Actualisation 2016/2017 des recommandations du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

Karine Briot, chargée de projet

LIENS D'INTERETS (K BRIOT)

- Interventions ponctuelles

  Honoraires en tant qu'expert ou orateur de Amgen, Lilly, MSD, Kyowa Kirin International

- Intérêts indirects

  Soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur de Amgen, Lilly.

LE GROUPE DU TRAVAIL

- BRIOT K, rhumatologue, Paris
- BLAIN H, gériatre, Montpellier
- BUCHON D, médecin généraliste, Limoges
- CHAPURLAT R, rhumatologue, Lyon
- CORTET B, rhumatologue, Lille
- F DEBIAIS, rhumatologue, Poitiers
- FERON JM, chirurgien orthopédiste, Paris
- GAUVAIN JB, gériatre, Orléans
- GUGGENBUHL P, rhumatologue, Rennes
- LEGRAND E, rhumatologue, Angers
- LEHR-DRYLEWICZ AM, médecin généraliste, Tours
- LESPESSAILLES E, rhumatologue, Orléans
- ROUX C, rhumatologue, Paris
- THOMAS T, rhumatologue, Saint-Etienne
- TREMOLLIERES F, endocrinologue, Toulouse
- WERYHA G, endocrinologue, Nancy

LE GROUPE DE LECTURE

- Collège National des Enseignants en Médecine Générale
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
- Groupe d'Etude de la Ménopause et du Vieillissement hormonal
- Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
- Société Française de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie
- Société Française d'Endocrinologie
- Société Française de Gériatrie et Gérontologie
- Société Française de Rhumatologie (Section Os)

LE CONTEXTE

2012 Recommandations Sociétés Savantes

- De nouvelles données épidémiologiques
- Insuffisance de prise en charge +++
- Durée et séquences des traitements
- Tolérance des traitements

2016 Actualisation des recommandations à l'initiative de la Société Française de Rhumatologie et du GRIO

LA METHODE

- Méthode HAS
  - Chargé de projet,
  - Comité scientifique
  - Groupe de lecture multidisciplinaire

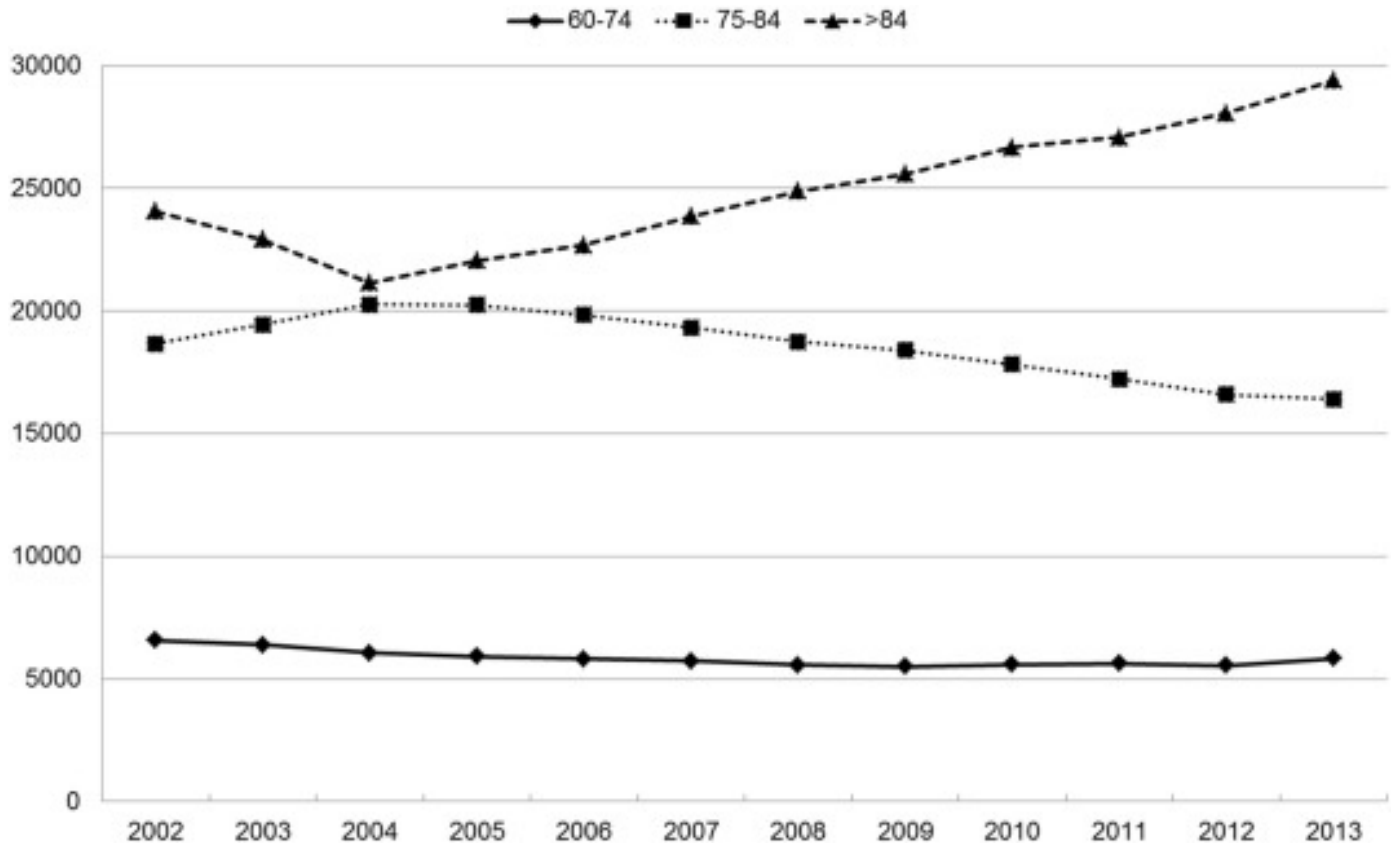
- Accord professionnel si données de la littérature insuffisantes

