

Traitement de l'ostéoporose

post-ménopausique par le Téréparatide

F. SADOUKI,
H. DJOUDI,
C. HAOUICHAT,
Service de Rhumatologie,
CHU Djillali Bounaâma, Douéra, Alger.

Résumé

L'ostéoprose « maladie silencieuse » en dehors des fractures est décrite par le *National Institute of Health* (NIH) comme une affection du squelette caractérisée par une perte de résistance des os prédisposant aux fractures. L'objectif du traitement est de prévenir la survenue de fractures. Deux classes thérapeutiques, les anti-résorbeurs et les ostéoformateurs sont les principaux traitements de l'ostéoporose. **Patients et méthodes :** étude longitudinale monocentrique portant sur des femmes ménopausées présentant une ostéoporose sévère avec au moins une fracture vertébrale. L'ostéoporose était objectivée par la mesure de la DMO au rachis lombaire, les fractures vertébrales étaient recherchées à la RX standard du rachis dorsal et lombaire complétée par la VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) en même temps que la mesure de la DMO. Les patientes étaient traitées par Téréparatide (Fortéo®) 20 µg/jour en injection sous-cutanée pendant 18 mois associé à un traitement par Calcium 1gr/jour et vitamine D 800UI/jour. **Résultats :** Population de 99 femmes dont l'âge moyen est de 66,23 ± 9,18 ans, l'âge moyen de la ménopause était de 46,94 ± 4,85 ans avec une durée moyenne de la ménopause de 18,7 ± 8,4 ans. Le T-score moyen au rachis lombaire était de -3,55 ± 0,85 DS. Les fractures vertébrales étaient multiples (2 à 8) associées à des fractures périphériques sévères ou non sévères (col fémoral, avant-bras, côtes). La cure thérapeutique de 18 mois de téréparatide a été complétée chez 86% des patientes avec un résultat satisfaisant sans survenue de fractures incidentes. **Conclusion :** le téréparatide, traitement singulier par son effet ostéoformateur, permet la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique fracturaire.

Abstract

Osteoporosis "silent disease" outside fractures is described by the National Institute of Health (NIH) as a skeletal condition characterized by a loss of bone-resistant fracture-prone. The goal of treatment is to prevent the occurrence of fractures. Two therapeutic classes, anti-resorbers and osteoformers are the main treatments for osteoporosis. **Patients and methods:** A monocentric longitudinal study of postmenopausal women with severe osteoporosis with at least one vertebral fracture. Osteoporosis was objectified by measuring BMD at the lumbar spine, vertebral fractures were sought after on the standard RX of the dorsal and lumbar spine supplemented by the VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) at the same time as the measurement of BMD. Patients were treated with teriparatide (Fortéo®) 20 µg / day by subcutaneous injection for 18 months combined with treatment with calcium 1 gr / day and vitamin D 800 IU / day. **Results:** Population of 99 women whose mean age is 66.23 ± 9.18 years, the mean age of menopause was 46.94 ± 4.85 years with an average menopausal duration of 18.7 years. ± 8.4 years. The mean T-score at the lumbar spine was -3.55 ± 0.85 SD. Vertebral fractures were multiple (2-8) associated with severe or non-severe peripheral fractures (femoral neck, pre-skews, ribs). The 18-month course of treatment was completed in 86% of the patients. **Conclusion:** teriparatide, singular treatment by its osteoforming effect, allows the management of postmenopausal osteoporosis fracture.

>>> Mots-clés :

Ostéoporose post-ménopausique, fractures vertébrales, téréparatide.

>>> Key-words :

Postmenopausal osteoporosis, vertebral fractures, teriparatide.

