

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 193

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Rhumatologie

par

Marguerite CHEMEL MARY
Née le 9 mars 1983 à POISSY

Présentée et soutenue publiquement le *6 novembre 2013*

Effet densitométrique d'un traitement par Bisphosphonate avant ou après
Tériparatide dans le traitement de l'ostéoporose. Etude rétrospective sur 133 patients

Président : Monsieur le Professeur Charles Berrut

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Yves Maugars

Remerciements

Au Pr Maugars, directeur de thèse, pour son aide précieuse dans la réalisation de ce projet et son encouragement dans la voie de la rhumatologie.

Au Pr Berrut et Pr Gouin d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Aux médecins du service de Rhumatologie du CHU de Nantes que j'ai connus tout au long de mon internat: Dr Guillot, Dr Legoff, Dr Glémarec, Dr Berthelot, Dr Soltner, Dr Sequeval, Dr Gérard , Dr Pot Vaucel , Dr Tortellier et qui m'ont fait découvrir et aimer cette spécialité.

A Rachel Cousin, manipulatrice radio, qui m'a aidée à réaliser les densitométries complémentaires aux patients qui n'avaient pas été revus.

A mon mari, mes parents, grands parents et beaux parents qui m'ont entourée tout au long de mes études de médecine, qui se sont occupés de mes enfants pendant que je rédigeais ce travail.

A mes enfants, source de joie et d'affection, qui ont accepté que leur maman soit souvent partie à l'hôpital, tout au long de mon internat.

SOMMAIRE

I Introduction	p8
<u>1. L'ostéoporose</u> ;.....	p8
A. Définition.....	p8
B. Epidémiologie et impact médico-économique	p8
C. Physiopathologie.....	p9
<u>2. Méthodes d'évaluation</u>	p12
A. Ostéodensitométrie.....	p12
B. Marqueurs de remodelage osseux.....	p14
<u>3. Traitements anti ostéoporotiques</u>	p15
A. Mode d'action	p15
B. Efficacité clinique.....	p16
C. Utilisation pratique	p17
D. Autres traitements anti ostéoporotiques.....	p17
II. Problématique dans la prise en charge de l'ostéoporose :.....	p18
<u>1. Durée d'utilisation limitée</u>	p18
<u>2. Quelle stratégie thérapeutique ?</u>	p19
A. Effet rebond à l'arrêt.....	p20
B. Effet sur la minéralisation.....	p22
<u>3. Objectif de l'étude</u>	p22
III Etude rétrospective : patients ostéoporotiques ayant bénéficié d'un traitement par Tériparatide avant ou après Bisphosphonates	p23
<u>1. Matériel et méthode</u>	p23
A. Principe de l'étude.....	p23
B. Recueil des données.....	p23
C. Critère d'évaluation principal.....	p25

D. Tests statistiques.....	p25
<u>2. Résultats</u>	p26
A. Caractéristiques de la population.....	p26
B. Résultats densitométriques.....	p26
C. Incidence fracturaire.....	p30
IV Discussion	p31
<u>1. Limites de notre étude</u>	p31
A. Population étudiée.....	p31
B. Traitements utilisés.....	p32
C. Méthodologie de l'étude.....	p32
<u>2. Comparaison aux données de la littérature</u>	p33
A. Effet densitométrique connu de chacune de ces familles thérapeutiques.....	p33
B. Stratégie thérapeutique dans l'ostéoporose : traitement alterné antirésorptif/ ostéoformateur: quelle position pour le Téríparatide ?.....	p33
C. Autre stratégie thérapeutique dans l'ostéoporose : associations de traitements anti résorptifs /ostéoformateurs de façon simultanée.....	p34
<u>4. Perspectives: nouvelles thérapeutiques</u>	p36
A. Nouvel anti résorptif : le Denosumab.....	p36
B. Inhibiteur de Cathepsine K.....	p36
C. Calcilytiques.....	p37
D. Nouvel ostéoformateur : anti- sclérostine.....	p37
E. Nouvelle forme galénique pour la PTH.....	p37
V Conclusion	p38

Listes des figures

Figure 1 : Cellules impliquées dans le remodelage osseux.....	p9
Figure 2 : Carence oestrogénique : mécanismes d'action cellulaire.....	p10
Figure 3 : Ostéoporose cortico-induite : mécanismes d'action cellulaire.....	p11
Figure 4 : Exemple d'appareil de mesure DXA.....	p12
Figure 5 : Répartition du squelette entre os trabéculaire et cortical.....	p13
Figure 6 : Exemple de résultats de densité minérale osseuse au rachis lombaire explorée par DXA.....	p14
Figure 7 : Fracture diaphysaire fémorale dite « atypique ».....	p19
Figure 8 : Evolution de la DMO après 18 mois de traitement par Téréparatide, effet d'un traitement anti-résorptif en relai : suivi de 77% des patients de l'étude princeps.....	p20
Figure 9 : Evolution de la DMO après 3 ans de Risédronate.....	p21
Figure 10 : Evolution de la DMO et des marqueurs osseux après 5 ans d'Alendronate.....	p21
Figure 11 : Recueil des données densitométriques.....	p24
Figure 12 : Gains de DMO hanche totale et rachis lombaire lors des 3 séquences thérapeutiques.....	p29
Figure 13 : comparaison des gains de DMO entre Bisphosphonate en 1ere et en 2 ^{ème} séquence thérapeutique.....	p29

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients.....p27

Tableau 2 : Gain de DMO pendant les différentes séquences thérapeutiques (par rapport à la valeur initiale de chaque séquence).....p28

Abréviations:

ASBMR : Société américaine pour la recherche en os et minéraux

BP: Bisphosphonate

DRESS syndrome: Réaction médicamenteuse avec rash, hyperéosinophilie et manifestations systémiques.

DXA: Absorptimétrie à double rayons X

DMO: Densité minérale Osseuse

FESF : Fracture de l'Extrémité Supérieure du Fémur

IGF1: Facteur de croissance de l'insuline de type 1

IL : interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

LVA: Evaluation vertébrale latérale

MCSF: Facteur de croissance stimulant la lignée macrophagique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PTH: Parathormone

qCT: Tomodensitométrie quantitative

RR: Réduction de risque

SD(Standard Deviation): Ecart type

SE(Standard Error) : Borne de l'intervalle de confiance à 95%

SERM: Modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux oestrogènes

TGFβ: Facteur de croissance transformant bêta

THS: Traitement Hormonal de la Ménopause

TNF: Facteur de nécrose tumorale

I. Introduction

1. L'ostéoporose

A. Définition

L'ostéoporose est, selon la définition de l'OMS une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture. On appelle fracture ostéoporotique une fracture survenue spontanément ou pour un traumatisme de faible énergie (c'est-à-dire inférieure ou égale à l'énergie d'une chute de sa hauteur à l'arrêt ou à la marche). Les fractures caractéristiques de la maladie sont celles des vertèbres, de l'extrémité supérieure du fémur et de l'extrémité distale de l'avant-bras.

B Epidémiologie et impact médico-économique

L'ostéoporose post ménopausique est une pathologie fréquente (prévalence : 40% des femmes ménopausées).

Les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), plus simples à quantifier car entraînant systématiquement une hospitalisation, servent de baromètre international de l'ostéoporose. En France on estimait qu'en 1990 il y avait chaque année 50 000 nouveaux cas de FESF. L'incidence entre 20 et 60 ans est de 170 fractures pour 100 000 femmes et de 62 pour 100 000 hommes. Cette incidence augmente de façon exponentielle après 60 ans du fait de la perte osseuse et de l'augmentation du risque de chute avec l'âge (Baudoin et al., 1996). Ces fractures sont les plus graves, responsables d'une hospitalisation de 21 jours en moyenne. La mortalité dans l'année qui suit la fracture serait de 10 à 20% , probablement majorée par les comorbidités prévalentes à la fracture (Cummings and Melton, 2002), on note également une nette surmortalité masculine. Les patients survivants à leur fracture sont souvent victimes d'une perte d'autonomie (15 à 20% d'entrée en institution) (Cummings et al., 1985).

Les fractures vertébrales sont plus difficiles à quantifier car souvent asymptomatiques, leur incidence augmente après 50 ans et est plus élevée que celles des FESF jusqu'à 70 ans. Elles surviennent souvent pour des traumatismes mineurs. A partir d'une vaste enquête européenne comprenant des radiographies systématiques des participants avec lecture centralisée, il apparaît qu'environ 12% des femmes et une proportion équivalente d'hommes dans la tranche d'âge 50-79 ans présentaient au moins une fracture vertébrale radiologique. La prévalence augmentait avec l'âge dans les deux sexes mais l'augmentation était plus marquée chez les femmes (European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group et al., 2002). Ces fractures sont moins responsables d'un excès de mortalité , elles sont d'avantage sources de handicap : lombalgies aiguës et chroniques et peuvent avoir un retentissement social , et sur la qualité de vie (Hall et al., 1999).

Quant aux fractures du poignet (souvent de type Pouteau Colles) en extrapolant à partir des taux observés aux Etats Unis, on estime qu'il y a chaque année en France 35 000 nouveaux cas de fracture du poignet (celles-ci survenant pratiquement toujours à l'occasion d'une chute sur la main tendue). Seulement 20% nécessitent une hospitalisation. Chez la femme l'incidence augmente entre 40 et 65 ans puis se stabilise. L'incidence est bien plus faible et constante chez les hommes. Elles ne sont pas associées à une augmentation de mortalité (Bickerstaff and Kanis, 1994)(Cooper et al., 1993) mais à un handicap fonctionnel surtout chez les sujets âgés. Elles nécessitent une hospitalisation dans 76% des cas chez les

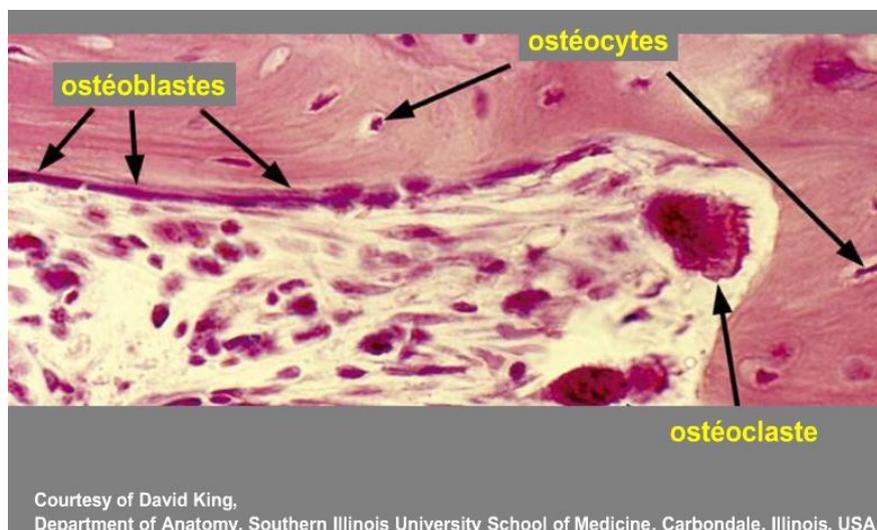
patientes de plus de 85 ans. Ces fractures peuvent également se compliquer de neuroalgodystrophie responsable de douleur et de raideur (Bickerstaff and Kanis, 1994).

D'un point de vue médico-économique, dans l'union européenne on estime que les patients atteints de fractures ostéoporotiques représenteraient 500 000 journées d'hospitalisation par an et ce chiffre ne devrait que s'accroître du fait du vieillissement de la population (Cummings and Melton, 2002).

C. Physiopathologie

La physiopathologie de cette affection correspond à un déséquilibre du remodelage osseux (processus au cours duquel l'« os ancien » est remplacé par l'« os nouveau »), en faveur de la résorption osseuse. Cette perte osseuse s'associe à une balance entre l'activité des ostéoclastes (cellules responsables de la résorption osseuse) et des ostéoblastes (cellules responsables de la formation osseuse) en faveur des ostéoclastes.

Figure1 : Cellules impliquées dans le remodelage osseux



À partir de 40 ans environ, il existe une perte osseuse minimale dans les deux sexes, prédominante dans le secteur trabéculaire d'environ 3 % tous les 10 ans. À la ménopause, la perte osseuse s'accroît en raison de la carence oestrogénique avec une chute initiale rapide de l'ordre de 2 % par an pendant une dizaine d'années. Chez 25 % des femmes, elle peut être encore plus importante, dépassant 2,5 % par an jusqu'à 5 % à 8 %. Elle est ensuite plus lente, égale dans les deux sexes, pour s'accroître à nouveau après 75 ans. En moyenne, la perte osseuse trabéculaire chez la femme entre 20 et 80 ans est de 40 % et de 25 % chez l'homme.

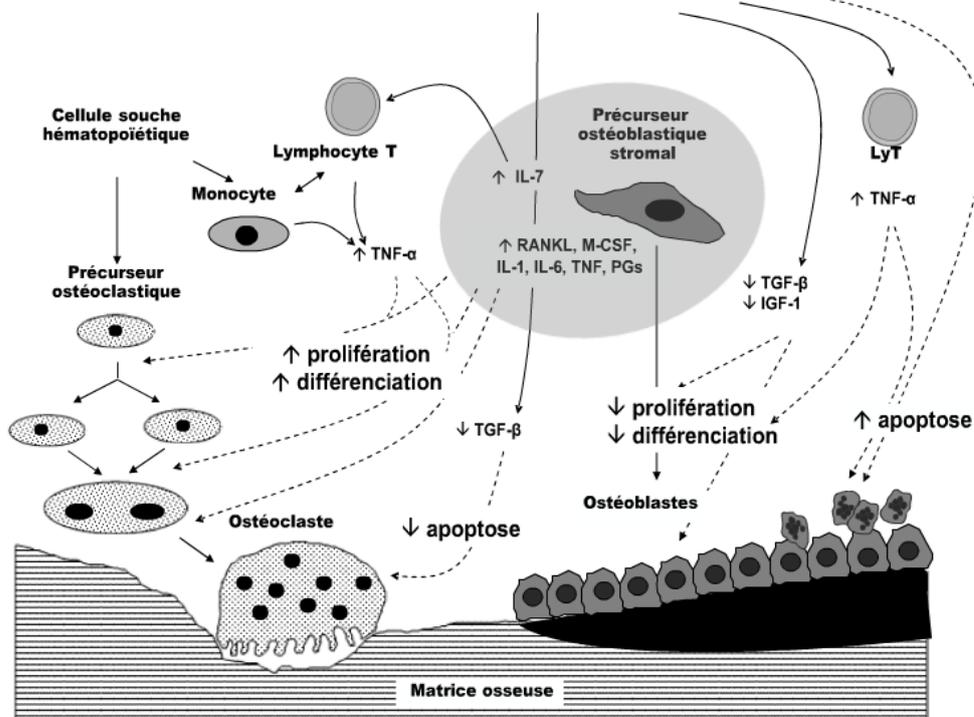
Ostéoporose post ménopausique :

La carence oestrogénique joue, dans les deux sexes, un rôle déterminant dans les mécanismes de la perte osseuse liée au vieillissement. L'arrêt brutal à la ménopause de la sécrétion oestrogénique ovarienne est responsable, chez la femme, d'une accélération du remodelage osseux, avec augmentation de la fréquence d'activité des unités de remodelage, ayant pour conséquences au niveau tissulaire l'amincissement des corticales et des travées osseuses, ainsi que la perforation des travées et la diminution de leurs connexions. Ces mécanismes expliquent la baisse de la DMO et l'altération de la microarchitecture corticale et trabéculaire.

