

Bazédoxifène

Kurt Lippuner

Universitätspoliklinik für Osteoporose, Inselspital, Bern

Mécanisme d'action

Le bazédoxifène appartient à la classe des modulateurs sélectifs du récepteur des œstrogènes (SERM). En fonction du type de cellules et de tissus, ainsi que des gènes cibles, il agit comme un agoniste au niveau de l'os et partiellement au niveau du métabolisme des lipides et comme un antagoniste au niveau des tissus mammaires et utérins.

Résultats d'études

Chez les femmes ménopausées, le bazédoxifène diminue le turnover osseux, augmente la densité osseuse au niveau vertébral lombaire et diminue l'incidence des fractures vertébrales.

Une étude sur le traitement de l'ostéoporose durant trois ans a porté sur 7492 femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose sans fractures vertébrales ou d'ostéoporose avec au moins une fracture vertébrale mineure asymptomatique, âgées de 50 à 85 ans (âge moyen 66 ans) [1]. Les patientes ont reçu soit du bazédoxifène (20 ou 40 mg/jour), soit du raloxifène (60 mg/jour), soit un placebo. Le traitement de bazédoxifène sur trois ans a diminué l'incidence des fractures vertébrales versus placebo de 42% chez les patientes avec ostéoporose non fracturaire et de 45% chez celles avec ostéoporose plus au moins une fracture dans les antécédents. Au total, 3146 femmes de cette étude sur 3 ans ont reçu durant deux ans supplémentaires, dans le cadre d'une étude d'extension, du bazédoxifène 20 mg, du bazédoxifène 40/20 mg ou un placebo (sans raloxifène) [2]. Dans le groupe recevant 40 mg de bazédoxifène, la dose a été réduite à 20 mg au bout de quatre ans. Après cinq ans de traitement, le risque de nouvelles fractures s'est avéré réduit de 36% dans le groupe sous bazédoxifène 20 mg par rapport au groupe placebo. La densité osseuse (BMD) au niveau vertébral a significativement augmenté après six mois de traitement de bazédoxifène 20 mg versus placebo; cet effet s'est maintenu durant trois ans [1]. L'efficacité du bazédoxifène sur la densité osseuse au niveau de la hanche était également significative à partir du sixième mois.

Une étude de prévention de l'ostéoporose sur deux ans ayant inclus 1583 femmes ménopausées âgées en moyenne de 58 ans et présentant une ostéopénie (T-score de la BMD situé entre -1 et -2,5) a comparé les effets du bazédoxifène (10, 20 ou 40 mg/jour) à ceux du raloxifène (60 mg/jour) et du placebo sur la BMD [3]. La densité osseuse est restée stable sous bazédoxifène 20 mg, alors qu'une perte significative a été observée dans le groupe

placebo. Dans cette étude, les effets du bazédoxifène 20 mg se sont avérés statistiquement significatifs versus placebo après six mois et ont persisté durant deux ans. Les différences versus placebo en matière de densité osseuse au niveau de la hanche étaient du même ordre de grandeur [3].

Place du bazédoxifène face aux autres médicaments

Contrairement aux autres substances anti-résorption osseuse préconisées dans l'ostéoporose postménopausique (bisphosphonates, dénosumab), le bazédoxifène n'augmente pas notablement la densité osseuse ailleurs qu'au niveau de la colonne vertébrale. Le bazédoxifène n'a pas non plus apporté la preuve d'une diminution de l'incidence des fractures non vertébrales (par exemples les fractures de hanche).

Par rapport au raloxifène, un SERM enregistré en Suisse depuis plus de dix ans dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, l'efficacité sur le tissu osseux (densité osseuse, incidence des fractures) du bazédoxifène était du même niveau. Si on n'a pas observé de différences en termes de réduction du risque de fractures vertébrales entre le bazédoxifène et la substance active de comparaison raloxifène, l'augmentation de la densité osseuse sous bazédoxifène était significativement moins prononcée que celle sous raloxifène [1]. On peut s'attendre à des profils de sécurité cardiovasculaire et endométrial comparables de ces deux SERM; les études d'enregistrement du raloxifène ont néanmoins documenté une diminution de l'incidence des cancers mammaires invasifs sous raloxifène [4, 5], ce qui n'était pas le cas sous bazédoxifène.

Remarques critiques

On n'a pas trouvé de différences statistiquement significatives entre les incidences de l'hyperplasie endométriale et du cancer de l'endomètre sous bazédoxifène et celles sous placebo sur une période de traitement de cinq ans [6, 7]. L'incidence des cancers mammaires à deux et à trois ans était également comparable dans les groupes sous bazédoxifène et à celle du groupe placebo. Le bazédoxifène 20 mg induit une réduction significative des taux sériques de cholestérol total et de LDL-cholestérol, ainsi qu'une augmentation significative des taux de HDL-cholestérol versus placebo [6]. La fréquence des accidents cérébrovasculaires ischémiques et des ictus

transitoires pour 1000 patientes-années dans le groupe sous bazédoxifène 20 mg était cependant semblable à celle du groupe placebo et même plus élevée dans le groupe sous bazédoxifène 40 mg [6]. De plus, les femmes traitées par le bazédoxifène dans cette étude consacrée à l'ostéoporose avaient un risque augmenté d'événements thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thrombose de veine rétinienne) [6]. Les bouffées de chaleur étaient l'effet indésirable le plus souvent à l'origine d'une interruption du traitement sous bazédoxifène [6]. C'est cette raison, entre autres, qui a poussé au développement d'un traitement combiné associant le bazédoxifène et des œstrogènes conjugués. Cette association n'est pas encore enregistrée.

Prix, enregistrement, application

Conbriza[®], sous forme de comprimés pelliculés à 20 mg de bazédoxifène, est enregistré en Suisse dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures (pour un T-score d'au moins -1 au niveau vertébral ou du col fémoral à la densitométrie osseuse). Conbriza[®] est disponible en Suisse en deux conditionnements (28 et 84 comprimés pelliculés), au prix public (TVA comprise) de CHF 60.20 et CHF 144.80 respectivement. Les prix correspondants du raloxifène (Evista[®]) sont légèrement inférieurs avec CHF 53.90 et CHF 126.25 respectivement. Conbriza[®] est remboursé par l'assurance-maladie obligatoire depuis le 1^{er} février 2011 dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose ou lors de fractures.

Correspondance:

Prof. Kurt Lippuner
 Universitätspoliklinik für Osteoporose
 Inselspital
 CH-3010 Bern
[kurt.lippuner\[at\]insel.ch](mailto:kurt.lippuner[at]insel.ch)

Références

- 1 Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1923-34.
- 2 Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Tegljaerg CS, Felsenberg D, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int.* 2012;23:351-63.
- 3 Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoeck HC, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2008;23:525-35.
- 4 Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1751-61.
- 5 Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355:125-37.
- 6 Christiansen C, Chesnut CH, Adachi JD, Brown JP, Fernandes CE, Kung AW, et al. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:130.
- 7 de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int.* 2011;22:567-76.