

Carrefour des spécialités

Les nouveaux traitements ostéoformateurs de l'ostéoporose

New osteoformative agents for osteoporosis

D. Chaouat *

Fondation Rothschild, service de médecine interne et rhumatologie, Fondation Rothschild, 25, rue Manin, 75940 Paris cedex 19, France

Reçu le 25 octobre 2001; accepté le 14 mars 2002

Résumé

Propos. – Les traitements actuels de l'ostéoporose sont surtout à visée antirésorptive et ne préviennent que 40 à 60 % des fractures ostéoporotiques. Les nouveaux traitements ostéoformateurs représentés autrefois par le seul fluor offrent d'intéressantes perspectives d'avenir.

Actualité et points forts. – Le fragment 1–34 de la parathormone en administration intermittente a un effet ostéoformateur prédominant. De récentes études cliniques démontrent son efficacité. Sa place dans le traitement de l'ostéoporose n'est pas encore bien définie : traitement isolé ou dans le cadre d'un traitement séquentiel. Le strontium ranelate a des résultats pharmacologiques osseux et sur la densité osseuse qui doivent être confirmés par une étude clinique sur son activité antifracturaire. Les résultats rétrospectifs rapportés pour les statines n'ont pas été confirmés par des études contrôlées. Les sels de fluor, en voie d'abandon, gardent leurs partisans, à condition d'un respect strict d'une posologie modérée.

Perspectives et projets. – L'avenir se tournera peut-être vers les facteurs de croissance osseux, si les problèmes pharmacologiques sont résolus. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Purpose. – Antiresorptive therapy are usual treatment of osteoporosis, but they prevent no more than 40 or 60% of osteoporotic fracture. Thus, there is a need for osteoformative agents that can further augment bone mass and reduce risk fracture more substantially.

Current knowledge and keypoints. – Daily injections of 1–34 aminoterminal fragment of PTH increase bone formation and bone mass. A randomized study recently demonstrated that PTH 1–34 decrease the risk of vertebral and non vertebral fracture, and the place of this treatment in the strategy of osteoporosis treatment is to demonstrate. Oral administration of strontium salt at low dosage level stimulate bone formation and decrease bone resorption. Preliminary data needs to be confirmed by a multicenter antifracture study. Retrospective results with statins in three international studies have not been confirmed by the only randomized clinical trial. Use of low dose intermittent fluoride therapy are still recommended by some authors.

Futures prospects and projects. – Effects of insuline like growth factor I and other growing factor on bone turnover have to be confirmed in human, and pharmacological and tolerance problems have to be solved. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés: Ostéoporose; Traitement ostéoformateur; PTH; Statines; Strontium; Fluor

Keywords: Osteoporosis; Osteoformation agent; PTH; Statines; Strontium; Fluor

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : dchaouat@fo-rothschild.fr (D. Chaouat), chaouat-didier@wanadoo.fr (D. Chaouat).

Deux types de traitements sont actuellement utilisés dans l'ostéoporose : les traitements antirésorptifs et les traitements ostéoformateurs.

Ces modalités thérapeutiques sont issues de la connaissance du cycle de remodelage osseux en deux phases successives :

- recrutement de monocytes sanguins, puis différenciation et multiplication des ostéoclastes, grandes cellules multinucléées, avec résorption du tissu osseux et création de lacunes de *Howship* identifiables à type d'encoche sur les coupes histologiques, cette phase de résorption durant environ deux semaines ;
- libération de facteurs de croissance osseuse aboutissant à une phase de reconstruction prolongée par les ostéoblastes, cellules mononucléées issues des cellules mésenchymateuses de la moelle osseuse, durant environ trois mois.

Ce cycle est suivi d'une phase de quiescence, dans laquelle se trouvent à chaque instant environ 90 % des unités multicellulaires élémentaires de remodelage osseux (BMU).

En fonction de ce cycle de remodelage osseux s'opposent deux approches thérapeutiques de l'ostéoporose :

- inhibition de la résorption, dont l'excès prédomine sur la formation en post-ménopause. Ainsi agissent le traitement hormonal substitutif et les autres médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse : bisphosphonates, SERM, voire à un moindre degré les calcitonines ;
- stimulation de la formation en reconstituant un os de qualité. C'est le but des sels de fluor, qui ont souffert d'insuffisances méthodologiques de développement. C'est dans cette voie que s'orientent de nouveaux composés comme le fragment 1–34 de la PTH. C'est l'action que revendiquent sans le démontrer la vitamine D et certains stéroïdes anabolisants. C'est l'objectif de certaines thérapeutiques biologiques.

Le strontium ranelate, à visée également ostéoformatrice, a cependant un effet dissocié, il inhibe certes la résorption osseuse, mais de plus il stimule la formation osseuse correspondant à un concept dit de « contournement » du cycle de remodelage osseux développé par Dempster [1].

1. Les limites des traitements antirésorptifs

Les produits actuellement utilisés en pratique clinique dans le traitement de l'ostéoporose sont tous des produits inhibant la résorption osseuse. Cette approche thérapeutique semble logique en traitement préventif en post-ménopause, le traitement estrogénique substitutif, ou ses alternatives en cas de contre-indication hormonale, prolongeant l'effet préventif de la perte osseuse des estrogènes. Elle peut

sembler à certains moins logique à un âge plus avancé en traitement curatif de l'ostéoporose établie, en particulier si la sénescence ostéoblastique autrefois largement décrite, n'est pas chez le sujet âgé un simple concept théorique.

