

Bureau de dépôt :  
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

*Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"*  
*Volume 33 – Numéro 4 – Avril 2006*

**RÉUNION  
DE  
CONSENSUS**

**26 mai 2005**

**Les traitements efficaces  
pour la prévention des  
fractures liées à  
l'ostéoporose**

**Institut national d'assurance maladie-invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

### ***Promoteur***

M. R. DEMOTTE, ministre des Affaires sociales et de la Santé publique

et

le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Président : M. VERMEYLEN

Vice-président : G. VERPOOTEN

Secrétaire : H. BEYERS

Membres: M. BAUVAL, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

### ***Comité d'organisation***

Président : P. Chevalier

Secrétaire: H. Beyers (INAMI)

Experts: J-M Kaufman, J-Y Reginster

Groupe bibliographique: E. Vermeire

Jury : E. Dhondt, A. Vanwelde

Membres: W. Schrooyen, F. Sumkay, C. Van den Bremt, G. Verpooten, J. Voisey

INAMI: M. de Falleur, A. De Swaef, A. Mensaert

### ***Groupe bibliographique***

Centrum Huisartsgeneeskunde Universiteit Antwerpen

### ***Préparation pratique***

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique pharmaceutique,  
Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : J. DE COCK, INAMI, av. de Tervueren, 211 - 1150 Bruxelles

Institut national d'assurance maladie-invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

REUNION DE CONSENSUS

**Les traitements efficaces pour la  
prévention des fractures liées à  
l'ostéoporose**

**RAPPORT DU JURY**

Bruxelles, le 26 mai 2005

## I. INTRODUCTION

Le jeudi 26 mai 2005, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur "Les traitements efficaces pour la prévention des fractures liées à l'ostéoporose".

Il appartient au Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la treizième.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles et celle-ci a été suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

L'objectif de la réunion était d'évaluer l'efficacité du traitement pour la prévention des fractures liées à l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant des risques de fractures ostéoporotiques, à l'exception de la ménopause précoce, liées à l'ostéoporose masculine et liées à l'ostéoporose cortico-induite.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires sociales.

<p>Le <b>texte complet (long)</b> des conclusions, l'étude systématique de la littérature et les textes des experts peuvent être demandés auprès de M. Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles (n° de fax (02)739 77 11, e-mail consensus@inami.fgov.be). Le texte complet peut être consulté également sur le site Internet de l'INAMI (<a href="http://www.inami.fgov.be">www.inami.fgov.be</a>: "Médicaments et autres..." – "Réunions de consensus").</p>
--

## II. COMPOSITION DU JURY

Le jury était composé comme suit:

*Représentants des médecins*

Eric Dhondt (spécialiste) Président  
Jean Rosillon (médecin généraliste)  
Mireille Smets (spécialiste)  
Jan Vanschoenbeeck (médecin généraliste)  
Anne Vanwelde (médecin généraliste) Vice-Présidente  
Gwen Verbeke (spécialiste)

*Représentants des organismes assureurs*

Heidi Goethals  
Valérie Fabri

*Représentants des pharmaciens*

Jean Barbé  
Paul Perdieu

*Représentant des paramédicaux*

Chantal Leva  
Hilde Spooren

*Représentant du public*

Ann Van Leuven

*Secrétariat des réunions du jury*

Johan De Haes

Pour élaborer ses directives, le jury a utilisé les niveaux de preuves scientifiques suivants:

**Niveau de preuve I a** : 1 ou plusieurs méta-analyses de qualité suffisante, plusieurs ECR (Essais Cliniques Randomisés) de qualité suffisante

**Niveau de preuve I b** : 1 ECR de qualité suffisante

**Niveau de preuve II** : des méta-analyses ou ECR de qualité insuffisante ou avec des résultats contradictoires, études autres que ECR (cohortes, cas-témoins, séries de cas) sur la base de l'évaluation de la qualité des données par le jury ou les experts.

**Niveau de preuve III** : opinions d'experts fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.

### III. CONCLUSIONS

Après l'analyse des données de la littérature concernant les traitements efficaces pour la prévention des fractures liées à l'ostéoporose, l'écoute des exposés des experts à la réunion de consensus du 26 mai 2005 et après délibération, le jury a répondu aux questions reprises ci-après.

#### 1. Quels sont les traitements efficaces en prévention des fractures liées à l'ostéoporose postménopausique, y compris cortisonique?

##### 1.1. Non médicamenteux

En ce qui concerne les interventions non médicamenteuses, 4 traitements différents existent, à savoir : la prévention des chutes, les protecteurs de hanche, la mobilisation et l'alimentation.

Cette approche n'est pas suffisante pour un risque fracturaire élevé.

##### 1.2. Calcium et vitamine D

Les suppléments de calcium et de vitamine D sont à recommander comme mesure générale chez les patients présentant un risque moyen à élevé de fractures, tels que les personnes âgées de plus de 70 ans avec une faible DMO, les personnes qui séjournent dans une institution, les consommateurs chroniques de corticostéroïdes, en cas de syndrome de malabsorption, chez les patients qui consomment des antiépileptiques, etc.

