

LE DOSSIER

Ostéoporose

Nouvelles recommandations thérapeutiques de l'ostéoporose postménopausique : qu'apportent-elles ?

RÉSUMÉ : Les nouvelles recommandations de l'usage des médicaments dans l'ostéoporose postménopausique viennent d'être publiées. Elles rappellent que seules les patientes les plus à risque de fracture ou de récurrence fracturaire doivent être traitées.

Les traitements concernent les patientes ayant déjà souffert d'une fracture sévère, celles dont la densitométrie, pratiquée dans le respect de ses indications, révèle un T-score < -3 , et celles pour lesquelles le calcul du FRAX révèle une probabilité de fracture égale ou supérieure à celle d'une patiente déjà fracturée.

La durée du traitement est celle des essais thérapeutiques contre placebo, c'est-à-dire 3 à 5 ans ; au-delà, des critères d'arrêt sont désormais proposés. Les patientes doivent être informées des risques des traitements anti-ostéoporotiques.

Chez les patientes à haut risque, pour lesquelles ces traitements sont indiqués, la balance bénéfice/risque des traitements est très favorable.



→ C. ROUX
Université Paris-Descartes,
Hôpital Cochin, Service de
Rhumatologie,
PARIS.

L'actualisation des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique vient d'être publiée [1]. Elles ont été rédigées en conformité avec la méthode de la Haute autorité de santé (HAS), incluant le travail d'un groupe pluridisciplinaire, l'analyse de la littérature, la rédaction d'un argumentaire, les accords professionnels en cas de données scientifiques insuffisantes ou incomplètes, puis elles ont été discutées et relues par un comité de lecture, et enfin validées par plusieurs sociétés savantes.

Plusieurs points diffèrent des recommandations précédentes de 2006 et méritent d'être soulignés.

Les fractures sévères

Certaines fractures sont associées de manière constante dans les études prospectives, avec une augmentation de la mortalité [2-7] : extrémité supérieure du fémur (ESF), vertèbres, extrémité supérieure de l'humérus, bassin, etc.

Pour la fracture de l'ESF, l'attention a été récemment portée sur l'augmentation de la mortalité chez les sujets les plus jeunes, l'augmentation "globale" étant expliquée essentiellement par l'augmentation de la mortalité des sujets de 70 ans, plus que chez les grands vieillards [3].

Dans une étude prospective d'une large population conduite en Australie, ces fractures, mais aussi celles de l'extrémité

LE DOSSIER

Ostéoporose

inférieure du fémur, de l'extrémité supérieure du tibia et les fractures de côtes multiples concomitantes, sont associées à une augmentation de la mortalité [2]. Bien entendu il s'agit de fractures survenant pour des traumatismes minimes, ou sans traumatisme. Ces fractures sont désormais mises en exergue dans les recommandations, car elles justifient un traitement pour prévenir des complications graves, incluant la morbidité, la perte d'indépendance, etc.

La densitométrie n'est pas indispensable avant de débiter un traitement, et il est légitime de traiter une patiente ayant fait une fracture du col du fémur suite à une chute de sa hauteur sans densitométrie. Parfois il peut exister un doute sur la fragilité osseuse sous-jacente (doute sur le traumatisme, patiente obèse, comorbidité, etc.); la densitométrie permettra alors de vérifier que la densité n'est pas normale.

Dans cette définition, la fracture du poignet, très fréquente, n'est pas une fracture sévère. Elle peut en effet entraîner un handicap de quelques semaines, mais n'est pas associée à des complications graves.

L'augmentation du risque de chutes

Il est introduit de façon claire dans ces nouvelles recommandations, en raison de son rôle essentiel dans le risque fracturaire. Le bon sens permet de détecter les patients à risque de chute, par exemple en présence de :

- séquelles neurologiques ou orthopédiques des membres inférieurs;
- maladies neurologiques;
- traitements concomitants multiples, pouvant faire baisser la pression artérielle, ou diminuer le niveau de vigilance.

