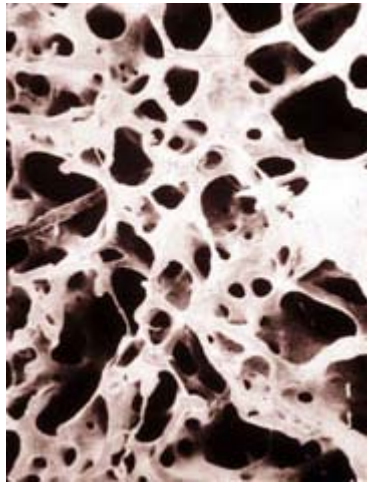




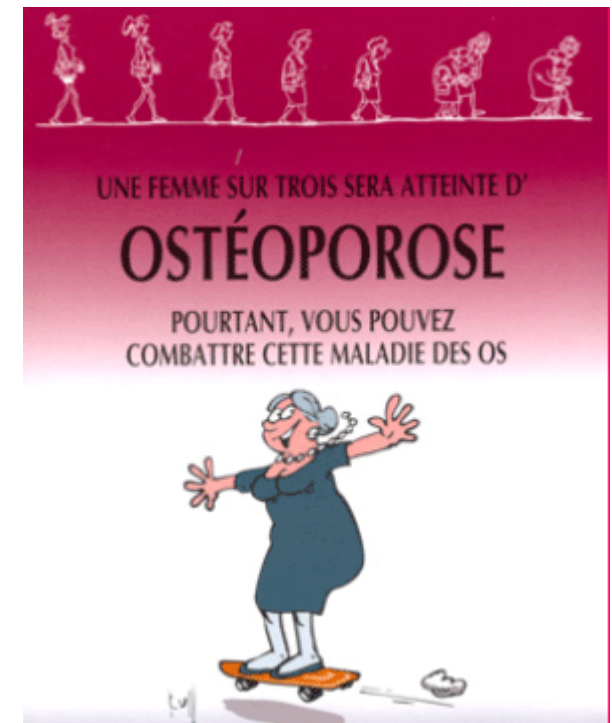
Pharmacothérapie de l'ostéoporose

FARM 2133

Anne Spinewine

Pharmacie clinique

Année académique 2010-2011

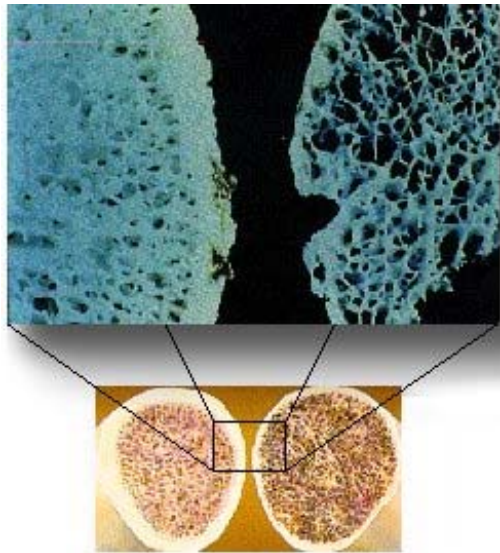


Objectifs

- A la fin du cours, l'étudiant sera capable de:
 - Expliquer quels sont les différents types d'ostéoporose, les conséquences cliniques, et les grands principes de l'ostéodensitométrie
 - Lister les facteurs de risque, y compris les médicaments pouvant provoquer de l'ostéoporose
 - Expliquer la prise en charge non pharmacologique et pharmacologique de l'OP postménopausique, de l'OP chez l'homme, et de l'OP secondaire à l'utilisation de corticoïdes; appliquer cette démarche pour réaliser des plans de soins pharmaceutiques
 - Discuter l'intérêt des différents critères pouvant être pris en compte dans l'évaluation de l'efficacité des médicaments pour l'ostéoporose; citer ce que chaque grande classe de médicament a démontré à ce propos
 - Conseiller les patients sur la prise appropriée des médicaments.

1. Ostéoporose: rappels

- **Définition:** Maladie squelettique systémique caractérisée par une réduction de la masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux (détérioration quantitative et qualitative de la structure de l'os)



Quantification de la densité minérale osseuse

- Ostéodensitométrie (DXA): permet de quantifier la densité minérale osseuse (DMO) - pas d'évaluation de l'aspect qualitatif du tissu osseux
- Résultats exprimés sous la forme du *T-score*:
T score = DMO patiente - DMO moyenne chez adulte jeune (même sexe)

T-score

> -1 (*écart-type*)

-1 → -2.5

≤ -2.5



Interprétation

Normal

Ostéopénie

Ostéoporose

OMS

Critère de remboursement pour certains médicaments

Quantification de la densité minérale osseuse

- DXA
 - Grande spécificité
 - = une densitométrie basse indique de l'OP
 - Faible sensibilité
 - = une densitométrie normale n'exclut pas l'OP
 - Développement d'autres outils permettant d'évaluer le risque de fractures
 - ex outil FRAX (OMS)
http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_FR.htm
- NB: ne dit pas s'il faut traiter ou non en fonction du résultat

Veillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO



pound:

convert

Height Conversion:

inch :

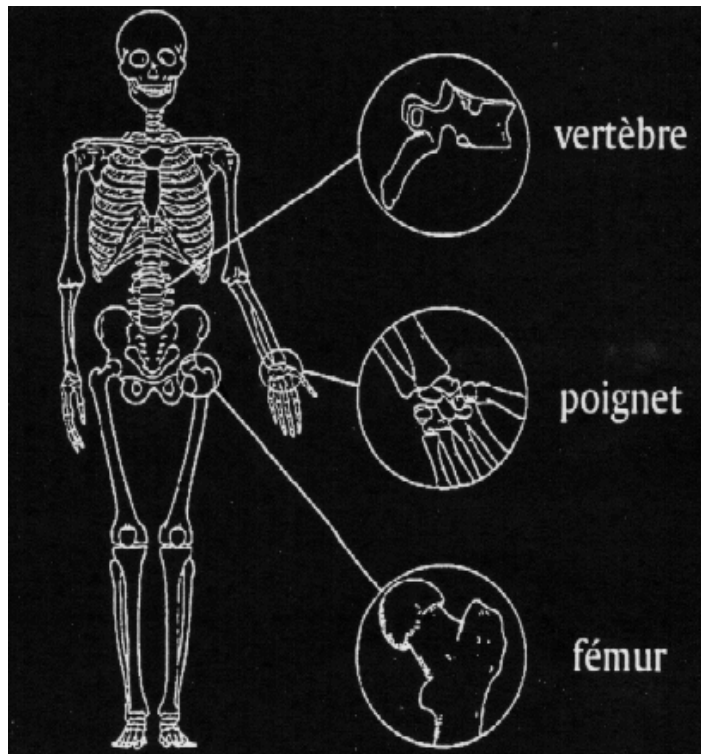
convert

Facteurs de Risques

Pour les facteurs de risques cliniques, une réponse par oui ou par non est demandée. Si le champ est laissé blanc, alors une