- Rédaction du texte des recommandations et d'un argumentaire

DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ACTUALISEES

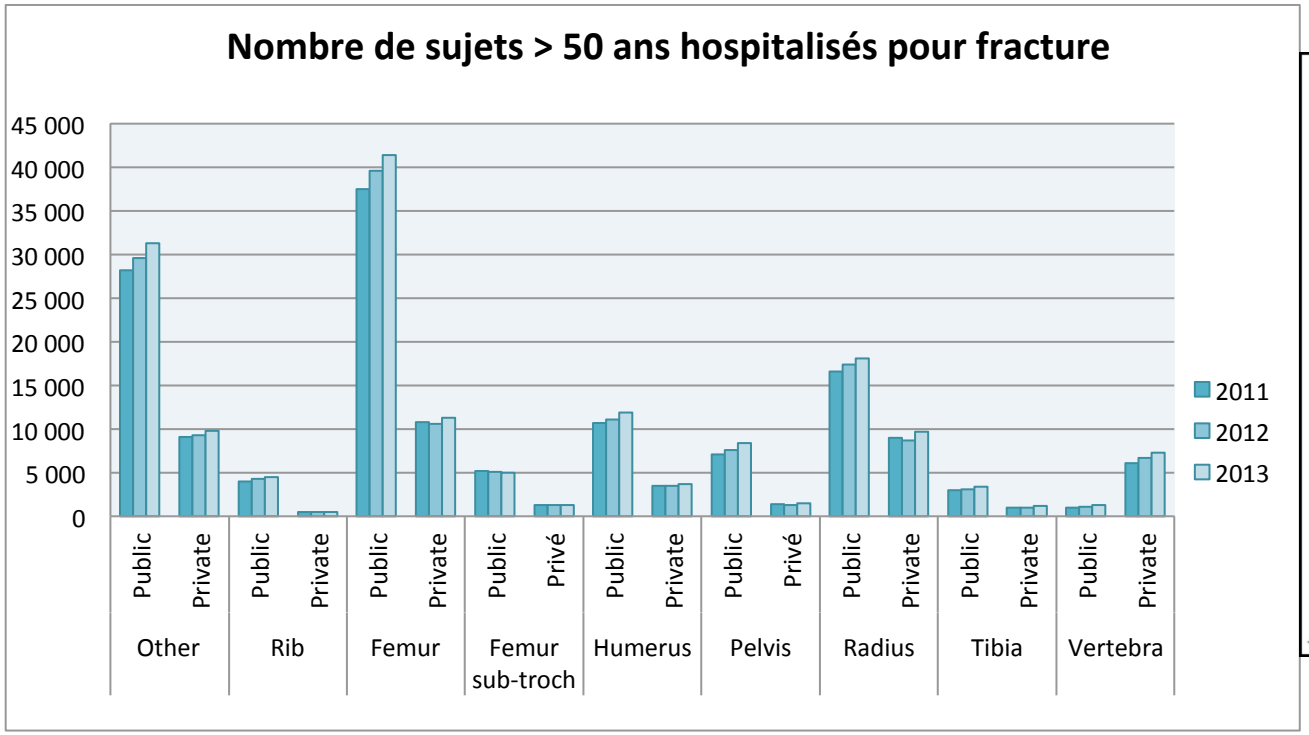
Augmentation du nombre de fractures en France