Certaines critiques ont été opposées aux médicaments antirésorptifs [2,3] :

- diminution nette de l'activité du remodelage aboutissant à long terme à un os hyperminéralisé, mais quiescent, l'activité cellulaire repartant cependant à l'arrêt du traitement. Cela voudrait dire que l'augmentation de la DMO (densité minérale osseuse) ne s'accompagnerait pas d'un os de bonne qualité. Un tel risque pourrait exister à long terme (traitement de 5 ans et plus) avec les bisphosphonates dont d'ailleurs l'effet antifracturaire clinique ne se manifeste pleinement que la première ou les deux premières années de leur prescription, risque que cependant l'expérience clinique avec les bisphosphonates n'a pas démontré au long cours avec 7 ans de recul ;
- mécanisme d'action non univoque avec une efficacité plus nette si ces médicaments sont prescrits, si la DMO (densité minérale osseuse) n'est pas trop basse, et si les marqueurs biologiques osseux traduisant l'activité de remodelage restent élevés ;
- diminution du risque fracturaire qui n'est liée qu'en partie à l'augmentation de densité osseuse, sans qu'il y ait réellement un accroissement de la quantité de tissu osseux.

À ces critiques théoriques s'ajoute une certaine insuffisance de résultats :

- l'augmentation de densité osseuse dépasse rarement franchement 2 % par an (mais peut-être n'est-il pas souhaitable d'aller plus vite pour obtenir un os de bonne qualité) ;
- la réduction du risque fracturaire avec ces agents antirésorptifs dépasse rarement 50 %.

Ainsi ont été développées de nouvelles approches thérapeutiques privilégiant l'ostéoformation.

2. Le fragment 1–34 de la parathormone

Dans les dix dernières années, de nombreux travaux ont porté sur la PTH, et en particulier son fragment 1–34, ainsi que sur le *PTH related peptid*.

La PTH est une hormone polypeptidique hypercalcémiant élaborée par les cellules principales des glandes parathyroïdes. C'est un polypeptide de 84 A-A de poids moléculaire 95 kDa. Sa fixation à son récepteur membranaire sensible au calcium, et son action extracellulaire osseuse nécessitent seulement la fraction 1–34 de la molécule, partie aminotermine dans laquelle réside la majorité de l'action biologique [4–6].

La PTH stimule la résorption osseuse par 2 mécanismes distincts :

- stimulation de la différenciation des précurseurs ostéoclastiques;
- sécrétion par les ostéoclastes de cytokines stimulant secondairement la résorption osseuse en favorisant la différenciation ostéoclastique : IL-6, LIF, M-CSF et également la libération de prostaglandines hyper-résorbantes.

Mais il existe aussi des récepteurs de la PTH sur les ostéoblastes. L'administration de PTH 1–34 augmente le nombre d'ostéoblastes et la formation de tissu ostéoïde. Cette action osseuse pourrait être médiée par la libération locale de facteurs de croissance : IGF 1, TGF β .

Alors que le traitement continu par la PTH exerce *in vivo* un effet catabolique sur le métabolisme osseux, l'administration discontinue de cette hormone exerce au contraire un effet anabolique sur l'os dont les mécanismes biologiques sont mal élucidés. L'élévation transitoire du taux sérique de PTH stimulerait la formation osseuse en ayant un effet moins important sur la résorption osseuse.

Des études avaient déjà été réalisées avec la PTH il y a 20 ans, mais elles n'avaient pas été poursuivies pour plusieurs raisons :

- doute sur le risque osseux : bon effet sur l'os trabéculaire, mais possible effet négatif sur l'os cortical ;
- difficultés pharmaceutiques, de fabriquer de façon suffisamment importante un produit de PTH pur, et de trouver une voie d'administration efficace plus pratique que la voie intraveineuse.

Cette action anabolique de la PTH chez l'homme fut étudiée pour la première fois en 1976. Reeve [7,8], Slovik [9], Parsons et Meunier [10] démontrent par analyse sur des biopsies de crête iliaque sur des cas individuels que l'administration intermittente et à petites doses (450 UI/24 h) de PTH, permet l'augmentation des surfaces ostéoïdes sans augmentation de la résorption osseuse comme l'attestent également l'absence d'augmentation de l'hydroxyprolinurie et un bilan calcique positif.

En 1980 [11], une étude européenne multicentrique portant sur 21 patients (16 ♀ et 5 ♂) traités par 500 UI/24 h de PTH 1–34 pendant 6 à 24 mois démontre une augmentation du volume trabéculaire osseux (VTO) de 9 à 13 % chez les 9 patients dont la biopsie osseuse est analysée. Cependant l'absence d'augmentation de la densité osseuse mesurée au poignet et au fémur par absorptiométrie monophotonique (SPA) laisse planer un doute sur l'action sur l'os cortical.

C'est pour cette raison qu'ensuite Neer et Slovik en 1986 associent de la vitamine D (25 μ g/24 h de calcitriol). Slovik en 1986 [12] n'observe pas de baisse de la densité osseuse corticale. En revanche, Neer [13] en 1993 traite 30 femmes ostéoporotiques par 500 UI de PTH/24 h et 0,25 μ g de

calcitriol pendant 18 mois avec des résultats différents : la DMO augmente de 12 % en 18 mois au rachis mesuré en absorptiométrie biphotonique (DXA), mais il diminue de 5,7 % au fémur (contre 1,7 % dans le groupe témoin). D'autres études ont également rapporté des résultats contradictoires, laissant toujours un doute sur l'action de la PTH : augmentation du volume de l'os trabéculaire aux dépens de l'os cortical ?

Aussi des travaux ultérieurs ont été réalisés en associant à la PTH des traitements antirésorptifs : bisphosphonates de première génération, calcitonine, ou estrogènes.

