

Nouveautés dans le traitement de l'ostéoporose ça passe... ou ça casse!

Hélène Demers et Michel Lapierre



Vous voulez prescrire autre chose que des bisphosphonates? Lisez ce qui suit!

Jusqu'à tout récemment, le traitement pharmacologique de l'ostéoporose reposait sur les bisphosphonates (alendronate–Fosamax, risédronate–Actonel, étidronate–Didronel), les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (raloxifène–Evista) et la calcitonine–Miacalcin NS. Tous ces médicaments agissent en diminuant la résorption osseuse, mais n'exercent pas d'effets directs sur l'augmentation de la masse osseuse. Parmi ces agents, l'alendronate et le risédronate représentent le traitement de première ligne en raison de leur efficacité supérieure à réduire le risque de fractures vertébrales et non vertébrales. Cependant, ils sont parfois mal tolérés, contre-indiqués ou encore inefficaces¹⁻⁴.

Offerte sur le marché canadien depuis juin 2004, la tériparatide (Forteo) est une parathormone humaine recombinante (rhPTH [1-34]) dérivée de l'hormone parathyroïdienne (PTH). Contrairement aux bisphosphonates et aux autres agents, la tériparatide exerce un effet anabolique en augmentant le remodelage osseux et en favorisant la formation de nouveau tissu osseux par stimulation des ostéoblastes plutôt que par inhibition des ostéoclastes (tableau I)²⁻⁴. Toutefois, en raison de son coût très élevé et de son accessibilité restreinte, cette molécule est actuellement réservée aux patients souffrant d'ostéoporose grave (encadré) ou encore à ceux qui sont intolérants ou qui ne répondent pas aux autres traitements pharmacologiques¹⁻⁴.

M^{me} Hélène Demers, pharmacienne, exerce à l'UMF-GMF de la Cité de la Santé de Laval. Le D^r Michel Lapierre, omnipraticien, est professeur adjoint de clinique et pratique aux groupes de médecine de famille de la Cité de la Santé et de Lorraine.



Quelques outils pour vous aider à prescrire...

1. Estimation du risque absolu de fractures après 10 ans

En 2002, les lignes de conduite de la Société de l'ostéoporose du Canada, aujourd'hui Ostéoporose Canada, recommandaient d'individualiser la pharmacothérapie en fonction du plus faible score T obtenu à l'épreuve de densité minérale osseuse (DMO). Cependant, même si l'association entre la DMO et l'incidence de fractures est bien établie, d'autres facteurs sont liés à un risque accru de fractures et doivent ainsi être pris en compte dans l'évaluation initiale du patient.

Dans les recommandations émises par Ostéoporose Canada en 2005, quelques modifications ont été apportées à l'évaluation du risque de fractures. Plus précisément, le **risque absolu** après 10 ans est dorénavant classifié en trois catégories (faible, modéré, élevé) en ajustant le *risque relatif* (selon le plus faible score T obtenu) en fonction de l'âge, du sexe, des antécédents de fractures et de la prise de glucocorticoïdes (prednisone ou corticostéroïde de puissance équivalente à raison de 7,5 mg ou plus par jour pendant plus de trois mois) (figure et tableau II)¹.

Encadré

Ostéoporose grave^{1,3}

- ☉ Antécédents de fractures par fragilité ou fractures existantes en présence d'une DMO très faible (score T > -3 à -3,5)
- ☉ Perte de DMO ou fractures par fragilité malgré un traitement par un régulateur du métabolisme osseux

Tableau I**Comparaison des agents pharmacologiques utilisés dans le traitement de l'ostéoporose (1,3,6)**

