

# Traitement de l'ostéoporose postménopausique : comment utiliser les nouvelles recommandations françaises ?

*Treatment of postmenopausal osteoporosis: how to use the new French guidelines?*

K. Briot\*

L'actualisation des recommandations françaises du **traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique** réalisée sous l'égide de la section Os de la Société française de rhumatologie (SFR) et du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO), en collaboration avec des sociétés savantes (Collège national des gynécologues et obstétriciens français [CNGOF], Groupe d'étude de la ménopause et du vieillissement hormonal [GEMVI], Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique [Sofcot], Société française d'endocrinologie [SFE], Société française de gériatrie et de gérontologie [SFGG]), a été publiée en 2012 (1). Ces recommandations ont été rédigées selon la méthode utilisée par la Haute Autorité de santé (HAS) et ont été discutées et relues par plusieurs sociétés savantes. Leur actualisation était justifiée par de nouvelles données épidémiologiques, la mise à disposition d'outils de prédiction du risque de fracture tel que le score FRAX®, et l'arrivée de nouveaux traitements antiostéoporotiques.

## Des recommandations fondées sur le concept de fractures sévères

Certaines fractures dites sévères sont associées de manière constante, dans les études prospectives, à une augmentation significative de la mortalité, même chez les sujets les plus jeunes : extrémité supérieure du

fémur, vertèbres, extrémité supérieure de l'humérus, bassin, etc. (2-4). Les recommandations mettent en avant ces fractures, car elles justifient un traitement compte tenu de leurs conséquences graves. Seules les fractures survenant à cause de traumatismes minimes ou sans traumatisme sont prises en compte. L'ostéodensitométrie n'est pas indispensable avant de commencer un traitement, sauf s'il existe un doute concernant la fragilité osseuse sous-jacente (patient obèse, doute sur le traumatisme, etc.).

Parmi les fractures sévères, la fracture vertébrale ostéoporotique est primordiale. Les nouvelles recommandations insistent sur la recherche de ces fractures par des radiographies du rachis ou par une technique appelée VFA (*Vertebral Fracture Assessment*). Cette recherche est particulièrement importante chez les patientes souffrant de douleurs rachidiennes localisées à la partie dorsale du rachis, âgées de plus de 70 ans, ayant un antécédent de fracture vertébrale, une maladie chronique qui prédispose au risque de fractures vertébrales ou une perte de taille significative. Les recommandations mettent donc l'accent sur une technique d'imagerie peu irradiante, la VFA, qui permet, lors d'un examen d'ostéodensitométrie, de visualiser de face et de profil le rachis dorsal et lombaire, et donc de dépister des fractures vertébrales méconnues (1, 5).

Par opposition aux fractures sévères, la fracture de l'extrémité inférieure du radius, souvent révélatrice d'ostéoporose, n'a pas d'impact sur la mortalité, alors qu'elle a des conséquences sur la morbidité, et n'est pas considérée comme une fracture sévère.

\* Service de rhumatologie, hôpital Cochin, Paris ; université Paris-Descartes.

## Points forts<sup>+</sup>

- » Ces recommandations insistent sur la prise en charge des femmes présentant une fracture sévère chez lesquelles un traitement antiostéoporotique est recommandé quelle que soit la valeur de la densité osseuse.
- » En cas de fracture sévère, tous les traitements peuvent être prescrits ; l'acide zolédronique est à privilégier en première intention après une fracture de l'extrémité supérieure du fémur.
- » Dans les autres cas (avec ou sans fracture non sévère), l'indication thérapeutique dépend des valeurs de la densité minérale osseuse et du *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX<sup>®</sup>).
- » Le traitement sera prescrit pour une durée de 3 à 5 ans ; sa poursuite ou son interruption dépendra des résultats de la réévaluation.

Elle ne nécessite pas la mise en route systématique d'un traitement mais la réalisation d'une mesure de la densité minérale osseuse (DMO) et un traitement en fonction des résultats.