Les premiers résultats sont peu convaincants, la méthodologie des études, la petite taille des échantillons ne permettent pas de conclure :

Hesch [14] utilise la calcitonine chez 8 patientes, l'associant pendant 32 semaines à 720 UI ou 750 UI de PTH 1–34 par voie sous-cutanée, et obtient l'effet espéré : augmentation de la DMO au rachis mesurée au scanner, sans modification au radius. Hodsman [15] en revanche n'observe pas de résultat positif de l'association de la PTH par voie sous-cutanée intermittente, à la calcitonine en usage séquentiel mais ce traitement a été précédé d'une perfusion continue de 24 h de PTH qui a eu un effet initial négatif, et peut-être persistant, sur la formation osseuse.

Hesch [16] étudie également l'association à l'étidronate disodique et n'observe pas d'effet satisfaisant sur l'aspect histologique osseux.

Les premières études contrôlées sont réalisées par Finkelstein [17,18] sur un modèle particulier : l'ostéoporose induite chez les femmes traitées pour endométriose par les analogues de la gonadolibérine (Nafareline®) dans deux groupes de 22 et 21 patientes. Pendant un an, la moitié des patientes traitées reçoit par jour 40 μ g, soit 500 UI, de PTH par voie sous-cutanée. Au bout de un an, pour des pertes osseuses mesurées en DXA au rachis de face de $-4,9$ %, au rachis de profil de $-4,9$ %, chez les témoins, les gains obtenus sous traitement par PTH sont de $+2,1$ et $+7,5$ %. La DMO du fémur mesurée au col total et en intertrochantérien reste stable contre une perte de $-2,7$ et $-4,7$ % chez les témoins. La DMO du corps entier reste stable sous traitement contre une perte également de -2 % chez les témoins. Ces résultats sont statistiquement significatifs mais il s'agit d'un modèle particulier de perte osseuse rapide chez des femmes jeunes (32 et 31 ans de moyenne d'âge).

L'association en post-ménopause de PTH 1–34 à un traitement hormonal substitutif (THS) a été l'objet de trois études contrôlées récentes :

- Lindsay [19], en 1997, traite 2 groupes de 17 patientes par 400 UI (25 μ g/24 h) de PTH avec THS, ou par THS seul. Les résultats sont en faveur de la PTH à 3 ans : $+13$ % d'augmentation de la DMO au rachis (4,7 % en un an), mais seulement $+2,7$ % au fémur total, $+2,6$ % en intertrochantérien, $+1$ % à l'avant-bras, $+7,8$ % au

corps entier. Cependant, dans cette étude, on n'observe aucune augmentation de la DMO sous traitement estrogénique seul, ce qui est inhabituel, la première année tout au moins. Les marqueurs de la formation osseuse sous traitement par la PTH augmentent significativement les 6 premiers mois puis se stabilisent. Il semble y avoir un effet significatif sur les fractures vertébrales radiologiquement décelées, mais les 2 groupes ne sont pas appariés pour l'âge (59 ans/62 ans) et les effectifs bien modestes pour conclure ;

- des résultats similaires sont rapportés par Roe [20] dans un essai randomisé chez 74 patientes, mais avec des chiffres d'augmentation de densité osseuse plus élevés + 29,2 % au rachis à 2 ans/versus + 0,9, et + 11 % au fémur versus + 0,2 % (400 UI de PTH 1–34/24 h avec supplémentation vitaminocalcique et traitement hormonal/versus placebo plus le même traitement hormonal et vitaminocalcique) ;
- de même Cosman [21] observe sur un groupe de 52 patientes une augmentation de la DMO de + 12,5 % au rachis et 4,4 % au fémur et également un résultat sur les fractures radiologiques, sur lequel on peut faire les mêmes réserves que sur le travail de Lindsay.

L'association à un traitement hormonal est également utilisée par Lane [22] dans le traitement préventif de l'ostéoporose de la corticothérapie, avec 12 mois d'injections intermittentes de PTH : 40 µg = 400 UI de PTH 1–34, chez des femmes traitées par corticoïdes à une dose variable (5 à 20 mg/24 h de prednisone) pendant 2 ans. Le traitement par PTH est interrompu au bout de 1 an, avec relais par les estrogènes seuls. Dans le groupe traité par PTH, la densité osseuse au rachis augmente de 43,9 % au scanner et 11,6 % en DXA en incidence de face, sans modification significative au fémur. Cependant la densité osseuse au fémur commence à monter dans les 6 derniers mois de l'étude après une quasi-stabilité les 18 premiers mois.

Chez l'homme atteint d'ostéoporose idiopathique, un essai a été fait par Kurland [23] chez 23 patients. Au bout de 18 mois de traitement par 400 UI de PTH 1–34, on observe une augmentation de DMO de 12,5 % au rachis, 2,9 % au col du fémur, sans modification sur la hanche totale, et une baisse non significative de 1,3 % au tiers moyen du radius. L'augmentation au rachis se poursuit à un rythme rapide, 15,4 et 4,9 % chez 10 patients traités un an de plus.

Les études les plus récentes (études de phase III) portent sur l'administration isolée du fragment 1–34 de la PTH dans l'ostéoporose post-ménopausique. Elles ont été arrêtées plus rapidement que prévu car il existe un doute quant au risque au long cours d'induction d'ostéosarcome chez le rat Wistar (en croissance), risque qui en fait n'apparaît qu'à des doses très élevées et prolongées.

Les données pharmacologiques préalables à ces études (phases I et II) initiales sont claires : la dose de PTH la plus

efficace semble être de 40 µg/24 h chez 217 patients [24] : il a été observé une augmentation sur 1 an du BMD de 2,6, 4,6 et 6,9 % au rachis avec 40, 75 et 100 µg, mais, et cela est un risque à prendre en compte, une baisse du BMD total avec 75 et 100 µg. Dans l'essai multicentrique de Neer c'est la dose de 20 µg/24 h qui comporte le moins d'effets secondaires [25].

