

# Molécules utilisables dans le traitement de l'ostéoporose en 2017

# Rappels sur l'ostéoporose

2

- L'ostéoporose est une **raréfaction de la trame protéique de l'os.**
- Elle se traduit *cliniquement* par :
  - ✦ Des douleurs (surtout au niveau du rachis dorso-lombaire, siège des tassements vertébraux),
  - ✦ Une impotence,
  - ✦ Des déformations osseuses,
  - ✦ Parfois des fractures
- *Radiologiquement* on observe :
  - ✦ une transparence osseuse
- Et *histologiquement* :
  - ✦ Un agrandissement des espaces médullaires
  - ✦ Une atrophie trabéculaire

# Facteurs de risque

3

## Ostéoporoses primitives

- **Femmes** (carence en estrogènes)
- **Ménopause précoce** (avant 40 ans)
- **Âge > 60 ans**
- **Antécédents personnels ou familiaux de fracture**
- **IMC < 19 kg/m<sup>2</sup>**
- **Tabagisme, alcoolisme**
- **Immobilisation prolongée**
- **Alimentation pauvre en Ca et Vit D**
- **Manque d'exposition solaire**

## Ostéoporoses secondaires

- **Affections endocriniennes** (hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie)
- **Rhumatismes inflammatoire** (PR, SA)
- **Anorexie**
- **Corticothérapie > 7,5 mg/j** d'équivalent prednisone pendant plus de 3 mois
- **Autres traitements:** inhibiteurs de l'aromatase, antiandrogènes, antiépileptiques inducteurs enzymatiques qui augmentent le métabolisme de la vit D

# Diagnostic

4

- À la suite d'une *fracture* ou d'un *traumatisme de faible énergie* (chute de sa hauteur) ou chez les *sujets présentant des facteurs de risque*.
- → **Ostéodensitométrie** par absorptiométrie biphotonique aux RX pour mesurer la densité minérale osseuse (DMO), qui permet d'estimer la diminution de la résistance osseuse.
- Résultat exprimé en T-score, écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux.

# Définitions ostéodensitométriques de l'ostéoporose selon l'OMS

5

Normalité	$T\text{-score} \geq -1$
Ostéopénie densitométrique	$-1 > T\text{-score} > -2,5$
Ostéoporose densitométrique	$T\text{-score} \leq -2,5$
Ostéoporose sévère ou confirmée	$T\text{-score} \leq -2,5$ et présence d'une ou plusieurs fractures

# Stratégie thérapeutique

6

- Mesures hygiénodiététiques
- Traitement médicamenteux
  - ✦ Pour réduire le risque de survenue d'une fracture
  - ✦ Si FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) élevé (probabilité d'un risque de fracture à 10 ans)
- Médicaments freinant la résorption osseuse
  - ✦ Bisphosphonates
  - ✦ Raloxifène
  - ✦ Dénosumab
  - ✦ Traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause
  - ✦ Ranélate de strontium
  - ✦ Tériparatide

# Mesures hygiéno-diététiques

7

## • Traitement Vitamino-Calcique

- ✦ Systématique
- ✦ Efficacité pour prévenir les fractures ostéoporotiques chez les patients en institution ou confiné à domicile
- ✦ **Calcium 1g/j**
- ✦ **Vitamine D 800UI/j**

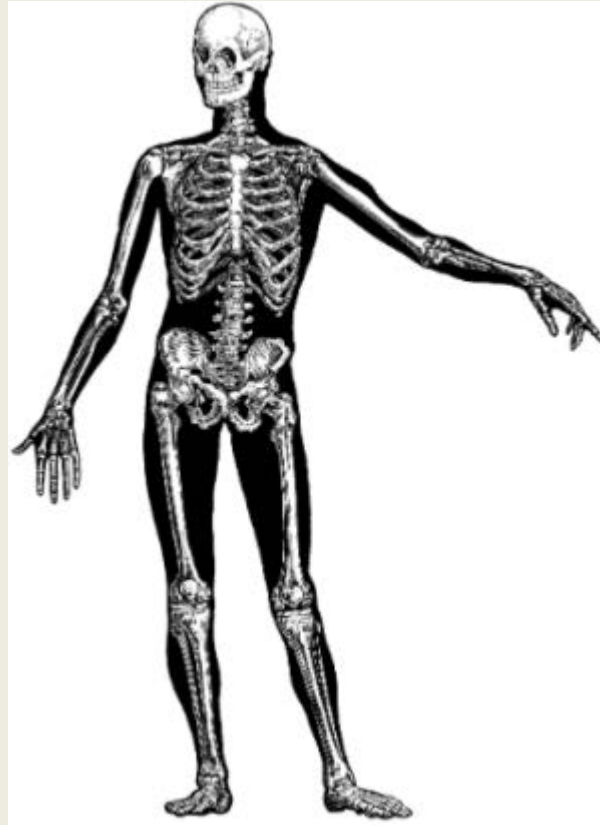
• Incitation à maintenir une activité physique régulière.

