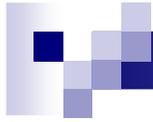


L'ostéoporose

Quel traitement après une première séquence thérapeutique?

Erick Legrand
Service de Rhumatologie
CHU et Faculté de Médecine, Angers



Choisir la première séquence thérapeutique



Pour le diagnostic et l'évaluation

Facteurs de risque cliniques : age, ménopause avant 45 ans, ATCD de fractures, Handicap neuro sensoriel, plus de 2 chutes l'année passée, corticothérapie, maladie inflammatoire, tabagisme, alcoolisme, IMC

Radiographies du rachis (ou VFA) systématiques

Densitométrie osseuse

Biologie générale et phosphocalcique

Chez les patients non fracturés, calculer le score FRAX

pas de traitement de fond si $< 7\%$; zone grise entre 7 et 15%; au-delà de 15%, traitement



Prescriptions de la première consultation

- 1- Activité physique en charge : 3 heures par semaine soit 30 mn de marche à pied par jour
- 2- Pas plus d'un verre d'alcool par jour
- 3- Demander au patient de consommer 3 produits laitiers par jour
- 4- Plan de sevrage tabagique; difficile mais impact santé majeur
- 5- Plan de sevrage des corticoïdes +++
- 6- Prescrire de la vitamine D pour obtenir une concentration entre 75 et 100 nmol/l



Contre indications aux traitements de fond

ATCD d'Oesophagite sévère : CI pour les Bisphosphonates par voie orale

Etat dentaire déplorable : CI temporaire pour les BP et le dénosumab

ATCD de phlébite ou EP : CI pour le raloxifène

Erysipèle ou Ulcère de jambe : CI (relative) pour le dénosumab; par ailleurs non indiqué en première intention

I Rénale (CL < 30 ml/mn) : CI pour les bisphosphonates et le teriparatide; si Cl < 15, tous les TT sont CI

ATCD de cancer ou hémopathie ou radiothérapie : CI pour le téraparatide (PTH 1-34)



Choisir la première séquence en fonction du contexte clinique

OP modérée : 0 ou 1 fracture vertébrale, pas de FESF

→ Raloxifène entre 50 et 70 ans (effet anti cancer du sein)

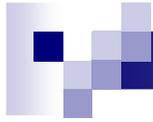
→ Bisphosphonates après 70 ans car le risque de phlébite et de FESF augmente rapidement

OP sévère avec 2 FV : Teriparatide puis bisphosphonate

OP avec FESF : Zolédronate IV

OP avec troubles des fonctions sup : Zoledronate IV

OP avec cancer connu : Zolédronate IV



Après 5 ans de raloxifène

Après 5 ans de BP per os

Après 3 ans de BP IV

Après 18 mois de téraparatide + 3 ans de BP

**Bilan complet comme le bilan initial : clinique,
DPX, VFA ou radios, biologie**



Il existe des arguments théoriques pour prolonger le traitement de l'ostéoporose

- ❑ Certains traitements n'ont pas d'effet rémanent
Raloxifène, denosumab, teriparatide
- ❑ Le risque de fracture augmente avec l'âge : X2 tous les 10 ans
- ❑ Le risque de chute augmente avec l'âge



Il existe des arguments théoriques pour ne pas prolonger le traitement de l'ostéoporose

- ❑ Les bisphosphonates utilisés pendant 3 à 5 ans modifient qualitativement le tissu osseux avec une action durable et rémanente, **suggérant une protection anti-fracturaire plus longue que la durée de prescription**
- ❑ La prolongation des bisphosphonates augmente discrètement le risque d'ONM ou de Fracture Atypiques, même si le risque absolu demeure très faible



A Grey, CMAJ 2017

Les effets d'une perfusion **Unique** de 5 mg d'Ac zolédronique comparée à une perfusion de placebo

