

Les médicaments de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie osseuse caractérisée par une réduction de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture. L'objectif de son traitement est de prévenir la survenue de fractures.

Chez qui instaurer un traitement anti-ostéoporotique ?

- **Un traitement préventif des fractures liées à l'ostéoporose n'est indiqué que devant un risque fracturaire élevé.** Celui-ci dépend de la **densité minérale osseuse (DMO)** et des autres facteurs de risque de fracture*, notamment l'existence d'un antécédent de fracture de fragilité.
- La DMO est mesurée par **ostéodensitométrie** réalisée sur deux sites osseux (rachis lombaire, extrémité supérieure du fémur). Cependant, une ostéodensitométrie n'est indiquée que si son résultat peut a priori conduire à une modification de la prise en charge du patient.
- La DMO s'exprime en **T-score**, écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux.
 - T-score supérieur à -1 : densité normale.
 - T-score inférieur ou égal à -1 et supérieur à -2,5 : ostéopénie.
 - **T-score inférieur ou égal à -2,5 : ostéoporose (considérée comme sévère en cas de fracture).**

Devant une DMO inférieure à la normale, un bilan biologique est nécessaire pour rechercher une affection maligne, endocrinienne ou métabolique justiciable d'un traitement spécifique.

- **Dans la majorité des cas (T-score supérieur à -3), une DMO inférieure à la normale isolée ne suffit pas pour décider de traiter.** La décision thérapeutique (voir arbres décisionnels pages 5 et 6) dépend aussi de l'existence d'**autres facteurs de risque de fracture**.

* Facteurs de risque de fracture (en dehors d'une DMO basse)

► Chez l'ensemble des patients :

- fracture de fragilité, vertébrale ou périphérique, de découverte clinique ou radiologique (il faut rechercher une cause tumorale, une ostéoporose secondaire...);
- corticothérapie systémique en cours (\geq trois mois consécutifs, à une posologie \geq 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone);
- autre traitement ou affection responsable d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (dont l'androgéno- ou l'estrogénoprivation chirurgicale [orchidectomie, ovariectomie] ou médicamenteuse [agonistes de la Gn-RH, antiaromatases]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive;
- âge > 60 ans;
- tabagisme;
- immobilisation prolongée.

► De plus, chez la femme ménopausée :

- corticothérapie systémique passée (\geq trois mois consécutifs, à une posologie \geq 7,5 mg/ jour ; d'équivalent prednisone);
- IMC < 19;
- ménopause avant 40 ans;
- fracture de fragilité du col fémoral chez un parent du premier degré.

► Enfin, certains facteurs n'accroissent pas le risque d'ostéoporose, mais le risque de chute :

- alcoolisme;
- baisse de l'acuité visuelle;
- troubles neuromusculaires et/ou orthopédiques.

Comment instaurer un traitement de l'ostéoporose ?

- ▶ **Avant tout traitement spécifique, on procèdera à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique** (chez les sujets les plus âgés notamment), par ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse.
- ▶ On s'efforcera, le cas échéant, d'obtenir le **sevrage tabagique**.
- ▶ Par ailleurs, il faut rappeler que l'**exercice physique et la prévention des chutes** font partie de la prise en charge globale des patients ostéoporotiques.

- Les médicaments de l'ostéoporose appartiennent à plusieurs classes. Quel que soit le médicament utilisé, il faut tenir compte du fait qu'il s'agit d'un traitement de longue durée (plusieurs années) et dont l'efficacité ne se manifeste qu'à long terme. Ce point conduit à réévaluer l'intérêt de ce traitement chez les patients dont l'espérance de vie est réduite, notamment les sujets très âgés.
- Ce document ne traite pas des médicaments utilisés dans le traitement hormonal de la ménopause (THM). Dans l'ostéoporose, la prescription du THM est actuellement limitée aux patientes répondant mal ou ne tolérant pas les autres traitements indiqués dans l'ostéoporose, après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel. Par ailleurs, un THM peut être justifié en cas de troubles sévères du climatère.
Pour toute précision sur les médicaments cités dans ce document, voir les résumés des caractéristiques des produits (RCP). Les indications de l'AMM peuvent être plus étendues que les indications remboursables, seules mentionnées ici.
- La prescription doit observer dans tous les cas la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

Quels sont les médicaments de l'ostéoporose dont le service médical rendu* est suffisant ?

