



Actualisation des recommandations pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite





Conflits d'intérêts

- **Interventions ponctuelles**

Honoraires en tant qu'expert ou orateur de Amgen, BMS, Chugai/Roche, Génévrier, Gibaud, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Servier, UCB

- **Intérêts indirects**

Soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur de Amgen, Chugai/Roche, MSD, Novartis, Pfizer, Servier, UCB, Warner-Chilcott

Le groupe de travail

- **Karine Briot (Rhumatologue, Paris)**
Chargée de projet
- Vered Abitbol (Gastroentérologue, Paris)
- Justine Bacchetta (Néphrologue, Lyon)
- Daniel Buchon (Médecin généraliste, Limoges)
- Bernard Cortet (Rhumatologue, Lille)
- Françoise Debiais (Rhumatologue, Poitiers)
- Laurence Fardet (Médecin interniste, Paris)
- Martine Gayraud (Médecin Interniste, Paris)
- Pascal Guggenbuhl (Rhumatologue, Rennes)
- Francisca Joly (Gastroentérologue, Paris)
- Michel Laroche (Rhumatologue, Toulouse)
- Erik Legrand (Rhumatologue, Angers)
- Eric Lespessailles (Rhumatologue, Orléans)
- Christian Marcelli (Rhumatologue, Caen)
- Christian Roux (Rhumatologue, Paris)
- Thierry Thomas (Rhumatologue, Saint-Etienne)
- Georges Weryha (Endocrinologue, Nancy)

Le contexte

2003



Recommandations AFSSAPS

Le FRAX®

De nouveaux traitements

Des nouvelles recommandations

Internationales (ACR, IOF/ECTS)

2013

Actualisation des recommandations à l'initiative du GRIO et de la Société Française de Rhumatologie

AFSSAPS 2003

Grossman JM, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010

Lekamwasam S, et al. Osteoporos Int. 2012

La méthode

- Méthode HAS
 - Chargé de projet
 - Comité scientifique
 - Groupe de lecture multidisciplinaire
- Accord professionnel si données de la littérature insuffisantes
- Rédaction du texte des recommandations et d'un argumentaire
- Relecture selon la grille AGREE (*AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: The AGREE project. Qual Saf Health Care. 2003;12 :18 -23)*)