Chez les patients qui présentent un risque fracturaire élevé, les suppléments calciques et de vitamine D ne peuvent cependant pas remplacer les autres traitements efficaces qui réduisent sensiblement le risque fracturaire. Les suppléments de calcium et de vitamine D représentent une association obligatoire. Le dosage utilisé est modéré avec 500 à 1 000 mg de calcium élément et 400 à 1 000 UI de vitamine D par jour.

Les dosages utilisés sont sûrs pour autant qu'il n'y ait pas de facteur de risque présent tel qu'une hypercalcémie et une lithiase urinaire.

Chez les patients qui reçoivent un traitement systémique aux corticostéroïdes, on conseille toujours d'administrer un supplément de calcium et de vitamine D. Dans ce cas, on conseille d'utiliser des dérivés hydroxylés de vitamine D ou une dose plus élevée de vitamine D.

Le prix élevé de ces suppléments peut freiner l'adhérence au traitement des patients. Pour les personnes qui présentent un risque élevé et pour lesquelles le supplément de calcium et de vitamine D en association avec un autre traitement efficace est prouvé efficace, il faudrait mettre en œuvre les moyens d'augmenter l'observance.

### **1.3. Les antirésorbeurs de l'os**

#### **1.3.1. Les bisphosphonates (traitement quotidien ou hebdomadaire)**

Les bisphosphonates étidronate, alendronate, risédronate et ibandronate sont enregistrés en Belgique pour le traitement de l'ostéoporose.

L'alendronate et le risédronate réduisent le risque de fractures vertébrales et non vertébrales, aussi bien chez les femmes avec fracture préalable que sans fracture vertébrale préalable. Les données disponibles ne permettent pas de faire une distinction pertinente entre l'importance des deux médicaments.

Pour garantir la sécurité et surtout l'efficacité des bisphosphonates, des modalités très strictes de prise doivent être respectées. Afin d'éviter les effets indésirables au niveau gastro-intestinal, il est recommandé de prendre le médicament avec un grand verre d'eau (120 ml) et de ne pas se coucher pendant les premières heures qui suivent.

Les bisphosphonates doivent absolument être pris à jeun (uniquement avec de l'eau plate) et le patient doit attendre au moins 30 minutes avant de prendre son petit déjeuner.

Ces modalités d'utilisation très strictes ennuyeuses pour le patient, sont défavorables pour l'adhérence au traitement. Aussi, les patients montrent-ils une préférence pour les formes d'administration intermittentes.

##### ***Alendronate***

Au point de vue pratique, deux modalités d'administration sont disponibles : 10 mg/jour ou 70 mg/semaine. Aucune différence significative au niveau des effets indésirables et de la DMO.

##### ***Riséronate***

Le risédronate, tout comme l'alendronate, est un bisphosphonate azoté. Tout comme pour l'alendronate, des études contrôlées chez des femmes postménopausées ostéoporotiques ont démontré que l'usage du risédronate entraîne une réduction sensible du risque de fractures vertébrales, de la hanche et autres.

Différents dosages, à savoir 2,5 mg/j, 5 mg/j et 35 mg par semaine, ont également été étudiés. Une différence nette n'a pas été trouvée au niveau des effets indésirables, de la DMO et du risque fracturaire.

Tout comme l'alendronate, le risédronate présente un bon profil général de sécurité ; lors des études cliniques, on a rapporté une bonne tolérance gastro-intestinale pour le risédronate, également lorsqu'on n'excluait pas les femmes avec des antécédents de problèmes gastro-intestinaux ou sous traitement par AINS.

### ***Ibandronate***

L'ibandronate, qui est également un bisphosphonate, donne lieu à une réduction similaire du risque de fractures vertébrales, mais n'a pas montré de preuve de diminution du risque de fractures de la hanche. Les modalités d'administration contraignantes semblables à celles des autres bisphosphonates sont également d'application avec ce produit. Le profil de sécurité est bon. L'expérience clinique reste cependant encore très limitée.

Il n'y a pas d'effet indésirable gastro-intestinal significatif.

### ***Étidronate***

L'étidronate était le premier bisphosphonate disponible pour le traitement de l'ostéoporose. Une diminution fracturaire n'a cependant jamais pu être démontrée de manière irréfutable; en outre, il existe des effets négatifs potentiels sur la minéralisation de l'os. Pour ces raisons, des experts belges sont déjà dans le passé arrivés à la conclusion que l'étidronate ne peut plus être recommandé pour le traitement de l'ostéoporose.

En ce qui concerne l'ostéoporose cortisonique, les effets des bisphosphonates sur la DMO sont équivalents aux effets de ce traitement chez les femmes postménopausées et les tendances à la réduction des fractures sont favorables.

### **1.3.2. La calcitonine**

En raison d'une documentation moins probante de l'effet sur les fractures vertébrales combiné à l'absence d'un effet probant avéré sur les fractures non vertébrales, la calcitonine par voie nasale n'est pas un traitement de référence. Elle représente, en outre, un coût élevé.

Il n'y a aucune preuve de la recommander par voie sous-cutanée.

