

Traitement de l'ostéoporose

Quel médicament et pour qui ?

Dans ce même journal, le Dr Biver a exposé les outils d'évaluation du risque de fractures ainsi que les seuils d'intervention pour l'introduction d'un traitement à visée osseuse. Les patients ainsi sélectionnés vont bénéficier d'une prise en charge qui devra associer la correction, lorsque cela est possible, des facteurs de risque et un traitement osseux spécifique.

Avant tout traitement osseux de fond, il faut conseiller un sevrage des habitudes toxiques, telles que le tabagisme et les excès de consommation d'alcool, recommander la pratique régulière d'un exercice physique en charge avec mise en place de procédures visant à réduire le risque de chutes, enfin corriger sur le plan nutritionnel d'éventuelles carences ou insuffisances en calcium, en vitamine D et en protéines. Les apports quotidiens recommandés sont de 1000 mg de calcium (1), 800 U vitamine D (2) et 1 g de protéines par kg de poids corporel. Il convient de rappeler que toutes les études cliniques rapportant une réduction des fractures, et ce, quelle que soit la molécule utilisée, ont toujours associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose des suppléments de calcium et de vitamine D.

Traitements osseux spécifiques de l'ostéoporose

Les médicaments appartiennent à plusieurs classes. Ce sont majoritairement des molécules permettant de réduire la résorption osseuse avec à ce jour, disponible en Suisse, un seul traitement capable de stimuler la formation osseuse (tab. 1).



Dr Brigitte Uebelhart
Genève



Pr Serge Ferrari
Genève

Les traitements antirésorbeurs

Les bisphosphonates

C'est la famille la plus anciennement utilisée pour la prévention des fractures. Ils sont également utilisés pour d'autres pathologies squelettiques comme la maladie osseuse de Paget, les métastases osseuses ou l'hypercalcémie maligne. Ce sont des analogues synthétiques des pyrophosphates dont l'action est d'inhiber la résorption ostéoclastique. Les plus récents, actuellement utilisés, sont des amino-bisphosphonates qui présentent comme caractéristiques d'avoir une très forte affinité pour l'os, une demi-vie longue et pour certains des effets rémanents prolongés (3). L'administration peut se faire par voie orale, avec la contrainte d'une prise à

TAB. 1 Les différents traitements osseux disponibles en Suisse et leurs caractéristiques

Nom de la substance	Nom commercial	Famille thérapeutique	Voie d'administration	Posologie
Alendronate	Fosamax® Fosavance 2800® Fosavance 5600®	Bisphosphonate Avec vitamine D Avec vitamine D	PO, à jeun PO, à jeun PO, à jeun	70 mg hebdomadaire +équivalent de 400U vitamin D/jour +équivalent de 800U vitamin D /jour
Ibandronate	Bonviva®	Bisphosphonate	PO, à jeun IV direct	150 mg mensuel 3 mg trimestriel
Risédrionate	Actonel®	Bisphosphonate	PO, à jeun	35 mg hebdomadaire
Zolédrionate	Aclasta®	Bisphosphonate	IV, perfusion de 15 minutes	5 mg, perfusion annuelle
THS		Estrogène	PO, transdermique (patch/gel)	
Raloxifène	Evista®	SERM	PO	60 mg quotidien
Basédoxifène	Conbriza®	SERM	PO	20 mg quotidien
Dénosumab	Prolia®	Anti-corps anti-RANK-Ligand	Sous-cutanée	60 mg semestriel
Tériparatide	Forstéo®	Tériparatide	Sous-cutanée	20 µg quotidien pendant 18 à 24 mois

THS: Traitement Hormonal Substitutif; PO: voie orale; IV: intra-veineux; SERM: Modulateur sélectif du récepteur aux estrogènes

