

Traitement de l'ostéoporose en pratique:

Intervenir dès la détection d'un haut risque fracturaire

Les fractures ostéoporotiques sont associées à une morbidité importante, une diminution de la qualité de vie et une augmentation de la mortalité. De plus, le risque d'une nouvelle fracture après une fracture ostéoporotique majeure (vertèbre, fémur et humérus proximaux et poignet) est particulièrement élevé pendant les deux premières années suivant la fracture (risque imminent de fracture) (1). Ainsi la survenue d'une fracture ostéoporotique permet d'identifier les patients chez qui une intervention thérapeutique immédiate serait potentiellement la plus efficace (2). Il faut donc traiter l'ostéoporose sans attendre, lorsqu'un haut risque fracturaire a été identifié ! Malgré la disponibilité de traitements efficaces, la prise en charge de l'ostéoporose est faible et en baisse, en particulier pour la prévention secondaire des fractures, malgré le développement des « Fracture Liaison Service » (3). Cet article fournit les principaux repères utiles au clinicien.

Parmi les multiples barrières contribuant à ce « treatment gap » figure la méconnaissance des modalités de traitement de l'ostéoporose, parfois ressenties comme compliquées par les professionnels de la santé et comme étant du ressort du spécialiste (4). Quel traitement proposer ? Quels sont les éléments importants conditionnant le choix et l'efficacité du traitement ? Comment monitorer le traitement ?

Quand initier un traitement de l'ostéoporose ?

Il semble important de rappeler que l'objectif clinique des traitements de l'ostéoporose est de prévenir la survenue de fractures chez des patients identifiés à haut risque de fracture, soit en prévention primaire, soit secondairement après une fracture. La décision pour l'initiation d'un traitement de l'ostéoporose est donc basée sur la détermination du risque individuel de fracture. Le lecteur est renvoyé à l'article antérieur de la gazette médicale détaillant les modalités d'évaluation du risque de fracture (5). Globalement, un traitement médicamenteux de l'ostéoporose est indiqué :

- ▶ Chez les patients ayant présenté une fracture non-traumatique vertébrale ou du fémur proximal
- ▶ Chez les patients dont le risque absolu de fracture ostéoporotique sur 10 ans estimé par le FRAX correspond au risque absolu d'une personne du même âge avec une fracture vertébrale prévalente (seuils d'indications thérapeutiques)
- ▶ Chez les patients présentant un T-Score $\leq -2,5$ DS au rachis lombaire, au col fémoral ou à la hanche totale et considéré à haut risque de fracture. Certaines situations sont considérées à haut risque de fractures, telles que fracture ostéoporotique majeure (hanche, vertèbre), ostéoporose fémorale avec T-score $< -2,5$ DS avant 65 ans, T-score < -2 DS au col fémoral si > 65 ans ou si chutes fréquentes, traitements hormono-suppresseurs (anti-aromatase, analogue LH-



Dr Emmanuel Biver
Genève

RH, etc.), corticothérapie prolongée. Dans tous les cas, le traitement des causes secondaires d'ostéoporose (hyperparathyroïdie, etc.) et des facteurs de risque modifiables (troubles nutritionnels, tabagisme, alcool etc.) est indiqué, de même que la prévention des chutes, particulièrement chez le sujet âgé. Une autre condition préalable est l'optimisation des apports en calcium et vitamine D (6).

