

LE PHARMACIEN ET L'OSTÉOPOROSE

Par le **Docteur Nansa Burlet**

International Osteoporosis Foundation, Nyon, Suisse

le **Professeur Thierry Thomas**

Service de Rhumatologie, CHU Saint-Étienne,

et le **Professeur Pierre D. Delmas**

Président de l'International Osteoporosis Foundation,

Service de Rhumatologie et Pathologie Osseuse, Hôpital Édouard-Herriot, Lyon

Par sa prévalence et ses conséquences sur la qualité et l'espérance de vie, l'ostéoporose constitue aujourd'hui un véritable problème de santé publique. En France, 63 000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur ont été recensées en 2004. La mortalité après fracture de l'extrémité supérieure du fémur est considérable et se situe entre 20 et 30 % dans l'année qui suit la fracture. De plus, environ 50 000 nouveaux cas de fractures vertébrales sont diagnostiqués chaque année. Toutefois, le nombre réel de cas est plus probablement de l'ordre de 150 000, puisque 2 fractures vertébrales sur 3 environ ne sont pas diagnostiquées. Enfin, si l'ostéoporose atteint surtout les femmes après la ménopause, les hommes ne sont pas épargnés. Outre la prise en charge des personnes atteintes d'ostéoporose, ces données rendent compte de l'intérêt d'identifier les patients à risque accru de fractures afin de mettre en route des traitements préventifs. Professionnel de santé de proximité, le pharmacien a sans nul doute un rôle de conseil et de prévention essentiel à jouer dans ce domaine.

DONNÉES GÉNÉRALES SUR L'OSTÉOPOROSE

L'ostéoporose est une maladie systémique du squelette caractérisée par une perte progressive de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture. Cette diminution de la résistance mécanique résulte notamment d'un déséquilibre entre la formation et la résorption osseuse, conduisant à une diminution de la masse osseuse et à une altération de l'architecture osseuse. Les sujets ostéoporotiques sont exposés à des fractures touchant principalement les vertèbres, l'extrémité supérieure du fémur et les poignets. Cependant, tous les os peuvent être le siège de fractures ostéoporotiques, à l'exception du crâne, des os de la face et de la colonne cervicale, des chevilles, des mains et des orteils.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'os est un organe vivant, dynamique, en perpétuel renouvellement. Le mécanisme de remodelage de l'os, caractérisé par l'alternance de phases de résorption et formation, permet l'adaptation du squelette aux contraintes mécaniques et contribue au maintien de l'homéostasie phosphocalcique.

La phase de résorption, assurée par certaines cellules osseuses, les ostéoclastes, s'effectue au niveau de petites unités structurales de remodelage. S'ensuit la phase de formation avec comblement des cavités résorbées par une matrice osseuse déposée par d'autres cellules osseuses, les ostéoblastes. La minéralisation de cette matrice

se produit en deux phases, la seconde étant un processus lent, étalé dans le temps. De nombreux facteurs endogènes, dont certaines hormones (hormone parathyroïde, estrogènes, testostérone, vitamine D, calcitonine), régulent le remodelage osseux en stimulant ou en freinant la résorption ou la formation. Pendant la croissance, la formation est supérieure à la résorption osseuse. Le pic de masse osseuse est atteint entre 20 et 35 ans puis la masse osseuse diminue progressivement. Chez la femme, la perte osseuse s'accroît sensiblement après la ménopause.

À un âge donné, la masse osseuse dépend donc du pic de masse osseuse atteint en début d'âge adulte et de la vitesse de la perte osseuse ultérieure.

DONNÉES GÉNÉRALES SUR L'OSTÉOPOROSE (suite)

ÉTIOLOGIES ET FACTEURS DE RISQUE

L'ostéoporose est le plus souvent une **maladie multifactorielle**. Outre la carence estrogénique secondaire à la ménopause qui joue un rôle déterminant, il existe de nombreux autres facteurs de risque qui aggravent la perte osseuse.

■ Facteurs génétiques

Un antécédent de fracture vertébrale ou de l'extrémité supérieure du fémur chez la mère augmente le risque d'ostéoporose chez un individu donné. De plus, une longueur du col du fémur importante favorise la survenue de fractures du col. Enfin, le fait d'être de sexe féminin augmente le risque d'être atteint d'ostéoporose. Les ethnies caucasiennes et asiatiques sont davantage exposées au risque d'ostéoporose que les populations noires.

■ Facteurs nutritionnels et environnementaux

Une carence vitaminique D, en particulier chez des sujets âgés vivant en institution, associée à un faible apport calcique favorisent la survenue d'une ostéoporose. Une exposition solaire insuffisante, une consommation excessive de tabac ou d'alcool, une vie sédentaire, un faible index de masse corporelle, favorisent également la perte osseuse.

■ Événements fracturaires

Comparativement à un individu exempt de fracture, les personnes ayant une première fracture vertébrale multiplient par 4,4 leur risque d'en avoir une nouvelle, indépendamment de leur âge et de leur niveau de masse osseuse. De même, les patients présentant une fracture du poignet doublent leur risque d'avoir une fracture de hanche, au cours de leur existence.

■ Comorbidités et traitements

Les principales maladies associées à l'ostéoporose sont la polyarthrite rhumatoïde, l'hyperthyroïdie, l'hyperparathyroïdie et les maladies inflammatoires de l'intestin. Des cas d'ostéopénie et ostéoporose sont fréquemment rapportés chez des patients

atteints du VIH traités par antirétroviraux, bien que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents demeurent obscurs. Paradoxalement, les fractures de fragilité restent rares chez ces patients. Ces données ne permettent donc pas de classer l'infection par le VIH dans la liste des pathologies inductrices d'ostéoporose, au sens où elle ne suffit pas à elle seule à caractériser les patients comme à risque d'ostéoporose.