jeun, avec de l'eau et en attendant entre 30 à 60 minutes pour une prise alimentaire. Pour rappel, seul environ 1% de la dose orale administrée est absorbée et l'efficacité thérapeutique dépend donc beaucoup d'une prise correcte. Les formes orales peuvent générer des inconforts digestifs qui sont évités par l'utilisation des formulations intra-veineuses. Celles-ci peuvent néanmoins générer des syndromes pseudo-grippaux voire des arthralgies ou des myalgies. L'utilisation des bisphosphonates est soumise à l'évaluation de la clairance rénale qui doit être supérieure à 30 ml/mn. L'utilisation des bisphosphonates i.v., notamment du zoledronate, est contre-indiquée dans l'insuffisance rénale chronique stade IV et V. L'action anti-résorptive est rapide et peut être évaluée par le dosage d'un marqueur sérique, le C-Télopeptide ou Crosslaps correspondant à l'extrémité carboxy-terminale de la molécule de collagène de type I, libérée lors de la résorption ostéoclastique. Les conditions pré-analytiques du dosage sont fondamentales. Le prélèvement sanguin doit être fait le matin à jeun et avant 9 heures compte tenu de l'effet de la prise alimentaire sur la résorption et du cycle nycthéral du remodelage osseux. En cas de non-diminution des marqueurs sanguins du remodelage, qui devraient, sous traitement se situer dans la moitié inférieure de la norme pré-ménopausique, voire en dessous, on suspectera une mauvaise compliance ou un trouble de l'absorption intestinale (pour les formes orales). Des gains de densité minérale osseuse (DMO) pourront être évalués par densitométrie dès après 2 ans, et sont normalement observés à tous les sites, surtout lors des premières années de traitement. Néanmoins une non-augmentation de la DMO ne signe pas forcément un échec thérapeutique, dès lors qu'elle ne diminue pas sous traitement. Les traitements par alendronate, risédronate et zoledronate sont associés à des réductions de l'incidence de tous les types de fractures (tab. 2). Si l'ibandronate a également été associé à une réduction des fractures vertébrales, son efficacité sur les fractures non vertébrales et de la hanche est incertaine (4).

Le dénosumab

Cet anticorps, inhibiteur du RANK-Ligand (médiateur de l'activité ostéoclastique), est le premier traitement biologique utilisé dans l'ostéoporose. Son administration se fait par injections sous cutanées semestrielles. Il s'agit du plus puissant des inhibiteurs de la résorption osseuse actuellement disponible mais la grande différence par rapport aux bisphosphonates est d'être dépourvu d'effet rémanent à l'arrêt du traitement avec même un rebond de la résorption osseuse (5). Bien qu'il n'y ait pas d'indication formelle pour la prise en charge de l'ostéoporose chez l'insuffisant rénal, il n'y a pas non plus de limitation de son utilisation en cas de clairance abaissée. Dans ce cas toutefois le risque d'hypocalcémie est accru et on restera donc très prudent quant à son utilisation chez l'insuffisant rénal de stade IV (à fortiori V). Etant donné sa voie d'administration ainsi que sa grande puissance anti-résorptive, en pratique il est inutile de surveiller les marqueurs du remodelage osseux en cours de traitement. Les gains de DMO pourront quant à eux être suivis selon la même fréquence qu'avec les bisphosphonates (ci-dessus), ce qui permettra de constater dans l'extrême majorité de cas une augmentation progressive aux deux sites, et ce sur des périodes étendues (jusqu'à dix ans dans l'étude FREEDOM). Son efficacité est démontrée pour tous les types de fractures (tab. 2) (6).

Les ostéonécroses aseptiques des maxillaires (7) et les fractures fémorales atypiques (8), effets secondaires rares (< 1/10 000 patients traités) mais redoutés sont associés autant à l'usage des bisphosphonates qu'à celui du dénosumab.

Les SERM (modulateurs sélectifs du récepteur aux estrogènes)

Cette famille comporte en Suisse deux représentants qui sont le raloxifène et le basédoxifène. Ce sont des substances qui présentent des similitudes avec l'estradiol (sans être des hormones), leur conférant des effets estrogènes-agonistes (sur l'os) ou -antagonistes (sur le sein). Ce sont des inhibiteurs de la résorption osseuse, moins puissants que les bisphosphonates ou le dénosumab, avec, de ce fait, des gains de densité minérale osseuse de plus faible amplitude et ils ne préviennent que les fractures vertébrales (tab. 2) (9, 10). Leur utilisation peut être limitée par la présence de bouffées de chaleur. Ils partagent avec les estrogènes le risque de complications thrombo-emboliques veineuses.

Les estrogènes du THS (traitement hormonal substitutif)

Les estrogènes ne sont pas indiqués comme traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Néanmoins, ils diminuent la résorption osseuse et, à ce titre lorsqu'ils sont utilisés pour le contrôle des symptômes climactériques de la ménopause, ils offrent une protection osseuse efficace. En effet, une réduction significative des fractures aussi bien vertébrales que périphériques, hanche comprise, a pu être démontrée (11).

