# Ostéoporose: Mises à jour 2013 concernant le traitement, 1re partie

## Indications thérapeutiques et procédé pratique

Christian Meier, Marius E. Kraenzlin
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital Basel

### Quintessence

- L'ostéoporose est une maladie chronique sous-estimée, sous-diagnostiquée et trop rarement traitée.
- Un bilan est recommandé en cas de fractures préexistantes d'origine faiblement traumatique, en présence de facteurs de risque pertinents et de comorbidités associées à une ostéoporose.
- Les mesures prophylactiques restent la base de la prévention primaire et secondaire.
- Un traitement médicamenteux est indiqué en cas de fracture antérieure (principalement fracture d'un corps vertébral ou de la hanche) ou de risque absolu de fracture accru.
- Le «Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®)» de l'OMS est recommandé pour l'évaluation du risque.

L'ostéoporose est une affection du squelette qui, en raison d'une réduction ou perte de la substance osseuse et d'une modification de l'architecture osseuse, diminue la résistance des os, augmentant ainsi leur fragilité. L'importance clinique de l'ostéoporose découle de ses complications, à savoir les fractures survenant suite à un traumatisme inadéquat (principalement fractures au niveau de la colonne vertébrale, du fémur proximal, du radius distal et de l'humérus distal) [1].

En raison du changement de la structure d'âge de la population, la prévalence de l'ostéoporose et, de ce fait, les fractures liées à l'ostéoporose vont augmenter. La Suisse compte parmi les pays présentant l'espérance de vie la plus élevée et qui, d'après certaines extrapolations, va continuer d'augmenter durant les prochaines décennies (www.bfs.admin.ch). En Suisse, la probabilité moyenne de la survenue d'une fracture ostéoporotique au cours de la vie est actuellement, à l'âge de 50 ans, de 51% pour les femmes et de 20% pour les hommes [2]. Etant donné que l'incidence de fractures augmente de manière exponentielle avec l'âge, les mesures préventives et thérapeutiques visant à la réduction du risque de fracture sont de plus en plus importantes, et ce non seulement pour les personnes concernées (préservation de la qualité de vie et de l'autonomie, baisse de la mortalité), mais également pour le système de santé.

En ce qui concerne le traitement de l'ostéoporose, l'importance des mesures prophylactiques en termes de prévention primaire et secondaire est incontestée. Outre les modifications du mode de vie (activité physique, éviter tout facteur nocif), un apport suffisant en calcium (apport total recommandé 1000 mg/jour, suppléments éventuels inclus) et en vitamine D (apport recommandé 800 UI/jour) est à observer [3]. Dans le présent article, nous voulons résumer les indications d'une intervention pharmacologique en cas d'ostéoporose et décrire sa mise en œuvre dans la pratique clinique quotidienne.

Christian Meier

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

### Indication d'un traitement médicamenteux

Similairement à l'évaluation du risque d'ostéoporose, l'indication d'un traitement médicamenteux contre l'ostéoporose doit s'appuyer sur la présence de fractures causées par de faibles traumatismes (surtout les fractures des corps vertébraux) et sur le risque individuel absolu de fracture. Auparavant, un traitement médicamenteux était initié chez une patiente présentant une densité minérale osseuse réduite, c'est-à-dire un T-score ≤–2,5 ET (mesuré par ostéodensitométrie), témoignant d'une ostéoporose selon les critères de l'OMS. Ce seuil d'intervention était et reste aujourd'hui encore généralement justifié par les faits suivants: dans presque toutes les études d'intervention randomisées, contrôlées contre placebo, apportant la preuve d'une réduction du risque de fracture, ont été incluses des femmes atteintes d'ostéoporose déterminée par ostéodensitométrie (et/ou présentant des fractures prévalentes) et l'obligation de prise en charge des frais de traitement reposant en Suisse sur ces études réalisées en vue d'une autorisation (et donc sur les résultats par DXA).