D'autre part la prise prolongée de corticoïdes per os ou inhalés (dose de 7,5 mg équivalent prednisone par jour, pour une durée supérieure à 3 mois) altère significativement le métabolisme osseux.

Enfin, tous les traitements susceptibles de diminuer la vigilance ou d'entraîner des pertes d'équilibres sont responsables de chutes et par conséquent de fractures chez les personnes dont le statut osseux est fragilisé.

Étiologies et facteurs de risque fracturaire

- **Âge**
- **Génétique :**
 - fracture vertébrale ou de l'extrémité supérieure du fémur chez un parent du premier degré
 - sexe féminin
 - ménopause précoce (< 40 ans)
 - aménorrhée primaire
 - ethnie caucasienne ou asiatique
- **Facteurs nutritionnels et environnementaux :**
 - apports calciques faibles
 - carence en vitamine D / faible exposition solaire
 - consommation excessive d'alcool et de tabac
 - vie sédentaire
 - maigreur (indice de masse corporelle [IMC] < 19 kg/m²)
 - aménorrhée secondaire
 - chutes à répétition
- **Événements fracturaires :**
 - survenue d'une première fracture vertébrale ou non vertébrale (poignet, hanche...)
- **Pathologies :**
 - endocrinopathies : hypogonadisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie
 - polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies
 - immobilisation prolongée consécutive à une comorbidité
 - causes rares : mastocytose systémique, hépatopathie chronique (cirrhose biliaire primitive), entérocolopathies inflammatoires
- **Médicaments :**
 - corticostéroïdes au long cours ($\geq 7,5$ mg/j équivalent prednisone)
 - hormones thyroïdiennes à forte dose
 - héparine
 - analogues de la GnRH (gonadotrophine releasing hormone)
 - psychotropes sédatifs, anticonvulsivants
 - anti-aromatases

DIAGNOSTIC DE L'OSTÉOPOROSE

INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE

L'interrogatoire recherche des antécédents familiaux d'ostéoporose, des antécédents personnels de fractures ou de douleurs rachidiennes aiguës, d'immobilisation prolongée ou d'hyperthyroïdie. Il précisera l'âge de la ménopause, la ration calcique alimentaire, le degré d'exposition à la lumière naturelle, la consommation d'alcool et de tabac, la prise de corticoïdes, de traitements thyroïdiens ou de sédatifs. L'examen clinique recherche une perte de taille inexplicquée (> 3 cm), des déformations du rachis : en particulier une cyphose dorsale, témoins de tassements vertébraux étagés et multiples.

EXPLORATION BIOLOGIQUE

Les examens biologiques sanguins (vitesse de sédimentation, numération globulaire, calcémie/calciurie, phosphorémie/phosphaturie, dosage sanguin de la 25-OH vitamine D, électrophorèse des protéines, dosage de la TSH) permettent d'éliminer certaines causes d'ostéoporose secondaire et certaines ostéopathies malignes, notamment en cas de fractures vertébrales.

Le dosage des marqueurs biologiques du remodelage osseux présente un intérêt dans le suivi thérapeutique de l'ostéoporose, puisqu'il permet d'évaluer l'efficacité de la plupart des traitements mais également l'adhésion du patient à son traitement.

MESURE DE LA DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE

La technique diagnostique de référence est l'**absorptiométrie biphotonique aux rayons X ou DXA ou densitométrie osseuse**. Cet examen participe à l'estimation du risque fracturaire.

Le **diagnostic d'ostéoporose** repose encore aujourd'hui sur sa **définition densitométrique** établie par l'Organisation mondiale de la santé en 1994 (voir encadré ci-dessus). Cette définition ne définit cependant pas à elle seule les seuils d'intervention thérapeutique. En effet, de nombreuses fractures surviennent chez des patients ostéopéniques. C'est pourquoi la stratégie thérapeutique actuelle est maintenant basée sur la prise en compte de facteurs de risque de fracture.

DÉFINITION DE L'OSTÉOPOROSE SELON L'OMS (1994)

Normal	T-score > -1
Ostéopénie	$-2,5 < \text{T-score} \leq -1$
Ostéoporose	T-score $\leq -2,5$
Ostéoporose sévère	T-score $\leq -2,5$ associé à au moins une fracture

Le T-score est la différence en écart-type entre la valeur mesurée de la densité minérale osseuse du patient et la densité minérale osseuse moyenne d'un jeune adulte de même sexe.

L'ostéodensitométrie est remboursée depuis le 1^{er} juillet 2006⁽¹⁾ et est indiquée quels que soient le sexe et l'âge chez les patients ayant présenté une fracture de fragilité ou chez ceux ayant une maladie ou un traitement susceptible d'induire une ostéoporose. **Elle est également indiquée chez les femmes ménopausées présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (ménopause avant 40 ans; IMC < 19 kg/m², antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez la mère, antécédent de corticothérapie de plus de 3 mois à une dose $\geq 7,5$ mg/kg).** La densitométrie est également utilisée dans le **suivi thérapeutique** et, dans ce cas, elle est habituellement préconisée après 3 à 5 ans, sur le même appareil. Chez les patientes dont les valeurs étaient normales ou montraient une ostéopénie lors du premier examen, une deuxième densitométrie peut être proposée 3 à 5 ans plus tard.