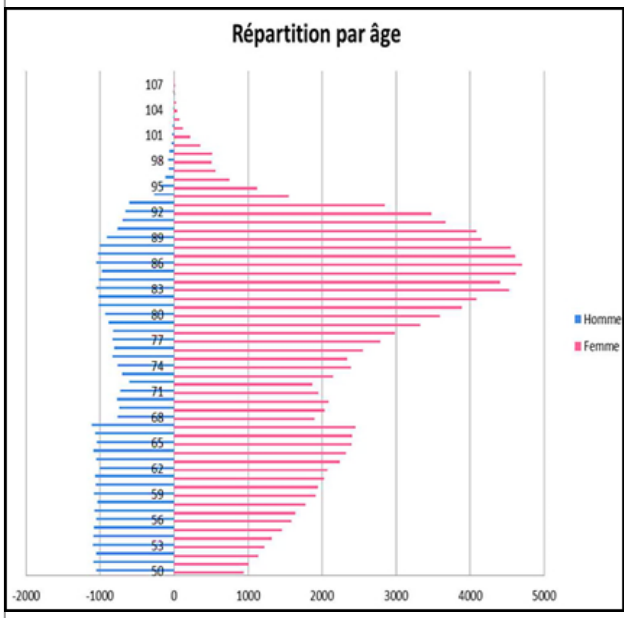
Données du PMSI ; évolution du nombre de fractures de l'ESF entre 2002 et 2013



Briot K, Maravic M, Roux C. Bone 2015

INSUFFISANCE DE PRISE EN CHARGE





Moins de 15% des patients reçoivent un traitement antiostéoporotique dans les suites de la fracture

Bouvard et al. SFR 2015

CONCEPT DE FRACTURE SEVERE CONFIRME

- Confirmation de l'excès de mortalité après fractures sévères
  - FESF et diaphyse fémorale
  - Extrémité supérieure de l'humérus
  - Vertèbre
  - Bassin (pelvis & sacrum)
  - …

LeBlanc ES, et al. Arch Intern Med. 2011.
Melton LJ 3rd, et al. Osteoporos Int. 2013
Bliuc D, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2014