## Une décision thérapeutique clarifiée

### Le positionnement de la densitométrie

L'ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) reste la technique de référence pour le diagnostic d'ostéoporose. Le seuil diagnostique de l'ostéoporose proposé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [T-score  $\leq -2,5$ ] n'est pas un seuil de décision thérapeutique. Les recommandations françaises de 2012 ont clarifié sa position :

- le terme d'"ostéopénie" a disparu des recommandations. Le seuil d'ostéopénie ne correspond pas à une fragilité osseuse. L'ostéopénie avait été définie pour la réalisation d'études cliniques afin d'homogénéiser la présentation des résultats ;
- le seuil thérapeutique de  $-3$  au rachis ou au fémur a été proposé pour commencer un traitement chez les patientes ayant un antécédent de fracture non sévère, des facteurs de risque d'ostéoporose ou un risque élevé de chute.

### Une place accordée au risque de chute

Le risque de chute a été introduit dans ces recommandations en raison du rôle majeur de la chute dans le risque de fracture. Plus de 80 % des fractures non vertébrales sont la conséquence d'une chute. Des recommandations sur les modalités de dépistage des sujets à risque de chute ont été élaborées par l'HAS en 2005 (6) et proposent la démarche suivante pour identifier ces sujets :

- la recherche d'un antécédent de chute au cours de l'année précédente ;
- en l'absence de chute, la recherche des facteurs de risque de chute et/ou la réalisation de quelques tests simples lors de la consultation parmi la liste suivante : test "Get up and go", test de l'appui monopodal, se relever d'une chaise sans l'aide des bras.

### La place du FRAX<sup>®</sup>

L'outil FRAX<sup>®</sup> a été proposé par l'OMS pour la quantification du risque individuel de fracture (7). Le résultat est une probabilité à 10 ans de fractures majeures (extrémité supérieure du fémur, de l'humérus, du poignet ; fractures vertébrales cliniques). Cet outil a été largement critiqué en raison des limites suivantes :

- il ne quantifie pas la dose ni la durée de la corticothérapie ;
- il ne prend en compte que la densité osseuse fémorale, et pas la mesure au rachis lombaire ;
- l'antécédent de fracture est une variable binaire et ne distingue donc pas les fractures de la cheville, des vertèbres et de l'extrémité supérieure du fémur. Compte tenu de ces limites, le FRAX<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé dans toutes les situations. Le calcul du FRAX<sup>®</sup> n'est pas utile chez les sujets pour lesquels l'indication de traiter est évidente : antécédent de fracture ostéoporotique sévère ou T-score  $\leq -3$ . En revanche, le FRAX<sup>®</sup> est utile dans les autres situations (antécédent de fracture non sévère, T-score  $> -3$ ).

Il n'existe pas de seuil d'intervention validé en France. Certains pays ont un seuil fixe, dont la valeur repose sur des données économiques. Le seuil d'intervention proposé par les recommandations est la valeur du FRAX<sup>®</sup> qui correspond au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture (*figure 1, p. 20*) [7]. La valeur du seuil de décision, qui augmente avec l'âge, illustre bien l'évolution spontanée du risque de nouvelle fracture liée à la présence de la fracture et à l'âge.

## Les moyens thérapeutiques

### Les prérequis

Les recommandations insistent sur l'importance de la prévention du risque de chute, les apports calciques – en privilégiant les apports alimentaires – et la correction d'une insuffisance en vitamine D. Les apports quotidiens optimaux sont de 1200 mg chez les femmes ménopausées âgées de plus de 50 ans, et les apports alimentaires doivent être privilé-

## Mots-clés

Ostéoporose  
Ménopause  
Fracture  
FRAX<sup>®</sup>  
Densitométrie osseuse

### Highlights

» *The updated recommendations target women with low trauma fracture defined as severe who require an antio-osteoporotic.*

» *In these cases, all the treatments could be considered; zoledronic acid should be used as a first-line therapy after hip fracture.*

» *In the other situations (absence of fracture and non-severe fracture), the indication of a treatment depends on the Bone Mineral Density and the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX<sup>®</sup>) value.*

» *The treatment will be prescribed for a first sequence of 3 to 5 years; its continuation depends on the 5-year evaluation results.*

