

Les médicaments de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie osseuse caractérisée par une réduction de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture. L'objectif de son traitement est de prévenir la survenue de fractures.

Chez qui instaurer un traitement anti-ostéoporotique ?

- **Un traitement préventif des fractures liées à l'ostéoporose est indiqué uniquement devant un risque fracturaire élevé.** Celui-ci dépend de la **densité minérale osseuse (DMO)** et des autres facteurs de risque de fracture*, notamment l'existence d'un antécédent de fracture de fragilité.
- La DMO est mesurée par **ostéodensitométrie** réalisée sur deux sites osseux (rachis lombaire, extrémité supérieure du fémur). Cependant, une ostéodensitométrie n'est indiquée que si son résultat peut a priori conduire à une modification de la prise en charge du patient.
- La DMO s'exprime 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.
 - T-score supérieur à - 1 : densité normale.
 - T-score inférieur ou égal à - 1 et supérieur à - 2,5 : ostéopénie.
 - **T-score inférieur ou égal à - 2,5 : ostéoporose (considérée comme sévère en cas de fracture).**

Devant une DMO inférieure à la normale, un bilan biologique est nécessaire pour rechercher une affection maligne endocrinienne ou métabolique justiciable d'un traitement spécifique.

- **Dans la majorité des cas (T-score inférieur ou égal à - 2,5 et supérieur à - 3), une DMO inférieure à la normale isolée ne suffit pas pour décider de traiter.** La décision thérapeutique (voir arbres décisionnels pages 5 et 6) dépend aussi de l'existence d'**autres facteurs de risque de fracture***.

* Facteurs de risque de fracture (en dehors d'une DMO basse)

► Chez l'ensemble des patients :

- fracture de fragilité, vertébrale ou périphérique, de découverte clinique ou radiologique (il faut rechercher une cause tumorale, une ostéoporose secondaire, etc.) ;
- corticothérapie systémique en cours (≥ 3 mois consécutifs, à une posologie $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone) ;
- autre traitement ou affection responsable d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (dont l'androgéno- ou l'estrogénoprivation chirurgicale [orchidectomie, ovariectomie] ou médicamenteuse [agonistes de la Gn-RH, antiaromatases]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive ;
- âge > 60 ans ; tabagisme ;
- immobilisation prolongée.

► De plus, chez la femme ménopausée :

- corticothérapie systémique passée (≥ 3 mois consécutifs, à une posologie $\geq 7,5$ mg/j ; d'équivalent prednisone) ;
- IMC < 19 ;
- ménopause avant 40 ans ;
- fracture de fragilité du col fémoral chez un parent du premier degré.

► Enfin, certains facteurs n'accroissent pas le risque d'ostéoporose, mais le risque de chute :

- alcoolisme ;
- baisse de l'acuité visuelle ;
- troubles neuromusculaires et/ou orthopédiques.

Comment instaurer un traitement de l'ostéoporose ?

- ▶ **Avant tout traitement spécifique, on procédera à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique** (chez les sujets les plus âgés notamment), par ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse.
- ▶ On s'efforcera, le cas échéant, d'obtenir le **sevrage tabagique**.
- ▶ Par ailleurs, il faut rappeler que l'**exercice physique et la prévention des chutes** font partie de la prise en charge globale des patients ostéoporotiques.

- Les médicaments de l'ostéoporose appartiennent à plusieurs classes. Quel que soit le médicament utilisé, il faut tenir compte du fait qu'il s'agit d'un traitement de longue durée (plusieurs années) et dont l'efficacité ne se manifeste qu'à long terme. Il convient d'en tenir compte chez les patients dont l'espérance de vie est réduite.
- Ce document ne traite pas des médicaments utilisés dans le traitement hormonal de la ménopause (THM). Dans l'ostéoporose, la prescription du THM est actuellement limitée aux patientes répondant mal ou ne tolérant pas les autres traitements indiqués dans l'ostéoporose, après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel. Par ailleurs, un THM peut être justifié en cas de troubles sévères liés à la ménopause.
Pour toute précision sur les médicaments cités dans ce document, voir les résumés des caractéristiques des produits (RCP). Les indications de l'AMM peuvent être plus étendues que les indications remboursables, seules mentionnées ici.
- La prescription doit observer dans tous les cas la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

Quels sont les médicaments de l'ostéoporose dont le service médical rendu** est suffisant ?

