

Ostéoporose : le choix des traitements en 2021

Michel Laroche

Les fractures ostéoporotiques concernent 40 % des femmes ménopausées, 10 % des hommes. Seuls 15 % des malades ostéoporotiques, en France, sont actuellement traités.

Les Traitements actuels diminuent de 70 % le risque de fracture vertébrale, de 40 % le risque de fracture du col du fémur. Leurs effets secondaires graves (Ostéonécrose de la mâchoire, fractures par os « gelé ») ne concernent qu'un malade sur 10.000.

Qui traiter ?

Retenons les recommandations du GRIO : doivent être traités tous les malades ayant eu une fracture majeure (vertèbres, fémur, humérus, bassin) , hors traumatisme, et ceux , non fracturés, dont le T-score est inférieur à moins -3 sur un des 3 sites mesurés.

Le choix de la première ligne de traitement

Les seules études comparatives dont nous disposons actuellement concernent le Téréparatide qui est supérieur au Risédronate en terme de réduction du risque fracturaire et le Romosumab (non commercialisé en France pour l'heure) qui est supérieur à l'Alendronate.

Le traitement peut être choisi en fonction du type d'ostéoporose, de l'âge des malades, des co morbidités.

Chez une femme de moins de 65 ans, non fracturée, le Raloxifène permet de stopper la perte osseuse, il réduit de 30 % le risque de fracture vertébrale et diminue de moitié le risque de cancer du sein récepteurs hormonaux positifs (risque concernant une femme sur 10 en France). Il n'a pas d'action sur le risque de fracture non vertébrale. Il aggrave les bouffées de chaleur pré existantes et est contre indiqué en cas d'antécédents thrombo-emboliques.

Chez une femme ou un homme de plus de 75 ans, ayant eu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FEF), le Zolédronate est à privilégier car il a fait l'objet d'une étude positive dans cette population, dont il diminue, de plus, le risque de mortalité de 30 % ().

Lorsqu'il existe deux fractures vertébrales, le Tériparatide peut être prescrit. Il est plus efficace sur le plan densitométrique lorsqu'il est administré en première intention que lorsqu'il est donné après bisphosphonates, mais rien ne prouve qu'une injection sous cutanée par jour pendant 18 mois, de ce produit soit plus efficace qu'une perfusion annuelle de Zolédronate, plus simple d'administration, notamment dans la prévention des fractures de l'ESF, fractures les plus graves.

Quel Bisphosphonate (Bp) utiliser, lorsque c'est la classe thérapeutique qu'on a choisie : Les Bisphosphonates ont un effet rémanent et sont très mal absorbés sur le plan digestif : sur le plan pharmacologique, ces notions devraient permettre de privilégier la voie injectable qui permet de pallier la mauvaise observance des comprimés hebdomadaires, mais aucune étude comparative en terme de prévention des fractures ne permet de valider cette attitude.

Quand privilégier le Dénosumab (Dmab) ? Théoriquement, il doit être administré en seconde ligne, après bisphosphonates, mais rien n'empêche de prescrire une boîte de Risédronate ou d'Alendronate, d'expliquer qu'il y a eu intolérance digestive, et de switcher pour le Denosumab. Les performances anti-fracturaire de ce produit, sur des cohortes différentes, sont identiques à celle du Zolédronate, mais les gains densitométriques sont plus conséquents et plus prolongés. Chez des malades dont la DMO de départ est très basse, est-ce un argument de choix ? Le problème majeur du Dénosumab est, pour l'instant, la perte osseuse importante, dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement, avec risque de cascades fracturaires vertébrales ; perte osseuse que l'on ne sait qu'imparfaitement combattre par un relais par Bp (). Ceci n'est pas un problème pour les femmes âgées où le Dénosumab pourra être poursuivi à vie sans risque d'effets secondaires. Cette perte osseuse est moindre chez les malades antérieurement traitées de façon prolongée par un Bp.

L'ostéonécrose de la mâchoire

Le risque est anecdotique, de l'ordre de 1 cas pour 20.000, sensiblement identique avec les BP ou le Dmab. Personnellement je n'envoie pas les malades chez le dentiste avant de débiter un traitement, sauf s'ils n'en n'ont pas consulté depuis plusieurs années, s'ils ont des gingivorragies ou des sensations de mobilité dentaire et j'explique, par courrier, à celui-ci, que tous les soins dentaires peuvent être effectués avec certaines précautions. Lorsque l'état dentaire est préoccupant, plusieurs extractions étant nécessaires, en cas d'ostéoporose fracturaire et donc de risque de refracture majeur, il m'est arrivé de prescrire du Tériparatide, même en l'absence des 2 fractures vertébrales en attendant que les soins dentaires soient terminés.