EVALUATION DU RISQUE DE FRACTURE ET DECISION THERAPEUTIQUE

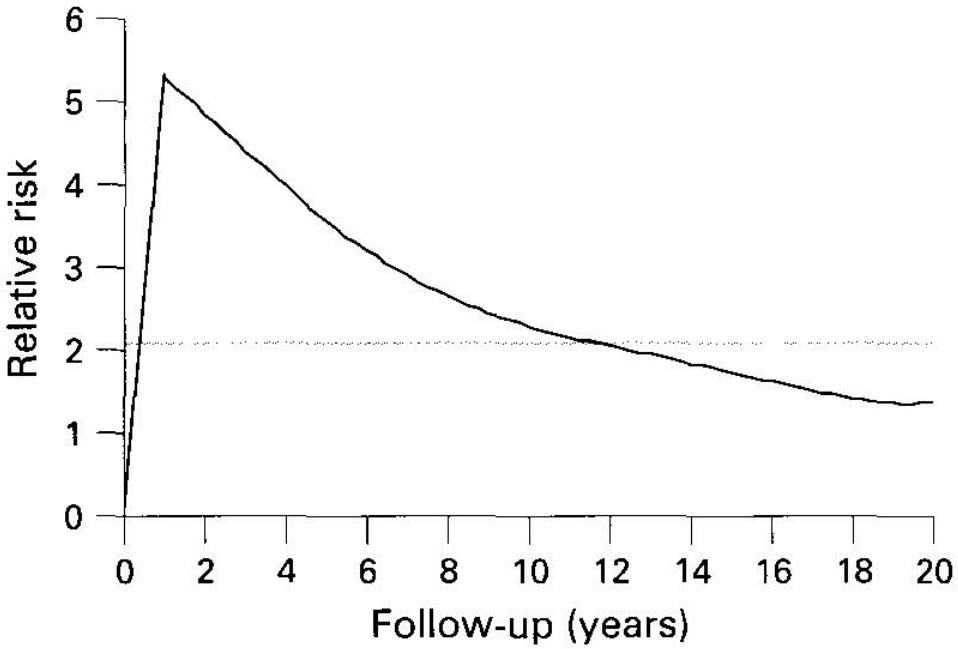
LES OUTILS DE PREDICTION

- Age
- Antécédent personnel de fracture
- Mesure de la densité minérale osseuse
- Evaluation du risque de chutes (> 70 ans)

ANTECEDENT PERSONNEL DE FRACTURE

- Facteur majeur de récidive
- Risque augmenté surtout dans les 2 à 3 ans qui suivent la fracture, et reste significatif jusqu'à 10 à 15 ans
- Tenir compte du caractère récent de la fracture++

RISQUE DE REFRACTURE A COURT TERME: LE RISQUE IMMINENT



- Facteurs de risque de fracture à court terme:
  - Fracture récente
  - Facteurs de risque de chute avec notamment antécédent de chute récente (< 12 mois) +++

Van Geel. Ann Rheum Dis 2009
Huntjens KM, et al. BMC Musculoskelet Disord. 2013
Bonafede M et al. Arch Osteoporos. 2016;

EVALUATION MORPHOLOGIQUE DU RACHIS (radiographies, VFA)

- En cas de rachialgies
- ou si un des critères suivants est présent :
  - perte de taille ≥ 4 cm (mesure de la taille comparée à la taille rapportée à l'âge de 20 ans),
  - perte de taille prospective ≥ 2 cm (mesure répétée de la taille au cours du suivi),
  - antécédent de fracture vertébrale
  - maladies chroniques et traitements (corticothérapie, inhibiteurs de l'aromatase) avec risque important de fracture vertébrale

Accord professionnel

ISCD 2015 www.iscd.org

La mesure de la densité minérale osseuse

- Nécessaire avant toute décision thérapeutique
- Quantifier la perte osseuse sous-jacente
- Estimer le caractère dit de fragilité de la fracture lorsque le T-score est peu abaissé et en fonction du site de fracture
- Valeur pronostique de la valeur de T score après fracture

GRADIENT DE RISQUE ENTRE LE T SCORE ET LE RISQUE DE FRACTURE

- Plus la valeur de T-score diminue (entre -1 et -4), plus le risque de fracture ostéoporotique et de hanche augmente

Incidence à 10 ans des fractures de l'ESF

Age (years)	T score (SD units) with fixed gradient of risk*						Variable gradient of risk†					
	+1	0	−1	−2	−3	−4	+1	0	−1	−2	−3	−4
Men												
50	0.1	0.2	0.6	1.9	5.5	15.4	0.1	0.2	0.7	2.6	9.1	29.3
60	0.1	0.3	0.8	2.2	6.0	16.0	0.1	0.4	1.0	2.5	6.6	16.5
70	0.2	0.6	1.8	4.8	12.9	31.6	0.7	1.4	2.7	5.4	10.5	19.9
80	0.4	1.1	2.9	7.7	19.2	41.7	2.7	4.1	6.4	10.0	15.3	23.0
Women												
50	0.1	0.2	0.4	1.1	2.8	7.0	0.0	0.1	0.3	0.9	3.1	10.3
60	0.1	0.4	1.0	2.7	7.1	17.9	0.1	0.3	0.8	2.3	6.7	18.6
70	0.2	0.7	1.9	5.3	14.1	34.6	0.3	0.8	2.1	5.2	12.8	29.4
80	0.3	0.8	2.4	6.8	18.6	43.6	1.0	2.2	4.6	9.7	19.8	27.3

Johnell et al. Osteoporosis International 2005
Bates DW, et al. JAMA. 2002.
Fujiwara S, et al. J Bone Miner Res. 2003.