Les traitements ostéo-formateurs

Le tériparatide

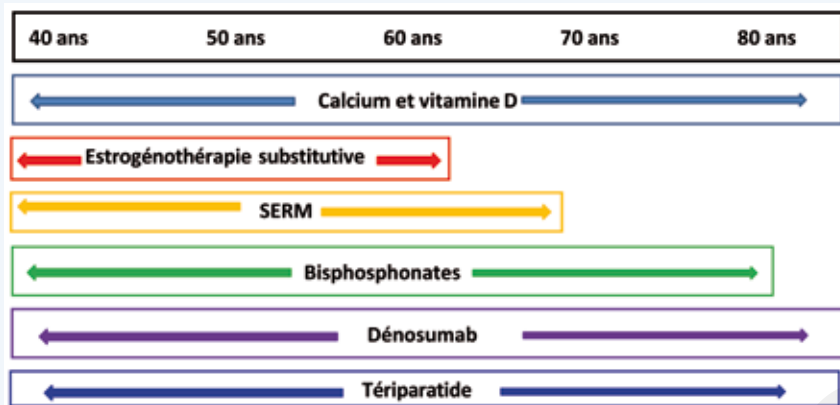
C'est le fragment 1-34 de l'hormone parathyroïdienne humaine et, actuellement, la seule molécule utilisée ayant un effet anabolique sur l'os. Néanmoins il ne s'agit pas d'un anabolique « pur ». En effet, lors de son utilisation s'observe une augmentation globale du remodelage, donc aussi de la résorption (Crosslaps), mais avec un bilan bénéficiaire pour la formation, comme en atteste un autre fragment de collagène, le PINP, qu'on pourra doser dans le sang afin de surveil-

TAB. 1 Efficacité des différents traitements osseux disponibles en Suisse sur la réduction de l'incidence des fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche

	Fractures vertébrales	Fractures non vertébrales	Fractures de la hanche
Alendronate	A	A	A
Ibandronate	A	± A	Non démontré
Riséronate	A	A	A
Zoledronate	A	A	A
THS	A	A	A
Raloxifène	A	Non	Non
Basédoxifène	A	Non	Non
Dénosumab	A	A	A
Tériparatide	A	A	Non démontré

THS: Traitement Hormonal Substitutif; A: Evidence de première ligne; ± A seulement dans des sous groupes de patientes avec DMO <-3 T-score (analyse post-hoc)

FIG. 1 Schéma de l'utilisation des traitements osseux selon l'âge



Le calcium et la vitamine D sont toujours indiqués. Les estrogènes et les SERM sont utilisés dans les années qui suivent la ménopause. Les bisphosphonates et le dénosumab sont indiqués à tout âge si le risque de fractures est élevé. Le tériparatide est indiqué à tout âge en tant que traitement anabolique quand une fracture survient en dépit d'un traitement antirésorbeur.

ler l'effet du teriparatide. Les gains de densité osseuse sont rapides et de grande amplitude mais essentiellement au rachis. La réduction des fractures vertébrales est importante. L'incidence des fractures périphériques est également diminuée mais sans atteindre la significativité statistique pour les fractures de hanche (11). En effet, les études cliniques ont été prématurément interrompues (après en moyenne 18 mois alors que la planification était de 3 ans pour l'étude chez les femmes) à cause de la survenue de cas d'ostéosarcome chez des rats soumis à des tests toxicologiques. Par sécurité, et bien que les études toxicologiques ultérieures et la clinique humaine soient rassurantes, la durée du traitement est limitée dans le temps, initialement à 18 mois avec depuis peu, une extension possible jusqu'à 24 mois mais une seule fois dans l'existence. Pour la même raison, des antécédents de radiothérapie représentent une contre-indication au tériparatide. Les conditions d'administration sont souvent ressenties comme contraignantes puisqu'il s'agit d'auto-injections sous-cutanées quotidiennes.

Quel traitement, pour quel patient et combien de temps ?

En règle générale, la prise en charge d'une ostéoporose relève de l'introduction en première intention d'un inhibiteur de la résorption osseuse. Naturellement, les suppléments de calcium et de vitamine D sont toujours indiqués pour compléter les apports.