Conséquences cliniques

- Diminution de la résistance mécanique du squelette
→ Augmentation du risque de **FRACTURES**

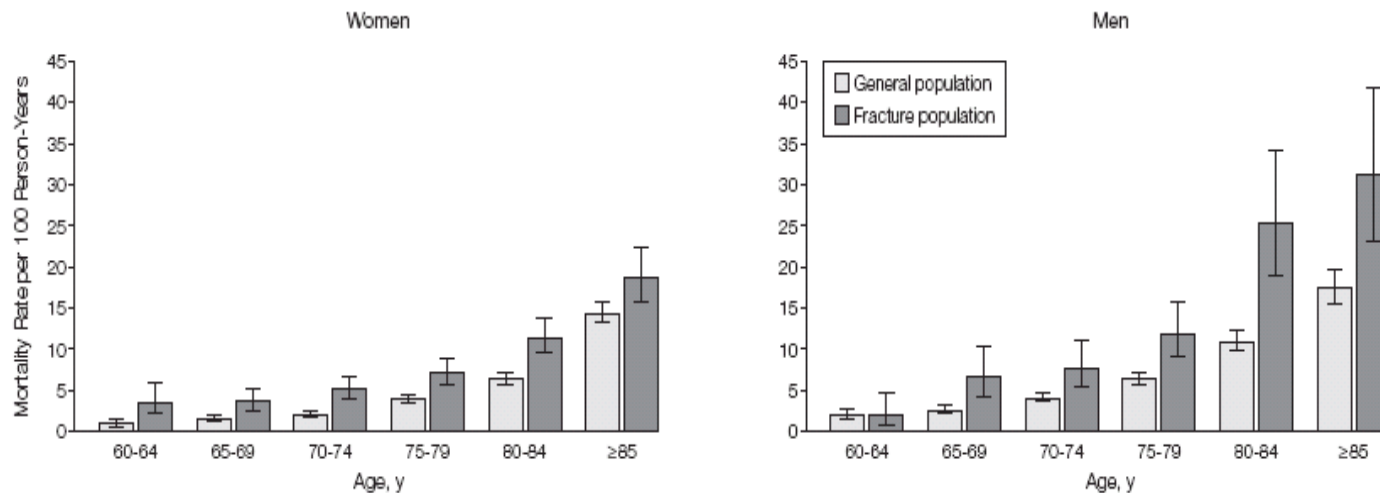


Souvent asymptomatiques

Peuvent être très invalidantes

!!! Mortalité, douleur, perte d'indépendance, complications thrombo-emboliques,...

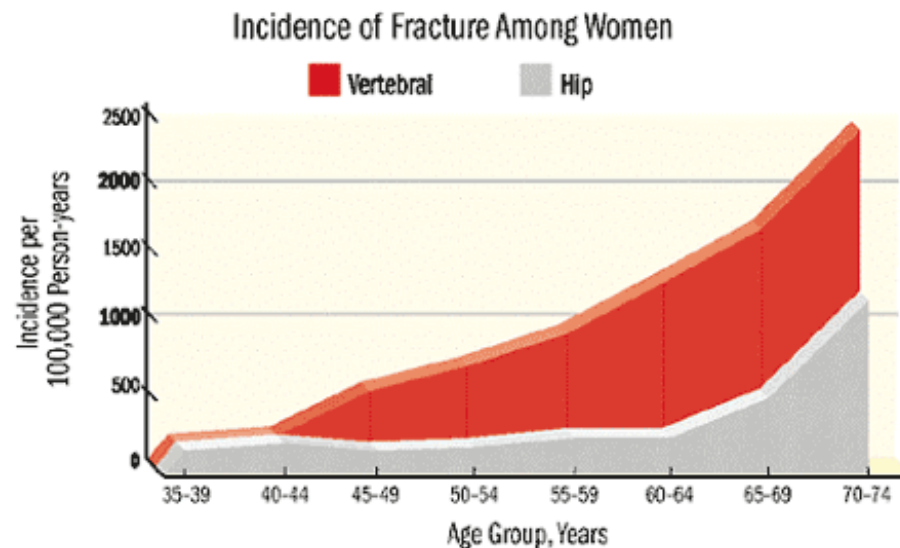
Figure 2. Mortality Rates for the General Population and Fracture Participants According to Age



Conclusions In a sample of older women and men, all low-trauma fractures were associated with increased mortality risk for 5 to 10 years. Subsequent fracture was associated with increased mortality risk for an additional 5 years.

