



Recommandation de Bonne Pratique

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE L'OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE

RECOMMANDATIONS

GROUPE DE TRAVAIL

Docteur Christian ROUX, Président, Rhumatologue, Paris
Docteur Bertrand MOURA, Chargé de projet, Rhumatologue, Paris
Docteur Guy ROSTOKER, Responsable de projet, Afssaps

Professeur Christian ALEXANDRE, Rhumatologue, Saint-Etienne
Docteur Pierre ATLAN, Médecin généraliste, Paris
Professeur Maurice AUDRAN, Rhumatologue, Angers
Docteur Albert BENBASSAT, Rhumatologue, Issy les Moulineaux
Professeur Gérard BREART, Epidémiologiste, Paris
Docteur Sophie CHRISTIN-MAITRE, Endocrinologue, Paris
Docteur Catherine DENIS, Afssaps
Docteur Nathalie DUMARCET, Afssaps
Professeur Isabelle DURAND-ZALESKI, Santé publique, Créteil
Docteur Anne-Claude KOEGER, Rhumatologue, Paris
Docteur Françoise LAROCHE, Afssaps
Docteur Gérard LEROUX, Médecin généraliste, Epinay sous Sénart
Docteur Véronique LISTRAT, Rhumatologue, Saint-Michel sur Orge
Professeur Patrice LOPES, Gynécologue-obstétricien, Nantes
Docteur Najoua MLIKA-CABANNE, Anaes
Monsieur Bertrand MUSSETTA, Afssaps
Professeur Philippe ORCEL, Rhumatologue, Paris
Professeur Philippe RAVAUD, Santé publique, Paris
Docteur Virginie RINGA, Inserm, Paris
Professeur Jean-Christophe THALABARD, Endocrinologue, Paris

GROUPE DE LECTURE

Docteur Claude BENHAMOU, Rhumatologue, Orléans
Docteur Gérard BOUTET, Gynécologue, La Rochelle
Docteur Jean-François CERLES, Rhumatologue, Villefranche de Rouergue
Docteur Claude Augustin CLEMENT, Médecin généraliste, Servian
Professeur Bernard COMBE, Rhumatologue, Montpellier
Docteur Alain DARAGON, Rhumatologue, Bois Guillaume
Professeur Pierre DELMAS, Rhumatologue, Lyon
Docteur Jean-Louis DEMAUX, Médecin généraliste, Bordeaux
Docteur Jean-Pierre DUPASQUIER, Médecin généraliste, Lyon
Docteur Rose-Marie JAVIER, Rhumatologue, Strasbourg
Docteur Pierre KLOTZ, Médecin généraliste, Altkirch
Docteur Marie-Chantal LANDEAU, Gynécologue, Paris
Docteur Jean-Louis LEMASSON, Médecin généraliste, Castillon la Bataille
Professeur Christian MARCELLI, Rhumatologue, Caen
Docteur Michel MARTIN, Médecin généraliste, Montgeron
Professeur Pierre-Jean MEUNIER, Rhumatologue, Lyon
Docteur Bruno MEYRAND, Médecin généraliste, Saint-Galmier
Docteur Emile OLAYA, Médecin généraliste, Annonay

Docteur Henri PARTOUCHE, Médecin généraliste, Saint-Ouen
Docteur Pierre RAZONGLES, Médecin généraliste, Toulouse
Docteur Catherine REY-QUINIO, Afssaps
Professeur Claude RIBOT, Endocrinologue, Toulouse
Docteur René THIBON, Médecin généraliste, Nîmes
Docteur Eric THOMAS, Rhumatologue, Montpellier

COMITE DE VALIDATION

Professeur Gilles BOUVENOT, Président, Thérapeute, Marseille
Professeur Jean-François BERGMANN, Vice-Président, Thérapeute, Paris

Professeur Michel AUBIER, Pneumologue, Paris
Professeur Bernard BANNWARTH, Pharmacologue, Rhumatologue, Bordeaux
Docteur Chantal BELORGEY BISMUT, Afssaps
Docteur Bruno CAMELLI, Médecin généraliste, Paris
Professeur Charles CAULIN, Président de la Commission d'AMM, Paris
Docteur Catherine DENIS, Afssaps
Docteur Nathalie DUMARCET, Afssaps
Professeur Bernard DUPUIS, Président de la Commission de la Transparence, Lille
Docteur Frédéric FLEURETTE, Afssaps
Professeur Christian FUNK-BRENTANO, Pharmacologue clinicien, Cardiologue, Paris
Professeur Claire LE JEUNNE, Thérapeute, Paris
Professeur Michel PETIT, Psychiatre, Sotteville les Rouen
Docteur Olivier REVEILLAUD, Médecin généraliste, Verrières le Buisson
Professeur Christian RICHE, Président de la Commission de Pharmacovigilance, Brest
Docteur Guy ROSTOKER, Afssaps
Professeur Claude THERY, Cardiologue, Lille
Docteur François TREMOLIERES, Infectiologue, Interniste, Mantes la Jolie
Docteur Olivier WONG, Médecin généraliste, Paris

METHODOLOGIE

Les recommandations de bonne pratique et références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, ou éventuellement dangereux de faire dans une situation clinique donnée.