En pratique, cet examen est indolore, ne dure que quelques minutes et ne nécessite aucune préparation. Le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur sont les deux sites de mesure habituels. La radiation émise est très faible (environ 20 fois plus faible qu'une radiographie du thorax).

EXAMENS RADIOLOGIQUES

Des radiographies standard du rachis de face et de profil sont demandées en cas de rachialgies, de perte de taille ou de cyphose thoracique, afin de détecter la présence de fractures vertébrales passées cliniquement inaperçues.

Ostéoporose masculine : un problème méconnu et négligé

- Il est habituel d'utiliser comme seuil diagnostique de l'ostéoporose un T-score à $-2,5$, identique à celui de la femme, mais ce seuil n'est pas encore définitivement établi.
- 20 à 30 % de l'ensemble des fractures de l'extrémité supérieure du fémur surviennent chez l'homme.
- L'incidence des fractures vertébrales chez l'homme est égale à la moitié de celle observée chez la femme.
- Malgré une incidence globale des fractures de fragilité supérieure chez les femmes, le taux de mortalité lié à ces fractures est supérieur chez les hommes.
- Chez l'homme, le risque de subir une fracture ostéoporotique au cours de la vie est supérieur à celui de développer un cancer de la prostate.
- Actuellement, en France, seuls l'alendronate, le risédronate et le téraparatide⁽²⁾ bénéficient d'une AMM pour l'ostéoporose masculine.

(1) Journal officiel du 30 juin 2006.

(2) Extension d'AMM en cours.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

■ Bisphosphonates

Ce sont de puissants inhibiteurs de la **résorption osseuse** indiqués chez les **patients à risque accru de fracture**. Ils sont actuellement recommandés en traitement prolongé au minimum pour une durée de 5 ans. Après cette première phase thérapeutique, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) recommande de réévaluer le risque fracturaire de la patiente et de décider, au coup par coup, de poursuivre ou non le traitement. Tous les bisphosphonates administrés par voie orale se caractérisent par une **faible absorption digestive**, ce qui impose des conditions de prises spécifiques : **à jeun** ou à **distance de toute prise alimentaire** (voir encadré *Modalités d'administration*, p. 8). Ils sont tous **contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale**. Quatre bisphosphonates sont actuellement disponibles : l'alendronate, le risédronate, l'ibandronate et le zolédronate.

• L'alendronate (Fosamax® et génériques) et le risédronate (Actonel®)

Ces deux composés existent en forme journalière mais les formes hebdomadaires sont aujourd'hui les plus utilisées.

Ils sont indiqués respectivement à la dose de 70 mg et 35 mg par semaine dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Ils diminuent le risque de fractures vertébrales et de fractures périphériques y compris de la hanche dès les 12 à 18 premiers mois de traitement.

Le risédronate est également indiqué dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque et dans le maintien ou l'augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées traitées par corticothérapie prolongée (au moins 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone pour une durée supérieure à 3 mois). Seul Actonel® 5 mg (un comprimé/jour) a l'AMM dans cette dernière indication.

Effets indésirables : comme tous les bisphosphonates par voie orale, ils peuvent entraîner des troubles digestifs mineurs à type de dyspepsie, douleurs abdominales, diarrhées. De rares cas d'œsophagite, dont le risque augmente en cas de hernie hiatale avec reflux, ont été signalés avec l'alendronate.

• **L'acide alendronique associé au colécalciférol (Fosavance®, Adroavance®)** est préconisé dans le traitement de l'ostéoporose qui survient chez la femme ménopausée présentant un risque de carence en vitamine D. Il s'agit de comprimés dosés à 70 mg d'alendronate et 70 µg de colécalciférol (vitamine D3).

• **L'ibandronate (Bonviva®)** est le premier bisphosphonate indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, dont la prise par voie orale est mensuelle, à raison d'un comprimé de 150 mg à prendre une heure avant le petit-déjeuner. Une forme injectable par voie IV (seringue préremplie, 3 mg/3 ml) sera prochainement disponible. La posologie sera de 3 mg d'ibandronate en une injection IV directe par trimestre. L'efficacité de l'ibandronate a été démontrée sur les fractures vertébrales. Une analyse post-hoc chez des patientes à haut risque a permis de mettre en évidence une réduction du risque de fractures non vertébrales sous ibandronate, sans démonstration spécifique sur les fractures de hanche.

• L'acide zolédronique (Aclasta®) (AMM en cours dans l'ostéoporose)

Ce nouveau traitement, en formulation annuelle, a fait la preuve de son efficacité sur les fractures vertébrales et non vertébrales, dont la hanche de manière spécifique. Aclasta® 5 mg sera indiqué chez les femmes ménopausées à risque accru de fracture. Son administration s'effectuera par perfusion IV d'au moins 15 minutes au domicile du patient et sous la surveillance d'une infirmière libérale. Ses principales contre-indications sont l'hypocalcémie, la grossesse et l'allaitement.

• **L'étidronate (Didronel®)** : le plus ancien des bisphosphonates, présente une efficacité limitée dans le temps et beaucoup moins bien démontrée que les autres bisphosphonates. Cette molécule n'est plus recommandée dans la prise en charge pharmacologique de l'ostéoporose.

■ Raloxifène (Evista®, Optruma®)

Il appartient à la classe des SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulator), molécules présentant un effet agoniste des récepteurs aux estrogènes sur le tissu osseux et le métabolisme des lipides et un

effet antagoniste sur le sein sans effet délétère sur l'utérus. Ce sont également des inhibiteurs de la résorption osseuse.