I – Les bisphosphonates

- L'alendronate (Fosamax® et génériques), le risédronate (Actonel® et génériques) et le zolédronate (Aclasta® et génériques) ont montré leur efficacité dans le **traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture** et sont remboursables dans cette indication. Ils se différencient entre eux par d'éventuelles autres indications (ostéoporose cortisonique, ostéoporose masculine, etc.), leur tolérance et leurs précautions d'emploi, leur rythme et leur voie d'administration.

- ▶ **Les patientes à risque élevé de fracture** sont celles qui ont fait une fracture par fragilité osseuse et, en l'absence de fracture, les femmes ayant un T-score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture (voir p. 1) ou ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < -3).

- Chez les patients devant recevoir un bisphosphonate :
 - il est recommandé d'effectuer un **bilan bucco-dentaire préalable**, suivi des soins nécessaires, en raison du risque exceptionnel d'ostéonécrose mandibulaire. Ce bilan devra être répété au moins une fois par an (comme dans la population générale) pendant toute la durée du traitement.
 - il faut informer le patient qu'un bisphosphonate par voie orale doit être pris **à jeun et au moins 30 minutes avant le repas, debout ou assis** (sans se recoucher ensuite), et **avec un grand verre d'eau plate peu minéralisée** (eau du robinet par exemple), pour réduire le risque de lésion œsophagienne.

** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La commission de la transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

Bisphosphonates indiqués dans l'ostéoporose post-ménopausique

DCI et noms de marque	Dosage	Mode d'administration	Autres indications
Alendronate Fosamax® et génériques Alendronate et vitamine D3	10 mg 70 mg	1 cp/j 1 cp/semaine	Traitement de l'ostéoporose masculine
Alendronate Vitamine D3 Fosavance® Adavance®	70 mg 2 800 UI ou 5 600 UI	1 cp/semaine	
Risédrone Actonel® et génériques	5 mg 35 mg 75 mg	1 cp/j 1 cp/semaine 1 cp/j x 2 j/mois	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 Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture
Risédrone + calcium/vitamine D3 ActonelCombi®	35 mg + 1 000 mg/880 UI	1 cp 1 fois/semaine + 1 sachet les 6 jours suivants	
Zolédrone Aclasta® et génériques	5 mg	1 perfusion I/V/an	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 fracturaire

II – Les autres médicaments

■ **Dénosumab** (anticorps monoclonal inhibiteur des ostéoclastes) – *Utilisation à limiter à la deuxième intention* **Prolia® S/C/ 60 mg**

- Indication remboursable : traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour **réduire le risque de fracture vertébrale, non vertébrale et de hanche** chez les patientes à risque élevé de fracture.
- Précautions d'emploi spécifiques
 - La HAS considère que ce médicament ne doit être utilisé qu'en deuxième intention, en relais des bisphosphonates.
 - Il existe un risque infectieux (urinaire et des voies respiratoires supérieures, cellulite infectieuse) et un risque allergique (éruption cutanée). Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est similaire à celui observé avec les bisphosphonates. Un risque de rebond du remodelage osseux lors de l'arrêt du traitement peut conduire, avec une fréquence mal définie, à des fractures vertébrales multiples, ce qui implique de prévoir un traitement antirésorbeur par bisphosphonates à l'interruption du traitement.
- Administration : **une injection sous-cutanée (60 mg) tous les 6 mois.**
- Coût du traitement journalier (CTJ) : 1,04 € (non compris/le coût de l'acte infirmier d'injection).