Classification / étiologie

- OP postménopausique (type I): < déficience oestrogénique
- OP sénile (type II): > 60-70 ans
- OP secondaire (20%) < **médicaments**; maladie endocrine, gastro-intestinale, rhumatologique, cancéreuse



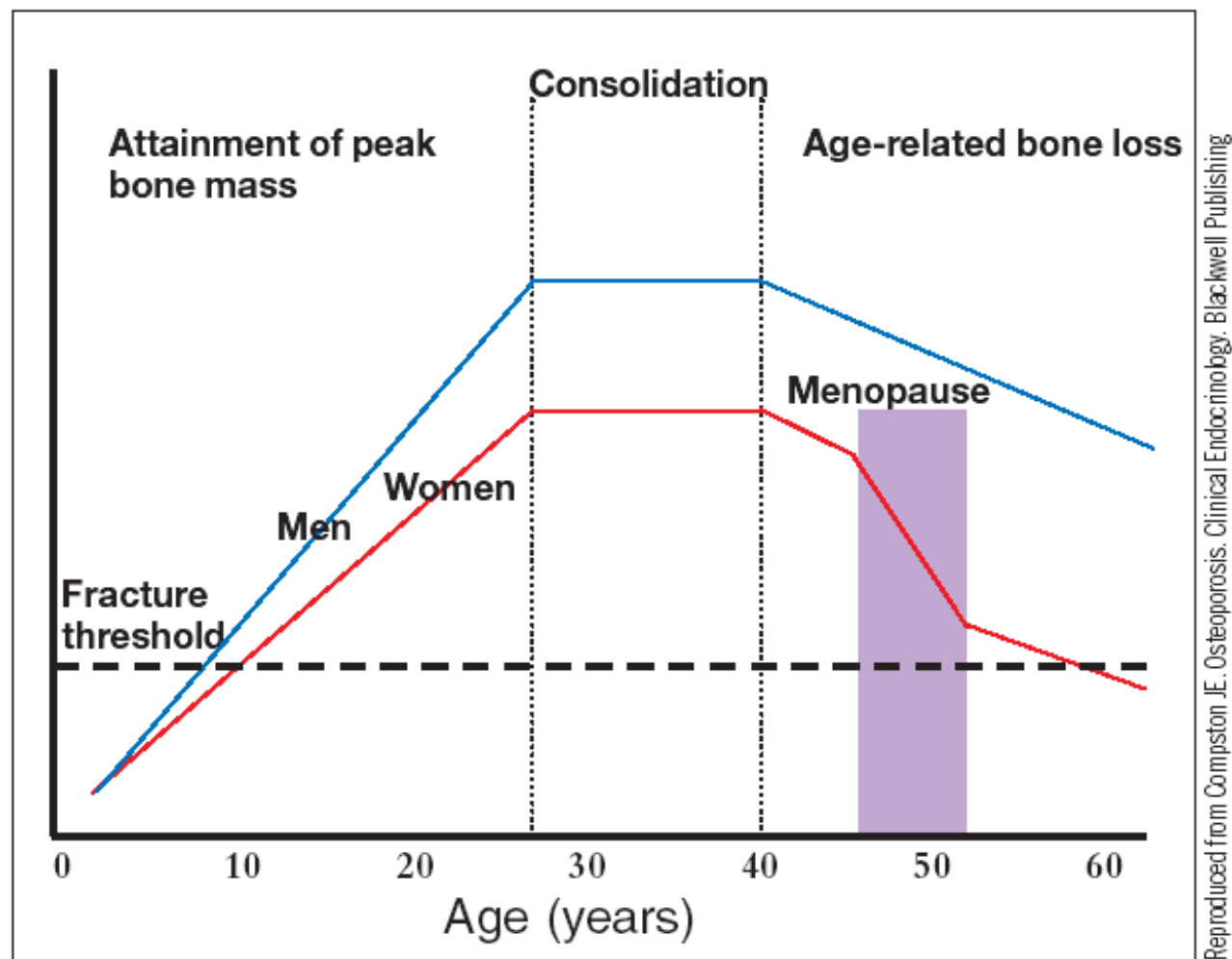


Figure 1: Age-related changes in bone mass

Facteurs de risque

ENDOGENES

- Sexe féminin
- Age (> 60-70 ans)
- IMC < 19 kg/m²
- Ménopause précoce (< 40 ans)
- Race caucasienne, asiatique
- Antécédents familiaux

EXOGENES

- Sédentarité (< 30 min exercice/j)
- Diète pauvre en Ca (<1g/j)
- Tabac (>10 cigarettes/j)
- Alcool (>4 verres/j)
- Sous-exposition solaire
- Caféine
- Certains médicaments / maladie



Action possible (prévention)

Médicaments pouvant provoquer/aggraver l'OP

- **Glucocorticoïdes**
- Hormones thyroïdiennes
- Héparine (long terme)
- Phénytoïne
- Barbituriques
- Glitazones? IPPs? ISRS?
- Divers: Anti-acides à base d'Al, lithium, agonistes LHRH
- Médicaments modifiant l'absorption de Ca (Tc, diurétiques, ciclosporine,...)

2. Prise en charge: approche globale

Prise en charge non médicamenteuse



- suffisamment d'exercice physique
- restriction d'alcool, arrêt du tabagisme, apport alimentaire suffisant en calcium
- exposition régulière au soleil
- prévention des chutes

Prise en charge médicamenteuse



- calcium et/ou vitamine D
- diphosphonates
- raloxifène
- ranélate de strontium
- téraparatide
- autres: calcitonine, traitement hormonal de substitution, fluorure de sodium, testostérone, vitamine K

Mesures non pharmacologiques

Chez TOUS les patients, quel que soit leur risque fracturaire:

- Exercice / activité physique régulière
- Alimentation riche en Ca et vit D
- Arrêt du tabac
- Modération de la consommation d'alcool
- Exposition régulière au soleil

Prévention des chutes chez la personne âgée:

- Utilisation de la canne; environnement approprié
- Résolution d'éventuels problèmes d'hypotension orthostatique
- Arrêt des sédatifs (ou utilisation de sédatifs à courte durée d'action)
- Prise de diurétiques pendant la journée
- ...

Données “EBM”

Essais cliniques de médicaments utilisés dans l'ostéoporose

Quelles sont les mesures d'efficacité?

1. **Densité minérale osseuse** (DMO): le médicament doit limiter la chute de DMO, voire la maintenir à sa valeur de départ ou même l'augmenter
2. **Fractures**: diminution du risque de fracture (non) vertébrale

*Un médicament n'est actuellement accepté pour le traitement de l'ostéoporose qu'à la condition qu'une diminution dans l'incidence de **fractures** n'ait été démontrée (EMA).*

Données “EBM”

Seule compte la réduction de **fractures**, en particulier les fractures non vertébrales, étant donné que 50 à 70% des fractures vertébrales sont asymptomatiques. C'est pourquoi on fait une distinction dans les résultats, pour autant que possible, entre les fractures vertébrales constatées par imagerie médicale (« fractures morphométriques ») et les fractures vertébrales symptomatiques.