Ces dernières années, la densité minérale osseuse (mesurée par DXA) s'est avérée représenter un facteur de risque continu, sans pour autant donner lieu à elle seule à une limite d'intervention et, ainsi, à une décision thérapeutique pour chaque patient [3–5]. Cela est illustré par le fait que de nombreuses personnes souffrent d'une fracture suite à un traumatisme inadéquat, sans que le «seuil ostéoporotique» (T-Score ≤–2,5) ne soit atteint. D'autre part, de nombreuses personnes présentant des valeurs de densité minérale nettement ostéoporotiques n'ont subi aucune fracture jusqu'à un âge avancé. Le risque de fracture ne dépend donc pas uniquement de la masse osseuse, mais également de nombreux autres facteurs de risque tels que l'anamnèse des fractures, les antécédents ostéoporotiques familiaux, les comorbidités, les facteurs liés au mode de vie et les risques extra-osseux (propension à la chute, réactivité, acuité visuelle). Cela signifie que l'association entre ostéodensitométrie et facteurs de risque cliniques est supérieure à la détermination exclusive de la densité osseuse pour prévoir le

risque de fracture et donc prendre une décision pour ou contre un traitement médicamenteux [6].
Les données épidémiologiques actuellement disponibles permettent une évaluation multifactorielle du risque, comme cela est possible à l'aide du «Fracture Risk Assessment Tool» de l'OMS par exemple (FRAX, www.svgo.ch) [7]. Depuis 2009, des calculs de risque reposant sur des données épidémiologiques suisses sont disponibles et permettent une prévision du risque individuel absolu à 10 ans en ce qui concerne les fractures principales (vertèbre, hanche, radius et humérus) et la fracture du fémur proximal [2, 8].

**Un traitement médicamenteux est indiqué**

- en cas de fracture antérieure, en particulier fracture d'une vertèbre ou de la hanche,
- suite à une fracture périphérique due à un faible traumatisme et, simultanément, en cas de densité minérale réduite, par exemple à partir d'un T-Score ≤–2 ET (à partir de cette valeur, l'efficacité d'un traitement médicamenteux est prouvée) ou
- en cas de risque absolu de fracture accru (FRAX).

Les fractures préexistantes, comme par exemple les fractures des corps vertébraux, constituent des facteurs pronostiques essentiels

Les fractures préexistantes, comme par exemple les fractures des corps vertébraux, qui passent généralement inaperçues sur le plan clinique, constituent des facteurs pronostiques essentiels, puisqu'elles augmentent considérablement le risque d'autres fractures des corps vertébraux.
En l'absence de fracture, un traitement médicamenteux est recommandé sur la base de l'estimation du risque absolu de fracture. Il y a alors deux possibilités: une intervention médicamenteuse soit en cas de risque fixe absolu de fracture (valable pour les femmes ménopausées et les hommes à partir de 50 ans), soit en cas de risque absolu de fracture défini en fonction de l'âge. L'Association Suisse contre l'Ostéoporose (ASCO) recommande une intervention thérapeutique (tout comme le *National Osteoporosis Guidelines Group* [NOGG] en Grande-Bretagne [9, 10] et le *Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses* [GRIO] en France [11]) en cas de fracture antérieure et chez les personnes présentant un risque de fracture selon FRAX® dans un délai de 10 ans (équivalent au risque chez une personne du même âge présentant une fracture préexistante) [3, 12]. Cette méthode propose ainsi un seuil d'intervention qui évolue avec l'âge et correspond à un «seuil de fracture». Cette approche peut permettre d'éviter que des personnes âgées qui présentent déjà un risque absolu de fracture supérieur à 20% uniquement en raison de leur âge (indépendamment d'autres facteurs de risque ou de la densité osseuse) deviennent automatiquement candidats à un traitement médicamenteux.
Une autre approche est celle de l'association faîtière d'ostéologie (DVO) ou de la *National Osteoporosis Foundation* (NOF, Etats-Unis), qui ont opté pour un seuil d'intervention fixe, indépendamment de l'âge [5, 13]. Une analyse publiée récemment, reposant sur les critères indépendants de l'âge de la NOF, a confirmé qu'aux Etats-Unis, plus de 70% des femmes âgées de plus de 65 ans et plus de 90% des femmes âgées de plus de 75 ans pourraient remplir les critères pour un traitement médicamenteux contre l'ostéoporose [14].
Même si, en Suisse, il existe une rentabilité concernant l'intervention médicamenteuse (par alendronate) indépendante de l'âge dès la présence d'un risque de fracture à 10 ans >15–20% [15], il nous semble qu'une évaluation individualisée de la nécessité thérapeutique est indiquée.