Le groupe de lecture

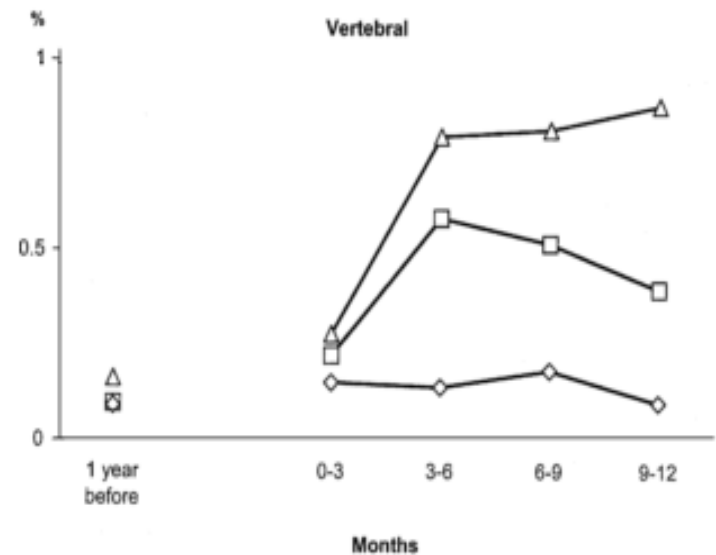
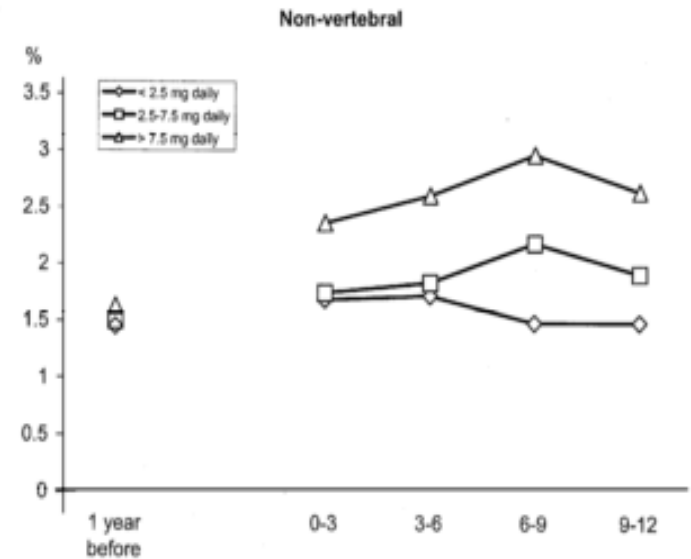
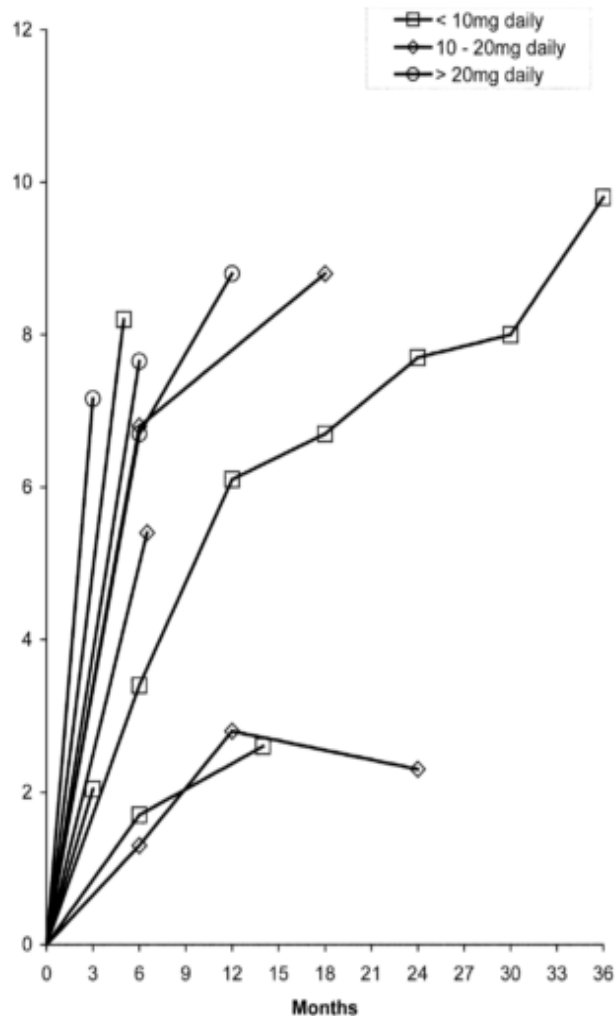
- Collège National des Enseignants Généralistes
- Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
- Société Française de Gastroentérologie
- Société Nationale Française de Médecine Interne
- Société de Néphrologie
- Société Française de Pneumologie
- Société Française de Rhumatologie

Utilisation de la corticothérapie

- De **0,5 à 4,5 %** (chez les femmes après la ménopause)
- **Nombreuses domaines pathologiques**
 - Affections rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde, pseudopolyarthrite rhizomélique, connectivites)
 - Affections pneumologiques (asthme et broncho-pneumopathies obstructives)
 - Maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (MICI)
 - Affections dermatologiques

Risque osseux liée à la corticothérapie

Méta-analyse de 66 études avant 2002...



Limites des études

- **Peu de données récentes** en dehors de la PR sur le risque de perte osseuse et de fracture chez les sujets recevant **traitements biologiques et corticothérapie**
- Analyse de patients avec **rhumatismes inflammatoires** et **maladies respiratoires**
- Pas de dissociation du rôle propre de l'**inflammation** et des **glucocorticoïdes** sur l'os dans les études

Défaut de prise en charge

- **Très peu de données françaises**
- **Chez les patients atteints de PR traités par corticothérapie prolongée :**
 - **30%** sous bisphosphonates en **2007**
 - Taux stable entre **2007** et **2010**
- **Autres maladies inflammatoires :**
Pas de données



