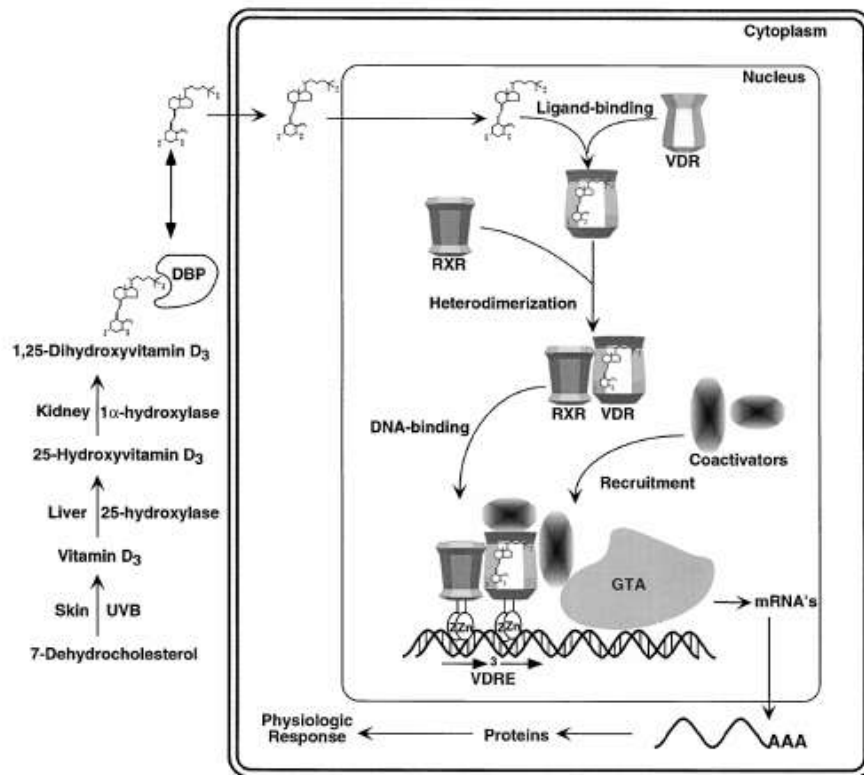


Figure 22 : Activation et action de la vitamine D au niveau du noyau cellulaire [88]

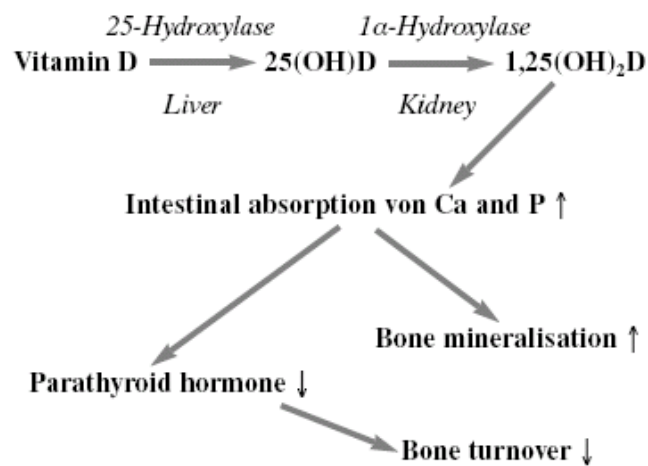


Figure 23 : Activation et actions physiologique de la vitamine D [89]

Des analogues de la vitamine D, administrables par voie orale, sont en cours de développement. Les essais *in vivo* ont montré que ces molécules possédaient, en plus des propriétés antirésorptives, des propriétés anaboliques sur l'os cortical et trabéculaire lorsqu'ils étaient administrés à forte dose. Le principal inconvénient de ces analogues est l'hypercalcémie/l'hypercalciurie liées à une absorption intestinale excessive de calcium qu'ils engendrent à forte dose [89].

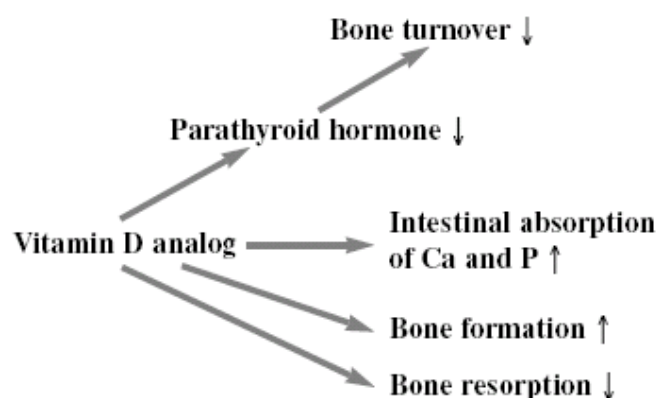


Figure 24 : Actions des analogues de la vitamine D [89]

B. ED-71

L'ED-71 (eldecalcitiol) est un analogue de la vitamine D, actuellement en essais de phase III par les laboratoires Chugai et Taisho Pharmaceutical au Japon.

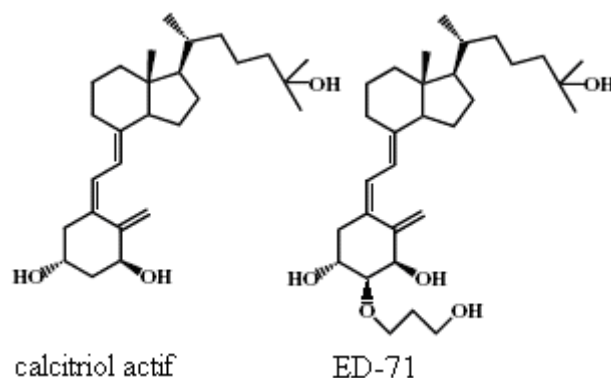


Figure 25: Analogie structurale du calcitriol actif - ED-71 [90]

Des essais pré-cliniques ont démontré qu'il avait un effet supérieur à la vitamine D sur l'augmentation de la DMO vertébrale tout en ayant un effet identique sur l'absorption de calcium et la diminution du taux de PTH circulant. Ces données prouvent que l'ED-71 peut exercer une action prédominante sur l'os, par rapport à son action sur le système digestif et ainsi limite le risque d'hypercalcémie [91]. L'affinité importante de l'ED-71 pour la protéine de liaison de la vitamine D (VDP, *Vitamin D binding Protein*) lui confère une demi-vie plus importante et donc une durée d'action supérieure à la vitamine D [92].

Dans un essai de phase II *versus* placebo chez des patientes ostéoporotiques, une administration quotidienne d'ED-71 pendant 12 mois a permis d'augmenter significativement la DMO vertébrale et de la hanche de manière dose-dépendante sans causer d'hypercalcémie [93].

L'ED-71 est actuellement en essai de phase III avec comme critère d'évaluation le risque de fracture vertébrale et l'évolution de la DMO vertébrale et de la hanche *versus* vitamine D [94].

C. 2MD

Le 2MD, ou DP001, est un analogue de la vitamine D développé par Deltanoïd Pharmaceuticals dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

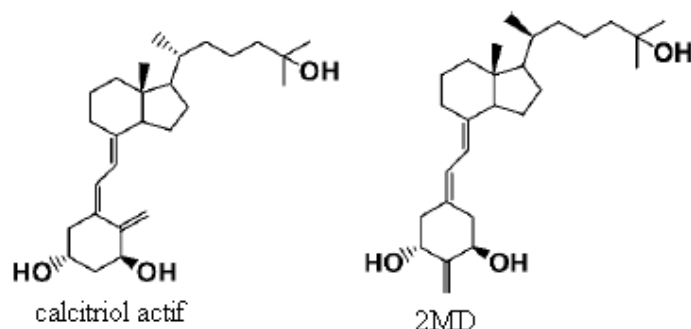


Figure 26 : Analogie structurale calcitriol actif - 2MD [95]

Le 2MD exerce préférentiellement une activité sur l'os, plutôt qu'au niveau du système digestif, limitant ainsi le risque d'hypercalcémie [96].