En Suisse, certaines préparations (en cas d'ostéoporose postménopausale sans fracture prévalente) ne sont remboursées qu'à partir d'un T-Score <–2,5 ET

Ainsi seulement, les patients présentant un risque élevé de fracture (indépendamment de la densité osseuse) bénéficient d'une prophylaxie médicamenteuse contre les fractures, ce qui a finalement pour effet que nous traitons les patients de manière efficace et avec un NST plus faible (en vue d'éviter une fracture vertébrale ou non vertébrale). A ce sujet, il convient de noter qu'en Suisse, certaines préparations (en cas d'ostéoporose postménopausale sans fracture prévalente) ne sont remboursées qu'à partir d'un T-Score <–2,5 ET. Ainsi, le choix de la préparation est limité chez des femmes présentant des valeurs ostéopéniques de densité minérale mais un risque de fracture cliniquement élevé (alendronate, traitement hormonal de substitution, raloxifène, bazédoxifène).

## Mise en œuvre dans la pratique clinique quotidienne

Un changement de paradigme a lieu en ce qui concerne le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose, qui s'éloigne de l'importance excessive de la densité osseuse comme mesure exclusive de la nécessité d'un traitement et se dirige vers une évaluation plus globale du risque en considérant tous les composants d'une augmentation

Les œstrogènes trouvent principalement leur utilisation chez les patientes récemment ménopausées, surtout en cas de troubles climactériques concomitants

de la fragilité osseuse. Actuellement, le tableau clinique de l'ostéoporose continue d'être sous-estimé en Suisse également, ce qui transparaît notamment dans la prise en charge insuffisante de patients à risque élevé [16].
Outre les mesures préventives incluant un apport calcique suffisant (apport total avec suppléments inclus 1000 g/jour) et l'assurance d'un approvisionnement optimal en vitamine D (apport recommandé 800 UI/jour), un traitement pharmacologique est indiqué chez les patients ayant déjà souffert de fractures causées par un faible traumatisme ou en cas d'augmentation du risque absolu de fracture. Un traitement médicamenteux doit être mis en place de manière individualisée, en prenant en considération l'efficacité et la sécurité de chaque classe phar-

macologique, la comorbidité et surtout l'observance et la préférence du patient.

En règle générale, les préparations à effet antirésorptif sont employées en premier lieu chez la plupart des patients. Les œstrogènes trouvent principalement leur utilisation chez les patientes récemment ménopausées, surtout en cas de troubles climactériques concomitants. Les SERM conviennent en phase postménopausale avancée pour la prévention de fractures vertébrales. Si une efficacité destinée à la réduction des fractures vertébrales et non vertébrales est requise, des bisphosphonates ou le dénosumab sont employés. Un traitement anabolique osseux est indiqué en cas d'ostéoporose progressive avec survenue de nouvelles fractures des corps vertébraux sous traitement antirésorptif ou chez les patients atteints d'ostéoporose induite par stéroïdes, lorsqu'un bisphosphonate n'est pas toléré. Chez les patients atteints d'ostéoporose induite par stéroïdes, mais également chez les hommes atteints d'ostéoporose idiopathique par exemple, un trouble de la fonction ostéoblastique se trouve au premier plan, d'où la pertinence d'un traitement séquentiel par rhPTH (tériparatide), suivi d'un principe thérapeutique antirésorptif [17].