En ce qui concerne l'ostéoporose cortisonique, aucune donnée concernant ce médicament n'est connue.

### **1.3.3. Les Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Estrogènes**

Parmi les MSRE disponibles actuellement, seul le raloxifène a fait l'objet d'une étude systématique en ce qui concerne la prévention des fractures.

### ***Raloxifène***

Le jury attire l'attention sur le fait que le raloxifène n'a pas seulement un effet sur le squelette, mais également sur d'autres systèmes. Il entraîne une diminution significative du nombre de certaines formes de cancer du sein estrogéno-dépendant, mais il est également responsable, comme d'autres estrogènes, d'une augmentation



du nombre d'incidents thromboemboliques. Les facteurs de risque de thromboembolie doivent donc être considérés comme une contre-indication pour l'utilisation de ce médicament.

Le raloxifène administré à une dose de 60 mg par jour est un traitement efficace pour la prévention des fractures vertébrales et ce, aussi bien chez les femmes avec une faible densité minérale osseuse sans fracture vertébrale préalable que chez les femmes avec des fractures vertébrales préalables.

Il n'y a cependant pas de preuve émanant d'une étude prospective d'un effet protecteur du raloxifène sur les fractures non vertébrales.

Faute de documentation explicite d'un effet protecteur pour les fractures non vertébrales, le raloxifène est moins approprié que l'alendronate, le risédronate et le ranélate de strontium pour le traitement de patients âgés présentant un risque élevé de fracture de la hanche.

Les preuves disponibles ne permettent pas de conseiller l'utilisation du raloxifène pour la prévention des fractures chez les femmes traitées par corticostéroïdes.

#### **1.3.4. La Thérapie Hormonale de Substitution postménopausique**

A l'heure actuelle, aucune étude randomisée d'ampleur suffisante n'a été réalisée.

Le jury souhaite signaler clairement qu'il ne souhaite pas se prononcer sur l'utilisation correcte de la THS chez des patientes postménopausées parce qu'elle ne fait pas l'objet de cette réunion de consensus.

##### ***La tibolone***

La place occupée par la tibolone dans le traitement de l'ostéoporose ne peut être déterminée étant donné qu'il n'existe aucune étude concernant le risque fracturaire.

##### ***Les isoflavones***

Il n'existe aucune donnée disponible qui démontre l'effet des isoflavones sur l'incidence des fractures chez les femmes postménopausées.

### **1.4. Les autres médicaments**

#### **1.4.1. Le tériparatide (parathormone recombinante (1-34))**

Un traitement au tériparatide entraîne une réduction substantielle du risque de fractures vertébrales et non vertébrales, mais pas du risque de fractures de la hanche.

Il n'est pas encore possible à l'heure actuelle de donner une place correcte à ce médicament dans un schéma de traitement, notamment en raison du manque d'études comparatives au niveau des fractures par rapport aux bisphosphonates et du prix élevé.

Aucun effet de ce traitement sur le risque fracturaire chez les femmes traitées par corticostéroïdes n'est démontré.

#### **1.4.2. Le ranélate de strontium**

Contrairement au mécanisme habituel du remodelage osseux, le ranélate de strontium freine la résorption osseuse et stimule la formation osseuse simultanément.

Le profil général de sécurité du ranélate de strontium est bon. Il existe des indices d'une augmentation limitée et inexplicée du risque d'incidents thromboemboliques.

Le traitement au ranélate de strontium réduit le risque de fracture vertébrale et non vertébrale, y compris le risque de fracture de la hanche chez les personnes à haut risque. Les groupes cibles du traitement sont donc les mêmes que ceux du traitement à l'alendronate et au risédronate.

Les modalités d'administration sont plus simples que pour les bisphosphonates. Il n'y a cependant pas d'étude comparative entre le ranélate de strontium et l'alendronate ou le risédronate.

L'expérience clinique est encore limitée.

A ce jour, il n'y a pas d'étude concernant le ranélate de strontium publiée dans l'ostéoporose cortisonique.

#### **1.4.3. Autres médicaments stimulateurs de la formation osseuse**

L'utilisation de substances présentant des caractéristiques androgènes/anabolisantes telles que la nandrolone ne peut être conseillée étant donné que l'effet sur le risque fracturaire n'a pas été démontré et qu'elle provoque d'importants effets indésirables virilisants et métaboliques.

Les sels de fluor sont utilisés depuis longtemps dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique et l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes. Ce traitement peut faire fortement augmenter la masse osseuse, mais les résultats sur le risque fracturaire ne correspondent pas aux attentes basées sur les effets sur la densité minérale osseuse, probablement en raison de troubles qualitatifs. En outre, des effets clairement toxiques du fluor sur la minéralisation osseuse et l'apparition de microfractures ont été décrits.

Dans l'état actuel des connaissances, l'utilisation des sels de fluor n'est plus recommandée.

## **1.5. Utilité et sécurité de combinaisons de traitements : administration simultanée d'un ou plusieurs inhibiteurs de la résorption (IRO) ou d'un IRO et d'un stimulateur de formation osseuse (SFO)**

### **1.5.1. Administration simultanée de deux IRO ou plus**

#### ***Substitution hormonale et bisphosphonates***

On constate une DMO plus élevée que pour chaque médicament pris séparément, mais il n'y a pas de donnée disponible concernant la réduction du risque fracturaire. Cela entraîne de plus un surcoût et un risque accru d'effets indésirables.

#### ***Le raloxifène et les bisphosphonates***

La DMO est plus élevée que pour chaque médicament pris séparément, mais les données concernant l'effet sur la réduction fracturaire manquent. De plus, la combinaison augmente les coûts du traitement et le risque d'effets indésirables.

### **1.5.2. Combinaison d'un IRO et d'un SFO**

Lors de l'administration simultanée de bisphosphonates et de PTH, il est démontré pour l'alendronate que l'effet anabolique de la PTH est atténué. Si l'on traite d'abord avec de l'alendronate et ensuite avec la PTH, il y aurait un effet négatif sur la densité osseuse. Si l'alendronate est administré après l'arrêt de la PTH, un gain complémentaire de la densité osseuse est constaté.

Si l'on administre d'abord un estrogène ou un MSRE, puis la PTH, on n'observe pas de diminution de l'effet anabolique de la PTH. L'addition d'un estrogène au traitement à la PTH, maintient le gain obtenu avec la PTH.

Une méta-analyse révèle qu'il n'y a pas de preuves pour une efficacité additive d'une combinaison de médicaments.

## 2. Quelle stratégie proposer dans la prise en charge de l'ostéoporose chez la femme ménopausée en prévention des fractures?

### 2.1. Qui traiter ? Critères

La mesure de la densité minérale osseuse comme dépistage de masse avant traitement n'est pas réaliste : elle est trop onéreuse et trop peu sensible.

Les résultats des études concernant les traitements efficaces ont tous été mis en évidence chez des patients avec une DMO < -2,5 DS.

Il est prouvé, de plus, qu'une densité osseuse basse augmente le risque de fracture osseuse. Pour une diminution de la DMO d'1 DS, le RR de fracture semble être d'environ 2. La spécificité est donc élevée. La sensibilité est cependant basse : avec une densité osseuse normale, le risque de présenter une fracture est peu élevé (spécificité) ; la moitié des fractures survient dans le groupe où la densité osseuse est plus haute que le T-score de - 2,5 DS (sensibilité).

Il faut donc définir, au préalable, chez qui il est utile de réaliser une DMO, à savoir les personnes chez qui le risque préexistant de fracture est élevé : le case-finding.

Au plus nombreux sont les facteurs de risque, au plus grand est le risque de présenter une fracture et au plus il est judicieux de réaliser une mesure de la densité osseuse.

*Quels sont les facteurs de risques les plus importants ?*

**L'âge** : il constitue, en soi, le facteur de risque le plus important, même après correction pour une densité osseuse abaissée.

**Le sexe** : les femmes présentent un risque fracturaire plus élevé que les hommes.

**Des antécédents de fractures spontanées** : le fait d'avoir eu après la ménopause une ou plusieurs fractures est associé à un risque fracturaire augmenté. D'où l'importance du « fracture discharge protocol ».

**L'existence de fractures vertébrales radiologiques** : la présence d'anciennes fractures vertébrales représente un risque augmenté de présenter de nouvelles fractures.

**Les antécédents familiaux** : la présence d'une fracture de la hanche chez la mère est un facteur de risque.

**Le poids** : un poids corporel bas augmente le risque de fracture de la hanche et d'autres fractures.

**La mobilité corporelle** : la sédentarité augmente le risque.

**Les corticostéroïdes** : consommation de corticostéroïdes > 7,5mg de prednisolone/jour.

Une densité osseuse est à réaliser si, par la présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque, un risque fracturaire augmenté est vraisemblable et que la mise en route d'un traitement est envisagé.

Dans ces circonstances, il est tout à fait judicieux de réaliser une DMO et il ne serait donc pas du tout illogique qu'un remboursement de cet examen dans ces conditions soit prévu.

La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque combinée à une DMO basse sera suffisante pour mettre en route un traitement.  
 Au plus haut sera le score de risques, au plus impératif sera le traitement.

Tableau 1 : Facteurs de risque dans le cadre du case-finding avec une estimation du risque de fracture

<b>Facteurs de risque de fracture</b>	<b>Effet sur le risque total</b>
Fracture après 50 ans	x 2,0
Fracture vertébrale existante	x 4,0
<b>Autres facteurs de risque</b>	<b>Effet sur le risque total</b>
Anamnèse familiale positive (surtout fracture de la hanche chez mère)	x 1,5
Faible poids corporel (<67 kg)	x 1,5
Faible poids corporel (<60 kg)	x 2,0
Immobilité grave	x 2,0
Consommation de corticostéroïdes (>7,5 mg prednisolone équivalent par jour)	x 2,0

## 2.2. Quand initier un traitement ?

Chez les patients présentant un risque moyen à élevé de fractures, telles que, entre autres, les personnes âgées de plus de 70 ans avec une faible DMO, les suppléments de calcium et de vitamine D sont à recommander, comme mesure générale.

