

# Réunion de consensus

26 mai 2005

**Rapport du jury**  
Texte complet (version longue)

## **Les traitements efficaces pour la prévention des fractures liées à l'ostéoporose**

**Institut national d'assurance maladie-invalidité**  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

### ***Promoteur***

M. R. DEMOTTE, ministre des Affaires sociales et de la Santé publique

et

le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

*Président* : M. VERMEYLEN

*Vice-président* : G. VERPOOTEN

*Secrétaire* : H. BEYERS

*Membres*: M. BAUVAL, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, A. DUFOUR, Ph. EHLINGER, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

### ***Comité d'organisation***

Président : P. Chevalier

Secrétaire: H. Beyers (RIZIV)

Experts: J-M Kaufman, J-Y Reginster

Groupe bibliographique: E. Vermeire

Jury : E. Dhondt, A. Vanwelde

Membres: W. Schrooyen, F. Sumkay, C. Van den Bremt, G. Verpooten, J. Voisey

INAMI: M. de Falleur, A. De Swaef, A. Mensaert

### ***Groupe bibliographique***

Centrum Huisartsgeneeskunde Universiteit Antwerpen

### ***Préparation pratique***

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion des prestations pharmaceutiques, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : J. DE COCK, INAMI, av. de Tervueren, 211 - 1150 Bruxelles

# Réunion de consensus

26 mai 2005

## Les traitements efficients pour la prévention des fractures liées à l'ostéoporose

### Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut national d'assurance maladie-invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par Centrum Huisartsgeneeskunde Universiteit Antwerpen), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be): "Médicaments et autres ..." – "Réunions de consensus" : <http://www.riziv.fgov.be/drug/fr/pharmanet/consensus/index.htm> ).

## **Composition du jury**

### *Représentants des médecins*

Eric Dhondt (spécialiste) Président  
Jean Rosillon (médecin généraliste)  
Mireille Smets (spécialiste)  
Jan Vanschoenbeeck (médecin généraliste)  
Anne Vanwelde (médecin généraliste) Vice-Présidente  
Gwen Verbeke (spécialiste)

### *Représentants des organismes assureurs*

Heidi Goethals  
Valérie Fabri

### *Représentants des pharmaciens*

Jean Barbé  
Paul Perdieus

### *Représentant des paramédicaux*

Chantal Leva  
Hilde Spooren

### *Représentant du public*

Ann Van Leuven

### *Secrétariat des réunions du jury*

Johan De Haes

# Introduction

Le jeudi 26 mai 2005, l'INAMI a organisé une réunion de consensus concernant les traitements efficaces pour la prévention des fractures liées à l'ostéoporose.

L'objectif de la réunion était d'évaluer l'efficacité du traitement pour la prévention des fractures liées à l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant des risques de fractures ostéoporotiques, à l'exception de la ménopause précoce, liées à l'ostéoporose masculine et liées à l'ostéoporose cortico-induite.

L'ostéoporose est une affection généralisée du squelette caractérisée par des changements quantitatifs et qualitatifs au niveau du tissu osseux entraînant un affaiblissement structurel et un risque plus élevé de fractures de fragilité ('fragility fractures'). Nous constatons ainsi une incidence croissante des fractures du poignet, des vertèbres et de la hanche et ce, outre les autres fractures telles celles du bassin et du bras. Ce phénomène peut s'expliquer par un certain nombre de facteurs liés à l'âge tels qu'un risque accru de chute, une faible densité minérale osseuse et une structure osseuse modifiée.

L'apparition de telles fractures n'est pas indissociable du vieillissement. De manière générale, l'incidence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, mais il existe également de grandes différences de risque individuel au sein de chaque sexe, également pour des âges identiques. Le dépistage des personnes présentant un risque plus élevé de fractures de fragilité et le traitement préventif peuvent être souhaitables s'il peut se faire de manière efficace en termes de coût.

Contrairement à l'ostéoporose chez la femme qui est généralement considérée comme un problème de santé publique, le problème de l'ostéoporose masculine est souvent sous-estimé. L'ostéoporose masculine n'est pourtant pas une situation exceptionnelle. (Kanis 2004e).

# 1. Ampleur du problème : épidémiologie des fractures de fragilité

## 1.1. Prévalence de l'ostéoporose

La définition classique de l'ostéoporose est 'une maladie systémique du squelette caractérisée par une perte de la masse osseuse accompagnée d'une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux, à l'origine d'un accroissement de la fragilité osseuse' (OMS 1994). Pour décrire la gravité de la situation, on a utilisé des critères pour lesquels on fait une distinction sur base des mesures de la densité minérale osseuse (DMO). La mesure utilisée est le **T-score** : le nombre d'écarts types (ET) de la DMO du patient par rapport à la moyenne des jeunes adultes (20-40 ans). Un T-score supérieur à -1 sera donc considéré comme normal, inférieur à -1 et supérieur à -2,5 comme de l'ostéopénie et inférieur à -2,5 comme de l'ostéoporose.

A tout âge, la densité osseuse est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, et après l'âge de jeune adulte, la densité osseuse diminue avec l'âge chez les hommes et les femmes. C'est pourquoi l'ostéoporose devient plus fréquente avec l'âge chez les femmes. En raison de la définition, la prévalence dépend entièrement de la manière dont on définit les jeunes adultes ; de plus, la question est posée de savoir si une valeur de référence distincte (et plus élevée) doit être appliquée chez les hommes. La plupart du temps, ce sont les valeurs de référence du NHANES III (Looker 1997) qui sont utilisées pour les populations occidentales, mais dans la pratique, on utilise aussi régulièrement les propres valeurs de références du fabricant de l'appareil. Aux Pays-Bas, la prévalence de l'ostéoporose chez les femmes augmente d'environ 7% entre 55 et 59 ans, jusqu'à près de 50% à l'âge de 85 ans. (De Laet 1996) La prévalence de l'ostéoporose est importante également en Belgique: environ 19% des femmes de plus de 65 ans souffrent d'ostéoporose (enquête de l'IPH réalisée en 2001) et probablement 3% des hommes du même âge (enquête IPH 1997).

La prévalence de l'ostéoporose est cependant peu relevante et dépend de la définition utilisée. Il est dès lors d'autant plus important d'étudier l'incidence des fractures.

## 1.2. Incidence des fractures

Dans la plupart des pays, il existe un lien étroit entre l'apparition des différents types de fractures : si le nombre de fractures de la hanche est élevé, le nombre de fractures des vertèbres dans ce pays le sera également. (Kanis 2002, De Laet 2000) En outre, dans la plupart des pays, c'est principalement l'incidence des fractures de la hanche qui est la mieux connue, parce que ce type de fracture va pratiquement toujours de pair avec une hospitalisation, qui est plus facile à répertorier que les fractures traitées en ambulatoire. C'est pourquoi la fracture de la hanche est souvent utilisée comme un indice de l'importance des fractures de fragilité dans un pays donné. La figure 1 illustre l'incidence liée à l'âge des fractures de la hanche chez les hommes et les femmes aux Pays-Bas sur base de l'enregistrement hospitalier national (Nationale Ziekenhuis Registratie). (De Laet 1997) Des recherches basées sur les données de l'INAMI démontrent que l'incidence des fractures du bassin en Belgique est similaire. (Reginster 2001, De Laet 2005c)

Aux Pays-Bas, il y avait en 1999 plus de 15 000 fractures de la hanche par an chez les hommes et les femmes de 55 ans et plus, dont un quart chez les hommes. Il a également été estimé que dans ce groupe, près de 12 000 fractures du poignet et 16 000 fractures vertébrales se produisaient chaque année.

Les chiffres précis pour la Belgique ne sont pas connus, mais les chiffres sont probablement légèrement inférieurs, bien que du même ordre de grandeur qu'aux Pays-Bas.

Le site de fracture rencontré varie chez l'homme et chez la femme en fonction de l'âge. À l'âge de 50-54 ans, on observe chez la femme par ordre de fréquence un risque accru de fracture du poignet, des vertèbres, des côtes et de l'humérus proximal alors que chez l'homme, c'est d'abord la fracture vertébrale et celle des côtes qui sont les plus communes, suivies par la fracture du poignet. Pour les deux sexes, le risque de fracture ostéoporotique augmente avec l'âge, avec un ratio femme :homme de [2 à 3 :1] à un âge plus avancé et ce pour les fractures vertébrales et de la hanche. A l'âge de 85-89

ans, la fracture de la hanche prédomine dans les deux sexes (33 % des fractures chez l'homme, 36% chez la femme). (Looker 1997)

Le risque cumulé d'apparition d'une fracture de la hanche pour une femme de 50 ans pendant la vie est estimé à environ 20% (Oden 1998), avec un risque lié à l'âge de plus de 1% par an chez les femmes après l'âge de 80 ans aux Pays-Bas et en Belgique (CBO 2002, Reginster 1999). Selon des estimations concernant les fractures de la hanche en Belgique (Reginster 1999, Autier 2000) et extrapolations à partir d'estimations pour les Pays-Bas (CBO 2002), il y a chaque année en Belgique plus de 10 000 fractures de la hanche, autant de fractures vertébrales 'graves' cliniquement symptomatiques, et un peu moins de fractures du poignet.

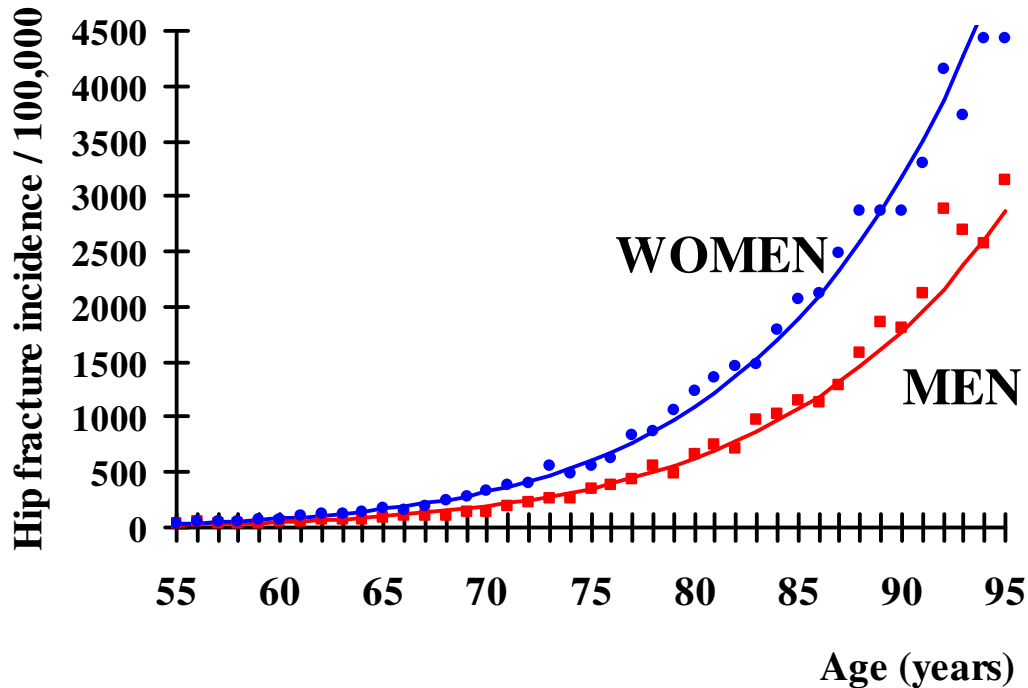


Figure 1 : incidence de la fracture de la hanche aux Pays-Bas chez les hommes et les femmes

Le tableau 1 représente le risque résiduel de fracture de ce type durant la vie à partir de 50 ans (remaining lifetime probability of fracture %) chez l'homme et chez la femme (Kanis 2004e).

Tableau 1

Lifetime risk of fragility fracture in the Swedish population at the age of 50 years (%)	Femme	Homme
Fémur	23 %	11%
Poignet	21%	5%
Vertèbre	15%	8%
Humérus proximal	13%	4%
Une fracture	46%	22%

## 2. Conséquences des fractures de fragilité

Les fractures de fragilité s'accompagnent d'une perte de la qualité de vie et sont associées à une mortalité accrue dans les études épidémiologiques (CBO 2002; Center 1999), dans lesquelles les conséquences potentiellement catastrophiques des fractures de la hanche sont particulièrement craintes pour les personnes âgées fragiles ('frail elderly'). Mais tant chez l'homme que chez la femme, il y a non seulement un risque plus élevé de mortalité pour la fracture de la hanche, mais également pour la fracture vertébrale et les fractures de l'épaule.

En ce qui concerne la morbidité aussi, l'effet des fractures de la hanche est très important, mais l'effet des fractures du poignet et des vertèbres ne doit pas non plus être sous-estimé. Pour quantifier davantage ces conséquences, une estimation de la perte des 'années ajustées à la qualité de la vie' a été réalisée dans la directive néerlandaise.

Pour les Pays-Bas, une perte cumulative de la qualité de vie en raison de fractures a été estimée à en moyenne 0,4 QALY à partir de l'âge de 55 ans pour la population féminine totale (avec et sans fracture), ce qui place les fractures de fragilité dans la même catégorie dans l'ordre des maladies que le cancer du sein par exemple (CBO 2002).

Les coûts annuels en raison des fractures de fragilité pour la santé publique en Belgique sont estimés à €150 000 000 (Autier 2000).

Enfin, il y a également les coûts d'une fracture fémorale et d'une fracture du bassin ou d'une luxation de la hanche. En 2001, les coûts moyens d'une hospitalisation à la suite d'une fracture fémorale s'élevaient à 5 056,24 euros. Pour une fracture du bassin ou une luxation de la hanche, ce chiffre s'élevait à 5 418,21 euros. (De Haes 2005)



### 3. Ostéoporose et autres facteurs de risque : estimation des risques de fracture

Autrefois, la mesure de la DMO était principalement utilisée dans la pratique pour évaluer les risques de fracture. C'était la conséquence directe de la définition de l'ostéoporose dans laquelle la DMO était le seul paramètre mesurable sur lequel on pouvait s'appuyer. (OMS 1994) Récemment, une meilleure approche s'est cependant développée dans l'interaction de différents autres facteurs de risque. Un élément crucial était à cet égard la combinaison de différentes grandes études de suivi en provenance de différentes parties du monde dans une méta-analyse.

#### 3.1. Densité Minérale Osseuse (DMO)

Il existe un lien évident entre la DMO et le risque de fracture. Le risque de fracture de la hanche, par exemple, augmente d'un facteur 2,6 pour chaque écart type de DMO inférieure. Cependant, ce lien est fortement influencé par l'âge. A titre d'exemple, la figure 2 illustre le lien entre la DMO et le risque à un an de fracture de la hanche pour les femmes, modulé par l'âge. (De Laet 1998) La zone gris foncé montre la DMO moyenne par âge plus ou moins 1 écart type. La zone gris clair montre les ET de  $-2,5$  à  $+2,5$  autour de la moyenne. Les courbes sur le nomogramme illustrent le risque à un an de fracture de la hanche. Cette figure montre clairement que, même en cas de DMO égale, le risque de fracture augmente fortement avec l'âge.

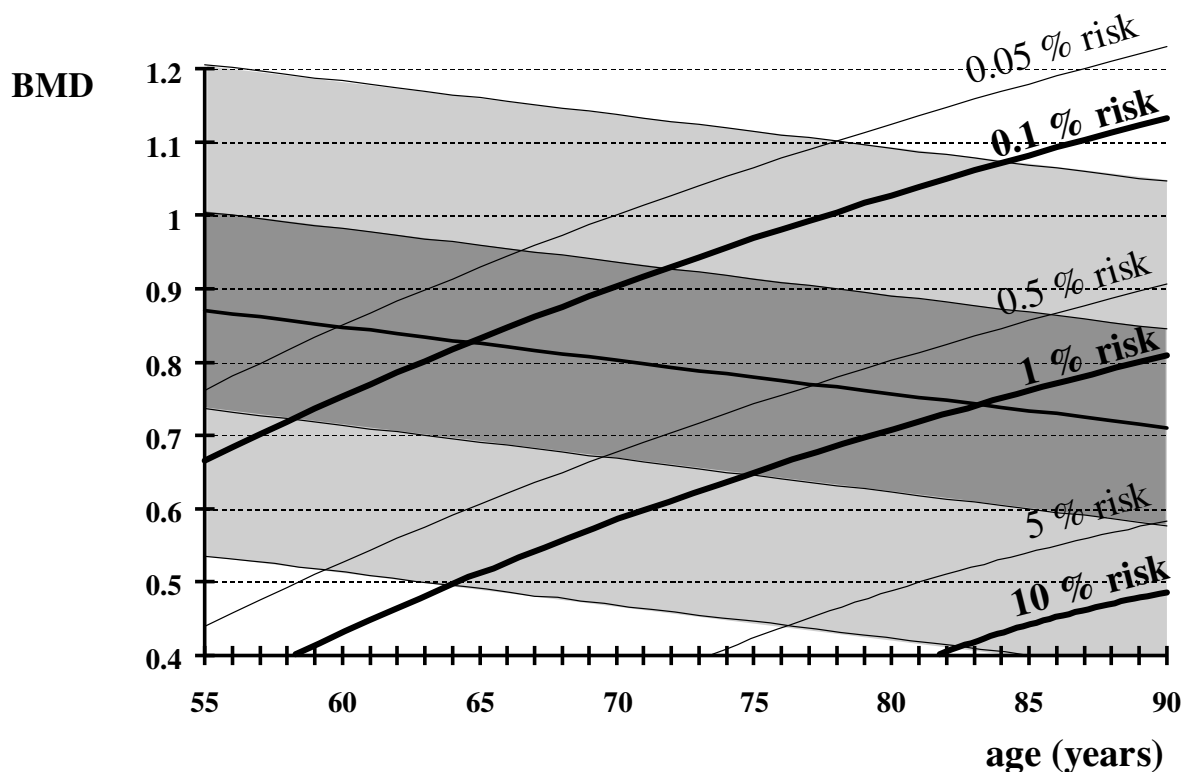


Figure 2. Risque à un an de fracture de la hanche en fonction de l'âge et de la DMO chez les femmes aux Pays-Bas (Lunar DPX-L)

La mesure de la densité osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons X ("dual energy X-ray absorptiometry" : DEXA) présente une faible sensibilité dans la détection des fractures ultérieures étant donné que jusqu'à 75% des fractures se produisent chez des personnes qui ne sont pas classifiées comme ostéoporotiques au point de vue de la mesure de la densité osseuse (T-score  $> -2,5$ ) (Schuit 2004). C'est pourquoi la mesure de la densité osseuse n'est pas adaptée à une éventuelle stratégie de dépistage systématique. Les références pour la mesure de la densité osseuse doivent donc plutôt être

insérées dans le cadre d'une stratégie de 'case finding' avec référence de patients pour la mesure de la densité sur base d'une combinaison de facteurs de risque cliniques (De Laet 2005a, Schuit 2004, Kanis 2004a).