Les études précliniques menées ont démontré que le 2MD augmentait de manière dose-dépendante la DMO aussi bien au niveau cortical que trabéculaire et n'exerçait quasiment aucun effet sur la résorption osseuse. Le 2MD s'est avéré avoir une caractéristique unique en augmentant la formation osseuse au niveau du périoste [97]. Ceci pourrait renforcer les os et ainsi limiter les fractures.

Le 2MD est actuellement en essai de phase II avec comme critères d'évaluation l'évolution de la DMO et la sécurité d'utilisation [98].

VI. NOUVEAUX ANALOGUES DE LA PARATHORMONE

A. Axes de développement

Les analogues de la PTH constituent une voie intéressante dans le traitement de l'ostéoporose grâce à leur efficacité anabolique. Les principaux inconvénients de la PTH et du tériparatide résident dans leur mécanisme d'action pouvant mener à une hypercalcémie et à une augmentation du risque de multiplication de cellules malignes (inhibition de l'apoptose cellulaire, théoriquement uniquement sur les ostéoblastes). Ainsi, un risque d'ostéosarcome a été rapporté avec le teriparatide chez les rats. Leur administration quotidienne par voie SC et leur prix élevé constituent également des inconvénients. La recherche de nouveaux analogues de la PTH s'axe donc sur des thérapeutiques plus efficaces et plus sûres.

B. Ostabolin-CTM

L'ostabolin-CTM, anciennement ZT-031, est développé par les laboratoires Zelos Therapeutics dans le traitement de l'ostéoporose. C'est un analogue cyclique de la PTH (1-31). Une forme injectable en SC est actuellement en essais de phase III évaluant la survenue de nouvelles fractures vertébrales *versus* alendronate. Cet essai comporte une originalité : les doses quotidiennes d'ostabolin-CTM administrées sont dépendantes du poids des patientes. Cette particularité avait été révélée au cours de l'étude de phase II [99].

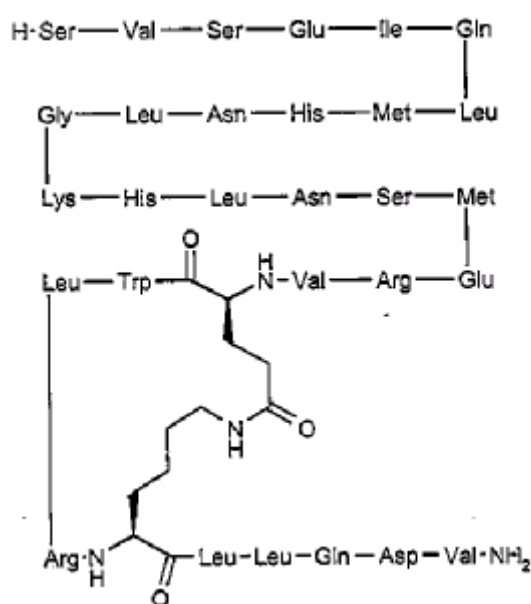


Figure 27: Structure de l'ostabolin-CTM [100]

Les études pré-clinique n'ont pas mis en évidence de prolifération cellulaire liée à l'utilisation de l'ostabolin-CTM. Une étude de phase II, portant sur une administration quotidienne d'ostabolin-C à différentes doses pendant 1 an *versus* placebo, a mis en évidence les résultats suivants [101] :

- augmentation significative de la DMO, observée jusqu'à chez 97% des patientes et avec une augmentation maximale de 11% pour le dosage d'ostabolin-CTM le plus élevé,
- augmentation significative de la DMO de la hanche pour le dosage d'ostabolin-CTM le plus élevé,

- augmentation rapide des marqueurs de la formation osseuse,
- diminution des marqueurs de la résorption osseuse, cet effet est légèrement retardé et moindre par rapport aux marqueurs de la formation osseuse, ce qui témoigne d'une « fenêtre anabolique ».

L'ostabolin-CTM était bien toléré, avec des effets indésirables similaires aux autres analogues de la PTH. Une hypercalcémie modérée a été rapportée avec le dosage d'ostabolin-CTM le plus élevé, cependant, aucune hypercalcémie symptomatique ou hypercalciurie n'ont été mises en évidence [101].

Les résultats d'un essai de phase I sur une forme inhalée d'ostabolin-CTM ont été publiés. Cet essai consistait en l'administration de doses répétées et croissantes de poudre d'ostabolin-CTM (administration par inhalateur Nektar T326) sur 28 jours, *versus* placebo, et avait pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité chez des femmes ménopausées non ostéoporotiques. Cette étude a montré une augmentation des marqueurs de la formation osseuse (comparablement à la forme injectable) et un profil de sécurité identique aux autres analogues de la PTH, sans effet indésirable grave. Il n'y a pas eu d'effet indésirable pulmonaire, cardiaque ou d'effet sur la fonction pulmonaire [102].

Cette nouvelle forme d'administration pourrait constituer une alternative thérapeutique intéressante en termes d'amélioration de l'observance.

VII. NOUVELLES VOIES

A. Système RANK/RANKL/OPG

1. Généralités

a. Présentation du système

Le système RANK/RANKL/OPG est une triade récemment découverte qui offre de nouvelles perspectives thérapeutiques dans différents domaines.

Le récepteur RANK (*Receptor Activator of Nuclear factor- κ B*) est un récepteur transmembranaire de 616 acides aminés situé à la surface des cellules de la lignée monocyte-macrophage (cellules dendritiques, ostéoclastes et leurs précurseurs) et permet de générer des signaux intracellulaires régulant la différenciation, l'activité et la survie cellulaire.

Son ligand, le RANKL (*Receptor Activator of Nuclear factor- κ B Ligand*), est une cytokine de 316 acides aminés sécrétée par les lymphocytes T, les ostéoblastes et leurs précurseurs (cellules stromales).

L'OPG (ostéoprotégérine) est un récepteur soluble de 380 acides aminés synthétisé par les ostéoblastes, les cellules stromales et cardiovasculaires. L'OPG est l'inhibiteur endogène naturel du RANKL et empêche ainsi celui-ci de se lier au récepteur RANK [103].

Le système RANK/RANKL/OPG exerce principalement son activité au niveau des os et du système immunitaire.

b. Actions

i. Au niveau des os

Au niveau des os, la liaison du RANKL sur le récepteur RANK permet [104] :

- la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes matures,
- l'activation des ostéoclastes matures pour initier la résorption osseuse,
- la survie des ostéoclastes (en supprimant l'apoptose).

Le RANKL augmente donc la résorption osseuse et réduit le volume et la densité de l'os trabéculaire et cortical [105].

En se liant au RANKL, l'OPG permet :

- l'inhibition de la formation et de l'activation des ostéoclastes,
- l'induction de l'apoptose des ostéoclastes matures.