Chez les patients qui présentent un risque fracturaire élevé, les suppléments calciques et de vitamine D ne sont cependant pas suffisants. D'autres traitements efficaces qui réduisent sensiblement le risque fracturaire sont nécessaires.

Si, en plus, la DMO présente un T-score < -2,5 DS, un traitement par inhibiteur de la résorption osseuse (IRO) ou un stimulateur de formation osseuse (SFO) s'impose.

## 2.3. Quelle thérapie choisir ?

### 2.3.1. Dans le cadre de l'ostéoporose postménopausique

#### *Les molécules*

##### Les bisphosphonates

Dans l'état actuel des choses, des bisphosphonates autres que l'alendronate et le risédronate (et probablement bientôt l'ibandronate) ne peuvent être recommandés.

##### *Comparaison entre l'alendronate et le risédronate*

Malgré l'augmentation plus importante de la DMO avec l'alendronate par rapport à un traitement avec du risédronate, la réduction des fractures est comparable (pas d'études comparatives directes).

La sécurité gastro-intestinale est démontrée de manière plus probante pour le risédronate que pour l'alendronate.

Les preuves disponibles ne permettent donc pas de faire une distinction entre l'alendronate et le risédronate.

#### Le raloxifène et le ranélate de strontium

Faute de documentation explicite d'un effet protecteur pour les fractures non vertébrales, le raloxifène est moins approprié que l'alendronate, le risédronate et le ranélate de strontium pour le traitement de patients âgés présentant un risque élevé de fracture de la hanche.

La réduction du risque de certains carcinomes mammaires en cours de traitement au raloxifène ne constitue pas en soi une indication pour l'utilisation du raloxifène, mais il peut cependant être un élément à prendre en considération lors du choix d'une thérapie.

#### *Traitements antirésorbeurs versus traitements stimulateurs de la formation osseuse*

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'étude comparative directe qui permette de donner la préférence à l'une de ces deux possibilités d'approche thérapeutique.

#### *Comment situer les différentes thérapies ?*

La documentation la plus complète de l'efficacité pour la prévention des fractures est disponible pour les bisphosphonates alendronate et risédronate, les MSRE (raloxifène) et, plus récemment, mais dans une moindre mesure, pour le ranélate de strontium.

Pour la prévention des fractures chez les femmes postménopausées ostéoporotiques, les estrogènes, les associations estro-progestatives, la tibolone et les stéroïdes à effet anabolisant ne sont pas recommandés.

#### **2.3.2. Dans le cadre de l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes**

Des suppléments de calcium et de vitamine D doivent toujours être administrés. Sur la base des données limitées concernant l'effet des différents traitements sur le risque fracturaire chez les femmes traitées aux corticostéroïdes, la préférence, dans l'état actuel des choses, doit aller à un traitement à l'alendronate ou au risédronate.

Puisque l'utilisation de corticostéroïdes systémiques constitue en soi un facteur de risque important, un traitement efficace en termes de coût est possible chez les femmes chez qui, à l'exception de l'utilisation de corticostéroïdes, d'autres facteurs de risque tels que l'âge avancé et une DMO faible sont présents de manière moins prononcée que pour l'ostéoporose postménopausique.

Le jury estime donc qu'un traitement aux bisphosphonates chez des patients pour lesquels on prévoit qu'ils devront prendre une dose journalière  $\geq 7,5$  mg de prednisolone pendant plus de trois mois, doit être remboursé dès le départ.

## **2.4. Durée de ce traitement ?**

Il n'existe pas suffisamment de données disponibles concernant l'évolution du risque fracturaire après l'interruption du traitement. A l'arrêt du traitement, il existe cependant une augmentation du remodelage osseux, mais il n'est pas certain que celle-ci s'accompagne d'une perte de protection contre les fractures. On ne peut donc pas proposer une durée de traitement optimale avec les preuves actuellement disponibles.

### **2.4.1. Les bisphosphonates**

#### ***Généralités***

Les données cliniques disponibles indiquent un effet persistant sur la densité minérale osseuse jusqu'à 10 ans de traitement, mais il n'est pas certain que l'effet sur la qualité osseuse soit permanent.

#### ***Alendronate***

L'alendronate peut être administré de manière sûre pendant 10 ans au moins, mais les données en double aveugle concernant les fractures sont limitées à 3 ans.

En ce qui concerne la durée optimale de traitement, la question reste donc ouverte. Une attitude pragmatique peut être de réexaminer de manière critique l'indication après maximum 5 ans de traitement.

Une période sans thérapie peut éventuellement être introduite, mais il n'y a aucune preuve disponible pour soutenir cette éventualité. On ne sait pas non plus à quel moment cette période sans thérapie doit être prévue et quelle doit être sa durée.

L'effet sur le remodelage osseux s'arrête à l'arrêt de la thérapie (comme pour les autres bisphosphonates).

#### ***Risédrone***

Pour le risédronate, les données en double aveugle concernant les fractures sont connues jusqu'à 5 ans.

En ce qui concerne la sécurité : idem que pour l'alendronate.

#### ***Ibandronate***

L'étude la plus longue s'étend sur 3 ans.

### **2.4.2. Les Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Estrogènes et la Thérapie Hormonale de Substitution postménopausique**

A l'arrêt du traitement aux MSRE, la nécessité d'un autre traitement doit être évaluée, en raison du risque potentiel de perte osseuse.

Pour la thérapie hormonale de substitution, le jury ne souhaite pas se prononcer.

## 2.5. Traitements adjuvants nécessaires ?

Lors du traitement à l'alendronate et au risédronate, comme c'est le cas dans les études randomisées, un supplément de calcium (et de vitamine D) doit être associé.

Du calcium et de la vitamine D doivent toujours être ajoutés au traitement par raloxifène.

## 2.6. Suivi du traitement

### 2.6.1. Monitoring

#### *Critères d'évaluation de l'efficacité du traitement*

##### La DMO

La DMO n'est pas un bon critère pour évaluer l'efficacité du traitement : une éventuelle augmentation de la DMO durant le traitement n'est que légèrement corrélée à la réduction du risque de fractures vertébrales.

Moins de 30% de la diminution des fractures sous alendronate, risédronate et raloxifène peuvent être expliqués par une augmentation de la DMO.

Les patients présentant une réponse modérée au niveau de la DMO ne sont pas moins protégés contre les fractures que les patients présentant une meilleure réponse au niveau de la DMO.

Tous ces éléments semblent montrer que la DMO n'est pas une bonne stratégie de suivi.

Le jury estime que la mesure de la DMO pour le suivi du traitement ne doit pas être remboursée. Une exception pourrait être faite pour les cas où le profil de risque change, dans le cas d'un traitement aux corticostéroïdes avec une durée de traitement plus longue ou avec une dose plus élevée que prévu.

##### Les marqueurs du métabolisme osseux

Il n'existe que peu d'études concernant la corrélation entre les changements au niveau des marqueurs du métabolisme osseux et les modifications du risque fracturaire.

De plus, il y a d'importantes différences individuelles pour tous ces marqueurs du métabolisme osseux.

C'est pourquoi ils ont une valeur prédictive clinique trop limitée.

En conclusion, dans la pratique clinique, ni la DMO ni les marqueurs du métabolisme osseux ne sont une référence pour l'évaluation de l'efficacité du traitement.

#### *Critères pour favoriser l'observance*

Le suivi des patients par la DMO ou par les marqueurs du métabolisme osseux ne vise donc pas à suivre en premier lieu l'efficacité thérapeutique. La DMO peut être un élément complémentaire pour renforcer l'observance.

## *Autres mesures de suivi particulières pour les MSRE et la substitution hormonale*

### MSRE

#### *Raloxifène*

Un traitement par raloxifène n'a pas d'effet sur l'endomètre et réduit le risque de certaines formes de cancers mammaires invasifs estrogénodépendants.

Comme effet indésirable sérieux, il faut noter une augmentation significative des incidents thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), de sorte que les facteurs de risque thromboemboliques doivent être considérés comme une contre-indication pour l'utilisation de ce médicament.

#### Traitement hormonal

Si des femmes ménopausées ont reçu une THS durant plusieurs années, l'intérêt d'un traitement hormonal doit être réévalué par rapport aux risques encourus.

A l'arrêt d'un traitement par MSRE ou de la THS, la nécessité de la mise en route d'un autre traitement doit être évaluée, en raison du risque potentiel de perte osseuse.

## **2.7. L'observance**

Une faible observance est un problème très répandu pour les maladies chroniques asymptomatiques. C'est également le cas des médicaments utilisés pour traiter l'ostéoporose.

La plupart des études ont étudié l'observance chez les patients traités aux bisphosphonates. Il apparaît qu'indépendamment du médicament prescrit et indépendamment du mode d'administration (quotidien ou hebdomadaire), l'observance reste suboptimale. L'observance lors de l'administration hebdomadaire est cependant légèrement meilleure qu'en cas d'administration quotidienne.

Une combinaison de différentes stratégies de renforcement de l'observance constitue peut-être la meilleure option pour améliorer l'observance.

Différentes stratégies pour améliorer cette situation sont proposées : appropriation du traitement par le patient, efforts pour obtenir des modifications de comportement et collaboration de différents prestataires de soins au sein d'une équipe multidisciplinaire. Il s'agit, évidemment, d'éléments pas si aisément modifiables.

### **3. Quels sont les traitements efficaces en prévention des fractures liées à l'ostéoporose chez l'homme, y compris cortisonique?**

#### **3.1. Non médicamenteux**

cfr 1.1.

#### **3.2. Calcium, vitamine D**

Il n'existe pas d'étude qui prouve l'efficacité du calcium et de la vitamine D. Tous les experts les recommandent cependant. Leur administration est indispensable lors de l'utilisation de bisphosphonates.

Chez les patients qui reçoivent un traitement systémique aux corticostéroïdes, on conseille toujours d'administrer un supplément de calcium et de vitamine D. Dans ce cas, on conseille d'utiliser des dérivés hydroxylés de vitamine D ou une dose plus élevée de vitamine D.

#### **3.3. Les antirésorbeurs de l'os**

##### **3.3.1. Les bisphosphonates (traitement quotidien ou hebdomadaire)**

Très peu de données sont disponibles dans la littérature scientifique concernant l'efficacité des divers traitements sur la fracture vertébrale et non vertébrale chez l'homme atteint d'ostéoporose. Dès lors, la question critique est de savoir si les résultats de densité osseuse obtenus pour les différents traitements sont superposables chez la femme et chez l'homme et donc si une extrapolation pourrait se faire afin de déterminer leur efficacité anti-fracturaire. Il semble que cela soit le cas pour l'alendronate.

L'effet des différents traitements devrait être évalué idéalement chez l'homme dans des études spécifiques.

##### ***Alendronate***

L'étude la plus importante (RCT) réalisée pour l'alendronate versus placebo chez l'homme démontre une augmentation de la DMO au niveau de la colonne lombaire et du col fémoral chez les hommes traités par alendronate 10 mg/j.

L'alendronate est actuellement le seul médicament remboursé dans l'ostéoporose masculine en Belgique à la dose de 10 mg / jour, la dose hebdomadaire de 70 mg n'ayant jamais été étudiée spécifiquement chez l'homme.

La tolérance de l'alendronate semble similaire pour les deux sexes.

### ***Riséronate***

Il n'existe pas de données spécifiques concernant l'effet du riséronate sur la diminution fracturaire dans l'ostéoporose masculine.

Une analyse post hoc a révélé une augmentation de la DMO en cas de traitement de l'ostéoporose cortico-induite chez l'homme.

### ***Étidronate, ibandronate et pamidronate***

Nous ne disposons pas de données spécifiques anti-fracturaires chez l'homme pour ces médicaments. Concernant l'étidronate et le pamidronate, leur efficacité n'étant pas prouvée chez la femme, ils ne devraient pas figurer dans la liste des traitements efficaces pour l'homme.

### **3.3.2. La Calcitonine**

Nous ne disposons pas de données concernant l'effet de la calcitonine sur les fractures.

## **3.4. Les autres médicaments**

### **3.4.1. Le téraparatide (parathormone recombinante (1-34))**

Deux études démontrent l'efficacité de la PTH 1-34 sur le gain de masse osseuse chez l'homme. Un gain significatif de masse osseuse est observé dès le troisième mois de traitement. Une observation sur une période plus longue (30 mois) ne montre pas de réduction significative du risque de fracture vertébrale (sauf si l'on considère uniquement les fractures modérées à sévères).

### **3.4.2. La testostérone**

La testostérone est très vraisemblablement intéressante pour le traitement de l'hypogonadisme chez l'homme. Dans ce contexte, sa prescription est souvent associée à un gain de masse osseuse. Il n'y a pas de données sur la réduction du risque de fracture. L'utilisation de la testostérone chez l'homme eugonadique est, par contre, plus controversée ; aucun bénéfice clinique n'ayant été clairement démontré dans cette population.

Avant de commencer un traitement, il est préférable de déterminer un taux de PSA afin d'exclure une éventuelle pathologie prostatique.

### **3.4.3. Le ranélate de strontium**

Nous ne disposons d'aucune étude actuellement.

## **4. Quelle stratégie proposer dans la prise en charge de l'ostéoporose chez l'homme en prévention des fractures?**

### **4.1. Qui traiter ? Critères**

L'homme a, à tout moment de son existence, une DMO plus élevée que la femme. Sur base de la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, l'ostéoporose masculine est bien moins fréquente. Il est important de retenir que, le plus souvent, il s'agit chez les hommes d'une ostéoporose secondaire. Les principaux facteurs de risque, après l'âge, sont l'hypogonadisme, les traitements par corticostéroïdes et la consommation d'alcool. En présence de ces facteurs de risque, il est judicieux de réaliser une mesure de la DMO.

### **4.2. Quand initier un traitement ?**

En présence de facteurs de risque, un supplément de calcium et de vitamine D est recommandé. Si la DMO est pathologique, un traitement par un inhibiteur de la résorption ou un stimulateur de formation osseuse peut être recommandé. Les preuves concernant ces traitements sont cependant nettement moindres que pour l'ostéoporose postménopausique. Les preuves sont uniquement disponibles pour l'alendronate.

### **4.3. Quelle thérapie choisir ?**

Les mesures générales sont identiques à celles pour l'ostéoporose postménopausique et l'utilisation de suppléments de calcium et de vitamine D est également d'application.

Nous ne disposons pas d'étude sur le critère réduction fracturaire chez l'homme sauf éventuellement pour le téraparatide à court terme mais pas à 30 mois.

Seul l'alendronate à la dose de 10 mg est remboursé.

En cas d'hypogonadisme démontré, un traitement à la testostérone est recommandé, sans preuve d'une réduction de risque des fractures.

## 5. Conclusion générale

**Case-Finding** : rechercher des facteurs de risque et si ces facteurs de risque sont présents, demander une Densité Minérale Osseuse.