Les recommandations de bonne pratique et références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence.

Le groupe de travail de l'AFSSAPS a regroupé des experts de compétence (rhumatologie, endocrinologie, gynécologie, santé publique, épidémiologie clinique, médecine générale), de mode d'exercice (hospitalo-universitaires, hospitaliers ou libéraux) et d'origine géographique divers, et des représentants de l'Afssaps. Le groupe de travail comprenait un président qui a dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres, un chargé de projet qui, conjointement avec le président, a analysé la littérature et rédigé le document.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation des banques de données *Medline, Pascal, Healthstar, Cochrane et Cabhealth*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise de 1996 à 2002.

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposées par l'ANAES (ANAES : les recommandations pour la pratique clinique – base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations – 2000). Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*).

Lors de données de la littérature insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été basées sur un accord professionnel fort pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la validité scientifique des propositions, la qualité méthodologique du contenu ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte. Leurs remarques ont été transmises à l'ensemble du groupe de travail qui a pu modifier son texte et a validé le document final.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps le 4 septembre 2001 et a été transmis pour avis à la Commission de la transparence.

Tableau 1 : Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES (Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations, janvier 2000)

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<p><u>Niveau 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision fondée sur des études bien menées 	<p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">Preuve scientifique établie</p>
<p><u>Niveau 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohorte 	<p style="text-align: center;">B</p> <p style="text-align: center;">Présomption scientifique</p>
<p><u>Niveau 3</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes cas-témoin <p><u>Niveau 4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	<p style="text-align: center;">C</p> <p style="text-align: center;">Faible niveau de preuve scientifique</p>

En l'absence de preuves scientifiques tirées de la littérature, les recommandations ont été fondées sur un accord professionnel fort.

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires et représente une des principales complications des traitements cortisoniques au long cours. Pourtant une étude épidémiologique a montré que, seulement 14 % des patients prenant une corticothérapie au long cours recevaient un traitement préventif ou curatif de l'ostéoporose cortisonique.

Il existe une augmentation rapide du risque de fracture dans les six premiers mois de tout traitement corticoïde par voie générale. Le risque ostéoporotique diminue dès le troisième mois après l'arrêt du traitement corticoïde.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'effet essentiel sur l'os de la corticothérapie par voie générale est une réduction de l'activité ostéoblastique. La diminution de l'ostéof ormation résulte d'une action directe des corticoïdes sur les ostéoblastes, avec diminution de la prolifération des précurseurs et diminution des fonctions de synthèse. Il existe également une réduction indirecte de l'activité d'ostéof ormation par inhibition de la production d'hormones sexuelles, de gonadotrophines hypophysaires et par diminution de la synthèse et de l'activité des facteurs de croissance ostéoblastique. Ces anomalies s'accompagnent d'une augmentation de la résorption osseuse.

TRAITEMENTS DE L'OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE

1) Les différents médicaments

a) Calcium, vitamine D et hormonothérapie substitutive

L'apport de calcium et de vitamine D à doses physiologiques, l'hormonothérapie substitutive chez les sujets hypogonadiques (notamment hommes hypogonadiques et femmes ménopausées) ont une justification physiopathologique. Il n'existe toutefois pas de preuve du bénéfice de ces spécialités pharmaceutiques dans la prévention de l'ostéoporose lors de l'instauration d'une corticothérapie et l'on ne dispose pas de preuve d'effet densitométrique fémoral ni de l'effet anti-fracturaire de ces traitements dans l'ostéoporose cortisonique.

b) Les biphosphonates

Trois biphosphonates (alendronate 5 mg, étidronate 400 mg, risédronate 5 mg) sont utilisés dans l'ostéoporose cortisonique. Ils sont efficaces à la fois dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique au rachis lombaire. De plus, au col fémoral, un effet densitométrique significatif a été observé avec l'alendronate et le risédronate.

Les contre-indications communes aux biphosphonates sont l'insuffisance rénale sévère, la grossesse et l'allaitement.

- L'étidronate se prescrit à la dose de 400 mg/jour (Didronel[®]) 14 jours par trimestre. Le comprimé doit être pris à distance des repas, en principe à 10 heures du matin. La cure est suivie, pendant 2 mois et demi, de l'administration de calcium et éventuellement de vitamine D, à doses adaptées.

- L'alendronate se prescrit à la dose de 5 mg/j (Fosamax[®] 5 mg). Le comprimé doit être pris chaque jour strictement au lever, à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas ou la première boisson, avec un grand verre d'eau du robinet (ou une eau faiblement minéralisée en calcium et en magnésium), en position debout ou assise. Les patient(e)s ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé et dans tous les cas jusqu'à

l'absorption des premiers aliments de la journée pour réduire le risque d'irritation oesophagienne. L'alendronate ne doit pas être pris au coucher. L'alendronate est contre-indiqué dans les maladies de l'œsophage qui retardent le transit oesophagien, telles que sténose et achalasie.