En cas **d'Insuffisance rénale sévère** (DFG < 20 mg/mn), l'ostéoporose est de mécanisme complexe, le plus souvent associée à une hyperparathyroïdie secondaire ou tertiaire, parfois à une ostéopathie adynamique chez le dialysé et une confrontation rhumatologue-néphrologue est indispensable. Lorsque le DFG est supérieur 30 ml/mn, les Bisphosphonates per os peuvent être prescrits ainsi que le Dmab, mais, dans ce cas, il faut veiller à ce que les taux de calcium et de vitamine D voire de Calcitriol soient rigoureusement normaux après supplémentation.

Durée du traitement.

Les recommandations suggèrent de refaire une densitométrie et une VFA après 3 ans de Zolédronate ou 5 ans de Bp per os (). Le traitement est poursuivi si le T-score reste < à -2.5 ou si d'autres facteurs de risque de fracture sont apparus. Le CTX peut être utilisé : en cas de traitement par Zolédronate, s'il est inférieur à 100pg/ml, on peut espacer les perfusions tous les 2 ans.

Séquences thérapeutiques :

Les traitements par Teriparatide et Romosozumab, non rémanents, doivent être systématiquement relayés par un anti resorptif, sinon leur effet densitométrique et anti fracturaire s'estompe en quelques mois.

La séquence Romosozumab-Dénosumab est particulièrement performante sur le plan densitométrique, permettant des gains rachidiens de près de 20 % en 24 mois, et envisageant d'atteindre la cible d'un T-score > -2.5 chez de nombreux patients avec arrêt du traitement mais cette éventualité est difficile à envisager tant que l'on ne connaît pas la « tactique » pour stopper le Dmab sans perte osseuse. Pour l'heure, mieux vaut relayer ces ostéoformateurs par un Bp.

A quels malades prescrire de façon associée du calcium et de la vitamine D ?

- **Calcium** : Depuis les travaux de Bolland () qui ont montré que la supplémentation par 1g de calcium à des sujets dont les apports alimentaires étaient de l'ordre de 800 mg/jour multipliait par 2 le risque d'infarctus du myocarde, la tendance est à la baisse : Des apports de 800 mg/jour semblent suffisants en privilégiant les apports alimentaires : 2 à 3 laitages par jour pour faire simple.
- **Vitamine D** : Nous avons montré, chez des sujets de 60 ans, que le manque de vitamine D n'entraînait qu'exceptionnellement une hyperparathyroïdie biologique avec augmentation des CTX (13 malades sur plus de 500 alors que 75 de ces sujets avaient des taux de 25OH < 10 ng/ml) (). Notre étude montrait de plus que le taux de vitamine D était aisément prédit par l'interrogatoire. Le dosage de la vitamine D, chez des malades dont l'exposition solaire est correcte, dont la calcémie et la calciurie sont normale, non insuffisants rénaux, est inutile. Certaines études montrent, en outre, que la supplémentation en vitamine D n'améliore pas l'effet densitométrique du Zolédronate ou du Tériparatide, quand le taux initial est supérieur à 15 ng/ml (,). Je supplémente, sans dosage, mes malades par 100.000 Ui de D3 tous les 2 mois les 6 mois d'hiver, toute l'année après dose de charge, les malades de plus de 75 ans, surtout s'ils vivent en EHPAD et ceux pour lesquels l'exposition solaire est contre indiquée par des raisons médicales ou religieuses. Je ne dose la vitamine D qu'en cas d'anomalie du bilan phospho-calcique, d'insuffisance rénale ou de défaut d'ensoleillement flagrant et prolongé.

Le traitement de l'ostéoporose n'est évidemment pas uniquement médicamenteux : maintenir une activité physique adaptée, ne pas solliciter un rachis déjà fracturé (apprentissage des efforts de soulèvement), éviter les chutes (ergothérapie, travail de l'équilibre, contrôle de la vue, arrêt des hypnotiques) doivent être absolument associés au traitement médicamenteux.

Conclusion :

Nous disposons actuellement d'un arsenal thérapeutique parfaitement efficace, aisé d'administration pour la plupart des produits, dénué d'effets secondaires, mais seulement 15 % des ostéoporotiques en France sont traités. Le Rhumatologue doit, certes, choisir le traitement le plus adapté pour son malade mais, surtout, convaincre ses correspondants généralistes ou gériatres de traiter leurs malades, ses correspondants orthopédistes de lui adresser leurs fracturés.

Bibliographie

1. Briot K, Roux C, Thomas T et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2018 ; 85 : 519-30.
2. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008 ; 336 : 262-6.
3. Laroche M, Nigon D, Gennero I et al. Le déficit en vitamine D, très fréquent, n'en- traîne qu'exceptionnellement une hyperparathyroïdie secondaire chez des sujets sains de la cinquantaine: cohorte de 526 sujets. *La Presse Médicale* 2015 ; 44 : e283- e90.