

La simple instrumentation sur un disque dégénératif présentant un stade 1 accélère l'évolution naturelle vers le stade 2.

Après discectomie laser, il apparaît des modifications de signal Modic 1 des plateaux dans presque 40 % des cas mais qui ne semblent pas modifier l'évolution clinique.

Cependant, quelques patients restant douloureux ont vu leur symptomatologie disparaître dans le temps parallèlement à la diminution des anomalies de type Modic 1 [12].

## Conclusion

Les anomalies de signal IRM des plateaux accompagnant la dégénérescence discale sont importantes à comprendre et à connaître.

Décrites en 3 stades de Modic, elles sont très fréquentes et les études récentes tendent à prouver qu'elles participent au tableau douloureux du patient lombalgique. Ainsi les stades 1 de Modic seraient de bons marqueurs de la douleur.

## BIBLIOGRAPHIE :

- [1] DUNNILL MS, ANDERSON JA, WHITEHEAD R. *Quantitative histological studies on age changes in bone* J Pathol Bacteriol 1967; 94: 265-291.  
 [2] MOORE SG, DAWSON KL. *Red and yellow marrow in the femur: age related changes in appearance at MRI.* Radiology 1990; 175: 219-223.  
 [3] DE ROOS A, KRESSEL H, SPRITZER C, DALINKA M. *Mr imaging of marrow changes adjacent to end plates in degenerative lumbar disk disease.* AJR Am J Roentgenol. 1987; 149: 531-534.

- [4] MODIC MT, STEINBERG PM, ROSS JS, MASARYK TJ, CARTER JR. *Degenerative disk disease. Assessment of changes in vertebral body marrow with MRI imaging.* Radiology 1988; 166: 194-199.  
 [5] BURKE JG, WATSON RWG, Mc CORMACK D, DOLWING FE, WALSH MG, FITZPATRICK JM. *Intervertebral disk which causes low back pain secretes high levels of proinflammatory mediator.* J Bone Surgery 2002; 84B: 196-201.  
 [6] MALGHEM J, A COTTE, JD LAREDO, MALDAGUE B, SINTZOFF S, TAVERNIER T, VALLEE C. *IRM de rachis lombaires « asymptomatiques » étude multicentrique du GETROA* In Le rachis lombaire dégénératif ; Sauramps médical, Montpellier 1998: 119-128.  
 [7] D WEISHAUP, M ZANETTI, J HODLER, N BOOS. *MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities, and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers.* Radiology 1998; 209: 661-666.  
 [8] ] TOYONE T, TAKAHASHI K, KITAHARA H, YAMAGATA M, MURAKAMI M, MORIYA H. *Low-back pain following surgery for lumbar disc herniation. A prospective study.* J Bone Joint Surg Am 2004; 86-A: 893-896.  
 [9] D WEISHAUP, M ZANETTI, J HODLER, K MIN, B FUCHS, C WA PFIRRMANN, N BOOS. *Painful Lumbar Disk Derangement: Relevance of Endplate Abnormalities at MR Imaging.* Radiology 2001; 218: 420-427.  
 [10] G SCHMID, A WITTELER, R WILLBURGER, C KUHNEN, M JERGAS, O KOESTER. *Lumbar Disk Herniation: Correlation of Histologic Findings with Marrow Signal Intensity Changes in Vertebral Endplates at MR Imaging.* Radiology 2004; 231: 352-358.  
 [11] VITAL JM, GILLE O, POINTILLART V, PEDRAM M, BACON P, RAZANABOLA F, SCHAELEDERLE C, AZZOUZ S. *Course of Modic 1 six months after lumbar posterior osteosynthesis.* Spine 2003; 28: 715-20.  
 [12] OLIVER A, CVITANIC OA, SCHIMANDLE J, CASPER GD, TIRMAN PE. *Subchondral marrow changes after laser discectomy in the lumbar spine: MR imaging findings and clinical correlation.* AJR Am J Roentgenol. 2000; 174: 1363-1369.

## LES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE.

S. CHARHON

Le traitement préventif et curatif de l'ostéoporose de la femme ménopausée a été sensiblement modifié ces dernières années par la mise en évidence des effets délétères du traitement hormonal substitutif (THS) en terme de risque du cancer du sein en particulier. Cela a conduit l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé à modifier ses recommandations au regard du THS en le réservant aux femmes ayant des troubles climatériques et à recourir aux agents non hormonaux (Bisphosphonates et Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Estrogènes ou SERM) pour les femmes ayant une ostéoporose ou un risque élevé de fractures.

Jusqu'à présent les traitements non hormonaux dont nous disposions agissaient principalement en réduisant la résorption osseuse. L'arrivée de nouveaux agents thérapeutiques (Parathormone et Ranelate

de Strontium) ayant un mode d'action original sur le tissu osseux puisqu'ils induisent principalement une ostéoformation est venue compléter l'arsenal thérapeutique et va modifier notre prise en charge des ostéoporoses post-ménopausique.