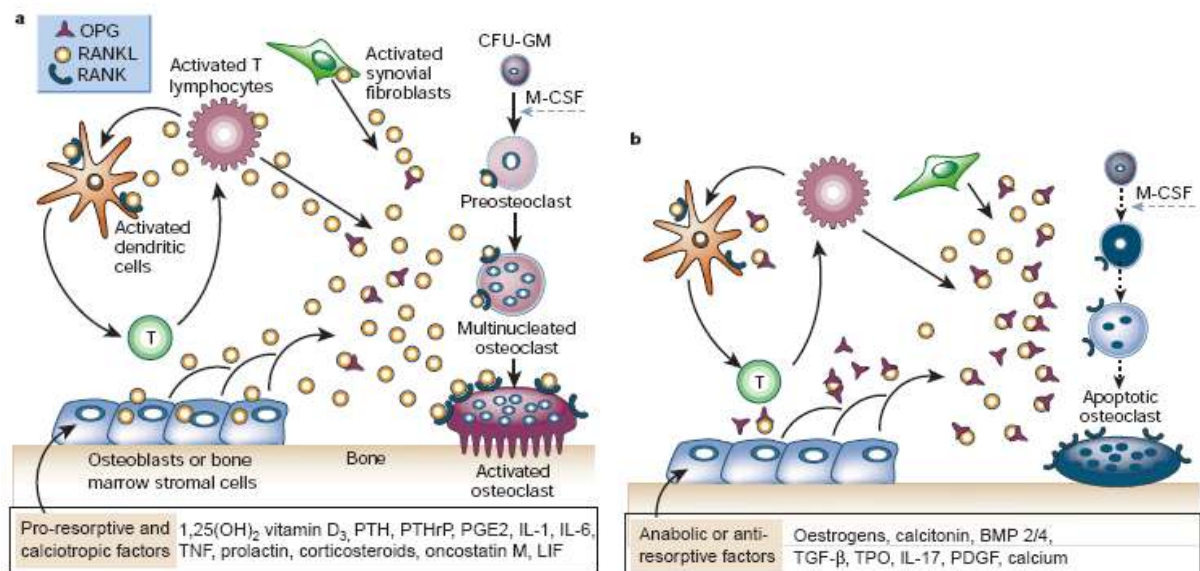


Figure 28: Régulation de la résorption osseuse par le système RANK/RANKL/OPG [105]

L'inhibition du RANKL par l'OPG entraîne une suppression rapide, prolongée et réversible de la résorption osseuse et du nombre d'ostéoclastes, avec des effets minimes sur les ostéoblastes.

Le système RANK/RANKL/OPG est très finement régulé par différents facteurs. Un des régulateurs de ce système sont les œstrogènes. Ils agissent *via* des récepteurs spécifiques situés sur les ostéoblastes et ostéoclastes, inhibent la production de RANKL et stimulent la production d'OPG par les ostéoblastes [63].

Cette régulation met en évidence le rôle essentiel que va jouer le déficit en œstrogènes lié à la ménopause sur le système RANK/RANKL/OPG et le remodelage osseux. L'expression de RANKL par les cellules stromales médullaires, ainsi que par les lymphocytes, est donc augmentée chez les femmes ménopausées par rapport aux femmes non ménopausées ou aux femmes ménopausées recevant un THM [106].

ii. Au niveau du système immunitaire

Le RANKL est également exprimé au niveau du système immunitaire par les lymphocytes T activés et est essentiel aux cellules dendritiques (survie, activité immunostimulatrice) et aux lymphocytes (différenciation) [104]. La ménopause favorise la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF entre autres) par les cellules immunitaires, qui augmentent la production de RANKL par les ostéoblastes et lymphocytes T activés et donc favorise le remodelage osseux [107].

Cette intervention sur le système immunitaire est également impliquée dans plusieurs pathologies. Les lésions résultant du myélome déséquilibrent le système RANK/RANKL/OPG en augmentant la production de RANKL et/ou augmentant la dégradation lysosomale de l'OPG. Ces effets pourraient être dus à l'action directe des cellules du myélome ou bien à la surexpression de certaines cytokines qui induiraient une augmentation de la production de RANKL par les lymphocytes T [108]. Une élévation de la

production de RANKL par les ostéoblastes et les lymphocytes T est impliquée dans la perte osseuse liée à l'arthrose et dans d'autres maladies inflammatoires [104]. La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique qui mène à une destruction des surfaces articulaires : les cellules T envahissent le liquide synovial des articulations et induit une surexpression de RANKL ce qui accélère la résorption osseuse [108].

2. Denosumab

a. Généralités

Le denosumab (anciennement AMG-162) est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le RANKL développé par le laboratoire Amgen dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il est également en développement dans le traitement des métastases osseuses liées à un cancer du sein ou de la prostate, le myélome multiple et la polyarthrite rhumatoïde. La structure entièrement humanisée du denosumab lui confère un faible potentiel antigénique. Sa structure unique permettrait à d'éventuels anticorps anti-denosumab qui pourraient se former de ne pas réagir avec les composés endogènes [63]. Les effets collatéraux potentiels (en particulier infections, tumeurs et troubles hématologiques) sont particulièrement surveillés au cours des essais cliniques actuellement menés [108].

Le denosumab est administré par voie SC, à la dose de 60mg une fois tous les 6 mois. Le denosumab agit en liant le RANKL qui ne peut plus se fixer sur le récepteur RANK. Le nombre et l'activité des ostéoclastes sont réduits et le remodelage osseux ainsi ralenti.

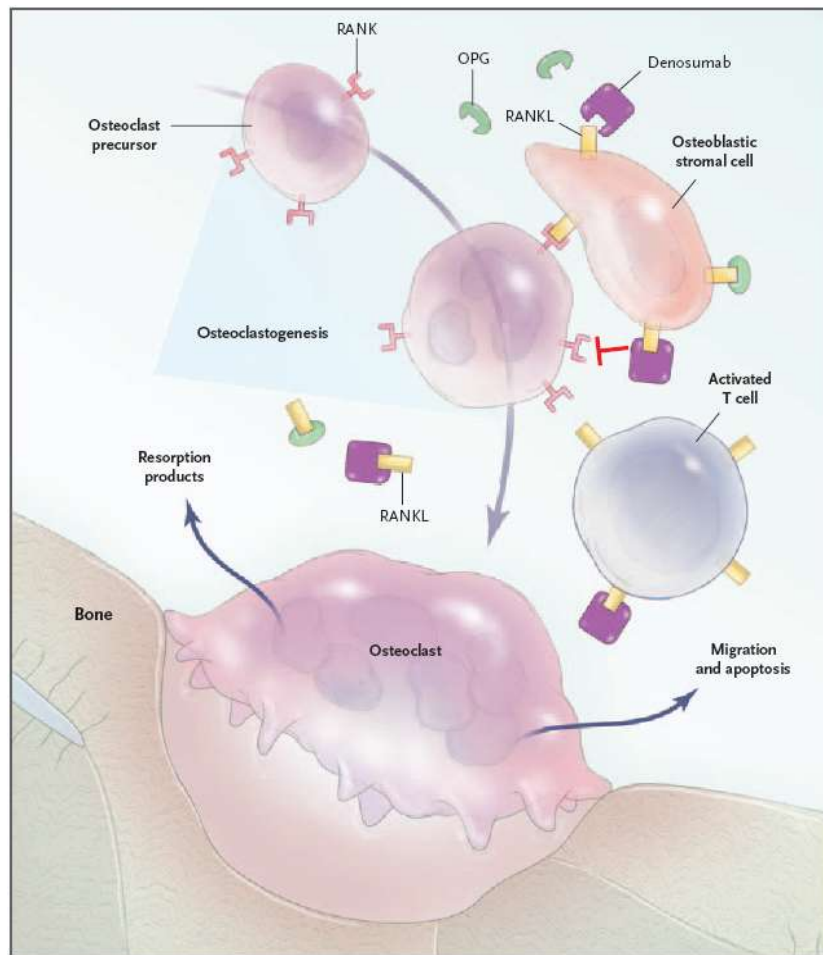
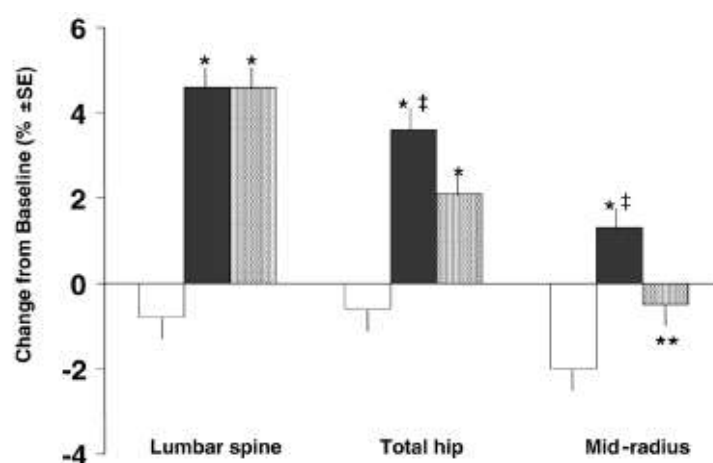