Dans le cas des fractures non vertébrales, les fractures de la hanche sont considérées séparément lorsque les données sont disponibles, étant donné que ces fractures ont clairement l'impact le plus important.

(Fiche de transparence)

3. Approche pharmacothérapeutique

Preuves cliniques d'efficacité des différents traitements (EBM)

<u>Médicament</u>	<u>DMO</u>	<u># vert</u>	<u># non-vert</u>	
- Ca/vit D	+	+/-	+/-	
- Alendronate	+	+	+	<i>1^{er} choix de tx</i>
- Risedronate	+	+	+	
- Zoledronate	+	+	+	
- Etidronate	+	+	-	
- Raloxifene	+	+	-	
- THS	+	+/-	+/-	
- Calcitonine	+	+/-	-	
- PTH	+	+	+	
- Strontium ranélate	+	+	(+)	

3.1. Calcium

- Résultats contradictoires sur la prévention des fractures
- Encourager une alimentation riche en Ca
(apport journalier 1-1.5 g/j, max 2.5g/j)
- Si apport alimentaire insuffisant: suppléments nécessaires
essentiellement indiqué chez les personnes âgées
- Quel type de sel de Ca? Peu d'importance clinique
- ! Compliance souvent sous-optimale (constipation)
- Conseils de prise:
 - max 500mg par prise - le soir de préférence (pour contrer la sécrétion nocturne de PTH)
 - pendant les repas si effets secondaires gastro-intestinaux
 - éviter la prise concomitante de Ca + Tc, FQ, bisphosphonates, fluorures, phénytoïne, fer

3.1. Calcium

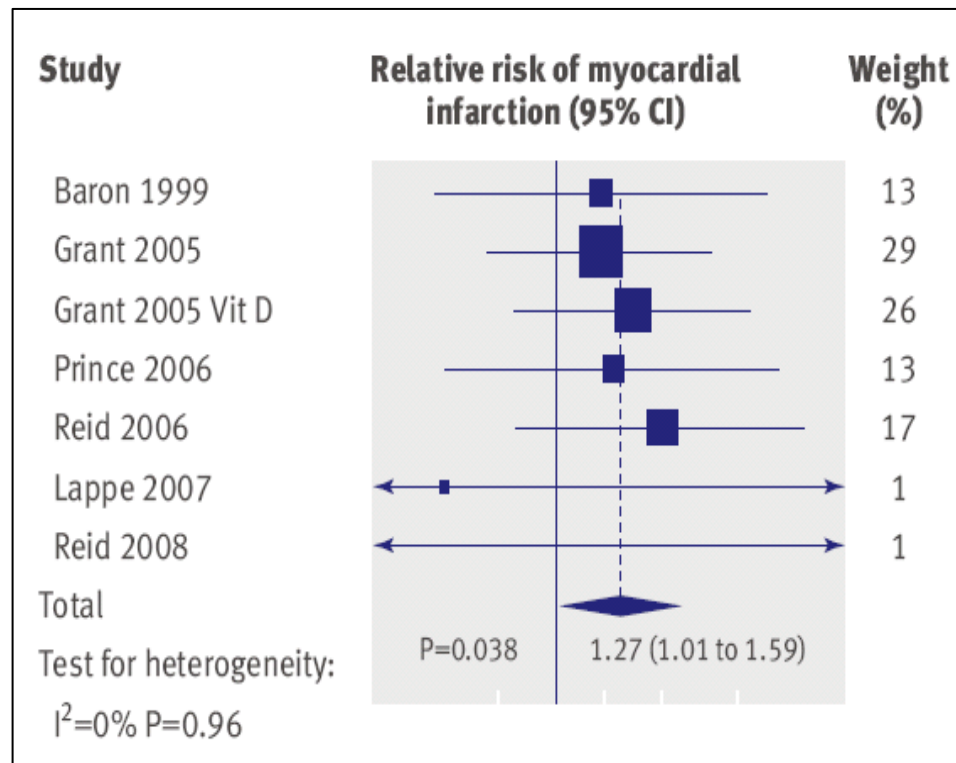
Sels de Ca	Teneur en Ca élément	Qté de sel correspondant à 500mg de Ca ⁺⁺	
Carbonate	40%	1.25g	
Citrate	21%	2.37g	Citrate: absorption non dépendante de l'acidité → intéressant chez patients sous antiacides
Gluconate.1H ₂ O	9%	5.6g	
Lactate anhydre	18.4%	2.77g	
Lactate.3H ₂ O	14%	3.4g	
Lactate.5H ₂ O	13%	3.85g	

DONC...

un médecin qui veut prescrire 500mg de Ca⁺⁺ sous forme de carbonate calcique doit prescrire 1.25g de carbonate calcique !

3.1. Calcium

Pharmacovig: suppl en Ca: risque accru d'infarctus du myocarde?



BMJ. 2010 Jul 29;341:c3691

Des investigations complémentaires s'avèrent toutefois nécessaires avant d'arriver à une conclusion. Il y a en effet des **limitations à l'interprétation de ces résultats**: dans aucune des études reprises dans la méta-analyse, l'infarctus du myocarde ne constituait un critère d'évaluation primaire, et les données concernant les critères d'évaluation cardio-vasculaires n'ont pas été rassemblées de manière standardisée. Plusieurs courriers de lecteurs critiques ont été publiés (Folia Dec 2010)

3.2. Vitamine D

- Essentielle pour la résorption du Ca (+ effet sur la force musculaire)
- Apport journalier recommandé:
 - de 25-50 ans: 200 UI (5mcg)
 - de 51-70 ans: 200-400 UI (5-10mcg)
 - > 70 ans: 800 UI (20mcg)
- Résultats contradictoires sur la prévention des fractures
- !!! Patients en maisons de repos: déficience en vitamine D fréquente!
- ↑ force musculaire, ↓ risque de chute (JAMA 2004;291:1999)

Association Ca/vit D

Association recommandée chez:

- patients avec apport alimentaire/exposition soleil insuffisants
- personnes vivant en institution
- personnes de + de 75 ans en général

Remarque:

