

Quelle est la durée optimale du traitement avec les bisphosphonates chez les femmes postménopausées?

Les bisphosphonates sont les médicaments les plus prescrits pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées (1). L'alendronate, le risédronate et l'acide zolédronique se sont montrés efficaces pour réduire à la fois les fractures vertébrales et non-vertébrales (2-4). Cependant, la majorité des évidences proviennent d'études effectuées sur trois à cinq ans (5). La durée optimale du traitement chez ces femmes soulève alors un questionnement.

D'un point de vue pharmacocinétique, ces agents demeurent dans la matrice osseuse pendant plusieurs années suivant leur prise. Le mécanisme proposé est que les bisphosphonates resteraient inactifs et fixés sur l'os jusqu'à ce que ce dernier se résorbe et les libère progressivement. Ce qui leur confère un temps de demi-vie osseuse d'approximativement 10,5 ans. Il serait donc possible que certains des effets squelettiques souhaités se poursuivent au-delà de leur prise, d'où l'option proposée de les cesser après quelques années (1).

À ce jour, une étude a été menée dans le but de déterminer la durée optimale de traitement avec ces inhibiteurs de la résorption osseuse. Deux autres études menées à long terme avec les bisphosphonates seront aussi présentées.

La première étude a observé l'impact de la poursuite par rapport à la cessation de l'alendronate après cinq années de traitement. Les 1099 participantes étaient des femmes postménopausées qui, après avoir reçu en moyenne cinq ans d'alendronate, étaient divisées en trois groupes : placebo, alendronate 5 mg DIE ou alendronate 10 mg DIE pour cinq années supplémentaires. Les femmes ayant poursuivi l'alendronate ont présenté des valeurs de DMO plus élevées pour tous les sites mesurés. Dans le groupe placebo, les marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont subi une augmentation graduelle alors qu'ils sont demeurés stables chez les femmes ayant poursuivi l'agent. Pour les fractures, il n'y a eu aucune différence pour les non-vertébrales et les vertébrales détectées par radiographie. Les fractures vertébrales cliniques ont cependant été plus prévalentes dans le groupe placebo. Ces dernières étaient détectées par une radiographie suite à une symptomatologie correspondante (le plus souvent des douleurs dorsales). Tous ces résultats étaient statistiquement significatifs. Les deux dosages du bisphosphonate ont mené à des issues similaires. Dans cette étude, il n'y a pas eu de différence pour les effets indésirables ni de cas d'ostéonécrose de la mâchoire rapporté. Les chercheurs ont alors soulevé la possibilité de cesser l'alendronate pour la majorité des femmes après cinq années d'utilisation. Ils ont suggéré que certaines femmes à haut risque fracturaire (DMO très basse ou fractures vertébrales) pourraient cependant bénéficier d'une prise à plus long terme, dont la durée demeure indéfinie (1).

Une seconde étude avec de l'alendronate a été effectuée chez 247 patientes postménopausées souffrant d'ostéoporose. Différents groupes ont été randomisés à recevoir le placebo ou l'alendronate et ce, pour quatre différentes phases de l'étude. La durée du suivi était de dix ans. Les femmes ayant poursuivi le bisphosphonate pendant toute la durée de l'étude ont présenté des valeurs de DMO plus élevées ainsi que des valeurs de marqueurs de remodelage osseux plus basses comparativement au groupe ayant reçu le placebo. Au niveau du risque fracturaire, la poursuite du traitement à l'alendronate ne se traduisait pas par un risque augmenté (6). Cependant, dans cette étude les fractures n'étaient pas des issues d'efficacité mais plutôt d'innocuité. En effet, l'objectif était de démontrer que le traitement au long cours avec les bisphosphonates n'en augmentait pas la survenue.

Une troisième étude a évalué l'efficacité ainsi que l'innocuité de poursuivre le risédronate pour une période totale de sept années. En effet, les sujets étaient divisés en deux groupes : risédronate pendant sept ans contre placebo pendant cinq ans suivi de risédronate pendant deux ans. Les participantes étaient également des femmes postménopausées. Les résultats confirment que la poursuite du bisphosphonate permet une amélioration de la DMO ainsi qu'une diminution du renouvellement osseux. Il n'y avait pas d'évidence qu'il y avait une perte d'efficacité lorsque le risédronate était poursuivi au-delà de cinq ans (7).

Afin de prendre une décision éclairée, le risque d'effets indésirables est à considérer. Parmi ceux-ci figurent les problèmes gastro-intestinaux (8) ainsi que l'ostéonécrose de la mâchoire. L'incidence de cette dernière étant très rare chez les patients recevant des bisphosphonates oraux. Elle serait toutefois plus élevée chez des patients atteints de cancer et recevant des bisphosphonates intraveineux, ces conditions étant présentes chez environ 94% des cas d'ostéonécrose de la mâchoire rapportés. (9)

En résumé, en l'absence de recommandation officielle, la décision de poursuivre ou non les bisphosphonates après cinq années de traitement doit être faite en évaluant à la fois les risques fracturaires des patientes ainsi que les effets indésirables possibles avec ces agents. Bien qu'il ne semble pas y avoir de différence du risque fracturaire dans les cinq années suivant la cessation des bisphosphonates, il est possible que les répercussions de l'arrêt de ces agents surviennent à plus long terme. Il faudra donc surveiller les études proposant un suivi post-cessation à plus long cours dans les prochaines années.

Préparé par : Liza Gauthier-Gravel, résidente en pharmacie au CHUL
Révisé par : Sarah Bilodeau, pharmacienne à l'Hôpital St-François d'Assise
Décembre 2009

Références

1. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et coll. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296(24):2927-38.
2. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et coll. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809-22.
3. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et coll. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD004523.
4. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et coll. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD001155.
5. Briot K, Tremollieres F, Thomas T, Roux C. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? *Joint Bone Spine* 2007;74(1):24-31.
6. Chan AS. Ten years of alendronate treatment for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;351(2):190-2; author reply -2.
7. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75(6):462-8.
8. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Sturmer T, Stedman MR, Levin R, et coll. Comparative gastrointestinal safety of weekly oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2009;20(10):1735-47.
9. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008;121(6):475-83.