EVALUATION DU RISQUE DE CHUTES

1. La recherche d'un antécédent de chute dans les 3 à 6 mois précédents
2. En l'absence de chute

   - Tests simples lors de la consultation:

   « Get up and go » test (> 14 sec), test de l'appui unipodal, test de la poussée sternale

3. Consultation gériatrique (> 70 ans)
4. Evaluation de la DMO chez les sujets à risque de chutes

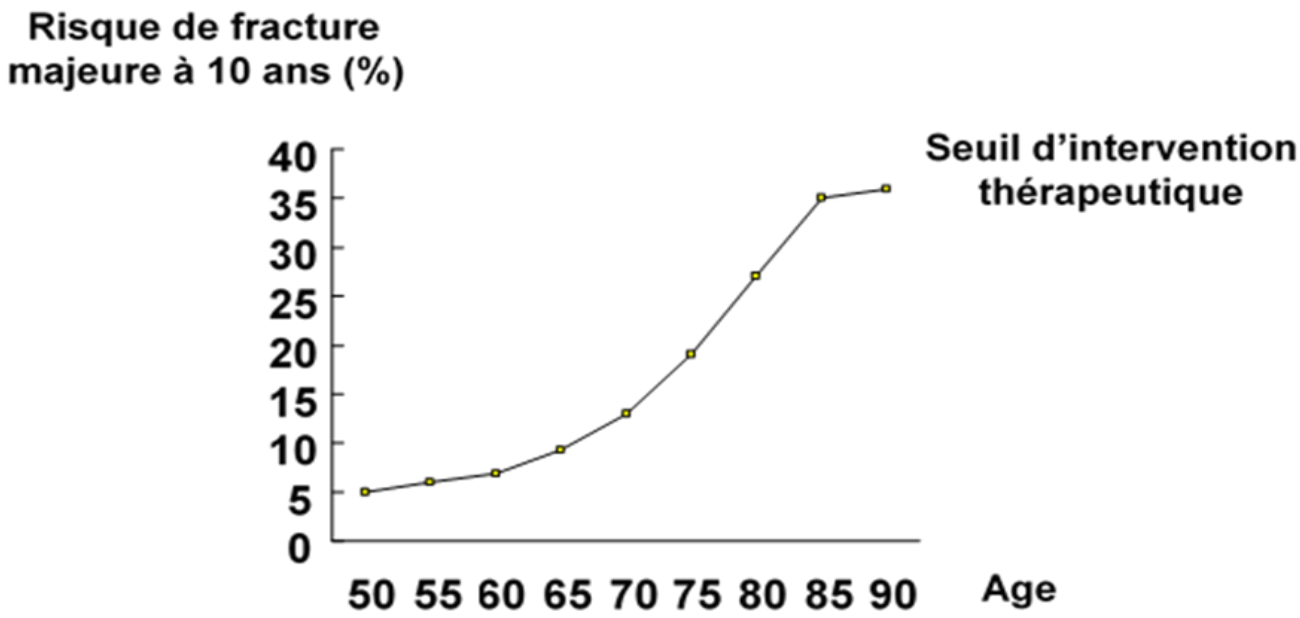
- *http://www.americangeriatrics.org/healthcareprofessionals/clinicalpractice/clinicalguide linesrecommendations/2010*
- *Blain H, et al. J Nutr Health Aging. 2016;20:647-52.*

DANS LES SITUATIONS DIFFICILES: le FRAX

- INUTILE quand l'indication de traiter est évidente (Accord professionnel) :
  - antécédent de fracture sévère
  - antécédent fracture non sévère et T≤-2
  - en l'absence de fracture: T ≤-3 à l'un des 2 sites