- **Evaluation
du risque de fracture**

Les sujets concernés

- **Tous les patients débutant** une corticothérapie par **voie orale** pour une durée de plus de **3 mois** ou **recevant** déjà une corticothérapie par voie orale (**Grade A**)
- Evaluation recommandée **quelle que soit la dose** de glucocorticoïdes (**Grade A**)

Facteurs de risque de fracture

- **Antécédent personnel de fracture**
Facteur de risque majeur de nouvelle fracture
- **Importance des fractures vertébrales**
(Prévalence **35 à 40%**)
- **Importance relative des facteurs de risque :**
 - Age **(+)**
 - Fracture prévalente **(+)**
 - Dose cumulée de GC **(-)**
 - Valeur de la DMO **(-)**

Evaluation morphologique du rachis

- **Radiographies du rachis**
 - non systématiques
 - indiquées si perte de taille ≥ 4 cm (par rapport à la taille rapportée à l'âge de 20 ans) ou ≥ 2 cm au cours du suivi, ou en cas de rachialgies
- **VFA (Vertebral Fracture Assessment)**
 - peut être réalisée chez tous les sujets (hommes et femmes) recevant une corticothérapie $\geq 7,5$ mg/j pendant plus de 3 mois

(Grade B)

Justification du seuil de 7,5 mg/j d'équivalent-prednisone

- Seuil de **7,5 mg/j** retenu comme critère pour définir une corticothérapie à dose élevée
- **Données épidémiologiques**

	$\leq 2,5\text{mg/j}$ N = 50 649		2,5 - 7,5mg/j N = 104 833		$\geq 7,5\text{mg/j}$ N = 87 949	
	N	RR	N	RR	N	RR
Périphérique	2 192	1,17(1,10-1,25)	2 486	1,36(1,28-1,43)	1 665	1,64(1,54-1,76)
Avant-bras	531	1,10(0,96-1,25)	526	1,04(0,93-1,17)	273	1,19(1,02-1,39)
Hanche	236	0,99(0,82-1,20)	494	1,77(1,55-2,02)	328	2,27(1,94-2,66)
Vertèbre	191	1,55(1,20-2,01)	440	2,59(2,16-3,10)	400	5,18(4,25-6,31)

Mesure de la DMO

- **Recommandée** chez tous les patients **débutant** ou **recevant** déjà une corticothérapie orale pour une durée supérieure à **3 mois***
(Accord professionnel)
- **Insuffisante** dans l'évaluation du risque de fracture

** Remboursée lors d'une corticothérapie systémique (de préférence au début) prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone*

Place du FRAX®

- Corticothérapie en cours ou passée et prolongée plus de 3 mois: **critère n°8 du FRAX®**
- **Limites de ce critère dans le FRAX®**
 - Pas de prise en compte de la dose, de la durée, de la période d'administration des GC
 - Pas de validation spécifique dans l'OP cortico-induite
- Possibilité d'un calcul du **FRAX® ajusté** sur la dose de corticoïdes
- **FRAX®** inclus dans les recommandations ACR/IOF/ECTS

Calcul du FRAX[®] ajusté

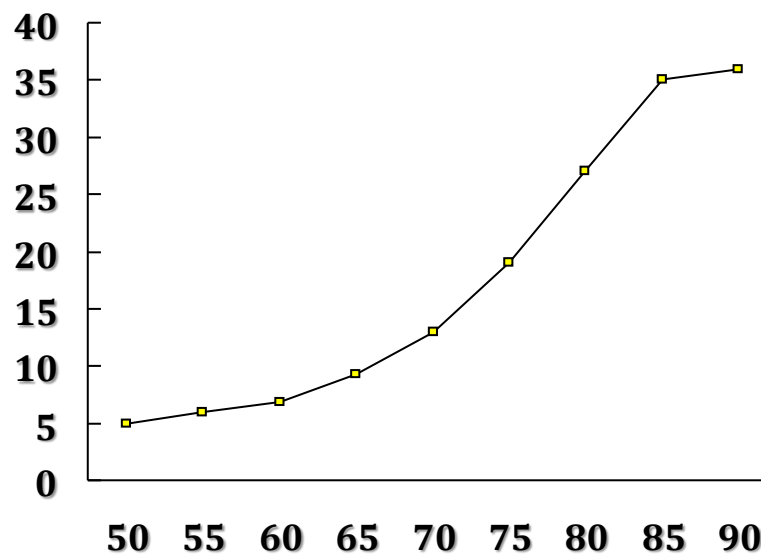
	Equivalent prednisone (mg/j)	Coefficient d'ajustement Moyen
Risque de fracture majeure ostéoporotique	< 2,5	0,8
	2,5 – 7,5	pas d'ajustement
	≥ 7,5	1,15