Figure 29: Actions du denosumab [109]

b. Essais cliniques

Une étude de phase II (20010223) a été conduite sur des femmes ménopausées avec DMO faible. Différentes doses de denosumab ont été testées avec des intervalles d'administration de 3 à 6 mois (6-14-30 mg tous les 3 mois ou 14-60-100-210 mg tous les 6 mois) *versus* placebo ou alendronate (70mg par semaine, contrôle ouvert). Les résultats à 12 mois ont montré une chute rapide, marquée et dose dépendante des marqueurs de la résorption et les variations de la DMO par rapport à la DMO initiale décrites dans le graphique ci-dessous. Les augmentations relatives de DMO pour le bras denosumab concernaient aussi

bien les sites à prédominance corticale que trabéculaire, ce qui est une originalité par rapport aux traitements actuellement disponibles [106].



* $P < 0.001$ versus placebo; ** $P < 0.05$ versus placebo; †nominal $P < 0.01$ versus alendronate. SE, standard error.

Figure 30 : Denosumab/alendronate/placebo : pourcentage moyen de variation de la DMO par rapport à la DMO initiale à 12 mois [110]
(placebo : blanc ; denosumab : noir ; alendronate : gris)

Cette étude a permis de déterminer la dose optimale qui sera utilisée pour les essais suivants, à savoir 60mg tous les 6 mois.

L'étude *versus* placebo a été prévue pour 24 mois puis étendue à 48 mois et a montré une réduction significative de la résorption osseuse associée à une augmentation significative de la DMO par rapport à la DMO initiale du bras denosumab [107]. Dans une analyse complémentaire, l'arrêt de denosumab entre les mois 24 et 36, a été associée à une augmentation du remodelage osseux et une diminution de la DMO témoignant de la réversibilité de l'effet du denosumab [63].

L'étude de transition de phase III, STAND (*Study of Transitioning from AleNdronate to Denosumab*), a permis de comparer les effets d'un traitement par alendronate (70 mg par semaine, voie orale) à un traitement par denosumab (60mg tous les 6 mois, voie SC) sur 1 an

chez des patientes préalablement traitées par alendronate pour 6 mois au moins. Les résultats ont montré que le groupe substitué à denosumab avait acquis une DMO significativement plus importante sur tous les sites étudiés (vertèbre, poignet, hanche) par rapport aux patientes maintenues sous alendronate. La DMO au niveau de la hanche a été 80% supérieure avec denosumab par rapport au groupe alendronate [111].

L'étude comparative de phase III, DECIDE (*Determining Efficacy, Comparison of Initiating Denosumab versus alEndronate*) concernait des femmes ostéoporotiques recevant des injections semestrielles de denosumab + comprimés hebdomadaires de placebo ou injections semestrielles de placebo + comprimés hebdomadaires d'alendronate pendant 1 an. Cette étude a mis en évidence des effets supérieurs dans le groupe denosumab par rapport au groupe alendronate sur la réduction des marqueurs du remodelage osseux et sur l'augmentation de la DMO au niveau de la hanche, des vertèbres et du poignet. Cette étude a également permis d'étudier la satisfaction/préférence des patientes envers les traitements. Les résultats ont montré que 75% des patientes préféraient une administration par voie SC à une administration par voie orale. De plus, une majorité des patientes a préféré le rythme d'administration semestriel au rythme hebdomadaire [112, 113].

L'étude pivot de phase III, FREEDOM (*Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Month*), a évalué l'effet du denosumab (60mg tous les 6 mois, voie SC) sur 3 ans *versus* placebo chez des femmes ostéoporotiques. Le bras denosumab a montré une réduction significative du délai d'apparition de nouvelles fractures vertébrales (68% *versus* placebo) et non vertébrales (20%) ainsi que des fractures de hanche (40%) [114].

c. Sécurité

Sur l'ensemble des essais cliniques avec le denosumab, l'incidence et le type d'effets indésirables, incluant infections et néoplasies était similaire dans les groupes denosumab, placebo et alendronate [106, 112, 113, 115]. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le denosumab étaient d'intensité moyenne à modérée [113].

Aucune étude n'a mis en évidence de modification significative dans la numération des lymphocytes T et B, ni des paramètres immunologiques [107].

Au cours d'une étude de phase II, 2 patientes d'un bras denosumab et 3 patientes du bras placebo ont développé transitoirement des anticorps dirigés contre le denosumab. Ceux-ci n'étaient pas neutralisants et n'ont eu aucun effet sur la réponse thérapeutique [106].

B. Voie de signalisation Wnt/ β -Catenine

1. Généralités

A l'état normal, le ligand Wnt se lie au récepteur frizzled et à ses co-récepteurs LRP5/6, transmettant un signal, via la β -caténine, jusqu'au noyau des ostéoblastes où il active des gènes responsables des effets suivants [116]:

- différenciation des précurseurs ostéoblastiques,
- activation des ostéoblastes matures,
- activation de la sécrétion d'OPG par les ostéoblastes.

Il existe des inhibiteurs endogènes de cette voie signalisation Wnt/ β -Caténine, diminuant l'activité des ostéoblastes et la différenciation de leurs précurseurs [117] :

- les protéines Dkk1 (Dickkopf1) dirigés contre les co-récepteurs LRP5/6,
- la sclerostine dirigée contre les co-récepteurs LRP5/6,
- le Sfrp1 (*Secreted Frizzled Related Protein 1*) dirigé contre le Wnt.