Agent	Posologie	Effets indésirables	Précautions et contre-indications	Particularités
Alendronate (Fosamax)	10 mg par voie orale, 1 f.p.j. ou 70 mg par voie orale, 1 f/sem	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Dyspepsie ⊗ Nausées ⊗ Diarrhée 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Anomalie de l'œsophage ⊗ Incapacité de se tenir en position verticale pendant au moins 30 minutes ⊗ Ajustement en cas d'insuffisance rénale lorsque la Clcréat < 15 ml/min : diminuer la dose de 50 % (Ex. : dose habituelle toutes les deux semaines) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ L'alendronate est disponible sous forme liquide (70 mg/75 ml) qui n'est toutefois pas remboursée par le régime d'assurance médicaments. ⊗ Aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire n'a été signalé avec l'alendronate et le risédronate. Cet effet indésirable peut survenir lors de l'administration de fortes doses de bisphosphonates par voie intraveineuse sur une longue période.
Étidronate (Didronel)	400 mg, 1 f.p.j. x 2 sem à tous les 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Nausées ⊗ Diarrhée ⊗ Flatulences 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Didrocal = combinaison fournissant de l'étidronate pendant 14 jours, suivi de carbonate de calcium pendant 76 jours (500 mg/j)
Calcitonine (Miacalcin NS)	200 UI par voie nasale, 1 f.p.j.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Rhinite ⊗ Sécheresse nasale ⊗ Épistaxis 		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ L'alternance entre les narines diminue les effets indésirables.
Raloxifène (Evista)	60 mg par voie orale, 1 f.p.j	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Bouffées de chaleur ⊗ Crampes dans les jambes 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Antécédents d'événement thrombo-embolique 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Procure des bienfaits extrasquelettiques (Ex. : réduction des nouveaux cas de cancer du sein chez la femme ménopausée).
Tériparatide (Forteo)	20 µg par voie sous-cutanée, 1 f.p.j	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Nausées ⊗ Étourdissements (hypotension orthostatique) ⊗ Hypercalcémie transitoire ⊗ Crampes dans les jambes 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Hypercalcémie préexistante ⊗ Insuffisance rénale grave ⊗ Métastases osseuses ⊗ Antécédents de cancer osseux ⊗ Risque élevé d'ostéosarcome (maladie de Paget, élévation inexpliquée de la phosphatase alcaline, antécédents de radiothérapie osseuse) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Durée maximale du traitement = 18 mois. ⊗ Produit offert en stylo injecteur (Humaject) devant être conservé entre 2 °C et 8 °C et utilisé dès sa sortie du réfrigérateur. ⊗ La rotation des points d'injection (cuisse ou paroi abdominale) est recommandée.

Clcréat = clairance de la créatinine

2. Préparations commerciales de calcium

Bien que la supplémentation en calcium élémentaire et en vitamine D ne soit pas suffisante pour traiter l'ostéoporose, un apport adéquat doit toutefois être respecté afin d'assurer l'efficacité de la pharmacothérapie. Malgré la diversité des préparations commerciales de calcium et de vitamine D (tableau III), le choix ne dépend que de la quantité de calcium élémentaire de chacune. En effet, rien n'indique qu'il soit plus avantageux d'associer le calcium à d'autres minéraux ou encore de choisir une source particulière (Ex. :

coquilles d'huître). Enfin, il est habituellement préférable de diviser la dose quotidienne totale de calcium en plusieurs prises afin d'en maximiser l'absorption².