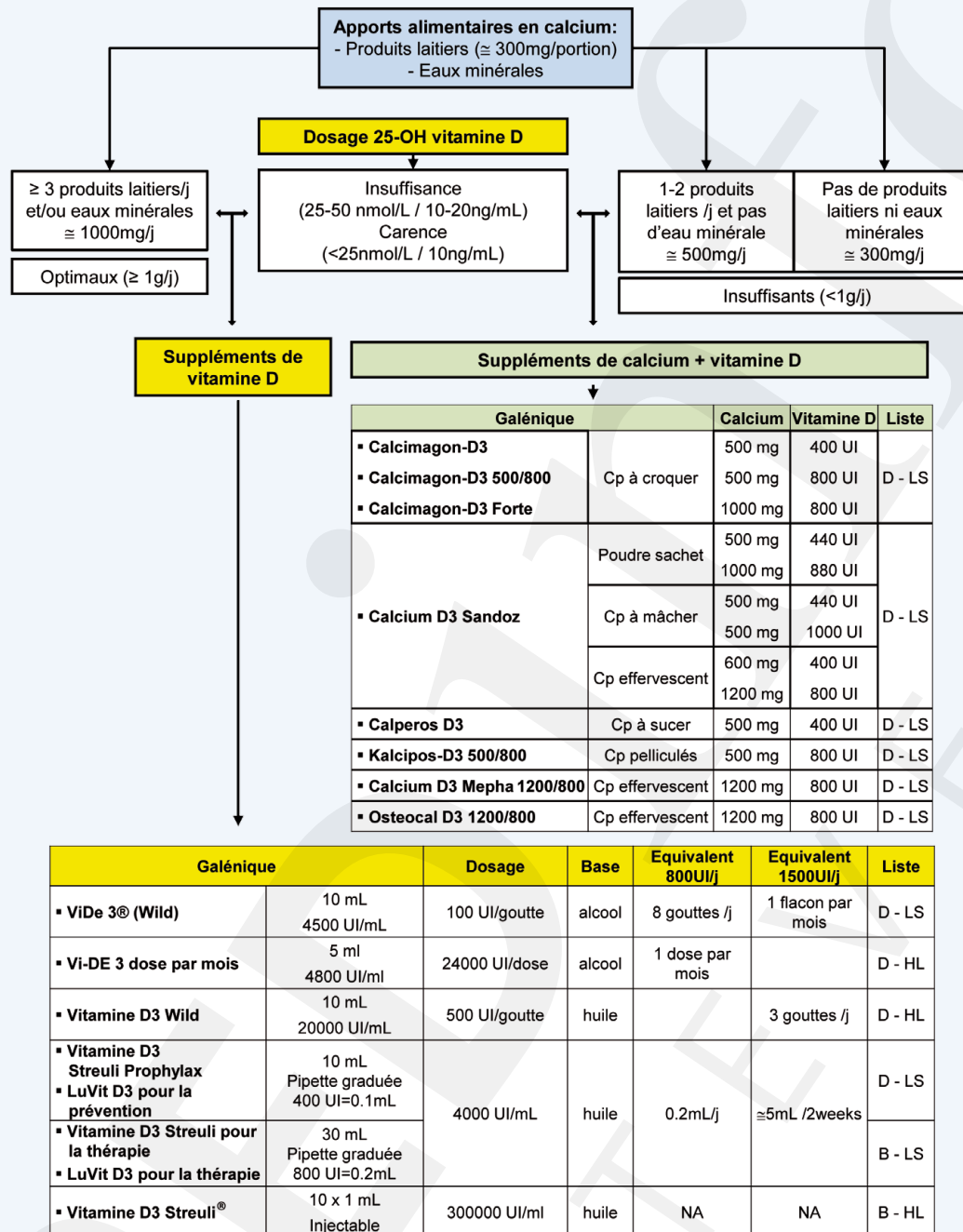
Comment supplémenter en calcium et vitamine D ?