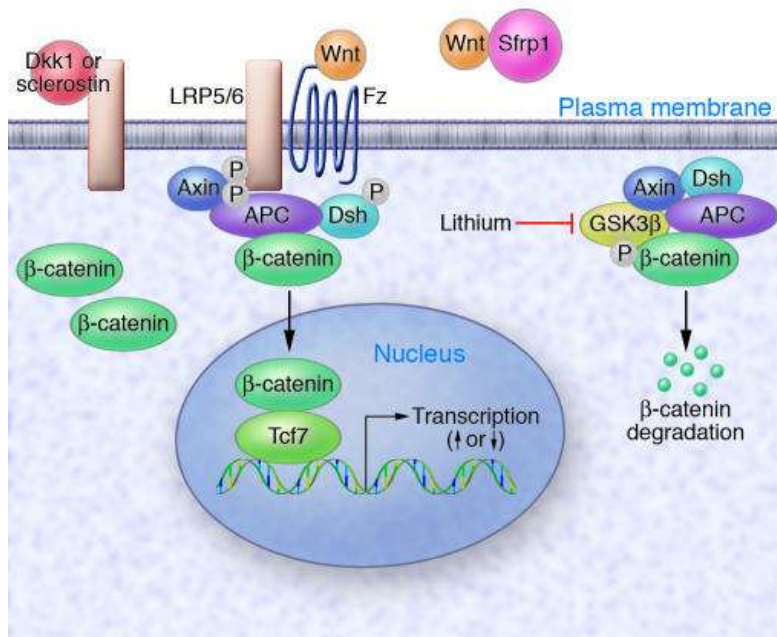


Figure 31 : Voie de signalisation Wnt/β-Caténine [118]

2. Sclerostin Mab

L'AMG 785 (ou Sclerostin mAb) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sclérostine, développé par les laboratoires Amgen et UCB dans le traitement de pathologies associées à une perte de masse osseuse, notamment l'ostéoporose.

Les ostéocytes ont la propriété d'intervenir en tant que mécanorécepteurs permettant l'adaptation du remodelage aux contraintes musculaires. Les ostéocytes transfèrent ces informations aux cellules environnantes grâce à la sclérostine qu'ils libèrent [119].

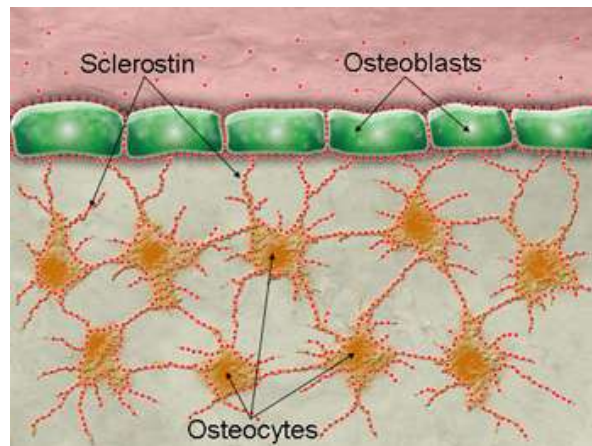


Figure 32 : Localisation tissulaire de la sclérostine [120]

La sclérostine agit sur les ostéoblastes en inhibant la voie de signalisation Wnt/ β -Caténine et ainsi diminue la différenciation des précurseurs ostéoblastiques et l'activité des ostéoblastes matures [121, 122]. La sclérostine joue donc un rôle d'inhibiteur de la formation osseuse. L'AMG 785 a les propriétés inverses : il favorise la formation osseuse.

Des études précliniques ont démontré l'efficacité de l'AMG 785 dans la restauration rapide de la masse osseuse trabéculaire et corticale ainsi que de la qualité osseuse. Les premiers résultats de phase Ib ont mis en évidence l'effet anabolique osseux de l'AMG 785 : des injections uniques de différentes doses administrées par voie SC chez des femmes ménopausées ont engendré une augmentation de la DMO, avec augmentation significative (*versus* placebo) des marqueurs de la formation osseuse (de 60-100% en 21 jours par rapport au taux initial) et une diminution dose dépendante des marqueurs de la résorption. L'AMG 785 est apparu comme étant bien toléré au cours de cet essai [123].

C. Inhibiteurs de la cathepsine K

1. Généralités

Le système RANK/RANKL/OPG influence également l'expression et l'activité de protéases responsables de la dégradation de la matrice osseuse. Parmi ces protéases, la cathepsine K joue un rôle fondamental. La cathepsine K est sécrétée par les ostéoclastes au niveau des lacunes de résorption et est responsable de la dégradation des fibres de collagène et de certaines protéines non collagéniques constituant la matrice organique [124].

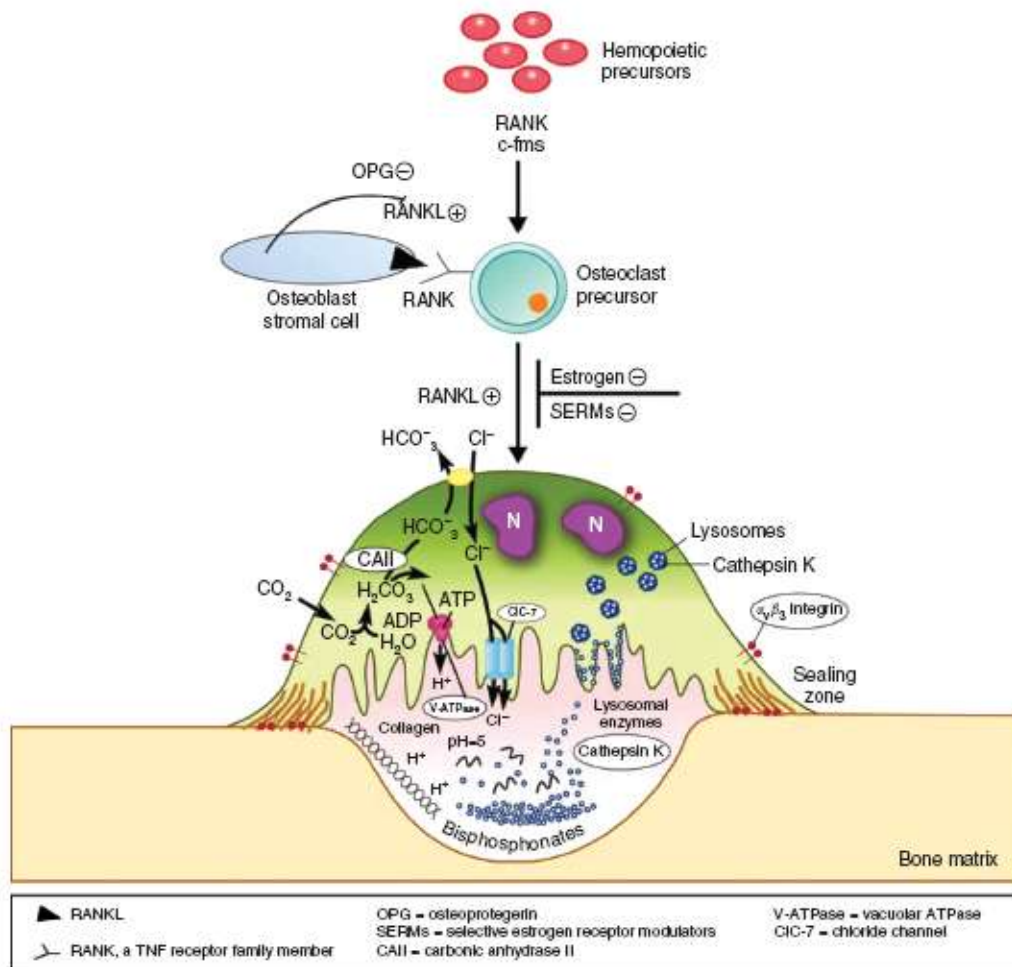


Figure 33 : Cibles thérapeutiques potentielles de la régulation du remodelage osseux, incluant la cathepsine K [125]

Ainsi, des inhibiteurs de la cathepsine K sont en cours de développement et constituent une nouvelle voie visant à inhiber la résorption osseuse. Ce développement s'est cependant heurté au manque de spécificité tissulaire de ces inhibiteurs. En effet, la cathepsine K est également retrouvée dans de nombreux organes. Pour éviter toute interférence des inhibiteurs avec ces autres fonctions physiologiques, ceux-ci doivent être conjugués à des polymères hydrosolubles de faible poids moléculaire leur permettant une internalisation dans les ostéoclastes *via* le système endocytaire. Plusieurs inhibiteurs non peptidiques ont également été développés et ont montré sur des modèles animaux et cellulaires une spécificité anti-cathepsine K et une capacité à inhiber la résorption osseuse induite par une carence œstrogénique [126].