Le raloxifène, à la dose de **60 mg/j**, est indiqué dans la **prévention de la perte osseuse post-ménopausique** et le **traitement de l'ostéoporose post-ménopausique**.

Cette molécule réduit de façon significative le risque de fracture vertébrale. En revanche, aucun effet sur la réduction des fractures périphériques n'a été démontré. Les études cliniques ont également montré une réduction significative de l'incidence de cancer du sein invasif dans les groupes des femmes ostéoporotiques traitées par raloxifène. Il est important de noter que le raloxifène n'agit pas sur les symptômes climactériques de la ménopause et peut même, à l'inverse, induire une légère augmentation des bouffées de chaleur.

Posologie : un comprimé dosé à 60 mg par jour, à tout moment de la journée, avant, pendant ou après les repas.

Contre-indications : les antécédents thromboemboliques constituent la principale contre-indication au traitement par raloxifène. Le traitement par raloxifène doit être interrompu transitoirement en cas de maladie ou de situation entraînant une immobilisation prolongée. Le raloxifène est également contre-indiqué en cas de cancer de l'endomètre, la sécurité d'emploi dans ce groupe de patientes n'ayant pas été suffisamment étudiée.

■ Téréparatide (Forsteo®) / Hormone parathyroïde (Preotact®)

L'injection sous-cutanée quotidienne de 20 µg de téréparatide (séquence active de 34 acides aminés de la parathormone humaine) ou de 100 µg d'hormone parathyroïde (séquence complète 1-84) entraîne une stimulation rapide de la formation osseuse, puis, dans un deuxième temps, du remodelage osseux avec une balance formation/résorption qui reste positive. Ces effets cellulaires vont de paire avec une augmentation de la densité minérale osseuse et une amélioration de la micro-architecture osseuse. Sur le plan clinique, il a été démontré une réduction significative des fractures vertébrales (pour les deux produits) et non vertébrales, à l'exception des fractures de hanche (pour Forsteo®).

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE (suite)

• **Forsteo® (tériparatide, médicament d'exception)** est indiqué dans les cas d'ostéoporose post-ménopausique avérée, c'est-à-dire chez des patients présentant une ostéoporose associée à une ou plusieurs fractures prévalentes. Il est remboursé chez les patientes présentant au minimum 2 fractures vertébrales. Il se présente sous la forme d'un stylo injecteur prérempli, la posologie étant de 20 µg de tériparatide par jour par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen. Le stylo injecteur doit être conservé au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C (pour une durée maximale de 28 jours après la 1^{re} utilisation) et l'aiguille doit être retirée du dispositif après chaque usage.

• **Preotact® (parathormone intégrale recombinante)** est, quant à lui, indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à haut risque de fracture. Il n'est pas encore disponible en France. Il se présente sous la forme de cartouches, l'injection étant effectuée à l'aide d'un stylo injecteur réutilisable (non fourni avec les cartouches). La posologie est de 100 µg de parathormone par jour, par injection sous-cutanée dans l'abdomen. Après reconstitution dans le stylo, la solution de parathormone doit être conservée entre + 2 °C et + 8 °C (durée maximale 28 jours).

Durées de traitement : la durée de traitement de Forsteo® est limitée à une période maximale de 18 mois, contre 24 mois pour Preotact®.

Contre-indications : l'hypercalcémie et l'insuffisance rénale, les maladies métaboliques osseuses autres que l'ostéoporose primitive dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget, les antécédents de radiothérapie du squelette, les atteintes malignes osseuses primitives ou secondaires représentent les principales contre-indications à l'utilisation de ces traitements.

■ Ranélate de strontium (Protelos®)

Le ranélate de strontium, récemment mis sur le marché dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, est une molécule agissant par inhibition de la résorption et stimulation de la formation osseuse. Il a fait la preuve de son efficacité dans la réduction du risque de fractures vertébrales et fractures de hanche.

Mode d'administration : Protelos® s'administre sous la forme de granulés pour suspension buvable (1 sachet de 2 g par jour). Pour garantir une absorption optimale du ranélate de strontium, celui-ci doit être pris à distance des repas : idéalement deux heures après le dîner.

Effets indésirables : les effets indésirables rapportés sont principalement des diarrhées et nausées, dont la fréquence et l'intensité s'estompent avec la durée du traitement. Une certaine prudence s'impose chez les patientes ayant des antécédents, ou un risque accru d'événements veineux thromboemboliques, en raison d'une augmentation de leur incidence chez les patientes traitées.

■ Traitement hormonal substitutif (THS)

Les THS ont été pendant longtemps le traitement de première intention prescrit dans l'ostéoporose post-ménopausique. Mais du fait de risques accrus d'événements thromboemboliques ainsi que des cancers de sein et de l'endomètre, l'Afssaps ne recommande plus leur usage dans cette indication en première intention.

Pour les femmes prenant ce type de traitement pour un syndrome climatérique, l'Afssaps recommande de l'utiliser pen-

Phytoestrogènes ou hormones végétales

Les phytoestrogènes sont des substances d'origine végétale, présentant, selon le tissu, un effet agoniste ou antagoniste des récepteurs aux estrogènes. En France, les produits commercialisés sont à base d'isoflavones. Ils ont le **statut de complément alimentaire et non de médicament**.

Les études, effectuées sur les isoflavones de soja, ont montré une action positive sur les bouffées de chaleur mais leur action sur la prévention de l'ostéoporose ainsi que leur innocuité n'ont pas été démontrées.