### Keywords

Osteoporosis  
Menopause  
Fracture  
FRAX<sup>®</sup>  
Bone densitometry

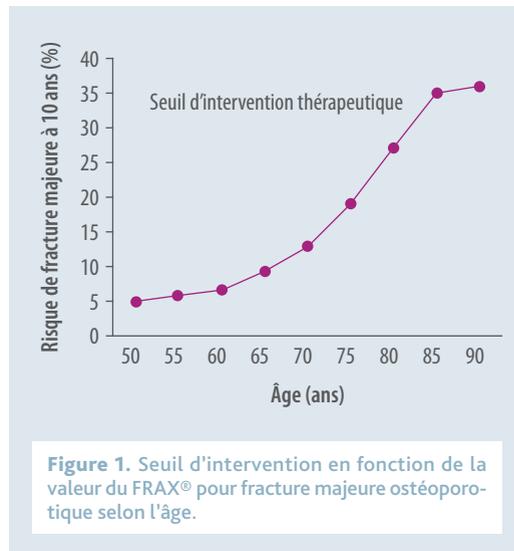


Figure 1. Seuil d'intervention en fonction de la valeur du FRAX® pour fracture majeure ostéoporotique selon l'âge.

giés. Le taux recommandé actuellement de 25-OH vitamine D est d'au moins 30 ng/ml (75 nmol/l). Le dosage est préconisé dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25-OH vitamine D pour une prise en charge adaptée (8).

### Le choix des traitements

Il n'y a pas de données permettant de comparer directement l'efficacité antifracturaire des traitements, et les données densitométriques et biochimiques ne doivent pas être utilisées pour cette comparaison. Le choix du traitement doit tenir compte des effets extraosseux bénéfiques et des effets indésirables, des contre-indications spécifiques des médicaments, des contraintes des traitements. Dans la pratique, les conditions de remboursement sont essentielles, faisant de certains traitements des traitements de deuxième intention.

Les recommandations rappellent les effets indésirables des traitements. La prise de bisphosphonates est l'un des facteurs de risque de fracture atypique fémorale, mais la relation entre cette prise sur une durée prolongée et le risque de fracture atypique n'est pas clairement établie (9, 10). Le risque d'ostéonécrose mandibulaire rapporté avec les bisphosphonates oblige à une bonne hygiène buccodentaire. Ces effets indésirables rendent indispensable l'évaluation du rapport bénéfice/risque favorable des traitements. En situation de haut risque fracturaire, celle-ci reste très favorable.

#### ◆ En cas de fracture sévère (hors fracture vertébrale)

Les possibilités thérapeutiques sont les suivantes (par ordre alphabétique) [figure 2] :

- acide zolédronique 5 mg, 1 perfusion 1 fois par an ;
- alendronate 70 mg/sem. ou 10 mg/j ;
- dénosumab 60 mg, 1 injection s.c. tous les 6 mois ;
- ranélate de strontium 2 g/j ;
- risédronate 35 mg/sem. ou 75 mg 1 comprimé 2 jours de suite 1 fois par mois ou 5 mg/j ;
- tériparatide 20 µg/j.

Le seul traitement étudié chez les patients ayant souffert d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur est l'acide zolédronique, à considérer en première intention dans ce cas (11). Le tériparatide peut être prescrit en première intention s'il y a au moins 2 fractures vertébrales au moment du diagnostic : il est remboursé dans cette indication.

#### ◆ En cas de fracture vertébrale

Les possibilités thérapeutiques sont les suivantes (par ordre alphabétique) [figure 2] :

- acide zolédronique 5 mg, 1 perfusion 1 fois par an ;
- alendronate 70 mg/sem. ou 10 mg/j ;
- dénosumab 60 mg, 1 injection s.c. tous les 6 mois ;
- ibandronate 150 mg/mois ;
- raloxifène 60 mg/j ;
- ranélate de strontium 2 g/j ;
- risédronate 35 mg/sem. ou 75 mg 1 comprimé 2 jours de suite 1 fois par mois ou 5 mg/j ;
- tériparatide 20 µg/j.

Le tériparatide peut être prescrit en première intention s'il y a au moins 2 fractures vertébrales : il est remboursé dans cette indication.