¹DMO : densité minérale osseuse
²RX : radiographie

Introduction

L'ostéoporose post-ménopausique est la plus fréquente des causes d'ostéoporose chez la femme. Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique est un traitement de longue durée et son efficacité ne se manifeste qu'à long terme. L'arsenal thérapeutique dans l'ostéoporose post-ménopausique comporte plusieurs classes de médicaments : les anti-résorbeurs (bisphosphonates, denosumab) et les ostéo-formateurs (le téréparatide, l'abaloparatide). Plusieurs études épidémiologiques ont souligné la morbidité importante des fractures ostéoporotiques, en particulier des fractures vertébrales (FV), et la surmortalité liée aux fractures de l'extrémité supérieure du fémur et aux FV cliniques.

Le téréparatide, (Fortéo® ; Forstéo® en Europe), a montré son efficacité dans la prévention des récurrences des fractures vertébrales et dans la diminution du risque de fractures périphériques [1].

Le Fortéo® [rh PTH (1-34)] représente la séquence active (1-34) de la parathormone humaine endogène.

La parathormone (PTH), hormone endogène de 84 acides aminés, est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. Les actions physiologiques de la PTH incluent la stimulation de la formation osseuse par des effets directs sur les cellules de la formation osseuse (les ostéoblastes), augmentant indirectement l'absorption intestinale du calcium, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion rénale du phosphate.

Le téréparatide, (Fortéo®) est indiqué chez les adultes (après 18 ans) pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, l'ostéoporose masculine et l'ostéoporose cortisonique.

Le téréparatide est utilisé une seule fois dans la vie, avec une durée de traitement de 18 mois (étude EFOS [2]) qui a été étendue à 24 mois au maximum (étude ExFOS [3]).

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité du téréparatide sur les fractures incidentes dans notre population de femmes ménopausées présentant une ostéoporose densitométrique avec au moins une fracture vertébrale.

Type de l'étude : étude longitudinale portant sur des femmes ménopausées ostéoporotiques adressées au service de Rhumatologie du CHU Djillali Bounaâma de Douéra pour ostéoporose densitométrique avec fractures vertébrales.

Patients et méthodes :

Critères d'inclusion : Femmes ménopausées présentant une ostéoporose densitométrique avec au moins une fracture vertébrale.

Critères de non inclusion :

- Maladies métaboliques osseuses (hyperparathyroïdie, maladie de Paget)
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique
- Antécédent de lithiase urinaire
- Antécédent de radiothérapie du squelette
- Tumeurs osseuses malignes ou métastases osseuses

L'ostéoporose est objectivée par la mesure de la densité minérale osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayon X ou DXA [4], au niveau du rachis lombaire et de la hanche. Cette mesure est associée simultanément à la technique dite VFA (Vertebral Fracture Assessment) pour une analyse morphométrique vertébrale et identification des fractures de T4 à L4 [4].

Le téréparatide se présente en stylo pré-rempli pour un traitement de 28 jours, la dose quotidienne est de 20 µg/ jour et est administrée par voie sous-cutanée. La durée de traitement préconisée dans l'étude est de 18 mois.

À l'inclusion, les données cliniques des patientes, l'histoire de la pathologie, les données biologiques (bilan phospho-calcique, rénal et hépatique) ainsi que les données radiologiques (RX standard du rachis dorsal et lombaire de face et de profil, et les résultats de la DMO et de la VFA), sont colligés.

Le traitement par Téréparatide, (Fortéo®), (produit hospitalier en Algérie) est délivré aux patientes par la pharmacie de l'hôpital.

Une supplémentation quotidienne par Calcium 1.000 mg/jour et Vitamine D 800 UI/jour est prescrite.

À l'instauration du traitement, la manipulation nécessaire à l'utilisation du stylo est expliquée dans le détail à la patiente et à un membre de sa famille vivant en général sous le même toit, en insistant sur la nécessité de la régularité quotidienne du traitement.

Un suivi régulier des patientes est programmé avec une première consultation à 01 mois de traitement (facilité d'utilisation, tolérance du produit), puis tous les 03 mois (recherche d'effets secondaires, d'un incident fracturaire, s'enquérir de l'observance du traitement).

Résultats :

Caractéristiques des patientes : 99 patientes ont fait l'objet de notre étude (tableau 1).