■ **Raloxifène – Efficacité démontrée seulement sur les fractures vertébrales**

Evista® et Opruma® 60 mg comprimés

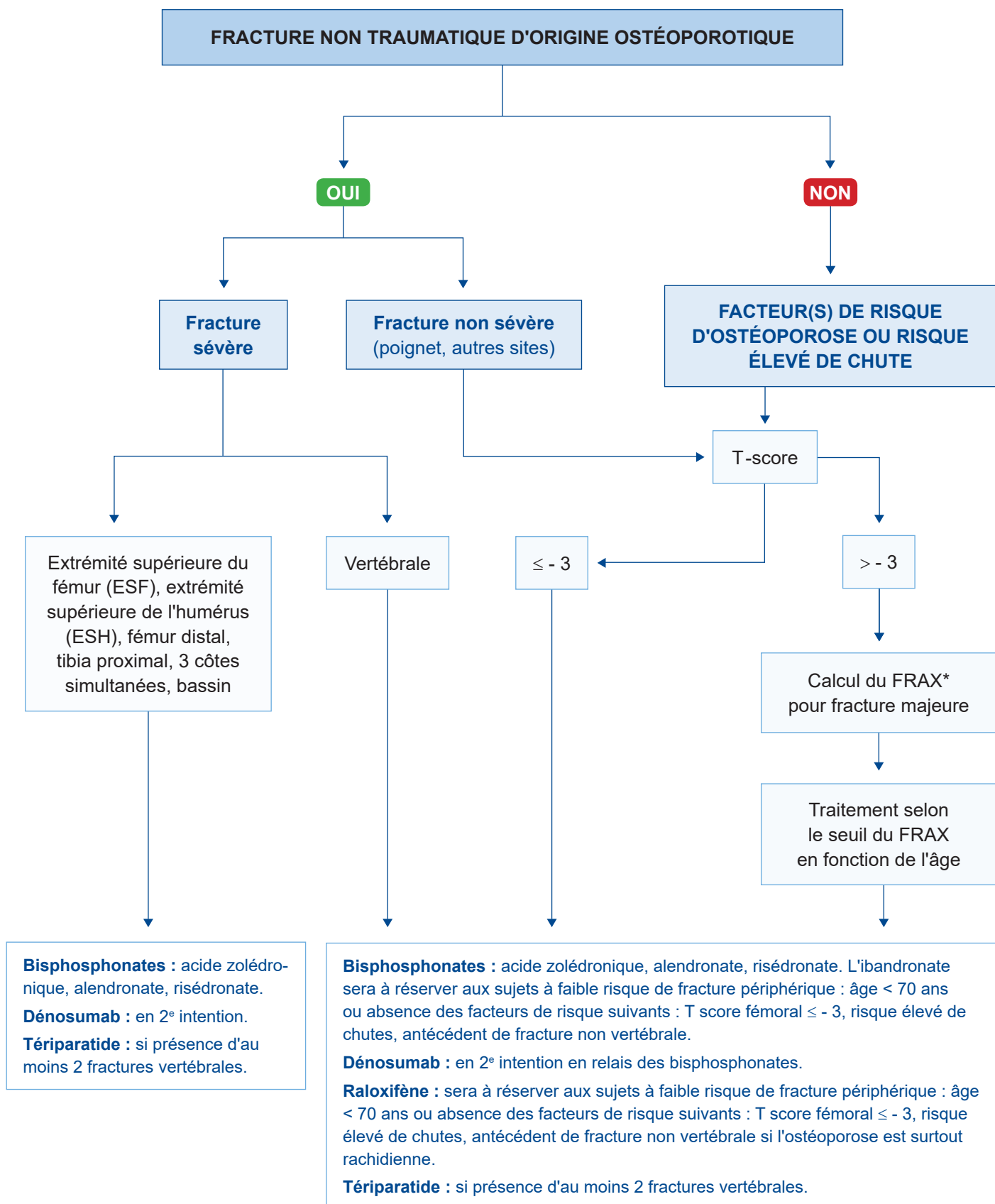
- Indication remboursable : prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour **réduire le risque de fracture vertébrale**, chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans, sans facteur de risque thrombo-embolique veineux et dont la carence calcique aura été supplémentée.
- Précautions d'emploi spécifiques : tenir compte des symptômes de la ménopause, des effets sur l'utérus et le sein et des risques et bénéfices cardio-vasculaires. Le raloxifène :
 - est contre-indiqué en cas d'antécédent d'accident thromboembolique veineux ou en cas d'accident thrombo-embolique veineux en évolution ;
 - est contre-indiqué en cas d'antécédent de cancer de l'endomètre ou de saignement génital inexpliqué ;
 - doit être utilisé avec précaution chez les femmes ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou
 - des facteurs de risque importants d'AVC (accident ischémique cérébral transitoire, fibrillation auriculaire, etc.).
- Administration : **une prise par jour**.
- CTJ : 0,57 € (boîte de 28) ou 0,54 € (boîte de 84).