En dépit du fait que la DEXA ait une faible sensibilité pour la détection de patients à risque, il existe un indice spécifique de risque de fracture et elle joue donc un rôle important et en grande partie provisoirement irremplaçable dans la sélection de patients qui peuvent tirer un bénéfice d'un traitement de prévention des fractures de fragilité. Les preuves cliniques disponibles à ce jour émanant d'un examen détaillé des interventions avec une diminution efficace du risque fracturaire concernent en effet pratiquement exclusivement des femmes ménopausées sélectionnées sur base d'une densité minérale osseuse initialement faible objectivée par la DEXA, combinée ou non à la présence d'une ou de plusieurs fractures vertébrales, à l'exception d'études réalisées auprès de femmes ménopausées sous traitement glucocorticoïdiques. (Kaufman 2005)

Les données concernant les traitements efficaces pour la prévention de fractures ne peuvent donc plus être extrapolées à des patients sélectionnés sur une base différente (par ex. facteurs cliniques, ultrasonographie quantitative ou caractéristiques biochimiques du remaniement du tissu osseux). Il existe ainsi des exemples d'études cliniques de grande envergure avec les bisphosphonates, l'alendronate et le risédronate pour lesquelles l'efficacité semble se limiter à des tranches de populations où l'ostéoporose est documentée par la mesure de la densité osseuse (Cummings 1998, McClung 2001). Cela pose le problème de la standardisation nécessaire de la mesure de la densité osseuse et le rapport des résultats pour une classification fiable des patients. Des différences peuvent en effet apparaître dans la classification de patients considérés comme ostéoporotiques (donc avec un T-score < -2,5), en fonction de l'appareil DEXA, de l'étalonnage de l'appareil et, en particulier, du choix d'une population de référence pour calculer le T-score. Dans ce contexte, on peut mentionner qu'une initiative utile a récemment vu le jour en Belgique en collaboration entre des spécialistes de l'ostéoporose et les entreprises, dans laquelle un T-score de -2,5 est défini sans équivoque en termes d'une valeur absolue normalisée de densité minérale osseuse, pouvant être appliquée sur tous les appareils DEXA traditionnels (Boonen 2003).

Notons pour conclure qu'un examen DEXA n'est pas remboursé par l'assurance obligatoire maladie-invalidité, bien que cet examen soit indispensable au remboursement du traitement.

### 3.2. Facteurs de risque cliniques

Comme précisé ci-dessus, l'âge représente un élément important dans l'évaluation du risque fracturaire. Il ne s'agit évidemment pas d'un âge purement calendrier, mais également d'un certain nombre de facteurs de risque dont la prévalence augmente avec l'âge.

Toute une série de ces facteurs de risques sont connus aussi bien pour les fractures de la hanche que pour les autres fractures de fragilité. Ces facteurs de risque ont été largement décrits dans les années 90 (Cummings 1995, NOF 1998), mais bien que les facteurs de risque étaient connus, il était nécessaire de réaliser une étude plus approfondie afin de rendre ceux-ci utilisables également dans la pratique et afin de pouvoir mieux évaluer quantitativement l'influence de chaque facteur de risque seul et en combinaison.

Les résultats d'une méta-analyse rassemblant et analysant les données originales de 12 grandes études de cohorte avec plus de 60 000 participants ont été récemment publiés. Y sont principalement observés les effets (simples et combinés) de l'âge, de la DMO, de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), d'une fracture de fragilité antérieure, de l'anamnèse familiale, de la consommation de glucocorticoïdes, de la consommation d'alcool, du tabagisme et de l'arthrite rhumatoïde. (Kanis 2004a, Kanis 2004b, Johansson 2004, De Laet 2005a, Kanis 2004c, O Johnell 2005, De Laet 2005b)

Un certain nombre de ces facteurs de risque sont repris dans le tableau 2.

Tableau 2 : facteurs de risque dans le cadre du case-finding avec une estimation du risque de fracture

Facteur de risque de fracture	Effet sur le risque total
Fracture après 50 ans	x 2,0
Fracture vertébrale existante	x 4,0
Autres facteurs de risque	Effet sur le risque total
Anamnèse familiale positive (surtout fracture de la hanche chez la mère)	x 1,5
Faible poids corporel (<67 kg)	x 1,5
Faible poids corporel (<60 kg)	x 2,0
Immobilité grave	x 2,0
Consommation de corticostéroïdes (>7,5 mg prednisolone équivalent par jour)	x 2,0

Grâce à une combinaison de ces facteurs de risque, avec ou sans mesure de la densité osseuse supplémentaire, il est dès lors aujourd'hui possible d'avoir une estimation plus précise du risque de fracture à court terme, par exemple pour les 10 années suivantes. A l'aide de moyens visuels (visual charts) ou de programmes de calcul simple, cette estimation sera prochainement applicable dans la pratique pour le médecin.

La meilleure manière de prévoir les fractures est la recherche d'un certain nombre de facteurs de risque et leur actualisation régulière dans le temps. Cela se fait de façon similaire pour l'évaluation du profil de risque cardiovasculaire.

Le tableau 3 donne un exemple d'un résultat de risque avec les facteurs de risque suivants : faible poids corporel, une fracture après 50 ans, une fracture vertébrale, une immobilité grave et la consommation de glucocorticoïdes. Le tableau montre le risque à 10 ans de fracture de la hanche chez les femmes à différents âges en fonction de l'augmentation du nombre de facteurs de risque.

Tableau 3. Le risque à 10 ans de fracture de la hanche chez les femmes.

Age	RESULTAT DE RISQUE					
	0	1	2	3	4	5
50	0,2%	0,5%	1,0%	1,5%	2,0%	2,5%
60	1,0%	2,1%	4,1%	6,1%	8,0%	9,9%
70	3,0%	5,8%	11,3%	16,4%	21,1%	25,5%
80	5,3%	10,2%	19,1%	26,5%	32,7%	37,4%

Depuis 2002, les informations concernant les différents facteurs de risque cliniques se sont encore fortement améliorées suite à une série de méta-analyses. En mai 2004, l'OMS a organisé une réunion d'experts à Bruxelles, au cours de laquelle un accord a été trouvé au sujet du concept de nouvelles directives internationales en matière de prévention des fractures de fragilité. La publication des développements pratiques de ce concept est attendue cette année ou au plus tard pour le début de l'année 2006.

Outre les facteurs de risque précités, un accroissement du risque de chute joue en effet aussi un rôle dans l'apparition de fractures. Un risque plus élevé de chute peut être notamment causé par des difficultés de la marche, une diminution des fonctions neuromusculaires telle qu'une diminution de la capacité de réaction et une perte de force, des troubles de la vue, des médicaments et la sécurité environnementale comme les tapis mal fixés. (Vermeire 2001) (INAMI 2005)

## 4. Qui traiter ?

Un traitement aura du sens :

- lorsque le patient présente un risque suffisamment élevé de fractures
- et lorsque l'on peut s'attendre à ce que l'intervention choisie puisse réduire ce risque de manière substantielle.

L'efficacité du traitement en termes de coût augmente à mesure que le risque fracturaire intrinsèque du groupe cible augmente. Plus le risque fracturaire est élevé, moins il faudra de patients traités pour prévenir une fracture ('Number Needed to Treat' : NNT). Si l'intervention réduit de moitié le risque fracturaire, pour un risque de 5%, 40 personnes doivent être traitées pour prévenir une fracture, alors que pour un risque de 1%, le nombre de patients à traiter passe à 200. En principe, pour le patient pris individuellement, un risque fracturaire plus élevé s'accompagnera également pour une réduction du risque fracturaire d'un rapport plus favorable entre le bénéfice potentiel et les risques d'une intervention. (Kaufman 2005)

Il existe des thérapies efficaces qui peuvent être appliquées à moindre coût, mais uniquement si le traitement est appliqué aux personnes appropriées. Si nous choisissons de proposer un traitement préventif à des personnes présentant un risque fracturaire plus élevé, celles-ci doivent pouvoir être dépistées facilement. Une possibilité théorique est le dépistage à grande échelle de la population sur base de la DMO, par analogie à d'autres programmes de dépistage. Cette éventualité présente cependant un certain nombre de restrictions, la principale étant que ce dépistage est non seulement très onéreux, mais également peu sensible et qu'il contribue dès lors très peu à la santé publique. Ce problème de sensibilité a été illustré dans le programme 'Rotterdam Study'. Lorsqu'on sélectionnait un T-score de  $-2,5$ , la sensibilité pour le dépistage de fractures ultérieures était de 25% (au cours des 5 années suivantes). (Schuit 2004) Autrement dit, 75% des fractures apparaissaient chez des personnes qui présentaient un résultat négatif au test de dépistage.

C'est la raison pour laquelle on se dirige vers une politique de "case finding" dans la plupart des pays occidentaux. Dans le cadre de ce concept, une mesure de la DMO occupe toujours une place importante, mais la sélection initiale a lieu sur base des facteurs de risque cliniques les plus importants (entre autres l'âge, le sexe, le poids ou l'IMC, des fractures antérieures, la consommation de glucocorticoïdes, l'anamnèse familiale). C'est la combinaison de ces facteurs de risque qui indique alors si une mesure de la DMO supplémentaire est nécessaire. (Kanis 2005, Kanis 2004d)

La question de savoir qui doit donc être traité dépend de nombreux facteurs, mais il s'agit avant tout d'un choix social. A partir de quel risque fracturaire à 10 ans et à partir de quel âge une intervention préventive devient-elle acceptable pour l'individu et pour la société. Bien qu'il ne s'agisse pas uniquement d'une considération économique, il est tout de même évident que des arguments d'efficacité en termes de coût doivent également jouer un rôle à cet égard.

Reprenons enfin une réflexion critique émanant du groupe bibliographique : existe-t-il une différence entre l'effet statistique d'un traitement et sa relevance clinique ? La distinction entre l'effet sur les fractures radiologiques et cliniques est également importante à cet égard. Et un effet sur les fractures est-il applicable tel quel également sur les fractures liées aux chutes ? (INAMI 2005)

## 5. Aspects de l'économie de la santé

L'efficacité en termes de coûts dépend bien entendu des coûts de l'intervention (coûts de dépistage ou de case finding, frais de médication, effets indésirables ...) et de l'efficacité. Les coûts sont bien connus à un moment mais peuvent varier fortement dans le futur en raison des choix marketing des firmes pharmaceutiques. Les effets et l'efficacité des interventions existantes sont également bien connus grâce à de grandes études d'interventions détaillées.

De nombreux traitements sont actuellement disponibles, et des études de qualité ont montré que ceux-ci diminuent le risque fracturaire imputable à l'ostéoporose. La question se pose cependant de savoir à partir de quelle valeur minimum, exprimée par exemple comme le risque à 10 ans de fracture de la hanche, le traitement devient acceptable ?

A cet égard, l'efficacité ainsi que la possibilité et la nature des effets indésirables jouent un rôle, au même titre que le coût du traitement.

Il existe différentes approches, mais la plus complète est celle de la "cost-utility analysis", dans laquelle on ne tient pas compte uniquement des fractures évitées, mais également de chaque modification dans la morbidité en raison d'effets favorables et indésirables. L'unité de mesure "Quality Adjusted Life Years" (QALY) est la mesure généralement acceptée pour cela : chaque année, on évalue pour chaque patient, cette valeur qui varie de 0 (le décès) à 1 (parfaite santé).

Le seuil de traitement peut être défini comme le rapport entre les coûts (coûts évités en raison des fractures inclus) et l'efficacité qu'un traitement doit atteindre pour être acceptable pour un système de soins de santé donné, ou encore à partir de quel risque fracturaire le traitement est efficace en termes de coût.

Dans la plupart des analyses de l'économie de la santé, seuls les coûts directs pour le système de soins de santé sont pris en considération, sans tenir compte des coûts indirects tels que la perte de revenus ou les coûts plus importants des années de vie gagnées suite au traitement. L'effet de l'absence de prise en considération des années de vie ajoutées entraîne un glissement au profit du traitement des personnes âgées.

Bien qu'une 'cost-utility analysis' doive avoir lieu pour chaque traitement disponible distinct (par ex. différences de coût, efficacité, effets autres que sur le squelette de certains traitements, ...), il est tout de même utile d'établir des directives générales, d'autant plus que le choix du traitement suit chronologiquement la décision de traiter. Il faut dès lors se baser sur l'efficacité et le coût moyen des traitements disponibles (dans l'exemple ci-dessous, on a retenu 35% de RRR sur toutes les fractures ostéoporotiques et comme prix celui de la deuxième génération de bisphosphonates).

Les autres données nécessaires à la réalisation d'une cost-utility analysis sont la durée de traitement, la période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt ("offset time") et la valeur minimum par QALY.

La durée du traitement est généralement choisie conformément à la période pour laquelle les données cliniques sont disponibles (dans l'exemple, il s'agit de 5 ans). L'effet de la modification de la durée de traitement sur l'efficacité en termes de coût finale est limité. Le temps de décalage des différents traitements n'est pas bien connu et dépend également fortement du traitement choisi (dans l'exemple, celui-ci est de 5 ans). Un long temps de décalage augmente l'efficacité en termes de coût de manière significative. Une dernière donnée concerne la valeur minimum par QALY (en euro). Pour différentes raisons, il est important de définir cette valeur minimum pour chaque pays séparément, en tenant compte de la situation socio-économique de ce pays. Dans l'exemple, comme cela se fait au RU, on est parti d'un montant de 30 000£ par QALY, conformément aux directives NICE.

### Exemple (RU)

Il est efficace en termes de coût de traiter des femmes qui ont présenté une fracture de fragilité antérieure mais dont la DMO n'est pas connue, et ce à partir de 65 ans. Chez les femmes à la limite de l'ostéoporose (T-score au niveau du col fémoral égal à -2,5 ET), il est intéressant de commencer le traitement à 60 ans. Chez les femmes à la limite de l'ostéoporose avec un T-score de -2,5 ET, le traitement est intéressant lorsqu'elles ont présenté une fracture antérieure et ce, indépendamment de l'âge. Chez les femmes avec un T-score inférieur à -2,5 ET, le traitement est intéressant indépendamment de l'âge et du fait qu'elles aient ou non eu une fracture de fragilité auparavant.

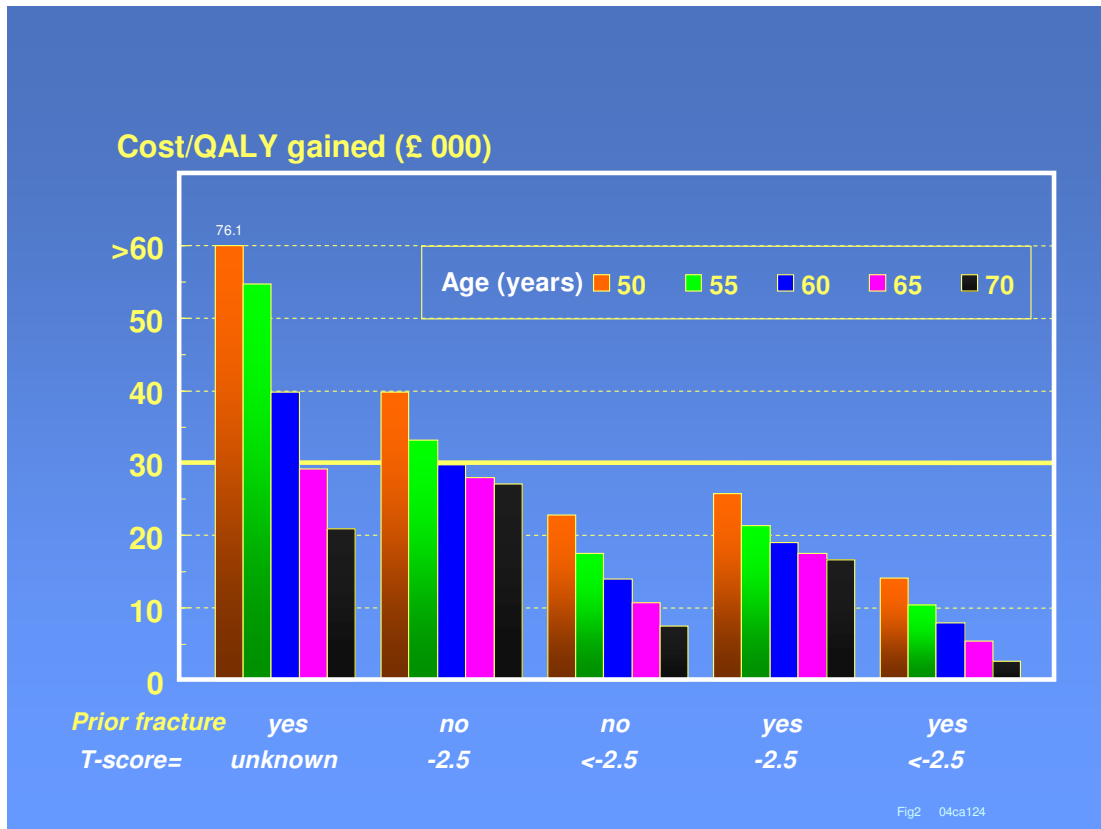


Figure 3 : efficacité en termes de coût (£000/QALY gagnés) du traitement de femmes entre 50 et 70 ans en fonction de la présence ou non d'une fracture antérieure et d'ostéoporose. La ligne continue horizontale indique le seuil d'efficacité des coûts. (Source : Kanis et al, 2005; Bone 36; 22 – 32)

En conclusion, nous pouvons affirmer que les calculs de l'économie de la santé ne sont pas les seuls facteurs déterminants pour les directives pratiques, mais qu'ils peuvent tout de même être très utiles pour leur élaboration.

Les seuils de traitement calculés au RU ou dans d'autres pays ne peuvent pas être appliqués tels quels dans d'autres pays. En effet, sur la base d'une considération sociale et compte tenu du PIB, des dépenses de soins de santé, du risque fracturaire national, du montant que la société et/ou l'individu est prêt à payer, ... un montant reflétant le coût acceptable par QALY gagné doit être adopté. Cet exercice doit être effectué pour chaque pays séparément.