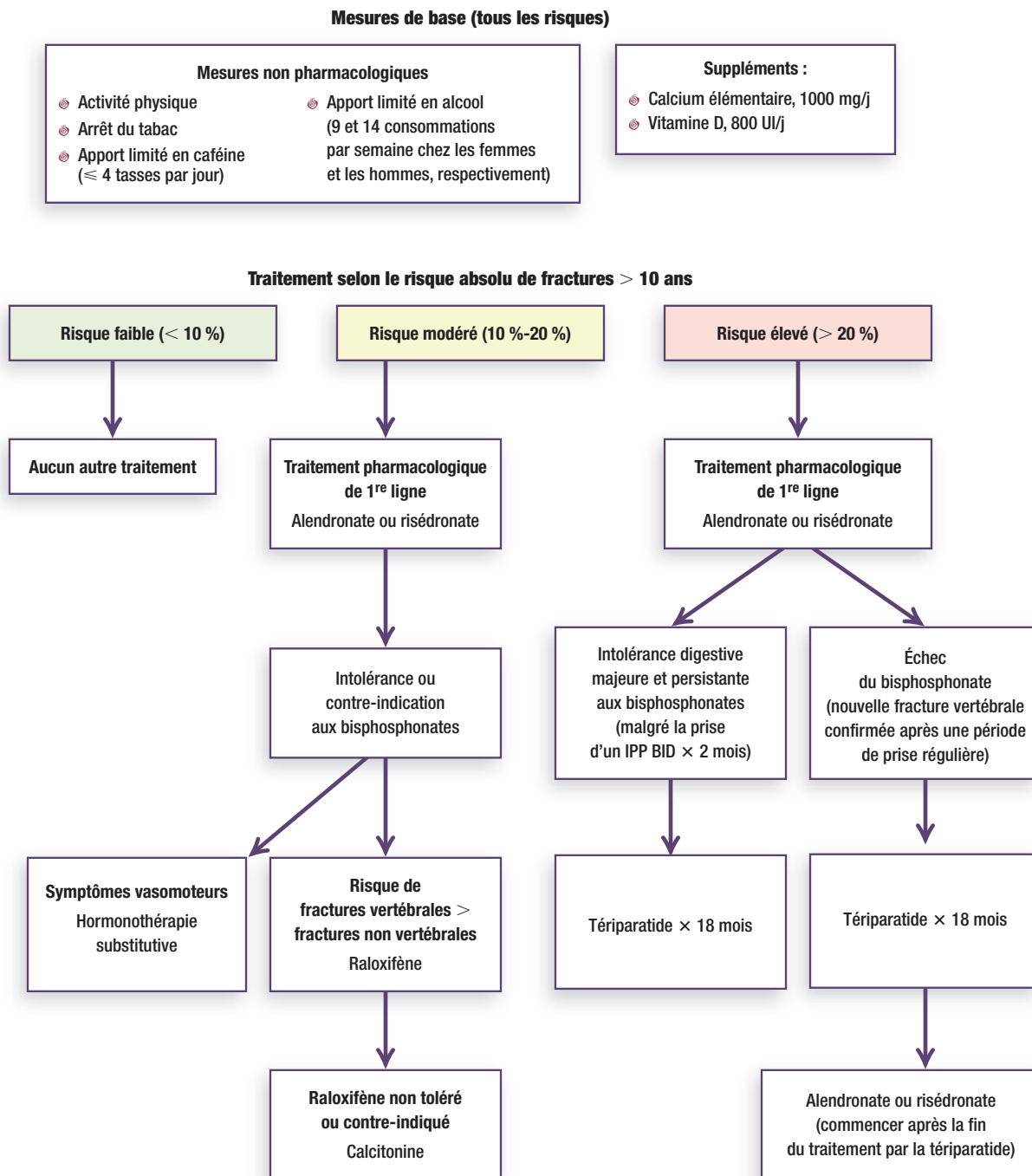
Les pièges à éviter...

1. Surestimer l'efficacité du raloxifène

Bien qu'aucune étude n'ait comparé le raloxifène aux bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose, cet agent ne représente pas un traitement de première ligne pour les femmes présentant un risque élevé de fractures du fait qu'il

Figure

Algorithme de traitement de l'ostéoporose selon le risque absolu de fractures après 10 ans¹⁻⁴



est moins efficace que les bisphosphonates. En effet, les études contrôlées comparant le raloxifène au placebo ont montré que cet agent réduit le risque de fractures vertébrales chez la femme ménopausée, sans toutefois diminuer de façon significative le risque de fractures non vertébrales^{1,4}.