L'augmentation de BMD se fait de façon plus importante chez les patientes à BMD initial bas, et elle n'est pas corrélée à l'âge [26].

Neer et al. [25] publient donc le résultat d'une étude multicentrique internationale, randomisée, étudiant en double insu contre placebo une dose quotidienne de 20 ou 40 µg de PTH 1–34 administrée quotidiennement sur une durée moyenne de 18 mois chez 1637 femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique sévère. L'effet préventif de l'apparition de nouvelles fractures est net : 5 et 4 % de nouvelles fractures vertébrales dans les groupes à 20 et 40 µg contre 15 % dans le groupe placebo, soit un risque relatif (RR) à 0,35 et 0,31. L'effet est moins net sur les fractures périphériques : 3 % dans chaque groupe contre 6 % dans le groupe placebo, soit un RR à 0,47 et 0,41 et le risque relatif spécifique au col fémoral n'a pas été évalué sachant cependant qu'aucun autre traitement de l'ostéoporose n'a rapporté de résultat sur les fractures périphériques. L'effet est net sur la densité osseuse : + 9 et + 13 % en DXA au rachis, + 3 et + 6 % au col fémoral, + 2 et + 4 % sur le corps entier. Cependant dans le groupe traité par 40 µg la densité minérale au radius baisse de 2 %.

La dose de 20 µg semble être le meilleur compromis tolérance/efficacité et offre des perspectives intéressantes en thérapeutique. Bien sûr une administration quotidienne par voie sous-cutanée pose un problème certain et d'autres voies d'administration doivent être envisagées. Mais les résultats en termes d'augmentation de DMO et de risque fracturaire semblent supérieurs à ceux des différents traitements antirésorptifs précédemment étudiés, ce qui est encourageant.

Mais cette étude a été plus courte que prévue, 18 mois seulement ce qui est insuffisant pour ce type d'étude en raison de cette suspicion sur l'induction d'ostéosarcomes chez le rat Wistar, animal en croissance dont il est difficile de transposer les résultats à ceux d'un traitement bref chez les femmes ménopausées. Des résultats à plus long terme sont indispensables, tant pour étudier la tolérance du traitement que l'effet réel sur l'os cortical. Il persiste encore quelques questions. Quel est le mécanisme réel d'action cellulaire et tissulaire ? Quel est le réel effet sur les fractures périphériques ? Est-il nécessaire d'adjoindre un THS, voire de diphosphonates comme le proposait Hersch [16] en 1989 ? Le risque de perte osseuse corticale, ou de porosité corticale sans baisse de la DMO, est-il vraiment écarté ? Si cela est exact, ce traitement ne serait qu'un traitement

transitoire de 1 à 2 ans dans une stratégie thérapeutique séquentielle, ou un traitement à associer obligatoirement à des traitements antirésorptifs.

3. Le strontium ranelate

Certains éléments minéraux sont susceptibles de modifier le métabolisme osseux par un effet direct et indirect sur les cellules osseuses. Il en est ainsi du strontium qui a des effets pharmacologiques osseux très positifs.

Depuis 1984, des travaux ont été effectués pour évaluer son effet sur l'os et les cellules osseuses, qui ont abouti à la mise au point du strontium ranelate (S 12911) dont les essais chez l'homme sont très avancés.

Les effets cellulaires osseux du strontium ont été étudiés sur des modèles animaux. Ils ont été étudiés *in vivo* et *in vitro* chez l'homme. Le mode d'action est original et semble idéal : découplage du cycle de remodelage osseux avec stimulation de l'ostéoformation et inhibition de l'ostéorésorption. Les mécanismes moléculaire et cellulaire précis d'action nécessitent d'être approfondis [27-30]. Le strontium ranelate semble se placer sur l'os de façon hétérogène, en privilégiant les nouvelles unités de remodelage osseux [31].

Dans une étude effet-dose, coordonnée par Meunier [32], et portant sur 273 malades, les patients traités par 2 g/24 h de strontium ranelate ont une augmentation de la DMO lombaire mesurée en DXA de face statistiquement plus importante (2,9 % vs 0,5 %) que le groupe placebo. Cette augmentation a été corrigée en fonction d'une augmentation relative liée au poids moléculaire des statines. Cette augmentation de densité osseuse s'accompagne la deuxième année d'une diminution significative du risque de nouvelle déformation vertébrale par rapport au groupe placebo (RR = 0,56). Ces résultats s'accompagnent de modifications favorables des marqueurs du métabolisme osseux : augmentation des marqueurs de formation, diminution de ceux de la résorption.

Une étude coordonnée par Reginster [33] vise à évaluer la dose minimale efficace dans le traitement préventif de la perte osseuse post-ménopausique : la DMO lombaire ajustée des patients traités par 1 g/j pendant 2 ans, est significativement plus élevée par rapport au placebo (+ 1,4 % vs - 0,9 %).

Une vaste étude multicentrique de phase III portant sur près de 7000 malades pendant plus de 3 ans, est actuellement en cours pour démontrer l'efficacité anti-fracturaire vertébrale et périphérique de ce produit dans l'ostéoporose sévère. Ses résultats sont attendus avec impatience.

4. Les statines

En 1999, Mundy [34] démontre que les statines peuvent induire une augmentation de la formation osseuse sur des cellules humaines en culture et chez les rongeurs. Elles pourraient agir en stimulant la formation de facteurs de croissance osseuse, et notamment l'expression du gène codant pour la *bone morphogenetic protein*.