## 6. Considération finale

L'objectif de ces considérations et directives est d'aider le médecin à évaluer le risque fracturaire, à considérer ou non la possibilité d'une mesure de la densité osseuse supplémentaire et éventuellement un traitement préventif correspondant.

Il est donc question de la prévalence de l'ostéoporose, mais aussi et surtout de l'incidence des fractures de fragilité.

L'importance de la DMO et des facteurs de risque cliniques pour la survenue d'une fracture sera considérée. Ce qui justifie l'importance du "case-finding" pour déterminer les personnes pour lesquelles une mesure de la DMO est indiquée.

Pour conclure, nous traiterons des aspects économiques de la santé : quel prix veut-on ou peut-on fixer pour prévenir les fractures de fragilité en tenant compte du "QALY" gagné ? Il s'agit d'une discussion qui doit être menée par chaque pays séparément.

## 7. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé<sup>1</sup>).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*EBM*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 26 mai 2005. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques publiées par le groupe bibliographie et les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5



## 8. Niveaux de preuves attribués aux conclusions

Afin d'élaborer des directives, le jury a appliqué les niveaux de preuve scientifiques suivants :

**Niveau de preuve I a** : 1 ou plusieurs méta-analyses de qualité suffisante, plusieurs ECR (Essais Cliniques Randomisés) de qualité suffisante

**Niveau de preuve I b** : 1 ECR de qualité suffisante

**Niveau de preuve II** : des méta-analyses ou ECR de qualité insuffisante ou avec des résultats contradictoires, des études autres que ECR (cohortes, cas-témoins, séries de cas) sur la base de l'évaluation de la qualité des données par le jury ou les experts.

**Niveau de preuve III** : opinions d'experts fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.

## 9. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la bibliographie et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

### QUESTION 1

**Quels sont les traitements efficaces en prévention des fractures liées à l'ostéoporose post-ménopausique, y compris cortisonique ?**

- Non médicamenteux
- Calcium, vitamines D
- Antirésorbeurs de l'os (traitement quotidien ou hebdomadaire)
- Autres

Avec coûts comparatifs.

### QUESTION 2

**Quelle stratégie proposer dans la prise en charge de l'ostéoporose chez la femme ménopausée en prévention des fractures ?**

- Qui traiter ? Critères
- Quand initier un traitement ?
- Choix du traitement ?
- Durée de ce traitement ?
- Traitements adjuvants nécessaires ?
- Monitoring du traitement ?
- Utilité et sécurité de combinaisons de traitements ?

### QUESTION 3

**Quels sont les traitements efficaces en prévention des fractures liées à l'ostéoporose chez l'homme, y compris cortisonique ?**

- Non médicamenteux
- Calcium, vitamines D
- Antirésorbeurs de l'os (traitement quotidien ou hebdomadaire)
- Autres

Avec coûts comparatifs.

### QUESTION 4

**Quelle stratégie proposer dans la prise en charge de l'ostéoporose chez l'homme en prévention des fractures ?**

- Qui traiter ? Critères
- Quand initier un traitement ?
- Choix du traitement ?
- Durée de ce traitement ?
- Traitements adjuvants nécessaires ?
- Monitoring du traitement ?
- Utilité et sécurité de combinaisons de traitements ?

## 10. Définitions

### ***Incidence*** :<sup>2</sup>

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (la plupart du temps, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou d'incidence instantanée.

*L'incidence cumulée (syn :le risque)* est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le taux d'*incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas de maladies au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

### ***Temps de décalage*** :

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

### ***Prévalence*** :<sup>3</sup>

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades divisé par le nombre total de personnes examinées qui risquent de présenter cette maladie.

### ***Quality Adjusted Life Years (QALY)***

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné divisé par le temps passé dans cet état.

---

<sup>2</sup> Source : van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

<sup>3</sup> Source : van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

## 11. Liste des abréviations utilisées

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
BAP	Bone isoform of Alkaline Phosphatase (Isoforme osseuse de la phosphatase alcaline)
BMI	Body Mass Index (IMC : Indice de masse corporelle)
CBO	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (Centraal BegeleidingsOrgaan)
CICP	Collagen type I C terminal Propeptide (Propeptide C terminal, collagène de type I)
CL	Colonne Lombarde
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry (absorptiométrie biphotonique à rayons X)
DMO	Densité minérale osseuse
EBM	Evidence Based Medicine
ET	Ecart type
FIT	Fracture Intervention Trial
IC	Confidence Interval (IC : Intervalle de confiance)
iFDpd	immunoreactive Free Deoxyypyridinoline
INAMI	Institut national d'assurance maladie-invalidité
IOF	International Osteoporosis Foundation
IPH	Institute of Public Health
IRO	Inhibiteur de la résorption osseuse
ISS	Informations sur la santé
IU	International Unit
MORE	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation
MRS	Maison de repos et de soins
MSRE	Modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NOF	National Osteoporosis Foundation
NTX	N-terminal Telo peptide Examination
Oc	Ostéocalcine
OMS/WHO	Organisation mondiale de la santé / World Health Organisation
PIB	Produit Intérieur Brut
PTH	Hormone parathyroïdienne
PSA	Prostate Specific Antigen
QALY	Quality Adjusted Life Years
RCT	Randomised Controlled Trial (essai clinique contrôlé/randomisé)
RU	Royaume-Uni
RR	Risques relatifs
RRR	Réduction relative de risque
Rx	Examen radiologique
SCT	Salcatonine
SFO	Stimulateur de la formation osseuse
TROPOS	Treatment Of Peripheral Osteoporosis
THS	Thérapie hormonale de substitution
UI	Unités Internationales

## 12. Aperçu des spécialités

Tableau 4 : Préparations de vitamine D et de calcium

Composant actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie	Conditionnement	Prix public (en euros)	Coût moyen (en euros)	
							Jour	Année
Dihydrotachystérol	AT 10 (Merck)	Gouttes	1 mg/ml	0,5 – 1,5 mg par jour	15 ml	3,71	0,24	87,60
Alfacalcidol	1-Alpha Leo (Leo)	Caps.	0,25 µg	1 µg par jour	30	6,66	0,88	321,20
			1 µg	1 µg par jour	50	32,47	0,64	233,60
		Gouttes	2 µg/ml	1 µg par jour	10 ml	17,14	0,85	263,70
		Inj. I.V.	1 µg	1 µg par jour	10	46,93	4,69	1711,85
Calcitriol	Rocaltrol (Roche)	Caps.	0,25 µg	1 µg par jour	30	10,93	1,36	496,40
			0,5 µg	1 µg par jour	30	17,50	1,16	423,40
Calcifédiol	Dedrogyl (Aventis)	Gouttes	0,15 mg/ml	-	10 ml	11,29	0,36	131,40
Colécalciferol	D-Cure (SMB)	Gouttes	2400 UI/ml	800 UI/jour	10 ml	2,55	0,07	27,37
		Amp. p.o.	25 000 UI	25 000 UI/mois	4	3,45	0,02	10,35
Carbonate de calcium	Cacit (Procter&Gamble)	Comprimé effervescent	1,25 g	3 par jour	20	4,59	0,66	240,9
			2,5 g	1 par jour	30	13,76	0,45	164,25
	Calci-Chew (Besins)	Tabl.	1,26	3 par jour	50	10,50	0,63	230,00
					100	20,00	0,63	230,00
	Steocar (Christiaens)	Caps.	625 mg	4 par jour	120	12,39	0,40	146,00
			1,25 g	2 par jour	60	12,39	0,40	146,00
			Comprimé effervescent	1,25	3 par jour	40	8,43	0,63
2,5 g	1 par jour	20		8,43	0,42	153,30		

Tableau 4 (suite)

Composant actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie	Conditionnement	Prix public (en euros)	Coût moyen (en euros)	
							Jour	Année
Sels de Ca	Sandoz Ca-D (Novartis)	Comprimé effervescent	500 mg Ca	2 par jour	40	9,54	0,23	83,95
		Poudre	500 mg Ca	2 par jour	30	8,14	0,27	98,55
		Inj. I.M. – I.V.	80 mg Ca	3 par jour	5	3,76	2,25	821,25
Vit. D + Ca	Cacit Vit D3 (Procter&Gamble)	Granulés effervescents	500 mg Ca; 440 UI	2 par jour	30	9,30	0,62	226,30
			1000 mg Ca; 880 UI	1 par jour	30	18,59	0,61	222,65
	D-Vital (Will Pharma)	Granulés effervescents	500 mg Ca; 440 UI	2 par jour	30	9,17	0,61	222,65
			1000 mg Ca; 880 UI	1 par jour	30	16,11	0,53	193,45
	Sandoz Ca-D (Novartis)	Comprimé effervescent	600 mg Ca; 400 UI	2 par jour	40	12,30	0,62	226,30
	Stevit D3 (Christiaens)	Tabl.	500 mg Ca; 200 UI	2 par jour	60	13,14	0,22	80,30
500 mg Ca; 400 UI			2 par jour	60	14,13	0,35	127,75	

Tableau 5 : Bisphosphonates enregistrés avec ostéoporose en tant qu'indication

Composant actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie	Conditionnement	Prix public (en euros)	Coût moyen (en euros)	
							Jour	Année
Acide ibandronique	Bonviva (Roche)	Tabl.	2,5 mg	<sup>1</sup>				
Etidronate disodique	Osteodidronel (Procter&Gamble)	Tabl.	400 mg	1 par jour 14 jours par trimestre	14	31,23	0,34	124,92
Risédronate sodique	Actonel (Procter&Gamble)	Tabl.	5 mg	1 par jour	84	96,93	1,15	421,18
			35 mg	1 par semaine	4	38,42	1,37	500,83
					12	96,93	1,15	421,18
Alendronate	Fosamax (MSD)	Tabl.	10 mg	1 par jour	28	38,42	1,37	500,83
			70 mg	1 par semaine	98	109,00	1,11	405,97
					4	38,42	1,37	500,83
					12	96,93	1,15	421,18

<sup>1</sup> 2,5 mg par jour (pas d'autres doses enregistrées)

Tableau 6 : Préparations à base de calcitonine enregistrées avec ostéoporose en tant qu'indication (préparations intranasales)

Composant actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie	Conditionnement	Prix public (en euros)	Coût moyen (en euros)	
							Jour	Année
Salcatonine	Calsynar (Aventis)	Spray nasal	100 UI/dose	2 doses par jour	14 doses	65,44	9,35	3412,23
	Miacalcic (Novartis Pharma)	Spray nasal	100 UI/dose	2 doses par jour	14 doses	67,46	9,64	3517,56

Tableau 7 : Préparations à base de calcitonine enregistrée avec ostéoporose en tant qu'indication (préparations injectables)

Composant actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie	Conditionnement	Prix public (en euros)	Coût moyen (en euros)	
							Jour	Année
Salcatonine	Calsynar 50 (Aventis)	Ser. Inj. I.M. I.V. S.C.	50 UI/50 ml		5	23,61		
					30	72,41		
	Calsynar 100 (Aventis)	Ser. Inj. I.M. I.V. S.C.	100 UI/ml	100 UI par jour	5	32,55	6,51	2376,15
					30	110,21	3,67	1340,89
	Miacalcic 50 (Novartis Pharma)	Amp. I.M. I.V. S.C. Ser. Inj. I.M. I.V. S.C. Ser. Inj. I.M. I.V. S.C. Ser. Inj. I.M. I.V. S.C.	50 UI/50 ml		5	24,34		
					5	24,34		
					15	50,30		
					30	77,38		
	Miacalcic 100 (Novartis Pharma)	Ser. Inj. I.M. I.V. S.C. Ser. Inj. I.M. I.V. S.C. Ser. Inj. I.M. I.V. S.C.	100 UI/ml	100 UI par jour	5	33,56	6,71	2449,8
					15	74,65	4,98	1816,48
					30	113,62	3,79	1382,38
	Steocalcin (Christiaens)	Ser. Inj.	100 UI/ml	100 UI par jour	15	74,65	4,98	1816,48
					30	113,62	3,79	1382,38



Tableau 8 : Modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques enregistrés avec ostéoporose en tant qu'indication

Composant actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie	Conditionnement	Prix public (en euros)	Coût moyen (en euros)	
							Jour	Année
Raloxifène	Evista (Lilly)	Tabl.	60 mg	1 par jour	14	26,70	1,91	696,11
					84	94,22	1,12	409,41

Tableau 9 : Préparations à base de parathormone enregistrées avec ostéoporose en tant qu'indication

Composant actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie	Conditionnement	Prix public (en euros)	Coût moyen (en euros)	
							Jour	Année
Tériparatide	Forsteo (Lilly)	Ser. Inj. S.C.	20 µg	1 par jour	28	410,43	14,66	5350,25

Tableau 10 : Préparations à base de ranélate de strontium

Composant actif	Spécialité	Forme galénique	Dose	Posologie	Conditionnement	Prix public (en euros)	Coût moyen (en euros)	
							Jour	Année
Ranélate de strontium	Protelos (Servier)	Granulés	2 g	1 par jour				

Enregistré en Belgique, procédure de remboursement en cours.

# Conclusions

Le jury, réuni le 26 mai 2005 en réunion de consensus, s'est concerté après avoir étudié la revue de la littérature et écouté les exposés des experts et est arrivé aux conclusions suivantes :

## 1. Traitements non pharmacologiques

En ce qui concerne les interventions non médicamenteuses, 4 traitements différents existent, à savoir :

1. La prévention des chutes
2. Les protecteurs de hanche
3. La mobilisation
4. L'alimentation

### 1.1. La prévention des chutes

Les chutes entraînant incontestablement de nombreuses fractures chez les personnes âgées, la question est donc de savoir comment prévenir efficacement les chutes ?

Une méta-analyse (Province 1995) (FISCIT-trials) indique que dans une étude multicentrique (tant en MRS qu'à domicile), chez des femmes ménopausées avec des exercices de kinésithérapie variés (condition, souplesse, équilibre, résistance, combinaison ou non avec une thérapie cognitive comportementale et ajustements thérapeutiques), la diminution de la fréquence des chutes et des blessures liées aux chutes a été étudiée. Aucune conclusion n'a été tirée en ce qui concerne les exercices d'équilibre isolés. Mais pour aucun des programmes d'exercices, il n'a pu être démontré que diminuait également le nombre de blessures causées par les chutes.

Quatre RCT (réalisées par le Falls Prevention Research Group en Nouvelle-Zélande) ont révélé que les programmes d'exercices (exercices de renforcement musculaire et d'amélioration de l'équilibre) chez les personnes âgées (hommes et femmes) vivant à domicile entre 65 et 97 ans, étaient aussi efficaces, tant pour les hommes que pour les femmes. Étaient étudiés l'incidence des chutes et le nombre de blessures causées par les chutes. Les personnes âgées de plus de 80 ans en tiraient un plus grand profit que le groupe des personnes âgées de 65 à 79 ans. (**niveau II**)

Les programmes qui combinent les interventions font diminuer l'incidence des chutes. Les programmes qui portent sur l'hypotension orthostatique, la prudence thérapeutique, l'équilibre et la rééducation à la marche sont également couronnés de succès. Ce sont principalement les personnes qui présentent un risque élevé qui tirent un bénéfice d'une intervention multiple adaptée. (Ferder 2000, Gillespie 1997)

Les interventions suivantes sont probablement efficaces :

- programmes multidisciplinaires multifactoriels qui dépistent ou traitent des facteurs de risque tant pour une population non sélectionnée de personnes âgées que pour des personnes âgées dont l'anamnèse retient des chutes, qui présentent un risque plus élevé de chutes ou qui séjournent dans une maison de repos et de soins.
- programme de renforcement musculaire et de revalidation de l'équilibre, presté à domicile par un professionnel formé à porter secours.
- évaluation et adaptation des situations dangereuses à domicile chez des personnes dont l'anamnèse reprend la notion de chutes
- suppression des psychotropes
- pacemakers pour des personnes qui chutent en raison du syndrome de sinus carotidien
- formation de Tai Chi de 15 semaines

Pour toutes les autres interventions, l'efficacité n'est pas connue.

## 1.2. Les protecteurs de hanche

Dans une méta-analyse (Parker 2000), a été étudié l'effet des protecteurs externes de hanche sur l'incidence des fractures de la hanche causées par les chutes chez les personnes âgées. Il ne semble pas y avoir de diminution de l'incidence chez les personnes âgées résidant en maison de soins et chez celles qui vivent à domicile. Il n'y aurait pas non plus d'effet sur l'incidence d'autres fractures liées aux chutes. Il n'est pas non plus certain que la fréquence de chutes ait diminué. (**niveau Ia**)

D'autres sources indiquent qu'au niveau des maisons de soins, chez les personnes qui présentent un risque élevé de fractures de la hanche, l'utilisation de protecteurs peut avoir un effet favorable.

Un certain nombre d'effets indésirables ont été signalés : 5% d'irritation cutanée, de chaleur, d'œdème à la jambe, de douleurs et d'inconfort entre autres pour aller aux toilettes.

Une approche multifactorielle comportant la formation du personnel et l'utilisation de protecteurs de hanche (pour les personnes à risque) entraîne une diminution des fractures de la hanche, mais pour les fractures du bassin, elle ne montre pas de différence entre les personnes qui portent ces protecteurs et celles qui ne les portent pas.

Les protecteurs de hanche ne diminuent pas le risque au niveau individuel, sont peu acceptés et inconfortables. Dans les études avec protecteurs de hanche chez les femmes postménopausées, des hommes ont parfois été repris, sans être analysés séparément.

## 1.3. La mobilisation

Seules 2 RCT avec fractures comme critère de jugement montrent un effet. Il persiste cependant des incertitudes en ce qui concerne les exercices qui méritent la préférence, la fréquence à laquelle ils doivent être donnés et la durée de leur effet. (**niveau II**)

Dans une première méta-analyse, 18 RCT évaluant l'effet de différentes formes de kinésithérapie sur l'évolution de l'ostéoporose postménopausique ont été retenus. La majorité des études analysait l'effet sur la DMO de la colonne lombaire et de la hanche, 1 seule RCT étudiait l'effet sur les fractures. (Bonaiuti 2004)

Deux autres méta-analyses n'ont pas repris d'études avec comme critère de jugement les fractures. (Berad 2002; Wolff 1999)

Par contre, une RCT a étudié l'effet des exercices de renforcement musculaire de la colonne lombaire sur les fractures vertébrales. Le risque relatif de fractures de compression était 2,7 fois plus élevé dans le groupe contrôle par rapport au groupe intervention.