- Traitement de base, mais insuffisant chez les patients avec une ostéoporose avérée et/ou des antécédents de fracture
- Doivent toujours être donnés en association avec un autre médicament (pex bisphosphonate), car l'association se retrouve dans toutes les études cliniques

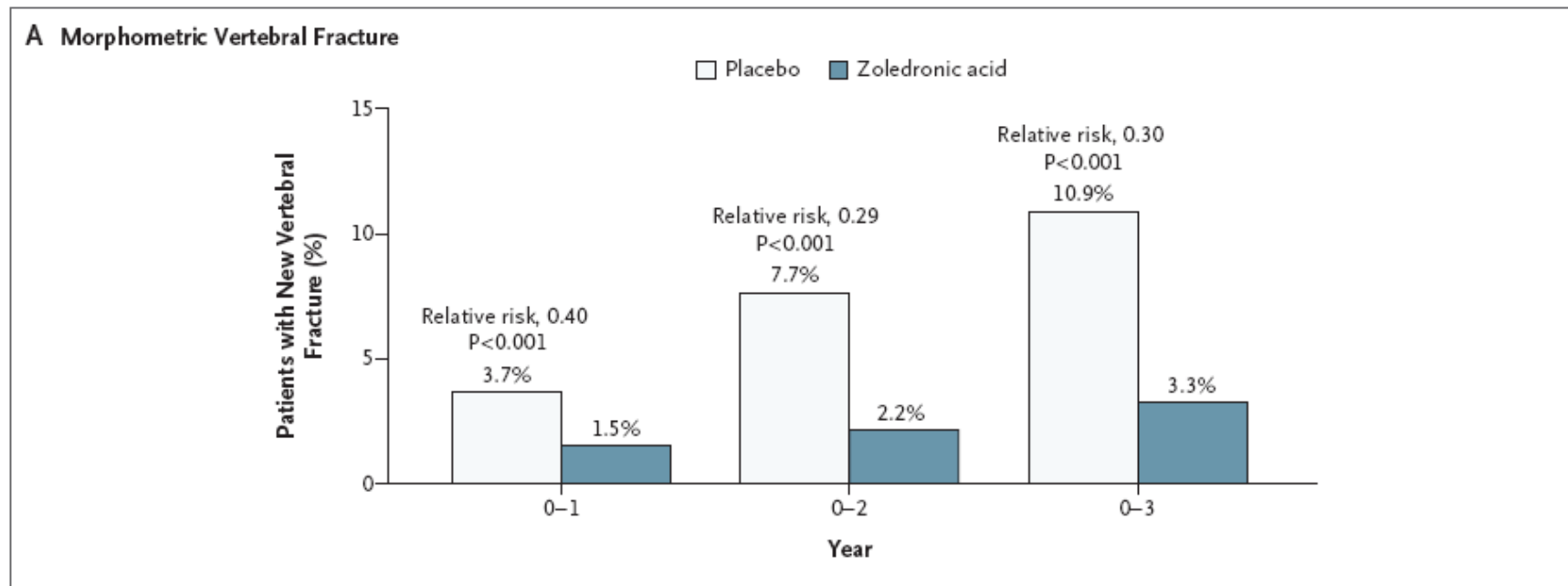
3.3. Bisphosphonates

- **1er choix de traitement!**
- **EBM**
 - « quantité » données d'efficacité sur les fractures: alendronate (Fosamax®) > risedronate (Actonel®) > zoledronate (Aclasta®) > etidronate (Osteodidronel®) > ibandronate (Bonviva®)
 - MAIS: pas d'études comparatives...
 - NNTs prévention # vertébrale à 3 ans: 16-20
 -
 - Durée de Tx: controversé - au moins 3 ans; 5 ans; moins de 10 ans?

Exemple de données « EBM »



Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis



3.3. Bisphosphonates

- **Conseils d'administration:**

prise à jeûn,
le matin, en orthostatisme (ne pas se recoucher
dans la ½h qui suit), avec un grand verre d'eau

→ *F~0% si prise
avec nourriture!*

→ *Risque
d'oesophagite!*

- Prise hebdomadaire possible (alendronate 70mg/sem;
risedronate 35mg/sem)
compliance meilleure?
permettrait de ↓ les effets 2° digestifs
moins d'études d'efficacité
- Remboursé sous attestation

3.3. Bisphosphonates

Pharmacovigilance: données récentes

- risque d'ostéonécrose de la mâchoire (stt tx iv, si Tx anticancéreux)
- douleurs osseuses, musculaires, articulaires

Pharmacovigilance: diphosphonates et douleurs osseuses, musculaires et articulaires

Il est bien connu que l'administration intraveineuse de diphosphonates provoque fréquemment un syndrome grippal aigu, associé à des douleurs musculaires et articulaires, mais aussi à de la fièvre et des frissons. Ces symptômes aigus peuvent aussi survenir après l'utilisation de diphosphonates par voie orale, sous forme de préparations à usage hebdomadaire ou mensuel. Les symptômes ont tendance à disparaître spontanément en quelques jours, même en cas de poursuite du traitement.

Il ressort d'une analyse effectuée par la *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis que des douleurs musculo-squelettiques intenses, en dehors du contexte d'un syndrome grippal, peuvent apparaître dans un délai très variable (de 1 jour à plusieurs années après le début du traitement; délai médian: 14 jours) et que ces douleurs sont généralement diffuses. Il s'agissait le plus souvent de patients âgés de plus de 65 ans. Les douleurs étaient souvent invalidantes, et donnaient lieu à de multiples examens complémentaires ainsi qu'à la prise d'analgésiques. L'arrêt du traitement par le diphosphonate a souvent permis un soulagement des symptômes mais cette amélioration était généralement lente. Lors de l'utilisation d'acide zolédronique par voie intraveineuse une fois par an pour l'ostéoporose [voir [Folia de juillet 2008](#)], le risque de douleurs osseuses, musculaires et articulaires est encore mal connu. Les douleurs osseuses, myalgies et arthralgies sont reprises dans la plupart des notices des diphosphonates (quelle que soit l'indication et la voie d'administration). Les données disponibles ne permettent pas de savoir si le risque varie selon que le diphosphonate est utilisé pour traiter l'ostéoporose ou en oncologie.

En cas d'apparition de douleurs osseuses, musculaires ou articulaires, il convient d'envisager le diphosphonate comme une cause possible (surtout chez les patients âgés) et éventuellement d'arrêter le traitement par le diphosphonate, tout en sachant que la régression des symptômes est souvent lente.

[*La Revue Prescrire* 2008; 28: 670-1 ; www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/bisphosphonatesHCP.htm]

3.3. Bisphosphonates

Données de pharmacovigilance → Notices

Exemple: Aclasta (zoledronate)

Ostéonécrose de la mâchoire

Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée principalement chez des patients atteints d'un cancer et traités notamment par des bisphosphonates, y compris l'acide zolédronique. La plupart de ces patients recevaient aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. La majorité des cas rapportés ont été associés à des interventions dentaires telles qu'une extraction dentaire. Plusieurs présentaient des signes d'infection localisée, y compris une ostéomyélite. Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés devra être pris en considération avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez des patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, corticoïdes ou mauvaise hygiène buccale). Au cours du traitement, ces patients devraient éviter dans la mesure du possible toute intervention dentaire invasive. Pour les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. Pour les patients nécessitant des interventions dentaires, il n'y a pas de donnée disponible suggérant que l'arrêt du traitement par bisphosphonates diminuerait le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation clinique du médecin traitant devrait orienter la prise en charge de chaque patient en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

3.3. Bisphosphonates

- Une trop faible **densité minérale osseuse** (DMO) est un des critères diagnostiques d'ostéoporose, et représente un des facteurs décisifs lors de l'instauration ou non d'un traitement médicamenteux de l'ostéoporose à titre préventif ou thérapeutique. Un suivi régulier (p.ex. annuel) de la DMO se justifie-t-il aussi au cours des premières années suivant l'instauration d'un traitement médicamenteux, en particulier par un **diphosphonate**? On sait depuis longtemps qu'il n'y a pas de relation directe entre l'effet d'un traitement sur la DMO et l'effet sur le risque de fractures. De plus, il ressort d'une étude récente – une nouvelle analyse d'une étude randomisée contrôlée par placebo avec l'alendronate (étude FIT) –

que les mesures de la DMO présentent une variabilité intra-individuelle (« within-person variation ») beaucoup plus importante que la variabilité interindividuelle (« between-person variation ») [*Brit Med J* 2009;338:b2266, avec un éditorial b1276].

Un suivi annuel systématique de la DMO pendant les premières années suivant l'instauration d'un diphosphonate n'est donc pas suffisamment fiable pour juger de l'effet du traitement. Selon l'auteur de l'éditorial, l'argent dépensé pour les mesures de suivi pourrait être plus utile à d'autres fins. [A propos de l'ostéoporose, voir la Fiche de transparence « Médicaments dans l'ostéoporose » et Folia de juillet 2007 et de juillet 2008]

DMO ≠ bonne mesure de suivi d'efficacité du traitement

3.4. SERMs (raloxifene – Evista®)

- Traitement de l'OP postménopausique
- S'adresse en particulier à des femmes avec risque accru de cancer du sein (mais sans troubles vasomoteurs/trophiques)
- Remboursé uniquement si antécédent de fracture vertébrale ou T-score < -2.5
- Pas d'effet démontré sur les fractures non vertébrales
- Contre-indications: ATCD TVP, EP
- ↑ risque d'AVC possible

3.4. SERMs

A venir: lasoxifene- bazédoxifene

3.5. Ranelate de Sr (Protelos[®])

- Stimule la formation osseuse et inhibe la résorption ostéoclastique
- ↓ risque de fractures (non) vertébrales
- ↓ risque de fractures chez femmes >80 ans (études SOTI-TROPOS)
- NNTs:
 - prévention # vertébrale à 3 ans: 9-13
 - prévention # non-vertébrale à 3 ans: 59
- Alternative chez les patients intolérants ou avec CI au traitement par bisphosphonate
-

3.5. Ranelate de Sr (Protelos®)

- **Conseils au patient**
 - A prendre le soir, au moins 2 h après le repas
 - Respecter intervalle de min 2h si prise concomitante d'aliments, de lait, de médicaments à base de calcium
 - Interruption immédiate du traitement en cas d'éruption cutanée !!! (DRESS syndrome)
 - Pas d'obligation de rester en position assise comme c'est le cas pour les bisphosphonates

3.6. Traitement Hormonal Substitutif

- Prévention primaire et secondaire
 - S'adresse en particulier aux patientes ménopausées
10 ans et âgées de moins de 60 ans
 - Durée du traitement: 7-10 ans voir
 - S'assurer que: et compliante
- rapport bénéfices:risques favorable

**!!! N'EST PLUS RECOMMANDÉ AU VU DES RISQUES LIÉS
AU TRAITEMENT A LONG TERME (cf cours ménopause)**

3.7. Autres traitements

Calcitonine (Miacalcic[®], Steocalcin[®] injections)

- Utilisé dans le traitement en phase aiguë de tassements vertébraux quand les antalgiques non spécifiques ne sont pas efficaces ou contre-indiqués
- Parfois utilisé dans le Tx de l'OP vertébrale - controversé - 4e choix dans Tx long cours
- ! Effets secondaires fréquents (moindres avec admin intranasale)

3.7. Autres traitements

Tériparatide – (Forsteo®)

- Fragment actif de la PTH (1-34)
- Stimule l'activité ostéoblastique (!! SSI administration intermittente)
 ⇔ résorption osseuse si administration continue
- Injection sous-cutanée 1x/j max 18 mois (cf ostéosarcomes chez rat)
- Pas d'effet synergique avec les bisphosphonates
- ↑ DMO et ↓ risque de fractures (non) vert.; persiste après arrêt du Tx
- Indication: Tx OP ménopausique sévère – mais jamais en 1er choix!



Vitamine K

Une association de calcium, de vitamine D et de vitamine K est depuis peu disponible en Belgique. Le produit (Calx Plus[®]) est un complément alimentaire et n'est pas enregistré comme médicament. Il contient 600 g de calcium élémentaire, 300 UI de vitamine D et 65 µg de vitamine K1 (phytoménadione).

De telles préparations étaient déjà sur le marché au Japon. Une méta-analyse concernant les effets de la vitamine K sur la masse osseuse chez des femmes japonaises a rapporté un effet protecteur de la vitamine K sur les fractures vertébrales et de la hanche⁵⁸. Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que les patients présentant un risque accru de fractures doivent être encouragés à suivre un régime riche en vitamine K (légumes verts, huiles végétales). Les études incluses présentaient plusieurs restrictions méthodologiques⁵. L'analogue de la vitamine K étudié, c.-à-d. la ménaquinone, n'est pas disponible en Belgique. L'administration systématique de vitamine K est à déconseiller tant que les résultats de cette méta-analyse n'ont pas été confirmés par une grande étude randomisée reprenant le risque de fractures comme critère d'évaluation⁵.

3.7. Autres traitements

- **Denosumab (Prolia®)**
 - Données contradictoires sur le risque de fractures
 - Place dans la prise en charge de l'OP peu claire; manque de données comparatives
 - Innocuité à long terme?

4. Ostéoporose chez l'homme: remarques

- Tendance à sous-estimer son importance
- Prévalence élevée - Mortalité suite à une fracture de la hanche plus élevée que chez la femme
- Rechercher une OP secondaire (>50% des cas): hypogonadisme, tabac, abus d'alcool, corticoïdes,...
- Importance des taux de testostérone et des taux d'oestrogènes
- Seuil décisionnel de prise en charge beaucoup plus flou (beaucoup moins de données cliniques)
- Testostérone: choix possible si hypogonadisme mais manque de données relatives à l'efficacité et à la toxicité à long terme
- Autre 1er choix: bisphosphonate; Ca+vitD pour prévention et traitement

Les études portant sur l'ostéoporose chez l'homme sont encore plus limitées. Un certain effet a été observé avec l'acide alendronique, le risédronate et le tériparatide mais il est impossible de se prononcer sur base du peu de matériel disponible.

5. Ostéoporose induite par les corticoïdes

FREQUENT +++

- Fonction de la dose et de la durée du Tx
- Risque important si prise de $\geq 7.5\text{mg}$ prednisone/jour (ou équivalent) pendant > 3 mois
- Risque également avec les corticoïdes inhalés (asthme et BPCO)
- Perte osseuse maximale durant les 6 premiers mois de Tx
- Prise en charge:
 - Si possible: arrêt ou $\downarrow$ dose de corticoïde; utilisation d'un "médicament d'épargne"
 - Ca (1500mg/j) + vit D (400-800 UI/jour)
 - Bisphosphonate (surtout risedronate): efficacité clinique démontrée ($\downarrow$ risque fractures)

5. Ostéoporose induite par les corticoïdes

Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial

Lancet 2009; 373: 1253-63

Findings Zoledronic acid was non-inferior and superior to risedronate for increase of lumbar spine bone mineral density in both the treatment (least-squares mean 4.06% [SE 0.28] vs 2.71% [SE 0.28], mean difference 1.36% [95% CI 0.67–2.05], $p=0.0001$) and prevention (2.60% [0.45] vs 0.64% [0.46], 1.96% [1.04–2.88], $p<0.0001$) subgroups at 12 months. Adverse events were more frequent in patients given zoledronic acid than in those on risedronate, largely as a result of transient symptoms during the first 3 days after infusion. Serious adverse events were worsening rheumatoid arthritis for the treatment subgroup and pyrexia for the prevention subgroup.

→ Le zoledronate a une AMM pour l'ostéoporose cortico-induite

Conclusions générales

- L'ostéoporose est un facteur important, parmi d'autres facteurs, dans l'apparition de fractures chez les personnes âgées. Seule une diminution du nombre de fractures (non vertébrales) est un critère d'évaluation pertinent pour les interventions.
- Suffisamment d'exercice physique, une alimentation suffisamment riche en calcium et une exposition suffisante au soleil dès le jeune âge et jusqu'à un âge plus avancé sont essentiels.
- Ce sont surtout les personnes ayant déjà présenté une fracture non traumatique auparavant qui bénéficieront d'un traitement éventuel; le bénéfice n'est pas grand en chiffres absolus.
- Des suppléments de calcium (1 g) et de vitamine D (800 IE) ont tout au plus un léger effet protecteur. Ils doivent toujours être associés à tout autre traitement de l'ostéoporose. L'observance thérapeutique du calcium n'est pas bonne.
- Parmi les diphosphonates, ce sont l'acide alendronique, le risédronate et l'acide zolédronique pour lesquels les preuves d'efficacité sur les fractures non vertébrales sont les plus nombreuses.
- Le ralénate de strontium a montré un effet, chez les personnes très âgées, dans la prévention de fractures non vertébrales. Certaines directives y voient une alternative en cas d'intolérance aux diphosphonates.
- La place exacte du raloxifène et du téraparatide n'est pas claire, la mise en balance de l'efficacité et des risques étant difficile. La vitamine K n'a pas de place, sur base des connaissances actuelles, dans la prévention des fractures ostéoporotiques. Le profil risques/bénéfices de la thérapie hormonale de substitution est désavantageux.
- A défaut d'études comparatives, il est impossible d'évaluer de manière objective les différences d'efficacité des divers médicaments.

	Effets indésirables	Contre-indications / Précautions	Interactions
diphosphonates	Souvent (1-10%): - En cas d'administration orale: diarrhée, dyspepsie, maux de ventre - En cas d'administration intraveineuse: réactions à la perfusion (fièvre, douleurs, arthralgie) Rares mais graves: - Ulcères oesophagiens, surtout avec l'acide alendronique et l'etidronate - Ostéonécrose de la mâchoire en cas d'usage de diphosphonates en oncologie, surtout avec l'acide zolédronique et le pamidronate (incidence estimée en cas de diphosphonates per os :1 à 10 cas/100.000 années-patients). - Fibrillation auriculaire (causalité non prouvée) - Douleurs osseuses et musculaires	Contre-indications - Grossesse et allaitement - Hypocalcémie - Insuffisance rénale grave - Anomalies oesophagiennes et autres facteurs susceptibles de ralentir le vidage de l'oesophage, tels que sténose ou achalasie Précautions - Etant donné le risque de lésions oesophagiennes après prise orale de diphosphonates, en particulier l'alendronate, il est préférable de prendre les comprimés avec au moins 100 ml d'eau (non gazeuse), d'attendre si possible 1 heure ou jusqu'à la prise de nourriture avant de se coucher, et d'éviter de sucer ou de croquer les comprimés. - Des suppléments de calcium et de vitamine D sont recommandés.	- Les disphosphonates ne sont pas bien absorbés à partir du tractus gastro-intestinal; la prise simultanée avec des aliments est susceptible d'aggraver encore la mauvaise résorption. - Les médicaments contenant de l'aluminium, du calcium, du fer ou du magnésium, dont les antacides, les suppléments minéraux et certains laxatifs osmotiques, peuvent diminuer la résorption des disphosphonates administrés par voie orale. - Il se peut que l'usage simultané d'AINS et de certains diphosphonates entraîne une incidence accrue d'effets indésirables gastro-intestinaux et rénaux. - L'acide zolédronique est éliminé par voie rénale. La prudence est de mise lorsque le produit est administré simultanément à des médicaments qui diminuent de manière importante la fonction rénale (p.ex. des aminoglycosides ou des diurétiques qui peuvent provoquer de la déshydratation).
raloxifène	Très souvent (> 10%): - Vasodilatation (bouffées de chaleur) - Symptômes de type grippal Souvent (1-10%): - Crampes au mollet - Œdème périphérique Rares mais graves: - Thrombocytopénie - Thrombo-embolie artérielle ou veineuse	Contre-indications - Grossesse et allaitement - (Antécédents de) thrombo-embolie veineuse - Insuffisance hépatique - Troubles graves de la fonction rénale - Saignements utérins inexpliqués - Cancer de l'endomètre - Immobilisation - Traitement hormonal du cancer du sein - Traitement par des estrogènes par voie systémique Précautions Des suppléments de calcium et de vitamine D sont recommandés.	- Diminution probable de l'effet des antagonistes de la vitamine K. - Diminution de la résorption en cas d'utilisation concomitante de choléstyramine ou d'autres échangeurs d'anions.
ranélate de strontium	Souvent (1-10%): - Céphalées - Diarrhée, nausées - Eczéma Rares mais graves: - Thrombo-embolie veineuse - Affections neurologiques: troubles de la conscience, perte de mémoire, crises d'épilepsie - Cas de syndromes d'hypersensibilité sévères induant des 'Drug Rash with Eosinophilia Systemic Symptoms' (DRESS): incidence estimée à 1 cas/40.000 années-patients.	Contre-indications - Troubles graves de la fonction rénale - Risque accru de thrombo-embolie veineuse - Phénylcétonurie - Grossesse et allaitement Précautions Des suppléments de calcium et de vitamine D sont recommandés.	- La prise simultanée d'aliments, de lait, de médicaments à base de calcium entraîne une diminution grave de la résorption du ranélate de strontium. - La prise simultanée d'hydroxyde d'aluminium et d'hydroxyde de magnésium entraîne une légère diminution de la résorption du ranélate de strontium. - Diminution de la résorption des tétracyclines et des quinolones par voie orale.

6. Exemple de cas clinique

- Mme X, 82 ans, qui vit en maison de repos, est hospitalisée pour des hématomes importants aux 2 bras et à la jambe gauche suite à une chute. Un traitement par Clexane (HBPM) a été récemment instauré pour suspicion de TVP. Parmi ses antécédents on retrouve une polyarthrite rhumatoïde pour laquelle elle reçoit du Medrol depuis 10 mois (dose en cours de diminution), de l'ostéoporose, une maladie de Parkinson, une hypothyroïdie sur Cordarone, de l'hypertension. Une ostéodensitométrie réalisée en mars 2003 révélait un T score à -3.2 au niveau de la hanche, et à -3.7 au niveau du col fémoral.
- Son traitement actuel comprend: Canrenol (canrenoate), Zestril (lisinopril), Cordarone (amiodarone), Asaflow (AAS), Medrol 16mg (methylprednisolone), Prolopa (levodopa+benserazide), Elthyrone
- Quels sont vos commentaires?

Rôle du pharmacien d'officine



- Communiquer avec patients « à risque »
 - Expliquer intérêt du Tx, et durée
 - Discuter d'éventuels problèmes de compliance
- Calcium
 - 1000-1500mg/j – en 2 prises
 - ! Choix de la formulation (adapté aux préférences du patient, y compris en termes de coût)
- Bisphosphonates
 - ! Explication des modalités d'administration
 - Pas en même temps que le calcium

Pour en savoir plus...

- Traitement médicamenteux de l'ostéoporose. Fiche de transparence 2010. Version courte et longue. Accessible sur <http://www.cbip.be/>

Pour en savoir plus...

Comment trouver les modalités de remboursement pour les médicaments sous attestation (p ex bisphosphonates, raloxifène)?

→ www.cbip.be

→ Cliquer sur le « ! » à côté de la catégorie de remboursement

Exemple: Evista® (raloxifène)

La spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que s'il est démontré qu'elle est administrée pour le traitement de l'ostéoporose chez une femme ménopausée qui répond à au moins une des conditions suivantes:

soit un antécédent de fracture vertébrale définie par une réduction d'au moins 25%, et d'au moins 4 mm en valeur absolue, de la hauteur du bord antérieur ou postérieur ou du centre de la vertèbre considérée, démontré par un examen radiologique;

soit un T-score, calculé par rapport à une population de référence féminine, < -2,5 au niveau de la colonne lombaire (L1-L4 ou L2-L4) ou de la hanche (zone totale ou zone propre du col) lors d'un examen réalisé par la technique de l'absorptiométrie radiologique à double énergie.

A cet effet, le médecin traitant établit un rapport qui prouve que les conditions visées ci-dessus sont rencontrées et joint à sa demande le protocole de la radiographie ou de l'absorptiométrie radiologique.

Sur base de ces documents, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'attestation dont le modèle est fixé sous "d" de l'annexe III de l'arrêté royal du 21.12.2001 et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de douze mois.

L'autorisation de remboursement peut être prolongée pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum sur base du modèle "d" dûment complété par le médecin traitant et renvoyé au médecin-conseil de l'organisme assureur.

Le remboursement simultané de FOSAMAX et EVISTA n'est jamais autorisé