Au niveau cellulaire : la carence en œstrogène a une action directe sur les ostéoblastes conduisant à une diminution de la sécrétion d'IGF1 et de TGF β par ces derniers, qui aboutit à une diminution de l'ostéoformation, de la myélopoïèse et à une augmentation de l'

l'adipogénèse. Elle agit également sur les cellules stromales, favorisant la sécrétion de cytokines (IL1, IL6, TNF, MCSF) stimulant la différenciation ostéoclastique et donc la résorption osseuse.

Figure 2 : Carence oestrogénique : mécanismes d'action cellulaire



P. Orcel. Maladie Métabolique Osseuse, 2009

Chez l'homme, la diminution progressive et non brutale de la sécrétion androgénique testiculaire liée au vieillissement, ainsi qu'un moindre amincissement des corticales, expliquent la perte osseuse trabéculaire linéaire et une moindre altération de la microarchitecture osseuse. Cependant, la survenue d'un hypogonadisme entraîne une perte osseuse.

Ostéoporose secondaire

Je ne détaillerai ici que la principale cause d'ostéoporose secondaire, à savoir l'hypercorticisme qu'il soit endogène mais surtout exogène, par prise médicamenteuse.

Dans ce cas-la, la perte de masse osseuse est multi factorielle, mais l'effet qui en résulte est essentiellement une diminution de la formation osseuse et une prédominance pour l'os trabéculaire.

Les deux principales cibles cellulaires des corticoïdes sont les ostéoblastes et les ostéocytes, les corticoïdes diminuant la différenciation des ostéoblastes, leur nombre et leur fonction. Il existe également une déviation de l'ostéoblastogénèse au profit de l'adipogénèse. Plus récemment il a été décrit que les glucocorticoïdes s'opposent à la voie de signalisation Wnt/LRP5, axe majeur de la régularisation de la prolifération ostéoblastique (Baron and Rawadi, 2007) (Canalis et al., 2007).

On constate également une diminution de la synthèse matricielle, résultant de la diminution de la synthèse de collagène de type 1 (Delany et al. 1995).

Par ailleurs les corticoïdes diminuent l'expression d'IGF1 (McCarthy et al. 1990) et d'une de ses protéines de liaison synthétisée par l'ostéoblaste : IGFBP5 (Gabbitas et al. 1996), qui a des actions anaboliques osseuses.

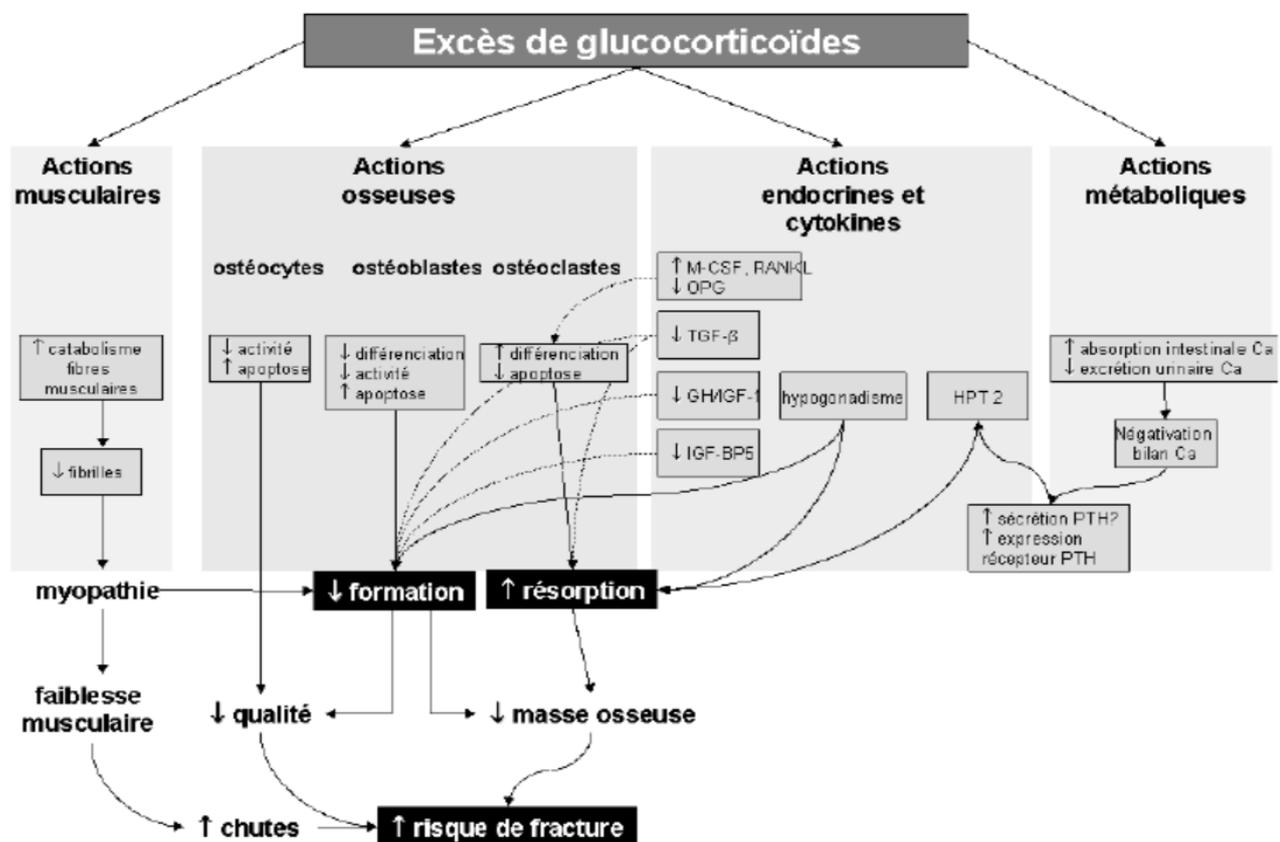
L'effet sur l'expression d'IGF1 est réversible in vitro en traitant les cellules par PTH, un pré-traitement par PTH diminue aussi l'apoptose induite par la dexaméthasone in vitro sur les

lignées ostéoblastiques et ostéocytaires (Jilka et al., 1999). Ceci pourrait expliquer l'effet bénéfique d'un traitement par PTH sur la perte osseuse cortico-induite.

A dose pharmacologique les glucocorticoïdes inhibent l'absorption intestinale et la réabsorption tubulaire de calcium, ils pourraient, du fait de cette hypocalcémie, stimuler la sécrétion de parathyroïde mais ceci n'est pas démontré. Il semble cependant y avoir dans les situations d'hypercorticisme une augmentation des pics de sécrétion de PTH (Bonadonna et al., 2005). Il a été rapporté une augmentation de l'expression des récepteurs ostéoclastiques de la PTH pouvant induire une plus grande sensibilité des ostéoclastes à la PTH. Une augmentation de la survie des ostéoclastes a également été décrite (Weinstein, 2010).

Figure 3 : Ostéoporose cortico-induite : mécanismes d'action cellulaire

(cf références citées dans le texte)



Nous ne détaillerons pas ici toutes les autres cause d'ostéoporose secondaire : que sont les endocrinopathies, insuffisance rénale , prises médicamenteuses diverses et toxiques.

2. Méthodes d'évaluation

A. Ostéodensitométrie

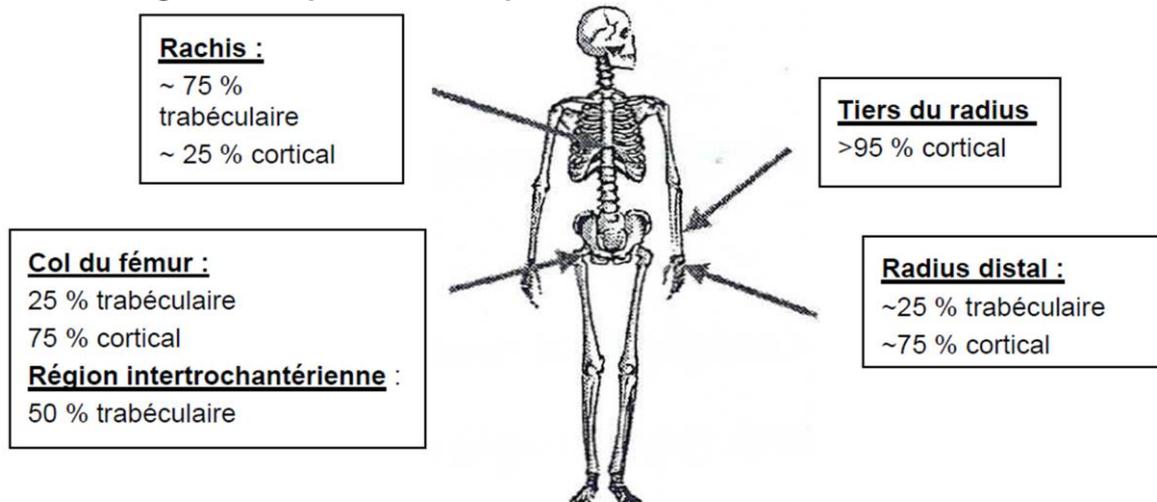
L'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) est la technique de référence pour la mesure de la Densité Minérale Osseuse (DMO). Des études biomécaniques ont démontré que la densité osseuse était corrélée à la résistance osseuse, des études prospectives ont également montré qu'il existait un gradient entre la diminution de la densité minérale osseuse et le risque de fracture (Kanis, 2002).

Figure 4 : Exemple d'appareil de mesure DXA



Elle mesure la densité du tissu minéralisé (et ne permet donc pas de préjuger de la cause d'une densité basse). Les caractéristiques de la DXA sont : temps d'examen de quelques minutes, faible irradiation, exactitude de la mesure (5 % à 8 % d'erreur) et reproductibilité (1 % à 3 %) satisfaisantes. Elle utilise deux faisceaux de rayons X d'énergies différentes et permet la mesure de la DMO en de nombreux sites squelettiques dont le contenu respectif en os cortical et en os trabéculaire est différent, tels que le rachis, l'extrémité supérieure du fémur et l'avant-bras, qui sont les sites de fracture ostéoporotique les plus fréquents.

Figure 5 : Répartition du squelette entre os trabéculaire et cortical

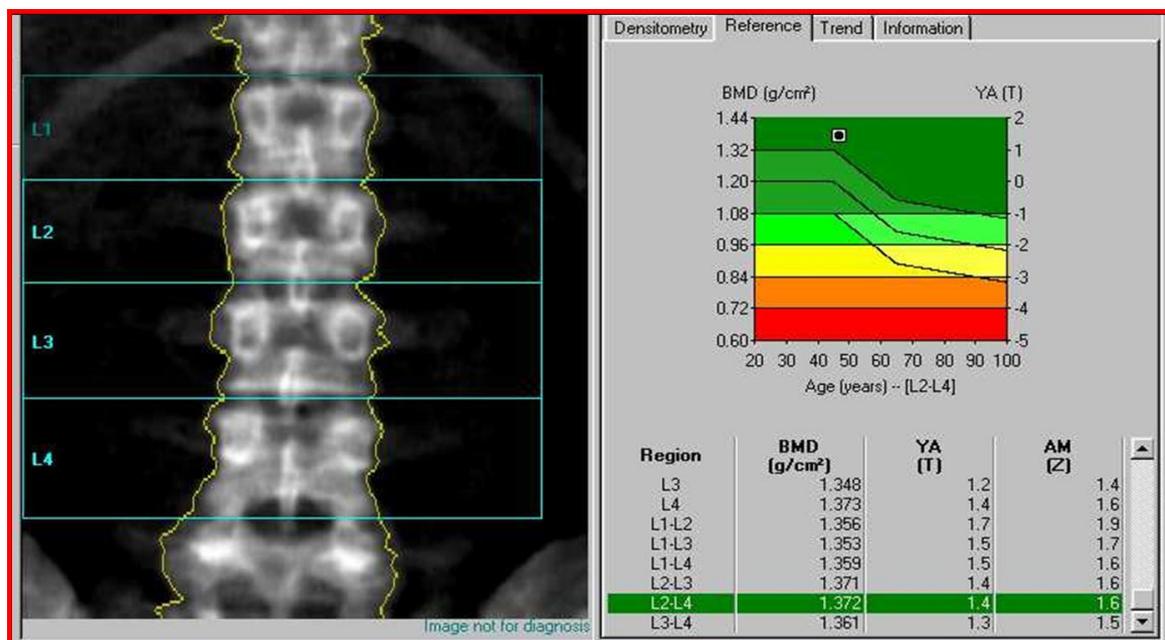


(adapté de Bonnick SL. Bone densitometry in clinical practice. 3rd Edition. Humana press)

Il est reconnu que l'exploration du rachis lombaire (de L1 à L4 idéalement) constitue un bon reflet de l'os trabéculaire et que celle de la hanche totale correspondait à l'os cortical.

L'ostéoporose densitométrique est définie à partir de la mesure de la densité osseuse à un de ces deux sites. La densité minérale osseuse (DMO) est exprimée en g /m²

Figure 6 : Exemple de résultats de densité minérale osseuse au rachis lombaire explorée par DXA



Le T-score est le nombre d'écart types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne des adultes jeunes de même sexe.

Les définitions de l'OMS (janvier 2006) sont :

- T score > - 1 : densité normale
- 2,5 < T ≤ - 1 : ostéopénie
- T ≤ - 2,5 : ostéoporose
- T score ≤ - 2,5 avec une ou plusieurs fractures : ostéoporose sévère

Cette définition s'applique théoriquement exclusivement aux femmes ménopausées caucasiennes.