## 1.4. L'alimentation adaptée

Un régime protéiné chez les personnes âgées présentant une carence en protéines est important, au même titre que l'administration de calcium et de vitamine D pour tous en tant que supplément alimentaire. (voir plus loin)

## CONCLUSION :

- Des mesures générales d'hygiène de vie (exercice physique, alimentation adaptée) sont à recommander sans preuves évidentes, pour autant, au niveau de la réduction fracturaire. (Berard 1997; Wolff 1999; Robertson 2002)
- Une attention particulière aux facteurs de risque modifiables (utilisation de somnifères, malvoyance, attention aux situations dangereuses, ...) est à recommander sans avoir, pour autant, de preuves évidentes sur la réduction fracturaire.
- Protecteurs de hanche : il n'y a pas de preuves concluantes et une faible adhérence/observance.

→ **Cette approche n'est pas appropriée pour un risque fracturaire élevé.** (Kaufman 2005)

## 2. L'ostéoporose postménopausique

### 2.1. Le calcium et la vitamine D

Toutes les RCTs ont été effectuées avec du calcium et de la vitamine D en tant que composantes fixes pour les raisons suivantes :

1. Les raisons éthiques : dans des études sur des patients ostéoporotiques, un traitement minimal préventif devait être administré à tous les participants et certainement pour les études de longue durée.
2. Afin que les caractéristiques de base de tous les participants soient aussi homogènes que possible dès le départ.

Le calcium et la vitamine D sont une association obligatoire à d'autres interventions pharmacologiques (composante à part entière de l'évidence !)

#### 2.1.1. Le calcium

Le calcium est un élément essentiel et la prise quotidienne de calcium se situerait sous les besoins, surtout chez les personnes âgées. (Kaufman 2005)

Dans une synthèse de la Cochrane (Cochrane review - Shea 2005), 15 RCTs sont évaluées. La conclusion en est que l'administration de calcium n'offre qu'une efficacité insuffisante dans la prévention des fractures postménopausiques. (**niveau la**)

##### Dosages :

Les besoins journaliers en calcium chez les personnes âgées de plus de 65 ans sont de 500mg – 1500mg de calcium élémentaire. (Deprez 2003)

Une dose de 500 à 1 000 mg de calcium comme supplément est conseillée. (Rabenda 2005)

Il est conseillé de ne pas donner plus de 1 500mg/j, étant donnée l'apparition possible d'hypercalcémie, d'hypercalciurie,... surtout en combinaison avec de la vitamine D (NIH 1994) et en cas d'administration simultanée de diurétiques thiazides.

Il n'existe pas d'étude comparative concernant l'effet des différents dosages sur le risque fracturaire (**niveau la**).

Les RCTs concernant les bisphosphonates ont toujours associé 500 mg de calcium. (Cummings 1998, Black 1996, Black 2000, Liberman 1995, Tucci 1996, Pols 1999, Rizolli 2002)

Dans l'étude FIT, l'ajout calcique n'avait lieu qu'en cas de prise réduite de calcium.

##### Durée :

Il n'existe pas d'étude comparative concernant la durée du traitement calcique. Dans la méta-analyse, une durée d'étude de 1,5 à 4 ans a été retenue. (**niveau III**)

##### Forme :

On ne constate aucune différence entre le traitement au carbonate de calcium et le traitement au citrate de calcium. L'administration se faisait de préférence le soir. (**niveau III**)

#### 2.1.2. La vitamine D

De faibles valeurs en vitamine D donnent une hyperparathyroïdie secondaire, un remodelage osseux accru et une balance calcique obligatoirement négative.

L'efficacité de la vitamine D reste incertaine pour la prévention des fractures. (**niveau la**)

L'administration de vitamine D uniquement, sans supplément calcique, ne donne aucune réduction du nombre de fractures de la hanche ou d'autres fractures non vertébrales. (Gillespie 2005, Papadimitropoulos 2002, Richy 2004, Heikinheimo 1992, Orimo 1994, Lips 1996) (**niveau la**).

#### Dosage :

Il n'y a pas d'étude concernant le dosage idéal, mais une dose de 400 à 1000 UI de vitamine D est recommandée (Boonen 2005a, Kaufman 2005).

#### Forme :

Les preuves disponibles ne permettent pas de faire une distinction entre les différentes préparations et analogues de vitamine D. L'effet pourrait éventuellement être meilleur en cas d'utilisation de formes hydroxylées. (**niveau III**)

Il n'y a pas de différence prouvée entre les différents analogues de vitamine D, mais le calcitriol entraînerait une diminution des déformations vertébrales et serait plus efficace pour réduire les nouvelles déformations vertébrales (après 3 ans).

Le calcitriol et l'alfacalcidol réduisent significativement le risque fracturaire global (RR : 0,52), le risque de fractures vertébrales (RR : 0,53) et le risque de fractures non vertébrales (RR : 0,34). (Richy 2004) (Attention : hétérogénéité clinique)

#### Durée :

Il n'y a pas non plus de certitude concernant la durée du traitement à la vitamine D. Les études cliniques se sont déroulées sur 2 à 5 ans. (**niveau III**)

En cas d'administration d'alfacalcidol et de calcitriol surtout, la calcémie doit être contrôlée. (<http://www.bcfi.be>) (**niveau III**)

### 2.1.3. Le calcium et la vitamine D

#### En tant que mesure isolée pour le traitement de l'ostéoporose

L'administration de vitamine D et de suppléments calciques à des personnes âgées fragiles séjournant dans une institution est associée à la réduction des fractures de hanche (RR 0,74). (Gillespie 2005) Ceci est en contradiction avec l'administration unique de suppléments de vitamine D.

L'effet de l'administration de vitamine D et de calcium s'est prolongé jusqu'à 3 ans après l'arrêt de l'étude.

L'administration de suppléments en tant que mesure isolée est efficace en termes de coût pour les personnes de plus de 70 ans séjournant dans une maison de repos (cf. haute prévalence des déficiences : prévention d'une balance calcique obligatoirement négative et d'une hyperparathyroïdie secondaire). (Kaufman 2005)

Le traitement pendant 1 an d'une population âgée de femmes résidant en institution avec une prise trop faible de calcium et une forte prévalence de carence en vitamine D, avec 1 200mg/j de calcium et 800 UI/j de vitamine D a entraîné une réduction du nombre de fractures de la hanche et de fractures non vertébrales d'environ 1/3. (Chapuy 1992)

#### En tant que thérapie complémentaire à d'autres formes de traitement de l'ostéoporose

Dans toutes les études traitant de l'effet de la calcitonine, du raloxifène et des bisphosphonates sur le risque fracturaire, du calcium et/ou de la vitamine D ont été administrés avec la médication étudiée.

En cas d'administration intermittente de la médication étudiée, des suppléments de calcium et de vitamine D ont été administrés les jours où la médication étudiée n'était pas administrée.

Lors d'administration de suppléments de calcium et de vitamine D en tant que mesure d'accompagnement, on se tiendra au principe de dosages de l'ordre de grandeur de 500 – 1 000 mg de calcium élémentaire et de 400 - 1000 UI de vitamine D par jour.

### **CONCLUSION** (Kaufman 2005)

Les suppléments de calcium et de vitamine D sont à recommander comme mesure générale chez les patients présentant un risque moyen à élevé de fractures, telles que les personnes âgées de plus de 70 ans avec une faible DMO, les personnes qui séjournent dans une institution, les consommateurs chroniques de corticoïdes, en cas de syndrome de malabsorption, chez les patients qui consomment

des anti-épileptiques, etc. L'objectif est de prévenir une balance calcique obligatoirement négative et une hyperparathyroïdie secondaire.

Chez les patients qui présentent un risque fracturaire élevé, les suppléments calciques et de vitamine D ne peuvent cependant pas remplacer les autres traitements efficaces qui réduisent sensiblement le risque fracturaire. Les suppléments de calcium et de vitamine D constituent cependant un volet à part entière de l'évidence et représentent donc également une association obligatoire. Le dosage utilisé est modéré avec 500 – 1 000 g de calcium élémentaire et 400 – 1 000 UI de vitamine D par jour.

Les mesures concernant l'utilisation de calcium et de vitamine D doivent être considérées comme des mesures d'accompagnement qui se situent principalement dans le domaine de l'alimentation. Les dosages utilisés sont donc sûrs pour autant qu'il n'y ait pas de facteur de risque présent tel que l'hypercalcémie et la lithiase urinaire.

## 2.2. Les inhibiteurs de la résorption osseuse

### 2.2.1. Les bisphosphonates

Les bisphosphonates étidronate, alendronate, risédronate et ibandronate sont enregistrés en Belgique pour le traitement de l'ostéoporose. Les bisphosphonates pamidronate, clodronate, tiludronate et zolédronate sont enregistrés pour d'autres indications.

#### *Alendronate*

L'alendronate, un puissant aminobisphosphonate, était le premier inhibiteur de résorption pour lequel on disposait de données probantes concernant les fractures.

La première étude qui a démontré l'effet de l'alendronate est celle de Liberman. L'alendronate a été administrée à différentes doses à des femmes ostéoporotiques postménopausées, dont 20% souffraient d'une malformation vertébrale. Une réduction de 48% des nouvelles fractures vertébrales a été constatée. (RR 0,52 avec IC 0,28 – 0,98) (Liberman 1995) (**niveau Ib**)

L'étude FIT avec l'alendronate était la première étude randomisée contrôlée versus placebo dont la puissance statistique était suffisante pour juger de l'effet d'un inhibiteur de la résorption, tant au niveau des fractures vertébrales que des autres fractures chez les femmes postménopausées. L'étude comportait deux groupes: le premier se composait de femmes présentant des déformations vertébrales, l'autre de femmes un peu plus jeunes présentant une DMO abaissée, sans fracture. La dose journalière était de 5 mg pendant les deux premières années, puis de 10 mg.

Dans le premier groupe de l'étude FIT, on constate après trois ans de traitement chez les femmes postménopausées avec ostéoporose et une fracture vertébrale préalable, une diminution clinique et radiologique du nombre de fractures vertébrales de 47% (RR 0,53 avec IC 0,41 - 0,68). (**niveau Ib**) On ne constate cependant pas de réduction du risque de fractures non vertébrales. Il devrait y avoir moins de fractures de la hanche et du poignet chez ces patientes, mais l'IC était grand (0,23 - 0,99), ce qui indique un nombre total de fractures peu élevé et donc moins fiable. (Black 1996) (**niveau Ib**)

Dans le deuxième groupe, après quatre ans de traitement chez des **femmes postménopausées avec ostéoporose, sans fracture vertébrale** préalable, on constate une diminution de 44% des fractures vertébrales diagnostiquées à la radiographie (RR 0,56 avec IC 0,41 - 0,68). (Cummings 1998, Cranney 2002a) (**niveau Ia**)

On ne constate pas de protection contre les fractures vertébrales cliniques en ce qui concerne le groupe complet, mais bien une diminution des fractures vertébrales cliniques lorsque la DMO mesurée au niveau de la hanche était inférieure à -2,5. (Cummings 1998) (**niveau Ib**)

Aucune diminution du risque de fractures non vertébrales n'a été constatée (RR 0,88 avec IC 0,74 - 1,04).

Afin de pouvoir mieux évaluer l'effet de l'alendronate sur les fractures non vertébrales, on a fait appel à une méta-analyse d'essais contrôlés versus placebo pendant au minimum 2 ans chez les femmes postménopausées avec un T-score inférieur à -2,0. Sur trois ans, l'incidence cumulative estimée des

fractures non vertébrales est de 12,6% dans le groupe placebo et de 9,0% dans le groupe alendronate (RR 0,71 avec IC 0,502 - 0,997). (Karpf 1997) (**niveau la**)

Une méta-analyse plus récente indique une diminution du risque de fracture vertébrale de 48% lors d'un traitement avec 5 - 10 mg d'alendronate (RR 0,52 avec IC 0,43 - 0,65) et une diminution de 49% du risque de fracture non vertébrale lors d'un traitement avec 10 mg d'alendronate (RR 0,51 avec IC 0,38 - 0,60) (Cranney 2002). L'interprétation de cette méta-analyse est cependant rendue difficile du fait que les données de l'une des deux branches de la FIT (Cumming 1998) ont été retirées de l'analyse. (**niveau la**)

L'effet du traitement est dû aux effets positifs sur la microarchitecture de l'os (Recker 2005). Enfin, moins de 30% de la diminution des fractures peuvent s'expliquer par une augmentation de la DMO.

#### **Modalités de traitement :**

Théoriquement, il existe différentes modalités d'administration, à savoir 5 mg/j, 10 mg/j, 20 mg/j, 35 mg 2 x/semaine et 70 mg/semaine

Aucune différence significative au niveau des effets indésirables, de la DMO et du risque fracturaire n'a été constatée (cette dernière n'a pas été démontrée). (Schnitzer 2000)

Au point de vue pratique, deux modalités d'administration sont disponibles : 10 mg/jour ou 70 mg/semaine.

Dans la pratique quotidienne, en cas de traitement à l'alendronate, on peut observer des effets indésirables au niveau du tractus gastro-intestinal proximal avec principalement le risque d'oesophagite (exceptionnellement avec ulcérations) et de gastrite dans une moindre mesure. En raison de ces effets, indésirables, il est recommandé de prendre le médicament avec un grand verre d'eau (120 ml) et de ne pas se coucher pendant les premières heures qui suivent.

L'alendronate, comme tous les bisphosphonates administrés par voie orale, a une biodisponibilité très faible qui avoisine pratiquement le zéro lorsque le médicament est pris avec des aliments. C'est pourquoi le médicament doit absolument être pris à jeun (uniquement avec de l'eau plate) et le patient doit attendre au moins 30 minutes avant de prendre son petit déjeuner. Les modalités d'administration pour l'alendronate comme pour tous les bisphosphonates administrés par voie orale sont, dans l'ensemble, très strictes et, lorsqu'elles ne sont pas respectées, peuvent causer une perte d'efficacité et/ou une augmentation du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Ces modalités d'utilisation très strictes ennuyeuses pour le patient, peuvent représenter un problème au niveau de l'observance et expliquer dans la pratique l'évidente préférence du patient pour la forme d'administration hebdomadaire.

Lors du traitement à l'alendronate, comme c'est le cas dans les études randomisées, un supplément de calcium (et de vitamine D) doit être associé. (Kaufman 2005)

#### **Risédrone**

Le risédronate, tout comme l'alendronate, est un bisphosphonate azoté mais, contrairement à l'alendronate, il n'est pas un aminobisphosphonate. Tout comme pour l'alendronate, des études contrôlées chez des femmes postménopausées ostéoporotiques ont démontré que l'usage du risédronate entraîne une réduction sensible du risque de fractures vertébrales, du bassin et autres.

En ce qui concerne les fractures vertébrales, l'effet du risédronate a été analysé dans l'étude VERT (niveau la) ; dans cette étude, il y avait deux bras : le bras nord-américain se composait de femmes postménopausées avec une ou plusieurs fractures vertébrales et une DMO inférieure à -2,0. (Harris 1999).

Le risque d'une nouvelle fracture vertébrale a diminué de 41% (RR : 0,59 ; IC : 0,42 - 0,82).

Le risque d'une fracture non vertébrale a également diminué de 39% (RR : 0,61 ; IC : 0,39 - 0,94).

Le bras multinational se composait de femmes postménopausées avec au minimum deux fractures vertébrales au début de l'étude. Le risque d'une nouvelle fracture vertébrale a diminué de 49% (RR : 0,51 ; IC : 0,36 - 0,73).

Le risque d'une fracture non vertébrale a également diminué, mais pas de manière significative (RR : 0,77 ; IC : 0,44 - 1,04). (Reginster 2000)

Un effet net était déjà visible après un an. Dans l'étude VERT complète (reprenant les deux bras), le risque d'une nouvelle fracture vertébrale a diminué de 62% (RR : 0,38 ; IC : 0,25 - 0,56) et celui de fractures vertébrales multiples de 90% (RR : 0,90 ; IC : 0,04 - 0,26). (Watts 2003) **(niveau Ib)**

L'étude du bras multinational, a été prolongée en double aveugle jusqu'à 5 ans ; le risque d'une nouvelle fracture vertébrale a continué de diminuer de 49% (RR : 0,51 ; IC : 0,21 - 0,81). (Sorensen 2003)

La preuve de la diminution du risque d'une nouvelle fracture vertébrale chez les femmes qui n'ont pas eu de fracture auparavant repose sur une analyse post-hoc. (Kaufman 2005)

Le traitement au sein d'une population féminine âgée de plus de 80 ans, était également efficace, le risque de fractures vertébrales ayant diminué de 44% (RR : 0,56 ; IC : 0,39 - 0,81). (Boonen 2004). **(Niveau I b)**

Une méta-analyse montre des résultats identiques. (Cranney 2003) A noter cependant une hétérogénéité clinique, rendant la mise en commun non souhaitable. Le niveau de preuve est donc plutôt de **niveau II** que de niveau Ia.

Pour les fractures de la hanche, l'étude HIP a démontré une nette réduction des fractures. (McClung 2001) **(niveau Ib)** Chez 5 445 femmes âgées de 70 à 79 ans avec une ostéoporose avérée (DMO au niveau du fémur inférieure à - 4 ET ou DMO supérieure à - 3 ET avec un risque accru de chutes), une étude a été réalisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, avec 2,5 ou 5 mg de risédronate par jour pendant trois ans. Le risque d'une fracture fémorale a diminué de 40% (RR : 0,60 ; IC : 0,40-0,90). Il n'y avait pas d'effet de dose et l'effet était le plus prononcé dans le groupe de patients ayant eu une fracture vertébrale, à savoir une diminution de 60% (RR 0,4 avec IC 0,20 - 0,80).

Dans le groupe de femmes âgées de plus de 80 ans avec un risque accru de chutes, mais pas sélectionnées sur la base de la DMO, il n'y avait pas de réduction significative du risque de fracture (RR : 0,80 ; IC : 0,60 - 1,20). **(niveau Ib)**

En résumé, nous pouvons donc conclure que le risédronate réduit le risque de nouvelles fractures vertébrales de 40% à 50% chez les femmes postménopausées avec 1 ou 2 fractures vertébrales antérieures et ce dès la première année de traitement. Le risque de fractures multiples diminue encore davantage, à savoir de 90%. (Harris 1999, Reginster 2000, Watts 2003, Cranney 2002 et 2004). **(niveau Ia)**

Cet effet persiste lors de poursuite du traitement durant les années suivantes. (Sorensen 2003) **(niveau Ib)**

Le risque de fractures non vertébrales n'a diminué de manière manifeste (40%) que dans le groupe avec une fracture vertébrale. (Harris 1999)

Chez les femmes très âgées aussi, une réduction effective du nombre de fractures vertébrales a été démontrée. (Boonen 2004) **(niveau I b)**

Pour les fractures de la hanche, le risque a diminué de 40%, mais uniquement chez les femmes avec une ostéoporose documentée. Aucune différence n'a été observée entre la dose quotidienne de 2,5 ou de 5 mg. L'effet le plus important a été constaté dans le groupe avec une fracture vertébrale (une diminution de 60%). (Il n'y avait pas de diminution du risque fracturaire dans le groupe plus âgé sélectionné sur la base de facteurs de risque cliniques). (Kaufman 2005) **(niveau Ib)**

#### **Modalités de traitement :**

Différents dosages, à savoir 2,5 mg/j, 5 mg/j, 35 mg par semaine, ont également été étudiés. Une différence nette n'a pas été trouvée au niveau des effets indésirables, de la DMO et du risque fracturaire. (Brown 2002)

Afin d'éviter les effets indésirables au niveau gastro-intestinal, il est recommandé de prendre le médicament avec un grand verre d'eau (120 ml) et de ne pas se coucher pendant les premières heures qui suivent.

Le risédronate, comme tous les bisphosphonates administrés par voie orale, a une biodisponibilité très faible qui avoisine pratiquement le zéro lorsque le médicament est pris avec des aliments. C'est pourquoi le médicament doit absolument être pris à jeun (uniquement avec de l'eau plate) et le patient



doit attendre au moins 30 minutes avant prendre son petit déjeuner. Les modalités d'administration pour le risédronate comme pour tous les bisphosphonates administrés par voie orale sont, dans l'ensemble, très strictes et, lorsqu'elles ne sont pas respectées, peuvent causer une perte d'efficacité et/ou une augmentation du risque d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Ces modalités d'utilisation très strictes ennuyeuses pour le patient, peuvent représenter un problème au niveau de l'observance et expliquer dans la pratique l'évidente préférence du patient pour la forme d'administration hebdomadaire.

Lors du traitement au risédronate, comme c'est le cas dans les études randomisées, un supplément de calcium (et de vitamine D) doit être associé. (Kaufman 2005)

Tout comme l'alendronate, le risédronate présente un bon profil général de sécurité ; lors des études cliniques, on a rapporté une bonne tolérance gastro-intestinale pour le risédronate, également lorsqu'on n'excluait pas les femmes avec des antécédents de problèmes gastro-intestinaux ou sous traitement par AINS.

### ***Etidronate***

Différentes études visant à démontrer la prévention des fractures chez les femmes postménopausées avec des fractures vertébrales ont été réalisées. (Storm 1990, Watts 1990, Harris 1993, Miller 1997)

L'interprétation des résultats est cependant rendue difficile en raison de problèmes méthodologiques lors de l'évaluation des fractures, d'une puissance statistique limitée et dans une mesure importante du support d'analyses post-hoc. En outre, il y a les effets potentiellement négatifs sur la minéralisation osseuse. Certaines données dans ces études hétérogènes suggéraient un effet sur les déformations vertébrales chez les femmes présentant une ostéoporose grave, mais il n'a jamais été démontré de manière incontestable qu'il y avait une réduction des fractures. **Pour ces raisons, les experts belges avaient déjà conclu précédemment que le traitement à l'étidronate ne pouvait plus être conseillé.** (Boonen 2005b) (niveau III)

### ***Ibandronate***

L'ibandronate n'est pas encore disponible actuellement ; il est bien enregistré mais pas encore remboursé. L'expérience clinique est donc limitée.

Une RCT indique qu'il y a une réduction du risque de fractures cliniques et radiographiques chez les femmes postménopausées ostéoporotiques, avec au minimum une fracture vertébrale préexistante (Stokkestad 2004) (niveau Ib).

Il n'est pas clair qu'il offre une protection contre les fractures non vertébrales. Une analyse post-hoc ne démontre qu'une réduction des fractures chez les femmes avec un T-score de DMO au niveau du col fémoral inférieur à -3 et une prise journalière du médicament. (Chesnut 2004, Boonen 2005a).

Aucun effet indésirable gastro-intestinal ne s'est produit pendant l'étude.

#### **Modalités de traitement :**

Pendant l'étude, on a utilisé 2,5 mg/j et 20 mg / 2 jours pendant 24 jours tous les trois mois.

La prise doit se faire à jeun, 1 heure avant le petit déjeuner, en position debout et avec une quantité d'eau suffisante.

Aucune différence d'efficacité ou de tolérance entre les deux schémas n'a été démontrée.

Comme pour les autres bisphosphonates, le traitement doit également être complété avec du calcium et de la vitamine D.

### ***Pamidronate***

Le pamidronate a éventuellement un effet sur la prévalence des fractures vertébrales chez les femmes postménopausées avec une fracture vertébrale, mais les données à ce sujet ne sont pas univoques. (niveau II) (Reid 1994)

Le profil de sécurité était favorable, mais l'étude portait sur un petit nombre de participants. (**niveau II**) (Brumsen 2002, Reid 1994)

Les données disponibles concernant les fractures ne répondent pas aux exigences imposées jusqu'à présent aux bisphosphonates. C'est pourquoi le pamidronate n'est pas enregistré pour le traitement de l'ostéoporose. (Boonen 2005b) (**niveau III**)

### Zolédronate

Il n'est pas retenu dans le traitement de l'ostéoporose étant donné qu'une réduction fracturaire n'a pas été prouvée. (Boonen 2005b)

## 2.2.2. La calcitonine

En raison de preuves limitées, la calcitonine n'est pas considérée comme un traitement de référence (gold standard) pour la réduction du risque fracturaire.

C'est ce que révèle notamment une méta-analyse de Cranney de 2002. (**niveau Ia**)

Il y a une diminution de 54% des fractures vertébrales (RR : 0,46 ; IC : 0,25 - 0,87), mais il s'agit ici d'un assemblage de différentes études, qui regroupe principalement de petites études et une seule étude de grande ampleur, à savoir celle de Chesnut de 2000.

Les fractures non vertébrales n'ont pas diminué significativement (RR : 0,52 ; IC : 0,22 - 1,23).

L'étude PROOF elle-même (Chesnut 2000) (**niveau Ib**) montre une réduction de 21% du risque de fractures vertébrales (RR : 0,79 ; IC : 0,62 - 1,0) et a donc une valeur quasi significative. Lors de celle-ci, on a administré 200 UI de calcitonine en intranasal. Il n'y avait pas d'effet avec 100 et 400 UI. On n'a pas non plus constaté d'effet sur la DMO. Il est frappant également de constater un très grand "loss to follow up".

Une autre étude a révélé que 59,2 fractures vertébrales sont évitées par 1000 années-patients (Cardona 1997) (**niveau II**)

On a également démontré qu'une administration sous-cutanée ou intranasale peut limiter la perte osseuse (au niveau de la colonne lombaire et de l'avant-bras) (Reginster 1993) (**niveau II**).

Il semblerait que la calcitonine réduise le risque de fractures vertébrales. Mais cela n'a été démontré que pour une administration nasale de 200 UI par jour. (Cranney 2002, **niveau Ia**, Chesnut 2000, **niveau Ib**). Il n'y a pas de preuve d'un effet sur les fractures non vertébrales. (Cranney 2002, **niveau Ia**, Chesnut 2000, **niveau Ib**)

Les preuves de l'effet de la réduction du risque de fractures vertébrales sont donc moins probantes que pour les autres traitements inhibiteurs de la résorption osseuse (bisphosphonates et raloxifène).

Si l'administration se fait par voie intranasale, la tolérance est bonne. La calcitonine est facile à administrer pour le patient, mais est onéreuse.

En raison d'une documentation moins probante de l'effet sur les fractures vertébrales combiné à l'absence d'un effet probant avéré sur les fractures non vertébrales et en raison de son coût élevé, la calcitonine par voie nasale n'est pas un traitement de référence. (Kaufman 2005)

## 2.2.3. Durée du traitement

### 2.2.3.1. Généralités

Il n'existe pas suffisamment de données disponibles concernant l'évolution du risque fracturaire après l'interruption du traitement. A l'arrêt du traitement, il existe cependant une augmentation du remodelage osseux, mais il n'est pas certain que celle-ci s'accompagne d'une perte de protection contre les fractures. (Kaufman 2005) On ne peut donc pas proposer une durée de traitement optimale avec les preuves actuellement disponibles.

Il n'y a pas d'étude qui démontre une prévention des fractures persistant après plus de 3 à 5 ans. Après cinq ans de traitement, l'indication sera donc de préférence à nouveau analysée de manière critique et on peut se poser la question de savoir s'il serait utile d'introduire un intervalle sans thérapie.

### **2.2.3.2. Les bisphosphonates**

#### **Généralités :**

Les données cliniques disponibles indiquent un effet persistant sur la densité minérale osseuse jusqu'à 10 ans de traitement, mais il n'est pas certain que l'effet sur la qualité osseuse soit permanent.

La question de savoir si une inhibition de longue durée (10 ans ou plus) du remodelage osseux entraîne une diminution de la qualité osseuse n'a pas encore été élucidée à l'heure actuelle (Odvina 2005), tout comme la nécessité de l'introduction d'une période sans thérapie. (Kaufman 2005)

#### **Alendronate**

L'alendronate peut être administré de manière sûre pendant 10 ans au moins (Bone 2004), mais les données en double aveugle concernant les fractures sont limitées à 3 ans.

En ce qui concerne la durée optimale de traitement, la question reste donc ouverte. Une attitude pragmatique peut être de réexaminer de manière critique l'indication après maximum 5 ans de traitement.

Une période sans thérapie peut éventuellement être introduite, mais il n'y a aucune preuve disponible pour soutenir cette éventualité. On ne sait pas non plus à quel moment cette période sans thérapie doit être prévue et quelle doit être sa durée. (Kaufman 2005) (**niveau III**)

Il existe des incertitudes concernant les conséquences cliniques à long terme d'une mise sous traitement chronique du remodelage osseux. (Eastell 2003)

L'effet sur le remodelage osseux s'arrête à l'arrêt de la thérapie (comme pour les autres bisphosphonates). (Bone 2004)

#### **Risédrone**

Dans ce cas, les données en double aveugle concernant les fractures sont connues jusqu'à 5 ans. (Sorensen 2003).

En ce qui concerne la sécurité : idem que pour l'alendronate.

#### **Etidronate**

Ce traitement n'étant pas conseillé, la durée du traitement n'est pas abordée.

#### **Ibandronate**

Il n'y a pas d'effet indésirable gastro-intestinal significatif. (**niveau II**) (Stokkestad 2004)

L'étude la plus longue s'étend sur 3 ans.

#### **Pamidronate**

Ce traitement n'étant pas conseillé, la durée du traitement n'est pas abordée.

### **2.2.4. Quelle thérapie choisir ?**

#### **Comparaison de l'alendronate et du risédronate**

Les deux sont également efficaces.

L'alendronate entraîne une augmentation plus forte de la DMO et met davantage le remodelage osseux sous pression que le risédronate (Rosen 2005). Cela n'offre cependant aucun avantage thérapeutique. (Odvina 2005). Une fois qu'une certaine mise sous pression du remodelage osseux est atteinte, une mise sous pression prolongée n'entraîne pas d'autre réduction du risque fracturaire. (Eastell 2003)

Malgré l'augmentation plus importante de la DMO avec l'alendronate par rapport à un traitement avec du risédronate, la réduction des fractures est comparable (étude FIT) (pas d'études comparatives directes).

Il n'y a pas de différence avérée au niveau de la réduction des fractures entre l'alendronate et le risédronate. (Boonen 2005b)

Une réduction rapide des fractures est mieux démontrée pour le risédronate que pour l'alendronate (pas de différence clinique relevante cependant). (Boonen 2005b)

La sécurité gastro-intestinale est démontrée de manière plus probante pour le risédronate que pour l'alendronate. (Boonen 2005b)

Les preuves disponibles ne permettent pas de faire une distinction entre l'alendronate et le risédronate.

## 2.3. Les Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Oestrogènes et la Thérapie Hormonale de Substitution

### 2.3.1. Les Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Oestrogènes

Parmi les MSRE disponibles actuellement, seul le raloxifène a fait l'objet d'une étude systématique en ce qui concerne la prévention des fractures. Pour le tamoxifène, des effets d'épargne osseuse ont été décrits, mais ce MSRE n'a pas fait l'objet d'une étude systématique dans son indication et n'est pas approprié en raison d'une stimulation endométriale en cas de traitement de longue durée. Le torémifène n'a pas été développé pour le traitement de l'ostéoporose. (Kaufman 2005)

#### Raloxifène

La dose conseillée est de 60 mg par jour et du calcium et de la vitamine D doivent toujours être ajoutés au traitement.

L'effet clinique démontré du raloxifène dans la prévention des fractures repose principalement sur l'étude 'Multiple Outcomes of Raloxifène Evaluation' ou MORE (l'étude MORE a duré 4 ans) avec inclusion de 7 705 femmes postménopausées présentant un risque accru de fractures. Un traitement avec 60 mg ou 120 mg de raloxifène en combinaison avec 500 mg de calcium et 400 UI de vitamine D, sur une durée d'observation de 3 ans, a fait baisser le nombre de femmes avec des fractures vertébrales de 30% (RR 0,7 avec IC 0,5 - 0,8) et de 50% (RR 0,5 avec IC 0,4 - 0,7), respectivement pour la dose journalière de 60 et de 120 mg. Pour la dose de 60 mg, lors de la première année du traitement, on a constaté une diminution de 68% du risque de fractures vertébrales cliniques manifestes (RR 0,32 avec IC 0,13 - 0,80) avec une réduction du risque comparable dans l'ensemble de la population étudiée et dans le sous-groupe avec des fractures prévalentes ; la réduction des fractures vertébrales cliniques manifestes durant la deuxième et la troisième année de traitement s'élevait respectivement à 46 et 41%. (**niveau Ib**)

Pour les fractures de la hanche, il n'y a pas de preuve clinique d'un effet protecteur du raloxifène. (Ettinger 1999, Boonen 2005a) (**niveau Ib**)

Le raloxifène (60 mg/j) réduit le risque de fractures vertébrales chez les femmes postménopausées ostéoporotiques, mais il ne réduit pas le risque de fractures non vertébrales (RR 0,9 avec IC 0,8 - 1,1). Cette diminution du risque de fractures non vertébrales a surtout été constatée chez des femmes qui avaient déjà eu une fracture avant le traitement. (Ettinger 1999) (**niveau Ib**)

Le jury attire l'attention sur le fait que le raloxifène n'a pas seulement un effet sur le squelette, mais également sur d'autres systèmes. Il entraîne une diminution significative du nombre de certaines formes de cancer du sein oestrogénodépendant, mais il est également responsable, comme d'autres oestrogènes, d'une augmentation du nombre d'événements thromboemboliques.

Faute de documentation explicite d'un effet protecteur de fractures non vertébrales, le raloxifène est moins approprié que l'alendronate, le risédronate et le ranélate de strontium pour le traitement de patients âgés présentant un risque élevé de fracture de la hanche. (Kaufman 2005) (**niveau III**)

La réduction du risque de certains carcinomes mammaires en cours de traitement au raloxifène ne constitue pas en soi une indication pour l'utilisation du raloxifène, mais il peut cependant être un élément à prendre en considération lors du choix d'une thérapie. (Rozenberg 2005)

Les effets de la thérapie autres que squelettiques peuvent également être pris en considération lors des décisions en ce qui concerne la durée du traitement au raloxifène, avec d'une part le risque accru d'incidents thromboemboliques, et d'autre part une diminution substantielle de l'incidence de certaines formes de carcinomes mammaires durant le traitement. (**niveau Ib**)

Le raloxifène administré à une dose de 60 mg par jour est donc un traitement efficace pour la prévention des fractures vertébrales et ce, aussi bien chez les femmes avec une faible densité minérale osseuse sans fracture vertébrale préalable que chez les femmes avec des fractures vertébrales préalables. Le NST pendant 3 ans avec 60 mg de raloxifène par jour en prévention d'une fracture ostéoporotique était de 29 pour l'ensemble de la population étudiée de l'étude MORE, de 16 pour les femmes avec des fractures vertébrales préalables et de 47 pour les femmes sans fracture vertébrale préalable. Il n'y a cependant pas de preuve émanant d'une étude prospective d'un effet protecteur du raloxifène sur les

fractures non vertébrales. Comme effet indésirable important, on constate une augmentation du risque d'incidents thromboemboliques ('number needed to harm' de 170 pour 3,3 années de traitement au raloxifène), de sorte que les facteurs de risque de thromboembolie doivent être considérés comme une contre-indication pour l'utilisation de ce médicament. Spécialement pour les femmes sans fracture préexistante, le NST doit être envisagé par rapport au 'number needed to harm' pour les complications thromboemboliques. (Kaufman 2005)

### 2.3.2. La Thérapie Hormonale de Substitution postménopausique

A l'heure actuelle, aucune étude randomisée d'ampleur suffisante n'a été réalisée, dans laquelle est étudié l'effet sur l'incidence des fractures du traitement aux oestrogènes, dans une population sélectionnée sur la base d'un risque accru de fractures. Il n'y a donc pas de preuves d'une réduction des fractures en cas d'ostéoporose.

Il y a par contre évidence d'une réduction des fractures dans la population postménopausée en général traitée aux oestrogènes (avec ou sans progestagène).

La prévention des fractures n'est donc pas une indication pour les oestrogènes dans une population à risque pour les fractures liées à l'ostéoporose.

Le jury souhaite signaler clairement qu'il ne souhaite pas se prononcer sur l'utilisation correcte de la THS chez des patientes postménopausées parce qu'elle ne fait pas l'objet de cette réunion de consensus.

### 2.3.3. La tibolone

La place occupée par la tibolone dans le traitement de l'ostéoporose ne peut être déterminée étant donné qu'il n'existe aucune étude concernant le risque fracturaire.

### 2.3.4. Les isoflavones

Il n'existe aucune donnée disponible qui démontre l'effet des isoflavones sur l'incidence des fractures chez les femmes postménopausées. (Gaspard 2005)

#### Remarque :

A l'arrêt du traitement aux MSRE ou de la THS, la nécessité d'un autre traitement doit être évaluée, en raison du risque potentiel de perte osseuse.

## 2.4. Les autres médicaments

### 2.4.1. Le téraparatide (parathormone recombinante (1-34))(Devogelaer 2005, Kaufman 2005)

Le téraparatide se distingue des oestrogènes, des MSRE et des bisphosphonates, qui ont tous un effet antirésorbeur par un mécanisme d'action primaire sous-entendant une accélération de la vitesse du remodelage osseux et une augmentation de la quantité de tissu osseux déposé lors de chaque cycle de remodelage.

Une étude contrôlée versus placebo a été réalisée avec l'administration quotidienne de 20µg de téraparatide en auto-injection sous-cutanée chez les femmes postménopausées avec fractures vertébrales préexistantes. Le risque relatif de nouvelles fractures vertébrales a diminué de 65% et celui sur les fractures non vertébrales de 53%. La durée moyenne du traitement était de 19 mois. L'effet sur le risque de fractures vertébrales ne dépendait ni de l'âge, ni de la densité minérale osseuse de départ ni du nombre de fractures vertébrales préexistantes (1 ou plusieurs fractures vertébrales) (Neer 2001, Lindsay 2004). Au cours des 18 mois suivant la fin du traitement, au cours desquels un médicament antirésorbeur a été administré ou non, on a constaté une réduction du risque de fracture vertébrale (de 41%) versus placebo. Un effet sur le risque spécifique de fracture de la hanche n'a pas été démontré à ce jour.

Le profil général de sécurité était satisfaisant; l'augmentation de la calcémie lorsqu'elle survient, est en principe limitée et temporaire. **(niveau Ib)**

#### **CONCLUSION :**

Il n'est pas encore possible à l'heure actuelle de donner une place correcte à ce médicament dans un schéma de traitement.

Un traitement au tériparatide entraîne une réduction substantielle du risque de fractures vertébrales et non vertébrales, mais pas du risque de fractures de la hanche.

Son prix élevé et la limitation de la durée de traitement en raison des effets indésirables font en sorte que l'utilisation du produit est forcément très limitée.

#### **2.4.2. Le ranélate de strontium**

Le ranélate de strontium présente la particularité thérapeutique de découpler la résorption osseuse et la formation osseuse qui forment normalement un cycle indissociable. Habituellement, si l'on freine la résorption osseuse, la formation osseuse sera ralentie également après un certain laps de temps. Contrairement au mécanisme habituel du remodelage osseux, le ranélate de strontium freine la résorption osseuse et stimule la formation osseuse simultanément. Pris à la dose de 2 g par jour, à distance des repas, soit en prise unique au moment du coucher, soit en deux prises de 1 g trente minutes avant le petit déjeuner et au coucher, en association avec des suppléments vitaminocalciques (assurant au moins 1 500 mg de calcium élémentaire et 400 à 800 UI de vitamine D), il a réduit de 49% (RR :0,51 ; IC : 0,36 – 0,74) l'incidence des fractures vertébrales au bout d'un an et de 41% (RR :0,59 ; IC : 0,48 – 0,73) après 3 ans dans une étude versus placebo chez 1 649 femmes âgées de 70 ans en moyenne. (Meunier 2004) Dans une autre étude versus placebo de 5 091 femmes âgées de 77 ans en moyenne, le ranélate de strontium administré à cette même dose a réduit l'incidence des fractures non vertébrales de 16% (36% pour les fractures de la hanche dans un sous-groupe de la population à haut risque de fracture). (Reginster 2005) Une réduction de 41% du risque de fracture de la hanche a été démontrée dans le sous-groupe de la population qui a pris le plus régulièrement leur médication. Il faut tenir compte du fait que toutes les patientes recevaient un supplément vitaminocalcique, capable déjà par lui-même de réduire significativement l'incidence fracturaire dans le groupe « placebo ». **(niveau Ib)**

Le profil général de sécurité du ranélate de strontium pendant l'étude clinique était bon. On n'a pas constaté d'effet toxique sur la minéralisation osseuse. Il existe des indices d'une augmentation limitée et inexpliquée du risque d'incidents thromboemboliques.

Le traitement au ranélate de strontium réduit le risque de fracture vertébrale et non vertébrale, y compris le risque de fracture de la hanche chez les personnes à haut risque. Les groupes cibles du traitement sont donc les mêmes que ceux du traitement à l'alendronate et au risédronate.

Les modalités d'administration sont plus simples. Mais il n'y a cependant pas d'étude comparative entre le ranélate de strontium et l'alendronate ou le risédronate. **(niveau Ib)**

#### **2.4.3. Autres médicaments stimulateurs de la formation osseuse**

L'utilisation de substances présentant des caractéristiques androgènes/anabolisantes telles que la nandrolone (Deca-Durabolin<sup>®</sup>) ne peut être conseillée étant donné que l'effet sur le risque fracturaire n'a pas été démontré et qu'elle provoque d'importants effets indésirables virilisants et métaboliques. (Kaufman 2005)

Les sels de fluor sont utilisés depuis longtemps dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique et induite par les glucocorticoïdes. Ce traitement peut faire fortement augmenter la masse osseuse, mais les résultats sur le risque fracturaire ne correspondent pas aux attentes basées sur les effets sur la densité minérale osseuse, probablement en raison de troubles qualitatifs. Les effets sur le risque de fracture vertébrale diffèrent en fonction des études et, de manière générale, les résultats étaient plutôt défavorables en ce qui concerne le risque de fractures non vertébrales. En outre, des effets clairement toxiques du fluor sur la minéralisation osseuse et l'apparition de microfractures ont été décrits. Ces

problèmes reposent probablement sur un schéma de dosage qui n'est pas idéal. Dans l'état actuel des choses, l'utilisation des sels de fluor n'est plus recommandée (Boonen 2005a).

## 2.5. Thérapie combinée

### 2.5.1. Administration simultanée d'un ou plusieurs inhibiteurs de la résorption (IRO) ou d'un IRO et d'un stimulateur de formation osseuse (SFO) (Rabenda 2005)

#### 2.5.1.1. Administration simultanée de deux ou plus IRO.

##### **Substitution hormonale et bisphosphonates :**

On constate une DMO plus élevée que pour chaque médicament pris séparément, mais il n'y a pas de donnée disponible concernant la réduction du risque fracturaire.

Cela entraîne de plus un surcoût et un risque accru d'effets indésirables. (Boonen 2005b)

##### **Le raloxifène et les bisphosphonates :**

La même remarque que pour la substitution hormonale et les bisphosphonates vaut également ici. La DMO est plus élevée que pour chaque médicament pris séparément, mais les données concernant l'effet sur la réduction fracturaire manquent.

De plus, la combinaison augmente les coûts du traitement et le risque d'effets indésirables. (Boonen 2005b)

#### 2.5.1.2. Combinaison d'un IRO et d'un SFO

Lors de l'administration simultanée de bisphosphonates et de PTH, il est démontré pour l'alendronate que l'effet anabolique de la PTH est atténué. (Boonen 2005b). Si l'on traite d'abord avec de l'alendronate et ensuite avec la PTH, il y aurait un effet négatif sur la densité osseuse. (Black 2003, Khosla 2003) Si l'alendronate est administré après l'arrêt de la PTH, un gain complémentaire de la densité osseuse est constaté. (Ritmaster 2000).

Si l'on administre d'abord un œstrogène ou un MSRE, puis la PTH, on n'observe pas de diminution de l'effet anabolique de la PTH. (Lindsay 1997, Cosman 2001, Ettinger 2004) L'addition d'un œstrogène au traitement à la PTH, maintient le gain obtenu avec la PTH. (Devogelaer 2005)

**Une méta-analyse (Rabenda 2005) révèle qu'il n'y a pas de preuves pour une combinaison de médicaments. (niveau Ia)**



### 3. Ostéoporose cortisonique

#### 3.1. Calcium et Vitamine D

Les patients qui reçoivent un traitement systémique aux glucocorticoïdes présentent une absorption calcique réduite et une excrétion calcique accrue qui peuvent causer une hyperparathyroïdie secondaire.

Chez ces patients, on conseille donc toujours d'administrer un supplément de calcium et de vitamine D. Dans ce cas, on conseille d'utiliser des dérivés hydroxylés de vitamine D ou une dose plus élevée de vitamine D. (Kaufman 2005) (**niveau III**).

#### 3.2. Bisphosphonates

Les effets des bisphosphonates sur la DMO sont équivalents aux effets de ce traitement chez les femmes postménopausées et les tendances à la réduction des fractures sont favorables. (Boonen 2005b) (**niveau III**)

Pour l'alendronate, la dose de 10 mg par jour a été acceptée pour le remboursement et ce aussi bien pour les femmes préménopausées que postménopausées. Chez les femmes préménopausées, le T-score doit cependant être inférieur à -1,5 ET au niveau lombaire ou au niveau de la hanche.

Pour le risédronate, seule la dose de 5 mg par jour est remboursée chez les femmes postménopausées.

Aucune donnée concernant l'effet de l'ibandronate sur le risque fracturaire n'est connue.

L'utilisation chronique de glucocorticoïdes est un facteur de risque aggravant, ce qui fait que le traitement des femmes moins âgées et présentant une DMO plus élevée peut tout de même être efficace en termes de coût. (Kaufman 2005) (**niveau III**)

#### 3.3. Calcitonine

Aucune donnée concernant ce médicament n'est connue.

#### 3.4. Raloxifène

Les preuves disponibles ne permettent pas de conseiller l'utilisation du raloxifène pour la prévention des fractures chez les femmes traitées par glucocorticoïdes.

#### 3.5. Autres médicaments

##### 3.5.1. Tériparatide

Aucun effet de ce traitement sur le risque fracturaire chez les femmes traitées par glucocorticoïdes n'est démontré. (Kaufman 2005)

##### 3.5.2. Ranélate de strontium

A ce jour, il n'y a pas d'étude concernant le ranélate de strontium publiée dans l'ostéoporose cortisonique. (Devogelaer 2005) (**niveau Ib**)



## **CONCLUSION :**

En se basant sur des données limitées, on peut affirmer que la préférence doit aller à un traitement à l'alendronate ou au risédronate. Pour être tout de même efficaces en termes de coût, d'autres facteurs de risque doivent être présents de manière moins prononcée. .

## 4. L'ostéoporose masculine

Lorsque l'on se base sur les critères de l'OMS pour établir le diagnostic de l'ostéoporose en fonction de la densité osseuse, la prévalence de l'ostéoporose chez l'homme est globalement deux à trois fois moindre que celle observée chez la femme. Une telle différence s'explique par le fait que le pic de masse osseuse est supérieur chez l'homme et lui confère donc une masse osseuse plus importante à un âge plus avancé. L'index de masse corporelle et la géométrie osseuse sont également différents chez l'homme et la femme. Par ailleurs, il n'y a pas, à l'âge de 50 ans, d'équivalent de la ménopause chez l'homme et dès lors, la perte de masse osseuse rapide liée à l'augmentation du remodelage osseux de la ménopause ne s'observe pas (ou plus tard) chez le sujet de sexe masculin.

Pour l'homme comme pour la femme, le risque de fracture dépend de la densité minérale osseuse mais également d'autres facteurs dont l'âge ou l'existence d'une fracture préalable mais aussi d'un IMC faible, de la consommation de tabac ou d'alcool et de l'utilisation de glucocorticoïdes. La recherche d'un facteur étiologique est particulièrement importante chez l'homme où l'ostéoporose secondaire représente jusque 60% des cas d'ostéoporose.

### 4.1. Calcium et Vitamine D

Trop peu d'études sont disponibles pour conclure que le calcium et la vitamine D ont un effet sur l'ostéoporose, et, à terme, sur les fractures vertébrales ou non vertébrales (Franchimont 2005 ; Ebeling) (**niveau III**).

Dans la prévention de l'ostéoporose, le calcium et la vitamine D jouent un rôle. Le calcium est un élément essentiel et essentiellement chez les personnes âgées la prise quotidienne de calcium se situerait sous les besoins, . (Kaufman 2005) De faibles valeurs en vitamine D donnent lieu à une hyperparathyroïdie secondaire, un remodelage osseux accru et une balance calcique obligatoirement négative. On recommande une prise quotidienne de calcium à la dose de 500 à 1 000 mg et de vitamine D à la dose de 400 à 1 000 UI est recommandée. (Boonen 2005a, Kaufman 2005).

Les mesures concernant l'utilisation de calcium et de vitamine D doivent être considérées comme des mesures accompagnant celles se situant principalement dans le domaine de l'alimentation. Les dosages utilisés sont dès lors sûrs pour autant qu'il n'y ait pas de facteur de risque présent tel que l'hypercalcémie et la lithiase urinaire.

Aucune donnée concernant la durée du traitement n'est connue.

La réduction du risque est plus importante en association avec la vitamine D qu'avec du calcium uniquement surtout s'il y a une prise préalable insuffisante de calcium (<800 mg/j).

### 4.2. Les inhibiteurs de la résorption osseuse

#### 4.2.1. Généralités

##### *Qui traiter ?*

Dans les études, seule l'ostéoporose idiopathique a fait l'objet d'une analyse. Il n'y a pas de méta-analyse disponible. On dispose uniquement d'un rapport de consensus. (Eastell 1998)

##### *Quand faut-il commencer le traitement ?*

Pour répondre à cette question, il faut tenir compte du fait que la densité osseuse est plus élevée chez l'homme que chez la femme, quel que soit l'âge. L'incidence des fractures du bassin chez l'homme est identique à celle chez la femme, mais avec une période de latence de cinq ans. (De Laet 2005c)  
Cet élément suscite donc la question de savoir si une valeur de référence plus élevée doit être appliquée pour l'homme. (Looker 1997)

A tout âge, les hommes présentent, après une fracture de la hanche, une mortalité plus élevée que les femmes.

#### 4.2.2. Aperçu par composant actif

##### *Alendronate*

L'étude la plus importante (RCT) réalisée pour l'alendronate versus placebo compte 241 hommes dont un tiers avait un déficit de testostérone. Tous les hommes inclus dans cette étude recevaient un supplément de calcium (500 mg) et de vitamine D (400 UI). Cette étude démontre une augmentation de la DMO au niveau de la colonne lombaire et du col fémoral chez les hommes traités par alendronate 10 mg/j. L'incidence de fracture vertébrale morphométrique (% de sujets) était statistiquement plus faible dans le groupe alendronate par rapport au groupe placebo (incidence de 7,1% pour le placebo et de 0,8% pour l'alendronate). Par contre, la différence n'était pas statistiquement significative pour la fracture vertébrale semi-quantitative, (incidence de 8,1% pour le placebo contre 3,1% pour l'alendronate). Il n'y avait pas de différence pour les fractures non vertébrales. (Orwoll 2000) (**niveau Ib**)

Dans une autre étude ouverte, comparative et prospective, l'alendronate à 10 mg par jour (68 patients) a été comparé à l'alphacalcidol à 1 µg par jour (66 patients). Tous les patients recevaient également 500 mg de calcium par jour. Un gain complémentaire de densité osseuse fut observé dans le groupe de patients traités par alendronate. Après trois ans, 10,3% des patients sous alendronate ont présenté une fracture vertébrale contre 24,2% dans le groupe traité à l'alphacalcidol (p<0,05). Aucune différence ne fut mise en évidence pour les fractures non vertébrales. (Ringe 2004) (**niveau II**)

L'alendronate est actuellement le seul médicament remboursé dans l'ostéoporose masculine en Belgique à la dose de 10 mg / jour, la dose hebdomadaire de 70 mg n'ayant jamais été étudiée spécifiquement chez l'homme.

La tolérance de l'alendronate semble similaire pour les deux sexes.

##### *Risédrone*

Il n'existe pas de données spécifiques concernant l'effet du risédronate sur la diminution fracturaire dans l'ostéoporose masculine.

Une analyse post hoc a révélé une augmentation de la DMO en cas de traitement de l'ostéoporose cortico-induite chez l'homme. (Reid 2001) (**niveau II**)

##### *Etidronate*

Nous ne disposons pas de données spécifiques anti-fracturaires chez l'homme pour ce médicament. Son efficacité n'étant pas prouvée chez la femme, il ne devrait pas figurer dans la liste des traitements efficaces pour l'homme.

##### *Ibandronate*

Nous ne disposons pas d'études spécifiques anti-fracturaires chez l'homme pour ce médicament.

##### *Pamidronate*

Nous ne disposons pas de données spécifiques anti-fracturaires chez l'homme pour ce médicament. Son efficacité n'étant pas prouvée chez la femme, il ne devrait pas figurer dans la liste des traitements efficaces pour l'homme.

##### *Calcitonine*

Nous ne disposons pas de données concernant l'effet de la calcitonine sur les fractures.

On réservera la calcitonine au traitement antalgique des fractures (Franchimont 2005) (**niveau III**)

Un gain de densité osseuse lombaire fut observé dans une petite étude. (Trovas 2002) (**niveau II**)

### 4.3. Autres médicaments

#### *Tériparatide*

Deux études démontrent l'efficacité de la PTH 1-34 sur le gain de masse osseuse chez l'homme. Un gain significatif de masse osseuse est observé dès le troisième mois de traitement comme l'indique l'étude d'Orwoll et collaborateurs. (Orwoll 2003) Cette étude fut malheureusement arrêtée prématurément (11-12 mois) et n'a pas permis d'apporter des renseignements sur les fractures. Toutefois, elle a été suivie d'une période d'observation de 30 mois post-traitement. (Kaufman 2004) Durant cette période, un gain de masse osseuse pour la colonne lombaire et la hanche persistait par rapport au baseline pour les patients ayant reçu préalablement la PTH. De plus, si les deux groupes de patients traités par la PTH (dose de 20 µg/j et dose de 40 µg/j) étaient combinés et comparés au placebo, le risque de fractures vertébrales était réduit de 51% (effet non significatif,  $p=0,07$ ). L'incidence de fractures modérées à sévères (grade radiologique) était par contre réduite significativement de 83% ( $p=0,01$ ).

L'étude de Finkelstein et collaborateurs compare les effets de la PTH (1-34) 40 µg/j en sous-cutané et l'alendronate 10 mg/j seuls ou en combinaison. La densité osseuse au niveau du col fémoral et de la colonne lombaire était significativement augmentée dans le groupe PTH par rapport aux deux autres groupes. (Finkelstein 2003) (**niveau Ib**)

#### *Testostérone et fluor*

La testostérone est très vraisemblablement intéressante pour le traitement de l'hypogonadisme chez l'homme. Dans ce contexte, sa prescription est souvent associée à un gain de masse osseuse. (Olszynski 2004). L'utilisation de la testostérone chez l'homme eugonadique est par contre plus controversée ; aucun bénéfice clinique n'ayant été clairement démontré dans cette population.

Avant de commencer un traitement, il est préférable de déterminer un taux de PSA afin d'exclure une éventuelle pathologie prostatique.

#### *Ranélate de strontium*

Nous ne disposons d'aucune étude actuellement

### CONCLUSION :

**En résumé**, très peu de données sont disponibles dans la littérature scientifique concernant l'efficacité des divers traitements sur la fracture vertébrale et non vertébrale chez l'homme atteint d'ostéoporose. Dès lors, la question critique est de savoir si les résultats de densité osseuse obtenus pour les différents traitements sont superposables chez la femme et chez l'homme et donc si une extrapolation pourrait se faire afin de déterminer leur efficacité anti-fracturaire. Il semble que cela soit le cas pour l'alendronate.

Il se pourrait, s'il existe une telle analogie entre les gains de masse osseuse chez la femme et chez l'homme, que l'on puisse s'attendre à un bénéfice anti-fracturaire similaire. On rappellera cependant que la densité osseuse n'explique que partiellement le bénéfice anti-fracturaire des différents traitements inhibiteurs de la résorption osseuse chez la femme et qu'il est possible que des traitements inhibiteurs de la formation osseuse comme des stimulateurs de la formation osseuse agissent principalement sur la qualité osseuse c'est-à-dire sur la micro-architecture ou le remodelage osseux. Ce dernier conditionne la capacité de l'os à se cicatriser, à se renouveler et à produire une matrice osseuse minéralisée de façon harmonieuse. Dans ce contexte, il est rassurant de voir que l'effet de l'alendronate sur les marqueurs de remodelage osseux est superposable chez l'homme et chez la femme.

L'effet des différents traitements devrait être évalué idéalement chez l'homme dans des études spécifiques. L'analyse de leurs propriétés sur la qualité osseuse pourrait être conduite parallèlement chez l'homme et chez la femme puisque l'on sait que certains des paramètres de qualité osseuse, comme notamment la géométrie osseuse (taille et volume osseux), varient d'un sexe à l'autre.

## 5. Suivi du traitement et observance

### 5.1. Suivi du traitement

#### 5.1.1. Bisphosphonates

##### 5.1.1.1. Moniteurs d'évaluation de l'efficacité du traitement

#### DMO

La DMO n'est pas un bon moniteur pour évaluer l'efficacité du traitement : une éventuelle augmentation de la DMO durant le traitement est seulement légèrement corrélée à la réduction du risque de fractures vertébrales. L'augmentation de la DMO durant le traitement dépend de l'endroit du squelette. (Cummings 1995)

L'augmentation de la DMO n'est généralement observée que deux ans après l'installation du traitement à l'alendronate. (Delmas 2000)

Pour le raloxifène, les premières modifications fiables ont été mesurées après 12 mois de traitement. (Sakar 2004)

Moins de 30% de la diminution des fractures sous alendronate, risédronate et raloxifène peuvent être expliqués par une augmentation de la DMO. (Boonen 2005b)

Les patients présentant une réponse modérée au niveau de la DMO ne sont pas moins protégés contre les fractures que les patients présentant une meilleure réponse au niveau de la DMO.

La mesure de la densité ne visualise pas la dégradation de la micro-architecture. (Boonen 2005b)

Tous ces éléments semblent montrer que la DMO n'est pas une bonne stratégie de suivi.

#### Marqueurs du métabolisme osseux

Une modification de l'ostéocalcine pronostique mieux la réduction des fractures que les modifications de la DMO (Sakar 2004)

Les changements au niveau du NTX et de l'Oc (après six mois de traitement à l'alendronate) peuvent prédire une amélioration de la DMO (Ravn 1999).

On retrouve parmi ceux-ci (Delmas 2000) :

- NTX : N-terminal telopeptide, Type I collagen
- iFDpd : immunoreactive Free Deoxyypyridinoline
- Oc : Ostéocalcine
- BAP : Bone isoform of Alkaline Phosphatase
- CICP : Collagen type I C terminal Propeptide

Il n'existe que peu d'études concernant la corrélation entre les changements au niveau des marqueurs du métabolisme osseux et les modifications du risque fracturaire. (Boonen 2005b). Les données disponibles proviennent principalement des analyses de régression post-hoc.

De plus, il y a d'importantes différences individuelles pour tous ces marqueurs du métabolisme osseux.

C'est pourquoi ils ont une valeur prédictive clinique trop limitée.

#### CONCLUSION

Dans la pratique clinique, ni la DMO ni les marqueurs du métabolisme osseux ne sont une référence pour l'évaluation de l'efficacité du traitement. (**niveau Ia**)

##### 5.1.1.2. Moniteurs pour favoriser l'observance

Le suivi des patients par la DMO ou par les marqueurs du métabolisme osseux ne vise donc pas à suivre en premier lieu l'efficacité thérapeutique. La DMO peut être un élément complémentaire pour renforcer l'observance. (Boonen 2005b, Delmas 2000) (**niveau III**)

## 5.1.2. MSRE et substitution hormonale

### 5.1.2.1. MSRE

#### Raloxifène

Un traitement par Raloxifène réduit seulement le risque de certaines formes de cancers mammaires invasifs oestrogénodépendants (**niveau Ib**).

Sous traitement au raloxifène, on observe une augmentation limitée de crampes au niveau des membres inférieurs et des plaintes liées à la ménopause. Comme effet indésirable sérieux, il faut noter une augmentation significative des incidents thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) avec un risque relatif de 3,1 (IC à 95%: 1,5 – 6,2) pour les groupes avec raloxifène combiné dans l'étude MORE. Dans une analyse sur une période de suivi de 3,3 ans, le risque relatif de maladies thromboemboliques veineuses était de 2,1 (IC à 95% : 1,2 - 2,8) avec, sous traitement, un surplus de 1,8 incidents thromboemboliques par 1 000 années-femme. Bien qu'une diminution de la morbidité cardiovasculaire soit décrite pour un sous-groupe de patients présentant un risque cardiovasculaire de départ élevé, on n'observe aucun effet sur les incidents cardiovasculaires ou cérébrovasculaires dans l'ensemble de la population de l'étude. Lors du traitement, on constate une diminution de 76% (RR 0,24 avec IC 0,13 – 0,44) de l'incidence du cancer du sein et une réduction de 90% des carcinomes mammaires avec récepteurs positifs aux oestrogènes.

Sous traitement au raloxifène, on n'observe aucune augmentation des cancers endométriaux. (Grady 2004)

Le NNH pour ces effets thromboemboliques était de 170 pour un traitement d'une durée de 3,3 ans, de sorte que les facteurs de risque thrombo-emboliques doivent être considérés comme une contre-indication pour l'utilisation de ce médicament. (Kaufman 2005)

### 5.1.2.2. Traitement hormonal

Si des femmes ménopausées ont reçu une THS durant plusieurs années, l'intérêt d'un traitement hormonal doit être réévalué.

A l'arrêt d'un traitement par MSRE ou de la THS, la nécessité de la mise en route d'un autre traitement doit être évaluée, en raison du risque potentiel de perte osseuse.

## 5.2. Observance

Une faible observance est un problème très répandu pour les maladies chroniques asymptomatiques. C'est également le cas des médicaments utilisés pour traiter l'ostéoporose.

Une observance insuffisante se traduit par :

- une diminution moins importante de la résorption ostéoclastique,
- une augmentation plus faible de la densité minérale osseuse,
- un risque accru de fractures (vertébrales et fémorales),
- une augmentation du recours aux soins de santé,
- des coûts de traitements inutiles (par ex. changement de thérapie).

La plupart des études ont étudié l'observance chez les patients traités aux bisphosphonates. Il apparaît qu'indépendamment du médicament prescrit et indépendamment du mode d'administration (quotidien ou hebdomadaire), l'observance reste suboptimale. L'observance lors de l'administration hebdomadaire est cependant légèrement meilleure qu'en cas d'administration quotidienne.

### Conclusion :

Il est important de tenir compte de l'observance lors de l'évaluation de l'efficacité des médicaments.

Le développement de nouvelles médications permettant d'optimiser l'adhérence au traitement est une voie de recherche essentielle

Une combinaison de différentes stratégies de renforcement de l'observance constitue peut-être la meilleure option pour améliorer l'observance. Ces stratégies consistent en :

1. Appropriation du traitement par le patient :

Contrairement à l'ancienne vision paternaliste de la médecine dans laquelle le patient n'était pas impliqué dans les décisions concernant sa santé et dans laquelle on attendait du patient qu'il accepte simplement la thérapie prescrite, cette approche tente de responsabiliser le patient. Ce n'est donc plus le médecin qui endosse seul la responsabilité, mais c'est le médecin qui intervient comme « conseiller » du patient, qui l'associe à son traitement et qui présuppose des objectifs de traitement.

Pour cela, il est cependant important de pouvoir donner un feedback au patient, de sorte qu'il puisse lui-même constater et suivre ses progrès. Malheureusement, il n'existe actuellement dans la pratique clinique aucun moyen d'évaluer l'efficacité du traitement. Autrement dit, il s'agit d'un domaine de recherche de premier plan pour l'avenir.

2. Education et stratégies de changement des comportements

Cela sous-entend l'information personnalisée du patient, en tenant compte de sa capacité de compréhension de la maladie, des complications éventuelles, des thérapies possibles, des effets indésirables,... Cela signifie également l'adaptation du traitement aux habitudes de vie du patient pris individuellement, l'utilisation de moyens mémno-techniques ...

La relation entre le médecin et le patient est à cet égard très importante dans le cadre de la motivation du patient.

3. Collaboration des prestataires de soins de santé au sein d'une équipe multidisciplinaire.

Le fonctionnement après accord et au sein d'une équipe (multidisciplinaire) donne au patient une meilleure prise de conscience de la « prestation de soins » et peut favoriser l'observance.

Des brochures d'informations standardisées sur la santé et un dossier patient structuré (accessible à tous les prestataires de soins concernés) peuvent contribuer à une meilleure observance.

Une concertation interdisciplinaire dans les soins de première ligne rend possibles des accords concernant la répartition des tâches et fait en sorte que tous les prestataires de soins concernés communiquent le même message. Un feedback réciproque des données concernant l'observance peut contribuer aux résultats.

Les informations concernant les médicaments prescrits peuvent être rappelées lors de la délivrance.

# Conclusion générale

Au cours des quinze dernières années, des progrès énormes ont été réalisés au niveau des méthodes de traitement de l'ostéoporose. L'efficacité de ces traitements a été démontrée cliniquement de manière indiscutable.

Le défi reste d'administrer le bon médicament au bon patient. A l'heure actuelle, de nombreux patients, présentant un risque élevé de développer une fracture ostéoporotique, ne sont pas encore traités. Le dépistage des patients, le 'case-finding', à l'aide de facteurs de risque cliniques est donc très important. L'idée d'un "fracture discharge protocol", par exemple, rentre dans ce cadre : un patient hospitalisé en raison d'une fracture « à faible impact » devrait obligatoirement être examiné au niveau du risque d'ostéoporose et d'autres fractures. Les mesures de développement de cette voie clinique doivent être encouragées.

D'autre part, actuellement un nombre assez important de patients sont traités alors qu'ils présentent un risque intrinsèque trop faible pour que le traitement soit efficace en termes de coût, reçoivent un traitement dont l'efficacité n'est pas suffisamment démontrée ou reçoivent un médicament qui n'est pas optimal pour eux en fonction de leur profil de risque fracturaire et des effets indésirables du traitement.

A l'avenir, une stratégie dans laquelle les patients seront identifiés sur la base d'un risque fracturaire absolu sur 5 ou 10 ans contribuera certainement à l'optimisation d'une utilisation rationnelle des médicaments disponibles. Mais nous ne devons pas oublier que les résultats des études cliniques ne sont extrapolables à un patient individuel que dans la mesure où les caractéristiques du patient correspondent assez étroitement aux critères d'inclusion des études. Dans ce contexte, l'âge, le statut postménopausal, la densité minérale osseuse mesurée à l'aide du DEXA et la présence ou l'absence de fractures vertébrales existantes sont les critères de sélection les plus importants à côté de l'éventuelle utilisation de glucocorticoïdes.

Le jury estime donc devoir plaider pour le remboursement par l'assurance maladie-invalidité obligatoire d'une mesure de la DMO par DEXA au début d'un traitement.

## Mesures de soutien et traitements

Les mesures générales d'hygiène de vie et de prévention des chutes gardent toujours leur place dans une approche globale de la problématique d'un risque fracturaire accru, mais au vu des preuves disponibles, elles n'entrent pas en ligne de compte pour remplacer d'autres traitements efficaces.

Les suppléments de calcium et de vitamine D sont considérés comme une mesure générale d'accompagnement. La combinaison de calcium et de vitamine D a une place dans la prévention des fractures chez les patients plus âgés (> 70 ans) chez qui on constate souvent une prise insuffisante de calcium et une déficience (relative) au niveau de la vitamine D. Dans ce cas de figure, la priorité doit aller aux patients qui présentent le plus grand risque de prise insuffisante de calcium et de vitamine D, à savoir les personnes âgées qui séjournent en maisons de repos et institutions du même type.

Chez les patients qui présentent un risque élevé de fractures, le calcium et la vitamine D ne peuvent cependant pas remplacer les autres traitements efficaces qui réduisent sensiblement le risque fracturaire. Les suppléments de calcium et de vitamine D constituent bien un volet à part entière des preuves de l'efficacité des traitements et constituent donc également une association obligatoire.

Le dosage utilisé est modéré avec 500 – 1 000 mg de calcium élémentaire et 400 – 1 000 UI de vitamine D par jour.

Le prix élevé de ces suppléments peut freiner l'adhérence au traitement des patients. Pour les personnes qui présentent un risque élevé et pour lesquelles le supplément de calcium et de vitamine D fait partie des preuves d'efficacité, il faudrait chercher des solutions pour augmenter l'observance.



## Traitements antirésorbeurs versus traitements stimulateurs de la formation osseuse

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'étude comparative directe qui permette de donner la préférence à l'une de ces deux possibilités d'approche thérapeutique.

### Comment situer les différentes thérapies ?

L'effet pharmacologique des différents traitements sur la DMO et/ou les paramètres biochimiques ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité en ce qui concerne la diminution des fractures. Des études comparatives directes ou indirectes entre les différents traitements basées sur de tels critères ne permettent pas d'évaluer la différence d'efficacité sur la diminution du risque fracturaire. C'est pourquoi la plus grande prudence est de rigueur lors de la réalisation de comparaisons réciproques.

La documentation la plus complète de l'efficacité pour la prévention des fractures est disponible pour les bisphosphonates alendronate et risédronate et, plus récemment, mais dans une moindre mesure, pour le ranélate de strontium.

L'alendronate et le risédronate réduisent le risque de fractures vertébrales et non vertébrales, aussi bien chez les femmes avec fracture préalable que sans fracture vertébrale préalable. Les données disponibles ne permettent pas de faire une distinction pertinente entre l'importance des deux médicaments. Pour garantir la sécurité et surtout l'efficacité des bisphosphonates, des modalités très strictes de prise doivent être respectées. Celles-ci sont ennuyeuses pour le patient et sont défavorables pour l'adhérence au traitement. Aussi, les patients montrent-ils une préférence pour les formes d'administration intermittentes.

Le traitement au ranélate de strontium réduit le risque de fractures vertébrales et non vertébrales, y compris le risque de fractures de la hanche chez les personnes à haut risque. Les groupes cibles du traitement sont donc identiques à ceux du traitement à l'alendronate et au risédronate. Les modalités d'administration sont plus simples. Le profil de sécurité est bon, mais on a tout de même observé une augmentation limitée non déclarée du risque d'incidents thrombo-emboliques. Naturellement, l'expérience clinique est encore limitée et il n'existe pas d'étude comparative avec les bisphosphonates.

L'ibandronate, qui est également un bisphosphonate, donne lieu à une réduction similaire du risque de fractures vertébrales, mais pas du risque de fractures de la hanche. Les modalités d'administration pesantes semblables à celles des autres bisphosphonates sont également d'application avec ce produit. Le profil de sécurité est bon. L'expérience clinique reste cependant encore très limitée.

Un traitement à la téraparotide donne lieu à une réduction substantielle du risque de fractures vertébrales et non vertébrales, mais une diminution du risque de fractures de la hanche n'a pas été démontrée. En raison de son prix élevé et de la durée limitée du traitement, l'utilisation est forcément très limitée. En ce moment, un positionnement correct n'est pas possible, notamment en raison du manque d'études comparatives au niveau des fractures par rapport aux bisphosphonates.

L'efficacité du raloxifène dans la prévention des fractures vertébrales a, quant à elle, été démontrée à plusieurs reprises. Pour classer ce médicament, il faut tenir compte des modalités d'administration plus simples pour le patient, en comparaison avec les bisphosphonates, et des effets autres que sur le squelette du raloxifène : dans un sens négatif, avec l'augmentation des incidents thrombo-emboliques et dans un sens positif, avec une diminution substantielle de l'incidence de certaines formes de carcinomes mammaires durant le traitement. Faute de documentation univoque d'un effet protecteur de fractures non vertébrales avéré, le raloxifène est moins approprié que l'alendronate et le risédronate (et probablement bientôt le ranélate de strontium) pour le traitement de patients plus âgés présentant un risque élevé de fracture de la hanche.

En raison d'une documentation moins probante de l'effet sur les fractures vertébrales combiné à l'absence d'un effet probant démontré sur les fractures non vertébrales, la calcitonine par voie nasale n'est pas un traitement de référence.

Pour la prévention des fractures chez les femmes postménopausées ostéoporotiques, les oestrogènes, les associations oestro-progestatives, la tibolone et les stéroïdes à effet anabolisant ne sont pas

recommandés. Dans l'état actuel des choses, des bisphosphonates autres que l'alendronate et le risédronate (et probablement bientôt l'ibandronate) ne peuvent être recommandés.

Le jury souhaite à nouveau rappeler qu'il ne veut pas se prononcer sur la place correcte de la thérapie hormonale de substitution.

## Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes

En raison de l'interaction entre les effets d'un traitement aux corticoïdes et ceux de la maladie elle-même, la pathogenèse de l'ostéoporose induite par les corticoïdes et l'apparition de fractures est complexe. Ce sujet mérite en fait une discussion à part entière, plus détaillée.

Des suppléments de calcium et de vitamine D doivent toujours être administrés. Sur la base des données limitées concernant l'effet des différents traitements sur le risque fracturaire chez les femmes traitées aux glucocorticoïdes, la préférence, dans l'état actuel des choses, doit aller à un traitement à l'alendronate ou au risédronate.