L'âge moyen des patientes à l'inclusion était de 66 ans ± 9 ans. L'âge moyen de la ménopause était de 47 ans ± 5 ans et une ancienneté de la ménopause à 19 ans ± 9 ans.

15% des patientes recevaient une corticothérapie par

voie orale (7,5 mg / jour en moyenne) pour diverses pathologies associées (rhumatismes inflammatoires chroniques, vascularite, maladie auto-immune).

70 % des patientes (69 patientes) avaient reçu un traitement anti-ostéoporotique antérieur.

Les bisphosphonates par voie orale représentaient la prescription la plus fréquente (72 % des cas).

La durée de ce traitement était variable : moins de six mois (arrêt pour intolérance digestive le plus souvent) jusqu'à une durée de cinq à sept ans. 17 % des patientes ont reçu du ranélate de strontium et 10 % du raloxifène. 30% des patientes étaient naïves de tout traitement anti-ostéoporotique.

Les résultats de la DMO à l'inclusion, montraient un T-score lombaire moyen de $-3,55 \pm 0,85$ DS, le T-score moyen de la hanche était de $-2,66 \pm 0,99$ DS.

Caractéristiques des patientes	Étude personnelle	Étude NEER
Age (ans) (moy ± ET)	66 ± 9	69 ± 7
Ancienneté de la ménopause (années) (moy ± ET)	19 ± 9	21 ± 9
Traitement corticoïdes en cours (%)	15	-
Traitement préalable de l'ostéoporose (%)	70	16
T- score lombaire (moyen)	- 3,55	- 2,6
Nombre moyen de fractures vertébrales	3,2	2,3 ± 1,8

Tableau 1 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion



RX du rachis de profil : hypercyphose dorso-lombaire sur multiples fractures vertébrales

Image VFA : Vertebral Fracture Assessment (DMO)

Les fractures vertébrales étaient présentes chez toutes les patientes.

Elles intéressaient 2 à 8 vertèbres, avec une moyenne de 3,2 fractures / patiente.

La fracture du col fémoral était retrouvée chez cinq patientes (dans un cas on a noté une fracture bilatérale de l'extrémité supérieure du fémur), une fracture de l'avant-bras était notée chez deux patientes.

Suivi et résultats du traitement :

Quatre vingt cinq patientes (86 %) qui avaient reçu la cure complète du traitement (18 mois) ont fait l'objet de notre analyse pour l'efficacité du traitement .

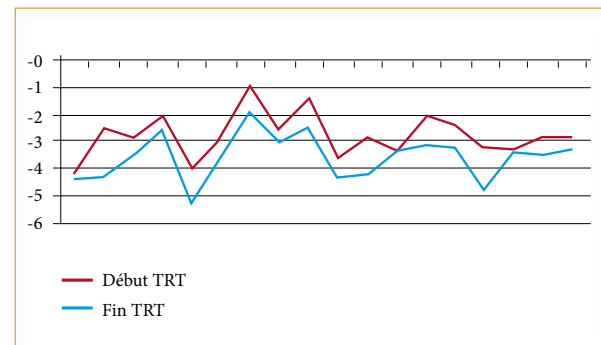
Au plan de l'efficacité :

Une amélioration clinique est rapidement rapportée par les patientes sur le plan des douleurs et de la fatigue (données non quantifiées dans cette étude).

Au plan biologique aucune anomalie n'a été relevée (calcémie, bilan rénal...)

Aucune fracture vertébrale clinique incidente n'a été notée au cours du suivi de la durée du traitement, les radiographies standard (RX) n'ont pas été réalisées en l'absence de signes d'appel clinique.

Une DMO est pratiquée chez toutes les patientes en fin de traitement à 18 mois. Les résultats de la mesure de la densité osseuse montrent une amélioration du T-score moyen à $-2,78 \pm 1,2$ DS au rachis lombaire. (graphique 1).