Les phytoestrogènes ne peuvent, actuellement, pas être considérés comme une alternative au THS ni à un traitement anti-ostéoporotique médicamenteux.

dant la période la plus courte possible à la dose la plus faible possible, ce qui ne permet pas d'assurer une prévention de l'ostéoporose.

Adhésion/Persistance/Observance

Une adhésion suboptimale :

➤ expose le patient aux effets indésirables des traitements, sans qu'il en tire les bénéfices osseux escomptés

➤ a des conséquences économiques sur le système de santé :

- coûts directs liés aux médicaments dispensés mais non utilisés
- coûts additionnels liés aux consultations, examens et soins en relation avec un changement de traitement
- coûts indirects liés à la perte de productivité, la morbidité et la mortalité imputables à l'évolution de la maladie

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE (suite)

■ Calcium et vitamine D

Des apports en calcium (1,2 g/j après la ménopause) et en vitamine D (800 UI/j) sont un pré-requis et il convient de s'assurer que les patients sont correctement supplémentés si les apports sont insuffisants. Cette supplémentation ne peut cependant par elle-même réduire le risque de fracture dans la population générale et il convient alors de l'associer à un des traitements de l'ostéoporose chez les patients ostéoporotiques à risque élevé de fracture.

Chez des personnes âgées institutionnalisées et carencées, situation quasi-constante y compris dans tous les pays industrialisés, un apport en vitamine D (400 à 800 UI par jour) et en calcium

(environ 1 g par jour) a montré une réduction des fractures périphériques.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Selon les recommandations de l'Afssaps, la stratégie de décision thérapeutique doit prendre en compte des facteurs de risque suivants :

- âge > 60 ans ;
- T-score ;
- corticothérapie prolongée ancienne ou actuelle ;
- antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez un parent du 1^{er} degré ;
- antécédent personnel de fracture de fragilité ;

- risque élevé de chute : faible acuité visuelle, prise de traitements provoquant des troubles de l'équilibre ou une somnolence, troubles neuromusculaires ou orthopédiques... ;
- indice de masse corporelle < 19 kg/m² ;
- tabagisme ;
- alcoolisme ;
- ménopause précoce (< 40 ans).

Étant donné que tous les essais cliniques de médicaments anti-ostéoporotiques ayant fait preuve de leur efficacité anti-fracturaire ont été réalisés avec une supplémentation en calcium et vitamine D, leur instauration devra comporter la prise systématique de calcium et vitamine D ou l'évaluation précise et répétée des apports en calcium et vitamine D.

Indications et conditions de remboursement des médicaments

	INDICATIONS			
	Ostéoporose post-ménopausique			Ostéoporose masculine
	Présence de fracture		Absence de fracture	Présence ou absence de fracture
	Ostéopénie et fracture vertébrale prévalente	Ostéoporose sévère (T-score ≤ -2,5 et au moins 1 fracture)	Présence de facteurs de risque (incluant la prise de corticoïdes)	Tout âge + Facteurs de risque (incluant la prise de corticoïdes)
Alendronate	+	+	+	+
Risédrone	+	+	+	+
Ibandronate	+ ¹	+	+	-
Zolédronate	+ ²	+ ²	+ ²	-
Raloxifène	+ ³	+ ³	+	-
Ranélate de strontium	+	+	+	-
Tériparatide	-	+ ^{1,4}	-	+ ²
Hormone parathyroïde	+ ⁵	+ ⁵	+ ⁵	- ⁵
Calcium / vitamine D	+	+	+	+

- +** AMM dans l'indication mentionnée
- Pas d'AMM dans l'indication mentionnée
- Remboursement dans cette indication
- Pas de remboursement dans cette indication
- Conditions de remboursement non encore fixées

- 1 Pas d'AMM dans la prévention des fractures de hanche.
- 2 Extension d'AMM en cours.
- 3 Pas d'AMM dans la prévention et le traitement des fractures non vertébrales (incluant fractures de hanche).
- 4 Remboursement en présence de **au moins 2 fractures** et T-score ≤ -2,5.
- 5 Non commercialisé à la date d'impression de la fiche.

RÔLE DU PHARMACIEN

Le pharmacien a un rôle essentiel à jouer dans l'éducation des patients sur l'ostéoporose. Il occupe une place de choix pour intervenir efficacement dans la prévention et le dépistage de cette pathologie. Garant du bon usage des médicaments prescrits, il pourra également limiter les risques d'arrêt prématuré de traitement ainsi que de survenue de complications liées à cette pathologie.

SENSIBILISATION ET INFORMATION DU PUBLIC

L'ostéoporose et ses conséquences sont largement méconnues du public. **Le pharmacien rappellera à ses clients :**

- **le caractère silencieux de la maladie**, l'ostéoporose passant souvent inaperçue jusqu'à la survenue de fractures ;
- **l'impact physique et psychologique important de ces fractures** : les fractures vertébrales entraînent une **perte de taille** (de plusieurs cm), une **déformation en cyphose**, responsable de douleurs du rachis, de problèmes respiratoires et gastro-œsophagiens, voire d'une **perte de l'estime de soi** liée à la dégradation de l'image corporelle. Après une fracture du col du fémur, plus d'1 personne sur 2 conserve un handicap avec douleurs, appréhension à la marche, boiterie. Les gestes de la vie quotidienne deviennent difficiles, un grand nombre de patients développent un syndrome dépressif, une anxiété et restent reclus chez eux ;
- **les circonstances d'apparition de l'ostéoporose** ;
- **l'existence de moyens de prévention et de traitements efficaces** permettant de limiter les risques de survenue de l'ostéoporose et le risque fracturaire ;
- l'importance d'une **prise des traitements conforme aux recommandations du médecin traitant** ;
- l'importance d'une **bonne observance et persistance** au traitement.