2. **Odanacatib**

L'odanacatib (anciennement MK-0822) est un inhibiteur de la cathepsine K développé par le laboratoire Merck dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, l'arthrose et les métastases osseuses consécutives à un cancer du sein. L'odanacatib est administré par voie orale à un rythme hebdomadaire. Une étude de phase IIb *versus* placebo a été menée pendant 12 mois chez des femmes ménopausées ostéoporotiques auxquelles différentes doses d'odanacatib ont été administrées. Les résultats ont montré une augmentation de la DMO vertébrale de 3,4%, DMO du col du fémur de 2,5% et une diminution de 58% des marqueurs urinaires du remodelage osseux pour la dose la plus élevée testée (50mg). Cette étude a été étendue à 24 mois. Une analyse intermédiaire à 18 mois a montré des résultats favorables pour l'odanacatib [127]. Cette molécule s'est avérée être en général sûre et bien tolérée et n'a pas montré de d'effet indésirable dose dépendant [125].

CONCLUSION

L'arsenal thérapeutique mis à la disposition des médecins dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique est de plus en plus large et en constante évolution. Les molécules en cours d'essais cliniques mettent en évidence des résultats prometteurs en termes d'efficacité, sécurité d'utilisation, protocoles d'administration simplifiés et pourraient permettre aux médecins de choisir la molécule la plus adaptée à chaque patiente pour une prise en charge optimale.

Cependant, certains points restent encore à étudier. Nous ne disposons actuellement que de peu d'études comparatives guidant les médecins dans le choix d'une molécule par rapport à une autre. De plus, les designs des études sont très variés et ne permettent pas de comparaisons aisées. Nous manquons d'études sur les successions de traitements, en particulier pour les produits à rémanence biologique comme le protelos.

En attendant d'avoir des résultats sur ces points en suspens, de grands espoirs en matière d'amélioration de la prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose post-ménopausique reposent sur molécules en développement et en particulier celles avec un mécanisme d'action original, comme le denosumab.

BIBLIOGRAPHIE

1. CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE, *Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis*, American Journal of Medicine, 1993, 94 : 646-650p
2. BARTL R, *Ostéoporose*, Editions Maloine, 2003, 135p
3. Site web IOF (*International Osteoporosis Foundation*, 07/09/2008) :
<http://www.iofbonehealth.org/iof-articles/article-detail.html?articleID=27>
4. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, parue au Journal Officiel n°185 du 11 août 2004
5. BOUXSEIN M.L, *Bone Structure and Function*, 14th IOF Advanced Training Course in Osteoporosis, Lyon, February 2005, 1-8p
6. MARIEB E.N, *Anatomie et Physiologie Humaines*, DeBoeck Université, 4ème édition, 1999, 1194p
7. MUNDY R, *Bone Remodeling*, Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, American Society for Bone and Mineral Research, Fifth Edition, 2003, 46-58p
8. BARON R, *General Principles of Bone Biology*, Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, American Society for Bone and Mineral Research, Fifth Edition, 2003, 1-8p
9. HARRISON, *Principes de médecine interne*, Editions Médecine-Sciences Flammarion 15^{ème} édition, 2002, 2629p

10. GRIO, *Ostéoporoses*, doin editeurs, 2^{ème} édition, 2005, 234p
11. VALDIGUIE P, *Biochimie clinique*, collection biologie médicale, 2^{ème} édition, 2000, 340p
12. INSERM, *Ostéoporose : stratégie de prévention et de traitement*, Editions Expertise collective INSERM, 1996, 248p
13. Site web Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (07/09/2008) :
http://cofer.univ-lille2.fr/2eme_cycle/items/item_56.htm
14. CHAPURLAT R.D, *L'ostéoporose*, Editions John Libbey, 2003, 160p
15. WHO, *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*, WHO Technical Report Series, 1994, 843p
16. CUMMINGS S.R, *Bone mass measurements and risk of fracture in caucasian women : a review of findings from prospective studies*, American Journal of Medicine, 1995, 98 (suppl. 2A), 24S-28Sp
17. KANIS J.A, *Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk*, Lancet, 2002, 359, 1929-1936 p
18. LE MONITEUR DES PHARMACIES, *L'ostéoporose*, n°16, Cahier II du n°2695, 6 octobre 2007
19. DATAMONITOR, Pipeline Insight : Osteoporosis. *Intermittent dosing drives market growth. Reference code : DMHC2275, Publication date : 03/2007*
20. BENGNER U, *Changes in incidence and prevalence of vertebral fractures during 30 years*, Calcified Tissue International, 1988, 42, 293-296p

21. COOPER C, *Epidemiology of Osteoporosis*, Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, American Society for Bone and Mineral Research, Fifth Edition, 2003, 307-313p
22. Site web *International Osteoporosis Foundation* (IOF, 07/09/2008) :
<http://www.iofbonehealth.org/health-professionals/about-osteoporosis/epidemiology.html>
23. NEVITT MC, *Type of fall and risk of hip and wrist fractures : the study of osteoporotic fractures*, Journal of American Geriatrics Society 1993, 41, 1226-34p
24. Site web Groupement de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO, 07/09/2008) : http://www.grio.org/osteoporama/diaporama/DARGENT_1/speechi.html
25. CONSENSUS DEVELOPMENT STATEMENT, *Who Are Candidates for Prevention and Treatment for Osteoporosis?*, Osteoporosis International, 1997, 7, 1-6p
26. Site web *International Osteoporosis Foundation* (IOF, 07/09/2008) :
<http://www.iofbonehealth.org/health-professionals/about-osteoporosis/adherence/staying-power/staying-power-report.html>
27. FONTANA A, *L'ostéoporose : épidémiologie, clinique et approches thérapeutiques*, médecine/science 2001, 17, 1297-1305p
28. BARRETT-CONNOR E, *Osteoporosis and Fracture Risk in Women of Different Ethnic Group*, Journal of Bone and Mineral Research, 2002, 185-194p
29. Site web [mangerbouger.fr](http://www.mangerbouger.fr), le site de la nutrition santé et plaisir (07/09/2009) :
www.mangerbouger.fr
30. HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS), *Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose*, juillet 2006

31. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, parue au Journal Officiel n°185 du 11 août 2004
32. LAW MR, *A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture : recognition of a major effect*, British Medical Journal, 1997, 315 (7112), 841-846p
33. FICHE TECHNIQUE CESPARM, *le pharmacien et l'ostéoporose*, octobre 2007
34. Décision du 29 juin 2006 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations prise en charge par l'assurance maladie, parue au Journal Officiel du 30 juin 2006
35. Arrêté du 21 septembre 2006 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux paru au Journal Officiel n°236 du 11 octobre 2006
36. WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS, *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women*, Journal of American Medical Association, 2002, 321-333p
37. FOURNIER A, *Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort*, International Journal of Cancer, 2005, Apr 10, 114 (3), 448-54p
38. FOURNIER A, *Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study*, Breast Cancer Research and Treatment, 2008, 107, 103-111p
39. CURB JD, *Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus*, Archives of Internal Medicine, 2006, Apr 10, 166, 772-780p