Les travaux cliniques ont surtout concerné la lavastatine avec deux études cas-témoins : l'une anglaise [35] porte sur 91 611 patients suivis en médecine générale dont 28 340 patients prenant des médicaments hypolipémiants, l'autre faite dans le New Jersey [36] étudie 6110 patients dont 1222 ayant eu une intervention chirurgicale pour fracture de hanche. Ces études ont montré une association entre l'utilisation de statines chez le sujet âgé, et une diminution du risque de fracture de hanche. Un résultat très similaire est rapporté par l'étude de Chan et al. [37] chez des femmes de plus de 68 ans utilisant des statines depuis deux ans.

En fait, ces travaux sont méthodologiquement critiquables car réalisés *a posteriori*. Récemment Van Star [38] a réalisé une véritable étude cas témoins sur 81 880 patientes de plus de 50 ans, soignées au Royaume-Uni pour fractures périphériques et il n'a trouvé aucune réduction significative du risque de fracture. Il explique les résultats contradictoires précédemment présentés par le biais dû à l'effet protecteur de l'obésité chez les patientes traitées par statines [38, 39].

5. Le fluor

Faut-il encore en parler en tant que nouveau traitement puisque ce produit semble devoir être enterré par les autorités sanitaires, faute de démonstration convaincante de son efficacité antifracturaire, démontrée par la suite de l'étude Favos et une méta-analyse, et en raison de ses risques potentiels. Ce produit n'a bénéficié d'aucune étude rigoureuse, utilisant les moyens actuels d'étude de la pathologie osseuse et la méthodologie moderne, pouvant mettre en évidence son efficacité, ou son inefficacité. Il souffre donc surtout de l'ancienneté de son développement, et de l'écart trop faible entre la dose efficace et les doses toxiques [40]. Certains continuent cependant à affirmer son efficacité avec des protocoles différents, et nouveaux.

Le fluor connu depuis 1961 est un puissant agent anabolisant osseux qui entraîne *in vitro* sur les cultures de lignées osseuses d'ostéoblastes de patientes traitées une augmentation significative de la prolifération des ostéoblastes. Aucun travail expérimental n'a pu établir de relation entre cette augmentation de masse osseuse et la résistance mécanique de l'os. Il fut initialement utilisé sur la base d'études ouvertes ayant utilisé des doses faibles ou modérées, de 15 à 25 mg/j de fluor ion.

Le fluor a vu publier ensuite les résultats contradictoires d'études étudiant des produits de biodisponibilité différente, à doses différentes : résultats positifs de l'étude multicentrique française, étude Mamelle [41], résultats négatifs rapportés par Riggs en 1992 avec des doses plus élevées.

D'autres études contradictoires [42-46] apparaissent alors méthodologiquement impossibles à comparer, d'autant que fut en plus utilisé du monofluorophosphate disodique avec des doses d'ions fluor différentes et une biodisponibilité différente : Pak [46] observe une réduction de l'existence de nouveaux tassements, mais avec une incidence fracturaire très faible dans chaque groupe, et des études complémentaires suggèrent que le fluor est particulièrement efficace en cas d'ostéoporose modérée. Riggs [45] observe finalement des bénéfices en reprenant rétrospectivement ses patientes et constate un bénéfice du traitement fluoré chez celles dont la fluorémie n'était que modérément augmentée. Kleerekoper [44] confirme les mauvais résultats initiaux de Riggs avec des doses élevées de fluor dans des capsules à délitement immédiat. De très nombreuses autres études ont ainsi été publiées. Haguenaer [47] dans sa méta-analyse n'en retient entre 1966 et 1998 que 11 parmi 44 étudiées comme méthodologiquement acceptables pour conclure à l'inefficacité du fluor.

Cette méta-analyse conclut à l'absence de réduction significative du risque relatif de nouvelles fractures vertébrales à 2 ans ou à 4 ans, et même a une discrète augmentation du risque relatif de fractures non vertébrales à 4 ans, bien que cette méta-analyse confirme la réduction du risque relatif de fracture vertébrale à long terme de petites doses de fluor.

L'étude Favos [48], la plus récente, était destinée à lever ces doutes. Elle n'a pas mis en évidence de réduction des incidences des fractures vertébrales chez des femmes recevant une association de fluor, de calcium et de vitamine D par rapport à un groupe de femmes traitées par la vitamine D et du calcium quel que soit le sel de fluor utilisé, cela malgré une augmentation significative de la DMO lombaire et fémorale. Mais cette étude était courte, 2 ans, avec des échantillons limités et manquait donc de puissance pour mettre en évidence un effet faible mais limité ou tardif.

Deux auteurs qui croient toujours au fluor ont publié récemment des essais au long cours et à petites doses : Reginster [49] et Ringe [50,51] avec de faibles doses de fluor 20 mg/24 h d'équivalent fluor pour l'un, 11,2 et 20 mg/j pour l'autre au long cours. Cela permet selon eux un accroissement lent de la DMO (10 % au rachis sur 4 ans pour Reginster). Ils obtiennent une diminution significative de la fréquence de nouveaux tassements vertébraux, mais sur des échantillons limités et avec très peu d'événements fracturaires. Cependant certaines patientes recevaient un traitement hormonal, et le nombre d'événements fracturaires reste très faible. Dans le 2^e travail de Ringe la dose la

plus faible (11,2 mg de fluor élément) semble la plus efficace.

Faute d'un nouvel essai de grande envergure qui n'aura sûrement pas lieu pour des raisons financières, le réel potentiel du fluor restera ignoré. Certains continuent cependant à le prescrire avec des précautions très rigoureuses [52].