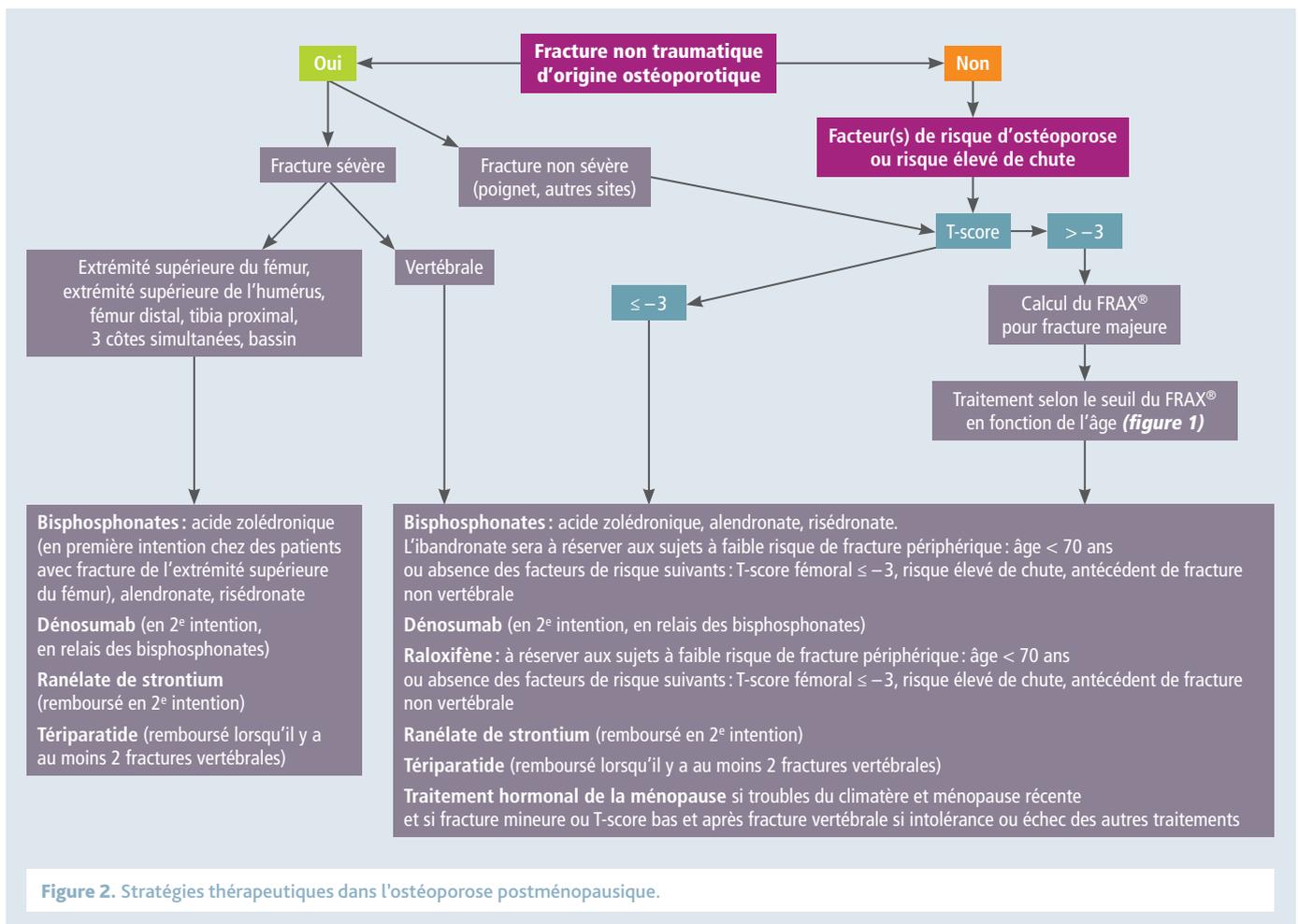
#### ◆ En cas de fracture non sévère et en l'absence de fracture

La décision est fondée sur le résultat de l'ostéodensitométrie :

- si T-score ≤ -3 : un traitement est recommandé ;
- si T-score > -3 : l'indication d'un traitement est basée sur le calcul du FRAX®, et le seuil d'intervention dépend de l'âge (figure 1).

Lorsqu'un traitement est indiqué, les possibilités thérapeutiques sont les suivantes (par ordre alphabétique) [figure 2] :

- acide zolédronique 5 mg 1 perfusion 1 fois par an ;
- alendronate 70 mg/sem. ou 10 mg/j ;
- dénosumab 60 mg, 1 injection s.c. tous les 6 mois ;
- ibandronate (150 mg/mois) ;



- raloxifène (60 mg/j) ;
- ranélate de strontium (2 g/j) ;
- risédronate 35 mg/sem. ou 75 mg 1 comprimé 2 jours de suite 1 fois par mois ou 5 mg/j ;
- tériparatide 20 µg/j ;
- traitement hormonal de la ménopause entre 50 et 60 ans en cas de troubles du climatère.

