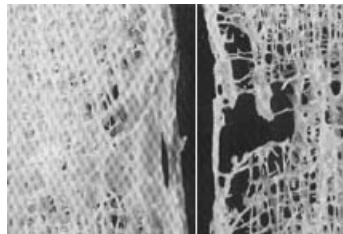
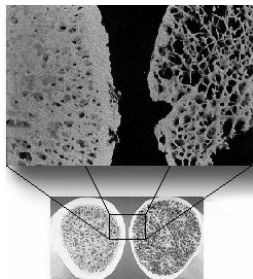


Pharmacothérapie de l'ostéoporose

FARM 22
Anne Spinewine
Pharmacie clinique
23.10.2006

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)



1. Ostéoporose: rappels

- **Quantification de la densité minérale osseuse (DMO):**
 - Ostéodensitométrie (DEXA): permet de quantifier la densité minérale osseuse (DMO) - pas d'évaluation de l'aspect qualitatif du tissu osseux
 - Zones étudiées: rachis lombaire et hanche
 - Résultats exprimés sous la forme du *T-score*:
 $T\ score = DMO\ patiente - DMO\ moyenne\ chez\ adulte\ jeune\ (même\ sexe)$

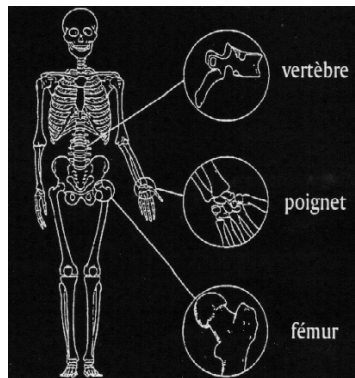
<u>T-score</u>	<u>Interprétation</u>
> -1 (écart-type)	Normal
$-1 \rightarrow -2.5$	Ostéopénie
≤ -2.5	Ostéoporose

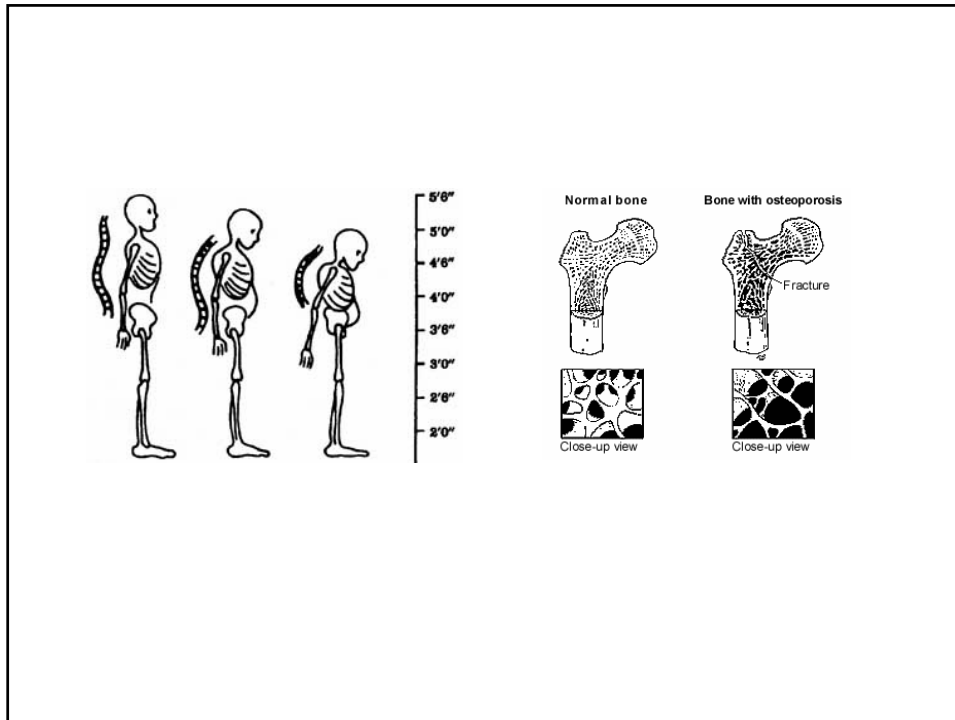
OMS

↓
Critère de remboursement pour certains médicaments

1. Ostéoporose: rappels

- **Conséquence cliniques:**
 - Diminution de la résistance mécanique du squelette
 - Augmentation du risque de **FRACTURES**
 - morbidité et mortalité accrues

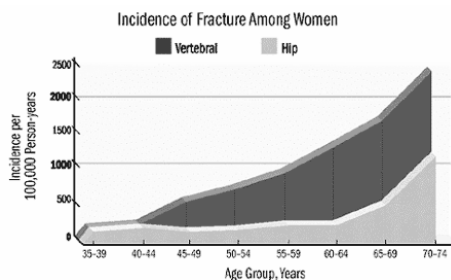
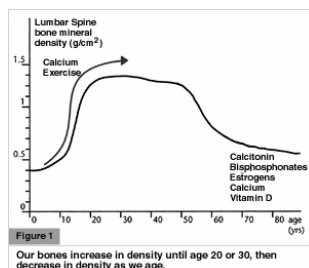




1. Ostéoporose: rappels

- **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



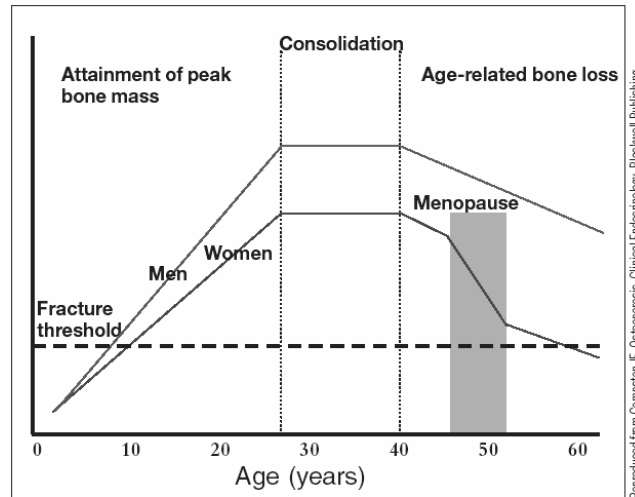


Figure 1: Age-related changes in bone mass

Pharmaceutical Journal, 22 octobre 2005

1. Ostéoporose: rappels

• 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
- Anti-acides à base d'Al
- Lithium
- Médicaments modifiant l'absorption de Ca (Tc, diurétiques, ciclosporine,...)
- (alcool)

2. Prise en charge: approche globale (voir algorithme)

Groupe 1

- Facteur(s) de risque présent(s)
- Pas d'antécédents de fracture ou de tassement vertébral



Prévention

- * Non pharmacologique
- * Pharmacologique:
 - Ca / vit D
 - (THS)
 - (Raloxifene)
 - (Bisphosphonates)

Groupe 2

- Antécédent de fracture ou de tassement vertébral
- T-score < -2.5



Traitement

- * Non pharmacologique
- * Pharmacologique:
 - Ca / vit D
 - THS
 - Raloxifene
 - Bisphosphonates
 - Calcitonine

2. Prise en charge: approche globale

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

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
- ...

3. Approche pharmacothérapeutique

Essais cliniques de médicaments utilisés dans l'ostéoporose

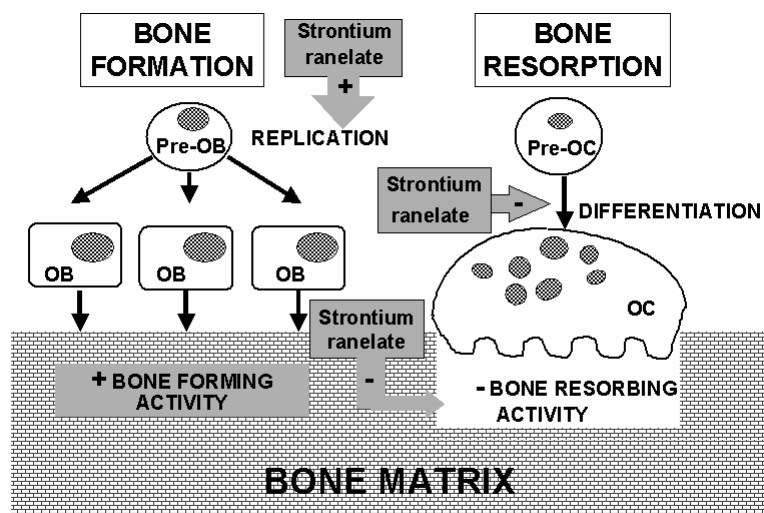
Quelles sont les mesures d'efficacité?

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.*

	Bone formation	Bone resorption	Bone Remodeling
Bisphosphonates	↓	↓	↓
SERMs	↓	↓	↓
hr-PTH	↑	↑	↑
Strontium ranelate	↑	↓	N



Marie PJ et al. *Calcif Tiss Int*. 2001;69:121-129.

3. Approche pharmacothérapeutique

Preuves cliniques d'efficacité des différents traitements

Médicament	DMO	# vert	# non-vert
- Ca	+	-	-
- THS	+	+/-	-
- Raloxifene	+	+	-
- Alendronate	+	+	+
- Etidronate	+	+	-
- Risedronate	+	+	+
- Calcitonine	+	+/-	-
- PTH	+	+	+
- Strontium ranélate		+	+?

3. Approche pharmacothérapeutique

3.1. Calcium

- 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
- Conseils de prise:
 - max 500mg par prise - le soir de préférence
 - pendant les repas si effets secondaires gastro-intestinaux
 - éviter la prise concomitante de Ca + Tc, FQ, bisphosphonates, fluorures, phénytoïne, fer

3. Approche pharmacothérapeutique

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
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. Approche pharmacothérapeutique

3.2. Vitamine D

- Essentielle pour la résorption du Ca (+ effet direct 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:	500-800 UI (12.5-20mcg)

En pharmacie on retrouve...

- | | |
|-----------------------------------|---|
| - Des spécialités pharmaceutiques | à base de sels calciques
à base de CaCO ₃ + vit D |
| - Des nutriments (± label APB) | à base de sels calciques
à base de sels calciques + vit D |

3. Approche pharmacothérapeutique

3.2. Vitamine D

- !!! Patients en maisons de repos: déficience en vitamine D fréquente!
- ↑ force musculaire, ↓ risque de chute (JAMA 2004;291:1999)

3. Approche pharmacothérapeutique

3.3. THS

- Prévention primaire et secondaire
- S'adresse en particulier aux patientes ménopausées depuis moins de 10 ans et âgées de moins de 60 ans
- Durée du traitement: 7-10 ans voire +
- S'assurer que:
 - patiente d'accord et compliant
 - pas de CI
 - rapport bénéfices:risques favorable

!!! N'EST PLUS RECOMMANDE AU VU DES RISQUES LIES
AU TRAITEMENT A LONG TERME (cf cours ménopause)

3. Approche pharmacothérapeutique

3.4. Raloxifene (Evista®)

- Prévention primaire et secondaire chez les femmes
- 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
(donc pas remboursé en prévention primaire)
- Contre-indications: ATCD TVP, EP

3. Approche pharmacothérapeutique

3.5. Bisphosphonates

- Efficace dans la prévention (1^{ère} et 2^{ème}) et le traitement
- Remboursé uniquement sous attestation; les critères varient suivant les molécules; jamais remboursé en prévention primaire
- Efficacité relative (voir tableau) → les indications varient
- Toxicité relative: risedronate < alendronate
- Conseils d'administration pour l'alendronate (cf risque d'oesophagite): prise à jeûn, le matin, en orthostatisme avec un grand verre d'eau
- Prise hebdomadaire: possible pour l'alendronate (70mg/sem) permet de réduire les effets secondaires digestifs
- Durée de Tx: au moins 3 ans (10 ans?)

3. Approche pharmacothérapeutique

3.6. Autres

Calcitonine (Miacalcic®, Calsynar® 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 (si THS contre-indiqué) - controversé - 4e choix dans Tx long cours
- ! Effets secondaires fréquents (moindres avec admin intranasale)

3. Approche pharmacothérapeutique

3.6. Autres

PTH (Tériparatide - Forsteo®)

- Tériparatide ou PTH recombinante (1-34)
- Stimule l'activité ostéoblastique (!! SSI administration intermittente)
⇔ résorption osseuse si administration continue
- Premier agent anabolique
- Injection sous-cutanée 1x/j
- Pas d'effet synergique avec les bisphosphonates
- Augmentation de la DMO et diminution du risque de fractures (non vert.; persiste après arrêt du Tx)
- Indication: Tx OP ménopausique sévère
- Pas d'avantage à les combiner avec des bisphosphonates

3. Approche pharmacothérapeutique

3.6. Autres

Strontium ranelate (Protelos®)

- Stimule la formation osseuse **et** inhibe la résorption ostéoclastique
- Etudes cliniques en cours; ↓ risque de fractures vertébrales démontré
- ↓ risque de fractures chez femmes > 80 ans (études SOTI-TROPOS)
- AMM européenne: OP postménopausique, pour le risque de fractures vertébrales et de la hanche
- Actif per os

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: 1er choix 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

5. Ostéoporose induite par les corticoïdes

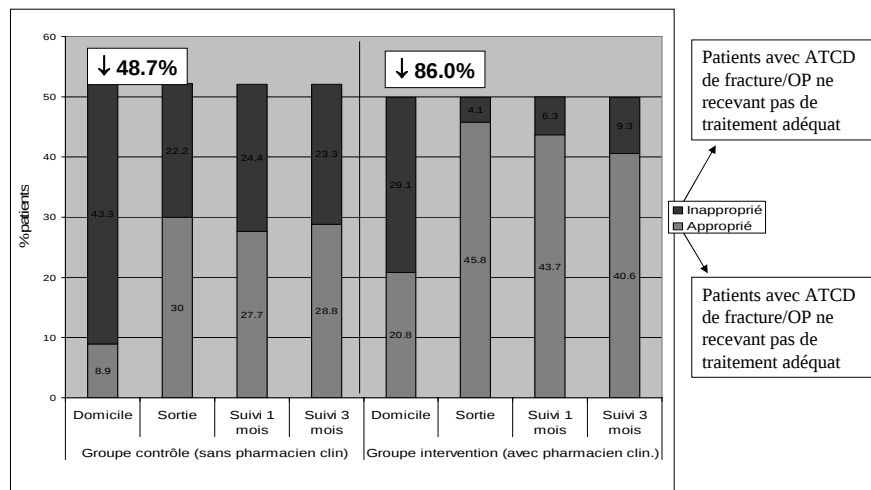
- Fonction de la dose et de la durée du Tx
- Risque important si prise de $\geq 7.5\text{mg}$ prednisone/jour (ou équivalent) pendant > 3 mois
- Risque également avec les corticoïdes inhalés (asthme et BPCO)
- Perte osseuse maximale durant les 6 premiers mois de Tx
- Prise en charge:
 - Si possible: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

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, zestril, cordarone, asaflow, medrol 4, prolopa, elthyrone
- Quels sont vos commentaires?

Rôle du pharmacien clinicien

- Etude randomisée contrôlée, patients hospitalisés dans un service de gériatrie
- Comparaison de la qualité de prescription à l'entrée, à la sortie de l'hôpital et dans les 3 mois qui suivent la sortie



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
- Bisphosphonates
 - ! Explication des modalités d'administration
 - Pas en même temps que le calcium

Pour en savoir plus...

- Prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Folia septembre 2004. Disponible à:
<http://www.cbip.be/PDF/Folia/2004/P31F08B.pdf>
- Prévention et traitement de l'ostéoporose, Pharmactuel 2001, no 4 et 5
1ère partie: <http://www.pharmactuel.com/sommaires/200107/104-110.pdf>
2e partie: <http://www.pharmactuel.com/sommaires/200109/125-133.pdf>