CONSEILS HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

L'ostéoporose doit être prévenue dès le plus jeune âge. **C'est en effet au cours de l'enfance et l'adolescence que se constitue le capital osseux qui déterminera le pic de masse osseuse.**

- **Rappeler la nécessité d'un apport calcique suffisant** tout au long de la vie et plus particulièrement au cours de la

croissance (1,2 g/j), de la **grossesse** et de **l'allaitement** (1 g/j), de la **ménopause** et chez les **personnes âgées** (1,2 g/j). **Les sources calciques recommandées sont essentiellement le lait et ses dérivés, principalement les fromages à pâtes cuites.** Certaines eaux minérales, céréales, fruits et légumes sont également riches en calcium. À titre d'exemple, 300 mg de calcium sont apportés par 1/4 de litre de lait, 2 yaourts, 300 g de fromage blanc, 30 g de gruyère.

En cas de régime amaigrissant ou pauvre en cholestérol, les produits écrémés et demi-écrémés dont la teneur en calcium est peu modifiée, seront recommandés. Le lait de soja est à déconseiller en raison de sa faible teneur en calcium sauf s'il est enrichi en calcium.

- **Souligner l'importance d'un apport suffisant en vitamine D**, indispensable à l'absorption intestinale du calcium. **Recommander une exposition solaire suffisante** (1/4 d'heure d'exposition solaire quotidienne du visage et des avant-bras) et **la consommation d'aliments riches en vitamine D** (poissons gras, jaune d'œuf, fromages, produits laitiers enrichis en vitamine D...).

- Il est admis que **l'exercice physique a un effet bénéfique sur la masse osseuse.**
– **Sont plutôt recommandés les exercices dits « en charge »** car ils exercent une pression stimulante sur l'os (marche, course à pied, activités nécessitant de sauter). La marche (1/2 heure par jour) est particulièrement conseillée.

L'activité physique présente également l'avantage de **renforcer la masse musculaire et l'équilibre**, efficaces dans la prévention des chutes.

- Chez les sujets ostéoporotiques, les sports favorisant les chutes et les efforts de soulèvement sont déconseillés.

- **Un apport alimentaire adéquat en protéines** est essentiel à la santé de l'os, à la maintenance du capital musculaire, quel que soit l'âge.

- **La consommation excessive d'alcool et/ou de tabac** ainsi que les **régimes amaigrissants trop restrictifs** en produits laitiers et en protéines **sont à proscrire** pour le maintien de la masse osseuse.

Attention ! Si une bonne hygiène de vie et une alimentation équilibrée contribuent à limiter la perte osseuse, elles n'excluent pas le risque de développer la maladie.

DÉPISTAGE

L'intérêt de dépister l'ostéoporose est de prévenir l'apparition de fractures. Le pharmacien doit pouvoir repérer les personnes qui peuvent être concernées. Il s'efforcera alors de les orienter vers une prise en charge médicale adaptée.

Les signes à rechercher sont :

- La **présence de facteurs de risque** (voir encadré page 2).

- La **survenue d'une fracture du poignet** : sa survenue après 50 ans, fortement évocatrice d'ostéoporose, augmente le risque de fractures ultérieures vertébrales et de l'extrémité supérieure du fémur. La prise en charge de ces fractures est souvent ambulatoire et le pharmacien peut donc jouer un rôle important pour inciter les patients à consulter un médecin compétent dans le domaine.

- **Une fracture vertébrale** se manifestant généralement par :

- des **douleurs vives de la colonne dorsale ou lombaire**, spontanées ou faisant suite à une chute ou un « faux mouvement », souvent aggravées lors d'efforts, à la station debout prolongée et soulagées par le repos ;

Quelques questions à poser pour repérer les personnes à risque d'ostéoporose

- Un de vos parents s'est-il fracturé le col du fémur à la suite d'un choc ou d'une chute sans gravité ?
- Vous êtes-vous fracturé un os à la suite d'un choc ou d'une chute sans gravité ?
- Votre taille a-t-elle diminué de plus de 3 cm après l'âge de 40 ans ?
- Avez-vous pris des corticoïdes pendant plus de 3 mois consécutifs ?
- Souffrez-vous d'hyperthyroïdie ou d'hyperparathyroïdie ?
- Quelle est votre consommation d'alcool et de tabac ?
- Votre ménopause a-t-elle débuté avant l'âge de 45 ans ?
- Avez-vous été en aménorrhée pendant plus de 1 an, sans substitution hormonale ?
- Avez-vous des problèmes d'érections liés à un déficit en testostérone ?

Extrait du questionnaire « IOF - Osteoporosis Risk Test » établi par la Fondation Internationale contre l'Ostéoporose (IOF). www.iofbonehealth.org

RÔLE DU PHARMACIEN (suite)

– une déformation progressive de la colonne vertébrale en **cyphose** et une perte de taille significative (> 3 cm). Ces symptômes ne sont pas toujours présents et les fractures vertébrales passent souvent inaperçues. Une radiographie simple de la colonne (face et profil) permettra de confirmer le diagnostic.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

L'observance thérapeutique est un défi auquel les prescripteurs sont confrontés dans la prise en charge de maladies chroniques. C'est le cas de l'ostéoporose qui demeure asymptomatique en l'absence de fracture. Tout le problème consiste donc à inciter le patient – qui ne ressent pas obligatoirement de symptômes – à prendre un traitement au long cours, dont il ne tirera pas de bénéfices immédiats et qui parfois même, induira des effets indésirables.