40. CANONICO M, *Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among postmenopausal Women Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens : The ESTHER Study*, Circulation, 2007, 115, 840-845p
41. WATTS NB, *Bisphosphonates for Treatment of Osteoporosis*, Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, American Society for Bone and Mineral Research, Fifth Edition, 2003, 336-341p
42. BIOSEEKER GROUP, *Winning The Osteoporosis Therapy Race*, janvier 2003
43. VIDAL[®], 2008
44. LAROCHE M, *Traitement de l'ostéoporose, Tout ce que l'on ne sait pas...*, Rhumatos, février 2008, vol5, n°35, 86-91p
45. Site web HAS (Haute Autorité de Santé, 19/09/2008) :
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032622.pdf>
46. Site web afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 07/09/2008)
http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/pgr/fiche_pgr_aclasta.pdf
47. Site web afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 07/09/2008)
<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp071203.pdf>
48. DOROSZ, 27ème édition, 2007, Editions Maloine
49. Site web osteoforum (07/09/2008) :
<http://www.osteoforum.org.pl/gif/forsteo.gif>
50. POOLE K, *Parathyroid hormone—a bone anabolic and catabolic agent*, Current Opinion in Pharmacology, 2005, 5, 612-617p

51. R & D Focus database, Accession number 2003455, Drug Name : strontium ranelate, update code : 20080717 (07/09/2008)
52. Site web afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 07/09/2008)
<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/071104.htm>
53. Site web afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 07/09/2008)
<http://afssaps.sante.fr/pdf/5/rbp/ostemarg.pdf>
54. Site web NOF (*National Osteoporosis Foundation*, 07/09/2008) :
<http://www.nof.org/prevention/vitaminD.htm>
55. KANIS JA, *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*, Osteoporosis International, avril 2008, 19(4), 399-428p
56. RIZZOLI R, *Osteoporosis : non-homonal treatment*, Climateric, 2007, 10 (suppl2), 74-78p
57. HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS), *Comment prévenir les fractures dues à l'ostéoporose*, mai 2007
58. Site web Leem (LEs Entreprises du Médicament, 07/09/2008) :
www.leem.org
59. MILLER PD, *Osteoporosis : A Guide for Clinicians*, 1st edition, 2007, Lippincott Williams & Wilkins
60. KANIS JA, *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*, Osteoporosis International, avril 2008, 19(4), 399-428p
61. MILLER NH, *Compliance with regimens in chronic symptomatic diseases*. American Journal of Medicine, 1997, 102, 43-49p

62. Site web IOF (*International Osteoporosis Foundation*, 07/09/2008) :
http://stayingpower.osteofound.org/fileadmin/user_upload/pdfs/staying_power_dossier.pdf,
63. DELMAS P, *Clinical Potential of RANKL Inhibition for the Management of Postmenopausal Osteoporosis and Other Metabolic Bone Diseases*, Journal of Clinical Densitometry, 2008, vol.11,n°2, 325-338p
64. Site web IOF (*International Osteoporosis Foundation*, (07/09/2008)
http://stayingpower.osteofound.org/fileadmin/user_upload/pdfs/adherence_gap_report.pdf,
65. U.S. FDA, Center for Drug Evaluation and Research. *Guideline for preclinical and clinical evaluation of agents used in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis*, février 1997
66. CHMP, Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis, 31 mai 2007
67. Site web laboratoire Merrion (07/09/2008) :
<http://investor.merrionpharma.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=268372>
68. Site web laboratoire Merrion (07/09/2008) :
<http://www.merrionpharma.com/archive/MER-103.pdf>
69. Site web laboratoire Merrion (07/09/2008) :
<http://investor.merrionpharma.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=268372>
70. R & D Focus database, Accession Number : 2028231, Drug Name : drug delivery system, GIPET alendronic acid, Merrion, Update Code : 20080717 (28/08/2008)
71. R & D Insight database, Accession Number : 7280, Drug Name : Minodronic acid, Update Code : 20080721 (28/08/2008)

72. MATSUMOTO T, *Effect on daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis : a randomized placebo-controlled double-blind study*, Journal of Bone and Mineral Research, Sep 2007, 22 (suppl. 1), 17p
73. HAGINO H, *Comparison of the effect of a daily 1 mg minodronate with 5 mg alendronate in Japanese women with postmenopausal osteoporosis : a randomized double-blind study*, Journal of Bone and Mineral Research, Sep 2007, 22 (suppl. 1), 331p
74. STUMP A, *Bazedoxifene : A Third-Generation Selective Estrogen Receptor Modulator for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis*, The Annals of Pharmacotherapy, mai 2007, Volume 41
75. Site web laboratoire Wyeth (07/09/2008) :
http://www.wyeth.com/news?nav=display&navTo=/wyeth_html/home/news/pressreleases/2007/1190240253445.html
76. Site web laboratoire Wyeth (07/09/2008):
http://www.wyeth.com/news?nav=display&navTo=/wyeth_html/home/news/pressreleases/2006/1151332793019.html
77. Site web laboratoire Wyeth (07/09/2008) :
http://www.wyeth.com/news?nav=display&navTo=/wyeth_html/home/news/pressreleases/2008/1211544306664.html
78. Site web Thomson Reuters (07/09/2008) :
http://media.corporate-ir.net/media_files/irol/78/78193/2006AnalystsMeeting_final.pdf
79. SUH N, *Arzoxifene, A New Selective Estrogen Receptor Modulator for Chemoprevention of Experimental Breast Cancer*, Cancer Research, dec 2001 61, 8412-8415p

- 80.** SPORN M, *Arzoxifene : A Promising New Selective Estrogen Receptor Modulator for Clinical Chemoprevention of Breast Cancer*, *Clinical Cancer Research*, 2004, vol 10, 5313-5315p
- 81.** VOGELVANG TE, *Emerging Selective Estrogen Receptor Modulators, Special Focus on Effects on Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women*, *Drugs* 2006, 66(2), 191-221p
- 82.** JORDAN VC, *Beyond raloxifene for the prevention of osteoporosis and breast cancer*, *British Journal of Pharmacology*, 2007, 150, 3-4p
- 83.** GENNARI L, *Lasofoxifene*, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2005, 6(10), 1067-1078p
- 84.** Pharmaprojects database, Accession Number : 018136, Drug Name : Lasofoxifene, Latest change : 20080819 (07/09/2008)
- 85.** Site web laboratoirePfizer (07/09/2008):
http://media.pfizer.com/files/research/pipeline/2007_0731/pipeline_2007_0731.pdf
- 86.** Site web laboratoire Ligand (07/09/2008):
<http://investors.ligand.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=287365>
- 87.** HARRISON, *Principes de médecine interne*, Editions Médecine-Sciences Flammarion 16^{ème} édition, 2006, 2607p
- 88.** MALLOY PJ, *The Vitamin D Receptor and the Syndrome of Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D-Resistant Ricket*, *Endocrine Reviews*, 1999, 20(2) , 156-188p
- 89.** ERBEN RG, *Vitamin D analogs and bone*, *J Musculoskel Neuron Interact*, 2001, 2(1), 59-69p