La durée du traitement au moyen de préparations à effet antirésorptif dépend à la fois du patient, ou plus précisément de son risque individuel de fracture, et de la préparation. En raison de leur haute affinité osseuse et de leur longue demi-vie osseuse terminale, les bisphosphonates sont caractérisés par une action résiduelle après interruption de la prise. Dans deux études d'extension utilisant l'alendronate [18, 19] et le zolédronate [20], un effet osseux durable a été démontré jusqu'à cinq ans après la fin du traitement. Ainsi, une durée de traitement de 3–5 ans peut être recommandée pour les patients présentant un risque modéré de fracture (max. 1–2 fractures vertébrales avant le début du traitement; aucune fracture incidente ou évolution adéquate de la densité minérale osseuse mesurée par la DXA de suivi). Pour les patients à risque élevé de fracture (multiples fractures vertébrales avant le début du traitement; densité osseuse constamment faible au niveau du col du fémur après 5 ans de traitement; T-Score ≤–2,5 ET), un traitement par bisphosphonates pour une durée de 5–7 ans est indiqué [21].

La durée du traitement au moyen de préparations à effet antirésorptif dépend à la fois du patient, ou plus précisément de son risque individuel de fracture

Contrairement à l'action des bisphosphonates, l'effet du dénosumab sur le squelette est réversible et limité à la durée du traitement. Ainsi, un traitement de longue durée est nécessaire pour le maintien de l'efficacité. Dans des études à long terme avec une durée de traitement allant jusqu'à huit ans ont été démontrés une bonne tolérance et un effet favorable continu du dénosumab sur la densité osseuse et l'incidence de fractures [22]. Sur la base de ces résultats, un traitement par dénosumab est à recommander sur une période d'au moins 4–5 ans, voire éventuellement plus longue, chez les patients à haut risque. L'expérience dans la pratique clinique quotidienne, ainsi que la disponibilité de nouvelles substances, principalement à effet anabolique osseux, indiqueront si, à l'avenir, nous traiterons le risque de fracture plutôt sur le long terme avec une seule substance ou s'il est éventuellement préférable d'opter pour un procédé séquentiel, en alternant les cycles thérapeutiques antirésorptifs et anaboliques osseux.

La réversibilité d'un traitement avec «resolution-of-effect» rapide peut être souhaitée dans des situations particulières. Une diminution rapide de l'action antirésorptive représente par exemple un avantage clinique en cas d'ostéoporose chez les jeunes femmes en âge de procréer en vue de la prévention d'une perte accélérée de masse osseuse sous traitement stéroïdien limité dans le temps, chez des patients présentant une hyperparathyroïdie primaire et une parathyroïdectomie retardée ou chez des patients dont la fonction rénale se dégrade et chez lesquels une situation métabolique osseuse adynamique doit être évitée. En principe, la problématique de la réversibilité d'un traitement anti-ostéoporotique s'avère de plus en plus délicate. Avec leur action résiduelle à long terme, les bisphosphonates représentent un groupe unique de substances. A l'inverse, les autres préparations anti-ostéoporotiques disponibles actuellement (œstrogènes, SERM, dénosumab), ainsi que les substances plus récentes en cours de développement (inhibiteurs de la cathepsine K, anticorps anti-sclérostine et DKK-1), sont caractérisées par une action limitée à la durée de traitement.

Malgré cette large palette de préparations anti-ostéoporotiques disponibles et efficaces en ce qui concerne la réduction du risque de fracture il est primordial d'identifier les patients présentant un risque élevé de fracture

Malgré cette large palette de préparations anti-ostéoporotiques actuellement disponibles et efficaces en ce qui concerne la réduction du risque de fracture, il est, à terme, primordial d'identifier les patients présentant un risque élevé de fracture et de les traiter de manière adéquate. Il reste nécessaire d'agir afin de contrer l'augmentation de l'incidence de fractures au sein de la population.

**Correspondance:**
PD Dr Christian Meier
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus,
Universitätsspital Basel
Missionsstrasse 24
CH-4055 Basel
christian.meier[at]unibas.ch

**Références**

La liste complète des références est disponible sur www.medicalforum.ch.