FRAX[®] pas utile chez les sujets pour lesquels l'indication de traiter est évidente
(Accord professionnel)

Seuil d'intervention selon FRAX®

Risque des femmes de même âge ayant fait une fracture

Risque de fracture
majeure à 10 ans (%)



Seuil d'intervention
thérapeutique

Age	50	55	60	65	70	75	80	85	90
%	5	6	6,9	9,3	13	19	27	35	36



◦ **Stratégie
thérapeutique**

Mesures générales

**Niveau
de
preuve**

Recherche de la dose de corticoïdes la plus faible

C

Privilégier les traitements d'épargne cortisonique

C

Prendre en compte les autres modes d'administration de la corticothérapie (topiques, formes inhalées)

C

Assurer des apports en calcium (alimentation) et en vitamine D suffisants

C

Activité physique régulière

C

Arrêt du tabagisme et diminution de la consommation excessive d'alcool

C

Evaluation du risque de chutes

C

Prévention des chutes chez le sujet âgé

A

**Si corticothérapie prévue pour plus de 3 mois
ou reçue depuis au moins 3 mois**

Mesures générales:

dose minimale efficace de GC, supplémentation calcique si apports calciques
insuffisants et apports de vitamine si taux bas

**Femmes ménopausées
et hommes ≥ 50 ans**

**Femmes non ménopausées
et hommes < 50 ans**

- Equivalent prednisone $\geq 7,5$ mg/j
- Ou ATCD de fracture de faible traumatisme
- Ou âge ≥ 70 ans
- Ou T score $\leq -2,5$ à un des 2 sites

- Equivalent prednisone $< 7,5$ mg/j
- Et pas d'ATCD de fracture de faible traumatisme
- Et âge < 70 ans
- Et T score $> -2,5$ aux 2 sites

Calcul du FRAX ajusté (\pm avis d'un
spécialiste en pathologie osseuse)

Au dessus du seuil
d'intervention

Sous le seuil
d'intervention

**Traitement antiostéoporotique
(Bisphosphonates ou téraparatide)**

Pas
de traitement antiostéoporotique

Réévaluation à 2 ans par DXA
puis adaptation selon l'évolution

- Traitement non systématique
- Evaluation individuelle du risque
- Traitement antiostéoporotique (bisphosphonates/téraparatide) si fracture de faible traumatisme

Choix des traitements

- Le **tériparatide** peut être prescrit en 1^{ère} intention chez des patients à haut risque de fracture. Il est remboursé s'il existe au moins 2 fractures vertébrales prévalentes au moment du diagnostic (**Grade A**)
- Dans les autres cas, les possibilités thérapeutiques sont les bisphosphonates* : **acide zolédronique, risédronate** (**Grade B**)

* *L'alendronate à la dose de l'AMM n'est pas disponible en France*

Durée des traitements

- Expérience clinique de **2 ans** pour les bisphosphonates et de **36 mois** pour le tériparatide (Remboursement 18 mois; AMM 24 mois)
- La poursuite du traitement au-delà de cette période doit être réévaluée au cas par cas
(Accord professionnel)
 - Chez les femmes ménopausées avec fracture par fragilité osseuse ou ostéoporose densitométrique:
Recommandations de prise en charge de l'OPM
 - Chez les autres patients:
Réévaluation de l'indication tous les 2 ans

Suivi

- **Clinique**

Taille, adhésion, tolérance

- **DMO**

- Mesure annuelle de l'ostéodensitométrie pendant les 2 premières années en l'absence de traitement
- Rythme à adapter à l'évolution de la DMO, à la dose de la corticothérapie et au contrôle de la maladie sous jacente