B. Les marqueurs de remodelage osseux

Il est également possible d'estimer de manière indépendante de la densité minérale osseuse l'activité de remodelage osseuse par l'intermédiaire des marqueurs biologiques sériques ou urinaires. Les principaux marqueurs de formation osseuse étant la phosphatase alcaline osseuse (PAO) et le Propeptide N-terminal du Procollagène de type 1 (P1NP) et les marqueurs de résorption : les produits de dégradation du collagène de type 1 comme les CTX et NTX.

3. Traitements anti ostéoporotiques

Deux grandes stratégies thérapeutiques se distinguent actuellement, visant soit à réduire l'activité de résorption osseuse (antirésorptifs), soit à accroître la formation osseuse (ostéoformateurs).

A l'inverse du Téréparatide, qui est un agent anabolique osseux, qui stimule la formation osseuse, les Bisphosphonates constituent la principale classe de traitement anti-résorptif.

A. Mode d'action

- Le Téréparatide : Il s'agit d'un peptide produit par un ADN recombinant d'Escherichia Coli, reproduisant la séquence active de la parathormone humaine endogène (rhPTH1-34). Il se lie avec la même affinité que la PTH à son récepteur. Contrairement aux actions délétères (augmentation de la résorption osseuse) de la PTH administrée ou sécrétée à forte dose de façon continue, son administration intermittente stimule le recrutement et l'activité des ostéoblastes sans augmenter significativement la résorption (Dobnig and Turner, 1997) - ou du moins très faiblement et uniquement à certains sites (Sato et al., 2004) -. En revanche, ce paramètre de pharmacocinétique impose pour l'instant son administration sous cutanée quotidienne.

Des études pré cliniques ont montré une augmentation de la résistance mécanique des os, au niveau vertébral et périphérique.

On observe également une amélioration de l'architecture osseuse avec épaissement des travées et des corticales, reconstitution des connexions trabéculaires et restauration d'une architecture comportant des travées de type plaques (Sato et al., 2004)

La minéralisation semble diminuée, du fait d'une hétérogénéité de la répartition du minéral osseux, témoignant d'une stimulation du remodelage osseux avec accumulation prédominante d'une matrice osseuse nouvelle moins minéralisée que l'os interstitiel plus ancien (Misof et al., 2003).

-Les Bisphosphonates

Les Bisphosphonates, quant à eux, possèdent une affinité osseuse forte grâce à une liaison P-C-P, analogues aux pyrophosphates ils se lient fortement à l'hydroxyapatite.

On distingue les différents Bisphosphonates en fonction de la structure de leur chaîne latérale :

- Amino-bisphosphonates :
 - Alendronate
 - Pamidronate
 - Ibandronate
- Bisphosphonates cycliques :
 - Risedronate
 - Acide zolédronique
- les Bisphosphonates non aminés
 - Etidronate
 - Clodronate

Ils entraînent, au niveau tissulaire, une diminution du nombre d'unités de remodelage recrutées. Sur le plan cellulaire, ils agissent sur l'activité ostéoclastique, en inhibant le recrutement de ces cellules, ainsi que leur adhésion à la matrice osseuse et en diminuant l'activité des ostéoclastes matures. Parallèlement ils jouent un rôle sur les ostéoblastes, augmentant leur durée de vie, favorisant la synthèse de collagène par ces derniers et les chondrocytes et augmentant les nodules de minéralisation.

B. Efficacité clinique

L'efficacité anti fracturaire du Téréparatide (PTH 1-84) et des Bisphosphonates a été établie.

-Le Téréparatide

Le Téréparatide est aujourd'hui le traitement le plus performant en termes de prévention des fractures vertébrales. Dans son étude princeps (FPT : Fracture Prevention Trial) qui comptait 1637 patientes, âgées en moyenne de 69 ans, traitées par 24 mois de Teriparatide aux posologies de 20ug/jr, 40ug/jr ou placebo, il a démontré une réduction relative de risque de 65% de fracture vertébrale et de 77% de fractures vertébrales multiples et de 90% de fractures vertébrales de grade radiologique modéré à sévère par comparaison au placebo (Neer et al., 2001).

L'effet anti-fracturaire à l'extrémité supérieure du fémur n'a pas été affirmé mais les événements étaient très peu nombreux dans cet essai (Marcus et al., 2003).

Ces résultats cliniques favorables sont corrélés à des données d'évaluation de la microarchitecture osseuse (Dempster et al., 2001) réalisées sur des échantillons osseux prélevés sur des patientes traitées par Téréparatide ou placebo. Une étude par scanner périphérique de l'évolution des paramètres structuraux du radius distal permet de constater une augmentation des paramètres de résistance corticale.

D'un point de vue densitométrique on constate une augmentation de la densité minérale osseuse au rachis lombaire (+9.7% à 24 mois).

Son action paraît cependant plus modérée sur l'os cortical (augmentation de DMO de 2.6% à 24 mois (Neer et al., 2001).

On observe que ce soit sur l'os cortical ou trabéculaire, une perte osseuse rapide et profonde à l'arrêt du traitement.

-Les Bisphosphonates :

Les Bisphosphonates ont, quand à eux, montré une efficacité anti fracturaire (vertébrale et non vertébrale) en prévention et en traitement de l'ostéoporose pour une durée de 3 à 5 ans avec de vastes études (plus de 3000 patientes randomisées contrôlées contre placebo: études Fit 1 et 2 et Flex pour l'Alendronate, VERT-NA et VERT-MN pour le Risedronate, et Horizon pour le Zoledronate)

Ceci n'a été montré, pour l'Etidronate à 2 ans qu'en cas de fracture vertébrale prévalente (Miller et al., 1997) (Watts et al., 1990) et pour l'Ibandronate à 3 ans également uniquement en cas de fracture vertébrale et avec l'administration quotidienne (McClung et al., 2004). L'efficacité anti fracturaire de la voie mensuelle n'ayant pas été démontrée directement.

Concernant la densité minérale osseuse: dans les études pivots on observe dans le traitement de l'ostéoporose, une augmentation de la DMO de respectivement 4% et 7% à la hanche totale et au rachis lombaire, avec l'Alendronate à 4 ans; 5.4% et 1.6% pour le Risedronate à 3 ans, 5.6% et 3.4% pour l'Ibandronate à 2 ans (Riis et al., 2001), 6.7% et 6% pour l'acide Zolédronique à 3 ans (Horizon) et de 5.3% au rachis lombaire pour l'Etidronate à 3 ans (Storm et al., 1990).

Le gain de DMO étant surtout marqué pendant la première année de traitement (étude FIT pour Alendronate chez des femmes ayant une ostéoporose corticale et une fracture vertébrale prévalente (Cummings et al., 1998).

Des gains similaires ont été observés dans les études de prévention de l'ostéoporose chez des femmes à risque.

L'expérience clinique est de 10 ans pour l'Alendronate (Bone et al., 2004), 7 ans avec le Risedronate et 6 ans avec le Zoledronate; les gains de DMO se maintiennent à ces termes là, du moins la première année.

C. Utilisation pratique :

-Le Téríparatide :

Le Téríparatide, commercialisé depuis 2003, est indiqué, en Europe chez les patients – femmes ménopausées et hommes- atteints d'ostéoporose avec au moins un antécédent de fracture et dans l'ostéoporose induite par les traitements cortisoniques au long cours. En France il n'est remboursé que si le (la) patient(e) a déjà 2 fractures vertébrales documentées. Il est administré par injection sous cutanée quotidienne à l'aide d'un stylo pré - rempli.

Il est possible de l'utiliser en première ou en seconde intention, sa place exacte dans les stratégies thérapeutiques reste encore à établir.

-Les Bisphosphonates

Les Bisphosphonates, représentent, quant à eux une classe thérapeutique qui s'est imposée depuis des décennies. Ils ont l'AMM dans l'ostéoporose post ménopausique, masculine et post cortisonique.

L'absorption digestive des Bisphosphonates est faible (inférieure à 3%, voire 0.7% pour l'Alendronate). La présence d'aliments ou de minéraux(en particulier le calcium) au cours de la même prise réduisant encore cette absorption. Ceci nécessite le respect de certaines conditions de prise : le matin, à jeun, avec un grand verre d'eau en attendant au moins 30 minutes (voire 1heure de manière optimale) avant toute prise de boisson ou d'aliment. La sensibilité de la muqueuse oeso-gastrique nécessite de ne pas se recoucher après la prise. La fréquence d'administration (pour la voie per os) varie selon les molécules de la prise quotidienne à la prise mensuelle.

L'arrivée de la voie parentérale utilisée avec l'Ibandronate puis l'Acide Zolédronique permet de shunter ces contraintes de prise et cette éventuelle mauvaise tolérance digestive.

Cette voie d'administration permet également d'espacer les prises à tous les 3 mois avec l'Ibandronate et tous les ans pour l'Acide Zoledronique.

D. Autres traitements ostéoporotiques

Nous nous attacherons donc, dans notre étude, aux deux principaux chefs de file des traitements antirésorptifs et ostéoformateurs, représentés par les Bisphosphonates et le Téríparatide. Mais il existe d'autres molécules anti ostéoporotiques, dont il convient néanmoins de préciser ici, la place dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'ostéoporose.

Tout d'abord, il est important de resituer celle des SERM (Modulateur Sélectif de l'activation des Récepteurs aux Oestrogènes) : initialement développés pour leur effet anti-oestrogène dans la prise en charge du cancer du sein, ils possèdent également un effet agoniste oestrogénique sur l'os, qui a permis le développement du Raloxifène dans le traitement de l'ostéoporose (Barrett-Connor et al., 2004).

Son effet anti-fracturaire a uniquement été démontré pour les fractures vertébrales (-34% en cas de fractures vertébrales prévalentes et -50% en absence de fracture vertébrale prévalente). Il n'a jamais été montré pour les fractures périphériques.

Ce médicament n'a donc logiquement pas sa place dans la stratégie thérapeutique de la population que nous étudions, porteuse d'une ostéoporose sévère, avec un risque élevé de fractures périphériques.

D'autre part, il est intéressant de discuter de la place restant au Ranélate de Stontium (Protelos) récemment critiqué.

En effet il représentait jusqu'à récemment un traitement anti-ostéoporotique au mécanisme d'action séduisant, appelé « agent de découplage » du remodelage osseux ; à la fois anti

résorptif et ostéoformateur, et augmentant la minéralisation. Il avait également prouvé son intérêt en terme de micro architecture osseuse (Arlot et al., 2008). Son efficacité anti fracturaire était démontrée pour les fractures non vertébrales (étude TROPOS) (Reginster et al., 2005) et vertébrales (étude SOTI) (Meunier et al., 2004).

Ce traitement a récemment fait l'objet d'un rapport de la Commission de Transparence de L'AFFSAPS (2011) du fait de la survenue d'événements indésirables certes rares mais graves : effets thromboemboliques veineux, cutanés (en particulier DRESS syndrome) et complications cardio-vasculaires.

Ceci a abouti à des recommandations de réduction de son utilisation aux patients présentant une contre indication ou une intolérance aux Bisphosphonates, sans facteurs de risque thrombo-embolique, de moins de 80 ans et non immobilisés.

En pratique, ceci a porté un frein important à sa prescription, alors que ce traitement avait jusque là une place importante dans la stratégie thérapeutique de l'ostéoporose.

En outre ce médicament, représentait jusque là une alternative intéressante aux Bisphosphonates, du fait de son effet anabolique osseux, notamment en cas d'échec ou d'intolérance à ces derniers et en l'absence de deux fractures vertébrales prévalentes qui auraient permis de débiter du Tériparatide.

Ces récentes mises en garde de prescription, notamment l'impossibilité de le prescrire à une population âgée (plus de 80 ans) rendent d'autant plus nécessaire le développement de nouveaux traitements anti-ostéoporotiques.

En effet de nouvelles molécules ont récemment vu le jour ou sont en cours de développement dans le traitement de l'ostéoporose, dont la place sera discutée dans la discussion à la fin de cette étude.

II. Problématique dans la prise en charge de l'ostéoporose:

Une des questions encore discutées actuellement est celle de la durée d'utilisation d'une même classe de traitement.

En effet comme nous le montrent les études sus citées, il s'agit de traitements au long cours car l'effet anti fracturaire ou même de gain de DMO n'est visible qu'après plusieurs années de traitement.

1. Durée d'utilisation limitée :

Cependant, chacun de ces traitements, du fait de son mode d'action propre (antirésorptif ou ostéoformateur) présente des limites dans la durée de son utilisation.

-Le Tériparatide :

Ce médicament, du fait de son action ostéoformatrice, a actuellement une durée maximale recommandée de 24 mois, (l'étude de phase III chez l'homme ayant été arrêtée du fait d'un risque démontré, en phase pré clinique, à posologie élevée, chez le rat, d'ostéosarcome) (Subbiah et al., 2010). Même s'il s'agit là d'un risque putatif, qui ne s'est pas manifesté chez l'homme dans les larges observatoires mis en place, il apparaît néanmoins raisonnable de rester assez prudent dans la stimulation de la formation osseuse, avec toujours des recommandations limitant ce traitement dans sa durée (24 mois).

-Les Bisphosphonates :

D'un autre côté, les traitements antirésorptifs, dont les représentants les mieux connus restent les Bisphosphonates, présentent deux limites notables liées à leur activité anti-

résorptive : dans les essais pré cliniques, chez le chien, des études biomécaniques ont montré une diminution de l'élasticité osseuse (Cosman, 2009).

Chez l'homme, deux effets secondaires notables sont surveillés, avec d'une part un risque putatif d'ostéonécrose mandibulaire et d'autre part de fracture atypique sur un os présentant un très faible niveau de remodelage osseux (os gelé).

Concernant l'ostéonécrose de mâchoire, il a été constaté 57 cas au cours d'un traitement par un Bisphosphonate Intra Veineux ou Per Os pour ostéoporose et 7 cas pour un Paget (Khosla et al., 2007). Ce nombre augmentant en pathologies cancéreuses, pour lesquelles de fortes doses de Bisphosphonates sont délivrées (jusqu'à 10 fois plus que dans l'ostéoporose), ceci associé à la durée de traitement, l'intoxication alcool-tabagique, la corticothérapie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

Si l'on considère l'utilisation des Bisphosphonates dans l'ostéoporose, l'incidence de ces ostéonécroses seraient de 1/10 000 à 1/100 000.

Le deuxième risque qui freine l'utilisation à long terme des Bisphosphonates est celui de la survenue de fractures fémorales dites « atypiques ». Les critères diagnostiques retenus par le groupe de travail de l'ASBMR sont outre la localisation sous trochantérienne ou sus cotyloïdienne, l'aspect du trait de fracture non comminutif, affectant uniquement la corticale externe ou allant d'une corticale à l'autre avec la possibilité d'une épine interne.