■ **Tériparatide – Chez les patients ayant au moins deux fractures vertébrales**

Forsteo® 20 µg/80 µl injectable

- Indications remboursables
 - Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour **réduire le risque de fracture vertébrale et périphérique, mais non de la hanche, chez les femmes présentant déjà deux fractures vertébrales**.
 - Traitement de l'ostéoporose chez les hommes avec déjà deux fractures vertébrales.
 - Traitement de l'ostéoporose cortisonique compliquée d'au moins deux fractures vertébrales chez les femmes et les hommes recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.
- Administration : **une injection S/C/ par jour**.
- Médicament d'exception. La durée totale maximale du traitement est de 24 mois. Le remboursement est limité à 18 mois.
- CTJ : 11,26 € (boîte de 1 seringue préremplie).

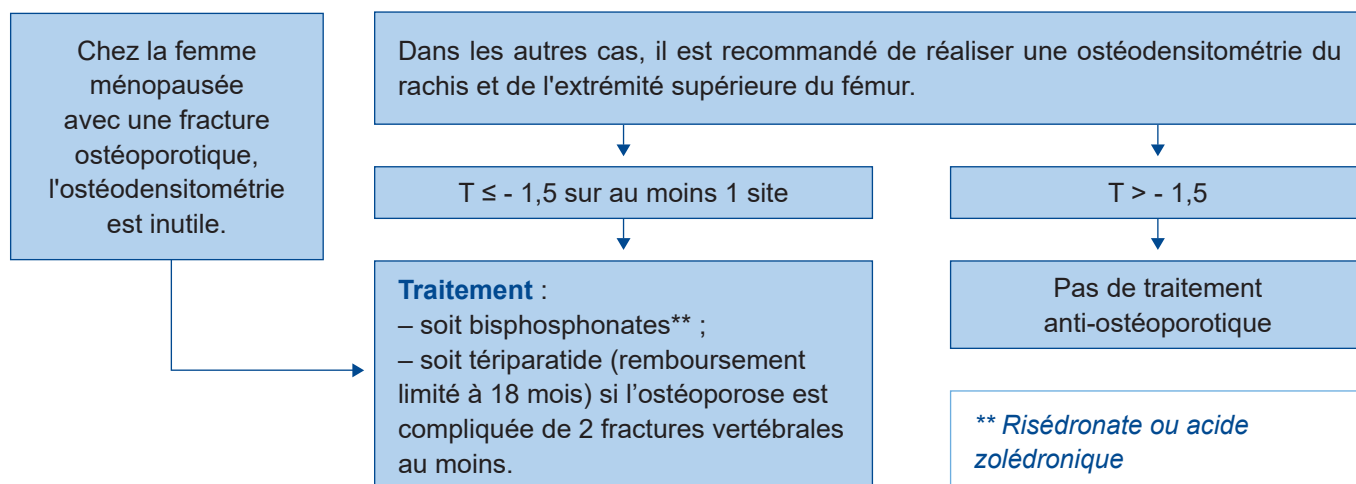
Stratégies dans l'ostéoporose post-ménopausique



* Le FRAX est un outil développé par l'OMS qui permet de quantifier le risque individuel de fracture sous forme de probabilité de fracture à 10 ans. Son calcul est disponible sur le lien suivant : www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12

Conduite à tenir en cas de corticothérapie en cours

(à dose supérieure ou égale à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone pendant au moins 3 mois)



Coût de traitement journalier des bisphosphonates (sur la base du tarif forfaitaire de responsabilité) ayant montré leur efficacité pour prévenir les fractures de vertèbres et de la hanche (avril 2019)

DCI	Génériques	Princeps	
Alendronate 10 mg	0,35 €	Fosamax® 10 mg	0,35 €
Alendronate 70 mg	0,38 €	Fosamax® 70 mg	0,55 €
Risedronate 5 mg	0,39 €	Actonel® 5 mg	0,59 €
Risedronate 35 mg	Non disponible	Actonel® 35 mg	0,58 €
Risedronate 75 mg	0,40 €	Actonel® 75 mg	0,62 €
Zoledronate 5 mg I/V	0,69 €	Aclasta® 5 mg	0,98 €

Les CTJ indiqués sont ceux des conditionnements les plus avantageux. Les formes associées à la vitamine D3 ne sont pas mentionnées, ni les médicaments n'ayant montré leur efficacité qu'en prévention des fractures vertébrales.

HAS

Validé par le Collège de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données des AMM, des recommandations de l'ANSM et de la HAS et de l'ensemble des avis de la transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Juin 2014 – Mise à jour avril 2019