(Accord professionnel)

- **Evaluation morphologique du rachis**

- Rachialgies,
- ou perte de taille ≥ 2 cm au cours du suivi

(Accord professionnel)

Critères d'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement peut se discuter si :

(Accord professionnel)

- Pas de fracture sous traitement
- **Et** dose de prednisone $\leq 7,5$ mg/j
- **Et** pas de nouveaux facteurs de risque
- **Et** contrôle optimal de l'activité de la maladie
- **Et** DMO stable
(pas de baisse de DMO $\geq 0,03\text{g/cm}^2$ sur au moins un site)

Tolérance des traitements

- Essais cliniques conduits sur des **effectifs plus faibles** et sur des **durées plus courtes** que ceux de l'ostéoporose post-ménopausique
- **Tolérance** habituelle des traitements **comparable** à celle de l'ostéoporose post-ménopausique
- **Patients à informer** du risque très faible d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture atypique fémorale :
 - Observations très rares
 - **Corticothérapie, facteur de risque surajouté**
- **Balance bénéfice-risque favorable** des traitements chez les sujets à risque de fracture
(Accord professionnel)

Conclusion

- **4 situations à haut risque** bien identifiées chez la femme après la ménopause et l'homme ≥ 50 ans:
 - **Equivalent-prednisone $\geq 7,5$ mg/j**
 - **Fracture de faible traumatisme**
 - **Age ≥ 70 ans**
 - **T score $\leq -2,5$ à un des 2 sites**
- **Evaluation individuelle du risque** chez la femme avant la ménopause et l'homme < 50 ans
- **Balance bénéfice-risque favorable** des traitements chez les sujets à risque de fracture



Back up

SPECIALITES	INDICATIONS AMM	INDICATIONS REMBOURSABLES
ACTONEL® 5mg, comprimé (risédronate)	Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie (supérieure à 3 mois), par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.	Idem AMM
DIDRONEL® 400mg, comprimé (étidronate)	Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.	Non remboursable
FOSAMAX® 5mg, comprimé (alendronate)	Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.	Non remboursable Forme non disponible en France
Acide zolédronique	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 fracture.	Idem AMM
Tériparatide	Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale	Remboursée à partir de 2 fractures vertébrales pour une durée maximale de 18 mois

Prérequis

- Rechercher et écarter les autres causes d'ostéopathies fragilisantes
- Mesure générales
- Prévention des chutes
- Apports calciques et supplémentation en vitamine D

Situations à risque (1)

- Risque élevé chez les femmes ménopausées et hommes ≥ 50 ans
 - antécédent personnel de fracture par fragilité osseuse après 50 ans,
 - T score bas (à l'un des 2 sites) : $\leq -2,5$ (ostéoporose)
 - âge ≥ 70 ans
 - corticothérapie prolongée à fortes doses ($\geq 7,5$ mg d'équivalent prednisone) pour une durée supérieure à 3 mois).
- Risque difficile à évaluer chez les femmes non-ménopausées et hommes < 50 ans

Indications d'un traitement anti-ostéoporotique chez les femmes **ménopausées** et **hommes** **de plus de 50 ans**

Situations à risque

- dose de prednisone $\geq 7,5$ mg/j prescrite pour une durée ≥ 3 mois
- OU** antécédent de fracture de faible traumatisme après 50 ans
- OU** âge ≥ 70 ans
- **OU** ostéoporose densitométrique (T score $\leq -2,5$ à au moins un des 2 sites)

Indications d'un traitement antiostéoporotique chez les femmes ménopausées et hommes de plus de 50 ans

Dans les autres situations

- Calcul du FRAX® ajusté
- ± Avis d'un spécialiste de maladies osseuses

Chez les femmes non ménopausées et hommes de moins de 50 ans

- Risque de fracture habituellement faible
- Peu de données
- Traitement antiostéoporotique si antécédent de fracture
- Traitement à discuter: maladie très inflammatoire, doses élevées de GC,...
- En cas d'utilisation d'un bisphosphonate, il faut privilégier les bisphosphonates qui ont un faible effet rémanent (risédronate) (Accord professionnel).
- La mise en route d'un traitement nécessite une contraception.