6. Les nouveaux agents ostéoformateurs

On peut supposer que la diminution de la fonction osseuse au cours du vieillissement est liée à une altération de la réponse ostéoblastique aux facteurs de croissance. Cette base théorique rend envisageable l'utilisation des traitements par des facteurs de croissance pour stimuler l'ostéof ormation [53,54] sachant que les études sont peu nombreuses et méthodologiquement critiquables compte tenu des faibles effectifs.

En dehors des *bone morphogenetic proteins*, les facteurs peptidiques les plus actifs chez l'homme sont le *transforming growth factor-β* et l'*insulin growth factor-I* (IGF-1) qui ont des effets stimulateurs à la fois sur la prolifération des cellules précurseurs et sur la production de matrice par les ostéoblastes tous stimulés par l'hormone de croissance.

L'hormone de croissance (GH) a donc été logiquement la première essayée dans cet objectif dans l'ostéoporose. L'hormone de croissance a un effet sur l'os mature [55] comme l'attestent l'ostéopénie des adultes avec insuffisance antéhypophysaire, et les manifestations osseuses de l'acromégalie. Néanmoins, plusieurs facteurs s'intriquent dans le mécanisme de ces manifestations, et le rôle souvent associé de l'hypogonadisme ne permet pas de conclure formellement quant au rôle de la GH [56].

Les effets de l'hormone de croissance sur l'os sont essentiellement des effets positifs sur les ostéoblastes relayés par l'IGF-1.

Plusieurs tentatives de traitement de pathologies osseuses avec l'hormone de croissance ont été faites chez l'homme chez des patients déficients en hormone de croissance. Chez des hommes de plus de 60 ans, déficitaires en GH, le traitement par 0,03 mg de GH recombinant 3 fois par semaine pendant 6 mois, a augmenté la DMO lombaire de 1,6 % par rapport au groupe témoin [57], ce résultat s'accompagnant de résultats favorables sur le rapport masse musculaire/masse grasse. En revanche, un essai de traitement séquentiel avec : hormone de croissance 7 jours (20 mg kg⁻¹ 24 h⁻¹, calcitonine 5 jours (100 UI/24 h), calcium 44 jours, avec 12 cycles successifs de 56 jours chez 84 femmes ostéoporotiques [58] a obtenu des résultats décevants : augmentation de 2,70 % du BMD dans le groupe GH/calcitonine, et de 1,22 % dans le groupe GH/placebo

par rapport aux groupes calcitonine/placebo ou placebo seul au bout de 2 ans.

Enfin, l'étude Right (Randomized placebo controlled trial of recombinant human growth hormone in frail elderly) [59] démontre une augmentation importante du *turn over* osseux, et une diminution du BMD du corps entier et du rachis. Un mécanisme de rétrocontrôle négatif des récepteurs de la GH est suggéré pour expliquer ces résultats négatifs. En outre, la tolérance du traitement n'est pas excellente, avec œdème, arthralgies et syndrome du canal carpien en particulier, et certains doutes subsistent quant à la possibilité d'induction de cancer du sein ou de la prostate [60,61], voire d'autres tumeurs comme en développement parfois les acromégales. Les essais avec la GH dans l'ostéoporose sont donc pour l'instant non concluants.

Des essais avec ses médiateurs et en particulier l'IGF 1 ont été faits.

Plusieurs arguments plaident en faveur de la diminution de la production de ces facteurs de croissance osseuse au cours du vieillissement [62].

Les taux circulants d'IGF-1 diminuent avec l'âge, plus rapidement chez la femme que chez l'homme et davantage après la ménopause, cette réduction des taux circulants d'IGF-1 est associée à une diminution des paramètres biochimiques de l'ostéof ormation. La réduction des taux circulants d'IGF-1 pourrait être en partie secondaire à la diminution de la production d'hormone de croissance, cependant, l'influence d'autres facteurs (apports nutritionnels, corpulence) ne peut être écartée. Un lien direct entre la diminution des taux plasmatiques d'IGF-1 et la perte osseuse avec l'âge n'est pas définitivement établi.

On sait en outre que l'activité biologique de l'IGF-1 est dépendante de plusieurs protéines porteuses, dont le taux peut varier avec l'âge comme l'IGF BP3. Il est ainsi possible qu'une faible disponibilité de l'IGF-1 au niveau osseux puisse être en partie à l'origine de la diminution de l'ostéof ormation au cours du vieillissement. On a noté une diminution avec l'âge du contenu osseux en IGF BP-3, parallèle à la baisse du contenu en IGF1 de l'os cortical fémoral. Il est possible que les estrogènes favorisent la formation osseuse en stimulant la sécrétion d'IGF-1 et d'IGF BP3 et régulent ce facteur local ainsi que l'IGF BP3.

L'utilisation de l'IGF-1 a été envisagée dans le traitement de l'ostéoporose [63]. Plusieurs équipes ont montré une élévation du remodelage osseux avec des injections d'IGF-1. Cependant les possibilités de ce traitement sont limitées par l'écart thérapeutique étroit entre la dose efficace et celle produisant des effets sévères : hypoglycémie, hypotension orthostatique, tachycardie, prise de poids, œdèmes. Une autre possibilité consisterait à associer de l'IGF-1 à une de ses protéines porteuses, l'IGF-BP3 qui, chez l'animal, permet de potentialiser ses effets anaboliques osseux et sans

doute d'augmenter son action locale et de limiter les effets généraux. Des travaux sont en cours à ce sujet.

Cependant, chez 16 femmes de plus de 60 ans [64], un an de traitement par IGF-1 recombinante à petites doses ($15 \text{ mg kg}^{-1} 24 \text{ h}^{-1}$) administrée par voie sous-cutanée, bien tolérée, et permettant de rétablir le taux d'IGF-1 sérique à son taux normal préménopausique, s'est avéré sans effet significatif sur le *turn over* osseux ou sur la densité minérale osseuse mesurée en DXA. Là encore, un rétrocontrôle négatif sur l'axe GH/IGF est évoqué pour expliquer cette absence d'effet.