I – Les bisphosphonates

- Plusieurs médicaments de cette classe ont montré leur efficacité. Les trois produits cités ici ont l'indication : **Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture** (voir ci-dessous) et sont remboursables dans cette indication. Ils se différencient par d'éventuelles autres indications (ostéoporose cortisonique, ostéoporose masculine...), leur tolérance et leurs précautions d'emploi, leur rythme et leur voie d'administration.

- ▶ **Les patientes à risque élevé de fracture** sont celles qui ont fait une fracture par fragilité osseuse et, en l'absence de fracture, les femmes ayant un T-score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture (voir p. 1) ou ayant une diminution importante de la densité osseuse (T-score < -3).

- Chez les patients devant recevoir un bisphosphonate :
 - il est recommandé d'effectuer un **bilan bucco-dentaire préalable**, suivi des soins nécessaires, en raison du risque exceptionnel d'ostéonécrose mandibulaire. Ce bilan devra être répété au moins une fois par an (comme dans la population générale) pendant toute la durée du traitement.
 - il faut informer le patient qu'un bisphosphonate par voie orale doit être pris **à jeun et au moins 30 minutes avant le repas, debout ou assis** (sans se recoucher ensuite) et **avec un grand verre d'eau plate peu minéralisée** (eau du robinet par exemple), pour réduire le risque de lésion œsophagienne.

■ Acide alendronique

Fosamax® 10 mg comprimés et génériques

- Autre indication remboursable (sauf pour les génériques) : traitement de l'ostéoporose masculine.
- Administration : **une prise par jour**.
- CTJ : Fosamax® = 1,13 € (boîte de 28). Génériques = 0,69 € (boîte de 28).

Fosamax® 70 mg comprimés et génériques

- Administration : **une prise par semaine**.
- CTJ : Fosamax® = 0,73 € (boîte de 4) ou 0,68 € (boîte de 12). Génériques = 0,53 € (boîte de 4) ou 0,49 € (boîte de 12).

Fosavance® et Adrovanse® comprimés (alendronate 70 mg et vitamine D3 2 800 ou 5 600 UI)

- Indication limitée aux femmes ayant une ostéoporose associée à un risque d'insuffisance en vitamine D.
- Administration : **une prise par semaine**.
- CTJ : 0,62 € (boîte de 4) ou 0,56 € (boîte de 12).

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La commission de transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

■ Acide zolédronique

Aclasta® 5 mg I.V. et génériques

- Autres indications
 - Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture (notamment en cas de fracture de hanche récente lors d'un traumatisme modéré).
 - Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie par voie générale au long cours chez la femme ménopausée et l'homme à haut risque fracturaire.
- Précautions d'emploi spécifiques
 - Des altérations parfois graves de la fonction rénale ont été observées après administration d'acide zolédronique, surtout chez des patients ayant une altération rénale préexistante ou des facteurs de risque (âge avancé, prise de médicaments néphrotoxiques ou de diurétiques, déshydratation).
 - Aclasta® ne doit pas être utilisé si la clairance de la créatinine est < 35 mL/min. La surveillance de la créatininémie doit être envisagée chez les patients à risque. Le patient doit être correctement hydraté avant la perfusion.
- Des fibrillations auriculaires (2,5 % contre 1,9 % sous placebo), qui n'avaient pas été notifiées avec l'acide zolédronique dans la maladie de Paget, ont été observées. La raison de cette augmentation d'incidence n'est pas connue.
- Administration : **une perfusion intraveineuse par an, durant 15 minutes au moins.**
- CTJ : Aclasta® = 0,98 € et génériques = 0,44 € (non compris, dans les deux cas, le coût de l'acte infirmier de perfusion et du matériel).

■ Risédronate

Actonel® 5 mg comprimés et génériques

- Autre indication remboursable : 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/j d'équivalent prednisone.
- Administration : une prise par jour.
- CTJ : Actonel® = 0,77 € (boîte de 28). Génériques = 0,59 € (boîte de 28).

Actonel® 35 mg comprimés et génériques

- Autre indication remboursable : traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture.
- Administration : une prise par semaine.
- CTJ : Actonel® = 0,90 € (boîte de 4) ou 0,84 € (boîte de 12). Génériques = 0,59 € (boîte de 4) ou 0,55 € (boîte de 12).