- UTILE dans les autres situations (Accord professionnel) :
  - fractures non sévères et T-score > -2 et ≤ -1
  - en l'absence de fracture T-score entre -2 et -3

VALEURS SEUIL DU FRAX



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

Briot et al. Joint Bone Spine 2012

PLACE DES AUTRES OUTILS

- **TBS**
  - Mesure systématique non recommandée dans la prédiction du risque de fracture et le suivi des traitements (Accord professionnel). (*Bousson V , et a. Osteoporos Int 2012*) *(Bousson V et al. Joint Bone Spone 2015)*
  - Le FRAX TBS peut être utilisé comme peut l'être le FRAX avec le même seuil de décision thérapeutique que pour le FRAX (Accord professionnel). (*McCloskey EV et al. Osteoporos Int 2015)*
- **Marqueurs du remodelage osseux:**
  - non recommandé pour le choix et la prédiction du risque de fracture (Accord professionnel)

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

REGLES GENERALES

- Objectif= réduction du risque de fracture
- Nécessité d'éliminer les autres causes d'ostéopathies fragilisantes
- Penser d'emblée aux séquences et leurs rotations
- Prévention du risque de chutes
- Information du patient et décision partagée

EN CAS DE FRACTURE SEVERE

- Un traitement est recommandé quel que soit l'âge après une fracture sévère de faible traumatisme si le T score < -1 (Accord professionnel)

- Il faut réaliser une ostéodensitométrie
  - pour quantifier la fragilité osseuse sous-jacente et vérifier que le T-score est inférieur à -1,
  - pour planifier pour le suivi thérapeutique.

- En cas de T-score > -1, l'avis d'un spécialiste et l'usage d'outils de prédiction (FRAX, TBS, marqueurs du remodelage osseux), peut être recommandé.

EN CAS DE FRACTURE NON SEVERE (poignet, cheville, côte, etc …)

- L'ostéodensitométrie est nécessaire avant toute décision thérapeutique (Grade A).

- Compte tenu du gradient de risque entre une valeur abaissée de DMO à au moins un des sites (rachis ou fémur) et une augmentation du risque de fracture, les indications thérapeutiques, dépendent du T score (Accord professionnel):
  - Si T ≤ -2, traitement recommandé.
  - Si -1> T > -2, l'avis d'un spécialiste et l'usage d'outils de prédiction (FRAX, TBS, marqueurs du remodelage osseux), peut être recommandé.
  - Si T >-1, traitement non recommandé.

EN L'ABSENCE DE FRACTURE

- L'ostéodensitométrie est nécessaire avant toute décision thérapeutique (Grade A).

- Compte tenu du gradient de risque entre une valeur abaissée de DMO à au moins un des sites (rachis ou fémur) et une augmentation du risque de fracture, les indications thérapeutiques, dépendent du T score (Accord professionnel):

  - Si T ≤ -3, traitement recommandé.
  - Si -2> T > -3, l'avis d'un spécialiste et l'usage d'outils de prédiction (FRAX, TBS, marqueurs du remodelage osseux), peut être recommandé.
  - Si T >-2, traitement non recommandé.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

En fonction du T score (au site le plus bas)	Fractures sévères (fémur, vertèbres, humérus, bassin)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose ou de chutes multiples
T> -1	Avis du spécialiste	Pas de traitement	Pas de traitement
T≤-1 et >-2	**Traitement**	Avis du spécialiste	Pas de traitement
T≤-2 et >-3	**Traitement**	**Traitement**	Avis du spécialiste
T≤-3	**Traitement**	**Traitement**	**Traitement**

EN CAS DE FRACTURE SEVERE NON VERTEBRALE

- Les possibilités thérapeutiques (par ordre alphabétique) sont :
  - **ALN** 70 mg hebdomadaire ou 10 mg/j
  - **DEN** 60 mg 1 injection SC semestrielle
  - **RIS** 35 mg hebdomadaire, 75mgx2 mensuel ou 5 mg/j
  - **ZOL** 5mg 1 perfusion annuelle

- Le seul traitement étudié chez les patients ayant souffert d'une fracture de l'ESF est **ZOL** à considérer en première intention dans ce cas (Grade A) (*Lyles 2007*).