2. Se fier sur la DMO pour conclure à un échec thérapeutique

Même s'il existe un lien étroit entre la DMO et l'incidence de fractures, plusieurs autres facteurs propres au patient peuvent influencer sur l'efficacité de la pharmacothérapie. Le

Tableau II**Estimation du risque absolu de fractures après 10 ans chez les femmes ménopausées¹**

Âge (années)	Risque faible (< 10 %)	Risque modéré (10 % à 20 %)	Risque élevé (> 20 %)
Plus faible score T obtenu (colonne lombaire, hanche)			
50	> - 2,3	de - 2,3 à - 3,9	< - 3,9
55	> - 1,9	de - 1,9 à - 3,4	< - 3,4
60	> - 1,4	de - 1,4 à - 3,0	< - 3,0
65	> - 1,0	de - 1,0 à - 2,6	< - 2,6
70	> - 0,8	de - 0,8 à - 2,2	< - 2,2
75	> - 0,7	de - 0,7 à - 2,1	< - 2,1
80	> - 0,6	de - 0,6 à - 2,0	< - 2,0
85	> - 0,7	de - 0,7 à - 2,2	< - 2,2

N.B. La prise de glucocorticoïdes ou la présence d'une fracture par fragilité après 40 ans fait passer la catégorie de risque au degré supérieur.
 Source : Adapté de Brown JP, Fortier M. *Canadian Consensus Conference on Osteoporosis, 2006 Update*. SOGC février 2006 ; 172 : S95-112. Reproduction autorisée.

but du traitement de l'ostéoporose étant de prévenir les fractures, la DMO ne devrait plus être considérée comme le meilleur indicateur de l'efficacité du traitement puisqu'un agent peut s'avérer très efficace sans nécessairement être associé à une augmentation significative de la DMO¹.

3. Croire qu'un agent c'est bien, mais que deux, c'est mieux !

Bien que l'association d'agents régulateurs du métabolisme osseux possède un effet synergique sur l'augmentation de la DMO, l'efficacité supérieure des associations médicamenteuses pour réduire le nombre de fractures n'a pas encore été prouvée. Actuellement, la majorité d'entre elles ne sont donc pas recommandées (tableau IV)³.

4. Poursuivre le traitement par les bisphosphonates pendant plus de cinq ans chez les femmes à faible et à moyen risque

Chez les femmes à faible et à moyen risque, l'arrêt des bisphosphonates après cinq ans de traitement n'a pas révélé d'augmentation du risque de fractures, malgré une légère diminution de la DMO. Chez ces femmes, la prise des bisphosphonates pourrait ainsi être interrompue pendant une période de cinq ans, sans accroître de façon significative le risque de fractures. L'arrêt temporaire du traitement n'est toutefois pas recommandé chez les femmes présentant un risque élevé de fractures pour maintenir les bienfaits obtenus⁷.



Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?

Le tableau I présente les principaux effets indésirables associés aux différents traitements.



Ya-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Calcium + inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

La prise d'un IPP à doses élevées ou pendant une longue période interfère de façon significative avec l'absorption du calcium. Bien que les mécanismes ne soient pas encore bien élucidés, cette interaction occasionne, à long terme, une augmentation significative du risque de fractures de la hanche. Chez les patients prenant un IPP de façon régulière ou à doses élevées, il est recommandé de maximiser les apports en calcium et de favoriser la prise des suppléments calciques avec les repas plutôt qu'à jeun⁸.

Raloxifène + lévothyroxine

L'ajout de raloxifène chez un patient stabilisé par la lévothyroxine pourrait potentiellement diminuer l'efficacité de ce dernier médicament en favorisant la formation de complexes au niveau gastro-intestinal. La prise des deux agents à des moments différents de la journée est ainsi recommandée afin de réduire au minimum le risque d'interactions⁵.

Tériparatide + calcium et vitamine D

La tériparatide devrait être utilisée en association avec le calcium et la vitamine D. Il est toutefois important de limiter la prise totale quotidienne de calcium à 1500 mg afin de réduire le plus possible les risques d'hypercalcémie³.

Tériparatide + digoxine

Bien qu'il existe actuellement peu de données probantes pour appuyer l'interaction entre la tériparatide et la digoxine, les hypercalcémies transitoires observées à la suite de l'administration de tériparatide chez les patients prenant simultanément de la digoxine (Lanoxin) pourraient entraîner une intoxication digitalique³.



Et le prix ?

Le coût d'un traitement mensuel par les bisphosphonates se situe entre 40 \$ et 50 \$, ce qui est légèrement inférieur à celui du raloxifène (environ 60 \$) et de la calcitonine (approximativement 70 \$). Les préparations génériques existantes (alendronate et calcitonine) coûtent environ

Tableau III

Comparaison des différentes préparations commerciales de calcium

Sels de calcium (% de calcium élémentaire)	Nom commercial	Calcium élémentaire (mg/co)	Vitamine D (UI/co)	Particularités	Remboursement par la RAMQ
Carbonate (40 %)	Cal-500	500	—	Calcium provenant de coquilles d'huître*	Oui
	Cal-500-D	500	125		
	Calcite 500	500	—		
	Calcite D 500	500	125		
	Calcite 500 + D 400	500	400		
	Cal-D 400	500	400		
	Calcia	500	200	Comprimés croquables	Oui
	Calcia	500	400		
	Cal-K	150	—	Chaque comprimé contient 6,8 mmol de potassium	Non
	Caltrate 600	600	—	—	Non (environ 15,49 \$/60 co)
	Caltrate 600 avec vitamine D	600	200	Comprimés à mâcher (chocolat ou vanille)	
	Caltrate Plus	600	200	Comprimés croquables (fruits) Chaque comprimé contient aussi : du magnésium (50 mg), du zinc (7,5 mg), du cuivre (1 mg) et du manganèse (1,8 mg)	
	Caltrate Select	600	400	—	
	Carbocal D 400	500	400	Calcium provenant de coquilles d'huîtres* Comprimés sécables	Oui
Os-Cal	500	—	—	Oui	
Os-Cal D	500	125			
Carbonate (40 %) + gluconate (9 %)	Gramcal	1000	—	Comprimés pouvant être dissous dans de l'eau ou du jus	Non (13,99 \$/20 co)
Citrate (21 %)	Ci-Cal	250	—	—	Non
	Ci-Cal + D	250	125	—	Non
	Ci-Cal D 400	500	400	Comprimés croquables (orange)	Oui
	Ostéocit	315	—	Comprimés pouvant être dissous dans de l'eau ou du jus	Non
Ostéocit D	315	300			
Glucoheptonate (8 %) + gluconate (9 %)	Ratiocalcium	19,5 mg/ml	—	Utile si difficulté à avaler les comprimés Saveur de fruits Chaque ml contient 172,1 mg de glucoheptonate et 58,7 mg de gluconate	Médicament d'exception

* Les patients allergiques aux fruits de mer devraient éviter les préparations de calcium provenant de coquilles d'huître. Les produits naturels ne sont pas inclus puisque aucune réglementation n'assure la conformité de l'étiquetage avec le contenu de ces produits. De plus, ces produits ne sont pas remboursés par le régime d'assurance médicaments.

10 \$ de moins que celles d'origine.



Est-ce sur la liste ou pas ?