Actonel® 75 mg comprimés et génériques

- Administration : un comprimé deux jours consécutifs par mois.
- CTJ : Actonel® = 0,96 € (boîte de 2) ou 0,90 € (boîte de 6). Génériques = 0,63 € (boîte de 2) ou 0,59 € (boîte de 6).

ActonelCombi® comprimés (risédronate 35 mg et calcium/vitamine D3 1 000 mg/880 UI)

- Indication remboursable limitée aux femmes nécessitant une supplémentation en calcium/vitamine D3 (1000 mg/880 UI).
- Administration : **une prise par semaine** pour les comprimés de risédronate, une prise par jour, les 6 jours suivants de la même semaine pour les sachets de calcium/vitamine D3.
- CTJ : 0,89 € (boîte de 4 comprimés et 24 sachets) ou 0,87 € (boîte de 12 comprimés et 72 sachets).

II – Les autres médicaments

■ DénoSumab (anticorps monoclonal inhibiteur des ostéoclastes) – *Utilisation à limiter à la deuxième intention*

Prolia® S.C. 60 mg

- Indication remboursable : traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour **réduire le risque de fracture vertébrale, non vertébrale et de hanche** chez les patientes à risque élevé de fracture*.
- Précautions d'emploi spécifiques
 - La HAS considère que ce médicament ne doit être utilisé qu'en deuxième intention, en relais des bisphosphonates.
 - Il existe un risque infectieux (urinaire et des voies respiratoires supérieures), un risque allergique (éruption cutanée) et un risque d'ostéonécrose de la mâchoire similaire à celui observé avec les bisphosphonates.
- Administration : **une injection sous-cutanée (60 mg) tous les 6 mois.**
- CTJ : 1,14 € (non compris le coût de l'acte infirmier d'injection).

■ Raloxifène – *Efficacité démontrée seulement sur les fractures vertébrales*

Evista® et Optruma® 60 mg comprimés

- Indication remboursable : prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour **réduire le risque de fracture vertébrale**, chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans, sans facteur de risque thrombo-embolique veineux et dont la carence calcique aura été supplémentée.
- Précautions d'emploi spécifiques : tenir compte des symptômes de la ménopause, des effets sur l'utérus et le sein et des risques et bénéfices cardiovasculaires. Le raloxifène :
 - est contre-indiqué en cas d'antécédent d'accident thrombo-embolique veineux ou en cas d'accident thrombo-embolique veineux en évolution ;
 - est contre-indiqué en cas d'antécédent de cancer de l'endomètre ou de saignement génital inexplicé ;
 - doit être utilisé avec précaution chez les femmes ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou des facteurs de risques importants d'AVC (accident ischémique cérébral transitoire, fibrillation auriculaire...).
- Administration : **une prise par jour**.
- CTJ : 0,88 € (boîte de 28) ou 0,82 € (boîte de 84).

■ Ranélate de strontium – *Utilisation limitée à certaines populations*

Protelos® 2 mg sachets [en cours de réévaluation par la HAS]

- Indication remboursable : traitement de l'ostéoporose sévère pour **réduire le risque de fracture vertébrale et de hanche** chez la femme ménopausée et l'homme adulte à risque élevé de fracture, lorsque les alternatives médicamenteuses ne peuvent être utilisées (par exemple en cas de contre-indication ou d'intolérance) et en l'absence d'antécédents d'accident thrombo-embolique et de facteurs de risque thrombo-embolique. Il ne doit donc pas être utilisé chez des sujets de plus de 80 ans.
- Précautions d'emploi spécifiques – Les patients doivent être informés, d'une part, de la nécessité d'arrêter immédiatement et définitivement le traitement en cas d'éruption cutanée, en raison du risque de syndrome d'hypersensibilité avec atteinte systémique grave (DRESS), d'autre part, du risque thrombo-embolique veineux et artériel.
- Administration : **une prise par jour**.
- CTJ : 1,21 € (boîte de 28).