EN CAS DE FRACTURE SEVERE VERTEBRALE

- Les possibilités thérapeutiques (par ordre alphabétique) sont :
  - **ALN** 70 mg hebdomadaire ou 10 mg/j
  - **DEN** 60 mg 1 injection SC semestrielle
  - **RIS** 35 mg hebdomadaire, 75mgx2 mensuel ou 5 mg/j
  - **RLX** 60mg/j si risque de fracture périphérique faible (Grade A)
  - **TPD** 20 µg SC /j
- **- THM** entre 50 et 60 ans si troubles du climatère.
  - **ZOL** 5mg 1 perfusion annuelle

- le tériparatide est recommandé en première intention si ≥2 FV (Grade A)
- le raloxifène n'est recommandé que jusqu'à 70 ans

EN CAS DE FRACTURE NON SEVERE OU ABSENCE DE FRACTURE

- Les possibilités thérapeutiques (par ordre alphabétique) sont :
  - **ALN** 70 mg hebdomadaire ou 10 mg/j
  - **DEN** 60 mg 1 injection SC semestrielle
  - **RIS** 35 mg hebdomadaire, 75mgx2 mensuel ou 5 mg/j
  - **RLX** 60mg/j
  - **THM** entre 50 et 60 ans si troubles du climatère
  - **ZOL** 5mg 1 perfusion annuelle

- RLX si risque de fracture périphérique faible (Grade A)

CHOIX DES TRAITEMENTS

- Pas d'études comparatives portant sur l'efficacité anti-fracturaire
- Prise en compte des contre-indications et des contraintes des traitements
- L'utilisation des médicaments à voie d'administration parentérale (acide zolédronique, denosumab (*remboursé en 2ème intention après les bisphosphonates*) peut être privilégiée dans les situations suivantes :
  - fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF),
  - DMO initiale très basse
  - présence de comorbidités et notamment troubles mnésiques, défaut d'observance et polymédication.

(Accord professionnel).

RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT

1. Chez les patients ayant une fracture de l'ESF, l'acide zolédronique est à considérer en première intention car il est le seul traitement ayant montré un effet anti-fracturaire dans une telle population (Grade A).
2. Chez les patients ayant deux fractures vertébrales prévalentes : le tériparatide peut être prescrit en première intention au moment du diagnostic (Grade A).
3. Chez des femmes de moins de 65 ans avec une ostéoporose nécessitant un traitement, le raloxifène est recommandé si le risque de fracture non vertébrale est faible, notamment en l'absence des éléments suivants:
T-score bas à la hanche, facteurs de risque de chute et antécédent de fracture non vertébrale (Grade A).

RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT

4. Chez une femme âgée de moins de 60 ans ayant des troubles climatériques et une ostéoporose sans fracture sévère, un THM peut être envisagé (Grade A).

5. En cas de DMO très abaissée (T ≤ - 3) avec ou sans fracture, des moyens thérapeutiques injectables peuvent être utilisés pour atteindre une cible densitométrique (au minimum T > - 2.5 à -2 à la hanche) en fin de séquence : acide zolédronique, dénosumab ou séquence thérapeutique tériparatide suivi d'un antirésorbeur (Accord professionnel).

PRE-REQUIS: APPORTS VITAMINOCALCIQUES

- Les apports quotidiens optimaux doivent être d'au moins 1000 mg à 1200mg chez les femmes ménopausées âgées de plus de 50 ans (PNNS).

- Privilégier les apports alimentaires (Accord professionnel)

- Evaluer les apports alimentaires par un auto-questionnaire fréquentiel disponible en ligne (www.grio.org)

- Pas de démonstration de l'efficacité de la supplémentation calcique administrée seule pour prévenir les fractures ostéoporotiques

DOSAGE DE LA VITAMINE D

Indications du dosage

- ✓ Dans les situations où l'objectif est d'obtenir un taux optimal
- ✓ Les principales situations à retenir sont : ostéoporose, maladie favorisant l'ostéoporose, mise en route d'un traitement, chutes à répétition

Objectif: taux de 25OHD ≥30 ng/mL (75 nmol/L)

- ✓ L'existence d'un taux cible nécessite parfois le suivi du taux de vitamine D au cours du suivi
  - en particulier dans les populations à risque (malabsorption, difficulté à atteindre l'objectif thérapeutique, insuffisance profonde < 10 ng/ml en vitamine D…). (Accord professionnel).