L'estrogénothérapie substitutive peut assurer précocément mais transitoirement la protection osseuse dans les années qui suivent la ménopause mais relève d'une indication gynécologique de prise en charge des symptômes climatiques et sera, de ce fait, limitée dans le temps. Les SERM sont une alternative (en l'absence de bouffées de chaleur) pour la prise en charge d'une ostéoporose vertébrale avec un faible risque de fracture périphérique, mais ce risque va augmenter avec l'âge. On réservera donc ces molécules aux patientes récemment ménopausées ou en relais d'une estrogénothérapie substitutive, en particulier si elles ont également un risque accru de cancer du sein invasif, contre lequel les SERMS peuvent avoir des bénéfices secondaires.

Les bisphosphonates et le dénosumab sont les plus puissants des antirésorbeurs. Ils sont indiqués quel que soit l'âge si le risque fracturaire est élevé, en tenant compte de la clairance rénale, surtout pour

les bisphosphonates i.v. Au sein de la famille des bisphosphonates, la voie veineuse est à privilégier en cas d'intolérance aux formulations orales ou de pathologies digestives préexistantes, voire de compliance médiocre.

Le tériparatide est indiqué à tout âge dès que survient une fracture en particulier vertébrale au décours d'un traitement inhibiteur de la résorption osseuse ou dans certain cas de corticothérapie. Les exceptions à cette règle, c'est-à-dire, l'utilisation d'emblée du tériparatide, justifiant d'une demande préalable de prise en charge auprès de l'assurance maladie, sont des cas de patients avec une ostéoporose particulièrement sévère, par exemple avec survenue de plusieurs fractures vertébrales, ou en cas de corticothérapie dont l'effet délétère relève davantage d'une inhibition de la formation que d'une augmentation de la résorption osseuse (fig. 1).

La durée des traitements de l'ostéoporose est à adapter à l'évolution du risque de fractures de chaque patient, et devra être évaluée en intégrant les informations cliniques, biologiques et densitométriques en moyenne tous les 3 ans (cf. article de Dr Biver). Dans la règle, les traitements par bisphosphonates au-delà de 5 ans doivent faire l'objet d'une réévaluation des bénéfices et des risques pour le patient. En cas de persistance d'une ostéoporose avérée, un changement thérapeutique avec le dénosumab ou, selon les cas (cf. plus haut), le teriparatide, a montré son efficacité, au moins sur l'augmentation de la DMO. Dans tous les cas, l'arrêt d'un traitement par denosumab ou teriparatide devra être suivi par au moins une année de bisphosphonates pour maintenir les gains de DMO préalablement obtenus et minimiser le risque de fractures récurrentes.

A ce sujet, la lecture des recommandations 2015 de l'Association Suisse contre l'Ostéoporose est recommandée (13).

Dr Brigitte Uebelhart
Pr Serge Ferrari

Service des Maladies Osseuses, Département des Spécialités de Médecine Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Genève
Brigitte.Uebelhart@hcuge.ch

Conflic d'intérêts : B. Uebelhart n'a déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Messages à retenir

- ◆ Les suppléments de calcium et vitamine D font partie de la prise en charge de l'ostéoporose
- ◆ La plupart des traitements de l'ostéoporose sont des inhibiteurs de la résorption osseuse
- ◆ Seul le tériparatide a une action ostéo-formatrice
- ◆ Le choix thérapeutique est à adapter au profil clinique, biologique et densitométrique du patient
- ◆ La poursuite ou l'arrêt du traitement relèvent d'une nouvelle évaluation critique de ces éléments tous les 3 à 5 ans

Références :

- 1 Institute of Medecine. Report on dietary reference intakes (DRIs) for calcium and vitamin D by the Institute of Medecine (ICM). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. The National Academies Press. Washington, DC, 2011
- 2 Bischoff-Ferrari et al. Supplémentation en vitamine D dans la pratique. Forum médical Suisse 2014;14(50):949-53
- 3 Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. Ann N Y Acad Sci 2006;1068:367-401
- 4 Meier C, Kraenzlin ME. Ostéoporose: Mise à jour 2013 concernant le traitement. 2ème partie: les médicaments d'aujourd'hui et de demain. Forum Med Suisse 2013;13(42):835-40
- 5 Bone HG et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(4):972-80
- 6 Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009;361(8):756-65
- 7 Khan AA et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res 2015;30(1):3-23
- 8 Shane E et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2014;29(1):1-23
- 9 Ettinger B et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999;282(7):637-45
- 10 Silverman SL 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(12):1923-34
- 11 Cauley JA et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003;290(13):1729-38
- 12 Neer RM et al. Effects of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344(19):1434-41
- 13 Association Suisse contre l'Ostéoporose. Recommandations 2015. www.SVGO.ch