Graphique 1 : Variation de la DMO au rachis lombaire, début et fin du traitement

Au plan de la tolérance :

Quatorze patientes (14 %) avaient interrompu le traitement par le téréparatide.

Des événements indésirables sont rapportées par les patientes, l'arrêt du téréparatide est survenu après un à six mois du début du traitement.

Chez une patiente, l'installation d'un état dépressif à trois mois de traitement a nécessité l'arrêt du téréparatide. Dans les autres cas il s'agit d'effets secondaires mineurs : nausées, vertiges, céphalées, arthralgies et crampes dans les jambes. Mal tolérés par les patientes, ils ont justifié l'arrêt du traitement, dans cinq cas les patientes ont été perdues de vue après un mois de traitement.

Discussion :

La gravité de l'ostéoporose post-ménopausique réside dans la survenue de fractures dites sévères qu'elles soient vertébrales ou non vertébrales, telle la fracture de l'extrémité supérieure du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus, des vertèbres, du bassin.

Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique par le téréparatide diminue le risque de fractures vertébrales et non vertébrales comme cela était rapporté dans plusieurs études internationales :

Étude princeps NEER ^[1] : étude pivot, portant sur « l'effet de l'hormone parathyroïdienne (1-34) sur les fractures et la densité minérale osseuse chez les femmes post-ménopausées ostéoporotiques », a inclus 1.637 femmes ménopausées dont l'âge moyen est de 69,5 ans. A l'inclusion, quatre vingt-dix pour cent des patientes avaient au moins une fracture vertébrale et en moyenne une densité minérale osseuse lombaire à 0,82g/cm² (équivalente à un T-score à -2,6 DS). Pour une période de traitement par le téréparatide allant jusqu'à 24 mois (médiane : 19 mois), les résultats démontrent une réduction du risque fracturaire statistiquement significative ainsi qu'une action sur la densité minérale osseuse. L'étude d'observation européenne de Forstéo® (EFOS) ^[2] a étudié l'efficacité du téréparatide chez des femmes ménopausées ostéoporotiques traitées pendant 18 mois. 91% des patientes avaient précédemment reçu un autre traitement anti-ostéoporotique et 72,8 % ont terminé le traitement de 18 mois. Des fractures incidentes sont rapportées chez 8,8 % des patientes. Le risque de fracture diminue de 47 % au cours des six derniers mois de traitement par rapport à la première période de six mois.

L'étude ExFOS ^[3], où les patients présentant une

ostéoporose sévère sont traités pendant 24 mois par le téréparatide, des résultats similaires sont rapportés : 7,1 % de fractures cliniques incidentes et une diminution de 49% des probabilités de fractures, (dont 75 % sont observées dans la période de 18 à 24 mois de traitement).

Dans notre étude, l'âge moyen des patientes est relativement plus jeune : 66 ans vs 69,5 ans.

A l'inclusion elles avaient toutes, 100 % vs 90 %, au moins deux fractures vertébrales (3 fractures vertébrales en moyenne par patiente), et un T-score à -3,55 DS vs -2,6 DS : il s'agit d'ostéoporose post-ménopausique plus sévère, malgré un traitement anti-ostéoporotique antérieur chez 70 % des patientes.

Aucune fracture incidente au cours des 18 mois de traitement par le téréparatide n'a été notée dans cette série où 86% des patientes ont complété le traitement de 18 mois. Cet effet bénéfique sur des fractures incidentes est par ailleurs rapporté dans l'étude VERO ^[5].

Parallèlement une amélioration clinique est notée et la tolérance est acceptable. La mesure de la densité minérale osseuse montre un gain au niveau du T-score lombaire.

Téréparatide en première intention, ou en seconde intention ?

Dans notre série l'indication du traitement par le téréparatide est l'ostéoporose post-ménopausique avec fractures vertébrales (critère d'inclusion dans l'étude), sans préjuger d'un traitement antérieur anti-ostéoporotique ou non.

Dans l'étude princeps étude NEER, 86 % des patientes n'avaient pas pris de traitement anti-ostéoporotique auparavant et le reste des patientes avaient arrêté leur traitement avant l'inclusion dans des délais variables selon les produits : le téréparatide est ainsi considéré comme prescrit en première intention.

En seconde intention le téréparatide est prescrit après un traitement anti-ostéoporotique (anti-résorbeur ou autre), si l'on considère être en échec thérapeutique.

Dans notre série, 30 % des patientes étaient naïves de tout traitement anti-ostéoporotique malgré la présence d'une ostéoporose post-ménopausique fracturaire. Le téréparatide est donc prescrit en première intention.

70 % des patientes de l'étude avaient reçu un traitement anti-ostéoporotique sans amélioration clinique et/ou densitométrique, sont traitées par le téréparatide prescrit donc en seconde intention.

Et après le téraparatide ?

L'arrêt du traitement par le téraparatide est suivi d'une reprise de la perte osseuse, le relais est pris par un anti-résorbeur : l'acide zolédronique ou le denosumab, (étude de suivi NEER) [6].

La prescription d'un bisphosphonate permet de maintenir ou même d'augmenter la densité minérale osseuse dans les 18 mois (résultat avec l'alendronate) [8].

Dans notre pratique, après évaluation (clinique, densitométrie), le relais est pris avec un traitement par un bisphosphonate injectable : l'acide zolédronique en perfusion annuelle. Il est poursuivi trois à cinq ans, une surveillance clinique avec évaluation pour la poursuite du traitement.

Conclusion :

Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique entre dans le cadre d'une stratégie thérapeutique dont l'objectif est la réduction du risque de fracture.

Le traitement par le téraparatide de l'ostéoporose post-ménopausique diminue le risque de fractures vertébrales et non vertébrales et augmente la densité minérale osseuse. L'indication du traitement par le téraparatide est l'ostéoporose post-ménopausique avec deux fractures vertébrales. Il peut être prescrit en première intention en prévention de récurrences de fractures ou en seconde intention après un traitement anti-résorbeur.

Des recommandations internationales (et nationales en cours de validation), orientent le choix thérapeutique devant toute ostéoporose. Avant la décision et le choix

d'un traitement, les recommandations guident l'évaluation morphologique du rachis, l'évaluation du risque de fracture et du risque de chutes.

Date de soumission :

15 Août 2018.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références :

1. NEER R.M. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine* 2001
2. LANGDAL B L. et al. Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide : 18 months data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif. Tissue Int.* 2009 ; 85(6):484-493
3. LANGDAL B L. et al. Fracture Rate, Quality of Life and Back Pain in Patients with Osteoporosis Treated with Teriparatide : 24 months Results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS). *Calcif. Tissue Int.* 2016 ; 99:259-271.
4. GUGGENBUHL P. et al. Efficacité de la mesure de la densité osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayon X pour le diagnostic de l'ostéoporose selon les recommandations françaises : l'étude Pre-sage. *Rev Rheum* 2011 ; 78:465-471.
5. KENDLER DL. et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO) : a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2018 ; 391 :230-240.
6. LINDSAY R. et al. With drawal of Teriparatid in post-menopausal women with osteoporosis *Arch Int Med* 2004
7. BRIOT K. et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Revue du Rhumatisme* 2018 (accepted manuscrit 16-02-2018).
8. BLACK DM. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl. J Med* 2005 ;353 : 555-565.

Index thérapeutique

Vous trouverez sur le site Web de la revue : www.el-hakim.net un index thérapeutique reprenant les molécules et classes thérapeutiques citées dans les articles de ce numéro, avec pour chaque molécule (s) les noms commerciaux correspondant, ainsi que les dosages et présentations disponibles en Algérie. Sauf erreur ou omission bien involontaire de notre part, nous pensons avoir été exhaustif, mais si ce n'était pas le cas, merci d'avoir l'amabilité de nous le signaler à l'adresse suivante : redaction@el-hakim.net