L'évaluation en parallèle des apports alimentaires en calcium (consommation de produits laitiers, environ 300 mg de calcium par portion, et d'eaux minérales riches en calcium) et le dosage de la vitamine D vont permettre de définir les modalités de la supplémentation éventuelle en vitamine D \pm calcium. Un algorithme rapide pratique est proposé dans la figure 1. Pour la prise en charge de l'ostéoporose et pour la prévention des fractures, il est recommandé d'avoir des taux de vitamine D optimaux (≥ 75 nmol/L ou 30 ng/L) et de compléter l'apport calcique de la diète par des suppléments médicamenteux pour atteindre une quantité de 1000 mg quotidienne au total. Schématiquement, en cas de régime alimentaire équilibré avec trois produits laitiers par jour et/ou eaux minérales riches en calcium, une supplémentation en calcium n'est pas nécessaire. Un régime avec 1-2 produits laitiers par jour et sans eau minérale devrait être complété par 500 mg/j de calcium, tandis qu'un régime ne contenant aucun produit laitier nécessite une supplémentation avec 1 g/j de calcium. Concernant la vitamine D, une supplémentation de 800 UI/j peut être proposée sans risque après 65 ans en l'absence de dosage de la vitamine D. La dose peut être augmentée transitoirement à 1500-2000 UI/j en cas de carence. Les doses de charge ne sont plus recommandées, en particulier chez les patients âgés à risque de chute, depuis la publication de 3 études montrant un sur-risque de chute et/ou de fracture chez les patients recevant de fortes doses de vitamine D (7-9).

Concernant les modalités de prise des suppléments, plusieurs points sont à retenir :

- ▶ L'absorption digestive du calcium est augmentée par l'acidité gastrique (augmentée après un repas), par la vitamine D et les protéines, tandis qu'elle est diminuée par certains médicaments (IPP, glucocorticoïdes, etc.) ou par certains acides (oxaliques ou phytiques) présents dans les sources végétales de calcium. Il est donc conseillé de prendre les suppléments pendant ou après un repas pour en faciliter l'absorption et en améliorer la tolérance digestive.

FIG. 1 Principaux suppléments de calcium ± vitamine D en Suisse



- L'absorption du calcium peut aussi être optimisée en fractionnant les doses sur la journée (2 x 500 mg plutôt qu'une dose unique).
- Une alimentation riche en sel augmente la fuite rénale du calcium (calciurie).
- Les suppléments de calcium diminuent l'absorption des bisphosphonates et des préparations à base de fer: ils doivent donc être pris à distance de la prise de ces médicaments.
- La vitamine D étant liposoluble, il est recommandé de la prendre dans un produit « gras » type produit laitier. Elle sera aussi mieux absorbée avec les lipides alimentaires. Par ailleurs, des doses plus importantes ou plus fréquentes sont parfois nécessaires chez les patients obèses ou en surpoids.

Les principaux suppléments de vitamine D ou associant calcium et vitamine D utilisés en Suisse sont résumés dans la figure 1. La diversité des doses et des formes galéniques permet de choisir le supplément qui aura la meilleure observance chez le patient. Il n'y a pas

d'argument pour donner du calcium seul (toutes les études ont utilisé des suppléments de vitamine D ou de vitamine D + calcium) (10). La vitamine D favorisant l'absorption digestive du calcium, elle joue un rôle d'épargne calcique. Par ailleurs, la demi-vie de la vitamine D étant de 3 à 6 semaines, des suppléments quotidiens de 800 UI de vitamine D sont considérés comme équivalents à ceux de 5600 UI par semaine ou 24 000 UI par mois.

Quel traitement choisir?

Les traitements à disposition

Deux catégories de traitements sont à disposition: les inhibiteurs de la résorption osseuse, incluant le traitement hormonal de la ménopause (THM), les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM), les bisphosphonates, et le dénosumab et un traitement stimulateur de la formation osseuse, le téraparatide. Ces traitements diminuent le risque de fracture essentiellement via un effet

TAB. 1 Traitement de l'ostéoporose en Suisse

Traitements	Dose	Efficacité démontrée sur le risque de fractures			
		Vertébrales	Non-vertébrales	Fémur proximal	
Traitement hormonal de la ménopause	NA	+	+	+	
SERMs	Raloxifène	60 mg/j (oral)	+	Post hoc	-
	Bazédoxifène	20 mg/j (oral)	+	Post hoc	-
Bisphosphonates	Alendronate	70 mg/semaine (oral)	+	+	+
	Riséronate	35 mg/semaine (oral)	+	+	+
	Ibandronate	150 mg/mois (oral) ou 3 mg/3 mois (IV)	+	Post hoc	-
	Zolédronate	5 mg/an (IV)	+	+	+
Dénosumab	60 mg/6 mois (SC)	+	+	+	
Tériparatide	20 µg/j (SC)	+	+	-	

NA non applicable; IV, intraveineux; SC, sous-cutané

sur la masse osseuse plus ou moins sur la microarchitecture osseuse, à des degrés divers selon leur mécanisme d'action. La « puissance » de l'effet et l'impact respectif sur les compartiments osseux trabéculaires ou corticaux sont ainsi différents, et expliquent, en partie, les efficacités démontrées sur les fractures vertébrales (os trabéculaire) ± sur les fractures non-vertébrales comme la hanche. Les gains densitométriques sont aussi fonction de l'impact relatif de chaque drogue sur le remodelage et sur le modelage osseux, avec des gains densitométriques obtenus que l'on peut schématiquement classer de la manière suivante: tériparatide > dénosumab > bisphosphonates > SERM (11). Les traitements disponibles en Suisse et leur niveau de preuve sur la prévention des fractures sont résumés dans le tableau 1.

Ce qu'il faut retenir quand à leur mécanisme d'action et leurs implications pratiques

Les mécanismes d'action des différents traitements de l'ostéoporose sont résumés dans le tableau 2. Leur efficacité sur l'augmentation de

la densité minérale osseuse (DMO) et sur le remodelage osseux (et donc sur la prévention des fractures) est limitée à la durée d'utilisation pour l'ensemble de ces traitements, à l'exception des bisphosphonates dont l'effet est rémanent (car intégrés dans l'os). Au même titre que pour la plupart des traitements des maladies chroniques (traitement antihypertenseurs, anti-diabétiques, etc.), tout arrêt du traitement anti-ostéoporotique doit s'accompagner d'une évaluation du bénéfice/risque et, dans certaines situations, un traitement de relai par une autre classe thérapeutique peut être indispensable (post-tériparatide) ou parfois nécessaire (post-dénosumab). Ainsi, l'arrêt du dénosumab, le plus puissant inhibiteur de la résorption à disposition, est suivi d'un rebond transitoire du remodelage osseux, avec perte rapide de la DMO gagnée sous traitement, et risque de survenue de fractures vertébrales, souvent multiples. Certaines situations ont été identifiées à haut risque de fractures vertébrales post-arrêt du dénosumab: fractures vertébrales prévalentes, post-antiaromatase et absence de traitement préalable par bisphospho-

TAB. 2 Principales caractéristiques des traitements de l'ostéoporose

	Traitement hormonal de la ménopause	SERMs	Bisphosphonates	Dénosumab	Teriparatide
Mécanisme d'action	Activation des récepteurs aux œstrogènes, prévenant la perte osseuse et l'augmentation de la résorption osseuse secondaires à la carence oestrogénique post-ménopausique	Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes, agonistes sur l'os (diminution de la résorption osseuse) et antagonistes sur le sein et l'utérus	Analogues des pyrophosphates ayant une forte affinité pour l'os, inhibant la résorption de la matrice osseuse par les ostéoclastes	Anticorps monoclonal circulant, inhibiteur de RANK-ligand, inhibant la résorption en inhibant la maturation des ostéoclastes	Fragment 1-34 de la parathormone humaine stimulant la formation osseuse
Effet sur la DMO	↗	↗ modeste (vertèbres)	↗ pendant 3-5 ans puis plateau	↗ continue (études jusqu'à 10 ans)	↗↗ sur sites trabéculaires (vertèbres), ↔ ou ↘ sur sites corticaux (col fémoral ou radius distal)
Effet sur les marqueurs du remodelage osseux	↘ faible (CTX)	↘ faible (CTX)	↘ (CTX)	↘↘ (CTX)	↗↗ (P1NP) ↗ CTX
Durée d'efficacité	Limitée à la période d'utilisation	Limitée à la période d'utilisation	Poursuivie à l'arrêt du traitement (effet rémanent)	Limitée à la période d'utilisation. Risque de rebond de la résorption osseuse si arrêt, à monitorer (CTX) et relai éventuel par bisphosphonates	Limitée à la période d'utilisation (24 mois maximum). Relai par bisphosphonates ou dénosumab indispensable
Contre-indications principales	- Antécédents ou facteurs de risque thromboemboliques veineux ou artériel - Cancer du sein et de l'endomètre - Hépatopathies	- Antécédents thromboemboliques veineux - Cancer du sein et de l'endomètre - Hépatopathies - Insuffisance rénale sévère - Troubles climatiques	- Insuffisance rénale - Pathologies de l'œsophage et de l'estomac (bisphosphonates oraux) - Hypocalcémie	Hypocalcémie (risque majoré si insuffisance rénale)	- Hypercalcémie - Antécédent de radiothérapie du squelette, métastases osseuses ou tumeurs osseuses - Insuffisance rénale - Hyperparathyroïdie - Maladie de Paget ou élévation inexpliquée des phosphatases alcalines