Figure 7 : fracture diaphysaire fémorale dite « atypique » (Lenart et al., 2009)



En effet, il a été relaté en 2009 (Lenart et al., 2009) 41 cas de fractures diaphysaires ou sous trochantériennes. La cohorte de femme traitées par Alendronate a été appariée avec des femmes ménopausées de même âge et de même Indice de Masse Corporel, ces fractures survenaient dans 36 % des cas chez les femmes traitées, versus 11% chez les témoins ($p < 0.001$). Ces résultats ont été confirmés dans une méta analyse récente (Desai et al., 2013).

L'Agence Européenne du Médicament a conclu à un effet, certes rare, mais bien lié au traitement de type effet « classe », conduisant à des recommandations de vigilance sur les durées de prescription des Bisphosphonates.

2. Quelle stratégie thérapeutique ?

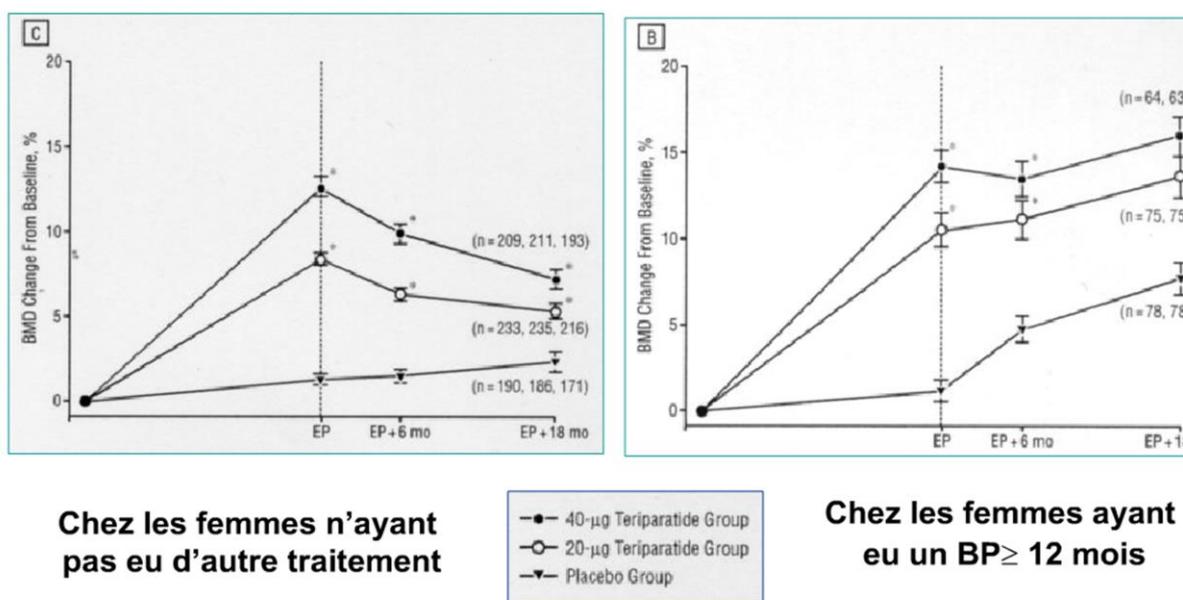
Mais s'il faut effectivement limiter la durée de chaque traitement, la question qui en découle immédiatement est : faut-il prendre un relais et par quelle molécule ?

A. Effet rebond à l'arrêt

Un argument pharmacocinétique important pour ce relais, est qu'il existe un effet rebond à l'arrêt de chacun de ces traitements que ce soit en termes de perte de densité minérale osseuse ou de ré-ascension des marqueurs de remodelage.

En effet, avec le Téréparatide, après 18 mois de traitement, on constate une baisse très rapide de la DMO lombaire (ce phénomène étant parfaitement inversé si l'on utilise un Bisphosphonate en traitement relais) (Lindsay et al., 2004).

Figure 8 : Evolution de la DMO après 18 mois de traitement par Téréparatide, effet d'un traitement antirésorptif en relais: suivi de 77% des patients de l'étude princeps

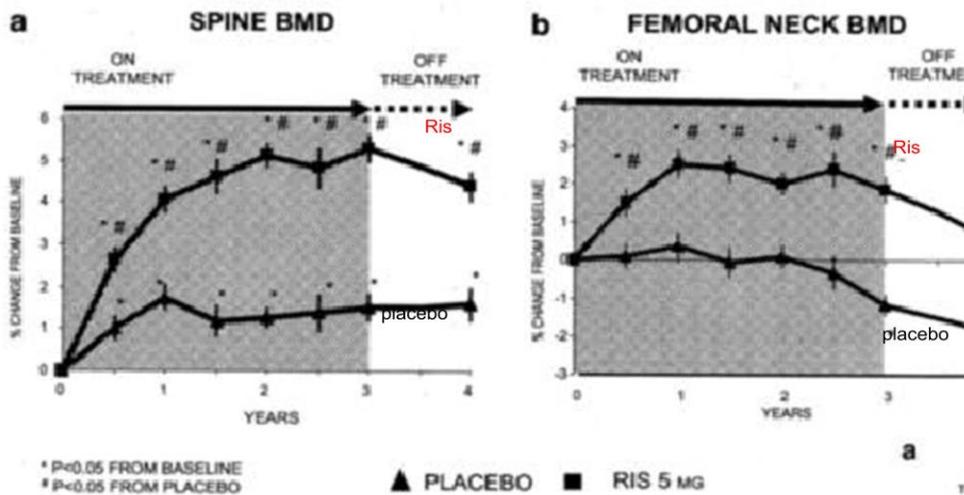


EP: End Point: fin de l'étude pivot du Téréparatide (Fracture Prevention Trial)

Lindsay R et al, Arch. Intern. Med. 2004

Concernant le Risedronate ce phénomène de rebond a été constaté après 3 ans (Watts et al., 2008) et 7 ans de traitement (Eastell et al., 2011) que ce soit pour la DMO lombaire et col ou les marqueurs de remodelage osseux.

Figure 9 : Evolution de la DMO après 3 ans de Risédronate

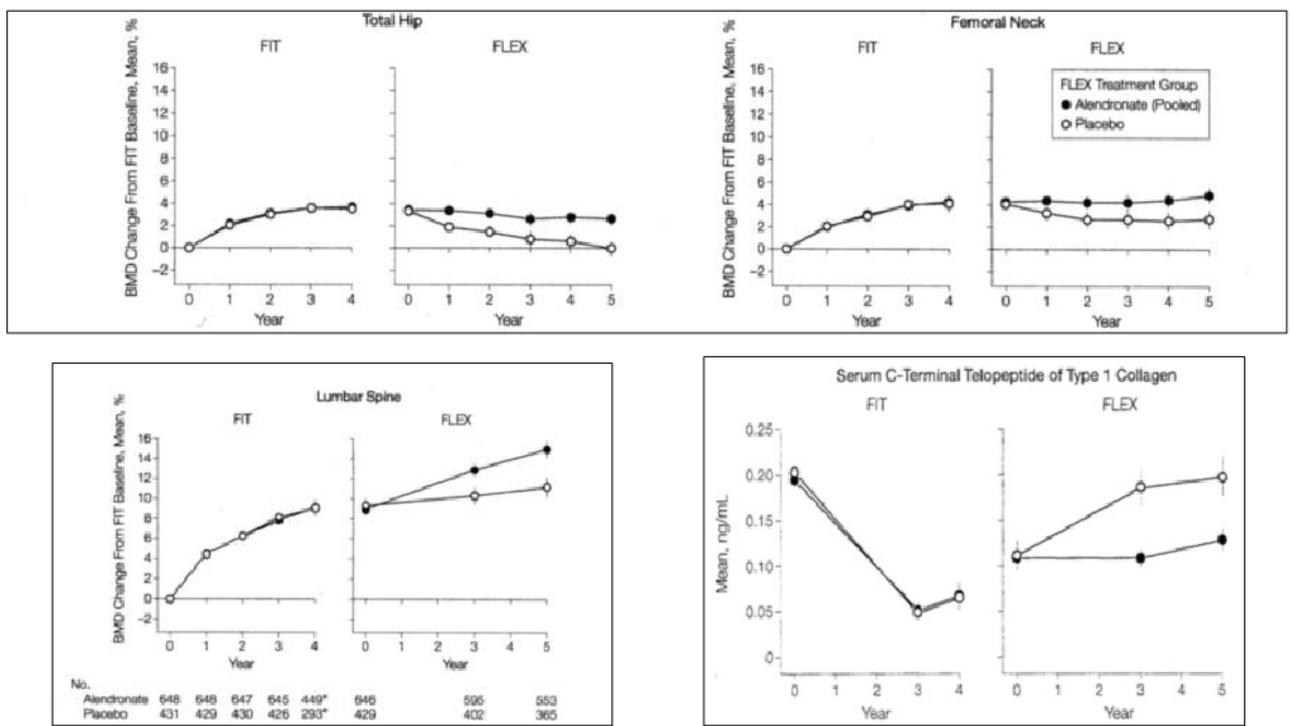


Watts NB, Osteoporos Int 2008

Pour l'Alendronate ceci a été démontré après 5 ans de traitement, dans les études Fit (5 ans d'Alendronate versus placebo) et Flex (5 ans supplémentaires d'Alendronate versus placebo pour les patients de l'étude FIT qui avaient reçu de l'Alendronate,) ; ceci essentiellement pour la DMO fémorale, la DMO lombaire restant relativement stable dans l'année qui suivait l'arrêt du médicament. (Black et al., 2006).

(Ces données sont visibles à travers le bras placebo de l'étude FLEX).

Figure 10 : Evolution de la DMO et des marqueurs osseux après 5 ans d'Alendronate



Black et al, JAMA 2006

B. Effet sur la minéralisation

Enfin un argument physiopathologique pour l'alternance des classes médicamenteuses repose sur les modes d'action de chacun, notamment en termes de minéralisation.

Concernant les Bisphosphonates, il a été démontré in vivo, chez l'animal que la diminution du remodelage osseux favorisait une augmentation de la minéralisation sans altération de sa cristallinité (Akkus et al., 2003). Ceci a été confirmé chez la femme, puisqu'un traitement de 2 à 3 ans d'Alendronate entraîne une augmentation du degré de minéralisation, retrouvant le même niveau que chez des femmes non ménopausées sans minéralisation exagérée (Borah et al., 2002).

A l'inverse le Téréparatide, puissant agent anabolique osseux, accélère le remodelage osseux en stimulant l'activité ostéoblastique, mais en diminue le degré de minéralisation. En effet les mesures de l'avant bras réalisées sous Téréparatide attestent d'un niveau de minéralisation diminué (Misof et al. 2003).

L'utilisation de chacune de ces catégories de traitement de façon alternée s'avère donc très complémentaire, au moins du point de vue de la minéralisation.

En effet les Bisphosphonates utilisés après Téréparatide pourraient favoriser la minéralisation d'un os nouveau faiblement minéralisé du fait de la stimulation ostéoblastique (l'action des antirésorbeurs passerait d'ailleurs plus par cet effet de meilleure qualité de la minéralisation, que par un effet DMO qui reste modeste et moyennement corrélé avec la diminution du risque fracturaire) (Cosman, 2006).

3. Objectif de l'étude

Au quotidien la décision du clinicien consiste donc, d'une part ,à trouver la juste durée de traitement en pesant le bénéfice osseux attendu, (dépendant du risque de fracture de chaque patient) ,avec le risque d'utiliser à long terme chaque classe thérapeutique, et d'autre part à choisir au mieux les catégories médicamenteuses ainsi que leur ordre d'administration.

Notre étude a donc eu pour but de comparer deux stratégies thérapeutiques entre elles : Bisphosphonate puis Téréparatide et la séquence inverse (Téréparatide puis Bisphosphonate).

Notre critère principal d'évaluation sera le gain de densité minérale osseuse à la hanche totale, site reflétant l'os cortical dont la pertinence clinique est la plus satisfaisante dans la population étudiée (âge moyen de 76 ans). Ce site restant également le « parent pauvre » de l'ostéoporose en termes de gain de DMO avec les différentes classes thérapeutiques utilisées en monothérapie par rapport au rachis lombaire.

III Etude rétrospective : patients ostéoporotiques ayant bénéficié d'un traitement par Téréparatide avant ou après Bisphosphonates

1. Matériel et Méthode

A. Principe de l'étude

Il s'agit d'un travail rétrospectif monocentrique mené au CHU de Nantes, incluant les patients suivants :

- Ostéoporose définie par une DMO avec Tscore \leq -2.5 et une fracture prévalente
- Ayant bénéficié d'un traitement par Téréparatide (Forsteo) pendant une durée de 18 mois et d'un traitement par Bisphosphonate avant ou après celui-ci pour une durée \geq 2 ans.

B. Recueil des données

La première partie du travail a consisté à retrouver ces patients suivis au CHU de Nantes ayant été traités par Forsteo entre 2003 et 2013.

Deux logiciels informatiques ont été utilisés :

La base de données contenant les dossiers cliniques informatisés du CHU : Clinicom et le logiciel Lunar de l'appareil de mesure d'ostéodensitométrie du CHU Hôtel Dieu.

Les mots clefs utilisés ont été : Téréparatide et Forsteo.

Au sein du logiciel Clinicom, les documents ainsi sélectionnés étaient des comptes rendus de consultation et d'hospitalisation.

Pour la base de données Lunar : la recherche a permis d'extraire les comptes rendus d'ostéodensitométrie contenant l'un de ces mots clefs au sein des champs commentaires, traitement ou conclusion.

824 documents contenant ces mots clefs ont été sélectionnés.

Le listing de patients ayant été vus en consultation infirmière d'éducation aux auto injections de Forsteo au CHU a également permis de retrouver une trentaine de patients chez qui avait été institué ce traitement.

A partir de cette liste totale de patients, ont été éliminés : les doublons, les patients n'ayant pas réellement reçu les 18 mois de traitement par Téréparatide, ou les deux ans minimum de Bisphosphonates, les patients n'ayant pas effectué de contrôle densitométrique entre chaque séquence thérapeutique.

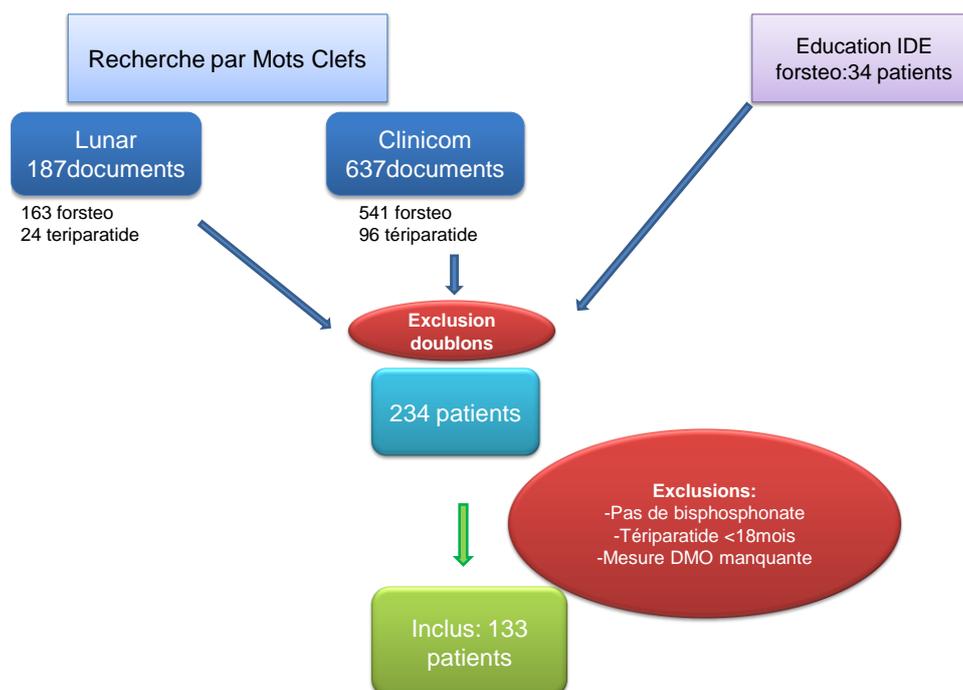


Figure 11 : Recueil des données densitométriques

Les patients n'ayant pas bénéficié d'un contrôle densitométrique à la fin de leur dernière séquence thérapeutique, si celle-ci durait depuis plus de deux ans ont été convoqués pour réaliser cet examen. Sur 45 patients, 19 se sont présentés pour bénéficier de l'examen, 4 patients n'ont pas pu être joints par téléphone et par courrier (perdus de vue), 7 ont déclaré être trop altérés pour se rendre à cet examen, 7 patients étaient décédés depuis la dernière consultation ; enfin pour 8 cas, le clinicien a considéré comme non éthique de faire venir les patients (cancer évolutif, patients institutionnalisés difficilement déplaçables, déments...)

Les mesures d'ostéodensitométrie ont été réalisées sur l'appareil: Lunar Prodigy Advance du CHU Hôtel Dieu de Nantes par absorptiométrie de rayons X à double énergie (dual-energy x-ray absorptiometry ou DXA).

Après positionnement des patientes selon recommandations habituelles pour le rachis lombaire, les hanches et la morphométrie (LVA :Lateral Vertebral Assessment), la densité minérale osseuse a été mesurée puis comparée aux courbes de référence françaises pour des patients de même sexe et de même ethnie.

Les résultats étaient présentés en g/cm².

Les données densitométriques du suivi de chaque patient ont été colligées. En cas d'ostéodensitométries antérieures passées sur un autre type d'appareil (Hologic), la table de conversion ad hoc a été utilisée (cf annexe1).

C.Critère principal d'évaluation

Le critère principal d'évaluation retenu a été celui du gain de DMO à la hanche totale.

D'une part il s'agit du paramètre densitométrique le plus pertinent dans la population étudiée : patients âgés présentant des fractures vertébrales.

Le site lombaire (L1 à L4 contenant au moins 2 vertèbres adjacentes) étant souvent surestimé par l'arthrose et le taux de fractures vertébrales étant par définition élevé dans cette population (2.68 en moyenne par patient), le nombre de vertèbres analysables était donc fluctuant de 0 à 4.

D'autre part l'objectif thérapeutique, dans cette population âgée (âge moyen de 76 ans) est d'avantage d'éviter les fractures de site fémoral que vertébral. Un gain de densité minérale osseuse à un site représentant l'os cortical est donc plus pertinent.

L'objectif principal de notre étude a été de comparer le gain de DMO à la hanche totale pendant la période de traitement par Bisphosphonate avant et après Téríparatide.

Ce gain de DMO exprimé en %, correspond à l'augmentation de la valeur de densité minérale osseuse constatée à la fin de la séquence thérapeutique, calculée en fonction de la valeur mesurée en début de la période concernée.

La durée de Bisphosphonate en première séquence étant très variable, nous avons étudié le gain de DMO sur les 3 premières années de traitement et sur la durée totale de traitement. Les données retenues ont été celles des 3 premières années de traitement afin d'assurer une bonne reproductibilité.

Concernant la deuxième séquence thérapeutique par Bisphosphonate, après Téríparatide, les durées étaient relativement homogènes autour de 3 ans de traitement, (ou si ce traitement était poursuivi d'avantage, une mesure densitométrique était toujours effectuée à ce terme, permettant là-aussi d'avoir une reproductibilité satisfaisante entre les patients).

Les critères d'évaluation secondaires ont été: le gain de DMO au rachis lombaire, avec les limites sus citées, et l'incidence fracturaire pendant les différentes séquences thérapeutiques. Les fractures périphériques étaient facilement recueillies à l'interrogatoire et les fractures vertébrales recherchées de façon systématiques par LVA (Lateral Vertebral Assessment) ou radio de rachis dorso -lombaire, et mesure de la taille (une fracture étant suspectée devant une perte de taille de plus de 3 cm).

C. Test statistiques

Ces gains moyens de densité minérale osseuse (en pourcentage) entre les différentes séquences thérapeutiques ont été comparés grâce au test t de Student, en fixant comme seuil de significativité : $p < 0.005$.

3. Résultats

A. Caractéristiques de la population

Comme nous le présentons dans le tableau 1, la population étudiée comprenait 133 patients âgés en moyenne de 76 ans. Il s'agissait dans 128 cas de femmes. L'indice de masse corporel (IMC) moyen était de 25. Les principaux facteurs de risque d'ostéoporose étaient dans 30% des cas un antécédent familial (fracture de l'extrémité du fémur ou vertébrale chez un parent au premier degrés), 24% une corticothérapie prolongée, 20% une maladie inflammatoire chronique (principalement polyarthrite rhumatoïde), 26% une ménopause précoce (avant 40 ans), 2% un tabagisme, 2% un éthyisme chronique, et 5% un faible poids (IMC<19). Le critère d'inclusion était d'avoir reçu un traitement par Téréparatide pendant une durée minimum de 18 mois encadré de mesures densitométriques. La prise de Bisphosphonate avant ou après Téréparatide était considérée si ce traitement avait duré au moins 2 ans. Le taux moyen de fractures prévalentes par patient était de 2.68 pour les fractures vertébrales et de 1.15 pour les fractures non vertébrales. Il s'agissait pour 30% de fractures du poignet, 12.78% de l'extrémité supérieure du fémur, 16,5% de côtes et 10.5% du bassin et 5.2% d'humerus. 78 patients (58%) avaient reçu un Bisphosphonate avant Téréparatide, principalement de l'Alendronate (54%) et du Risedronate (40%). La durée moyenne de traitement était de 4.9 ans.

39 de ces 78 patients avaient une mesure densitométrique avant Bisphosphonate.

En ce qui concerne le traitement par Bisphosphonate après Téréparatide: 102 patients (77%) en ont bénéficié; seuls 65 ont eu un contrôle densitométrique après au moins 2 ans de traitement. La principale molécule utilisée était le Zolédronate en injectable.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

caractéristiques cliniques	
caucasiens(%)	100
âge (années)	76,83(9,9)
sexe ratio(f/h)	128/8
taille (cm)	153,59(7,38)
poids (kg)	60,37(18,58)
IMC (kg/m2)	25(3,58)
âge de la ménopause (années)	46,87(5,71)
facteurs de risque ostéoporose(%)	
<i>antécédents familiaux</i>	30,08
<i>corticoïdes</i>	24,06
<i>maladie inflammatoire chronique</i>	21,05
<i>ménopause précoce</i>	26,32
<i>tabac</i>	2,26
<i>alcool</i>	2,26
<i>autres</i>	2,26
<i>IMC<19</i>	5,26
<i>autres*</i>	3,01
fractures prévalentes	
<i>vertébrales : nb moyen /patients(sd)</i>	2,68(1,74)
<i>non vertébrales** :nb moyen /patients(sd)</i>	1,15(0,65)
traitement antérieur :	
Bisphosphonate(%)	59,39
<i>Alendronate</i>	45,57
<i>Risedronate</i>	39,24
<i>Ibandronate</i>	5,06
<i>Etidronate</i>	17,77
<i>Zoledronate</i>	1,27
plusieurs BP(%)	9,85
durée de prise de BP: années (sd)	4,94(2,97)
autres classes (%)	
<i>Strontium</i>	5,15
<i>SERM</i>	2,94
<i>THS</i>	7,35
<i>Fluor</i>	1,47
traitement post PTH	
BP(%)	77,21
<i>Alendronate</i>	12,38
<i>rRsedronate</i>	8,57
<i>Zoledronate</i>	65,71
<i>Ibandronate</i>	13,33
durée BP: années (sd)	3,15(1,0)
autres classes(%)	
<i>Denosumab</i>	2,21
<i>Strontium</i>	1,47
<i>Raloxifene</i>	0,74

résultats présentées en valeur moyenne (sd)

BP: Bisphosphonate

PTH: Parathormone

THS: traitement hormonal de la ménopause

SERM: Selective oestrogen receptor modulator

IMC: Indice de masse corporel

*: lobstein:2, Insuffisance rénale:1, adénome parathyroïdien :1

** : fractures non vertébrales prévalentes: avant bras :28,5%,
extrémité supérieure du fémur:12,78%,côte:16,5%,humérus:5,2%
,bassin:10,5%

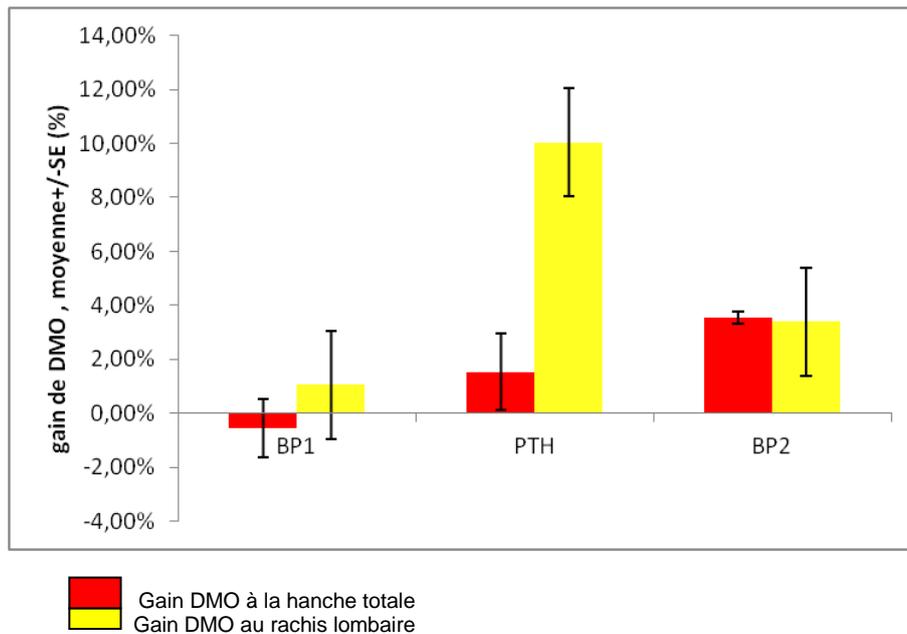
B. Résultats densitométriques

Le gain de densité minérale osseuse sous Bisphosphonate est en moyenne de -0.57% à la hanche totale et de 1.05% au rachis lombaire si l'on considère les 3 premières années de traitement et ces chiffres sont quasiment identiques si l'on considère la durée totale de Bisphosphonates : respectivement -0.54% et 1.98%.

Pendant les 18 mois de Téríparatide, le gain de densitométrie osseuse est en moyenne de 1.54% à la hanche totale et de 10.03% au rachis lombaire. Enfin pendant la 2ème séquence de Bisphosphonate après Téríparatide, le gain densitométrique est de 3.55% à la hanche totale et de 3.40% au rachis lombaire.

	gain DMO(%)	SD	SE	comparaison BP1/BP2:p
hanche totale				
BP1 (3 ans)	-0,57%	4,42%	1,08%	2,7016E-06
BP1 (période totale)	-0,54%	5,25%	1,29%	1,5107E-05
PTH	1,54%	5,69%	1,40%	
BP2	3,55%	3,82%	0,23%	
lombaire				
BP1 (3 ans)	1,05%	7,86%	1,93%	0,1612
BP1 (période totale)	1,98%	7,73%	1,90%	0,3814
PTH	10,03%	9,39%	2,30%	
BP2	3,40%	7,28%	1,78%	

Tableau 2 : Gains de DMO pendant les différentes séquences thérapeutiques, (par rapport à la valeur initiale de chaque séquence)



BP1 : Bisphosphonate en 1^{ère} séquence (3 premières années de traitement)
 BP2 : Bisphosphonate en 2^{ème} séquence
 PTH : parathormone

Figure 12 : Gains de DMO hanche totale et rachis lombaire lors des 3 séquences thérapeutiques

Le gain obtenu avec la 2^{ème} séquence de Bisphosphonates est donc significativement supérieur à celui obtenu avec les Bisphosphonates en première séquence thérapeutique: $p < 0.005$ (que ce soit si l'on considère les 3 premières années de traitement ou la durée totale de traitement).

Concernant le rachis lombaire, la séquence Bisphosphonate après Téréparatide permet un gain plus important de densité minérale osseuse, comparativement à la séquence Bisphosphonate en première ligne (3.40% versus 1.05%) mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0.16$).

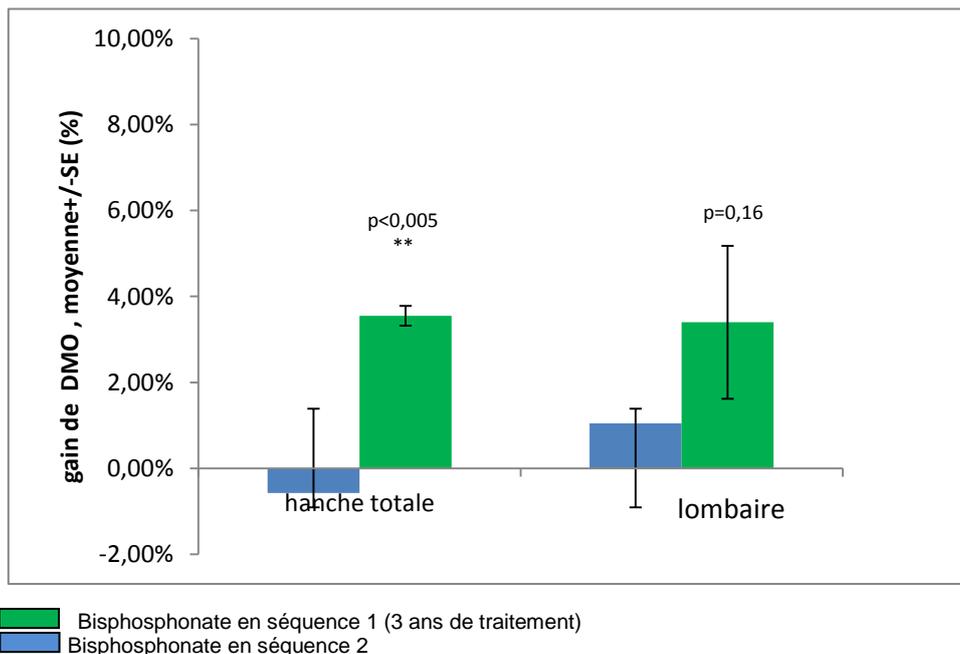


Figure 13: Comparaison des gains de DMO entre Bisphosphonate en 1^{ère} et en 2^{ème} séquence thérapeutique

C.Incidence fracturaire :

On recense 4 nouvelles fractures sous Bisphosphonate en première séquence thérapeutique (3 vertèbres, 1 avant bras), 4 sous Téréparatide (vertèbres), et 9 sous Bisphosphonate (4 poignets, 2 extrémités supérieures du fémur, 4 vertèbres) après PTH.

L'effectif de la population étudiée est bien trop faible pour pouvoir interpréter ces données, en termes d'incidence fracturaire.

IV Discussion

1) Limites de notre étude

A. Population étudiée

Tout d'abord, il est important de souligner que notre étude est faite avec des patients de « la vraie vie » souffrant par définition d'une ostéoporose sévère puisque rentrant dans les critères français de remboursement du Tériparatide (2 fractures vertébrales prévalentes minimum). Nos patients avaient en effet en moyenne 2.68 vertèbres fracturées et 1.15 fractures périphériques antérieures.

Il faut également relever que les patients qui se sont vus proposer un traitement par Forsteo dans les années qui ont suivi son arrivée sur le marché (après 2003) étaient bien souvent des patients, qui avaient déjà « épuisé » l'arsenal thérapeutique jusque là connu dans cette pathologie. Le nombre de traitement antérieur ainsi que la durée de traitement déjà suivi était souvent importants.

Ceci explique les résultats très bas densitométriques des Bisphosphonates utilisés avant Tériparatide (en moyenne de -0.57 % à la hanche totale). Le recours à la parathormone était en effet justifié par un échec de la séquence thérapeutique antérieure.

Il s'agit, en outre, d'une population suivie au CHU, comportant un biais de sélection : recrutement via les différents services spécialisés du CHU, après une fracture périphérique ou patients du service suivis pour rhumatisme inflammatoire ayant une ostéoporose en partie cortico-induite (23%)

Il s'agit surtout d'une population âgée (76 ans en moyenne) comportant souvent de lourdes co-morbidités.

C'est certainement ce qui explique que dans les 3 ans qui suivent le traitement par Tériparatide, seulement 48 % aient eu un contrôle densitométrique, on observe également 7 décès, 8 patients ayant des comorbidités trop lourdes pour pratiquer cet examen (cancer, démence, perte d'autonomie...), et le même nombre de patients qui s'estiment trop fatigués pour se déplacer.

Cela soulève également la question de l'intérêt éthique et médico économique du traitement et de la surveillance de cette population très âgée (14 % de plus de 85 ans) notamment quand on connaît le prix du Tériparatide (13 euros par jour) et la contrainte que représentent les injections sous cutanées quotidiennes ainsi que le mode de conservation du produit nécessitant des boîtes isothermes pour son transport.

Par ailleurs la population étudiée comporte un certain nombre d'inhomogénéité : tout d'abord, les causes d'ostéoporose sont différentes : 30% d'ostéoporose familiale, 24% d'ostéoporose cortico-induite, 20% de maladie inflammatoire chronique (principalement polyarthrite rhumatoïde), 26% de carence oestrogénique (ménopause précoce ou autre cause d'aménorrhée), 2% tabac, 2% d'éthylisme chronique, 5% de faible poids (IMC<19), et dans la majorité des cas une ostéoporose multifactorielle.

On compte également 8 cas d'ostéoporose masculine : cortico-induite et/ou dans le cadre de maladie inflammatoire chronique.

B. Traitements utilisés :

Différentes molécules

Notre étude, de part son caractère rétrospectif a donc colligé des patients ayant reçu des Bisphosphonates différents surtout lors de la 1^{ère} séquence thérapeutique avant Tériparatide : principalement Alendronate (45%) et Risedronate (39%); près de 10% des patients avaient d'ailleurs reçu plusieurs Bisphosphonates différents pendant cette période alors qu'après Tériparatide ,65% des patients ont reçu du Zoledronate et ils n'avaient tous reçu qu'un seul Bisphosphonate.

Ceci est bien évidemment lié au peu d'alternatives thérapeutiques aux Bisphosphonates disponibles avant l'aire du Tériparatide justifiant que le choix du clinicien ait pu se porter à l'époque, devant l'échec d'un premier Bisphosphonate sur une autre molécule de cette même famille thérapeutique.

Par ailleurs le Zoledronate injectable (Aclasta) s'est largement imposé depuis son AMM dans l'ostéoporose en 2007 dans cette population âgée du fait de sa prise annuelle favorisant l'observance et de sa voie injectable palliant au problème de la faible biodisponibilité habituelle des formes per os.

Observance :

Un autre paramètre pouvant influencer ces résultats est l'observance des différentes séquences thérapeutiques. En effet il est maintenant bien connu, en particulier pour les Bisphosphonates per os que l'observance en est médiocre (40% à 1 an pour les formes hebdomadaires dans des études observationnelles avec des patients de la vraie vie).

L'observance du Tériparatide est, quant à elle, connue comme meilleure mais néanmoins pas parfaite : 81% à 18 mois dans la vraie vie (Briot et al., 2009) ,chiffre quasi identique à ceux de l'étude pivot : 79% à 83% (Neer et al., 2001) .

Certains résultats nuls voire négatifs dans notre étude, de ce produit sur la DMO lombaire (théoriquement 9.7% à 24 mois de traitement) (Neer et al., 2001) , peuvent être le reflet du taux de non observance de nos patients. Il est possible en effet, que ce traitement injectable soit une contrainte pour les patients, voire une source de peur.

Quand en est -il de l'observance des Bisphosphonates lorsqu'ils sont pris ou repris après Tériparatide ? L'impression du clinicien serait d'une sensibilisation des patients à leur pathologie lié à la période de traitement par Tériparatide et à une meilleure observance après celui-ci, expliquant peut être également en partie les meilleurs résultats de cette 2^{ème} séquence thérapeutique. Bien entendu, ceci reste à démontrer par une étude construite pour étudier ce paramètre là. L'utilisation de l'Acide Zolédronique injectable en deuxième séquence permet également une meilleure observance, par rapport aux formes per os majoritairement utilisées en première séquence.

C. Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'un travail rétrospectif ne pouvant pas prétendre à la même force de démonstration qu'une étude prospective. L'effectif en est restreint car cette dernière est monocentrique .

Le paramètre principal étudié : mesure de la densité minérale osseuse à la hanche totale, demeure dans les études concernant l'ostéoporose un paramètre de substitution ; le critère idéal étant la réduction de l'incidence fracturaire nécessitant des effectifs bien plus importants .Il reste néanmoins un mode d'évaluation de l'ostéoporose, tout à fait pertinent et validé car corrélé au risque fracturaire (Kanis, 2002) .

Un autre fait critiquable dans notre étude est l'absence de mesures des marqueurs de remodelage osseux, liée au caractère rétrospectif de notre travail. Nous disposons en effet de nombreux dosages dans les dossiers de ces patients -notamment mesure des CTX en cas d'échec des Bisphosphonates -mais ces mesures n'étant pas systématiques à chaque séquence thérapeutique, il n'a pas été possible des les exploiter.

Les taux de vitamine D ne figurent pas non plus dans notre étude pour la même raison, une supplémentation était néanmoins prescrite aux patients déficients avec un objectif de dosage sérique de 30ng/ml.

Les apports calciques alimentaires étaient également régulièrement évalués (à l'aide d'un questionnaire) et les patients étaient supplémentés si besoin afin d'atteindre 1000 mg par jour.

2) Comparaison avec la littérature

A. Effet densitométrique connu de chacune de ces familles thérapeutiques

Si l'on considère les résultats densitométriques de chacune de nos séquences thérapeutiques prises séparément, il est clair que la réponse moyenne des patients à la première séquence de Bisphosphonate est largement inférieure aux chiffres des études princeps de chacun des traitements.

Nos patients gagnent donc, que ce soit pendant les 3 premières années, ou pendant la totalité de la première période de Bisphosphonates : -0.57% en moyenne à la hanche totale et de 1.05 à 1.98% au rachis lombaire.

Les scores décrits dans les études étant de 4 à 6% à la hanche totale et de 4 à 8% au rachis lombaire à 3 ans (Cranney et al., 2002).

Il est clair que la majorité de ces patients est en échec complet des Bisphosphonates, raison pour laquelle ils se voient pas la suite proposer du Téríparatide.

Nous notons également que le gain des 3 premières années est quasi identique à celui obtenu chez ces mêmes patients pendant la durée totale de Bisphosphonate (de 3 à 10 ans), ceci confirmant l'effet asymptotique du gain densitométrique en début de traitement avec ces molécules, atteignant ensuite rapidement un effet plateau.

Concernant les scores obtenus sous Bisphosphonate après Téríparatide : 3.55% de gain à la hanche totale et 3.40% au rachis lombaire, ils sont toujours un peu inférieurs à ceux des études sus citées mais cet écart, beaucoup moins important que celui obtenu pendant la première séquence de traitement correspond d'avantage au fait qu'il s'agit dans notre étude d'une population atteinte d'une ostéoporose sévère et âgée.

Enfin les gains densitométriques sous Téríparatide dans notre population (10.03 % au rachis lombaire et 1.54% à la hanche totale) sont superposables à ceux de l'étude princeps pour le rachis lombaire (9.7% au rachis lombaire) et un peu inférieurs pour les chiffres de la hanche totale (2.6% dans la littérature) mais la aussi, la différence peut être attribuable à notre population dite « de la vraie vie ».

B. Stratégie thérapeutique dans l'ostéoporose : traitement alterné antirésorptif /ostéoformateur : quelle position pour le Téríparatide ?

Avec l'arrivée en 2003 du Téríparatide, premier ostéoformateur pur après l'aire des traitements antirésorptifs, de nombreux essais ont recherché un effet additif de ces deux classes. Nous décrivons dans un premier temps les stratégies de traitements alternés :

-1. Tériparatide en première position :

L'étude princeps (Neer et al., 2001) de ce médicament ayant été effectuée dans une population principalement naïve de tout traitement à visée osseuse (84% de patients vierges de bisphosphonates), son utilisation en première ligne a été démontrée.

Et sa durée d'utilisation limitée à 24 mois, a d'emblée soulevé la question du traitement relais.

Quel traitement relais près PTH ?

Tout d'abord il a été démontré une persistance de l'effet anti-fracturaire après arrêt du traitement par PTH (en terme de fractures vertébrales et non vertébrales) à 18 mois d'arrêt, après 18 mois de traitement (étude EFOS (Jakob et al., 2012)). Et ceci a été confirmé sur une large cohorte de patients après 24 mois d'arrêt, le taux de fractures vertébrales étant toujours significativement réduit comparativement au bras traité par placebo (RR = 0.59 IC 95 : 0.42-0.85) (Neer et al., 2001).

En termes de microarchitecture osseuse, des études tomodensitométriques menées au radius par qCT confirment la persistance de différences chez les patients traités à l'arrêt du traitement par rapport au groupe placebo (circonférences périostées et endostées).

Concernant la DMO notamment lombaire l'effet de la PTH (très important quantitativement) est toujours visible à 18 mois de l'arrêt du traitement, restant toujours plus élevé que dans le groupe placebo mais on constate une chute significative et rapide de ces valeurs de DMO.

La problématique d'un traitement relais est donc de freiner cette chute de DMO voire de permettre une poursuite du gain de masse osseuse.

Il a alors été montré dans différentes études qu'un traitement relais par Bisphosphonate permettait de freiner cette chute. A travers l'extension de l'étude pivot du Forsteo (Lindsay et al., 2004) une analyse post hoc a observé que les valeurs de DMO lombaire se maintenaient et que le risque de fracture vertébrale était moindre, si il y avait un relais par Bisphosphonate mais il ne s'agissait pas du critère principal de l'essai.

Ceci semble se confirmer avec l'Alendronate (10mg/jour) si celui-ci est pris pendant 1 an après 1 an de traitement par PTH (Rittmaster et al., 2000) avec cette fois-ci des résultats non seulement au rachis mais également à la hanche totale. Les gains de DMO sur ces deux sites continuant d'augmenter avec le relais par Bisphosphonate mais il n'existe pas dans cet étude de bras placebo permettant de mesurer l'impacte du deuxième médicament.

L'extension de l'étude pivot du Forsteo à 30 mois, publié par Prince atteste également d'une complète stabilisation du gain de DMO à la hanche totale après PTH si ce traitement est suivi d'un Bisphosphonate (Prince et al., 2005)

Mais aucune étude n'a jusqu'à ce jour attesté d'un bénéfice anti fracturaire à ces traitements relais.

-2. Tériparatide en deuxième position :

Historiquement, le Tériparatide étant apparu bien après les antirésorptif, son utilisation s'est logiquement répandue aux patients ayant déjà reçu un Bisphosphonate ou un SERM. Mais y a-t-il un intérêt à ce traitement préalable ou est-ce délétère à l'action du Tériparatide ?

-Premièrement s'est posée la question d'un éventuel délai entre le traitement antirésorptif et le Tériparatide mais « l'idée d'une fenêtre thérapeutique » ne semblait d'emblée pas intéressante et ce pour plusieurs raisons.

Le remodelage osseux étant freiné pendant 5 ans après l'arrêt d'un traitement par Risedronate, il ne serait pas possible d'attendre ce délai pour commencer un autre traitement. D'autant plus que le plus souvent l'indication du Tériparatide en 2ème séquence thérapeutique se pose devant un échec du premier traitement et donc souvent une fracture, il paraîtrait peu éthique de différer un nouveau traitement dans ce cas.

Plusieurs études prospectives ont décrit l'effet que pouvait avoir une séquence thérapeutique: Bisphosphonate puis PTH sur la densitométrie et les marqueurs de remodelage. La problématique alors soulevée était celle de l'éventuel effet bénéfique d'un Bisphosphonate au préalable comme « booster » de l'effet de la PTH.

Tout d'abord (Boonen et al., 2008) a relaté les résultats de l'étude EUROFORS qui avait randomisé 250 femmes traitées ou non 1 an par un antirésorptif, puis par 2 ans de PTH(1 ;34). Il n'observait aucun effet de ce pré traitement tant sur les marqueurs que sur la DMO lombaire.

L'Etude OPTAMISE, la même année (Miller et al., 2008) démontre, quant à elle, un effet positif d'un pré traitement par 2 ans de Risedronate avant PTH. Ceci permettant une meilleure augmentation du P1NP à 3 mois de traitement par PTH, ce résultat étant corrélé avec un meilleur gain de DMO lombaire à 1 an de Tériparatide. Cet effet positif est d'ailleurs plus important avec le Risedronate qu'avec l'Alendronate.

D'un point de vue physiopathologique, une étude microspectroscopique publiée dans Bone en 2011 (Gamsjaeger et al., 2011) à partir de 22 biopsies osseuses avant et après PTH, atteste d'un bénéfice en termes de minéralisation chez les patientes traitées par Alendronate ou Risedronate avant 1 an de PTH (différence de taux et de maturité de minéralisation, de contenu en protéoglycane et de ratio de 2 enzymes spécifiques du collagène)

C. Autre stratégie thérapeutique dans l'ostéoporose : associations de traitements antirésorptifs /ostéoformateurs de façon simultanée

Par ailleurs il n'est pas inintéressant dans ce travail de soulever la question d'un éventuel intérêt d'un traitement simultané de l'ostéoporose associant un antirésorptif et un ostéoformateur

En 2003, un essai thérapeutique randomisé a comparé un an de traitement par PTH seule, versus Alendronate 10 mg/jr seul ou la combinaison des deux administrés de façon simultanée. En ce qui concerne les résultats de DMO, la parathormone apportant les meilleurs résultats au rachis lombaire et l'Alendronate à la hanche totale, il n'a pas été observé d'effet additif intéressant de l'association thérapeutique à aucun de ces deux sites (Black et al., 2003). Les mêmes résultats négatifs de cette association ont été montrés en densité osseuse volumique (qCT) que ce soit au site trabéculaire que cortical.

Un autre essai de combinaison de traitement s'est, quant à lui révélé positif en 2007 testant l'association PTH et Acide Zoledronique 5 mg 1 injection annuelle intra veineux (Cosman et al., 2011) mais uniquement en ce qui concerne le rachis lombaire. Le gain de DMO à ce site étant de 7.5% avec le traitement combiné à 1 an versus 7.0% avec la PTH seule. Les résultats à la hanche totale étaient superposables entre traitement combiné et Bisphosphonate seul.

Enfin un article récent relate un effet positif de l'association PTH– Alendronate à la hanche totale, ce traitement étant comparé à la PTH seule et à la PTH associée au Raloxifène (Muschitz et al., 2013) à 9 mois avec une augmentation de 4% avec la combinaison PTH– Alendronate vs 1.4% avec l'association PTH–Raloxifène ou la PTH seule. Au rachis lombaire les résultats densitométriques étant en faveur de l'association avec le Raloxifène.

Ces résultats sont néanmoins décevants, l'intérêt anti-fracturaire de ces combinaisons n'est pas démontré. D'autre part l'étude des marqueurs de remodelage devient difficile d'interprétation du fait de l'utilisation concomitante de traitements aux mécanismes d'action opposés.

3) Perspectives : nouvelles thérapeutiques

En effet ces dernières années, plusieurs nouvelles classes thérapeutiques ont eu un développement pré clinique et clinique intéressant :

A. Nouvel antirésorptif : le Denosumab

Tout nouvellement arrivé sur le marché, (remboursement obtenu en France il y a quelques semaines), Il représente le premier traitement biologique de l'ostéoporose. Il s'agit d'un anticorps dirigé contre le ligand de RANK, cytokine majeure de la différenciation des ostéoclastes (Pageau, 2009). Il agit donc comme un puissant inhibiteur de la résorption, mais selon un mécanisme d'action très différent de celui des Bisphosphonates. Son développement pré clinique et clinique a démarré en 2004 et a abouti à l'obtention d'une AMM en 2010 en Europe et aux états unis sous le nom de Prolia. L'étude pivot FREEDOM a évalué la prévention de fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. La réduction relative du risque étant de 70% à 3 ans pour les fractures vertébrales et de 20% pour l'ensemble des fractures périphériques. L'effet DMO est également démontré, très rapide et plus important lors de la première année (+13.3% en lombaire et 6.1% à la hanche) , cet effet persistant mais de façon moins importante sur 3ans. Il existe également une stabilité des valeurs DMO dans les 4 ans qui suivent l'arrêt du traitement. Cet effet rapide est bien visible à travers l'étude des marqueurs avec une baisse très marquée et rapide du CTX suivie, en cas d'arrêt d'un ré-ascension tout aussi rapide, effet qui a fait qualifier le Dénosumab d' « interrupteur » de la résorption osseuse (Cummings et al., 2009). Ce paramètre de pharmacocinétique rend ce médicament particulièrement intéressant dans une optique d'alternance de traitement de mécanismes d'action différents, permettant un freinage fort et rapidement réversible de la résorption osseuse.

Les paramètre de microarchitecture osseuse ont également été étudiés à travers des biopsies iliaques chez les patientes de l'étude Freedom (Reid et al., 2010) et à travers des études de qCT dans l'étude de phase 3 DEFEND (prévention primaire de la perte osseuse) (Genant et al., 2010) concluant à une variation plus importante des paramètres corticaux ainsi qu'à une augmentation significative de la résistance osseuse prédominant au poignet ultra distal à 24 mois. Ces derniers résultats de résistance mécanique, tout comme les mesures de DMO et de marqueurs ont été comparés entre Dénosumab et Alendronate (Seeman et al., 2010) (Brown et al., 2009) obtenant sur tous ces critères des résultats meilleurs dans le groupe Dénosumab.

Antirésorptif puissant, il a, toutefois, comme les Bisphosphonates, récemment fait l'objet de quelques cas de fractures atypiques (Paparodis et al., 2013).

B. Inhibiteur de la cathepsine K

Le Dénosumab a ouvert la voie au développement d'autres agents identifiés grâce aux progrès de la biologie cellulaire de l'os.

La Cathepsine K est apparue récemment comme une cible prometteuse. Il s'agit d'une enzyme protéolytique lysosomale de l'ostéoclaste .

L'Odanacatib, inhibiteur spécifique de cette enzyme, s'avère intéressant : efficacité démontrée sur les critères intermédiaires : diminution des marqueurs de résorption et augmentation de la DMO (Eisman et al., 2011), et étude de phase 3 en cours , évaluant les fractures.

Il pourrait être un nouvel agent découplant : antirésorptif mais n'altérant pas la formation osseuse, voire même ayant un effet anabolique osseux.

C. Calcilytiques

Le récepteur sensible au calcium (CaSR), dont dépend la sécrétion de parathormone est une autre cible potentielle pour élaborer des traitements ostéoformateurs de l'ostéoporose. Des agents qui inhibent ce récepteur permettraient une stimulation transitoire de la parathormone qui pourrait ainsi exercer son rôle anabolique indirectement (Trivedi et al., 2008). De tels agents pharmacologiques à administration orale dits calcilytiques font l'objet d'un développement clinique sur la base de données expérimentales chez l'animal qui ont démontré la preuve du concept (Gowen et al., 2000). Cependant ce développement se heurte à des difficultés pour démontrer une efficacité dans l'espèce humaine et aucun candidat n'a dépassé la phase 2, ni fait l'objet de publication rapportant son efficacité sur les critères intermédiaires habituels : DMO et marqueurs (Fitzpatrick et al., 2011).

D.Nouvel ostéoformateur: l' Anti-sclérostine

Les espoirs les plus sérieux de développement d'un autre agent anabolique osseux puissant se portent sur la cible la plus récente, la sclérostine. Il s'agit d'une protéine synthétisée uniquement dans le tissu osseux par les ostéocytes et qui inhibe la formation osseuse (Winkler et al., 2003). La maladie de Van Buchen est une ostéosclérose récessive rare touchant presque exclusivement les afrikaners, due à l'inactivation du gène SOST, qui produit la sclérostine (de Vernejoul MC, 2009). Cette protéine inhibe LRP5 en se liant à ce récepteur membranaire, comme un autre inhibiteur, Dickkopf-1 (Li et al., 2005). Il en résulte une diminution du signal de prolifération et d'activation des ostéoblastes. Les inhibiteurs de la sclérostine pourraient donc augmenter la formation osseuse d'une manière importante. Des études expérimentales chez l'animal sont encourageantes (Li et al., 2010). Une étude de phase 1 a été publiée récemment chez les femmes ménopausées avec un anticorps monoclonal anti sclérostine, confirmant un potentiel anabolique très intéressant (Padhi et al., 2011) et des études de phase 2 sont en cours.

D'autres protéines ostéoblastiques comme Dickkopf 1 (Dkk1) sont impliquées dans la voie LRP5/nt qui est importante pour la formation osseuse et pourraient devenir des cibles pour de nouveaux traitements de l'ostéoporose si elles s'avèrent avoir une spécificité suffisante pour l'os (Canalis, 2010).

E.Nouvelle forme galénique pour la PTH

Enfin, afin de pallier la contrainte de la forme sous cutanée actuellement disponible pour la PTH, des études sont en cours pour proposer une forme transdermique : une étude de phase 2 a été récemment menée avec un patch de 40µg de PTH produisant à 6 mois une augmentation de DMO lombaire équivalente à celle des injections sous cutanées de 20 µg et même une meilleure augmentation de la DMO fémorale (Cosman et al., 2010).

Par ailleurs des formes orales et inhalées sont en cours de développement (Shoyele et al., 2011) (Henriksen et al., 2013).

V Conclusion

Ainsi l'arsenal thérapeutique dans l'ostéoporose se cesse de s'agrandir, donnant de nouvelles perspectives aux cliniciens notamment dans ces cas d'ostéoporose sévère souvent multifactorielle pouvant constituer des situations cliniques difficiles à prendre en charge.

On constate en effet bien souvent une grande difficulté, à réussir à sortir ses patients, aux chiffres de densité minérale osseuse très bas, de la zone « rouge » ostéoporotique.

En effet, comme nous l'avons vu dans ce travail, chaque classe thérapeutique présente ses intérêts mais également ses limites.

Les Bisphosphonates en particulier doivent être limités dans leur durée d'utilisation, du fait de leurs effets secondaires (ostéonécrose mandibulaires, fractures atypiques) et de l'épuisement dans le temps de leur effet (effet anti fracturaire non prouvé au-delà de 3-5 ans).

Les nouveaux antirésorptifs, certes très puissants et d'efficacité rapide, semblent présenter, au moins en partie les mêmes limites: publication de cas de fractures atypiques sous Dénosumab.

Le Téréparatide est pour l'instant un traitement, utilisé en « boost » fort mais devant être prescrit sur de courtes périodes (AMM maximale de 2 ans), et on connaît son effet très temporaire sur l'os (perte osseuse rapide à l'arrêt).

Les anti -sclérostine portent, en effet l'espoir d'un autre traitement puissant mais uniquement ostéoformateur, sans action antirésorptive, quel sera son efficacité sur un os « vieux » ayant en partie perdu ses propriétés bio mécaniques ?

Il apparaît déjà clairement dans la pratique courante, qu'il est souvent nécessaire de changer de classes pharmaceutiques anti ostéoporotiques afin de maintenir un effet positif densitométrique.

La piste d'utilisation de ces différents traitements de façon plus séquentielle paraît intéressante.

Notre étude, malgré les limites sus citées, permet de conclure à un effet plus important des Bisphosphonates après Téréparatide. Ce résultat présente son intérêt car aucune étude, jusque là n'avait répondu à cette question.

Il faudrait réaliser pour confirmer ces premiers résultats une étude prospective randomisée avec des séquences thérapeutiques inverses dans chaque bras.

Le problème pratique alors rencontré serait, du fait des conditions de remboursement particulière du Forsteo, qu'il s'agisse d'une population d'ostéoporotiques sévères, avec déjà deux fractures vertébrales prévalentes, chez qui on serait tenté de proposer d'emblée un traitement par Forsteo.

La deuxième question incomplètement résolue reste la durée de traitement de chacune de ces séquences thérapeutiques. Les bénéfices anti-fracturaires connus des Bisphosphonates voudraient probablement que l'on traite 3 ans.

Qu'en serait-il s'il l'on proposait des séquences thérapeutiques plus courtes, comme 1 an pour les bisphosphonates injectables (durée d'interdose de l'acide zolédronique), et 3 mois pour la PTH (durée de traitement permettant l'ascension la plus forte des marqueurs d'ostéof ormation et la pente la plus forte de gain de DMO) en répétant ces séquences thérapeutiques. La question reste ouverte...

Références bibliographiques

Akkus, O., Polyakova-Akkus, A., Adar, F., and Schaffler, M.B. (2003). Aging of microstructural compartments in human compact bone. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* *18*, 1012–1019.

Barrett-Connor, E., Cauley, J.A., Kulkarni, P.M., Sashegyi, A., Cox, D.A., and Geiger, M.J. (2004). Risk-benefit profile for raloxifene: 4-year data From the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* *19*, 1270–1275.

Baudoin, C., Fardellone, P., Thelot, B., Juvin, R., Potard, V., Bean, K., and Sebert, J.L. (1996). Hip fractures in France: the magnitude and perspective of the problem. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* *6 Suppl 3*, 1–10.

Bickerstaff, D.R., and Kanis, J.A. (1994). Algodystrophy: an under-recognized complication of minor trauma. *Br. J. Rheumatol.* *33*, 240–248.

Black, D.M., Greenspan, S.L., Ensrud, K.E., Palermo, L., McGowan, J.A., Lang, T.F., Garnero, P., Bouxsein, M.L., Bilezikian, J.P., Rosen, C.J., et al. (2003). The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* *349*, 1207–1215.

Bonadonna, S., Burattin, A., Nuzzo, M., Bugari, G., Rosei, E.A., Valle, D., Iori, N., Bilezikian, J.P., Veldhuis, J.D., and Giustina, A. (2005). Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* *152*, 199–205.

Bone, H.G., Hosking, D., Devogelaer, J.-P., Tucci, J.R., Emkey, R.D., Tonino, R.P., Rodriguez-Portales, J.A., Downs, R.W., Gupta, J., Santora, A.C., et al. (2004). Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* *350*, 1189–1199.

Boonen, S., Marin, F., Obermayer-Pietsch, B., Simões, M.E., Barker, C., Glass, E.V., Hadji, P., Lyritis, G., Oertel, H., Nickelsen, T., et al. (2008). Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *93*, 852–860.

Borah, B., Dufresne, T.E., Chmielewski, P.A., Gross, G.J., Prenger, M.C., and Phipps, R.J. (2002). Risedronate preserves trabecular architecture and increases bone strength in vertebra of ovariectomized minipigs as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* *17*, 1139–1147.

Briot, K., Ravaud, P., Dargent-Molina, P., Zylberman, M., Liu-Leage, S., and Roux, C. (2009). Persistence with teriparatide in postmenopausal osteoporosis; impact of a patient education and follow-up program: the French experience. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result*

Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA 20, 625–630.

Brown, J.P., Prince, R.L., Deal, C., Recker, R.R., Kiel, D.P., de Gregorio, L.H., Hadji, P., Hofbauer, L.C., Alvaro-Gracia, J.M., Wang, H., et al. (2009). Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* 24, 153–161.

Canalis, E. (2010). Update in new anabolic therapies for osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 1496–1504.

Canalis, E., Mazziotti, G., Giustina, A., and Bilezikian, J.P. (2007). Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* 18, 1319–1328.

Cosman, F. (2006). Anabolic therapy for osteoporosis: parathyroid hormone. *Curr. Rheumatol. Rep.* 8, 63–69.

Cosman, F. (2009). Treatment of osteoporosis and prevention of new fractures: role of intravenously administered bisphosphonates. *Endocr. Pr. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* 15, 483–493.

Cosman, F., Lane, N.E., Bolognese, M.A., Zanchetta, J.R., Garcia-Hernandez, P.A., Sees, K., Matriano, J.A., Gaumer, K., and Daddona, P.E. (2010). Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 151–158.

Cosman, F., Eriksen, E.F., Recknor, C., Miller, P.D., Guañabens, N., Kasperk, C., Papanastasiou, P., Readie, A., Rao, H., Gasser, J.A., et al. (2011). Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* 26, 503–511.

Cranney, A., Guyatt, G., Griffith, L., Wells, G., Tugwell, P., Rosen, C., and Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group (2002). Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Rev.* 23, 570–578.

Cummings, S.R., and Melton, L.J. (2002). Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 359, 1761–1767.

Cummings, S.R., Kelsey, J.L., Nevitt, M.C., and O'Dowd, K.J. (1985). Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol. Rev.* 7, 178–208.

Cummings, S.R., Black, D.M., Thompson, D.E., Applegate, W.B., Barrett-Connor, E., Musliner, T.A., Palermo, L., Prineas, R., Rubin, S.M., Scott, J.C., et al. (1998). Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 280, 2077–2082.

Cummings, S.R., San Martin, J., McClung, M.R., Siris, E.S., Eastell, R., Reid, I.R., Delmas,

P., Zoog, H.B., Austin, M., Wang, A., et al. (2009). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* *361*, 756–765.

Delany, A.M., Jeffrey, J.J., Rydziel, S., and Canalis, E. (1995). Cortisol increases interstitial collagenase expression in osteoblasts by post-transcriptional mechanisms. *J. Biol. Chem.* *270*, 26607–26612.

Dempster, D.W., Cosman, F., Kurland, E.S., Zhou, H., Nieves, J., Woelfert, L., Shane, E., Plavetić, K., Müller, R., Bilezikian, J., et al. (2001). Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* *16*, 1846–1853.

Desai, P.A., Vyas, P.A., and Lane, J.M. (2013). Atypical Femoral fractures: A Review of the Literature. *Curr. Osteoporos. Rep.* *11*, 179–187.

Dobnig, H., and Turner, R.T. (1997). The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology* *138*, 4607–4612.

Eastell, R., Hannon, R.A., Wenderoth, D., Rodriguez-Moreno, J., and Sawicki, A. (2011). Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *96*, 3367–3373.

Eisman, J.A., Bone, H.G., Hosking, D.J., McClung, M.R., Reid, I.R., Rizzoli, R., Resch, H., Verbruggen, N., Hustad, C.M., DaSilva, C., et al. (2011). Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* *26*, 242–251.

Fitzpatrick, L.A., Dabrowski, C.E., Cicconetti, G., Gordon, D.N., Papapoulos, S., Bone, H.G., 3rd, and Bilezikian, J.P. (2011). The effects of ronacaleret, a calcium-sensing receptor antagonist, on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *96*, 2441–2449.

Gabbitas, B., Pash, J.M., Delany, A.M., and Canalis, E. (1996). Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-binding protein-5 in bone cell cultures by transcriptional mechanisms. *J. Biol. Chem.* *271*, 9033–9038.

Gamsjaeger, S., Buchinger, B., Zoehrer, R., Phipps, R., Klaushofer, K., and Paschalis, E.P. (2011). Effects of one year daily teriparatide treatment on trabecular bone material properties in postmenopausal osteoporotic women previously treated with alendronate or risedronate. *Bone* *49*, 1160–1165.

Genant, H.K., Engelke, K., Hanley, D.A., Brown, J.P., Omizo, M., Bone, H.G., Kivitz, A.J., Fuerst, T., Wang, H., Austin, M., et al. (2010). Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* *47*, 131–139.

Gowen, M., Stroup, G.B., Dodds, R.A., James, I.E., Votta, B.J., Smith, B.R., Bhatnagar, P.K., Lago, A.M., Callahan, J.F., DelMar, E.G., et al. (2000). Antagonizing the parathyroid calcium receptor stimulates parathyroid hormone secretion and bone formation in osteopenic rats. *J.*

Clin. Invest. *105*, 1595–1604.

Hall, S.E., Criddle, R.A., Comito, T.L., and Prince, R.L. (1999). A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* *9*, 508–515.

Henriksen, K., Andersen, J.R., Riis, B.J., Mehta, N., Tavakkol, R., Alexandersen, P., Byrjalsen, I., Valter, I., Nedergaard, B.S., Teglbjaerg, C.S., et al. (2013). Evaluation of the efficacy, safety and pharmacokinetic profile of oral recombinant human parathyroid hormone [rhPTH(1-31)NH(2)] in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* *53*, 160–166.

Jakob, F., Oertel, H., Langdahl, B., Ljunggren, O., Barrett, A., Karras, D., Walsh, J.B., Fahrleitner-Pammer, A., Rajzbaum, G., Barker, C., et al. (2012). Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* *166*, 87–97.

Jilka, R.L., Weinstein, R.S., Bellido, T., Roberson, P., Parfitt, A.M., and Manolagas, S.C. (1999). Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.* *104*, 439–446.

Kanis, J.A. (2002). Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* *359*, 1929–1936.

Khosla, S., Burr, D., Cauley, J., Dempster, D.W., Ebeling, P.R., Felsenberg, D., Gagel, R.F., Gilsanz, V., Guise, T., Koka, S., et al. (2007). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* *22*, 1479–1491.

Lenart, B.A., Neviasser, A.S., Lyman, S., Chang, C.C., Edobor-Osula, F., Steele, B., van der Meulen, M.C.H., Lorch, D.G., and Lane, J.M. (2009). Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* *20*, 1353–1362.

Li, X., Zhang, Y., Kang, H., Liu, W., Liu, P., Zhang, J., Harris, S.E., and Wu, D. (2005). Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J. Biol. Chem.* *280*, 19883–19887.

Li, X., Warmington, K.S., Niu, Q.-T., Asuncion, F.J., Barrero, M., Grisanti, M., Dwyer, D., Stouch, B., Thway, T.M., Stolina, M., et al. (2010). Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody increases bone formation, bone mass, and bone strength in aged male rats. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* *25*, 2647–2656.

Lindsay, R., Scheele, W.H., Neer, R., Pohl, G., Adami, S., Mautalen, C., Reginster, J.-Y., Stepan, J.J., Myers, S.L., and Mitlak, B.H. (2004). Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch. Intern. Med.* *164*, 2024–2030.

Marcus, R., Wang, O., Satterwhite, J., and Mitlak, B. (2003). The skeletal response to

teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* *18*, 18–23.

McCarthy, T.L., Centrella, M., and Canalis, E. (1990). Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-I in skeletal cells. *Endocrinology* *126*, 1569–1575.

Miller, P.D., Watts, N.B., Licata, A.A., Harris, S.T., Genant, H.K., Wasnich, R.D., Ross, P.D., Jackson, R.D., Hoseyni, M.S., Schoenfeld, S.L., et al. (1997). Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am. J. Med.* *103*, 468–476.

Miller, P.D., Delmas, P.D., Lindsay, R., Watts, N.B., Luckey, M., Adachi, J., Saag, K., Greenspan, S.L., Seeman, E., Boonen, S., et al. (2008). Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *93*, 3785–3793.

Misof, B.M., Roschger, P., Cosman, F., Kurland, E.S., Tesch, W., Messmer, P., Dempster, D.W., Nieves, J., Shane, E., Fratzl, P., et al. (2003). Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *88*, 1150–1156.

Muschitz, C., Kocijan, R., Fahrleitner-Pammer, A., Lung, S., and Resch, H. (2013). Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* *28*, 196–205.

Neer, R.M., Arnaud, C.D., Zanchetta, J.R., Prince, R., Gaich, G.A., Reginster, J.Y., Hodsman, A.B., Eriksen, E.F., Ish-Shalom, S., Genant, H.K., et al. (2001). Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* *344*, 1434–1441.

Padhi, D., Jang, G., Stouch, B., Fang, L., and Posvar, E. (2011). Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* *26*, 19–26.

Pageau, S.C. (2009). Denosumab. *MAbs* *1*, 210–215.

Paparodis, R., Buehring, B., Pelley, E.M., and Binkley, N. (2013). A case of an unusual subtrochanteric fracture in a patient receiving denosumab. *Endocr. Pr. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* *19*, e64–68.

Prince, R., Sipos, A., Hossain, A., Syversen, U., Ish-Shalom, S., Marcinowska, E., Halse, J., Lindsay, R., Dalsky, G.P., and Mitlak, B.H. (2005). Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* *20*, 1507–1513.

Reid, I.R., Miller, P.D., Brown, J.P., Kendler, D.L., Fahrleitner-Pammer, A., Valter, I., Maasalu, K., Bolognese, M.A., Woodson, G., Bone, H., et al. (2010). Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J. Bone Miner. Res. Off. J.*

Am. Soc. Bone Miner. Res. 25, 2256–2265.

Riis, B.J., Ise, J., von Stein, T., Bagger, Y., and Christiansen, C. (2001). Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* 16, 1871–1878.

Rittmaster, R.S., Bolognese, M., Ettinger, M.P., Hanley, D.A., Hodsmann, A.B., Kendler, D.L., and Rosen, C.J. (2000). Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 2129–2134.

Sato, M., Westmore, M., Ma, Y.L., Schmidt, A., Zeng, Q.Q., Glass, E.V., Vahle, J., Brommage, R., Jerome, C.P., and Turner, C.H. (2004). Teriparatide [PTH(1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* 19, 623–629.

Seeman, E., Delmas, P.D., Hanley, D.A., Sellmeyer, D., Cheung, A.M., Shane, E., Kearns, A., Thomas, T., Boyd, S.K., Boutrou, S., et al. (2010). Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* 25, 1886–1894.

Shoyele, S.A., Sivadas, N., and Cryan, S.-A. (2011). The effects of excipients and particle engineering on the biophysical stability and aerosol performance of parathyroid hormone (1-34) prepared as a dry powder for inhalation. *AAPS PharmSciTech* 12, 304–311.

Storm, T., Thamsborg, G., Steiniche, T., Genant, H.K., and Sørensen, O.H. (1990). Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 322, 1265–1271.

Subbiah, V., Madsen, V.S., Raymond, A.K., Benjamin, R.S., and Ludwig, J.A. (2010). Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* 21, 1041–1045.

Trivedi, R., Mithal, A., and Chattopadhyay, N. (2008). Recent updates on the calcium-sensing receptor as a drug target. *Curr. Med. Chem.* 15, 178–186.

Watts, N.B., Harris, S.T., Genant, H.K., Wasnich, R.D., Miller, P.D., Jackson, R.D., Licata, A.A., Ross, P., Woodson, G.C., 3rd, and Yanover, M.J. (1990). Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 323, 73–79.

Watts, N.B., Chines, A., Olszynski, W.P., McKeever, C.D., McClung, M.R., Zhou, X., and Grauer, A. (2008). Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* 19, 365–372.

Weinstein, R.S. (2010). Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: the role of bone vascularity. *Bone* 46, 564–570.

Winkler, D.G., Sutherland, M.K., Geoghegan, J.C., Yu, C., Hayes, T., Skonier, J.E., Shpektor, D., Jonas, M., Kovacevich, B.R., Staehling-Hampton, K., et al. (2003). Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J.* 22, 6267–6276.

Annexes

Annexe1 :

Tableau de conversion des valeurs densitométriques LUNAR et HOLOGIC

Y : valeurs densitométriques Lunar (g/cm²)

X : valeur densitométrique Hologic (g/cm²)

Rachis lombaire : $y=1.086x + 0.050$

Hanche totale : $y=0.884x + 0.169$

Col fémoral : $y=0.907x + 0.177$

Trochanter : $y=1.057x + 0.078$

*Cross Calibration between two densitometers Hologic QDR2000-GE Healthcare's Lunar Prodigy Advance
NG. Chau , J. Glemarec, P Guillot , JM. Berthelot, Y. Maugars
Presented at ECCO 2006*

NOM: CHEMEL MARY

PRENOM :Marguerite

Titre de Thèse :

Effet densitométrique d'un traitement par Bisphosphonate avant ou après Tériparatide dans le traitement de l'ostéoporose. Etude rétrospective sur 133 patients.

RESUME

Les Bisphosphonates et le Tériparatide sont deux traitements de mécanismes différents (respectivement antrésorptif et ostéoformateur) ayant validé leur effet anti fracturaire et densitométrique dans la prise en charge de l'ostéoporose.

Le but de notre étude a été de comparer les gains densitométriques à la hanche totale liés à la prise de Bisphosphonates avant ou après Tériparatide .

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée au CHU de Nantes recensant les données de densitométrie osseuse de 133 patients ostéoporotiques ayant reçu du Tériparatide pendant 18 mois et un Bisphosphonate pendant une durée minimum de 2 ans avant ou après ce dernier ;

Nos résultats concluent à un effet plus important des Bisphosphonates après Tériparatide.

MOTS-CLES

OSTEOPOROSE
TERIPARATIDE
BISPHOSPHONATE
DENSITOMETRIE