

FICHE

Bon usage des médicaments de l'ostéoporose

Validée par le Collège le 5 janvier 2023

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.

L'essentiel

- ➔ Les médicaments utilisés en 1^{ère} intention sont les bisphosphonates, le raloxifène, le romosozumab et le tériparatide. Les bisphosphonates se différencient entre eux notamment par leur tolérance, leur rythme et leur voie d'administration. Le dénosumab est un traitement de 2^e intention en relais des bisphosphonates chez les patientes ménopausées à risque élevé de fracture. Le raloxifène est réservé aux sujets à faible risque de fracture périphérique. Le romosozumab est à utiliser uniquement chez les patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisations pour angor instable). Le tériparatide est utilisé uniquement chez les patients ayant au moins 2 fractures vertébrales.
- ➔ Avant d'instaurer un traitement, il convient :
 - de corriger une éventuelle carence en calcium et/ou en vitamine D ;
 - de rappeler l'importance du sevrage tabagique ;
 - de rappeler l'importance de l'exercice physique et de la prévention des chutes.
- ➔ Un traitement préventif des fractures liées à l'ostéoporose (T-score \leq -2,5) 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.

Quelques rappels en bref

Densité minérale osseuse et T-score

La DMO est mesurée par ostéodensitométrie réalisée sur deux sites osseux (rachis lombaire, extrémité supérieure du fémur).

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

Ostéoporose sévère

L'ostéoporose sévère est définie par un T-score $\leq - 2,5$ en présence d'au moins un antécédent de fracture.

Fracture dites « sévères » : fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus, des vertèbres, du bassin, du fémur distal, de 3 côtes simultanées et du tibia proximal. Ces fractures sont associées à un excès de mortalité.

Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme :

- patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier :
 - un âge > 60 ans,
 - une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone,
 - un indice de masse corporelle < 19 kg/m²,
 - un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère),
 - une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

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.

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 4 et 5) 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, anti-aromatases]), 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) ou en cours ;
- IMC < 19 kg/m² ;
- ménopause avant 40 ans ;
- fracture de fragilité du col fémoral chez un parent du premier degré.
- **Certains facteurs cliniques 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 ?

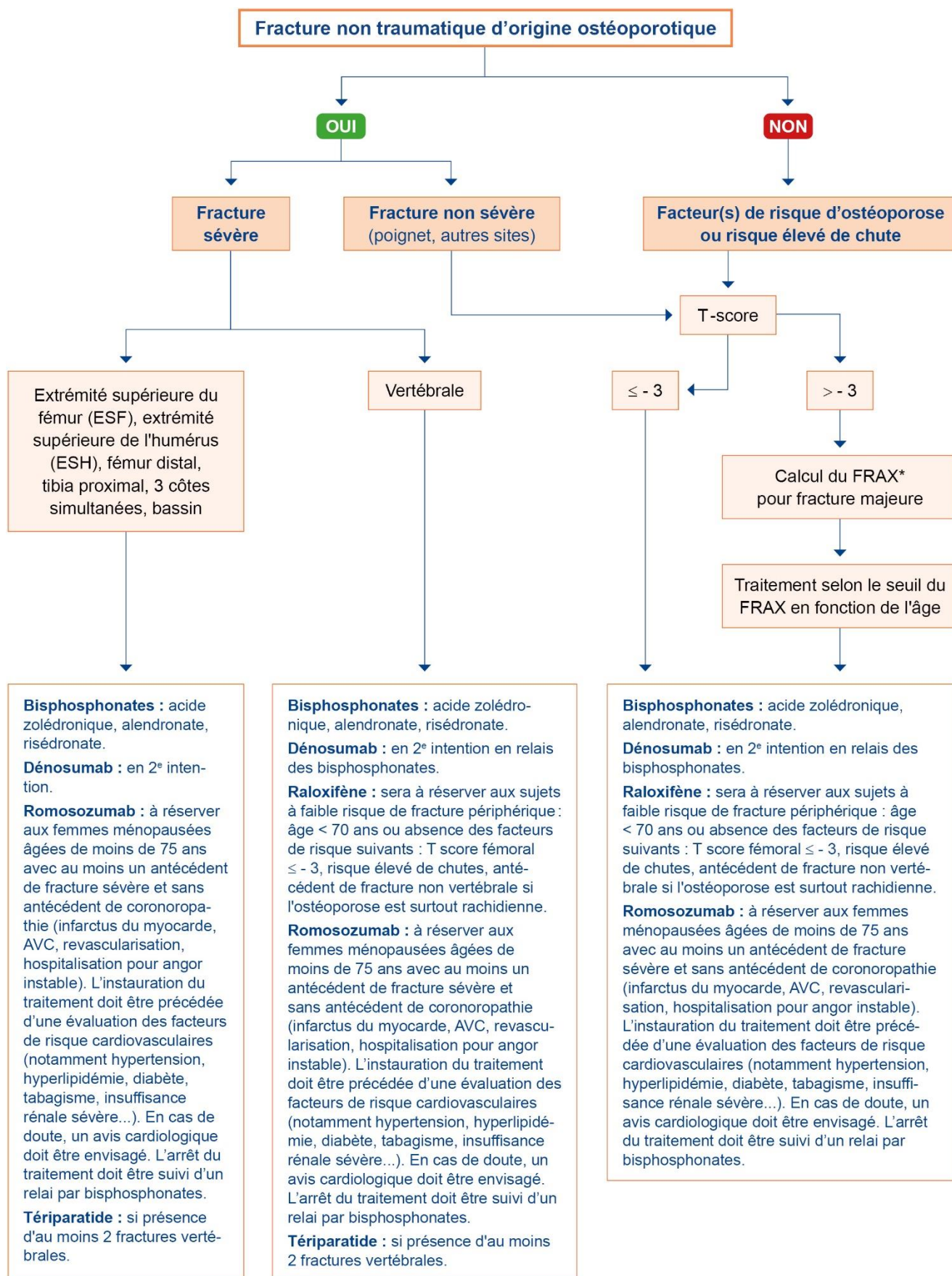
Avant tout traitement spécifique, on procédera à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique (chez les sujets les plus âgés notamment), par ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse.