• Prévention des chutes +++ (aménagement du lieu de vie, adaptation des traitements [antihypertenseurs, hypnotiques,...], correction des troubles visuels ou orthopédiques)

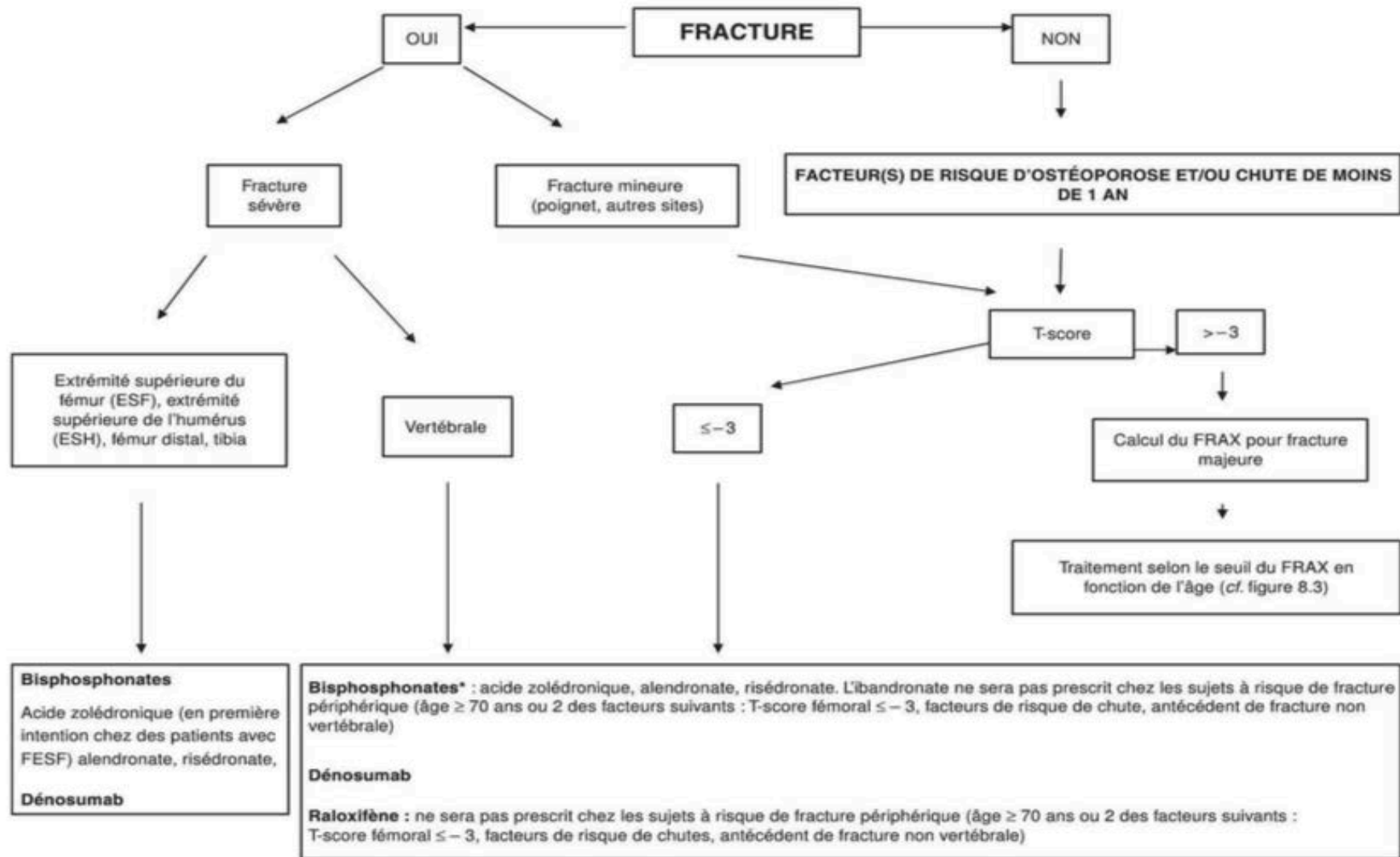
• Suppression du tabac et sevrage alcoolique