### **Facteurs de risque :**

- âge
- sexe (féminin)
- des fractures spontanées après 50 ans
- présence de fractures vertébrales
- fracture de la hanche chez la mère
- petit poids corporel
- sédentarité
- traitement aux corticostéroïdes

### **Résultats de la DMO :**

- DMO > -1,0 DS et présence de facteur(s) de risque : calcium et vitamine D.
- DMO < -1,0 DS et >-2,5 DS (ostéopénie) :
  - si absence de fracture vertébrale : calcium et vitamine D
  - si présence de fracture vertébrale: calcium, vitamine D et autre traitement
- DMO < -2,5 DS : calcium, vitamine D et autre traitement

(NB : avant l'instauration d'un traitement par vitamine D, contrôler éventuellement une déficience)

### **Traitements :**

#### **1. Ostéoporose chez la femme postménopausée :**

##### **Bisphosphonates :**

*Alendronate et risédronate :*

Réduction du risque de fractures vertébrales et non vertébrales.

Pas de différence entre les deux possible.

Modalités d'administration strictes.

Association obligatoire avec le calcium et la vitamine D.

Profil de sécurité favorable.

Etant donné l'effet favorable sur les fractures de la hanche, ces produits entrent en considération surtout pour le traitement des femmes postménopausées plus âgées.

*Ibandronate :*

Diminution fracturaire démontrée uniquement au niveau vertébral.

Pour le reste, semblable aux autres bisphosphonates.

**MSRE :**

*Raloxifène* : (unique MSRE pour le traitement de l'ostéoporose):  
Réduction du risque de fracture vertébrale. Pas de preuve disponible concernant une réduction des fractures non vertébrales.

Modalités d'administration moins contraignantes pour le patient.

Sécurité : augmentation du risque d'incidents thromboemboliques  
diminution du risque de certaines formes de cancer mammaire

Association obligatoire également avec le calcium et la vitamine D.

Etant donné l'efficacité et le mode d'action, ce traitement est plutôt approprié à la femme postménopausée "jeune".

**Ranélate de strontium :**

Groupe cible comparable à celui des bisphosphonates.

Modalités d'administration simples.

Profil de sécurité: favorable, à l'exception d'une augmentation (non explicable) limitée d'incidents thromboemboliques.

Association avec le calcium et la vitamine D obligatoire.

**Tériparatide :**

Efficacité sur les fractures vertébrales et non vertébrales. (Pas d'effet démontré sur la fracture de la hanche)

Administration plus complexe pour le patient : une injection sous-cutanée quotidienne.

Prix élevé.

Indication stricte.

Sécurité : bonne, parfois augmentation de la calcémie.

**Combinaison de médicaments :**

Dans l'état actuel des connaissances, elle n'est assurément pas recommandée.

**Autres médicaments :**

Les pamidronate, étidronate, tibolone, calcitonine, anabolisants et fluor ne sont (plus) recommandés dans le traitement de l'ostéoporose.

**2. Ostéoporose induite par les corticostéroïdes :**

Toujours veiller à une prise majorée de calcium et de vitamine D.

L'alendronate et le risédronate sont les seuls médicaments dont l'efficacité est prouvée.

En cas d'instauration d'un traitement de plus de trois mois à des doses quotidiennes >7,5 mg de prednisolone ou équivalent, il est utile de traiter aux bisphosphonates même des patients plus jeunes et avec des chiffres de DMO plus élevés.

### 3. Ostéoporose chez l'homme :

Considérer la cause sous-jacente : > 60 % des cas d'ostéoporose sont de type secondaire.

**Traitement :**

Suppléments de calcium et vitamine D.

Les données disponibles concernent uniquement l'alendronate.

#### *Suivi du traitement :*

La mesure de la DMO et les marqueurs du métabolisme osseux ne sont pas une référence pour l'évaluation de l'efficacité du traitement.

#### *Durée du traitement :*

**Bisphosphonates :**

Il est conseillé d'arrêter le traitement après 5 ans, faute de données concernant l'efficacité à long terme.

Ménager éventuellement une fenêtre thérapeutique sans traitement :

Quand? Pendant combien de temps?

Au niveau sécurité : des données sont connues jusqu'à 10 ans.

**Raloxifène :**

Des effets autres que squelettiques peuvent avoir un rôle à jouer.

En faveur d'un traitement prolongé : diminution du risque de certains cancers du sein.

En défaveur d'un traitement prolongé : risque d'incidents thromboemboliques.

**Ranélate de strontium :**

Données disponibles sur une période de trois ans.

**Tériparatide :**

Ne pas administrer plus de 18 mois.

#### IV. LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
DMO	Densité minérale osseuse
DS	Déviatiion standard
INAMI	Institut national d'assurance maladie-invalidité
IRO	Inhibiteur de la résorption osseuse
MSRE	Modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes
PTH	Hormone parathyroïdienne
PSA	Prostate Specific Antigen
RCT	Randomised Controlled Trial (essai clinique contrôlé/randomisé)
RR	Risques relatifs
SFO	Stimulateur de la formation osseuse
THS	Thérapie hormonale de substitution
UI	Unités Internationales