Ainsi l'avenir de la GH ou de l'IGF1 paraît limité.

7. Conclusion

Les traitements de l'ostéoporose inhibant la résorption osseuse ont atteint un seuil d'activité qui semble difficile à dépasser. De grands espoirs se fondent sur les traitements favorisant la formation osseuse après l'échec du fluor. Seule la PTH a pour l'instant démontré son efficacité, mais de nombreuses questions se posent : durée et modalités de traitement, évolution de l'ostéoporose après l'arrêt de celui-ci. Le ranelate de strontium constitue un agent en partie ostéoformateur dont on attend les résultats de l'étude de phase III. Les facteurs de croissance osseuse semblent pour l'instant exclus des pratiques cliniques.

Références

- [1] Dempster DW. Exploiting and bypassing the bone remodeling cycle to optimise the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997;12:1152–4.
- [2] Delmas PD. How does antiresorption therapy decrease the risk of fracture in women with osteoporosis. *Bone* 2000;27:1–3.
- [3] Boivin G, Meunier PJ. Par quels mécanismes les médicaments antirésorptifs augmentent-ils la densité minérale osseuse. *Rev Rhum* 1999;66:609–12.
- [4] Chevalley TH, Rizzoli R. Influence de l'hormone parathyroïdienne sur l'os. *Presse Med* 1999;28:547–53.
- [5] Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocrine Rev* 1993;14:690–709.
- [6] Pollock JH, Blaha MJ, Lavish SA, Stevenson S, Greenfield FM. In vivo demonstration that parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein stimulate expression by osteoblasts of interleukin-6 and leukemia inhibitory factor. *J Bone Min Res* 1996;11:754–9.
- [7] Reeve J, Hesp R, Williams D, Hulme P, Klenerman L, Zanelli JM, et al. Anabolic effect of low doses of a fragment of human parathyroid hormone on the skeleton in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1976;1:1035–8.
- [8] Reeve J, Tragear GW, Parsons JA. Preliminary trial of low doses of human parathyroid hormone 1–34 peptide in treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue* 1976;21:469–77.

- [9] Slovik DM, Neer RM, Potts JTS. Short-term effects of synthetic human parathyroid hormone (1–34) administration on bone mineral metabolism in osteoporotic patients. *J Clin Invest* 1981;68:1261–71.
- [10] Parsons JA, Meunier P, Podbesek, Reeve J, Stevenson RW. Pathological and therapeutic implications of the cellular and humoral responses to parathyrin. *Biomed Soc Trans* 1981;9:383–6.
- [11] Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bojvet OLM, Courpron P, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis : a multicenter trial. *Br Med* 1980;280:1340–4.
- [12] Slovik DM, Rosenthal DJ, Doppelt SH, Potts Jr JT, Daly MA, Campbell JA. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1-25 hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 1986;1:377–81.
- [13] Neer M, Slovik DM, Daly M, Potts JTS, Nussbaum SR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with daily parathyroid hormone plus calcitriol. *Osteoporos Int* 1993;3(S1):S204–5.
- [14] Hesch RD, Busch U, Prokop M. Increase of vertebral density by combination therapy with pulsatile 1,38 hPTH and sequential addition of calcitonin nasal spray in osteoporotic patients. *Calcif Tissue* 1989;44:176–80.
- [15] Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, Ostbye J, Stifit LN, Adahi JD, et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:620–8.
- [16] Hesch RD, Heck J, Delling G, Keck C, Reeve J, Cangla H, et al. Results of a stimulatory therapy of low bone metabolism in osteoporosis with (1–34) hPTH and diphosphonate EHDP. *Klin Wochanth* 1997;66:976–81.
- [17] Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, Hornstein MD, Schaff I, Neer RM. Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N Engl J Med* 1994;331:1618–23.
- [18] Finkelstein JS, Klibanski A, Neer R. Prevention of bone loss from the hip and spine with parathyroid hormone in estrogen deficient women (abstract). *J Bone Miner Res* 1995;10(S1):460.
- [19] Lindsay K, Nieves J, Formica C, Honneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997;350:550–5.
- [20] Roe EB, Sanchez SD, Puerto del G, Pierin E, Bachetti P, Cann CE, et al. Parathyroid Hormone 1–34 (hPTH 1–34) and Estrogen Produce Dramatic Bone Density Increases in Postmenopausal Osteoporosis. Results from a Placebo-Controlled Randomized Trial. *J Bone Miner Res* 1999;14(S1):S137.
- [21] Cosman F, Nieves J, Formica L, Wolfert K, Shen R. Parathyroid hormone in combination with estrogen dramatically reduces vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* 2000;15(S1):450.
- [22] Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierno E, Arnaud CL. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis : results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:944–51.
- [23] Kurland ES, Cosman F, Mahon Mc DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bileztein PJ. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men : effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocr Metabol* 2000;85:3069–76.
- [24] Lindsay R, Genant H, Bolognese G. A controlled multicenter study of 1–34 PTH for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15(S1):1109.
- [25] Neer RM, Arnaud C, Zamchetti JR, Prunier R, Gaich GA, Reginster JX, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
- [26] Marcus R, Gaich GA, Satterwhite JH, Myers SL, Wang O, Mitlak BH. Effects of Baseline BMD, Age, and Prevalent Vertebral Fractures on the Response of Osteoporotic Patients to LY333334 (rhPTH (1–34)). *J Bone Miner Res* 2000;15(S1):1225.
- [27] Marie P. Effects of strontium on bone tissue and bone cells. in “therapeutic use of trace elements”. In: Neeve R, et al., editors. 1 vol. New York: Plenison Press; 1999. p. 277–82.
- [28] Marie PJ, Hott M, Modrowski DC, Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993;8:607–15.
- [29] Grynspas MD, Hamilton E, Cheung R, Tsouderos Y, Deloffre P, Hott M, et al. Strontium increases vertebral bone volume in rats at a low dose that does not induce mineralization defect. *Bone* 1996;18:253–9.
- [30] Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996;18:517–23.
- [31] Boivin G, Deloffre P, Perrat B, Panger G, Boudeulle M, Mauras X, et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996;11:1302–11.
- [32] Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Albanos CV, Brand ML, et al. Strontium ranelate as a treatment of vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997;12(S1):107.
- [33] Reginster JY, Roux C, Juspin I, Provvedini DM, Birman P, Tsouderos Y. Strontium ranelate for the prevention of bone loss of early postmenopause. *Osteoporosis Int* 1998;8(S3):OR25.
- [34] Mundy G, Garret R, Harris. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946–9.
- [35] Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283:3205–10.
- [36] Wang PH, Salomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG -CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000;283:3211–6.
- [37] Chan KA, et al. Inhibition of hydroxymethylglutamate coenzyme A of reductase and risk of fracture among elderly women. *Lancet* 2000;355:2183–8.
- [38] Staa Van TP, Wegman SG, Vries de F, Lufkins B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001;285:1850–5.
- [39] Hennessy S, Strom BK. Statins and fracture risk. *JAMA* 2001;285:1888–9.
- [40] Liote F, Brocard A, Liou A, Bardin C, Terrier JL, Kuntz D. Pharmacocinétique et biodisponibilité du fluorure de sodium et du monofluorophosphate disodique après la ménopause. *Rhumatologie* 1994;46:237–8.
- [41] Mamelle N, Meunier JP, Dusan R, Guillaum M, Martin JL, Gauche A, et al. Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet* 1988;2:361–5.
- [42] Riggs BL, Hodgson SD, O’Fallon WM, Chau EYS, Walsen HW, Muhs JM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:802–9.
- [43] Pak CY, Sakhae K, Adams-Huet B, Piziak V, Petersen RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride : final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:401–8.