## LA PARATHORMONE

Le Teriparatide, fragment 1-34 recombinant humain de la parathormone (PTH), commercialisé sous le nom de Forstéo est un agent ostéoformateur. L'originalité de son action résulte de son mode d'administration intermittent sous forme d'une injection sous cutanée quotidienne. En effet alors que l'hypersécrétion chronique de PTH, telle qu'on l'observe lors d'une hyperparathyroïdie, active le remodelage osseux

de façon globale (résorption et formation) et ne permet pas d'obtenir un gain osseux, l'administration discontinuée de PTH induit principalement une ostéoformation. Le mécanisme d'action anabolique de la PTH n'est pas complètement élucidé mais il semble avoir lieu à plusieurs niveaux : augmentation du nombre de pré-ostéoblastes et de leur différenciation en ostéoblastes, augmentation de l'activité de synthèse des ostéoblastes pouvant conduire à une ostéoformation sans augmentation de la résorption osseuse au préalable ou à une augmentation de la formation et de la résorption osseuse mais avec prédominance de la formation osseuse.

Ainsi il a été observé sur des biopsies osseuses une augmentation du volume trabéculaire osseux avec augmentation de l'épaisseur des travées osseuses et de leur connectivité. Au niveau de l'os cortical l'augmentation de l'épaisseur de l'os cortical par augmentation de la formation périostée et endocorticale est le phénomène le plus remarquable avec cependant une augmentation de la porosité corticale localisée à la surface endocorticale. Ces modifications s'accompagnent d'un accroissement de la résistance mécanique des pièces osseuses (corps vertébral et fémur) démontrée chez l'animal.

Plusieurs études cliniques ont précisés les effets de la PTH chez la femme ménopausée. Dans l'étude « Fracture Prevention Trial » randomisée vs placebo 1637 femmes ont reçu soit un placebo, soit 20 µg/j, soit 40 µg/j de PTH (1-34) pendant un peu plus de 18 mois (1). Ces femmes avaient soit deux tassements vertébraux ou plus soit un tassement vertébral et un T score lombaire en densitométrie inférieur à - 1 DS. Toutes recevaient 1 g de calcium et de faibles doses de vitamine D. Sous 20 µg/j de PTH (dose recommandée et commercialisée) la densité minérale osseuse (DMO) lombaire a progressé de 9,7 % et celle du col fémoral de 2,8 %. Le pourcentage de patientes ayant un nouveau tassement vertébral était réduit de 65 % par rapport au groupe placebo. Le risque de survenue de deux fractures vertébrales ou plus était réduit de 77 %. Le risque de fracture non vertébrale était réduit de 53 %. Cet effet protecteur est observé dès la première année de traitement et il perdure après l'arrêt du traitement. Dans la période de suivi post thérapeutique de 18 mois la réduction du risque de fractures vertébrales était de 41 % (p < 0,001) vs placebo (2).

Les marqueurs biochimiques de la formation osseuse augmentent dès le premier mois de façon importante et retournent à la valeur initiale un an après l'arrêt

du traitement. Les marqueurs biochimiques de la résorption osseuse augmentent dès le troisième mois mais dans une proportion moindre.

A la posologie de 20 µg/j le traitement par Teriparatide peut s'accompagner d'effets secondaires légers ou modérés dont les plus fréquents sont des crampes des membres inférieurs, des nausées et des céphalées. Une élévation modérée de la calcémie est observée dans les heures qui suivent l'injection.

En pratique le Teriparatide s'administre quotidiennement en sous cutanée par auto injection à l'aide d'un stylo pré rempli contenant 28 jours de traitement. Un traitement par calcium et vitamine D peut être associé si les apports alimentaires sont insuffisants. Il n'est pas nécessaire de contrôler la calcémie durant le traitement. La durée du traitement est limitée à 18 mois (en raison de l'augmentation de l'incidence d'ostéosarcomes chez le rat traité de façon très prolongée).

Le traitement est contre indiqué en cas d'hypercalcémie (prudence chez les patients sous digitaliques), d'insuffisance rénale sévère (prudence en cas d'insuffisance rénale modérée), de maladies métaboliques osseuses (HPT, maladie de Paget), d'élévation inexpliquée des phosphatases alcalines et d'antécédents d'irradiation du squelette.

Il s'agit d'un traitement d'exception, prescrit sur un formulaire spécial, qui selon l'AMM est réservé aux femmes ménopausées ayant une ostéoporose avec au moins 2 tassements vertébraux et remboursé dans ces conditions à 65% par la sécurité sociale.

Selon les premières études d'associations thérapeutiques il n'y a pas d'avantage en terme d'augmentation de masse osseuse à prescrire le Teriparatide avec un bisphosphonate comme l'alendronate (3). Prescrit après un traitement par un agent réduisant la résorption ostéoclastique de type Bisphosphonates ou SERM l'effet du Teriparatide sur la masse osseuse est retardé de façon plus ou moins prolongé (4).