## La durée du traitement et le suivi

### Le principe de la séquence thérapeutique

Les recommandations insistent sur le fait que les traitements ont fait la preuve de leur efficacité anti-fracturaire dans des études contrôlées de 3 à 5 ans – sauf pour le tériparatide (18 mois). Mais le risque de fracture peut persister au-delà de 5 ans, et il est donc proposé de réévaluer les patients après 3 à

5 ans. Cette réévaluation ne signifie pas obligatoirement l'interruption du traitement.

Selon les recommandations, un traitement peut être interrompu si les critères suivants sont réunis : pas de fracture sous traitement, pas de nouveaux facteurs de risque (corticothérapie...), pas de diminution significative de la densité osseuse, et, en cas de fracture ostéoporotique sévère, un T-score fémoral de fin de traitement supérieur à  $-2,5$  (12).

Ainsi, un traitement antiostéoporotique peut être arrêté après une première séquence ; la patiente est ensuite réévaluée après 1 à 2 ans.

Dans les autres cas, il est utile de poursuivre la prescription d'un traitement antiostéoporotique – qui ne sera pas forcément le même. Il n'existe pas d'élément scientifique permettant de recommander une stratégie de rotation de traitements antiostéoporotiques, en dehors de la séquence de 18 mois de tériparatide suivi par un traitement inhibant la résorption osseuse (13, 14).

### Les modalités de suivi

La place de la densitométrie et des marqueurs biologiques du remodelage osseux dans le suivi des traitements a été précisée. La mesure de la DMO peut être utile (mais non systématique) pour la prescription, mais la répétition systématique de cette mesure n'est pas recommandée dans le suivi des traitements. En revanche, une mesure peut être proposée dans les 2 à 3 ans après le début du traitement et en fin de séquence thérapeutique pour vérifier l'absence de perte osseuse (c'est-à-dire une diminution de plus de 0,03 g/cm<sup>2</sup> de la densité osseuse) [15]. Au cours des traitements inhibant la résorption osseuse par voie orale (raloxifène, bisphosphonates, traitement hormonal de la ménopause), on peut doser un marqueur de résorption (CTX sériques) au sixième mois de traitement ; il doit

être dans les normes de la femme non ménopausée, signifiant l'effet pharmacologique du traitement. Dans le cas contraire, il est nécessaire de revoir avec la patiente les conditions de prise du traitement.

### Conclusion

Les nouvelles recommandations concernant l'ostéoporose postménopausique publiées en 2012, réalisées sous l'égide de la section Os de la SFR et du GRIO, avec la collaboration d'autres sociétés savantes, sont basées sur la sévérité de la maladie et non plus sur l'âge. Elles cherchent à clarifier la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique pour que les femmes à risque, en particulier celles ayant un antécédent de fracture sévère, soient traitées. ■

*L'auteur déclare avoir des liens d'intérêts avec Amgen, Lilly, MSD, Novartis et Servier (interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur ; liens indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Lilly).*

### Références bibliographiques

- Briot K, Cortet B, Thomas T et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012;79(3):304-13.
- Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301(5):513-21.
- Morin S, Lix LM, Azimae M, Metge C, Caetano P, Leslie WD. Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int* 2011;22(9):2439-48.
- LeBlanc ES, Hillier TA, Pedula KL et al. Hip fracture and increased short-term but not long-term mortality in healthy older women. *Arch Intern Med* 2011;171(20):1831-7.
- Schousboe JT, Vokes T, Broy SB et al. Vertebral fracture assessment: the 2007 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2008;11(1):92-108.
- [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention\\_des\\_chutes\\_-\\_argumentaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_des_chutes_-_argumentaire.pdf)
- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19(4):385-97.
- Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B et al. Pour le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO). La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Press Med* 2011;40(7-8):673-82.
- Shane E, Burr D, Ebeling PR et al. American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010;25(11):2267-94.
- Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364(18):1728-37.
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357(18):1799-809.
- Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010;25(5):976-82.
- Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164(18):2024-30.
- Prince R, Sipsos A, Hossain A et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005;20(9):1507-13.
- Ravaud P, Reny JL, Giraudeau B et al. Individual smallest detectable difference in bone mineral density measurements. *J Bone Miner Res* 1999;14(8):1449-56.