90. HATAKEYAMA S, *Synthesis and evaluation of a 3-position diastereoisomer of 1 α ,25-dihydroxy-2 β -(3-hydroxypropoxy)vitamin D₃ (ED-71)*, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14, 8050-8056p
91. UCHIYAMA Y, *ED-71, a Vitamin D Analog, Is a More Potent Inhibitor of Bone Resorption Than Alfacalcidol in an Estrogen-deficient Rat Model of Osteoporosis*, Bone, avril 2002, Vol 30, No 4, 582-588p
92. ERBEN RG, *Vitamin D analogs and bone*, J Musculoskel Neuron Interact, 2001, 2(1), 59-69p
93. TSUJI N, *Therapeutic agents for disorders of bone and calcium metabolism : ED-71*, Clinical Calcium, janvier 2007, 17(1), 72-79p
94. Pharmaprojects database, Accession Number : 019748, Drug Name : Ed-71, Update Code : 20080804 (07/09/2008)
95. HUA ZHU K, *A New Vitamin D Analog, 2MD, Restores Trabecular and Cortical Bone Mass and Strength in Ovariectomized Rats with Established Osteopenia*, Journal of Bone and Mineral Research, 20, 1742-1755p
96. GRZYWACZ P, *2-Methylene analogs of 1 α -hydroxy-10-norvitamin D₃: synthesis, biological activities and docking to the ligand binding domain of the rat vitamin D receptor*, Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2004, 89-90, 13-17p
97. PLUM LA, *2MD, a new anabolic agent for osteoporosis treatment*, Osteoporosis International, 2006, 17, 704-715p
98. Site web laboratoire Deltanoïd Pharmaceuticals (07/09/2008) :
http://www.deltanoid.com/pdf/2007_03_12%20Deltanoid%20Announc%20UW.pdf

- 99.** Site web laboratoire Zelos Therapeutics (07/09/2008) :
<http://www.zelostherapeutics.com/news/072408.htm>
- 100.** SORBERA L, *Ostabolin-CTM*. *Drugs of the Future*, 2006, 31(8), 670-675
- 101.** Site web laboratoire Zelos Therapeutics (07/09/2008) :
<http://www.zelostherapeutics.com/pipeline/osteoporosis.htm>
- 102.** Site web laboratoire Zelos Therapeutics (07/09/2008) :
<http://www.zelostherapeutics.com/news/091907.htm>
- 103.** COLLIN-OSDOBY P, *Regulation of Vascular Calcification by Osteoclast Regulatory Factors RANKL and Osteoprotegerin*, *Circulation Research*, 2004, 95, 1046-1057p
- 104.** BLAIR JM, *RANK ligand*, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2007, 39, 1077-1081p
- 105.** BOYLE WJ, *Osteoclast differentiation and activation*, *nature*, 2003, 423, 337-342p
- 106.** BODY J, *Le blocage du système RANK-RANK ligand : une nouvelle stratégie thérapeutique dans les pathologies ostéopéniantes ?*, XXVIIe Journées françaises d'endocrinologie clinique, nutrition et métabolisme. Paris, 23-24 novembre 2007. Extrait de GUERITEE N et LECLERE J, *Mises au point cliniques d'endocrinologie, nutrition et métabolisme 2007*
- 107.** HAMDY NAT, *Denosumab : rankl inhibition in the management of bone loss*, *Drugs of Today*, 2008, 44(1), 7-21p
- 108.** VEGA D, *the Role of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B (RANK)/RANK Ligand/Osteoprotegerin : Clinical Implications*, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(12), 4514-4521p

- 109.** WHYTE MP, *The Long and the Short of Bone Therapy*, New England Journal of Medicine, 354;8, 23 Feb 2006
- 110.** CLUNG M, *Role of RANKL inhibition in osteoporosis*, Arthritis Research & Therapy 2007, 9(Suppl 1), S3
- 111.** Site web laboratoire Amgen (12/09/2008) :
http://www.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?year=2008&releaseID=1147869
- 112.** Site web laboratoire Amgen (19/09/2008) :
http://wwwext.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?year=2008&releaseID=1197250
- 113.** Site Web Journal of Bone and Mineral Research (22/09/2008) :
<http://www.jbmronline.org/doi/pdf/10.1359/jbmr.080910>
- 114.** Site web CNN, Fortune and Money (19/09/2008) :
http://money.cnn.com/news/newsfeeds/articles/djf500/200809161449DOWJONESDJONLINE000618_FORTUNE5.htm
- 115.** LEWIECKI EM, *RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis*, Expert Opinion Biol Ther, 2006, 6(10), 1041-1050p
- 116.** BARON R, *Wnt Signaling : A Key Regulator of Bone Mass*, Current Topics in Developmental Biology, 2006, 76
- 117.** SUTHERLAND MK, *Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells : a novel regulation of bone formation*, Bone, 35, 2004, 828-835p
- 118.** KHOSLA S, *Building bone to reverse osteoporosis and repair fracture*, The Journal of Clinical Investigation, fevrier 2008, 118(2), 421-428p

- 119.** Site web laboratoire Amgen (12/09/2008) :
http://wwwext.amgen.com/media/amgens_sclerostin_research.html
- 120.** Site web laboratoire Amgen (12/09/2008) :
http://wwwext.amgen.com/media/amgens_sclerostin_research.html
- 121.** BARON R, *Targeting the Wnt / β -catenin Pathway to Regulate Bone Formation in the Adult Skeleton*, Endocrinology, juin 2007, 148(6), 2635-2643p
- 122.** SUTHERLAND MK, *Sclerostin promotes the apoptosis of human osteoblastic cells : a novel regulation of bone formation*, Bone, 35, 2004, 828-835p
- 123.** R & D Focus database, Accession Number : 2018753, Drug Name : MaB, sclerostin, Update Code : 20080501 (12/09/2008)
- 124.** STOCH SA, *Cathepsin K Inhibitors : Novel Target for Osteoporosis Therapy*, Clinical Pharmacology & Therapeutics, jan 2008, 83(1), 172-176p
- 125.** STOCH SA, *Cathepsin K Inhibitors : Novel Target for Osteoporosis Therapy*, Clinical Pharmacology & Therapeutics, jan 2008, 83(1), 172-176p
- 126.** WANG D, *Cathepsin K inhibitor-polymer conjugates : potential drugs for the treatment of osteoporosis and rheumatoid arthritis*, International Journal of Pharmaceutics, 2004, 277, 73-79p
- 127.** INCE A, *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of a cathepsin-K inhibitor in the treatment of postmenopausal women with Low BMD : 18 month results*, Bone, mar 2008, 42(Suppl. 1), S74

UNIVERSITE DE NANTES

Année de la soutenance

FACULTE DE PHARMACIE

2008

Nom-Prénoms : CHINIER Hélène, Jacqueline, Claudine

Titre de la thèse : PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES DANS L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE

Résumé de la Thèse : L'ostéoporose post-ménopausique touche plus de 75 millions de personnes dans le monde dont 5 millions en France. Cette pathologie a d'importantes conséquences sur la vie des femmes de part les fractures qui en sont la principale complication, et occasionnent des coûts élevés de prise en charge. L'ostéoporose post-ménopausique fait l'objet d'une recherche active pour découvrir de nouveaux traitements. Cette thèse a pour objectif de donner une vision des alternatives thérapeutiques en cours de développement dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

Mots clés :

- TRAITEMENT
- PERSPECTIVES
- OSTEOPOROSE
- NOUVELLES MOLECULES
- ESSAI CLINIQUE
- POST-MENOPAUSIQUE