■ Tériparatide – *Chez les patients ayant au moins 2 fractures vertébrales*

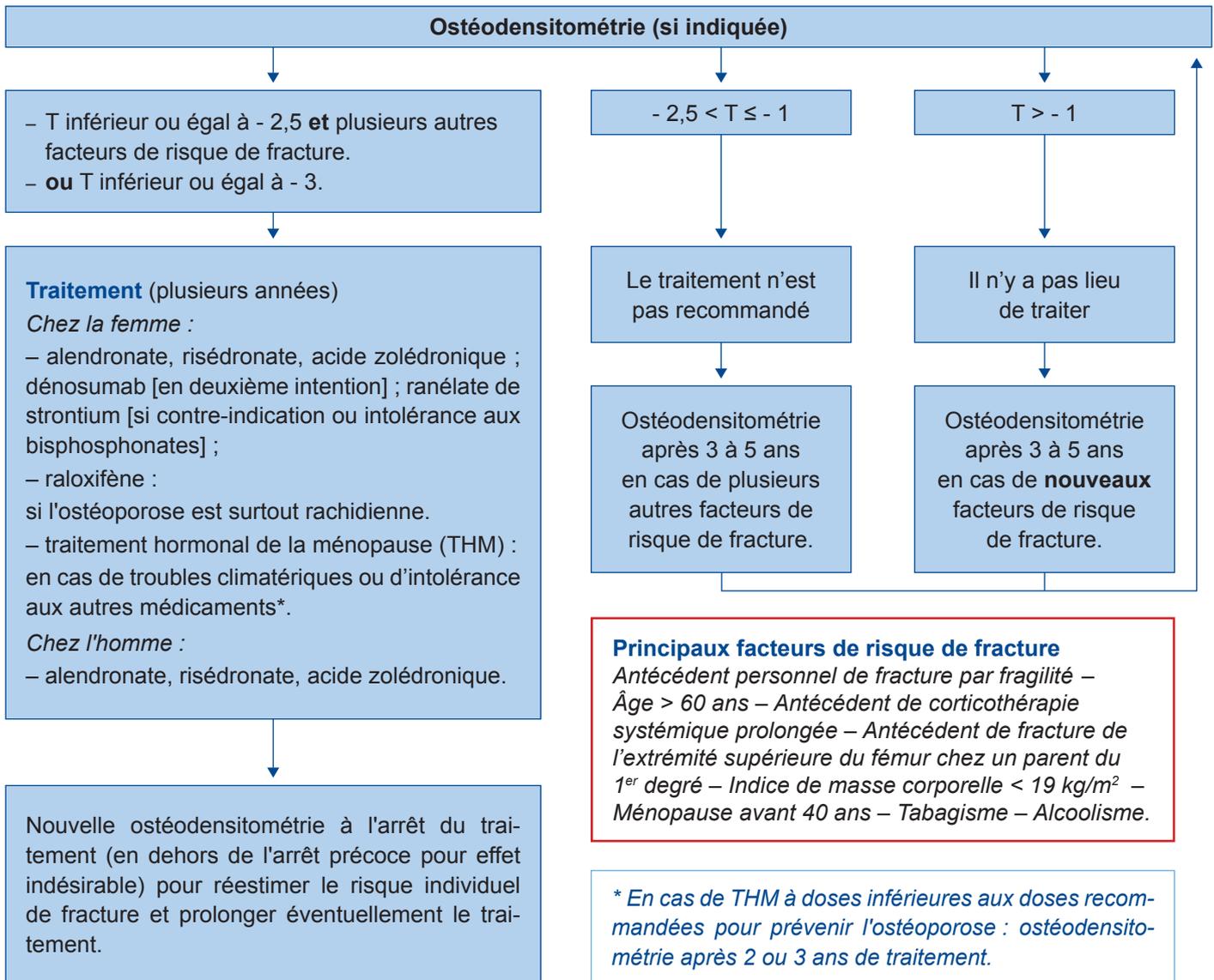
Forsteo® 20 µg/80 µl injectable

- Indications remboursables
 - Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour **réduire le risque de fracture vertébrale et périphérique, mais non de la hanche, chez les femmes présentant déjà deux fractures vertébrales**.
 - Traitement de l'ostéoporose chez les hommes avec déjà deux fractures vertébrales.
 - Traitement de l'ostéoporose cortisonique compliquée d'au moins deux fractures vertébrales chez les femmes et les hommes recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.
- Administration : **une injection S.C. par jour**.
- Médicament d'exception. La durée totale maximale du traitement est de 24 mois. Le remboursement est limité à 18 mois.
- CTJ : 12,20 € (boîte de 1 seringue préremplie).

Quels sont les médicaments de l'ostéoporose dont le service médical rendu est insuffisant ?

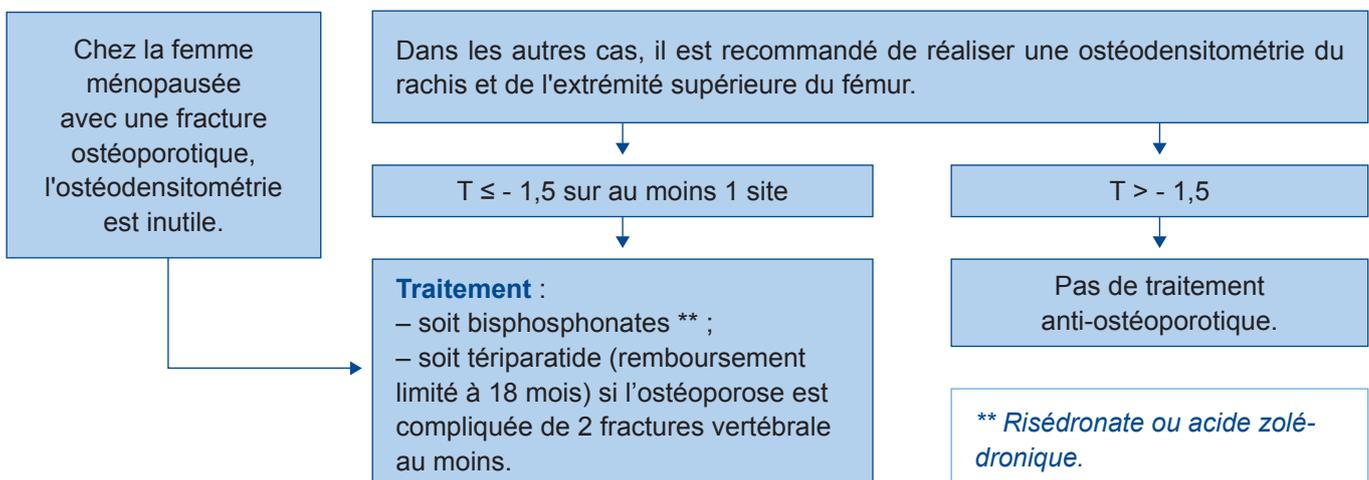
- Deux bisphosphonates, **l'étédronate** (Didronel®) et **l'ibandronate** (Bonviva®), n'ont pas démontré leur efficacité en prévention des fractures non vertébrales.
- Le **bazédoxifène** (Conbriza®) est un modulateur des récepteurs aux estrogènes comme le raloxifène. Comme lui, il a montré son efficacité sur les fractures vertébrales, mais non sur les autres. Mais il présente un sur-risque d'accident thromboembolique veineux.
- ▶ La HAS considère que le SMR de ces médicaments est insuffisant, au regard des thérapies disponibles aujourd'hui, pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale.

Conduite à tenir (sauf corticothérapie en cours) en l'absence de fracture évocatrice d'ostéoporose

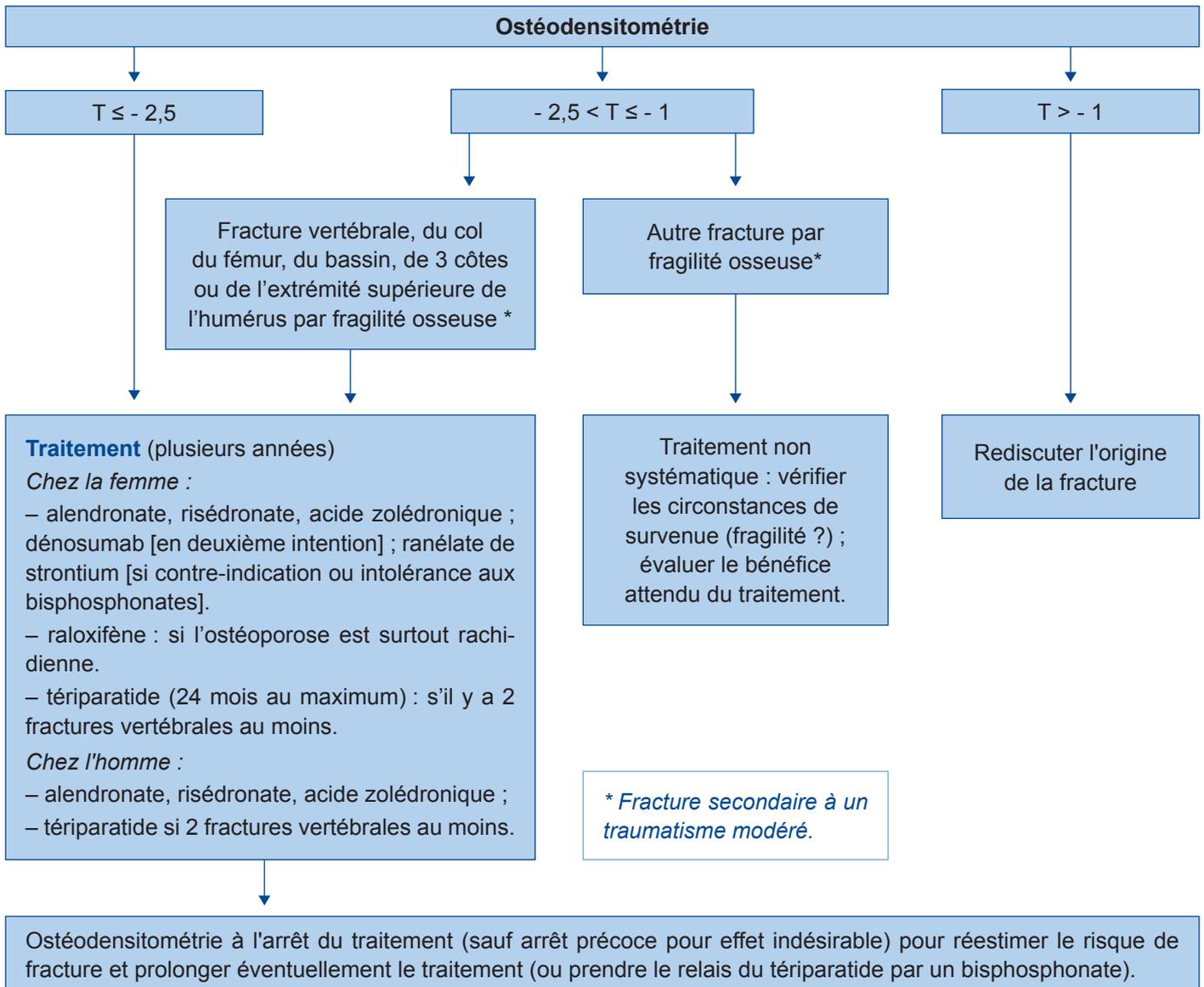


Conduite à tenir en cas de corticothérapie en cours

(à dose supérieure ou égale à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone pendant au moins 3 mois)



Conduite à tenir (sauf corticothérapie en cours) en cas de fracture évocatrice d'ostéoporose



Coût des médicaments de l'ostéoporose ayant montré leur efficacité pour prévenir les fractures des vertèbres et de la hanche

Médicament	Coût de traitement journalier (CTJ) au 1 ^{er} juin 2014
Génériques d'acide zolédronique	0,44 € (5 mg IV/an) + coût de l'acte annuel de perfusion
Génériques d'alendronate 70 mg	0,49 € (1/semaine)
Génériques de risédronate 75 mg	0,59 € (2/mois)
Génériques de risédronate 35 mg	0,59 € (1/semaine)
Génériques de risédronate 5 mg	0,59 € (1/jour)
Génériques d'alendronate 10 mg	0,69 € (1/jour)
Fosamax [®] 70 mg (alendronate)	0,68 € (1/semaine)
Actonel [®] 5 mg (risédronate)	0,77 € (1/jour)
Actonel [®] 35 mg (risédronate)	0,84 € (1/semaine)
Actonel [®] 75 mg (risédronate)	0,90 € (1/jour, 2 jours/mois)
Aclasta [®] (acide zolédronique)	0,98 € (5 mg IV/an) + coût de l'acte annuel de perfusion
Fosamax [®] 10 mg (alendronate)	1,13 € (1/jour)
Prolia [®] SC 60 mg (denosumab)	1,14 € + coût de l'acte d'injection tous les 6 mois
Protelos [®] 2 g (ranélate de strontium)	1,21 € (1/jour) [remboursé à 30 %]

Les CTJ indiqués sont ceux des conditionnements les plus avantageux. Les formes associées à la vitamine D3 ne sont pas mentionnées, ni les médicaments n'ayant montré leur efficacité qu'en prévention des fractures vertébrales.



Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données des AMM, des recommandations de l'ANSM et de la HAS et de l'ensemble des avis de la Transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr