

Le traitement médicamenteux de l'ostéoporose

Les sources documentaires :

- Les mises au point de l'AFFSAPS (THM)
- la Reco de l'AFFSAPS janv 2006
- Prescrire (synthèse juillet 07++)
- Les synthèses de la HAS 2006 et 2007

Mes conflits d'intérêt

- CMRE....

Quelques cas vécus...

- Mme A, 48 ans est ménopausée (chir) depuis 2 ans, sans troubles climatériques. Elle vous demande une otéodensitomtrie que tout le monde lui conseille pour ne pas finir comme son père qui a présenté des tassements vertébraux à 85 ans

Quelques cas vécus...

- Mme B, 58 ans, sans antécédent notable vient avec le résultat de l'ostéodensitométrie prescrite (et non remboursée) par son gynécologue : la DMO est à -2.40 ...(option : -2.75)

Quelques cas vécus...

- Mme C, 65 ans, est maigre (IMC 18 : maigreur constitutionnelle), sans antécédent notable et vous lui prescrivez une ostéodensitométrie : DMO -2.60...

Des questions pour notre pratique

- Comment définir et diagnostiquer l'ostéoporose, et pourquoi ?
 - Ostéoporose et risque fracturaire
 - La place de l'ostéodensitométrie et des marqueurs
- Qui traiter ?
- Comment traiter ? (et quel rapport bénéfices/risques ?)
 - Les traitements médicamenteux
 - Les traitements non médicamenteux
- La place du généraliste
 - Celle du gynécologue
 - Celle du rhumatologue..

OSTEOPOROSE

- Une maladie diffuse du squelette :
 - une faible masse osseuse
 - et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux,
 - responsables d'une augmentation du risque de fracture.
- **L'objectif de son traitement est de prévenir la survenue de fractures.**

Un enjeu de santé publique

- L'ostéoporose : une augmentation du risque fracturaire
- Des complications
- Le vieillissement de la population
- *(un enjeu économique +++)*

Ménopause, THM et ostéoporose

Une histoire à méditer avant de
continuer

De la contraception à la ménopause

- Le marché de la contraception qui stagne à partir des années 70
- Un débat scientifique **et** idéologique
 - Les « modernes » : les hormones libéralisent
 - Les « réactionnaires » : donnent le cancer..
- De la libération de la contraception...à celle de la ménopause

Un rapport ministériel de sept 2004 (recherche pour la MiRe DREES)

- **Au bénéfice du doute**
- **Les « notables de la ménopause »
face aux risques du Traitement
Hormonal Substitutif**

Christelle Sallès

Sous la Direction de Philippe Urfalino

Des spécificités Françaises

- L'école du Pr Mauvais Jarvis : l'hypothèse de l'intérêt de la voie transdermique
« décrétée physiologiquement plus acceptable »
- La spécialité gynécologie médicale (1963)

Du THS au THM et au TO..

- **Un débat pas seulement scientifique**
 - Des convictions (les gynécologues) : de Netter à Rozenbaum
 - Une "expertise scientifique" (les endocrinologues): Mauvais-Jarvis
- **Le rôle de la presse non médicale**
 - Les quotidiens nationaux : l'info
 - La presse féminine (Elle, Marie Claire..)
 - Les hebdomadaires (L'express, le Nouvel obs..)

Des publications qui rassurent

- 1975 : les oestrogènes seuls augmentent le risque de cancer de l'endomètre
- 1991 : la conférence de consensus.. THS = prévention du vieillissement
- 1996 : L'expertise collective de l'Inserm 7 ans de tt.....
- Mars 2001 : Prescrire : « *ces données (cohortes américaines) excluent un risque important de cancer du sein* »
- Avant 2002 : le bénéfice du doute au tt

Et celles qui inquiètent

- 1995 : la cohorte des infirmières de Boston ..augmentation du risque de cancer du sein
- 1997 : méta analyse Britannique ..id
 - => révision des RCP (risque cancer sein après 4 ans de tt)
- 1998 : l'essai (ERC) HERS..et le risque de thrombose en prévention secondaire

Le coup de grâce ?

- WHI
- MWS
- Mais l'espoir E3N....

L'essai WHI

- Un ERC / PCB
- Fonds publics américains
- Prévention primaire
- Durée moyenne de suivi 5.2 ans
- 16 608 femmes américaines :
 - non hystérectomisées
 - sans antécédent CV,
 - Agées de 50 à 79 ans
- Traitement : ECE (Prémairin[®]) et acétate de médroxyprogestérone (Farlutal[®] supprimé dans cette indication en 1991 en France)

L'essai WHI : conclusions

- Prévu pour 8 ans ..et interrompu au bout de 5
- Un effet préventif des fractures du col...mais
- Augmentation du risque CV, TE et cancérigène
 - Des cancers du sein découverts à un stade avancé, dès la 1ère année de traitt
 - Augmentation possible des cancers de l'ovaire

Les nouvelles données de WHI

- Augmentation de la fréquence de l'incontinence urinaire d'effort (9/16%RR1.87) prescrire mai 2006
- Risque de démence x 2
- 2003 : des cancers plus graves et plus difficiles à traiter

Un nouvel essai WHI (2004)

- 10 739 femmes américaines
 - hysterectomisées
 - âgées de 50 à 79 ans
 - Durée moyenne de suivi : 6.8 ans
- Pas de progestérone => augmentation isolée risque AVC (ni le sein, ni le cœur)

Les critiques de WHI

- Un essai américain
- Des femmes américaines âgées et obèses
- Des traitements et voies d'administration
≠traitements français
- ...mais pas d'équivalent !

La Million Women Study (MWS)

- Une cohorte
- > 1 million de femmes britanniques de 50 à 64 ans dont la moitié traitée
- Des THM proches des habitudes françaises
- Sur risque cancer sein (quel que soit le THM)
- Tibolone (Livial[®]): sur risque cancer sein et endomètre

Un dernier espoir : L'étude E3N et les 1^{ers} résultats

- Une cohorte
- 70 000 femmes françaises
- Progestatif de synthèse => augmentation cancer sein
- Progestérone micronisée : pas de sur risque...à confirmer++par ECR

L'étude ESTHER (le risque TE)

- Une étude cas / témoin
- 253 femmes françaises (45 à 70 ans) avec accident TE veineux
- Augmentation du risque thromboembolique veineux chez les femmes recevant un THM estroprogestatif avec un oestrogène par voie orale.
- Par contre, les résultats suggèrent que le risque ne serait pas augmenté chez les femmes recevant un estrogène par voie transdermique seul ou en association avec la progestérone micronisée ou avec un dérivé pregnane.

Les réactions de l' Afssaps

- 11 juillet 2002 : un communiqué de presse..prudence
- 11 oct 2002 : une mise au point
- 30 janvier 2003 : des recommandations
- 3 décembre 2003 : actualisation après MWS
- 11 mai 2004 : audition publique (anaes+afssaps)
- **Juin 2006 : point d'étape**

Juin 2006 : point d'étape

- **Les troubles climactériques** : « à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible » et si la femme le souhaite
- **Tt de l'ostéoporose** : « Dans la prévention du risque fracturaire, le rapport bénéfice/risque du THM, quel que soit le produit envisagé, est défavorable »

THM et ostéoporose (afssaps 2006)

■ *Effet sur la densité osseuse*

La perte osseuse, qui est associée à un risque fracturaire, est rapide la première année de ménopause. Le THM permet de prévenir cette perte osseuse et l'effet est dose-dépendant. **A l'arrêt du THM, la perte osseuse reprend au rythme physiologique**

THM et ostéoporose (afssaps 2006)

Effet sur les fractures

- Le THM est le seul traitement ayant démontré son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques
- WHI : La durée pendant laquelle le risque fracturaire est réduit après l'arrêt du traitement n'est pas connue mais il semble qu'elle ne soit pas supérieure à quelques années.

THM et ostéoporose (afssaps 2006)

- Il n'est pas établi non plus qu'un THM administré en début de ménopause prévienne les fractures à distance de l'arrêt du traitement.

Le désastre annoncé : l'estimation de l'Afssaps en oct 05

- 2000 / 2002 : 20 à 25 % des femmes de 40 à 65 ans sous THS
- 650 à 1200 (1000 ?) cancers du sein / an dus au THS
- 300 à 350 AVC / an
- 60 à 200 (100 ?) IDM / an
- Combien de morts ?

Et le GLAM ?

- 1993 : le THS est-il proposé ? (publié dans *Rev Prat Med Gen* 1998 ; 423 :31-4)
- 2001 : Durée mini 7 ans
?...abandonné!!après WHI

À garder en mémoire..pour la suite

- L'EBM toujours
- Les critères cliniques de l'évaluation
- Les sources fiables de l'information
- La prudence devant les progrès : l'impérieuse nécessité du temps et de la durée de l'évaluation
- et la triste histoire du fluor...qui
 - augmente la densité osseuse
 - Et le rend dur et cassant comme du verre..

Une fracture ostéoporotique

- Une fracture spontanée ou
- Un traumatisme de faible énergie :
 - Chute de sa hauteur
 - À l'arrêt ou à la marche
- Localisation
 - Vertèbre
 - Hanche
 - Poignet

Les facteurs de risque fracturaire

- Antécédent personnel de fracture ostéoporotique
- > 60 ans
- Antécédent de corticothérapie systémique
 - $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone
 - pendant au moins 3 mois
- Antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez un parent au 1er degré
- IMC < 19
- Ménopause précoce (avant 40 ans)
- Tabagisme (pas de seuil)
- Alcoolisme (pas de seuil)
- Baisse de l'acuité visuelle
- Troubles neuromusculaires et orthopédiques
- Affection inductrice d'ostéoporose

L'ostéodensitométrie : principes

- **Mesure la Densité Minérale Osseuse (DMO) :**
 - Un des éléments de la résistance osseuse
 - Ne suffit pas à déterminer le risque fracturaire
- **Son résultat est exprimé par le T-score :** écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux (rachis lombaire, fémur ou poignet).
 - **T-score > - 1 :** densité normale
 - **- 2,5 < T-score ≤ - 1 :** ostéopénie
 - **T-score ≤ - 2,5 :** ostéoporose
(dite sévère en cas de fracture)

L'ostéodensitométrie : indications

1 : population générale

■ Affection ou traitement inducteur d'ostéoporose

- Corticothérapie systémique *en cours*,
 - > 3 mois consécutifs
 - >7,5 mg/jour d'équivalent prednisone
 - (de préférence au début du traitement).
- Hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation ou l'estrogénoprivation chirurgicale [orchidectomie, ovariectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un agoniste de la Gn-RH]),
- hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogénèse imparfaite.

■ Signes d'ostéoporose fracturaire

- Fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident.
- Antécédent personnel de fracture périphérique de fragilité (c'est à dire survenue sans traumatisme majeur – sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical).

Ostéoporose : rechercher d'une maladie responsable d'une ostéoporose secondaire, ou d'une cause tumorale ou traumatique de fracture

L'ostéodensitométrie : indications

2 : femmes ménopausées

- Antécédents de corticothérapie.....
- IMC < 19
- Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré
- Ménopause avant 40 ans, quelle qu'en soit la cause.

(THM : l'ostéodensitométrie n'est pas indiquée si les doses utilisées sont celles recommandées pour prévenir l'ostéoporose (et non pas seulement pour soulager les troubles climatiques).

Quel que soit le contexte, une ostéodensitométrie n'est indiquée que si le résultat de l'examen peut *a priori* conduire à une modification de la prise en charge du patient

L'évaluation du risque fracturaire

- Un indice composite....à venir

La décision thérapeutique

- **Prendre en considération l'ensemble du risque**
- Cas difficile :
 - les marqueurs (?)
 - Le rhumatologue

Les marqueurs (du remodelage osseux)

- La jungle (une bonne douzaine)
- De l'ostéof ormation et de la résorption
- Des résultats controversés et une signification clinique incertaine (AFSSAPS 2006)
- Une augmentation des prescriptions...
- Une aide (spécialisée) dans les cas difficiles

Traitement non médicamenteux

- Activité physique en charge
- Apport calcium et vit D adapté régime
- Exposition solaire
- Sevrage tabagique et alcoolique
- Prévention des chutes+++
 - Non validée
 - Protecteurs ext de hanche : pas d'efficacité démontrée (Rev Prescrire mai 2007: méta analyse)

Les médicaments de l'ostéoporose : la jungle !

■ Les Biphosphonates

- Risédronate 5 et 35 (Actonel[®])
- Ibandronate (Bonviva[®])
- Etidronate (DCI et didronel[®])
- Alendronate 10 et 70 (DCI et Fosamax[®] , associés à vitamine D : Fosavance[®] et Adroavance[®])

■ Les SERM: raloxifène (Evista[®] et Optruma[®])

■ Le ranélate de strontium (Protelos[®])

■ La parathormone

- Tériparatide (Forstéo[®])
- Parathormone intégrale (Préotact[®])

Les médicaments de l'ostéoporose : les risques

- Les diphosphonates :
 - les ostéonécroses de mâchoire (Prescrire oct 2007)
 - Un effet indésirable grave, invalidant, irréversible
 - Surtout en cancérologie
 - Mais aussi en tt de l'ostéoporose
 - Croit avec la durée du traitement
 - Les lésions de l'oesophage
- Les SERM : thromboses et hyperglycémie

Questions à se poser avant de prescrire ?

- Prévention primaire ou secondaire ?
- Autres facteurs de risque fracturaire?
- DMO ?
- Rapport bénéfices risque du traitement
- Préférences du patient

Prévention secondaire

- **T < - 2.5 = ostéoporose = tt recommandé**
- Possibilités thérapeutiques
 - Les diphosphonates
 - Le raloxifène
 - La parathormone
 - Le strontium
- **Pas de données comparatives directes**

Prévention Primaire+++

Risque difficile à évaluer+++

- <60 ans (risque global faible)
 - Ostéoporose : tt **discuté**
 - Ostéopénie : tt non recommandé

Prévention Primaire+++

- 60 à 80 ans
 - Ostéoporose : tt discuté , **indiqué si**
 - **autres facteurs de risque ou**
 - **T < -3**
- > 80 ans
 - correction carence vit calcique (efficace en institution A)
 - TT

Prévention primaire : le choix

- Ostéoporose rachidienne : raloxifène
- Tous les cas : ts les mcts

La durée du tt (AP)

- Selon le risque individuel
- L'efficacité clinique (fracture > 1 an de tt = échec)
- Modalités du suivi : clinique surtout
 - **La mesure annuelle de la taille** (non spécifique)
 - Pas d'ostéodensitométrie
 - RX du rachis si taille < 3 cm / début du tt
 - Marqueurs ?
- Durées du traitt
 - Alendronate, risédronate, raloxifène : au moins 4 ans

Traitement :(durée : au moins 4 ans)

- *Chez la femme* : alendronate, risedronate ranelate de strontium, ou bien :
 - *< 70 ans, si l'ostéoporose est surtout rachidienne* : raloxifene ou ibandronate ou parathormone intégrale
 - *si troubles climatériques ou intolérance aux autres médicaments* : THM)
- *Chez l'homme* : alendronate, risedronate

Les cotations et avis de Prescrire

- Le ranélate de strontium (Protélos[®]) aout 2005
 - N'apporte rien de nouveau
- Le tériparatide (Forstéo[®]) sept 2004 parathormone et (Préotact[®]) oct 2007
 - En prévention secondaire
 - N'apporte rien de nouveau (/ ac alendronique) ps d'effet sur le fémur
 - Contraignant (SC) et à risque (ostéosarcome ?)

Prescrire encore (juillet 2005)

- Les diphosphonates (alendronate)
- les mieux évalués
- surtout en
 - Prévention secondaire
 - Sur les fractures vertébrales

Prescrire juillet 2007

- L'ostéodensitométrie chez les femmes ménopausées en bonne santé : utile...pour éviter le traitements inutiles !
- L'ostéoporose majore le risque fracturaire..mais
- La majorité des fractures surviennent sans ostéoporose!

Prescrire juillet 2007

- **Prévention primaire** : qq études en faveur d'un effet préventif du tt
 - 2 fractures vertébrales **asymptomatiques** évitées pour 100 patientes traitées pendant 3 à 4 ans (acide ralendronique et raloxifène) : des données fragiles....le risque d'effets indésirables..
- **Prévention secondaire** : acide alendronique le mieux évalué : 3 fractures vertébrales symptomatiques et 1 fracture du col pour 100 femmes traitées pdt 3 ans

Les inconnues

- La tolérance à long terme
- La persistance de la protection à l'arrêt du traitement

- Ne refaisons pas « le coup du THM... »

Pour la pratique

- La prise en compte du risque global
- La mesure de la taille sous tt
- Prévention secondaire : tt **recommandé**
- **Prévention primaire entre 60 et 80 ans et Ostéoporose**
 - tt **discuté**
 - **Tt indiqué si**
 - **Autres FR**
 - **T<-3**