PREVENTION DES CHUTES

- Mesures adaptées chez les patients âgés à risque de chute (Grade A) :
- Collaboration avec les réseaux de soins (filières fractures et orthogériatriques) avec les services de rééducation et les équipes de gériatrie.

SUIVI DES TRAITEMENTS

- L'effet bénéfique du traitement anti-ostéoporotique doit être évalué **2 à 3 ans** après son initiation (Accord professionnel). Cette réévaluation ne signifie pas l'interruption du traitement:
  - Clinique
  - DMO
  - ± Evaluation morphologique du rachis (Accord professionnel)

- La poursuite d'un traitement (le même ou un autre) dépend du risque initial et des résultats de la réévaluation (Accord professionnel)

SUIVI DES TRAITEMENTS: marqueurs du remodelage osseux

Pour les traitements inhibant la résorption osseuse

- Un dosage des CTX sériques peut être réalisé entre les 3ème et 12ème mois selon le traitement .
- Effet pharmacologique = diminution de plus de 25% par rapport à la mesure pré-thérapeutique avec pour cible une dosage inférieur à la médiane des femmes non ménopausées.
- Si CTX sériques élevés sous traitement, revoir les conditions de prise, et le cas échéant envisager un changement de traitement (Accord professionnel).

SUIVI DES TRAITEMENTS: utilisation de la DMO

- Une mesure de la DMO peut être proposée dans les 2 à 3 ans après le début du traitement et en fin de séquence de traitement (Accord professionnel).
- Objectifs: - vérifier l'absence de perte osseuse (définie par une ↓ de plus de 0,03g/cm2 de DMO) (Accord professionnel).

  - évaluer la réponse osseuse aux traitements,
- La DMO en fin de séquence permet d'évaluer le risque de fracture dans les années qui suivent.

(Jacques RM, et al. J Bone Miner Res. 2012)
(Austin M, et al. JBone Miner Res. 2012)
(Ferrari S, Osteoporos Int. 2015)

CIBLE DENSITOMETRIQUE

- Valeur de densité osseuse pour laquelle le risque fracturaire est réduit à un niveau admissible.
- L'absence de perte osseuse (variation de la DMO ≤0,03g/cm²) est l'objectif minimal pour tous les patients.
- Chez les patientes avec une DMO fémorale très basse, l'objectif est une augmentation significative de la DMO, au minimum au-dessus de T> -2,5 voire >-2 au site fémoral.

(Bauer DC, et al. AMA Intern Med. 2014)

(Cosman F, J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:4546-54

(Ferrari S, Osteoporos Int. 2015)

QUAND ARRETER LE TRAITEMENT?

- Une interruption du traitement après 3 à 5 ans est recommandée si les conditions suivantes sont réunies (Accord professionnel):
  - pas de fracture sous traitement,
  - pas de nouveaux facteurs de risque,
  - pas de diminution significative de la DMO
  - T score fémoral supérieur à -2,5, voire -2

- Une réévaluation après l'arrêt du traitement est recommandée après 2 ans d'interruption.

SEQUENCES THERAPEUTIQUES

- Certains traitements doivent être intégrés dans des séquences thérapeutiques (grade B):

- Tériparatide suivi d'un traitement anti-résorbeur (bisphosphonates ou denosumab)
- Denosumab suivi par bisphosphonates pendant 1an

- Il n'a pas été montré d'efficacité densitométrique dans les relais entre bisphosphonates sous réserve d'une bonne observance (grade A).

Lindsay R, et al. Arch Intern Med 2004
Prince R, et al. J Bone Miner Res 2005
Leder BZ, el al. Lancet. 2015.
Freemantle N,et al; Osteoporos Int. 2012

CONCLUSION

- Simplification des indications thérapeutiques pour améliorer la prise en charge des patients
  - A risque élevé de traitement
  - Devant bénéficier prioritairement d'un traitement

- Traitement à la fois pharmacologique et non pharmacologique

- Envisager d'emblée les différentes séquences thérapeutiques