On s'efforcera, le cas échéant, de rechercher le **sevrage tabagique**.

Par ailleurs, il faut rappeler que **l'exercice physique et la prévention des chutes** (conciliation médicamenteuse pour lutter contre le risque iatrogénique) font partie de la prise en charge globale des patients ostéoporotiques (Cf. [Haute Autorité de Santé - Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/prevention/Prevention-des-chutes-accidentelles)).

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. La décision médicale partagée est particulièrement importante pour ces traitements.

Stratégies dans l'ostéoporose post-ménopausique

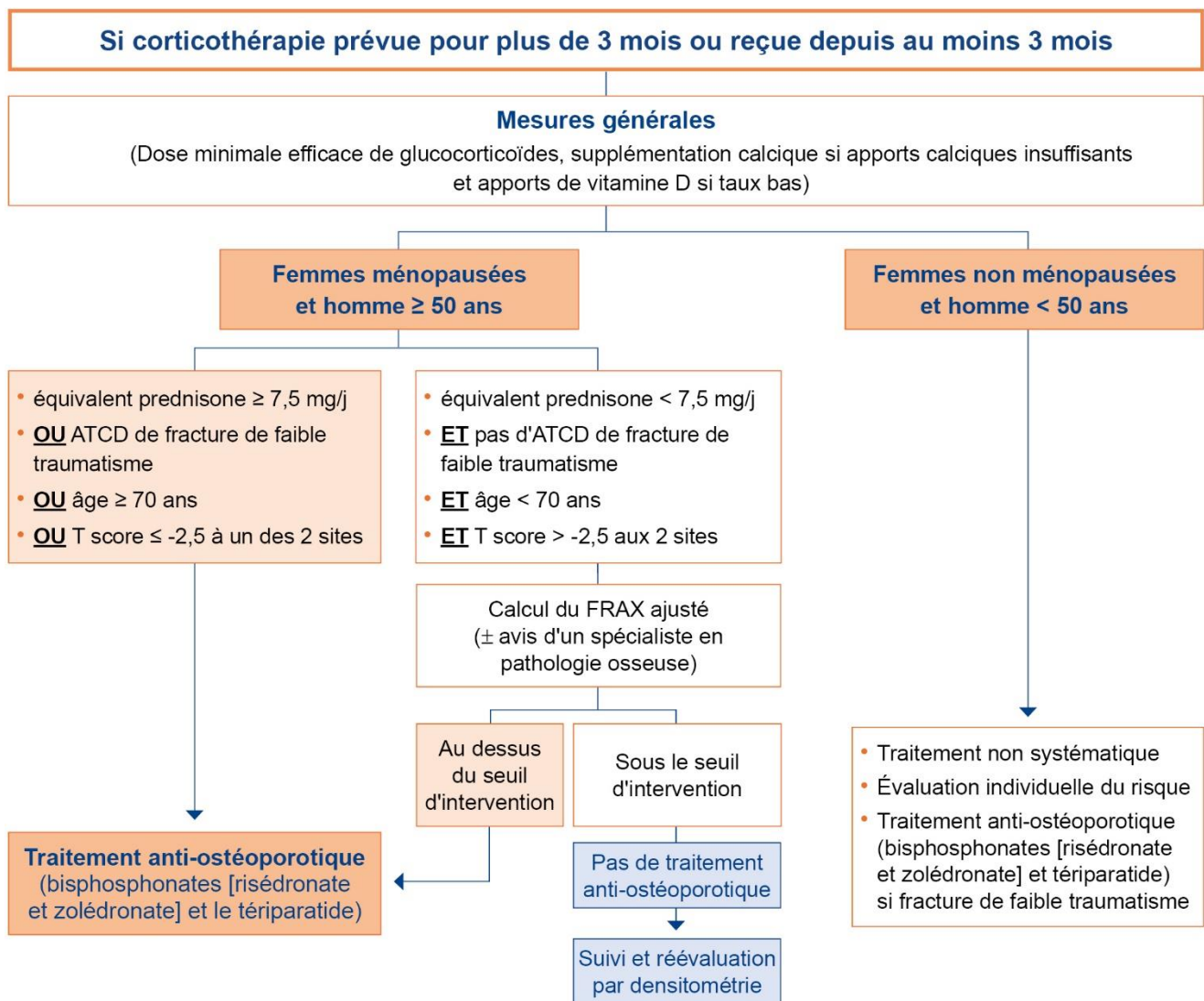


* Le FRAX est un outil développé par l'OMS qui permet de quantifier le risque individuel de fracture sous forme de probabilité de fracture à 10 ans. Son calcul est disponible sur le lien suivant : <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12>

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)

La corticothérapie au long cours a pour conséquence une baisse rapide de la masse osseuse, maximale au cours de la première année de traitement. La perte osseuse liée à la corticothérapie résulte d'une augmentation précoce, mais transitoire, de la résorption osseuse et d'une diminution, plus tardive mais continue, de la formation osseuse. Ces perturbations du remodelage osseux aboutissent à des altérations caractéristiques de la microarchitecture osseuse pouvant influencer, conjointement à la baisse de la densité minérale osseuse, le risque de fracture. Le traitement préventif de l'ostéoporose cortisonique doit être envisagé dès lors que la dose quotidienne de corticoïdes atteint ou dépasse 7,5 mg d'équivalent prednisone et que la durée prévisible de la corticothérapie est supérieure à 3 mois.



Quelques particularités des médicaments de l'ostéoporose ¹

1. Les bisphosphonates

L'alendronate (Fosamax® et génériques, Steovess®, Bonasol®), 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. Ces différences, les caractéristiques cliniques et le choix du patient, permettent d'orienter la prescription vers l'un de ces médicaments.

Tous les bisphosphonates sont indiqués dans le traitement de l'ostéoporose masculine sauf l'association risédronate + calcium/ vitamine D3.

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. En revanche, Actonel® en comprimé gastro- résistant (risédronate) doit être pris immédiatement après le petit-déjeuner. Le comprimé doit aussi être avalé en position debout ou assise.

Bisphosphonates indiqués dans l'ostéoporose post-ménopausique

| Dénomination commune | Dosage | Mode d'administration | Autres indications |
|--|-----------------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| Alendronate Fosamax® et génériques ®, Bonasol® Steovess® | 10 mg 70 mg | 1 cp/j 1 cp/semaine | Traitement de l'ostéoporose masculine |
| Alendronate et vitamine D3 Fosavance® Adro- vance® | 70 mg +2 800 UI ou 5 600 UI | 1 cp/semaine | Traitement de l'ostéoporose masculine |

¹ Seuls les médicaments ayant un service médical rendu sont présentés ci-dessous. 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.

| | | | |
|---|-------------------------------|--|---|
| Risédrone Actonel® et génériques | 5 mg | 1 cp/j | 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 |
| | 35 mg | 1 cp/semaine | |
| | 75 mg | 1 cp/j x 2 j/mois | |
| Risédrone + calcium/ vitamine D3 ActonelCombi® | 35 mg + 1 000mg/880 UI | 1 cp 1 fois/semaine + 1 sachet les 6 jours suivants | |
| Zolédronate Aclasta® et génériques | 5 mg | 1 perfusion IV/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 |

2. Les autres médicaments

Dénosumab (anticorps monoclonal inhibiteur des ostéoclastes) – Utilisation à limiter à la deuxième intention - Prolia® 60 mg SC

- 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 (cf. page 1).
- Précautions spécifiques d'emploi:
 - 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 une attention particulière sur l'observance et de prévoir un traitement antirésorbeur par bisphosphonates à l'interruption du traitement.
 - l'exposition préalable aux bisphosphonates limiterait l'effet rebond sur les fractures vertébrales. Le traitement par dénosumab est donc un traitement de deuxième intention à utiliser en relais d'un traitement par bisphosphonates,
- Compte tenu de la mise en évidence d'une non-conformité importante de la prescription au périmètre de remboursement établi par la Commission de la Transparence et au regard des spécificités du produit, la Commission de la Transparence a proposé que la prescription initiale soit réservée aux médecins spécialistes dans la prise en charge de l'ostéoporose (notamment rhumatologues, gynécologues, gériatres et internistes).
- Administration : une **injection sous-cutanée (60 mg) tous les 6 mois**.
- Médicament d'exception : la prescription doit être en conformité avec la fiche d'information thérapeutique sur une ordonnance d'un modèle particulier.
- Coût du traitement journalier (CTJ) : 0,97 € (non compris/le coût de l'acte infirmier d'injection).

Raloxifène – Efficacité démontrée seulement sur les fractures vertébrales - Evista® et Optruma® 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 vitamino-calcique aura été corrigée.
- 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 inexplicé ;
 - 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 : 0,43 € (boîte de 28), 0,41 € (boîte de 84).

Romozosumab – utilisation limitée aux femmes ménopausées âgées de moins de 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et sans antécédent de coronaropathie– Evenity® 105 mg, solution injectable

- Indication remboursable : traitement des patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère et sans antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisation pour angor instable).
- Précautions spécifiques d'emploi:
 - ce médicament est contre indiqué chez les patientes avec un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Une évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaires est à établir avant l'instauration du traitement (notamment hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère...). En cas de doute, un avis cardiologique doit être envisagé
 - l'arrêt du traitement doit être suivi d'un relais par bisphosphonates
 - la prescription est réservée aux gériatres et aux rhumatologues spécialisés dans la prise en charge de l'ostéoporose
- CTJ : médicament non remboursable à ce jour.

Tériparatide - Chez les patients ayant au moins deux fractures vertébrales - Forsteo® 20 µg/80 µL solution 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 sous-cutanée par jour**.
- Médicament d'exception. La durée totale maximale du traitement est de 24 mois. Le remboursement est limité à 18 mois.
- CTJ : 7,52 € (boîte de 1 seringue préremplie).
- Quatre spécialités biosimilaires sont disponibles.

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

| Dénomination commune | Génériques | Princeps | |
|----------------------|------------|----------------|--------|
| Alendronate 10 mg | 0,32 € | Fosamax® 10 mg | NR |
| Alendronate 70 mg* | 0,31 € | Fosamax® 70 mg | 0,31 € |
| Risédrone 5 mg | 0,33 € | Actonel® 5 mg | 0,54 € |
| Risédrone 35 mg | 0,33 € | Actonel® 35 mg | 0,53 € |
| Risédrone 75 mg | 0,34 € | Actonel® 75 mg | 0,53 € |
| Zolédronate 5 mg I/V | 0,36 € | Aclasta® 5 mg | 0,52 € |

* Steovess® 70 mg (alendronate), comprimé effervescent (coût de traitement journalier : 0,44 €) et Bonasol® 70 mg solution buvable ne sont pas des génériques de Fosamax.
NR : non remboursable

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.

Ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la transparence :

Bon usage des médicaments de l'ostéoporose, Fiche bon usage.

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr