

L2

Date : 23/03/12

Professeur : SPREUX

Nombre de pages : 21



UE

Ronéo n° : 32

Intitulé du cours : *LES MEDICAMENTS OSTEOPOROTIQUES*

Chef Ronéo : Sarah Iacono

Binôme : Agathe et Alison

*Corporation des
Carabins Niçois*

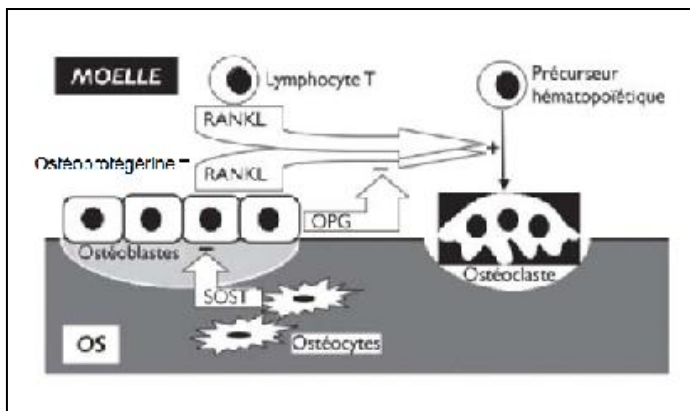
UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2
www.carabinsnicois.com
vproneo@gmail.com



BNP PARIBAS

On va parler de l'ostéoporose post ménopausique qui est la grande étiologie de l'ostéoporose. On voit aussi des patients avec de l'ostéoporose post cortisonée qu'on ne devrait pas voir puisqu'on devrait d'emblée supplémenter les patients.

Remodelage osseux – approches thérapeutiques



On a des cellules osseuses qui sont les ostéoclastes qui proviennent de l'activation de précurseurs hématopoïétiques osseux et qui se fait sous l'activation d'un récepteur qui s'appelle le RANK et le RANK a un activateur qui s'appelle le RANKL. La fabrication du RANKL se fait par les ostéoblastes et par les lymphocytes T activés. Pour qu'il y ait un équilibre il va falloir qu'il y ait un inhibiteur tel que l'ostéoprotégérine (le principal) elle-même synthétisée à partir des ostéoblastes. Donc les ostéoblastes sont les grands régulateurs du remodelage osseux. Si le remodelage osseux est un peu trop rapide, anarchique, on arrivera à un problème d'ostéoporose.

On va voir que tout est impliqué, on dit déjà que pour se protéger de l'ostéoporose il faut faire de l'exercice physique, on sait qu'il y a le rôle important de la parathormone, on sait que chez la femme il y a un rôle protecteur des œstrogènes, effectivement quand les œstrogènes vont baisser il va y avoir une production importante de cytokines pro-inflammatoires (ex : interleukine 1, interleukine 6, le TNF) qui vont jouer un rôle très défavorable. On va voir l'émergence de médicaments qui ne sont pas encore sur le marché mais qui commencent à être au stade d'étude clinique et qui vont agir sur ces facteurs inflammatoires et particulièrement sur le TNF (anti TNF).

Les principales étiologies des ostéoporoses

-Les ostéoporoses primaires :

Donc on a dit que la plus importante c'était l'**ostéoporose post ménopausique**, il y a aussi l'**ostéoporose sénile** qui va toucher un peu plus tard dans la vie les deux sexes.

-Les ostéoporoses secondaires :

La principale est l'**hypercorticisme** et l'**hyperparathyroïdie** mais c'est plus rare, puis tous les dérèglements métaboliques qui vont jouer aussi sur le turn over osseux: hyperthyroïdie, l'insuffisance rénale, les carences (notamment en vitamines D), anorexie mentale (à cause de la malabsorption), l'alcool-tabagisme, les grossesses nombreuses à répétition chez des femmes qui ne sont pas supplémentées, l'immobilisation prolongée, les maladies inflammatoires (on a vu que lorsqu'il y avait des cytokines pro inflammatoires il y avait des modifications de ce turn over), myélome,...

Elles peuvent être médicamenteuses : la cortisone, les antiépileptiques, les anticancéreux, et l'héparinothérapie prolongée (que l'on ne devrait pas avoir parce que quand on reprend les indications de l'héparine, quelle qu'elle soit, c'est toujours donné pour un temps limité).

Exemple de l'ostéoporose post ménopausique :

C'est un gros problème, la fréquence est élevée. On a des œstrogènes capables d'inhiber, pendant qu'ils sont présents, le

remodelage osseux. Quand le remodelage osseux est exagéré ça diminue la masse osseuse et ça détériore sa microstructure. La carence ostrogénique est responsable de l'ostéoporose post ménopausique avec un T score que l'on pourra mesurer grâce à l'ostéodensitométrie. On sait qu'une diminution de l'écart type de la densité minérale osseuse (DMO) va doubler le risque de fractures ostéoporotiques.

Un tiers des femmes vont présenter une fracture clinique.

En fonction de l'âge l'ostéoporose a touché :

- dans la classe 50-60 ans 15% des femmes
- dans la tranche 60-70 ans presque 37%,
- et dans la tranche 70-80, 51%

Donc le risque pour les femmes quand elles vieillissent d'avoir une fracture d'origine ostéoporotique est extrêmement important.

Ménopause : des liens affirmés

On sait qu'il y a des liens intriqués entre l'**ostéoporose** et d'autres problèmes tels que les **risque cardio vasculaires**, tout ça aussi a cause de l'augmentation de production des cytokines pro-inflammatoires. La femme ménopausée a un risque cardiovasculaire qui rattrape celui de l'homme.

Il y a aussi un lien entre la **densité minérale osseuse** très élevée et les **risques de cancer du sein**.

Les **bouffées vasomotrices** et **sueurs nocturnes** sont également importantes, parce lorsqu'il y a des troubles climatériques post ménopausiques on va pouvoir indiquer certains traitements, dont le traitement hormonal substitutif qui du fait de ses risques de cancer (du sein, de l'utérus) n'a plus du tout d'indications sauf lorsqu'il est motivé par des problèmes climatériques qui sont très gênants (et à ce moment là il sera efficace sur l'os aussi).

L'**ovariectomie** avant 40 s'associe à un risque de **démence**. On voit les liens avec les problèmes au niveau vasculaires, les cytokines pro-inflammatoires au niveau vasculaire cérébral probablement.

C'est en début de ménopause que vont s'installer les bouffées de chaleur, elles doivent être traitées à ce moment là par le traitement hormonal substitutif, si les œstrogènes sont débutés beaucoup plus tard on aura déjà une accumulation des cytokines pro-inflammatoires qui auront été responsables de l'élévation du risque cardio vasculaire.

Donc si on intervient et qu'il y a vraiment ces troubles climatériques, il faut le faire rapidement dans les premières années qui suivent la ménopause.

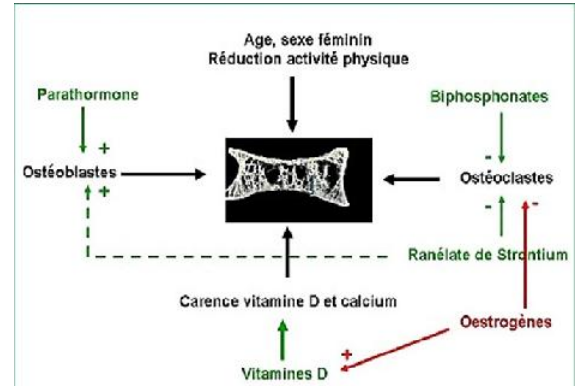
Le risque fracturé s'installe aussi pendant ces premières années, on dit que cette déminéralisation osseuse va se faire dans les dix premières années qui suivent la ménopause et c'est à ce moment là qu'il faut faire du préventif (pas la peine d'attendre d'avoir une ostéoporose). Et c'est la raison pour laquelle on propose de faire du préventif dans ces années là.

S'il n'y a pas de facteurs de risques identifiés, que ce soit personnels ou familiaux, cette ostéodensitométrie pour autant n'est pas remboursé par la sécurité sociale ce qui est un énorme problème. En France malheureusement on n'est pas les champions du préventif. On attend de voir émerger les maladies pour les traiter, alors qu'au niveau économique d'autres pays on fait des choix inverses, et on peut se demander si ce ne sont pas les autres pays qui ont raison. Déjà parce que ça peut être source de complications telles que des fractures ostéoporotiques vertébrales. On voit quelques fois des petites mamies dans la rue complètement courbées, et vous imaginez qu'au niveau respiratoire les complications puisse être importantes, et les petites mamies qui vont devenir aussi grabataire après plusieurs fractures vertébrales. Donc on pourrait être un peu plus efficaces au niveau du coût en faisant du préventif et en remboursant les ostéodensitométries.

L'activité des différentes molécules :

On voit au milieu un os ostéoporotique, et on voit quelles sont les raisons de l'ostéoporose et les principales étiologies, à savoir : l'âge, le sexe, la réduction de l'activité physique.

Parmi les autres étiologies on voit le turn over et l'action ostéoblastique. On a vu que les ostéoblastes étaient les principaux fabricants de précurseurs qui vont définir l'activité ostéoclastique, et donc l'ostéoporose. Donc les ostéoclastes quand ils sont hyperactifs on s'oriente vers une ostéoporose. On a aussi comme étiologies la carence en vitamine D et en calcium.



Quelque soit le médicament utilisé il faudra toujours l'utiliser en ayant bien sur rechargé en calcium et en vitamine D. Plus le sujet est âgé plus les besoins sont importants, et plus il faut supplémenter. Donc ça ne sert à rien de donner les autres traitements si on n'a pas rééquilibré la carence en vitamine D et en calcium.

Vitamine D dans l'ostéoporose toujours associée à l'apport calcique.

Les œstrogènes on peut les donner dans l'ostéoporose, on peut les donner sous forme d'oestroprogestatifs uniquement lors de troubles climériques en post ménopause. Sinon leur rapport bénéfice risque est jugé négatif. Donc les œstrogènes vont avoir une action sur l'activité ostéoclastique.

Agissant aussi sur l'activité ostéoclastique on a la classe des Biphosphonates, et on aura le Ranélate de Strontium qui lui va avoir une activité sur les ostéoblastes et c'est un caractère assez particulier de cette molécule qui agit à ce niveau là.

On voit qu'agissant les sur ostéoblastes on n'a pas grand-chose. Ensuite on aura de façon naturelle la parathormone et on aura un dérivé commercialisé qui va agir sur l'activité ostéoblastique.

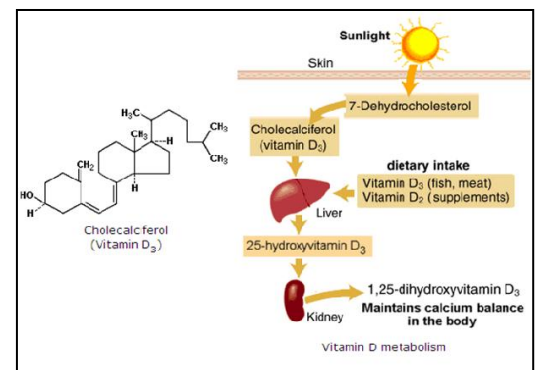
La vitamine D

Soit on la donne seule (avec le calcium) soit en complément aux autres anti-ostéoporotiques.

Au niveau préventif on peut proposer des règles hygiéno-diététiques : quand c'est possible une activité physique qui va avoir une activité directe sur le turn over osseux. Et ensuite des apports cacique et vitamine D.

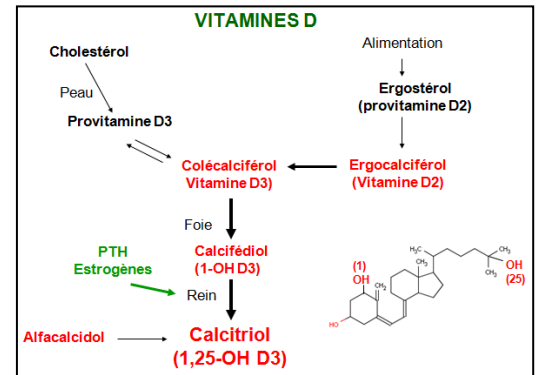
L'apport calcique optimum par jour augmente avec l'âge et il est très très important, à raison de plus de 1500 mg/jour à partir de 75 ans, en comparaison avec les besoins de l'adulte qui sont de 900 mg/jour.

On est capable de fabriquer de façon endogène notre propre vitamine D sous l'action des UV. Pour ça on n'est pas trop mal placés dans notre région au niveau ensoleillement pour que les précurseurs qui se trouvent au niveau cutané (qui sont du cholestérol) donnent donc le cholécalciférol (=Vitamine D3). Cette vitamine D3 va subir deux hydroxylations pour former le dérivé actif qui va maintenir la balance calcique dans notre organisme qui est le **1,25-dihydroxyvitamin D3 (ou calcitriole)**.



Autre schéma : A partir des stérols, sous l'action des UVB, au niveau cutané formation de vitamine D3. On note sur le schéma que dans notre organisme, sur le plan endogène, il y a 80% d'apport qui se fait par l'action du soleil et des UVB et seulement 20% par les aliments. Pour les gens qui ne prennent pas le soleil on constate non seulement un turn over osseux qui mérite une supplémentation mais aussi un déficit d'apport en vit D extrêmement important qu'il faut corriger.

Elle nous montre plusieurs diapos qui reprennent toujours le même schéma (je ne les ai pas tous mis): sous l'action solaire (à partir de provitamine D3), ou par l'alimentation (à partir de provitamine D2), formation de vitamine D3, puis les deux hydroxylations (une hépatique puis une rénale), avec formation de calcitriol actif.



1. Vitamine D – Indications

Tout ça pour vous dire que le choix qui va se porter au niveau thérapeutique, au niveau préventif de l'ostéoporose, sur la vitamine D3 est toujours associé à un apport calcique, puisqu'on a vu qu'on avait un déficit d'apport calcique notamment lié à l'âge.

Dans l'ostéoporose, on s'oriente vers la vitamine D3 active de synthèse quand on veut la traiter ou la prévenir. A la différence d'autres carences en vitamine D que l'on peut corriger, par exemple chez le tout petit à la naissance à qui on donne également de la vitamine D mais c'est sous forme de Sterogyl et Uvédose donc des vitamines D naturelle.

2. Pharmacodynamie de l'apport vit D3 + calcium

La vitamine D3 va corriger cette insuffisance d'apport et va augmenter l'absorption intestinale de calcium. On voit qu'au niveau du calcium c'est important, parce que si on a un déficit en vit D, même le calcium alimentaire va être mal absorbé au niveau intestinal. Donc la vit D augmente l'absorption intestinale du calcium, augmentation de synthèse de protéines cytosoliques qu'on appelle les calbidines, et qui vont assurer le transport de calcium à travers les cellules épithéliales intestinales et permettre la résorption de ce calcium. Elle augmente également l'absorption des phosphates, la fixation de calcium sur le tissu osseux, et va inhiber la sécrétion de parathormone et permettre de garder une certaine homéostasie au niveau du tissu osseux.

Chez le sujet âgé on a une carence alimentaire et une diminution de l'exposition aux UV. Cette carence alimentaire va être associée à une diminution d'absorption du carbonate de calcium parce qu'en vieillissant il y a une achlorhydrie gastrique qui s'installe, donc un pH au niveau gastrique qui va augmenter et c'est important pour la résorption du carbonate de calcium. Donc en fait il vaut mieux leur apporter du citrate de calcium qui lui est mieux résorbé, parce qu'on ne va pas tenter de corriger l'hypochlorhydrie gastrique en leur donnant des acides.

Les besoins du sujet âgé sont de 1500 mg/jour de calcium (on l'a déjà vu), auxquels il faut associer les besoins quotidiens entre 500 et 1000 UI/jour de vitamine D.

Le calcium et la vit D permettent de corriger l'hyperparathyroïdie, donc quand on a l'ostéoporose qui a pour étiologie l'hyperparathyroïdie secondaire sénile. On voit tout l'intérêt de modifier à ce niveau la le turn over en le diminuant.

Des études ont été faites, les résultats sont là pour nous montrer qu'il faut vraiment utiliser de façon conjointe la vitamine D3 et le calcium (on l'aura compris).

-Dans une étude prospective de Michaelsson en 2003 il a été montré que : ni l'apport calcique seul, ni la prise de vit D seule n'avait d'effets majeurs sur la prévention primaire des fractures ostéoporotiques chez la femme.

-Alors que de nombreux essais et meta-analyses de Jackson en 2006 montrent que : la combinaison d'une supplémentation en vitamine D et en calcium réduisait de façon significative l'incidence des fractures.

3. Effets indésirables de la vitamine D3 + calcium

Les gens se plaignent avant tout de problèmes digestifs (dans ce cas là on leur conseille de prendre les médicaments au moment du repas): nausées, constipation, ballonnements, douleurs abdominale.

Risque d'en donner un petit peu trop et d'avoir des dépôts calciques au niveau vasculaire, tissulaire, possible en cas de traitement prolongé. Et risques en cas de surdosage d'avoir des hypercalcémie, des hypercalciurie (mais c'est vraiment exceptionnel).

4. Interactions de la vitamine D3 + Calcium

Les interactions sont fréquentes.

- **Association Digitaliques et Ca** : il faut penser que quand on donne du calcium on va jouer un petit peu au niveau cardiaque sur les problèmes de réentrée d'ions au niveau cellulaire et on pourra augmenter les risques de troubles du rythme en cas d'association aux digitaliques.

C'est une précaution d'emploi, mais il vaut mieux chez un sujet très fragile avoir ça à l'esprit et savoir que chez les sujets âgés certains prennent des digitaliques justement parce qu'ils ont une insuffisance cardiaque.

Donc surveillance électrocardiographique qui peut être conseillée dans certains cas. Surveillance aussi de la calcémie, voir si il y a une bonne homéostasie. Normalement le calcium dans le sang doit être à 100 mg/L et si ce n'est pas le cas il faut revoir l'indication du traitement.

- **Association Biphosphonates, fluorure de Na et Ca** : Les biphosphonates sont un traitement que l'on va devoir fréquemment associer mais il ne faudra pas que ça soit pris au même moment de la journée. On a les biphosphonates qui sont très très difficiles à résorber et on a en général 1% seulement de la quantité administrée qui va être résorbée et ça va encore diminuer si l'on a des interactions au niveau des prises. C'est la raison pour laquelle on dit toujours de prendre les biphosphonates très à distance des repas en général à jeun et on demande même au gens de ne pas prendre de petit déjeuner de suite, de rester à jeun et d'attendre l'absorption du biphosphonate. Donc si on fait un apport calcique quelque soit la forme, que ce soit médicamenteux ou par l'apport du petit déjeuner, on aura interaction et diminution de la résorption. Il faut respecter un délai minimum de deux heures entre la prise de Biphosphonate et de Calcium.

- **Diurétiques thiazidiques et Ca** : Ici il y a un risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du Ca.

- **Tétracyclines et Ca** : Antibiotiques très utilisés, il faut avoir à l'esprit que l'absorption se fait mal quand on prend les tétracyclines au moment du repas s'il y a apport de Calcium. Parce qu'il va y avoir une complexation entre les tétracyclines et les dérivés calciques. Donc ici c'est pareil il faut respecter un délai entre les prises.

- **Phénytoïne et Phénobarbital et vit D3** : inducteurs enzymatiques hépatiques et antiepileptiques que sont le phénytoïne et phénobarbital, qui diminuent l'efficacité de la vit D3 parce que par interaction ils vont diminuer la biodisponibilité. Donc après métabolisme hépatique, induction enzymatique du métabolisme de la D3 on aura des concentrations de D3 qui vont diminuer et donc une diminution d'efficacité.

Biphosphonates

Traitement majeur de la prise en charge de l'ostéoporose.

Il avait un très gros concurrent, qui est le Ranélate de Strontium, « Protelos » des laboratoires Servier. C'était un médicament très innovant mais avec les effets indésirables, le rapport bénéfice risque a été revu à la baisse, et ce qui fait que les biphosphonates deviennent un traitement pour l'instant majeur.

Ces biphosphonates ont une activité anti ostéoclastique, un peu particulière parce qu'ils ne vont pas venir s'opposer à la fabrication des ostéoclastes, mais ils vont venir empêcher leur action.

1. Les molécules

- *Acide alendronique* : « FOSAMAX » que l'on donne beaucoup, parfois associé dans certaines spécialités pour favoriser l'observance au *colecalférol* : « FOSAVANCE » et « ADROVANCE »

- *Acide etidronique* : « DIDRONEL »

- *Acide ibandronique* : « BONVIVA »

Ces deux là sont ceux qui ont fait la preuve de la moindre efficacité, à tel point qu'ils ont été déremboursés par la sécurité sociale dans la prise en charge de l'ostéoporose.

- *Acide risedronique* : « ACTONEL »

- *Acide zolédronique* : « ACLASTA », beaucoup d'effets indésirables, des risques cardio vasculaires. Donc l'ACLASTA est très particulier, c'était une grande avancée thérapeutique que de dire pour l'observance qu'on allait le donner en une perfusion, une fois par an et on en parle plus. Puisque c'est un produit qui va se fixer sur l'os, avec une demi-vie très très longue c'est suffisant. Donc suffisant au niveau de la prise mais associé pour ce produit à pas mal d'effets indésirables qui remet en cause le rapport bénéfices risques.

Pas la peine de connaître tous les noms de médicaments, seuls les DCI suffisent.

2. Les indications sont variables en fonction des produits

Il faut en fonction de ce que l'on cherche savoir si on est en traitement post ménopause, est ce qu'on est en prévention primaire ou secondaire, est ce qu'on a déjà eu un antécédent de fracture ostéoporotique ou pas. Donc selon les produits les indications doivent être différentes.

Certains ont ou pas l'ostéoporose masculine dans les indications.

Ca dépend des études qui ont été menées, parce que tous ces produits, à part que certains sont plus efficaces que d'autres, c'est toujours à peu près les mêmes molécules, donc c'est surtout les indications associées aux études qui ont été menées par les laboratoires qui changent.

Dans nos indications de ce jour, puisqu'on parle d'ostéoporose, on va mettre un peu de côté la maladie de Paget, l'hypercalcémie maligne, le myélome avec lésions osseuse (dans lequel on donne des doses phénoménales de biphosphonates) et l'ostéolyse maligne.

3. Rythme d'administration

Il varie en fonction des différentes molécules, on l'a vu avec l'ACLASTA par exemple avec 1 prise par an. Le BONVIVA (qui n'est plus remboursé dans cette indication et qu'on ne donne plus) avec 1 prise par mois.

On donne beaucoup l'ALENDRONATE, le FOSAMAX, avant on le donnait une fois par jour mais c'était embêtant parce qu'il n'est pas facile à manier au niveau du risque d'interaction alimentaire et du défaut de résorption donc on essaye de le donner plutôt une fois par semaine, c'est plus facile pour le patient sachant qu'il faut rester à jeun une demi heure après la prise.

4. Pharmacocinétique

Absorption digestive très faible selon les molécules (pour ceux qui sont donnés par voie orale bien sûr), absorption de 1 à 5% chez certains patients (max 5). Donc résorption mauvaise on l'a vu, et parfois diminuée par les interactions alimentaires : le calcium, les aliments, le jus d'orange et les antiacides

+++ Se méfier des antiacides, parce que quand les patients ont des brûlures d'estomac ils ne vous le disent pas et ils vont se jeter sur des antiacides qu'ils ont dans la pharmacie. Il faut toujours avoir à l'esprit qu'en auto médication ces produits sont beaucoup pris, que les interactions sont nombreuses, avec beaucoup de médicaments et particulièrement avec les médicaments dont l'absorption est déjà limitée et difficile, il faut toujours poser la question et interdire les antiacides ou les autoriser mais à distance, une fois que le produit est résorbé.

Ces médicaments ne vont pas rester longtemps dans la circulation, ils vont avoir une fixation osseuse très rapide et prolongée. Demi-vie plasmatique courte, demi-vie osseuse extrêmement longue. Ils se fixent sur l'os et c'est très lentement qu'ils vont être relargués dans la circulation générale, à des concentrations extrêmement faibles.

Néanmoins, dans des indications particulières, chez une femme enceinte par exemple on serait en difficulté pour la traiter de peur de ce relarguage au fil du temps et des inconvénients et des risques que ça pourrait poser donc pour le fœtus. Ceci explique la contre indication. Maintenant les femmes enceintes ne sont en général pas des femmes qui présentent une ostéoporose, mais il y a des maladies malheureusement où des prises prolongées de corticoïdes peuvent faire qu'on en voit chez certaines patientes.

5. Mode d'administration

Il est compliqué puisqu'on demande que ce soit pris à jeun avec un grand verre d'eau, parce que ça a un effet caustique direct au niveau des muqueuses digestives. Donc la muqueuse œsophagienne va prendre plein pot. Le patient doit être capable de rester en position assise ou en position debout pendant une demi-heure.

Les comprimés doivent être ni croqués ni sucés.

Petite histoire de la prof qui a vu un patient en consult qui avait des problèmes inexplicables au niveau des muqueuses buccales, il avait des ulcérations bizarres, tous les prélèvements étaient négatifs, il avait eu des traitements d'épreuve avec des antimycosiques, et au final ce patient qui vient consulter avait une ostéoporose masculine et prenait de l'alendronate, à l'époque c'était tous les jours, et tous les jours il suçait ses comprimés. Il faut se méfier de tous nos patients, ce patient n'était pas dément du tout, c'était un patient âgé mais qui avait eu une vie très active et des responsabilités, et ce patient comme on lui avait dit que c'était dangereux et que ça pouvait poser problème pour son œsophage et bien il suçait les comprimés. Et ces ulcérations quand elles surviennent elles sont torpides et ça ne rentre pas facilement dans l'ordre...

Donc 30 min à jeun après la prise.

Supplément calcique et vitamine D forcément donc à distance, et TOUT va se prendre aussi à distance pour ne pas poser de problème avec les biphosphonates.

6. Mécanisme d'action

1. *Inhibent la résorption osseuse*

Pas en s'opposant à la formation des ostéoclastes, mais en venant tapisser la matrice osseuse (cristaux d'hydroxyapatite), sous les ostéoclastes ils les empêchent de venir digérer la matrice osseuse. Parce que c'est ce que font les ostéoclastes. Donc inhibition du métabolisme cellulaire des ostéoclastes, et de ce fait induiraient la mort de certains ostéoclastes. C'est aussi comme ça que l'on explique l'intérêt des biphosphonates qui inhibent la formation de métastases en se fixant sur l'os et en le renforçant, mais aussi en induisant l'apoptose des cellules tumorales des métastases. (Attention ne concerne que les métastases osseuses).

Puissance relative d'inhibition de la résorption osseuse très variable d'une molécule à l'autre :

Etidronate	1
Alendronate	1000
Ibandronate	10000
Risédrone	>10000
Zolédrone	>10000

Au niveau de l'activité et des études, l'etidronate et l'ibandronate ont une moindre efficacité au niveau des résultats qui ont fait qu'actuellement elles ont fait l'objet très récemment d'un déremboursement pour manque d'efficacité par rapport aux autres molécules.

Donc les biphosphonates vont diminuer de façon indirecte le turn over osseux, le remodelage osseux.

2. *Action antifracturaire*

3. *Inhibent la formation de métastases par apoptose des cellules tumorales*

7. Efficacité anti-fracturaire des biphosphonates

Ils vont augmenter la densité minérale osseuse post ménopausique. Les plus actifs vont diminuer l'incidence de survenue des fractures vertébrales et périphériques fémorales. C'est bien démontré pour l'Alendronate le Risédronate et l'acide Zolédronique qui sont donc remboursés dans cette indication. A noter qu'on a une incertitude sur leur efficacité sur le long terme et on ne préconise pas, on demande toujours de réévaluer les traitements après 4ans d'utilisation. Raison pour laquelle on va si possible essayer de donner en post ménopause d'abord un autre traitement avant de passer aux biphosphonates, parce que l'espérance de vie augmente et qu'on sait que quand on arrête les traitements l'ostéoporose va à nouveau s'installer et donc il faut essayer de couvrir le plus longtemps possible les patients.

8. Contres indications des biphosphonates

- Le gros problème c'est le rein. Quand on donne des biphosphonates on essaye d'avoir une bonne hydratation des patients pour ne pas avoir s'atteintes rénales et ne pas risquer d'insuffisances rénales. Ils seront d'ailleurs contre indiqués chez les **insuffisants rénaux sévères**. Et une insuffisance rénale sévère ca survient très vite chez les patients âgés (la clairance calculée de la créatine inférieur à 30ml/min c'est très fréquent).

Un sujet âgé, qui a plus de 80 ans qui est tout maigre et on lui calcule sa clairance avec la créatine (qui fait intervenir le poids etc...) elle va forcément être très très basse. Donc certains vont dire qu'elle n'a pas de valeur. Effectivement la clairance calculée chez le sujet âgé, maigre, a une moindre valeur. Néanmoins il faut avoir à l'esprit que c'est toujours la clairance calculée de cockroft qui fait référence donc ca veut dire que les laboratoires pharmaceutiques, quand ils calculent en fait les risques pour les patients il l'ont fait sur le cockroft ils l'ont pas fait sur autre chose donc il faut être très vigilant, et si le cockroft dit inférieur à 30ml/min c'est quand même bien difficile chez ces patients de prescrire des biphosphonates qui sont contre indiqués pour des clairances telles qu'elles.

- Contre indication en cas d'**hypocalcémie**. Donc toujours recharger d'abord le patient sinon ça sert à rien.

- Contre indiqué en cas de **grossesse** ou **allaitement**. On a vu que même si le relarguage avec le temps est peu important, on ne sait pas a quel moment ça arrive. *Certaines patientes ont déjà reçu des traitements par biphosphonates et tout le monde se pose la question de savoir, puisque les patientes sont jeunes et désirent leur grossesse, à partir de quand on peut l'autoriser. A partir de quand on peut se dire que le relarguage plasmatique à partir de l'os est suffisamment peu important pour que ca ne pose aucun problème pour la grossesse.*

- Autres contre indications si **la prise est impossible**, par exemple maladie œsophagienne ou impossibilité de station debout.

9. Effets indésirables

Ceux en rouge sur ses diapos sont les effets graves.

- Les effets cutanés

- Les effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhées, brulures œsophagiennes et **ulcères** (ulcérations œsophagiennes, **œsophagites érosives**, torpides, sévères,..).

Attention aux mésusages : prise avec une petite quantité d'eau, le comprimé resterait collé au niveau de l'œsophage et ferait des trous.

- **Syndrome pseudo grippal** : on peut le prévenir en donnant de l'ibuprofène ou un petit peu de paracétamol. Fièvre, frissons, myalgies, arthralgies. Ca arrive rarement avec la voie orale mais c'est quasi constant avec la voie IV. Donc quand on

va les donner par voie IV on va en général préparer les patients en leur donnant des produits antipyrétique et antalgiques. Ca dure deux à trois jours selon l'administration, puis l'organisme s'habitue.

- **Douleurs osteoarticulaires et musculaires** : très fréquent, les patients vont se plaindre de douleurs sont toujours savoir les décrire (est ce que c'est osseux ? Musculaire ? Articulaire ?)

- **Fractures atypiques du fémur** : au début en Europe le lien n'était pas établi et maintenant on va le voir avec les dernières revues de la littérature, le lien est établi d'abord pour l'alendronate et ensuite pour les autres biphosphonates.

- **Les ulcérations buccales douloureuses** : si les comprimés sont sucés ou croqués. Lésions ulcérées qui peuvent toucher le palais, la langue, la lèvre inférieure, qui gêne l'alimentation, gêne le port de prothèses buccales.

Délai d'apparition variable : on se pose des questions, est ce que c'est parce que les patients changent leurs habitudes ? Le patient peut prendre bien son médicament pendant des mois et un jour en avoir marre et le croquer, et c'est à ce moment la qu'on verra survenir les problèmes d'ulcération.

Le délai de guérison peut être très retardé, donc ulcérations torpides qui ne guérissent pas facilement. Déjà qu'en général dans la bouche ça guéri moins facilement parce que le milieu est septique et les inflammations sont faciles, les lésions sont un peu entretenues, mais on s'aperçoit qu'avec le biphosphonate particulièrement il peut y avoir des remaniements tissulaires muqueux assez importants parce que ça peut prendre des mois alors qu'on est vraiment sûr que le patient a bien compris et ne croque plus ses comprimés.

- **Ostéonécrose de la mâchoire** : c'est moche, ça fait peur et c'est douloureux. Ça peut être très invalidant, il n'y aura pas de retour en arrière possible sur les lésions. Ça a été d'abord décrit avec les biphosphonates à forte dose qu'on donnait en IV dans le traitement du myélome. Ensuite les chirurgiens dentistes se sont posés la question car ils voyait également des délabrements avec des prises données à moindre dose et per os. Donc le lien est établi. Cette ostéonécrose de mâchoire est relativement fréquente.

10. Biphosphonates et ostéonécrose de la mâchoire

Dans les pathologies malignes (pas dans l'ostéoporose) quand on donne de fortes doses on dit que ça va toucher entre 1 et 10 % des patients qui vont être traités pendant 3ans. Donc c'est assez fréquent. Ça va être beaucoup moins fréquent avec les formes per os. C'est une nécrose osseuse qui peut toucher le maxillaire supérieur et inférieur ou la mandibule. Puisque le biphosphonate se fixe sur tous les os, ya t'il un risque d'ostéonécrose au niveau des autres os du squelette ? On n'est pas sûr du lien. On est sûr du lien pour l'ostéonécrose de mâchoire et on l'explique par le fait qu'au niveau de la mâchoire il y a un risque septique permanent, donc on a un risque infectieux important et une communication presque directe entre le milieu septique de la bouche et l'os. Os qui a été remanié par l'action des biphosphonates. Donc surinfection, fistulisation, perte de substance, handicap au niveau de la mastication.

Il va falloir surveiller les gens mis sous biphosphonates parce qu'ils ont des métastases osseuse d'un cancer d'une autre étiologie, si pour ce cancer ils sont traités par des agents anti-angiogènes. Probablement parce qu'il va y avoir la aussi au niveau vasculaire une moindre vascularisation, une moindre protection, moins de néo formation vasculaire à ce niveau la, donc plus de risques encore d'ostéonécrose de mâchoire. Donc patients particulièrement à risque quand ils sont traités par anti-angiogènes, ça a été démontré par le Bévacicumab ou le Sunitinib.

- Conditions de survenue :

C'est parfois déclenché par un acte chirurgical du dentiste qui va devoir réaliser une extraction dentaire : point de départ de l'ostéonécrose. Ou alors d'une pathologie dentaire, réaction inflammatoire importante au niveau de la dent, de la gencive et à ce moment la : point de départ de la complication.

Donc dans 60% des cas on retrouve un acte stomatologique ou une pathologie dentaire à l'origine du problème.

Les processus infectieux sont fréquents, on les voit dans les lésions ostéonécrotiques, on demande d'ailleurs de réaliser un prélèvement pour donner l'antibiothérapie adaptée pour essayer de soulager ses patients.

- Incidence :

Trois études chez les patients traités pour myélome ou métastases des os.

On voit sur ces études l'incidence : le plus puissant l'acide zoledronique qu'est le ZOMETA avec une incidence de 10% pour un délai de traitement de 18 mois donc une fréquence très élevée.

Pour les autres produits, comme déjà la fréquence est élevée, plus on donne le biphosphonate, plus on le réintroduit on le réadministre, plus le risque va être élevé.

- Manifestations cliniques :

Manifestation symptomatiques lorsqu'il y a un foyer inflammatoire, quand ça fait mal, etc... souvent on est sur le site d'une intervention chirurgicale.

- Prévention :

• **Avant le traitement** :

Il faut une bonne hygiène bucco dentaire (AFSSAPS). Avant même d'introduire le traitement on doit d'abord faire tous les soins préalables, s'il y a des dents qu'il faut enlever il faut le faire. S'il y a des dents malades il faut les traiter. Donc il faut avoir la meilleure hygiène possible avant de débiter le traitement.

Maintenant comme on part sur des traitements de 4 ans c'est sur qu'il peut y avoir malheureusement des problèmes intercurrents et ces problèmes vont pouvoir être quand même la source de risques d'ostéonécrose. Mais c'est quand même extrêmement rare lorsque ces médicaments sont administrés à des doses peu importantes, de prévention ou curatives dans l'ostéoporose, quand l'administration se fait per os.

• **Pendant le traitement** :

Il faut surveiller régulièrement sur le plan d'hygiène bucco dentaire, réaliser un traitement de racine endodontiques si nécessaire, si la dent n'est pas restaurable.

• **En cas d'ostéonécrose** :

On n'a pas beaucoup d'armes à part traiter sur le plan infectieux avec une antibiothérapie adaptée, on ne peut être que symptomatique. Sur les délabrements on ne peut rien.

Certains chirurgiens dentistes se plaignent que chez des patients qui bénéficient d'implants, ils ont des échecs d'implantologie beaucoup plus importants à cause du remaniement osseux qui se fait au niveau des maxillaires du fait des traitements par biphosphonates.

11. Biphosphonates et fractures atypiques

Les descriptions de fractures du fémur : diaphysaires, sous trochantériennes dites fractures de stress.

C'est encore plus rare, vraiment exceptionnel, mais c'est vrai qu'il y a eu des cas isolés et que les études ont démontrées l'existence d'une petite association :

-Dans l'étude FIT le risque relatif est à 1,03 (donc peu de cas induits avec l'alendronate)

-Dans l'étude FLEX le risque relatif est de 1,33 (là le risque est établi avec l'alendronate)

-Et avec le plus puissant dans l'étude HORIZON le risque relatif est à 1,50 (lien bien établi avec l'acide zolédronique)

Fréquence néanmoins qui reste rare même pour 10ans de traitement. On demande la réévaluation du traitement au bout de 4 ans mais on a des patients pour lesquels le traitement à été poursuivi pendant une dizaine d'années.

12. Place de l'aclasta dans l'ostéoporose post-ménopausique

L'aclasta= acide zolédronique

On connaissait bien ce médicament parce qu'il avait d'abord été développé dans le traitement du myélome, et ensuite ont été menées des études pour obtenir son indication en une perf par an dans la prévention au traitement de l'ostéoporose post ménopausique.

On le surveille à l'heure actuelle avec des risques cardiaques associés, des risques d'arythmie, de fibrillation auriculaire qu'on explique. On a vu que c'était certainement au niveau du métabolisme calcique, donc on se pose la question de savoir a quel niveau ca agit pour expliquer ces troubles d'arythmie.

Et dans les ostéonécroses de mâchoire ca va poser problème parce que quelque part on se dit qu'on ne peut pas vraiment arrêter le traitement, si on vient de réaliser la dernière perf on sait qu'on n'aurait pas réalisé la suivante avant un an plus tard. Ca interpelle un peu en se disant qu'avec ces demi-vies extrêmement longues c'est bien mais si on a un événement indésirable, on est bien embêté.

-Efficacité évaluée contre placebo :

Ce sont des produits très efficaces, ca a été démontré dans l'étude HORIZON avec des résultats assez spectaculaires.

-Effets indésirables :

On a vu le syndrome pseudo grippal qui survient pendant les premières perfusions surtout quand on l'administre par voie IV et associé au syndrome : fièvre, myalgies, céphalées, arthralgies.

On a aussi, et on est plus à risque qu'avec les autres molécules, des insuffisances rénales qui s'installent. Surtout en cas d'atteintes rénales, et chez les sujets âgés qui sont tous des insuffisants rénaux fonctionnels. Il y en a peu qui gardent une fonction rénale normale en vieillissant. Il faut énormément hydrater le patient, avant, pendant la perf et pendant les jours qui suivent la perfusion.

Donc ce produit est hyper actif mais c'est associé à plus d'événements indésirables que les autres produits. D'où le plan de gestion des risques qui est mis en place par l'AFSSAPS sur la molécule.

Le premier facteur de risque c'est l'âge (insuffisance rénale), les personnes âgées prennent souvent des diurétiques, ils sont parfois déshydratés et ne boivent que très peu parce qu'ils ne ressentent pas la soif.

Les recommandations visent à réduire ce risque d'atteinte rénale qui est jugé très préoccupant : il faut bien hydrater avant et y aller tout doucement avec la perf, vérifier la clairance avant d'administrer.

Ranélate de strontium

C'était un produit tout à fait innovant dans cette indication. Il est sous forme de « protelos » il n'y a pas d'autres molécules développées ou de molécules proches.

Il est composé de deux atomes de strontium stables avec une molécule d'acide ranelique. Il faut savoir que le strontium c'est un élément qui est présent dans la nature, dans l'eau, la nourriture, mais à l'état vraiment de traces. Rien avoir avec ce que l'on va administrer à nos patients quand on donne le ranélate de strontium.

1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action avant tout ça va être de stimuler la formation osseuse. On a vu qu'en stimulant la réplication des précurseurs ostéoblastiques on va également induire l'activité anti osteoclastique. Tout ça est très intriqué au niveau des médiateurs chimiques. Donc formation osseuse en agissant sur l'activation osteoclastique.

Il diminue la résorption osseuse, il diminue la différenciation des ostéoclastes et donc augmente la densité minérale osseuse au niveau à la fois du rachis lombaire et du fémur.

Le strontium va être absorbé à la surface du cristal osseux, il se substitue faiblement au calcium dans le cristal d'apatite de l'os nouvellement formé. C'est un produit innovant, hyper efficace, et on a été très déçus de voir qu'il a été associé à beaucoup d'événements indésirables qui ont limités les prescriptions.

2. Mode d'administration

Toujours à distance des repas, un sachet, on propose qu'il soit pris le soir au coucher 2h après le diner. On sait que la résorption va être diminuée par les aliments, le Ca, le lait, les antis acides, les cyclines.

3. Pharmacocinétique

Dissociation rapide et l'acide ranelique va être éliminé par le rein sous forme inchangée. Le strontium va se fixer très rapidement sur le tissu osseux avec une affinité extrêmement élevée.

Ce strontium n'est pas métabolisé, il est excrété par voie rénale et par les fèces. Il a une demi-vie très longue : 60 heures, qui pose problème en cas d'événement indésirable.

4. Efficacité

Activité importante, bien démontrée : diminue les fractures vertébrales, fémorales et de hanche, ostéoporotiques. On n'a pas l'expérience de traitement au delà de trois ans.

Vous savez que plus l'ASMR (amélioration du service médical rendu) est petit plus le médicament est intéressant.

On va voir que chez la femme de 80 ans les autorités ont mis le meilleur ASMR puisqu'il est à 3 et il a démontré un bénéfice sur la réduction des fractures vertébrales de la hanche, mais indication limitée. Parce qu'attention aux facteurs de risques tel que le risque thromboembolique, sachant que dès qu'on dépasse les 80ans ce risque est élevé. Chez les femmes de moins de 80 ans c'est aussi très intéressant avec un ASMR de 4, une efficacité démontrée sur les fractures vertébrales et non vertébrales qui est à peu près équivalente à celle des biphosphonates tels que le risédronate et l'alendronate auxquels il a été comparé. Et ici l'avantage c'est que ça n'entraîne pas d'insuffisance rénale.

5. Effets indésirables :

-Toxidermies : embêtant parce que ça peut être le premier signe d'un événement beaucoup plus grave qui s'appelle le syndrome d'hypersensibilité ou

-**DRESS SYNDROME**= éruption cutanée généralisée en général avec des tissus qui sont un peu infiltrés, œdémateux, même le cou presque un peu élargi. Avec hyper-éosinophilie associée qui doit être quasi constante pour faire le diagnostic.

Ce syndrome d'hypersensibilité va toucher tous les organes : le poumon avec risque de pneumopathie interstitielle, le rein avec un risque de néphrite interstitielle, le foie avec un risque de cytolyse hépatique.

Une fièvre associée, des adénopathies.

Donc DRESS syndrome : vraiment sévère.

On est embêté parce que demi vie longue, et quand les patients vont développer un DRESS ça peut être assez sévère.

Raison pour laquelle dès les premières manifestations qui sont en général des manifestations cutanées il faut interrompre le plus vite possible le traitement.

-Effets gastro-intestinaux

-Accidents thromboemboliques veineux. Ça a été identifié dès les essais cliniques avec 2,7% contre les placebos 1,9%. Donc prudence s'il y a en plus d'autres facteurs de risque chez les sujets âgés.

Pour ces raisons l'AFSSAPS a demandé au niveau européen la réévaluation du bénéfice risque et la HAS (commissions de transparence) a décidé que c'était un traitement de deuxième intention de l'ostéoporose après les biphosphonates.

-Atteintes hépatiques

-Confusions

-Pancytopenies

Raloxifene

Il n'est plus à démontrer que les œstrogènes jouent un rôle préventif au niveau de beaucoup de choses : au niveau des maladies cardio vasculaires chez la femme, également au niveau osseux pour garder un bon turn over osseux et un os de bonne qualité et éviter l'ostéoporose.

Mais on ne les donne plus beaucoup ces THS, les indications sont limitées à cause de leur risques : cancer du sein, cancer utérin.

D'où l'idée de chercher à développer des molécules qui présenteraient le même intérêt au niveau osseux mais qui

n'auraient pas les mêmes inconvénients au niveau du sein et de l'utérus, d'où le développement de ces produits qui sont les SERM Selectives Estradiol Receptor Modulator. Donc ce sont des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes et qui sont sélectifs selon les organes.

Donc ça veut dire qu'il va y avoir pour le raloxifène un agoniste sur les récepteurs et un intérêt osseux alors qu'il y aura au contraire un effet protecteur notamment sur le sein quand les cancers du sein sont dépendants de ces récepteurs aux œstrogènes. On aura un intérêt avec le raloxifène.

-Action :

Diminuer la perte osseuse, augmenter la densité minérale osseuse post ménopausique, diminuer l'incidence des fractures vertébrales. Malheureusement ça n'a pas d'action sur les fractures périphériques. Donc l'intérêt va être pour les patientes qui ont présentées ou qui sont à risque de présenter des fractures vertébrales et des tassements vertébraux.

-Indications :

Donc traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque de fractures vertébrales.

Tableau 1 : Classification des SERM (d'après Audran [2]) :

-Place du raloxifène au milieu des autres dérivés œstrogènes : tableau

	Estrogènes	SERM 1 ^{ère} génération	SERM 2 ^{ème} génération	Anti-Estrogène pur
Molécule	17 β Estradiol	Tamoxifène	Raloxifène	ICI-164384
Tissu osseux	+	+	+	-
Lipides	+	?	+	?
Utérus	+	+	-	-
Sein	+	-	-	-

-Donc on voit à gauche les œstrogènes : le 17 B-œstradiol naturel avec son effet sur les récepteurs du tissu osseux, lipides, utérus, sein.

-On voit que les SERM de 1^{ère} génération sont le Tamoxifène qui est donné par exemple en post traitement chirurgical du cancer du sein. Il va agir avec un effet frénateur et donc un intérêt dans le cancer du sein.

-**Le Raloxifène** lui aussi effet freinateur dans le cancer du sein (cancer en lien avec l'activation des récepteurs aux œstrogènes) et sur l'utérus, et protecteur au niveau du tissu osseux. Efficacité anti fracturaire démontrée. Non démontrée au delà de 4 années de traitement ce qui explique des schémas thérapeutiques qui vont donner tour à tour ces molécules anti ostéoporotiques pour essayer de retarder le plus possible les dégâts de l'ostéoporose.

-Effets indésirables :

Très fréquents, bouffées de chaleur, crampes dans les jambes, syndrome pseudo grippal, œdèmes périphériques et accidents thromboemboliques. En effet ça reste avant tout un dérivé hormonal avec ces risques thromboemboliques. Risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire.

-Contre indications :

ATCD de thrombose veineuse profonde, d'insuffisance rénale sévère et de cancer de l'endomètre parce que autant on a vu que le raloxifène avait un effet protecteur sur le cancer du sein à récepteur aux œstrogènes autant il est capable d'avoir un effet néfaste sur la prolifération au niveau de l'endomètre.

Traitement hormonal substitutif

C'est beaucoup moins donné qu'avant, avant presque toutes les femmes pour rester un peu jeunes après la ménopause utilisaient ces THS. Maintenant du fait du risque avéré de cancers il est clair que ne seront traités que les patients pour lesquels le traitement présente un avantage majeur à savoir les troubles climatériques quand ils sont vraiment invalidants. Ce traitement hormonal substitutif n'est plus recommandé en première intention dans l'ostéoporose mais seulement quand il est indiqué pour des désordres climatériques.

Il est intéressant chez les femmes qui ont un risque accru de fractures ostéoporotiques et qui présentent une intolérance ou une contre indication aux autres traitements.

On associe dans le THS les œstrogènes et les progestatifs. Si on ne donne que les œstrogènes on va créer un déséquilibre et on va augmenter le risque de cancer. Ce sont les œstrogènes qui ont un effet sur les agents anti-osteoclastiques. On associe le progestatif qui n'a pas d'effets à ce niveau là, uniquement pour diminuer les risques de remaniements et de cancers hormono-dépendants.

En 2004, ce lien avec le cancer qui avait été suspecté (et qui avait été bien mis en évidence aux Etats-Unis d'abord) est établi. Risques de cancer du sein, de l'endomètre et risques cardio vasculaires.

Si on traite une patiente on est obligé de l'informer du risque pris, et savoir si véritablement sur le plan intérêt thérapeutique elle accepte ce petit sur-risque.

Les importants troubles dont se plaignent les patientes peuvent être : baisse de libido, troubles du sommeil, sécheresse vaginale, arthralgies, en dehors de tous ces problèmes de sueurs. *Certaines patientes expliquent même que la nuit elles trempent tellement leurs draps à cause des sueurs nocturnes qu'elles doivent les changer deux fois dans la nuit. A ce stade là on conçoit qu'elle soit prête à prendre un petit risque (tu m'étonnes !).*

Les études ont montré qu'il était intéressant si on devait donner l'oestrogéno-thérapie de la donner précocement, c'est la seule façon de limiter le risque cardio vasculaire. Parce que sinon on aura une augmentation de production de cytokines pro-inflammatoires et le risque vasculaire sera déjà là.

Donc rôle protecteur vasculaire si le traitement est initié très tôt.

Intérêt de l'oestrogéno-thérapie transdermique parce que pas d'augmentation du risque d'AVC ou de TVP.

Intérêt des progestatifs : on aimerait donner de la progestérone naturelle mais elle n'est pas suffisamment efficace donc ce qui va être donné le plus c'est la dydroprogestérone qui a le meilleur bénéfice risque dans ce type d'association et parce qu'il n'augmente pas l'incidence du cancer du sein.

Donc on donne par voie transdermique : patch, creme, gel... associé aux progestatif dydroprogestérone.

Teriparatide

Dérivé actif utilisé de la parathormone. C'est une séquence active de la parathormone humaine. C'est un produit hyper intéressant, c'est le plus efficace mais c'est un médicament d'exception, donc remboursé par la sécurité sociale que dans certaines conditions : chez la femme qui a une ostéoporose avec au moins deux fractures vertébrales. Le traitement ne sera remboursé que pour 18 mois maximum.

-Mécanisme :

C'est la séquence active de la parathormone humaine endogène qui joue un rôle primordial dans le métabolisme phosphocalcique osseux et rénal. Ça fait partie des rares médicaments qui ont une action qui stimule la formation osseuse, donc stimule les ostéoblastes. Il va augmenter aussi l'absorption intestinale du calcium et la réabsorption tubulaire rénale du calcium. Donc on imagine que c'est hyper intéressant pour essayer de garantir un pool calcique et donner tout l'intérêt à la stimulation osseuse par les ostéoblastes pour maintenir un bon turn over au niveau osseux et prévenir l'ostéoporose.

-Posologie :

Ça ne s'administre que sous forme sous cutané, une ampoule de 20 µl/jour en sous cutané au niveau des cuisses et abdomen. Ça va donner des complications locales assez fréquentes : douleurs,... Doit être conservé au réfrigérateur.

-Contres indications :

Insuffisance rénale sévère (clairance calculée inférieure à 30 ml/min), hypercalcémie.

-Effets indésirables :

-Douleurs, hématomes locaux

-Allergies

-Myalgies, arthralgies

-Nausées, céphalées, vertiges, dyspnée.

Donc médicament d'exception.

Quand on regarde son efficacité par rapport à l'alendronate qui est pris comme médicament de référence :

-sur les fractures vertébrales radiographiques : on en a 7,7% pour l'alendronate contre 1,7% pour le téraparatide

-sur les fractures cliniques vertébrales : on a 2,4% pour l'alendronate contre 0 pour le téraparatide

Tout ça sur une surveillance à 36 mois.

Donc on voit que le traitement est extrêmement efficace

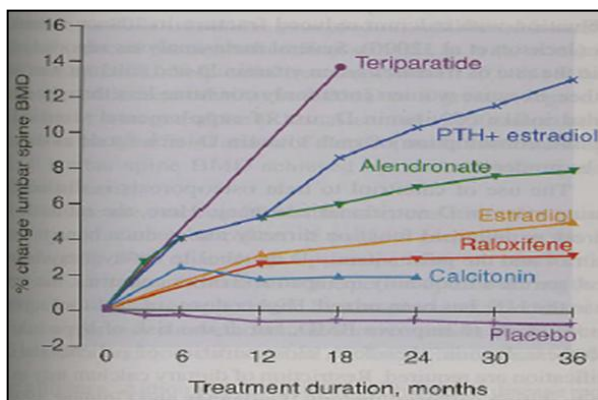


Schéma d'efficacité relative des différentes thérapeutiques que l'on peut utiliser dans l'ostéoporose pour agir sur la densité minérale osseuse au niveau lombaire. On voit que le teriparatide arrive largement en tête, et il n'y a pas besoin d'une grande durée de traitement pour voir son efficacité.

La calcitonine par contre n'a pas beaucoup plus d'effet que le placebo et c'est un médicament qui ne fait même pas partie des références et des recommandations à l'heure actuelle.

Calcitonine

On a deux sortes de dérivés: la calcitonine humaine (cibacalcine) ou de saumon (cadens, calcyn, micalcalcic). Beaucoup d'effets immuno-allergiques, on imagine que lorsqu'on est sur des extraits de poisson non cité dans les recommandations on n'a guère d'intérêt au niveau ostéoporose, c'est seulement indiqué dans la prévention de la perte osseuse aigue qui est induite par une immobilisation soudaine prolongé notamment chez des patient qui ont des antécédents de fractures ostéoporotiques récentes. Dans l'ostéoporose les indications sont extrêmement limitées et ne sont pas reconnues par les recommandations actuelles parce que l'efficacité est insuffisante.

Mécanisme d'action :

- Inhibition de l'activité osteoclastique,
- Inhibition de la réabsorption tubulaire de Ca au niveau rénal.

Principaux effets indésirables :

Digestif, syndrome pseudo grippal, bouffées vasomotrices.

Donc si vous le voyez donné dans l'ostéoporose dites-vous bien que l'intérêt thérapeutique ne justifie pas son indication dans cette pathologie.

Question : Pourquoi donne-t-on de la PTH aux patients qui ont de l'ostéoporose alors qu'on a appris en physio que ca favorisait l'ostéolyse ?

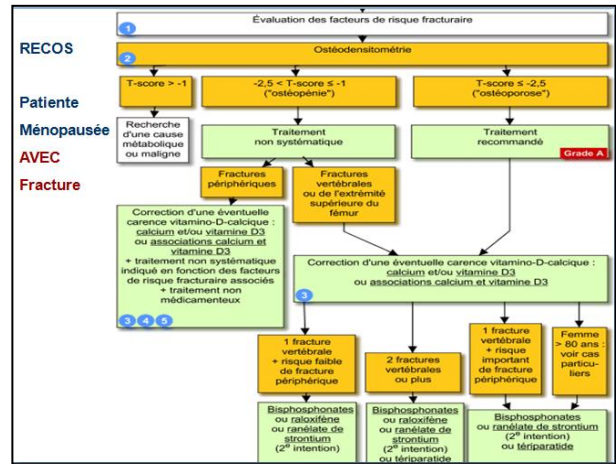
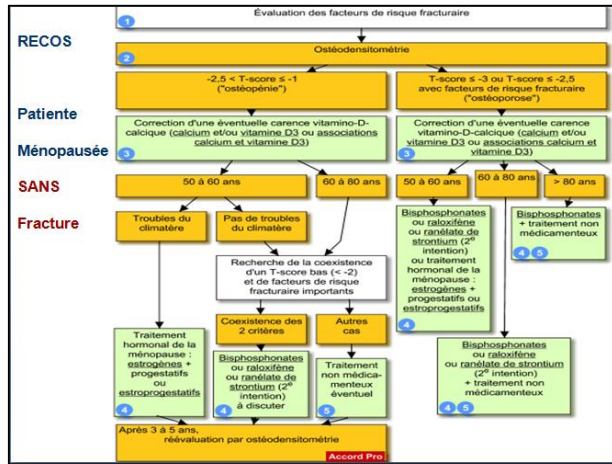
Réponse : Dans le turn over osseux ca peut favoriser l'ostéolyse mais avoir quelque fois un intérêt. Dans le remodelage osseux c'est ce qui permet une certaine homéostasie.

LES RECOMMANDATIONS

Elle ne les cite pas en cours mais elle va nous les laisser. Elle est allé les chercher dans le VIDAL RECOS= c'est un tout petit manuel, format poche, rouge et blanc et il donne les recommandations de la HAS de l'afssaps et des publications les plus importantes pour hiérarchiser un peu les médicaments par indications, par pathologie en fonction de leur intérêt thérapeutique. Avec à chaque fois un petit arbre décisionnel pour dire que sur tel ou tel critère, je vais faire le choix plutôt de tel ou tel médicament.

Après on peut un peu modifier les choses, notre rôle c'est d'adapter en fonction des recommandations.

Apparemment on peut essayer de s'inscrire pour l'avoir gratuitement sur le portail univadis (par contre il faut fouiller sur la page parce qu'elle ne se rappelle plus du nom du labo).



Exemple : deux propositions, soit la patiente est ménopausée mais sans fractures, soit la patiente est ménopausée avec fracture. Dans les deux cas on part sur deux hiérarchisations différentes et deux schémas différents de propositions thérapeutiques.

Grade A ça veut dire que tous les experts sont d'accords, il n'y a pas de discussions possible.

Extraits : Il faut toujours corriger chez les patients ostéoporotiques les déficits de vit D calcique avec des besoins importants en calcium qui peuvent aller jusqu'à 1500 mg/jour chez le sujet âgé. C'est le bénéfice de l'association en calcium et vitamine D qui est démontré et non pas l'un ou l'autre donné indépendamment. Bien démontré pour réduire la fracture du col fémoral chez la patiente de plus de 80ans.

3 Correction d'un déficit vitamino-D-calcique

- Les besoins en calcium sont de 900 à 1500 mg par jour.
- Le bénéfice de l'association calcium-vitamine D est démontré par la réduction des fractures du col fémoral chez les femmes de plus de 80 ans en institution. **Grade A**

5 Traitement non médicamenteux

- La prévention des chutes est importante : prise en compte des difficultés de vision, réorganisation de l'espace en cas de levers nocturnes.
- La prescription de protecteurs de hanche et le contrôle de leur utilisation sont recommandés en cas de risque de chute. **Grade B**

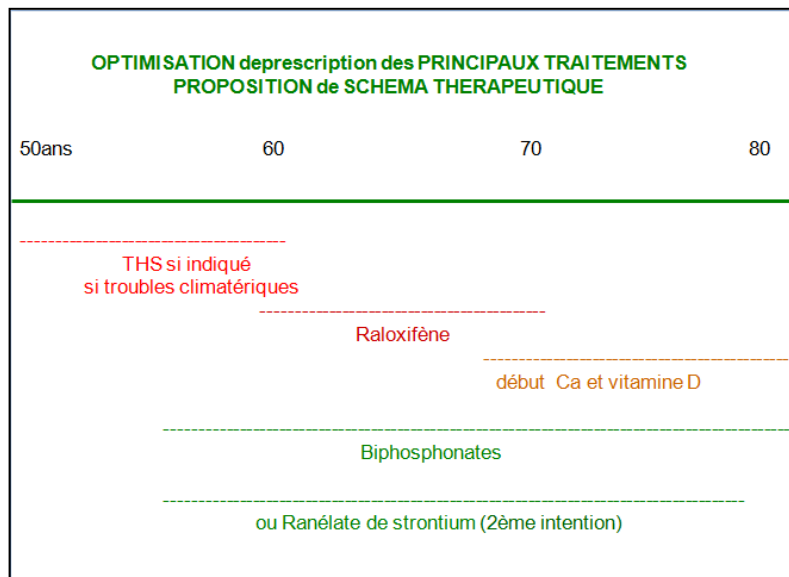
4 Traitement spécifique de l'ostéoporose

- Il n'est pas recommandé en cas d'ostéopénie. **Accord Pro** Il peut être indiqué avec un T-score < -2 en présence de plusieurs facteurs de risque.
- Il est indiqué chez la femme de 50 à 60 ans avec un T-score < -3, un antécédent de fracture chez un parent de 1^{er} degré et d'autres facteurs de risque associés, ainsi que chez la femme de 60 à 80 ans avec un T-score < -3, ou ≤ -2,5 avec un âge > 65 ans et d'autres facteurs de risque.
- Les bisphosphonates ayant l'AMM en prévention des fractures vertébrales et périphériques et le ranélate de strontium (en 2^e intention) peuvent être prescrits. Le raloxifène est indiqué en cas de prédominance rachidienne de l'ostéoporose et de faible risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur.
- Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est indiqué en cas de troubles climactériques et peut être discuté en cas de contre-indication au raloxifène ou aux bisphosphonates.

La elle passe ses diapos (cette partie n'est pas a connaitre pour cette année mais pour plus tard ca sera très important, je ne vous les remets pas toutes ici)

CONCLUSION

On a un recul important sur le traitement anti osteoporotique, notamment avec l'alendronate= 10ans d'études ; le raloxifene= 8ans d'études. On n'a pas de preuves d'efficacité antifracturaire au delà de 4-5ans de traitement. On ne sait pas s'il faut poursuivre les traitements à vie ? Donc encore pas mal de questions sans réponses.



Petit schéma pour finir :

-Les TSH entre 50 et 60 ans après avoir informé la patiente des risques (à noter dans le dossier impérativement).

-Entre 60 et 70 ans : raloxifene si on a une ostéoporose qui s'installe.

Dans les études il a été démontré qu'il n'était pas intéressant de débiter trop tôt l'apport en Ca et en VitD.

Si on a un problème rénal on ne peut pas donner de biphosphonates.

Si on a un risque thromboembolique on ne peut pas donner de ranélate de strontium.