TAB. 3 Indications reconnues des traitements de l'ostéoporose en Suisse

Indications		THM	SERM	Alendronate	Risétronate	Ibandronate	Zolédronate	Dénosumab	Tériparatide
Femmes ménopausées	Prévention de l'ostéoporose	x	x		x				
	Traitement de l'ostéoporose	x	x	x	x	x	x	x	x
	Cancer du sein sous inhibiteurs de l'aromatase (si ↗ risque fracturaire)							x	
Hommes	Traitement de l'ostéoporose			x	x		x	x	x
	Cancer de la prostate sous traitement hormono-ablatif (si ↗ risque fracturaire)							x	
Femmes ménopausées et hommes	Traitement et prévention de l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes				x		x		x
	Prévention des fractures cliniques après fracture du col du fémur						x		

THM, traitement hormonal de la ménopause; SERM, modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes

nates. Ce rebond explique aussi pourquoi la séquence dénosumab puis tériparatide seul, activant lui-même le remodelage osseux, n'est pas recommandée (12). De même, au terme des 24 mois de tériparatide, la persistance d'un haut niveau de remodelage expose à une perte de la masse osseuse accumulée sous traitement en l'absence de relais par un inhibiteur de la résorption osseuse. Les détails concernant l'alternance de ces traitements ont été résumés par l'Association Suisse contre l'ostéoporose dans un arbre décisionnel pour les choix de la suite de la prise en charge en fonction du traitement préalable et du niveau de risque de fracture du patient évalué au moment de l'arrêt (13).

Les critères de choix

Se rappeler l'épidémiologie des fractures: le risque de fracture augmente significativement après 60 ans, initialement les fractures vertébrales et du poignet puis les fractures du fémur proximal chez les patients plus âgés. Aussi prendre en compte le mécanisme d'action et le niveau de preuve. Ainsi, un SERM pourra avoir un intérêt chez une patiente post-ménopausique avec diminution principalement de la DMO lombaire, mais ne sera pas indiqué chez le sujet plus âgé à haut risque de fracture de la hanche; des DMOs très basses ne pourront être ramenées à des valeurs de l'ordre de l'ostéopénie qu'avec des traitements augmentant la masse osseuse dans des proportions suffisantes (anaboliques osseux, dénosumab, bisphosphonates) et de manière continue et prolongée (dénosumab).

Le choix du traitement doit également prendre en compte les comorbidités du patient et contre-indications, dont les principales sont rappelées dans le tableau 2. En particulier risques thromboemboliques veineux pour THM et SERM, insuffisance rénale pour les bisphosphonates (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min pour les bisphosphonates oraux, ≤ 35 ml/min pour l'acide zolédronique). Les traitements dentaires invasifs prévus (extractions, pose d'implants) seront préférentiellement réalisés avant l'initiation des anti-résorbeurs. Les perspectives d'observance du patient sont également à prendre en considération (préférence de la forme per os hebdomadaire ou du traitement intermittent annuel intraveineux ou semestriel sous-cutané). Enfin, les indications officiellement reconnues restent à intégrer dans le choix d'un traitement par rapport à l'autre (tab. 3).

Surveillance sous traitement

L'anamnèse clinique est importante: survenue de fracture, respect des modalités de prise du traitement (par exemple le matin à jeun pour les bisphosphonates à distance des apports en calcium), tolérance du traitement. Le dosage des bêta-crosslaps (CTX) est utile pour s'assurer de la bonne absorption digestive des bisphosphonates

oraux, ou de l'observance du patient (CTX bas). Ils peuvent aussi servir d'indicateur de la rémanence de l'inhibition de la résorption osseuse à distance d'un traitement de bisphosphonates. A l'inverse, leur augmentation traduit la reprise du remodelage osseux. Concernant le tériparatide, l'augmentation du PINP traduit l'action anabolique de ce traitement.

La réponse densitométrique est en général contrôlée après 2 ans minimum sur le même appareil de densitométrie osseuse.

Futurs traitements

Le principal nouveau traitement attendu est le romosozumab. Il s'agit d'un anticorps inhibant la sclérostine, ayant un effet ostéoformateur puissant. Il permet des gains rapides de DMO, supérieurs à ceux des traitements actuels, et son efficacité anti-fracturaire a été démontrée (14). Un autre ostéoformateur dérivé de la PTHrp, l'abaloparatide, ne sera quant à lui probablement pas commercialisé en Europe. Enfin, le développement de l'odanacatib (anti-cathepsine K) a été stoppé en raison d'événements secondaires neurologiques vasculaires.

Messages à retenir

- ◆ La survenue d'une fracture ostéoporotique majeure doit amener à évaluer rapidement l'indication à un traitement de l'ostéoporose, car le risque de nouvelle fracture est maximal dans les deux ans suivant la première fracture.
- ◆ Des apports en calcium (diète ± suppléments) et un équivalent de 800 UI/j de vitamine D (objectif ≥ 75 nmol/l) sont recommandés en accompagnement de tout traitement de l'ostéoporose.
- ◆ Les traitements de l'ostéoporose à disposition comprennent les inhibiteurs de la résorption osseuse (le traitement hormonal de la ménopause, modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes, bisphosphonates et dénosumab) et un traitement stimulateur de la formation osseuse (tériparatide).
- ◆ Seuls les bisphosphonates ont un effet rémanent à l'arrêt du traitement.

Dr Emmanuel Biver

Hôpitaux Universitaires de Genève et Faculté de Médecine HUG
Service des Maladies osseuses, département des spécialités de médecine
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Genève
Emmanuel.Biver@hcuge.ch

✚ **Conflit d'intérêts:** L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Références :

1. Johansson H, Siggeirsdottir K, Harvey NC, Oden A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):775-80.
2. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Abrahamsen B, Al-Daghri NM, Brandi ML, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int.* 2017;28(7):2023-34.
3. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int.* 2013;24(8):2135-52.
4. Mendis AS, Ganda K, Seibel MJ. Barriers to secondary fracture prevention in primary care. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):2913-9.
5. Biver E. Fractures de fragilité. Outils d'évaluation du risque et seuils d'intervention. *La gazette médicale _ info@gériatrie_02_2016.*
6. Recommendations of the Swiss Association against Osteoporosis (SVG0/ASCO). Prevention, Diagnostic and Treatment of Osteoporosis. [Internet]. 2015. Available from: <http://www.svg0.ch/content/documents/2015/SVG0%20Empfehlungen%202015.pdf>.
7. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology.* 2007;46(12):1852-7.
8. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(18):1815-22.
9. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):175-83.
10. Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, Bauer J, Branco J, Brandi ML, et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing : An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int.* 2017;28(2):447-62.
11. Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(6):225-35.
12. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9999):1147-55.
13. Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, Birkhauser M, Bischoff-Ferrari HA, Frey D, et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SVG0/ASCO. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14484.
14. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417-27.