## Le RANELATE DE STRONTIUM

Le strontium est un cation bivalent plus lourd que le calcium qui est absorbé par l'intestin de façon active et passive. Il a une forte affinité pour l'os et il est adsorbé à la surface du cristal osseux en se substituant partiellement au calcium.

L'originalité du Ranelate de Strontium (RS) commercialisé sous le nom de Protelos est son

mécanisme d'action puisqu'il agit à la fois en augmentant la formation osseuse (augmentation de la réplication des pré-ostéoblastes, augmentation de l'activité de synthèse des ostéoblastes) et en réduisant la résorption osseuse (inhibition de la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes, réduction de l'activité de résorption des ostéoclastes).

Ainsi il a été observé sur différents modèles expérimentaux chez l'animal une augmentation du nombre et de l'épaisseur des travées osseuses ainsi qu'une augmentation du diamètre et de l'épaisseur de l'os cortical. Une augmentation de la résistance mécanique de l'os a été également démontrée au niveau des vertèbres et de la diaphyse fémorale sans altération de l'élasticité de l'os.

Plusieurs essais cliniques ont mis en évidence une réduction significative du risque de fractures chez les femmes ménopausées. L'étude « Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention » (SOTI) a évalué l'effet du RS administré per os à la posologie de 2 g/j vs placebo pendant 3 ans chez 1649 femmes d'âge moyen 70 ans ayant un T score lombaire moyen de - 3,6. (5). La plupart d'entre elles (87,5 %) avait au moins une fracture vertébrale à l'inclusion. Toutes recevaient du calcium et de la vitamine D. L'analyse des radiographies a montré une réduction significative du risque de récurrence de fracture vertébrale de 41 % après

3 ans de traitement (139 nouvelles fractures dans le groupe RS et 222 dans le groupe placebo,  $p < 0,001$ ) et de 49 % dès la première année de traitement. Les fractures vertébrales symptomatiques étaient également réduites de 38 % sur 3 ans et de 52 % dès la première année de traitement ( $p = 0,003$ ).

La DMO lombaire a augmenté significativement dans le groupe RS (+ 12,7 %) comparé au groupe placebo. Après correction de l'augmentation de la DMO liée au poids du strontium lui-même, l'augmentation de DMO lombaire était de + 6,8 % vs - 1,5 % dans le groupe placebo.

Dès le troisième mois le taux des phosphatases alcalines augmentent dans le groupe RS et les CTx plasmatiques, marqueurs de la résorption ostéoclastique, diminuent significativement.

L'étude « Treatment of Peripheral Osteoporosis » (TROPOS) a évalué les effets du RS chez 5091 femmes âgées de plus de 74 ans ou de plus de 70 ans et présentant au moins un facteur de risque de fracture. A l'inclusion le T score fémoral moyen était de - 3,1

et 38,6 % des patientes avaient une fracture non vertébrale. Une réduction significative du nombre de fractures extra vertébrales (bassin, humérus, poignet, extrémité supérieure du fémur) a été observée sur 3 ans (- 16 %). Dans un sous groupe de 1977 femmes de plus de 74 ans dont le T score fémoral était inférieur à - 3,0 le risque de fracture de hanche était réduit de 36%

( $p = 0,046$ ).

Les effets secondaires observés au cours de ces études avec une différence significative par rapport au groupe placebo ont été des diarrhées et des nausées (6%) et des céphalées (3%). Cette différence disparaît au-delà de trois mois de traitement.

En pratique la posologie de Protelos est de 2 g/j sous forme d'un sachet à dissoudre et à prendre 2 heures après le repas du soir (à distance d'une prise de calcium ou d'aliments qui réduisent l'absorption du produit).

Le traitement est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) mais il n'y a pas de nécessité d'adapter la posologie si la clairance de la créatinine est entre 30 et 70 ml/mn.

Le Protelos a obtenu une AMM en 2004 avec l'indication traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire les risques de fractures vertébrales et les fractures de hanche. Le produit devrait être disponible prochainement.

Il n'y a pas encore d'étude d'efficacité comparative ou d'association avec les bisphosphonates ou les SERM.

En conclusion ces nouveaux agents ostéoformateurs viennent enrichir nos possibilités thérapeutiques de l'ostéoporose post-ménopausique. Leur place dans l'arsenal thérapeutique reste encore à préciser pour améliorer l'efficacité de la prise en charge des ostéoporoses et des études sont encore nécessaires pour préciser l'effet des associations thérapeutiques ou définir la meilleure séquence de prescription des agents ostéoformateurs et anti-ostéoclastiques.

References :

- 1- Neer et al, N Engl J M. 2001; 344 :1434-41
- 2- Lindsay et al, Arch Intern Med. 2004;164:2024-30
- 3- Black et al, N Engl J M. 2003; 349 :1207-15
- 4- Ettinger et al, J Bone Miner Res. 2004;19:745-51
- 5- Meunier et al, N Engl J Med. 2004;350:459-68