- Le risédronate se prescrit à la dose de 5 mg/j (Actonel® 5 mg). Le comprimé doit être pris chaque jour soit le matin à jeun, au moins 30 minutes avant la première prise alimentaire ou la première boisson, soit à tout autre moment de la journée, à au moins 2 heures de distance de toute prise d'aliments ou de boissons, et au moins 30 minutes avant le coucher, avec un grand verre d'eau plate faiblement minéralisée en calcium et en magnésium, en position debout ou assise. Les patient(e)s ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé.

2) Stratégie thérapeutique de prévention et de traitement de l'ostéoporose cortisonique

La prévention de l'ostéoporose doit être systématiquement envisagée lors d'une corticothérapie par voie générale débutée et prévue pour plus de trois mois, ou suivie depuis plus de trois mois, quelle que soit la dose. (Accord professionnel).

L'intérêt de la densitométrie osseuse est moindre au cours de l'ostéoporose cortisonique que lors de l'ostéoporose post-ménopausique. En effet, au cours de l'ostéoporose cortisonique, l'incidence fracturaire vertébrale est élevée pour une densité osseuse apparemment peu diminuée. Ceci laisse penser que d'autres facteurs, non quantitatifs, interviennent dans la fragilité osseuse observée au cours de la corticothérapie, ce qui distingue cette ostéoporose de l'ostéoporose post-ménopausique.

2.1 *Mesures générales :*

Elles sont systématiques :

- utiliser la corticothérapie par voie générale à la dose la plus faible possible, pendant la durée la plus courte possible, et favoriser les voies d'administration locales (infiltration, inhalation),
- rechercher et traiter les autres facteurs de risque d'ostéoporose :
 - hypogonadisme, autres endocrinopathies (thyroïdienne et parathyroïdienne), autres traitements ostéopéniants,
 - immobilisation ou manque d'activité physique.
- rechercher et traiter une carence en calcium ou en vitamine D. Les carences calciques peuvent être traitées par l'ajustement de l'alimentation, ou par compléments médicamenteux. L'apport calcique quotidien doit être de 1500 mg. L'apport en vitamine D doit être de 800 UI/j.
- rechercher et traiter de manière optimale le risque de chute.

2.2 *Traitement :*

2.2.1 Femmes ménopausées :

Les femmes ménopausées doivent être considérées à risque élevé d'ostéoporose cortisonique, surtout en cas d'antécédent de fracture ostéoporotique. Un traitement par biphosphonate sera mis en route. Le choix entre l'alendronate 5 mg, l'etidronate 400 mg, ou le risédronate 5 mg repose essentiellement sur la tolérance et les contre-indications respectives (Accord professionnel) et sur les modalités de prise en charge par l'Assurance Maladie (cf. annexe 1).

En l'absence d'antécédent de fracture ostéoporotique, si la dose de corticoïdes est $> 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone, une densitométrie peut guider l'indication. Le seuil de décision thérapeutique est un T score rachidien ou fémoral $< - 1,5$ (Accord professionnel). Le T score est la différence entre la densité osseuse du sujet et celle de l'adulte jeune. Il s'exprime en écart-type.

2.2.2 Femmes non ménopausées et hommes :

Il est recommandé de pratiquer une densitométrie du rachis et de l'extrémité supérieure du fémur.

- Si $T \leq - 1,5$ à l'un au moins de ces sites : un traitement par biphosphonate sera mis en route (Accord professionnel). Il existe un bénéfice densitométrique rachidien et fémoral pour l'alendronate et le risédronate, seulement un bénéfice rachidien pour l'étidronate. En l'absence d'expérience de l'usage des biphosphonates chez les femmes enceintes, une contraception efficace doit être suivie pendant ce traitement par les femmes non ménopausées.
- Si $T > - 1,5$: seules les mesures générales sont indiquées. La poursuite de la corticothérapie, en particulier en cas d'augmentation ou d'une fluctuation importante des doses, peut justifier de répéter la densitométrie un an plus tard (Accord professionnel).

2.3 Suivi thérapeutique :

L'expérience clinique de l'usage des biphosphonates dans l'ostéoporose cortisonique est de 2 ans. La poursuite du traitement au-delà de cette période doit être réévaluée au cas par cas (Accord professionnel).

En l'absence de traitement par biphosphonate, la poursuite de la corticothérapie peut justifier la pratique d'une densitométrie un an après le début du traitement par corticoïdes par voie générale quelle que soit la dose en cours.

ANNEXE 1

SPECIALITES PHARMACEUTIQUES PROPOSEES DANS L'OSTEOPOROSE CORTISONIQUE

SPECIALITES	INDICATIONS AMM	INDICATIONS REMBOURSABLES
ACTONEL® 5mg, comprimé (risédronate)	Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (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.	Idem AMM
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