	12 mois	36 mois	60 mois
CTX sérique	-74%	- 42%	- 27%
DMO lombaire	+ 3,9 %	+ 5,2 %	+ 5,1%
DMO fémorale	+ 3,5 %	+ 5,2 %	+ 5,4 %

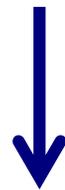


HG Bone, NEJM, 2004

Population : 247 patientes ostéoporotiques, 63 ans (+-6 ans)

25% avec un ATCD de fracture vertébrale

Traitées par de l'alendronate pendant 5 ans (5 ou 10 mg/jour)



Randomisation

83 sous placebo pendant 5 ans : **6,6% avec une nouvelle FV**

78 sous alendronate 5 mg /5 ans : **13,9% avec une nouvelle FV**

86 sous alendronate 10 mg /5 ans : **5% avec une nouvelle FV**

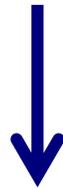


HG Bone, NEJM, 2004

247 patientes ostéoporotiques, 63 ans (+-6 ans)

25% de fractures vertébrales

Traitées par de l'alendronate pendant 5 ans (5 ou 10 mg/jour)



83 sous placebo pendant 5 ans : **4,4% avec une nouvelle FNV**

78 sous alendronate 5 mg /5 ans : **4% avec une nouvelle FNV**

86 sous alendronate 10 mg /5 ans : **3,1% avec une nouvelle FNV**



Les résultats de l'étude Flex (*D Black, JAMA 2006*)

- 1099 patientes ostéoporotiques qui ont reçu 4 à 5 ans d'alendronate
 - Après la première séquence thérapeutique
 - ❖ Les patientes ont 73 (+- 5,7) ans
 - ❖ ATCD de fracture : 60% des patientes
 - ❖ ATCD de fracture vertébrale : 30% des femmes
 - ❖ T-score hanche totale : -1,9, T-score col fémoral : -2,2
 - ❖ Pas de T-score < -3,5
- Alendronate 5 mg/jour (n=321) ou 10mg/jour (n=322) ou Placebo (n=428)



Les résultats de l'étude Flex (D Black, JAMA 2006)

Survenue des fractures dans le groupe placebo au cours des 5 années suivantes

- ❖ 11,3% des femmes présentent une FV radiographique dans les 5 ans
- ❖ 19 % des femmes présentent une FNV dans les 5 ans
- ❖ 3% des femmes présentent une fracture de hanche
- ❖ **21,3 % des femmes** présentent une fracture (toutes sites confondus)
- ❖ Cette forte incidence de fracture, suggère
 - qu'il ne s'agissait pas d'une cohorte à faible risque
 - qu'il faut intervenir, en prolongeant le traitement!

Les résultats de l'étude Flex (D Black, JAMA 2006)

Fractures	Placebo, No. (%) (n = 437)	Pooled Alendronate, No. (%) (n = 662)
Vertebral		
Clinical	23 (5.3)	16 (2.4)
Morphometric	46 (11.3)	60 (9.8)
Clinical		
Any	93 (21.3)	132 (19.9)
Nonspine	83 (19.0)	125 (18.9)
Hip	13 (3.0)	20 (3.0)
Forearm	19 (4.3)	31 (4.7)

Pas de différence franche entre 5 et 10 ans de traitement par alendronate dans cette population

Les résultats de l'étude Flex (D Black, JAMA 2006)

Fractures	Placebo, No. (%) (n = 437)	Pooled Alendronate, No. (%) (n = 662)
Vertebral		
Clinical	23 (5.3)	16 (2.4)
Morphometric	46 (11.3)	60 (9.8)
Clinical		
Any	93 (21.3)	132 (19.9)
Nonspine	83 (19.0)	125 (18.9)
Hip	13 (3.0)	20 (3.0)
Forearm	19 (4.3)	31 (4.7)

Pas de différence franche entre 5 et 10 ans de traitement par alendronate dans cette population

Les résultats de l'étude Flex (D Black, JAMA 2006)

Fractures	Placebo, No. (%) (n = 437)	Pooled Alendronate, No. (%) (n = 662)
Vertebral		
Clinical	23 (5.3)	16 (2.4)
Morphometric	46 (11.3)	60 (9.8)
Clinical		
Any	93 (21.3)	132 (19.9)
Nonspine	83 (19.0)	125 (18.9)
Hip	13 (3.0)	20 (3.0)
Forearm	19 (4.3)	31 (4.7)

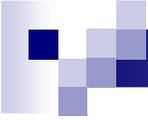
Pas de différence franche entre 5 et 10 ans de traitement par alendronate dans cette population



Les résultats de l'étude d'extension de l'étude Horizon

(D Black, JBMR 2012)

- 1233 patientes qui ont reçu 3 perfusions d'Acide Zoledronique 5 mg
 - Après la première séquence thérapeutique
 - ❖ Les patientes ont 75,5 (+- 4,9) ans
 - ❖ ATCD de fracture : 60% des patientes
 - ❖ ATCD de fracture vertébrale : 60% des femmes
 - ❖ 55% ont un T-score fémoral < -2,5
 - ❖ 40 % ont un T-score fémoral entre -1 et -2,5
- Randomisation 3 perfusions complémentaires ou 3 placebo



Les résultats de l'étude d'extension de l'étude Horizon (D Black, JBMR 2012)

Survenue des fractures dans le groupe placebo au cours des 3 années suivantes

- ❖ 6,2% des femmes présentent une FV radiographique dans les 5 ans
- ❖ 7,6 % des femmes présentent une FNV dans les 5 ans
- ❖ 1,4% des femmes présentent une fracture de hanche
- ❖ 10% des femmes présentent au moins une fracture au cours des 5 ans



Les résultats de l'étude d'extension de l'étude Horizon

(D Black, JBMR 2012)

	Placebo	A Zolédronique
Fracture vertébrales	6,2%	3%
Fractures non vertébrales	7,6%	8,2%
Fractures ESF	1,4%	1,3%

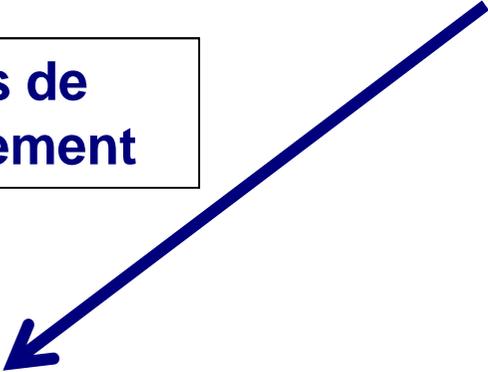


Modélisation à partir de cette étude d'extension Horizon

100 femmes ostéoporotiques 75 ans

qui ont reçu 3 perfusions d'Ac Zolédronique

Pas de
Traitement

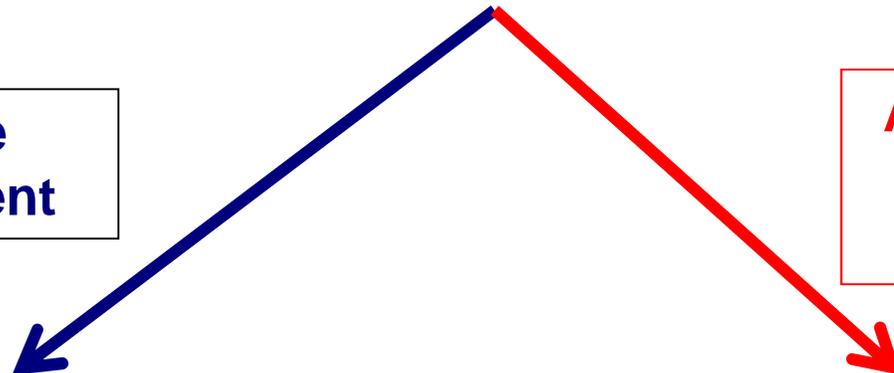


6 vont présenter
une F vertébrale

Modélisation à partir de l'étude extension de Horizon

100 femmes ostéoporotiques 75 ans
qui ont reçu 3 perfusions d'Ac Zolédronique

Pas de
Traitement



6 vont présenter
une FV

A Zolédronique
qui réduit le
risque de 50%

3 vont présenter
une FV

3 fractures en moins!

Mais 97 patientes auront reçu un traitement supplémentaire
pendant 3 ans, sans bénéfice clinique



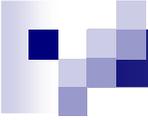
Que retenir de ces données cliniques?

- ❑ Les BP ont une action durable, au delà de leur période de prescription
- ❑ Après 3 à 5 ans de BP, on observe, sans TT, la survenue de fractures
 - ❖ chez 5 à 10 % des patientes au cours des 3 années suivantes
 - ❖ chez 15 à 20 % des patientes au cours des 5 années suivantes
 - ❖ le risque de fracture semble plus faible après une séquence IV
- ❑ La prolongation du TT ne modifie pas globalement ce risque de fracture
- ❑ Chez les patientes les plus « graves » à la fin de la première séquence thérapeutique (DMO restant très basse, fractures incidentes), la prolongation pourrait être utile (données scientifiques fragmentaires, petits effectifs)



En revanche

- Le raloxifène n'a pas d'effet rémanent; sa toxicité n'est pas durée dépendante; traitement possible pendant 10 ans
- Le tériparatide n'a pas d'effet rémanent; il faut poursuivre avec un BP pour au moins 3 ans
- Le dénosumab n'a pas d'effet rémanent; rebond de la résorption et risque de cascade de fracture lors de l'arrêt; il faut poursuivre avec un BP pendant 1 an



Après 4 à 5 années de raloxifène

Excellent résultat

Pas de nouvelles fractures

DMO stable ou meilleure

Age < 65 ans



**Poursuivre raloxifène
4 années
supplémentaires**

Résultat insuffisant

**Une fracture incidente
ou diminution de la DMO**

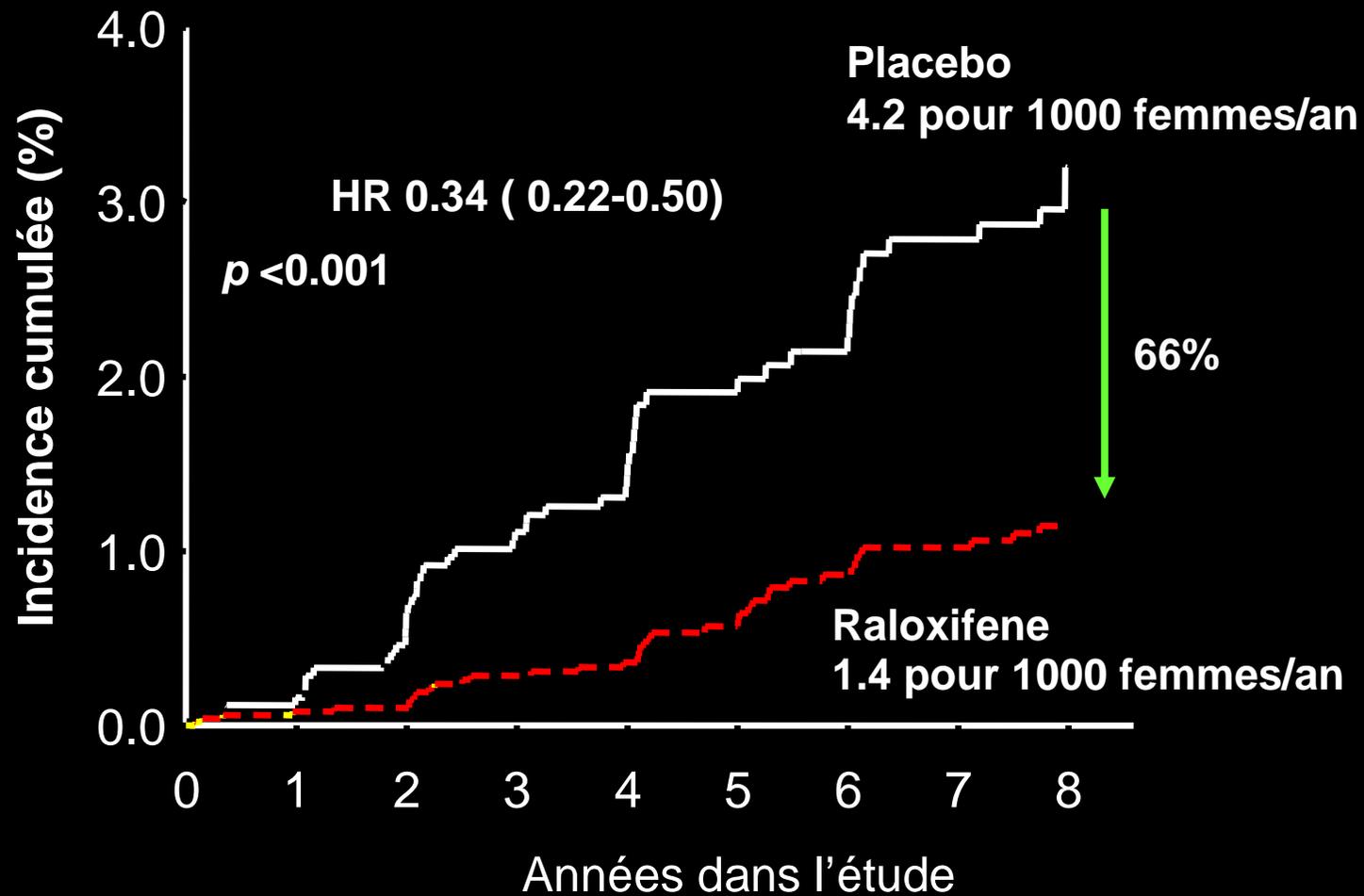
Evaluer Observance

**Vitamine D
Comorbidités?
Corticothérapie?**



**Rotation vers un BP par voie
orale ou IV (doute sur
observance)**

Effets de Raloxifene sur l'incidence des cancers invasifs à 8 ans

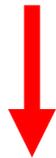




Après 4 à 5 années de BP par voie orale

Excellent résultat

**Pas de nouvelles fractures
DMO stable ou meilleure
Pas de nouveau FR**



**Arrêt du BP (effet rémanent)
Poursuivre Vitamine D
Evaluation 2 ans plus tard**

Résultat insuffisant

**Fractures
Ou baisse DMO**

**Evaluer Observance
Horaire des prises
Vitamine D
Corticothérapie**



**Rotation vers
Zolédronate IV
ou tériparatide (2 FV)**



Après 18 mois de tériparatide

- Le traitement a été prescrit pour une OP sévère
- Le résultat obtenu est temporaire
- La densité osseuse va baisser lors de l'arrêt du tériparatide
- **Toujours poursuivre par une séquence de BP**
 - pour une durée initiale de 3 ans
 - par voie IV si accord de la patiente



Quatre messages complémentaires

Avant 65 ans devant une OP modérée, débiter par le raloxifène

La survenue d'une FP après une mauvaise chute n'est pas toujours un indicateur d'échec du traitement de fond;

Il est indispensable de disposer d'une VFA ou de radiographies du rachis avant et après une séquence thérapeutique au cours de l'ostéoporose

La plupart des échecs de traitement par les BP sont liées à une mauvaise observance ou à une prise non à jeun; toujours privilégier la voie IV