Puisque l'utilisation de glucocorticoïdes systémiques constitue en soi un facteur de risque important, un traitement efficace en termes de coût est possible chez les femmes chez qui, à l'exception de l'utilisation de glucocorticoïdes, d'autres facteurs de risque tels que l'âge avancé et une DMO faible sont présents de manière moins prononcée que pour l'ostéoporose postménopausique.

Le jury estime donc qu'un traitement aux bisphosphonates chez des patients pour lesquels on prévoit qu'ils devront prendre une dose journalière de  $\geq 7,5$  mg de prednisolone pendant plus de trois mois, doit être remboursé dès le départ.

## L'ostéoporose masculine

L'ostéoporose chez l'homme est moins courante que chez la femme, mais elle ne doit pas être sous-estimée. Il est important de savoir que, dans 60% des cas, il s'agit chez les hommes d'une ostéoporose secondaire et qu'il y a donc une cause sous-jacente.

Les mesures générales sont identiques à celles pour l'ostéoporose postménopausique et l'utilisation de suppléments de calcium et de vitamine D est également d'application.

En cas de traitement avec d'autres médicaments, seul l'alendronate à la dose de 10 mg est remboursé.

Naturellement, la question se pose de savoir si les résultats obtenus lors du traitement de l'ostéoporose féminine peuvent être extrapolés à l'ostéoporose masculine.

En cas d'hypogonadisme démontré, un traitement à la testostérone est recommandé.

## Suivi du traitement et observance

Il est généralement admis que la mesure de la DMO pour le suivi du traitement n'est pas judicieuse. Il peut tout au plus y avoir une sorte d'effet placebo qui influencerait favorablement l'observance. Le jury estime que la mesure de la DMO pour le suivi du traitement ne doit pas être remboursée. Une exception pourrait être faite pour les cas où le profil de risque change, dans le cas d'un traitement aux corticoïdes avec une durée de traitement plus longue ou avec une dose plus élevée que prévu.

Les marqueurs du métabolisme osseux sont peut-être un meilleur indice de la réponse thérapeutique, mais dans ce cas également, il n'y a pas d'unanimité.

En ce qui concerne l'observance, la situation est telle que pour les bisphosphonates, l'administration hebdomadaire s'avère légèrement supérieure que le traitement quotidien, mais l'adhérence au traitement reste suboptimale.

Différentes stratégies pour améliorer cette situation sont proposées : appropriation du traitement par le patient, efforts pour obtenir des modifications de comportement et collaboration de différents prestataires de soins au sein d'une équipe multidisciplinaire. Il s'agit, évidemment, d'éléments pas si aisément modifiables.

# Bibliographie

Autier P, Haentjens P, Bontin J et al. Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. Belgian Hip Fracture Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 373-380.

Berad A, Shea B, Lovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *The Cochrane Library* 2002.

Berard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 331 – 337.

Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535 – 1541.

Black DM, Thompson DE, Bauer DC. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24

Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207-1215.

Bonaiuti D, Shea B, Lovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *The Cochrane Library* 2004.

Bone HG, Hosking D, Devogelaer Jp, Tucci Jr, Emkey Rd, Tonino Rp, Rodriguez-Portales Ja, Downs Rw, Gupta J, Santora Ac, Liberman Ua. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.

Boonen S, Kaufman JM, Reginster JY, Devogelaer JP. Patient assessment using standardised bone mineral density values and a national reference database: implementing uniform thresholds for the reimbursement of osteoporosis treatment in Belgium. *Osteoporos Int* 2003; 14: 110-115.

Boonen S, McClung M, Eastell R, Fuleihan G, Barton I, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women 80 years of age or older: Implications for the use of antiresorptives in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1832-1839.

Boonen S, Body J-J, Boutsen Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005; 16:239-254

Boonen S. Rol van de bisfosfonaten. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.

Brown J, Kendler D, McClung M, Emkey R, Adachi J, Bolognese M, Li Z, Blaske A, Lindsay R. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-11.

Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1057-1064

Cardona JM, Pastor E. Calcitonin vs etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials. *Osteoporos Int* 1997;7:165-174

CBO Osteoporose Tweede Herziene Richtlijn 2002. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2002; CBO Utrecht, Nederland. [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)

Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 354:878-882.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.

Chesnut CH, Silverman S, Andrianoi K, et al. for the PROOF Study Group. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-74.

Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.

Cosman F, Nieves J, Woelfert L, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 925-931.

Cummings SR, Black DM, Thomson DE et al., for the Fracture Intervention Trial Research Group. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-2082.

Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of post menopausal women. *Endocrin Rev* 2002; 23: 508 – 516.

Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, Shea B, Wells G, Guyatt G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:517-23.

Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N et al. The osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis research Advisory Group. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002;23:540-51.

Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, et al. Residronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Cochrane Library*, 2004

Cranney A, Welch V et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. *The Cochrane Library* 2003.

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-773

Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fracture. *JAMA* 1998; 280:2077-82

De Haes J. Verbruikscijfers in België. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.

D'Haese PC, Santacruz F, De Broe M. Correspondence: Postmenopausal osteoporosis and strontium ranelate. *N Engl J Med* 2004; 350(19):2001

De Laet CEDH, Van Hout BA, Pols HAP Osteoporosis in the Netherlands; A burden of illness study. 1996 Institute for Medical Technology Assessment, Rotterdam.

De Laet CEDH, Van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HAP. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997; 315: 221-5.

De Laet CEDH, Van Hout BA, Burger H, Hofman A, Weel AEAM, Pols HAP. Hip Fracture Prediction in Elderly Men and Women: Validation in the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1587-1593.

De Laet C, Pols HAP. Fractures in the elderly: epidemiology and demography. *Best Prac Res Clin Endocrin Metab* 2002; 14 (2): 171-9.

- De Laet C, Oden A, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int* 2005 Mar; 16(3): 313-8.
- De Laet C, Kanis J, Oden A et al. Body Mass Index as a predictor for fracture risk: A meta analysis. *Ost. International*. In press (2005).
- De Laet C. Epidemiologie en risicobepaling. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.
- Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos Int* 2000; Suppl 6:S66-76
- Deprez, Fardellone P. Non pharmacologic prevention of osteoporotic fractures. *Joint Bone Spine* 2003;70:448-457
- Devogelaer J.P. Rol van de middelen die de botaanmaak stimuleren. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.
- Donne B, Kelly M, Kelly A, et al. Bone density profiles and osteoporosis incidence in Irish females. *Ir Med J* 1996; 89:92-94
- Dowson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
- Eastell R, Boyle IT, Compston J, et al. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *Q J Med* 1998; 91:71-92
- Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1051-1056.
- Ebeling PR, Wark JD, Yeung S, et al. Effects of calcitriol or calcium on bone mineral density, bone turnover, and fractures in men with primary osteoporosis: a two-year randomized, double blind, double placebo study. *J Clin Endocrin Metab* 2001;86(9):4098-103
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-645.
- Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745-751.
- Ferder G, Cryer C, Donovan S, Carter Y on behalf of the guidelines' development group. *BMJ* 2000; 321: 1007-11.
- Finkelstein et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003 (349); 1216-26.
- Franchimont N. Samenvatting voor osteoporose bij de man. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.
- Gaspard U. Rol van de andere botresorptieremmers. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.
- Gillespie LD, Gillespie WJ, Cumming R, et al. Interventions for preventing falls in elderly people. *The Cochrane Library*, Issue 4, Oxford: Update Software 1997.
- Gillespie WJ, Avenell A, Henry DA, et al. Vit D and Vit D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis [Cochrane Review]. *Cochrane Library*, Issue 1 2005.

Grady D, Ettinger B, Moscarelli E et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gyn* 2004;104:837-844.

Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993;95(6):557-67

Harris S, Watts N, Genant H, McKeever C, Hangartner T, Keller M, Chesnut III C, Brown J, Eriksen E, Hoseney M, Axelrod D, Miller P. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.

Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992;51(2):105-10

Johansson H, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Oglesby A, McCloskey EV, Kayan K, Jalava T, Kanis JA. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment — a test analysis. *J Bone Miner Res*. 2004 Jun; 19(6): 906-13.

Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Min Res*. 2002; 17(7): 1237-44.

Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eisman J, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004 Aug; 35(2): 375-82.

Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004 Nov; 35(5): 1029-37.

Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004 Jun; 19(6): 893-9.

Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltayev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2004 Dec 23; [Epub ahead of print]

Kanis JA et al. Epidemiology of osteoporosis and fractures in men. *Calcif. Tissue Int*. 2004; 75: 90-99

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Johansson H, De Laet C, Jonsson B. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. *Osteoporos Int*. 2005 Jan; 16(1): 6-14.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis.

Karpf Db, Shapiro Dr, Seeman E et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. *JAMA* 1997;277:1159.

Kaufman JM. Samenvatting voor postmenopauzale osteoporose. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.

Khosla S. Parathyroid hormone plus alendronate – a combination that does not add up. *N Engl J Med* 2003; 349: 1277-1279.

Kaufman JM et al. Teripartide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporosis Int* 2004; Aug 18.

Lieberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43

Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550-555.

- Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Int Med* 2004;164:2024-2030.
- Lips P, Wilco C, Graafmans MS, et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Int Med* 1996;124:400-6
- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *Journal of Bone and Mineral Research* 1997; 12: 1761-1768.
- McClung MR, Geusens P, Miller Pd et al. Hip Intervention Program Study Group : Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
- Meunier PJ, Slosman D, Delmas P, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060-2066
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-468
- Miller PD, Watts NB, Licata AA, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997;103(6):468-476
- Morgan SL. *Rheum Dis Clin North Am* 2001
- National Osteoporosis Foundation Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 1998; 8 (suppl 4); 1-88.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.
- NIH Consensus Conference Development panel on optimal calcium intake. *JAMA* 1994;272:1942-1948
- O Johnell, J A Kanis, A Oden, et al. Predictive value of Bone Mineral Density for Hip and other Fractures: a meta analysis. *J Bone and Mineral Res.* 2005. In press.
- Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell D, Jonsson B, Kanis JA. Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporos Int* 1998; 8: 599-603
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: A potential complication alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-1301.
- Olszynski WP et al. Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. *Clin Therap* 2004; 26: 15-28.
- Orimo H, Shiraki M, Hoshino T, et al. Effects of vitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis? *Calcif Tissue Int* 1994;54:370-76
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343(9):604-610
- Orwoll ES et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*; 2003(18): 9-17.
- Papadimitropoulos E, Welles G, Shea B, et al. VIII Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002; 23(4):560-569
- Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly (Cochrane Library). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD001255.

- Pols HAP, Felsenberg D, Hanley D, et al. Multinational, placebo controlled, randomised trial of effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporosis Int* 1999;9:461-468
- Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, et al. The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FISCIT Trials. *JAMA* 1995; 273: 1341-7.
- Rabenda V, Hanssens L, De Ceulaer F, Reginster J-Y. Is there any interest in combining treatments in osteoporosis. *Cur Rheum Rev* 2005; 1:49-55
- Ravn P, Hosking D, Thompson D, et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. *J Clin Endocrin Metabol* 1999; 84(7):2363-2369
- Recker R, Masarachia P, Santora A, Howard T, Chavassieux P, Arlot M, Rodan G, Wehren L, Kimmel D. Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic women. *Curr Med Res Opin* 2005;21:185-194.
- Reginster JY, Gillet P, Sedrine WB, Brands G, Ethgen O, de Froidmont C, et al. Direct costs of hip fractures in patients over 60 years of age in Belgium. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 507-514.
- Reginster J, Minne Hw, Sorensen Oh, M. Hooper, C. Roux, M.L. Brandi, B. Lund, D. Ethgen, S. Pack, I. Roumagnac, R. Eastell. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
- Reginster JY, Gille P, Gosset C. Secular increase in the incidence of hip fractures in Belgium between 1984 and 1996: need for a concerted public health strategy. *Bull WHO* 2001: 942-6.
- Reginster J-Y, Seeman E, De vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS study. *J Clin Endocrin Metabol* Feb 2005
- Reid DM et col. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif. Tissue Int.* 2001, 69: 242-247
- Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, et al. Continuous therapy with pamidronate in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1595-1599
- Richy F, Ethgen O, Bruyere, Reginster J-Y. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticoid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15:301-310
- Ringe JD et al. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. *Osteop Int* 1998; 8: 47-52.
- Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrin Metab* 2001;86(11):5252-5
- Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2129-2134.
- RIZIV. Synthèse van de beschikbare wetenschappelijke literatuur. Consensusconferentie: "De doelmatige behandelingen voor de preventie van breuken ten gevolge van osteoporose; Brussel; 26 mei 2005.
- Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3<sup>rd</sup>, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min res* 2002;17(11):1988-1996
- Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, et al. Preventing injuries in older people by preventing falls : a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 905 – 11.



- Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, Mcclung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Petruschke RA, Thompson DE, De Papp AE. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporose randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 141-151
- Sakar S, Reginster J-Y, Crans GG, et al. Relationship between changes in biomedical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Min Res* 2004; 19(4):394-401
- Schuit S, van der Klift M, Weel A, de Laet C, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden A, van Leeuwen J, Pols H. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34(1):195-202.
- Schnitzer T, Bone Hg, Crepaldi G et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:1-12.
- Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Calcium for osteoporosis in postmenopausal women [Cochrane Review]. *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005.
- Sorensen O, Crawford G, Mulder H, Kosking D, Gennari C, Mellstrom D, Pack S, Wenderoth D, Cooper C, Reginster Jy. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120-6.
- Stokkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-1249
- Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322(18):1265-71
- Trovas GP et col. A randomized trial of nasal calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: Effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Miner. Res.* 2002, 17:521-527
- Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1996;101:488-501
- Vermeire E. Screening op osteoporose: de patient of de test behandelen? Het verschil tussen meten en weten. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001; 30(2): 65-68
- Vermeire E. Fractuurpreventie: de kracht van evidentie of de impact van optimisme? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001; 30(2):88-93
- Watts NB, Harris ST, Genant HK. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 1990;323(2):73-9
- Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, Calligeros D, Felsenberg D. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:542-9.
- Wolff I, Van Croonenbeerg JJ, Kemper HC, et al. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 1 – 9.
- World Health Organisation Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 1994, No 843; WHO, Geneva.

# Annexes

## Aperçu des conditions de remboursement

Les conditions de remboursement mentionnées ci-dessous sont celles reprises au chapitre IV de l'annexe jointe à l'AR du 21.12.2001 le 1<sup>er</sup> septembre 2005. Pour la dernière version de ces conditions de remboursement, veuillez consulter le site Internet de l'INAMI.

(URL : [https://www.inami.fgov.be/inami\\_prd/ssp/StartSSP/Pages/p100\\_2.asp](https://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/StartSSP/Pages/p100_2.asp))

### 1. 1- $\alpha$ Leo (Alphacalcidol)

Cette spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que si elle a été prescrite pour le traitement d'une des affections suivantes :

- maladie osseuse urémique ;
- hypoparathyroïdie ;
- ostéodystrophie hypophosphatémique ;
- ostéodystrophie rénale ;
- ostéoporose corticale et/ou trabéculaire résultant d'un traitement prolongé (plusieurs années) par des dérivés cortisoniques et objectivée par une absorptiométrie révélant un contenu minéral osseux inférieur à la limite inférieure de la norme de la méthode utilisée pour l'âge du patient.

dont le diagnostic doit avoir été confirmé et attesté par un interniste, par un pédiatre, par un rhumatologue ou par un chirurgien.

### 2. Osteodidronel (Etidronate)

Cette 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 simultanément aux deux conditions suivantes :

- 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 ;
- un T-score, calculé par rapport à une population de référence féminine de < -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.

### 3. Actonel 5 mg (Risédronate)

Cette spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que s'il est démontré qu'elle est administrée pour :

1.1. 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 < -2,5, calculé par rapport à une population de référence féminine, 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.

1.2. le traitement de l'ostéoporose induite par des glucocorticoïdes chez une femme traitée de longue durée (plus de 3 mois) avec une dose orale journalière d'au moins 7,5 mg de prednisone ou équivalent, administrée dans le cadre d'une indication scientifique reconnue.

Le remboursement est autorisé pour autant que la patiente concernée réponde à la condition suivante :

- la patiente doit être ménopausée (sans substitution hormonale) ;

A cet effet, le médecin traitant établit un rapport circonstancié qui prouve que les conditions visées ci-dessus sont remplies et dans lequel il mentionne le principe actif, la dose journalière, la date de début et l'indication scientifique reconnue du traitement aux glucocorticoïdes.

Le remboursement simultané de ACTONEL 5 mg et/ou FOSAMAX et EVISTA n'est jamais autorisé.

### 4. Actonel 35 mg (Risédronate)

Cette 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 < -2,5, calculé par rapport à une population de référence féminine, 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.

Le remboursement simultané de ACTONEL 35 mg et/ou ACTONEL 5 mg, FOSAMAX 10 mg, FOSAMAX 70 mg et EVISTA n'est jamais autorisé.

## 5. Fosamax 10 mg (Alendronate)

a) Cette 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 présenter 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 de  $< -2,5$  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.

b) Cette spécialité ne fait l'objet d'un remboursement que s'il est démontré qu'elle est administrée pour le traitement de l'ostéoporose induite par des glucocorticoïdes chez une femme traitée de longue durée (plus de 3 mois) avec une dose orale journalière d'au moins 7,5 mg de prednisone ou équivalent, administrée dans le cadre d'une indication scientifique reconnue.

Le remboursement est autorisé pour autant que la patiente concernée réponde à 1 des 2 conditions suivantes :

- soit la patiente doit être ménopausée sans substitution hormonale ;
- soit la patiente doit présenter un T-score, calculé par rapport à une population de référence féminine,  $< -1,5$  mesuré 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 circonstancié qui prouve que les conditions visées ci-dessus sont remplies et dans lequel il mentionne le principe actif, la dose journalière, la date de début et l'indication scientifique reconnue du traitement aux glucocorticoïdes. En outre, le cas échéant, il joint à sa demande le protocole de l'absorptiométrie radiologique.

c) La spécialité suivante ne fait l'objet d'un remboursement que s'il est démontré qu'elle est administrée pour le traitement de l'ostéoporose chez un homme chez lequel au moins deux des trois facteurs de risques suivants sont présents :

- soit présenter 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) lors d'un examen réalisé par la technique de l'absorptiométrie radiologique à double énergie.
- soit un T-score, calculé par rapport à une population de référence féminine de  $< -1$  au niveau 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 et de l'absorptiométrie radiologique, ou, le cas échéant, des absorptiométries radiologiques.

## 6. Fosamax 70 mg (Alendronate)

Cette 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 présenter 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 de < -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.

## 7. Evista (Raloxifène)

Cette 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 de < -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.

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