L'information apportée par le pharmacien sera essentielle pour l'adhésion du patient à son traitement. Lors de la dispensation, le pharmacien s'attachera à :

- rappeler la nécessité de respecter strictement les modalités de prises, notamment pour les bisphosphonates ;
- s'assurer de la bonne compréhension du schéma de prise (quotidien, hebdomadaire ou mensuel / per os ou inj.) ;
- informer sur les éventuels effets indésirables et la conduite à tenir en cas d'apparition de ces effets ;
- rappeler qu'un traitement n'est efficace que s'il est pris.

PRÉVENTION DES CHUTES

Les chutes, qui ont lieu généralement à domicile, constituent la première cause d'accident chez les personnes âgées, en majorité chez les femmes. Les chutes peuvent entraîner une fracture en cas de fragilité osseuse (ostéoporose) conduisant généralement à une hospitalisation et

Modalités d'administration

Alendronate (Fosamax® et génériques, Fosavance®, Adroavance®), Risédronate (Actonel®), Ibandronate (Bonviva®) : les comprimés doivent être pris le matin à jeun, 30 minutes à 1 heure (ibandronate) avant la 1^{re} prise alimentaire ou de boisson autre que l'eau (éventuellement à tout autre moment de la journée à 2 heures de distance de toute prise d'aliments ou de boisson, pour le risédronate). Ils doivent être avalés entiers (sans les croquer ni les laisser fondre dans la bouche), en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau du robinet ou faiblement minéralisée en calcium et magnésium (jamais avec du lait ni toute autre boisson). Les patients ne doivent pas s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise (une heure pour l'ibandronate). Le reste du traitement habituel (y compris calcium et vitamine D) doit être pris à distance des bisphosphonates.

La forme injectable de l'ibandronate (seringue préremplie 3 mg/3 ml) sera administrée sous la forme d'une injection IV directe d'une durée de 15 à 30 secondes, tous les trois mois.

Zolédronate (Aclasta®) : sera administré en perfusion intraveineuse de 15 minutes, en formulation annuelle.

Forsteo®, Preoctact® : les injections sous-cutanées (dans la cuisse ou l'abdomen) sont effectuées par les patientes après éducation à la technique d'auto-injection. Une nouvelle aiguille doit être utilisée à chaque injection et jetée après chaque utilisation (les aiguilles ne sont pas fournies avec le stylo injecteur).

à une immobilisation prolongée. Les conséquences sont souvent dramatiques pour la personne âgée, puisque surviennent une appréhension à l'origine d'une limitation des déplacements et des activités, un accroissement de la dépendance, voire un véritable syndrome dépressif.

Le pharmacien limitera leur survenue en :

• délivrant des conseils pour prévenir les chutes :

- **adapter la tenue vestimentaire** : conseiller le port de chaussures maintenant le pied et pourvues de semelles antidérapantes, proscrire les vêtements amples ou trop longs,
- **aménager l'habitat** : améliorer l'éclairage, installer des rampes dans les sanitaires et un revêtement de sol antidérapant dans les zones glissantes (salle de bain...), éviter les tapis, limiter les obstacles (fils électriques...),

– **pratiquer une activité physique régulière** : marche, vélo d'appartement...,

– avoir recours à la **kinésithérapie** pour améliorer équilibre, souplesse et force musculaire ;

• détectant à l'officine certains facteurs de risque de chute :

- prise de médicaments altérant la vigilance (notamment antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques) ou imposant des levers nocturnes (conseiller la prise des diurétiques le matin),
- non-respect des prescriptions médicamenteuses (conseiller de recourir à un semainier) et d'éventuelles interactions médicamenteuses,
- certains troubles sensoriels, neurologiques ou tensionnels (problèmes visuels, auditifs, détérioration intellectuelle, vertiges) : orienter vers une consultation médicale spécialisée.

POUR EN SAVOIR PLUS

International Osteoporosis Foundation (IOF)

73, cours Albert-Thomas
69003 Lyon

Tél. : 04 72 91 41 77 – Fax : 04 72 36 90 52

<http://www.iofbonehealth.org>

Haute Autorité de santé

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf

Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO)

Centre d'Évaluation des Maladies Osseuses
Hôpital Cochin

27, rue du Faubourg-Saint-Jacques – 75014 Paris

<http://www.grio.org/index.php>

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

<http://agmed.sante.gouv.fr/>

MISE A JOUR - février 2011

BISPHOSPHONATES

■ Risédrionate : **nouveau dosage**

Un nouveau dosage à 75 mg de risédronate est commercialisé en France depuis le 1^{er} septembre 2008, disponible sous forme de comprimés pelliculés. Actonel 75 mg® est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures, à raison d'un comprimé à 75 mg deux jours consécutifs par mois (les mêmes jours chaque mois).

■ Acide zolédronique : **extension d'indication et de remboursement**

L'acide zolédronique (Aclasta®) est désormais remboursé dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures.

En outre, il est également indiqué et remboursé dans le traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures ainsi que dans le traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures.