# Instauration d'un traitement

8







**Tériparatide** (remboursé si présence d'au moins de 2 fractures vertébrales)

**Traitement hormonal de la ménopause (THM)** si troubles du climatère et ménopause récente et si fracture mineure ou T bas et après fracture vertébrale si intolérance ou échec des autres traitements.

# BISPHOSPHONATES

10

- **Première intention** pour l'ostéoporose de la personne âgée
- Efficacité pour augmenter la DMO, diminuer le risque de fracture vertébrale et non vertébrale.
- Correction des carences vitamino-calciques +++
- **Contre-indications:** IR sévère (clairance < 30mL/min), hypocalcémie, grossesse et allaitement, maladie de l'œsophage, impossibilité de se tenir assis ou en position verticale pendant 30 minutes.

# Effets indésirables des BISPHOPHONATES (1)

11

- **Toxicité digestive potentielle** (forme orale)
  - ✦ À prendre à jeun avec 1 grand verre d'eau déminéralisée, patient assis ou debout 30 minutes après la prise.
- **Syndrome pseudo-grippal** (perfusion veineuse)
  - ✦ Essentiellement lors de la première administration.
  - ✦ Prévenu par le paracétamol (1g).
- **Ostéonécrose de la mâchoire** : exceptionnelle mais grave.
  - ✦ Demander un avis auprès d'un dentiste avant une prescription de bisphosphonates.
  - ✦ Si des avulsions dentaires sont nécessaires, reporter le début du traitement après la cicatrisation.
- **Fractures fémorales atypiques** : exceptionnelles.
  - ✦ Y penser devant l'apparition d'une fracture pour un traumatisme à basse énergie
  - ✦ → Arrêt des bisphosphonates .

# Effets indésirables des BISPAPHONATES (2)

12

## • Réactions musculo-squelettiques

### ✦ **Douleurs sévères voire même incapacitantes**

- Au niveau des os, des articulations et/ou des muscles
- Survenant dans les jours, mois ou années après le début du traitement.
- Résolutifs ou non à l'arrêt du bisphosphonate.

### ✦ **Effets de la phase de réponse accrue au traitement**

- Arthralgies, myalgies, douleurs osseuses + fièvre, frissons, fatigue
- Survenant jusqu'à 3 jours après la prise (voie IV > *per os*)
- Transitoires d'une durée de 1 à 3 jours, s'arrêtant spontanément
- Ne réapparaissant pas ou de manière plus légère à chaque administration.
- Réactions plus fréquentes chez les patients jeunes, chez ceux traités par AINS ou avec des douleurs préexistantes au niveau du dos.
- Facteurs « protecteurs »: tabagisme, diabète, prise de calcitonine, exposition précédente aux bisphosphonates.

# Acide alendronique

13

- **Fosamax® 10 mg/j et génériques**
  - ✦ Autre indication remboursable (sauf pour les génériques) : traitement de l'ostéoporose masculine.
- **Fosamax® 70 mg comprimés et génériques**
  - ✦ Administration: une prise par semaine.
- **Fosavance® et Adrovance® comprimés (alendronate 70 mg et vitamine D3 2 800 ou 5 600 UI)**
  - ✦ Indication limitée aux femmes ayant une ostéoporose associée à un risque d'insuffisance en vitamine D.
  - ✦ Administration : une prise par semaine.