Les bisphosphonates, la calcitonine, le raloxifène,

la majorité des préparations commerciales de **carbonate** de calcium et certaines de citrate de calcium sont remboursés par le régime d'assurance médicaments (tableau III). À l'exception du Didrocal, les associations comportant un bisphosphonate et un

Tableau IV**Associations thérapeutiques recommandées dans le traitement de l'ostéoporose³**

Agents pharmacologiques	Association possible		Commentaires
	Oui	Non	
Hormonothérapie + bisphosphonate	✓		Un bisphosphonate peut être ajouté à l'hormonothérapie si la patiente : <ul style="list-style-type: none"> ⊗ continue de perdre de la masse osseuse ; ⊗ entreprend une corticothérapie ; ⊗ subit une fracture par fragilité.
Hormonothérapie + téraparatide	✓		La téraparatide représente un substitut de choix aux bisphosphonates en présence d'intolérance, de contre-indications ou d'inefficacité.
Bisphosphonate + téraparatide simultanément		✓	L'administration simultanée d'un bisphosphonate et de téraparatide n'est pas recommandée, puisqu'elle occasionne une diminution de l'effet anabolique de la téraparatide.
Téraparatide x 18 mois, puis bisphosphonate (thérapie séquentielle)	✓		La prise d'un bisphosphonate après la fin du traitement par la téraparatide est fortement recommandée puisqu'elle permet de maintenir les bienfaits obtenus sur le plan de la DMO.
Calcitonine ou raloxifène + bisphosphonate		✓	Effet synergique pour augmenter la DMO. Cependant, la réduction des fractures vertébrales et non vertébrales n'est pas plus significative qu'avec la prise d'un bisphosphonate en monothérapie.
Calcitonine ou raloxifène + téraparatide		✓	L'administration de calcitonine ou de raloxifène avant la prise de téraparatide ne semble pas influencer sur la réponse osseuse.

supplément de calcium ou de vitamine D (Ex. : Actonel Plus Calcium, Fosavance) ne le sont pas.

En raison de son coût très élevé, la téraparatide n'est pas inscrite sur la liste des médicaments de la RAMQ. Une demande de remboursement à titre de « patient d'exception » pourrait toutefois être tentée en présence d'un échec des bisphosphonates (nouvelle fracture confirmée après une période de prise régulière) ou d'une intolérance digestive majeure et persistante aux bisphosphonates malgré la prise biquotidienne d'un IPP pendant deux mois. 📞

Bibliographie

1. Brown JP, Fortier M. *Canadian Consensus Conference on Osteoporosis, 2006 Update*. SOGC février 2006 ; 172 : S95-S112.
2. Smiley T. *L'ostéoporose – Guide à l'intention du pharmacien sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose*. Centre de FC sur l'observance thérapeutique, février 2006. Site Internet : www.novopharm.com (Date de consultation : 15 novembre 2006)
3. Desmarais N, Martineau J. Le téraparatide (Forteo^{MD}). *Québec Pharmacie*, septembre 2005 ; 52 (8) : 513-20.
4. The North American menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006 ; 13 (3) : 340-67.
5. Jo Rinker L. Raloxifene and Levothyroxine Interaction. *Pharmacist's Letter*, août 2003 ; 19 (190810).
6. Villeneuve M. Recourir aux bisphosphonates oraux en présence d'insuffisance rénale grave est-il approprié ? *Québec Pharmacie*, novembre-décembre 2006 ; 53 (10) : 564-6.

7. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KR et coll. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006 ; 296 (24) : 2927-38.

8. Yang YX, Lewis JD, Epstein S et coll. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006 ; 296 (24) : 2947-53.



Ce que vous devez retenir...

- ⊗ Depuis juin 2005, Ostéoporose Canada recommande d'évaluer le risque absolu de fractures après 10 ans chez les femmes ménopausées de 50 ans et plus afin de mieux adapter la pharmacothérapie à chaque patiente et, par conséquent, de prévenir un plus grand nombre de fractures¹.
- ⊗ L'alendronate et le risédronate demeurent les médicaments de première intention en raison de leur efficacité supérieure pour réduire le risque de fractures vertébrales et non vertébrales.
- ⊗ La téraparatide est offerte au Canada depuis 2004, mais son utilisation est restreinte pendant une période maximale de 18 mois aux patients souffrant d'ostéoporose grave.
- ⊗ À venir : le strontium, un nouvel agent augmentant la formation osseuse, tout en diminuant la résorption osseuse.