- [44] Kleerekoper M, Peterson EL, Nelson DA, Phillips E, Schork MA, Tilley BC, et al. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991;1:155–61.
- [45] Riggs BL, O'Fallon W, Lane A, Hogdson S, Walner HM, Muhs J, et al. Clinical trial of fluoride in osteoporotic women : extended observation and additional analyses. *Bone Miner* 1992;17:51–74.
- [46] Pak CY, Sakhaee K, Bell NH, Licato A, Johnston C, Rubip B, Bonnick C, et al. Comparison of non randomized trial with slow-release sodium fluoride with a randomized placebo controlled trial in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min Res* 1996;19:160–8.
- [47] Hagenauer D, Welch V, Shea B, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures : a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2000;11:727–30.
- [48] Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Brancou D, Appelbaum J, Netter P, et al. Fluoride salts are not better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis : the FAVOS study. *Osteoporos Int* 1998;8:4–12.
- [49] Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati LC, Minne HW, Giacelli J, et al. The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. *Ann Intern Med* 1998;129:1–8.
- [50] Ringe JD, Dorst A, Kipsoven C, Rovati LC, Setnikar S. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three years therapy with calcium and low dose intermittent monofluorophosphate. *Osteoporosis Int* 1998;8:47–52.
- [51] Ringe JD, Kipsoven C, Coster A, Umbach R. Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorophosphate plus calcium : dose related effects on bone density and fracture rate. *Osteoporosis Int* 1999;9:171–8.
- [52] Ringe JP. Past and future of anabolic agents. *Ann Med Int* 2000;151:482–9.
- [53] Bouc Le Y. Biologie des IGF. *Med Ther* 1996;2(S1):22–31.
- [54] Marie P. Facteurs de croissance et formation osseuse dans les ostéoporoses. Rôle de l'IGF I et de l'IGF β . *Rev Rhum* 1997;64:47–51.
- [55] Chapurlat RD, Delmas PD. Action de l'hormone de croissance sur le tissu osseux de l'adulte. *Presse Med* 1999;28:559–62.
- [56] Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Skalit SM. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:669–74.
- [57] Rudman D, Faller AG, Nagray HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1999;323:1–6.
- [58] Holloway L, Kohlemeier L, Kent K, Marcus R. Skeletal effects of cyclic recombinant human growth hormone and salmon calcitonin in osteoporotic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1111–7.
- [59] Rosen CJ, Friez J, Lean Mac DB, Berg K, Kiel DP. The right study : a randomized placebo controlled trial of recombinant human growth hormone treatment in critically ill adults. *J Bone Min Res* 1999;14(suppl 1):S208.
- [60] Chan JM, Stampfer MS, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor I and prostate cancer risk : a prospective study. *Science* 1998;279:563–6.
- [61] Hankinson SE, Willet WC, Colditz GA, Hunber DJ, Michaud DS, Derou B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor I on risk of breast cancer. *Lancet* 1998;351:1393–6.
- [62] Donahue CR, Hurton SJ, Sherbloom AP, Rosen C. Age related changes in serum Insuline like growth factor binding proteins in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:575–9.
- [63] Ghiron LJ, Thompson JL, Holloway L, Hintz RL, Butterfield GE, Hoffman AR, et al. Effects of recombinant insulin like growth factor I and growth hormone on bone turn over in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995;10:1844–54.
- [64] Friedlander AL, Butterfield GL, Moynhan S, Gallo J, Pollack M, Holloway L, et al. One year of insulin-like growth factor I treatment does not affect bone density, body composition or psychological measures in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1496–503.