# Risédrionate

14

- **Actonel® 5 mg/j comprimés et génériques**
  - ✦ Autre indication remboursable : maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois) par voie générale, à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone.
- **Actonel® 35 mg comprimés et génériques**
  - ✦ Autre indication remboursable : traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture.
  - ✦ Administration : une prise par semaine.
- **Actonel® 75 mg comprimés et génériques**
  - ✦ Administration : un comprimé deux jours consécutifs par mois.
- **ActonelCombi® comprimés (risédronate 35 mg et calcium/vitamine D3 1 000 mg/880 UI)**
  - ✦ Indication remboursable limitée aux femmes nécessitant une supplémentation en calcium/vitamine D3 (1000 mg/880 UI).
  - ✦ Administration : une prise par semaine pour les comprimés de risédronate, une prise par jour, les 6 jours suivants de la même semaine pour les sachets de calcium/vitamine D3.



# Acide zolédronique

15

- **Aclasta® 5 mg I.V. et génériques**
  - ✦ Autres indications : Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture (notamment en cas de fracture de hanche récente lors d'un traumatisme modéré).
  - ✦ Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie par voie générale au long cours chez la femme ménopausée et l'homme à haut risque de fracture.
- **Précautions d'emploi spécifiques**
  - ✦ Ne doit pas être utilisé si la clairance de la créatinine < 35 mL/min.
  - ✦ Le patient doit être correctement hydraté avant la perfusion.
- **Survenue de fibrillations auriculaires non notifiées dans la maladie de Paget (2,5 % contre 1,9 % sous placebo)**
- **Administration**
  - ✦ Une perfusion intraveineuse par an, durant 15 minutes au moins.

- Deux bisphosphonates n'ont pas démontré leur efficacité en prévention des fractures non vertébrales.
  - **l'étidronate** (Didronel®)
  - **l'ibandronate** (Bonviva®),
- Le SMR de ces deux médicaments est jugé insuffisant pour le traitement de l'ostéoporose
- Ils ne sont donc pas remboursés dans cette indication.





# RALOXIFENE:

## Evista® et Optruma® 60 mg



17

- Modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes (stimulation osseuse, blocage mammaire), 1 par jour.
- Médicament de **première intention** en alternative aux bisphosphonates.
- Augmente la DMO et réduit le risque de fracture vertébrale mais sans effet sur le risque de fracture périphérique
- **Contre-indications:**
  - ✦ Insuffisance hépatique et insuffisance rénale sévère.
  - ✦ Antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou d'accident thrombo-embolique veineux en évolution
  - ✦ Antécédent de cancer de l'endomètre ou de saignement génital inexpiqué
- **Précaution**
  - ✦ chez les femmes ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC)
  - ✦ ou des facteurs de risques importants d'AVC
- **Effets indésirables:**
  - ✦ Bouffées de chaleur
  - ✦ Augmentation du risque thromboembolique veineux



- Le **bazédoxifène** (Conbriza®) est un modulateur des récepteurs aux oestrogènes comme le raloxifène. Comme lui, il a montré son efficacité sur les fractures vertébrales, mais non sur les autres.
- Mais il présente un sur-risque d'accident thromboembolique veineux.
- La HAS considère que le SMR de ce médicament est insuffisant, au regard des thérapies disponibles aujourd'hui, pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale.

# DENOSUMAD

19



- **Prolia® 60 mg:** voie sous cutanée tous les 6 mois pendant 3 ans
- Anticorps monoclonal anti-RANK ligand.
- **En deuxième intention:** si échec, intolérance ou contre-indication aux bisphosphonates
- Réduit de 68 % l'incidence des fractures vertébrales, de 20 % l'incidence des fractures non vertébrales et de 40 % l'incidence des fractures de hanche
- **Contre-indication:** hypocalcémie

# Effets indésirables du DENOSUMAB

20

- **Ostéonécrose de la mâchoire** : exceptionnelle mais grave.
  - ✦ Demander un avis auprès d'un dentiste avant une prescription.
- **Fractures fémorales atypiques** : exceptionnelles
  - ✦ Y penser devant l'apparition d'une fracture pour un traumatisme à basse énergie → arrêt.
- **Douleur musculo-squelettique**
- **Hypercholestérolémie**
- **Réactions cutanées** : eczéma, éruption, ...
- **Infections** : voies respiratoires supérieures, **cystite**, pharyngite, zona, érysipèle, ...

# TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF (THS)

21

- **Estrogènes** (per os, gel, patch)
  - Augmentent la densité osseuse de 2 à 4% au cours des 12-24 premiers mois
  - Se maintient en plateau ensuite.
  - Densité diminue à nouveau à l'arrêt.
- **Associés à un progestatif**
  - Pour prévenir l'hyperplasie endométriale
- Diminue l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes post-ménopausées
- THS n'est **plus recommandé** pour le traitement de l'ostéoporose.
  - THS peut être prescrit pour atténuer les bouffées de chaleur et autres symptômes du climatère chez les femmes en cours de ménopause
- **Contre-indications absolues** du THS
  - Antécédents de cancer du sein et/ou de l'endomètre,
  - Maladie veineuse thrombo-emboliques,
  - Coronaropathie ou accident vasculaire cérébral
  - Affection hépatique
- **Effets indésirables**
  - ✦ augmente le risque de thrombose veineuse, d'embolie pulmonaire et de cancer du sein

# RANELATE DE STRONTIUM



22

- **Protélos® 2g**: par voie orale quotidiennement
- **Traitement**
  - Ostéoporose sévère chez la femme ménopausée à risque élevé de fracture
  - Et chez l'homme à risque élevé de fracture,
  - Lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées
- **Contre-indications**
  - Antécédents ou épisode actuel de thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire,
  - Facteurs de risque thromboembolique.
- **Effets indésirables**
  - DRESS syndrome,
  - Evènements thromboemboliques veineux et infarctus du myocarde
- Réévaluation par la HAS du service médical rendu, jugé insuffisant pour justifier son remboursement.
- Retiré du marché le 31 août 2017



# TERIPARATIDE



23

- **Forsteo® 20 µg/80 µL** voie sous cutanée tous les jours (*médicament d'exception. La durée totale maximale du traitement est de 24 mois, remboursé sur 18 mois*)
- Séquence active (1-34) de la parathormone humaine
- **Seconde intention** (mais une seule fois dans la vie du patient)
  - ✦ Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique **chez les femmes présentant déjà deux fractures vertébrales.**
  - ✦ Ostéoporose chez les hommes avec déjà **deux fractures vertébrales.**
  - ✦ Ostéoporose cortisonique compliquée d'au moins **deux fractures vertébrales** chez les femmes et les hommes recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.
- Augmente la DMO de l'ordre de 10% par an, et prévient les fractures vertébrales et périphériques, à l'exception de la hanche.
- **Contre-indications** : maladie de Paget, ostéomalacie, antécédents de radiothérapie ou de tumeur osseuse, hypercalcémie, hyperparathyroïdie primitive, insuffisance rénale sévère
- **Effets indésirables**
  - ✦ Céphalées, nausées,
  - ✦ Hypotension orthostatique,
  - ✦ Hypercalcémie asymptomatique transitoire

# Conclusion

24

- Ostéoporose : maladie silencieuse qui expose à un risque de fractures
- Prise en charge thérapeutique repose sur :
  - ✦ **Mesures hygiéno-diététiques**
    - Alimentation riche en calcium et protéines
    - Activité physique et prévention des chutes
  - ✦ **Traitement médicamenteux**
    - **Supplémentation systématique en calcium et vitamine D**
    - **Bisphosphonates**, mais modalités d'administration freinent l'observance
    - Raloxifène, mais risque de TVP
    - Dénosumab, mais attention aux ostéonécroses de la mâchoire et aux hypocalcémies



## **RÉFÉRENCES:**

- **MARCELLI C. *et al.* Collège français des enseignants de rhumatologie, ELSEVIER-MASSON, 5<sup>ÈME</sup> édition, 2015, 393P.**
- **BELMIN J. *et al.* Collège national des enseignants de gériatrie, ELSEVIER-MASSON, 3<sup>ÈME</sup> édition, 2014, 251P.**
- **VIDAL Recos, Ostéoporose, 2016**
- **Commission de transparence de l'HAS, Les médicaments de l'ostéoporose, HAS, 2014**