ASSOCIATIONS BISPHOSPHONATES-VITAMINE D3

■ Alendronate + vitamine D3 : **nouveau dosage**

Un nouveau dosage de l'association fixe alendronate-colécalciférol contenant une dose plus élevée en vitamine D3 est désormais disponible en France. Il comporte 70 mg d'alendronate et 140 µg (soit 5600 UI) de colécalciférol. Fosavance 70 mg/5600 UI® et Adroavance 70 mg/5600 UI® sont indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. La posologie recommandée est d'un comprimé 70 mg/5600 UI une fois par semaine.

■ Risédrionate + calcium + vitamine D3 : **nouvelle spécialité**

Actonelcombi®, spécialité commercialisée depuis janvier 2008, réunit au sein d'un même conditionnement des comprimés pelliculés contenant 35 mg de risédronate et des sachets de granulés effervescents contenant 1000 mg de calcium et 880 UI de colécalciférol. Il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il s'administre de façon séquentielle sur une semaine : un comprimé de risédronate le premier jour, suivi d'un sachet de calcium/colécalciférol les six jours suivants.

TERIPARATIDE : **extension d'indication et de remboursement**

Le tériparatide (Forsteo®) est désormais indiqué dans le traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures ainsi que dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fractures recevant une corticothérapie au long cours par voie générale. Il est remboursé uniquement chez les patients présentant au moins deux fractures vertébrales, et pour une durée de traitement limitée à 18 mois.

Par ailleurs, la durée totale maximale de traitement est désormais de 24 mois.

PREOTACT® est toujours **indisponible en France**.

Indications des antiostéoporotiques

	Ostéoporose post-ménopausique		Traitement de l'ostéoporose masculine	Ostéoporose cortisonique	
	Traitement	Prévention		Traitement	Prévention
Alendronate	X		X <i>(dosage à 10 mg)</i>		
Etidronate	X				X
Ibandronate	X				
Risédrone	X	X <i>(dosage à 5 mg)</i>	X <i>(dosage à 35 mg)</i>		X <i>(dosage à 5 mg)</i>
Acide zolédronique	X		X	X	
Raloxifène	X	X			
Tériparatide	X		X	X	
Ranélate de strontium	X				

Source : Vidal 2011

Principaux médicaments antiostéoporotiques

DCI	Spécialités/présentations	Posologie usuelle	A retenir
BISPHOSPHONATES			
Alendronate	FOSAMAX Cp 10 mg FOSAMAX Cp 70 mg (et génériques)	1 cp/jour. 1 cp/semaine.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prise le matin à jeun, au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner et l'absorption de tout autre médicament. ➤ Cp à avaler entier (sans le croquer ni le sucer) avec un grand verre d'eau faiblement minéralisée. ➤ Ne pas s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise.
Alendronate + colécalciférol	ADROVANCE Cp 70 mg/2800 UI et Cp 70 mg/5600 UI FOSAVANCE Cp 70 mg/2800 UI et Cp 70 mg/5600 UI	1 cp/semaine.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ne pas s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise.
Etidronate	DIDRONEL Cp 400 mg (et génériques)	1 cp/jour pendant 14 jours, suivi d'un apport de calcium ± vitamine D pendant les 2 mois et demi suivants.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prise au moins 2 heures avant ou après un repas. ➤ Cp à avaler entier (sans le croquer ni le sucer) avec un grand verre d'eau ou de jus de fruit.
Ibandronate	BONVIVA Cp 150 mg BONVIVA Sol inj 3 mg/3 ml (seringue préremplie)	1 cp/mois. 1 inj IV de 3 mg tous les 3 mois.	<p><i>Forme orale :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Prise le matin à jeun, 1 heure avant le petit-déjeuner et l'absorption de tout autre médicament. ➤ Cp à avaler entier (sans le croquer ni le sucer) avec un grand verre d'eau faiblement minéralisée. ➤ Ne pas s'allonger dans l'heure qui suit la prise.
Risédronate	ACTONEL Cp 5 mg ACTONEL Cp 35 mg ACTONEL Cp 75 mg (et génériques)	1 cp/jour. 1 cp/semaine. 1 cp 2 jours consécutifs /mois.	<p>Mêmes précautions que pour l'alendronate.</p> <p><i>Cp à 5 mg :</i> prise également possible à un autre moment de la journée, à au moins 2 heures de distance de toute prise alimentaire.</p>
Risédronate + calcium + colécalciférol	ACTONELCOMBI Cp à 35 mg de risédronate + sachet de calcium /colécalciférol à 1000 mg/880 UI	1 cp/semaine + 1 sachet tous les jours (sauf le jour de prise du comprimé).	
Acide zolédronique	ACLASTA Sol p perf 5 mg/100 ml	1 perf IV de 5 mg /an.	Perf IV lente (≥ 15 minutes).
MODULATEUR SELECTIF DE L'ACTIVATION DES RECEPTEURS AUX ESTROGENES (SERM)			
Raloxifène	EVISTA Cp 60 mg OPTRUMA Cp 60 mg	1 cp/jour.	Prise à tout moment de la journée, avant, pendant ou après les repas.
PARATHORMONE			
Tériparatide	FORSTEO Sol inj 20 µg/dose (stylo auto-injecteur prérempli)	1 inj SC de 20 µg /jour (cuisse ou abdomen). Durée maximale de traitement : 24 mois.	Conservation entre 2°C et 8°C. Après la 1 ^{re} utilisation : conservation pendant 28 jours max entre 2°C et 8°C.
STRONTIUM			
Ranélate de strontium	PROTELOS sachet 2 g	1 sachet/jour.	Prise au coucher, au moins 2 heures après le dîner.