De nombreux tests mécaniques permettent d'évaluer et de quantifier le risque de chute. Dans la pratique, l'appui monopodal, le *get up and go test*, la

possibilité ou pas de se relever d'une chaise sans l'aide des bras sont simples et importants pour la prise en charge des patients fragiles.

La mise en perspective de la densitométrie :

Les recommandations de 2006 soulignaient déjà de façon nette, d'une part que le seuil diagnostique de l'ostéoporose ($T < -2,5$) n'était pas un seuil de décision thérapeutique, et d'autre part que l'ostéopénie n'était pas une maladie, et donc pas une indication en elle-même à prendre une décision thérapeutique. Ces nouvelles recommandations clarifient encore la position :

>>> Le seuil thérapeutique proposé est $T = -3$ au rachis et/ou au fémur. On peut penser en effet qu'un sujet à risque de chute et/ou ayant déjà fait une fracture mineure, et/ou ayant plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose est à risque de fracture lorsqu'une telle valeur de densité est mesurée.

>>> Le terme d'ostéopénie a disparu des recommandations. Il est nécessaire de rappeler que l'ostéopénie avait été définie pour la réalisation d'études cliniques et l'homogénéisation des données. La valeur $T = -1$ ne correspond à aucune réalité médicale, et était un seuil arbitraire [8]. Il a été observé que le diagnostic d'ostéopénie était anxiogène pour certains patients; par ailleurs, plusieurs études internationales ont confirmé que ce terme induisait des traitements : 25 % des femmes traitées en Europe n'ont pas d'indication claire du traitement anti-ostéoporotique [9]. Il est donc apparu que ce facteur de confusion pouvait disparaître des recommandations, mais aussi des comptes rendus de densitométrie. L'objectif de la mesure est de faire le diagnostic d'ostéoporose. Si les T-scores sont supérieurs à $-2,5$, la recherche des facteurs de risque associés est utile, mais un "diagnostic" ne doit pas être porté.

L'usage du FRAX

Le FRAX est promu par l'Organisation mondiale de la santé comme un outil permettant de quantifier le risque individuel de fracture [10, 11]. En Europe, il est parfois très utilisé (Grande-Bretagne), parfois très critiqué (France...), parfois non utilisé (Allemagne). Il est évidemment critiquable sur de nombreux points :

- il ne porte que sur la densité osseuse fémorale, rendant complexe son usage si celle-ci est normale alors que la densité du rachis est très basse;
- il ne quantifie pas la dose et la durée de la corticothérapie;
- il considère l'antécédent fracturaire comme un item unique, mélangeant ainsi la fracture du métatarse, les fractures vertébrales multiples, et la fracture de l'ESF.

Il apparaît donc que le calcul du FRAX n'est pas utile chez les sujets pour lesquels l'indication de traiter est évidente, et qu'il ne doit donc pas être utilisé s'il existe un antécédent de fracture ostéoporotique sévère, ou si l'un des T-scores est déjà inférieur à -3 .

En revanche, dans les cas contraires, pour lesquels une indication thérapeutique est discutée, le FRAX peut être utile.

Dans certains pays, une valeur seuil fixe du FRAX a été proposée pour une décision thérapeutique. Ces valeurs fixes reposent sur des données économiques, généralement calculées sur un certain nombre d'a priori, incluant le prix d'un médicament sur la base d'un générique de bisphosphonate. En France, à ce jour, ces contraintes économiques ne sont officiellement pas retenues dans les conditions de remboursement des traitements.

Il est facile d'obtenir un consensus sur le fait que les femmes ostéoporotiques ayant déjà souffert d'une fracture et à risque de récurrence doivent être traitées. Il est donc logique de proposer de calquer

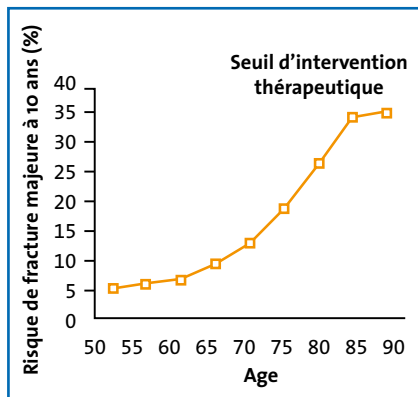


Fig. 1 : Courbe de diagnostic en fonction de l'âge des patientes. Tiré de NOG www.shef.ac.uk/NOGG, Kanis 2008.

le seuil de décision thérapeutique FRAX sur la probabilité de récurrence fracturaire chez de telles patientes. Cela explique la courbe proposée de décision thérapeutique, qui dépend de l'âge (**fig. 1**). Il peut paraître paradoxal que la probabilité de fracture exigée augmente avec l'âge, c'est pourtant la réalité clinique : la probabilité de récurrence fracturaire chez une patiente âgée déjà fracturée est beaucoup plus élevée que chez une femme plus jeune.

Les moyens thérapeutiques

Non pharmacologiques et médicamenteux, ils sont connus de tous et il n'est pas nécessaire de les rappeler ici. Les recommandations sont rédigées sur la base des données de la littérature, et des avis d'experts ; bien entendu, dans la pratique, les conditions de remboursement sont essentielles, faisant de certains traitements, des traitements de deuxième intention en cas d'échec ou d'intolérance aux bisphosphonates.

Le rappel des effets secondaires

Il est rappelé que les effets indésirables des traitements, de mieux en mieux connus, doivent être portés à la connaissance des patientes (qui d'ailleurs sont généralement très bien informées...).

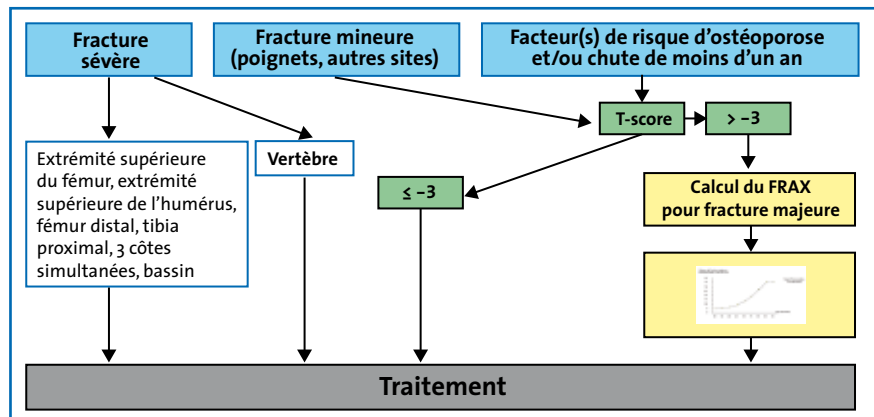


Fig. 2 : Arbre décisionnel du traitement de l'ostéoporose.

Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire rapporté aux traitements bisphosphonates est en particulier souvent mis en avant, et la prévention de ce risque par l'hygiène bucco-dentaire est indispensable. Il est rappelé qu'en situation de haut risque fracturaire, la balance bénéfice/risque des médicaments reste très favorable. En revanche, ce risque d'effet secondaire permet de souligner le caractère périlleux de prescriptions larges, par exemple sur la base d'une simple densité osseuse peu abaissée, sans facteur de risque associé.

La décision thérapeutique

Elle est résumée dans la **figure 2**. On voit ainsi que les questions de la consultation vont être :

1. Une fracture est-elle déjà survenue, et si oui, est-elle sévère ?
2. Existe-t-il une indication à faire une densitométrie : fracture non sévère, augmentation du risque de chute, facteurs de risque d'ostéoporose ?
3. Un T-score est-il inférieur à -3 ?

Si tel est le cas, avec de tels facteurs de risque, un traitement est justifié. Sinon quelle est la valeur du FRAX ?

Quelle est la durée du traitement ?

Les recommandations insistent sur le fait que les données d'efficacité des traitements ne peuvent relever que des essais contre placebo, qui ont duré 3 à 5 ans. Or la maladie ostéoporotique ne disparaît pas toujours dans cette période, et le risque fracturaire peut rester important. Il est donc proposé, et ceci est une originalité importante de ces recommandations françaises, des critères d'arrêt du traitement. Après 3 à 5 ans de traitement, celui-ci peut être interrompu si les critères suivants sont réunis :

- pas de fracture sous traitement ;
- pas de nouveau facteur de risque (corticothérapie...);
- pas de diminution significative de la densité osseuse ;
- en cas de fracture ostéoporotique sévère, un T-score fémoral de fin de traitement > -2,5.

Ce dernier critère est le moins "solide" en termes de preuve scientifique, mais il est logique.

Ainsi, un traitement pourrait être arrêté après une première période thérapeutique, la patiente étant alors surveillée après 1 à 2 ans. Les recommandations ne vont pas dans le détail des paramètres de suivi, qui dépendent évidemment de la condition initiale de la patiente, et de

LE DOSSIER

Ostéoporose

la nature du traitement reçu lors de la première séquence thérapeutique.

On voit donc qu'il existe des situations dans lesquelles les traitements doivent être prolongés, en particulier lorsque l'ostéoporose est sévère d'emblée.

Quels critères de suivi?

La place des marqueurs biologiques du remodelage et de la densitométrie a été précisée.

Leur rôle est de vérifier l'effet pharmacologique des traitements et de pouvoir adapter la prise en charge des patients pour lesquels le traitement serait inopérant.

Au cours des traitements oraux inhibant la résorption osseuse, on peut doser un marqueur de résorption (CTX sériques) au sixième mois de traitement. Ce marqueur doit être dans les normes des femmes non ménopausées. Dans le cas contraire, il est nécessaire de revoir avec la patiente les conditions de prise du traitement.

La densitométrie peut être utile (mais non systématique) pour la prescription, mais il n'est pas recommandé de la répéter systématiquement lors du suivi. En

revanche, une mesure peut être proposée dans les 2 à 3 ans après le début du traitement et en fin de séquence thérapeutique; l'objectif doit être clairement expliqué à la patiente: il s'agit de vérifier l'absence de perte osseuse.

Conclusion

Ces recommandations s'adressent à tous les médecins ayant à prendre en charge des patientes ostéoporotiques. Leur objectif est la clarification, par la prise en charge des sujets les plus à risque de fracture, et un suivi individualisé.

Bibliographie

1. BRIOT K, CORTET B, THOMAS T *et al.* 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*, 2012; 79: 304-313.
2. BLIUC D, NGUYEN ND, MILCH VE *et al.* Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*, 2009; 301: 513-521.
3. LEBLANC ES, HILLIER TA, PEDULA KL *et al.* Hip fracture and increased short-term but not long-term mortality in healthy older women. *Arch Intern Med*, 2011; 171: 1831-1837.
4. KADO DM, BROWNER WS, PALERMO L *et al.* Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*, 1999; 159: 1215-1220.
5. JALAVA T, SARN S, PYKKANEN L *et al.* Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res*, 2003; 18: 1254-1260.
6. PONGCHAIYAKUL C, NGUYEN ND, JONES G *et al.* Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res*, 2005; 20: 1349-1355.
7. HASSERUS R, KARLSSON MK, NILSSON BE *et al.* Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*, 2003; 1461-1468.
8. ROUX C. Osteopenia: is it a problem? *Int J Clin Rheumatol*, 2009; 4: 651-655.
9. ROUX C, COOPER C, DIEZ-PEREZ A *et al.* Prevalence of osteoporosis and fractures among women prescribed osteoporosis medication in five European countries: the POSSIBLE EU study. *Osteoporos Int*, 2011; 22: 1227-1236.
10. KANIS JA, JOHNELL O, ODEN A *et al.* FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*, 2008; 19: 385-397.
11. COURIS CM, CHAPURLAT RD, KANIS JA *et al.* FRAX probabilities and risk of major osteoporotic fracture in France. *Osteoporos Int*, 2011; doi: 10.1007/s00198-04-1883-8.

L'auteur a déclaré participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles, essais cliniques et travaux scientifiques avec le soutien des laboratoires Amgen, MSD, Roche, Novartis, Lilly, Servier.