

Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose

Note de synthèse

Juillet 2006

Cette note de synthèse est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication

2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

1. INTRODUCTION.....	4
1.1 Objectif et Méthode	4
1.2 Historique des précédents travaux sur l'ostéoporose et évaluations par la HAS en 2006	4
2. L'ostéoporose	5
2.1 Variations de la masse osseuse au cours de la vie	5
2.2 Les différents types d'ostéoporose	6
3. Prévention.....	6
3.1 Les mesures hygiéno-diététiques.....	6
3.2 La prévention médicamenteuse de l'ostéoporose.....	8
4. Diagnostic initial et suivi de l'ostéoporose.....	8
4.1 La mesure de la DMO par l'ostéodensitométrie.....	8
4.2 Le diagnostic de l'ostéoporose et les indications de l'ostéodensitométrie.....	9
5. Traitement de l'ostéoporose.....	11
5.1 L'ostéoporose liée à l'âge.....	12
5.2 L'ostéoporose cortisonique	14
5.3 L'ostéoporose endocrinienne	15
5.4 L'ostéoporose observée chez des patients séropositifs pour le VIH	15
6. Conclusion et perspectives	15
6.1 Une affection grave, une prise en charge médicale consensuelle.....	15
6.2 Pour le proche avenir	16
7. ANNEXE : Travaux Afssaps, Anaes, Commission permanente de la NGAP, CT et HAS	18

1. Introduction

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par **une faible masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux**, responsables d'une fragilité osseuse, donc d'une augmentation du **risque de fracture**.

L'ostéoporose est reconnue comme **un problème de santé publique** ; elle est prise en compte dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. L'un des cent objectifs retenus par cette loi est en effet de « *réduire de 10 % l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur d'ici à 2008.* »

1.1 Objectif et Méthode

Répondant à une des priorités indiquées par le Ministre de la santé en 2005, ainsi qu'à la saisine en mars 2006 du Directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie quant à la prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique de l'ostéoporose, comportant notamment la définition précise des indications de l'ostéodensitométrie, la HAS a évalué le service attendu de cet examen (avis du 21 juin 2006). La présente note de synthèse, qui porte plus largement sur la prévention, le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose, a été rédigée à partir de l'évaluation de l'ostéodensitométrie par la Commission d'évaluation des actes professionnels, des Recommandations de bonne pratique de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et de l'Agence nationale d'évaluation et d'accréditation en santé (Anaes), des avis de la Commission de la Transparence (CT) et des documents d'éducation pour la santé de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes).

L'évaluation du service attendu de l'ostéodensitométrie, ainsi que les autres travaux ayant servi pour cette note, ont été réalisés selon les règles de la médecine fondée sur les preuves (*evidence-based medicine*), incluant l'analyse critique des données publiées au niveau international et l'expertise externe des professionnels, qui reflète notamment la réalité du terrain français.

1.2 Historique des précédents travaux sur l'ostéoporose et évaluations par la HAS en 2006

Le remboursement de l'ostéodensitométrie par l'Assurance maladie est une question évoquée en France depuis plusieurs années. Des travaux d'évaluation et des avis sur cet examen diagnostique ont été demandés à plusieurs reprises à l'Anaes. L'Afssaps a produit plusieurs recommandations sur les traitements de l'ostéoporose, reposant implicitement ou explicitement sur la pratique de l'ostéodensitométrie. Suite aux Autorisations de mise sur le marché (AMM) délivrées à plusieurs médicaments dans le traitement de l'ostéoporose avec ou sans fracture, la CT a estimé que le

service médical rendu (SMR) de ces médicaments était suffisant pour justifier leur remboursement. Enfin, la Commission permanente de la Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) a proposé en décembre 2002 l'inscription de l'ostéodensitométrie à cette nomenclature.

Cependant, malgré ces travaux (listés en annexe) concluant à l'utilité de cet examen dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'ostéoporose, l'ostéodensitométrie n'est remboursée par l'Assurance maladie que depuis le 1^{er} juillet 2006, à la suite de l'avis émis le 21 juin 2006 par la HAS.

Enfin, le 5 juillet 2006, la CT a actualisé ses avis sur l'ensemble des médicaments de l'ostéoporose.

2. L'ostéoporose

2.1 Variations de la masse osseuse au cours de la vie

La masse osseuse augmente rapidement pendant la croissance, et continue d'augmenter pendant quelques années jusqu'à atteindre un pic, la masse osseuse maximale. Les sujets qui ont une masse osseuse maximale faible sont probablement plus exposés à l'ostéoporose que les autres. Le pic de masse osseuse est en partie déterminé par la génétique, mais il est très influencé par la nutrition et l'activité physique.

La masse osseuse se maintient en général à son maximum environ 20 ans chez l'homme, puis diminue de 0,5 à 1 % par an. Chez la femme, la décroissance de la masse osseuse commence quelques années avant la ménopause et se poursuit au rythme de 1 à 2 % par an durant 8 à 10 ans, puis ralentit jusqu'à ce que son rythme soit le même que chez l'homme. Chez certains, cette diminution de la masse osseuse est sans conséquence grave, mais chez d'autres, une ostéoporose peut se constituer, notamment chez ceux qui ont la plus faible masse osseuse maximale, ou qui présentent certains facteurs de risque. Cette ostéoporose s'accroît avec l'âge et elle est d'autant plus marquée que les facteurs de risque sont nombreux. On reconnaît comme facteurs de risque : l'âge, le sexe féminin, la génétique (antécédents familiaux d'ostéoporose), l'inactivité physique, une carence vitaminocalcique, le tabagisme, l'alcoolisme, un faible poids et un faible indice de masse corporelle (IMC), la ménopause et des pathologies ou traitements inducteurs d'ostéoporose.

L'ostéoporose entraîne une fragilité osseuse, mais le risque de fracture est plus ou moins grand selon les sujets.

2.2 Les différents types d'ostéoporose

On peut distinguer l'ostéoporose liée à l'âge et l'ostéoporose induite par certaines pathologies ou certains traitements.

L'ostéoporose liée à l'âge est la plus fréquente. En effet, la masse osseuse se constitue chez l'enfant et le jeune adulte, puis diminue inéluctablement avec l'âge. Elle est deux à trois fois plus fréquente chez la femme, en raison de la **privation hormonale post-ménopausique** (les estrogènes contrôlent le remodelage osseux en diminuant la résorption osseuse et en augmentant l'ostéof ormation). Mais l'ostéoporose liée à l'âge n'épargne pas l'homme, chez qui elle survient cependant à un âge plus avancé. Selon des études sur la densité minérale osseuse (DMO), l'ostéoporose touche 8 à 18 % des femmes de plus de 50 ans et 5 à 6 % des hommes de la même tranche d'âge. L'incidence des fractures ostéoporotiques augmente avec l'âge dans les deux sexes. Ces fractures touchent surtout les vertèbres et la hanche (col du fémur), mais aussi le poignet. Avec leurs complications, elles font la gravité de l'ostéoporose.

L'ostéoporose peut également être **induite par certaines pathologies** : affections endocriniennes (hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, hypercorticisme, hypogonadisme), ostéogénèse imparfaite... Elle peut aussi être **induite par certains traitements**, notamment la corticothérapie prolongée par voie générale.

3. Prévention

La prévention de l'ostéoporose comprend essentiellement des mesures hygiéno-diététiques visant, dans les deux premières décennies de la vie, à obtenir la constitution d'une masse osseuse aussi importante que possible, puis, à lutter contre les facteurs de risque de perte osseuse modifiables (voir ci-après).

Lorsqu'il existe une pathologie causale, le traitement de celle-ci (qui ne sera pas détaillé dans ce document) viendra compléter les mesures hygiéno-diététiques.

Dans certains cas très particuliers, des médicaments spécifiques peuvent être utilisés.

3.1 Les mesures hygiéno-diététiques

S'il est impossible de modifier certains facteurs de risque d'ostéoporose – l'âge, le sexe féminin, la génétique (antécédents familiaux d'ostéoporose) – il est possible d'agir sur beaucoup d'autres, notamment par l'observation de règles d'hygiène de vie.

► **Activité physique**

L'inactivité physique est un facteur de risque d'ostéoporose reconnu.

L'exercice physique a un effet bénéfique sur la DMO :

- chez l'enfant et l'adolescent, il joue un rôle prépondérant dans l'établissement du pic de masse osseuse ;
- à tout âge, l'intérêt d'une activité physique est incontesté ; selon l'Afssaps, l'activité physique doit être réalisée en charge, pendant une heure 3 fois par semaine ; l'INPES conseille 30 minutes de marche par jour ;
- chez la femme ménopausée, l'exercice ralentit la diminution de la masse osseuse, et ce bénéfice persiste même si la femme abandonne cette activité ;
- chez le sujet âgé, en plus du bénéfice pour la masse osseuse, l'exercice entretient la musculature et l'équilibre et diminue le risque de chute et de fracture.

► **Apport vitaminocalcique**

Une carence vitaminocalcique est un important facteur de risque d'ostéoporose.

Un apport suffisant en calcium et vitamine D doit être en particulier assuré chez le sujet jeune, dans la période de constitution de la masse osseuse (l'Inpes recommande trois produits laitiers par jour, en sachant qu'il est possible de trouver du calcium dans des eaux minérales en cas de rejet ou d'intolérance au lait).

Chez l'adulte ou le sujet âgé, un apport calcique alimentaire du même ordre est en général suffisant. Une supplémentation en calcium est nécessaire en cas de carence, mais elle est inutile chez les sujets non carencés.

Le plus souvent, dans la population générale, il n'y a pas de carence d'apport calcique, mais une carence en vitamine D. C'est particulièrement vrai chez les sujets âgés, d'autant plus chez ceux qui ne bénéficient que d'une faible exposition solaire. Une supplémentation en vitamine D est donc souvent utile sur ce terrain, notamment chez les sujets vivant en institution.

► **Lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme**

Le tabagisme et l'alcoolisme sont corrélés à une diminution de la DMO.

Néanmoins, pour ces facteurs, les seuils de risque de fracture ne sont pas connus. L'un des effets du sevrage tabagique et de la maîtrise de la consommation d'alcool est la réduction du risque d'ostéoporose.

► **Maintien d'un poids et d'un IMC normaux**

Un faible poids et un faible indice de masse corporelle (IMC) sont aussi corrélés à un risque accru d'ostéoporose et de fracture ostéoporotique.

Néanmoins, pour ces facteurs, les seuils de risque de fracture ne sont pas connus. L'un des effets d'un retour à un poids ou à un IMC normal est la réduction du risque d'ostéoporose.

Ces mesures hygiénodététiques sont à encourager, en particulier chez les personnes à risque d'amaigrissement, de carence alimentaire ou d'inactivité physique, comme les personnes âgées ou les patients séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Pour ces derniers, les Recommandations françaises sur la prise en charge médicale des patients séropositifs rappellent également ces règles hygiénodététiques.

3.2 La prévention médicamenteuse de l'ostéoporose

Elle a une place limitée.

► Le traitement hormonal de la ménopause

Une estrogénothérapie substitutive à dose suffisante pour limiter la perte osseuse peut permettre de compenser la carence hormonale de la ménopause. Néanmoins, les Recommandations actuelles limitent la prescription d'un traitement hormonal de la ménopause (THM) en première intention au traitement des troubles climatériques (bouffées de chaleur) avec retentissement sur la qualité de vie. Le THM devra être instauré à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible, avec réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque. Le THM peut également être indiqué en deuxième intention, à distance de la ménopause, chez les femmes ayant un risque élevé de fracture, en cas d'intolérance ou de contre-indication des autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

► Les bisphosphonates et le raloxifène

Trois bisphosphonates, l'alendronate (5 mg), l'ibandronate (2,5 mg) et le risédronate (5 mg), et le raloxifène sont indiqués selon leurs AMM dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé d'ostéoporose.

Cependant, la CT n'a pas inclus cette indication dans le périmètre des indications remboursables (avis du 5 juillet 2006).

4. Diagnostic initial et suivi de l'ostéoporose

4.1 La mesure de la DMO par l'ostéodensitométrie

La mesure de la DMO constitue actuellement l'approche diagnostique la plus précise de l'ostéoporose. Il est reconnu que le risque de fracture est inversement proportionnel à la DMO. Ce constat est à la base de la classification élaborée par l'OMS en 1994. Les catégories diagnostiques ont été élaborées à partir de données obtenues chez des femmes ménopausées, en majorité d'origine caucasienne. Ces catégories sont les suivantes :

- **normale** : DMO supérieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type » (T-score > -1) ;
- **ostéopénie** : DMO comprise entre la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type » et la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type » ($-2,5 < \text{T-score} \leq -1$) ;
- **ostéoporose** : DMO inférieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type » (T score $\leq -2,5$).

L'ostéodensitométrie biphotonique ou DXA (absorptiométrie biphotonique aux rayons X) est la technique de référence pour mesurer la DMO. Elle doit être réalisée sur deux sites (de préférence rachis lombaire et extrémité supérieure du fémur). Sa réalisation doit respecter les normes de contrôle de qualité définies en 2005 par l'Afssaps et les conditions préconisées par la HAS dans son avis de juin 2006.

4.2 Le diagnostic de l'ostéoporose et les indications de l'ostéodensitométrie

Devant un tableau clinique évocateur d'ostéoporose, la démarche diagnostique comporte d'abord la recherche par l'interrogatoire et l'examen clinique de facteurs de risques de l'ostéoporose ou de ses complications. De plus, préalablement à la mesure de la DMO, on préconise de rechercher une maladie responsable d'une ostéoporose secondaire justifiant la réalisation d'examens complémentaires appropriés et l'instauration d'un traitement adapté. Une cause tumorale ou traumatique de fracture doit être également recherchée.

Une ostéodensitométrie peut ensuite être demandée, si l'on se trouve devant une indication reconnue de mesure de la DMO (*cf ci-après*).

En effet, si le diagnostic d'ostéoporose nécessite la réalisation d'une mesure de la DMO, la distribution des valeurs de DMO observée chez les sujets fracturés et celle observée chez des témoins appariés se recouvrent largement, ce qui montre que d'autres facteurs que la DMO jouent un rôle dans la survenue des fractures ostéoporotiques. C'est la raison pour laquelle **les indications de l'ostéodensitométrie sont posées en fonction de l'existence de facteurs de risque d'ostéoporose.**

Il est important de souligner que pour chacune de ces indications, **une ostéodensitométrie n'est indiquée que si le résultat de l'examen peut *a priori* conduire ensuite à une modification thérapeutique de la prise en charge du patient.**

► Les indications de l'ostéodensitométrie dans le diagnostic de l'ostéoporose

Les indications retenues par la HAS dans son avis du 21 juin 2006, pour lesquelles le Service attendu de l'ostéodensitométrie a été estimé suffisant et son amélioration importante, peuvent être

regroupées en deux catégories : 1) indications valables quel que soit l'âge ou le sexe (population générale) et 2) indications supplémentaires spécifiques à la femme ménopausée.

1) **Dans la population générale, quels que soient l'âge et le sexe :**

a) **en cas de signes d'ostéoporose :**

- découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident ;
- antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical).

b) **en cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose :**

- lors d'une **corticothérapie systémique** prescrite pour une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone (il est préférable de faire l'examen au début) ;
- **antécédent documenté** de : hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogénèse imparfaite ou hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-RH]).

2) **Chez la femme ménopausée** (y compris pour les femmes sous THM à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :

- a) antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré ;
- b) indice de masse corporelle $< 19 \text{ kg/m}^2$;
- c) ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ;
- d) antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone.

Si l'ensemble des patients relevant de ces indications bénéficiaient d'une ostéodensitométrie dans la première année de remboursement de cet examen, le nombre total de patients examinés serait de l'ordre de 3,68 à 4,18 millions. Il s'agit d'une évaluation maximaliste, basée sur les données de prévalence des facteurs de risque présents dans les indications retenues.

Remarques :

- D'autres facteurs de risque de DMO basse et/ou de fracture existent, comme **l'âge, le poids, le tabagisme ou l'alcoolisme**, mais ils ne peuvent pas aujourd'hui faire partie des indications d'une ostéodensitométrie, car les seuils à partir desquels le risque de fracture est significatif ne sont pas connus. Par exemple, alors que l'on sait qu'une DMO basse est liée au tabagisme, le seuil de risque, qui dépend très probablement de l'ancienneté de la consommation et de son importance, passée et actuelle, n'est pas connu.
- En ce qui concerne **l'infection par le VIH**, si une fréquence élevée d'ostéoporose et d'ostéopénie ont été rapportées, les fractures de fragilité restent très rares dans la population des patients séropositifs (en cas de fracture, la présence d'autres facteurs de risque d'ostéoporose est très souvent notée). Par ailleurs, l'existence d'un lien entre le traitement antirétroviral et une baisse de la DMO reste à confirmer. Ces données ne permettent donc pas de classer l'infection par le VIH dans la liste des pathologies inductrices d'ostéoporose, au sens où elle ne suffit pas à elle seule à caractériser les patients comme à risque d'ostéoporose.

Quant aux patients séropositifs pour le VIH qui présentent des facteurs de risque reconnus d'ostéoporose, ils peuvent bénéficier d'une ostéodensitométrie selon les mêmes indications que l'ensemble de la population, comme devrait le préciser l'actualisation des Recommandations françaises sur la prise en charge médicale des patients séropositifs.

► **L'ostéodensitométrie a peu d'indications dans le suivi des patients**

Dans certaines situations, une réévaluation du risque de fracture peut être nécessaire, ce qui peut alors conduire à la réalisation d'une seconde ostéodensitométrie.

Chez la femme ménopausée, une seconde ostéodensitométrie peut être réalisée dans **deux indications** :

- elle est recommandée à l'arrêt du traitement anti-ostéoporotique, en dehors d'un arrêt précoce pour effet indésirable ;
- lorsqu'un traitement n'a pas été mis en route après une première ostéodensitométrie montrant une valeur normale ou une ostéopénie, une seconde ostéodensitométrie peut être proposée 3 à 5 ans après, en fonction de l'apparition de nouveaux facteurs de risque.

Par contre, la mesure de la DMO par ostéodensitométrie n'est utile à ce jour ni pour suivre l'efficacité du traitement ostéoporotique, ni pour apprécier son observance.

5. Traitement de l'ostéoporose

Le traitement médicamenteux de l'ostéoporose vise à corriger la fragilité osseuse liée à ce trouble afin de **réduire le risque de fracture**. Il s'envisage différemment selon la cause de l'ostéoporose et est basé sur l'évaluation individuelle du risque de fracture, qui prend en compte non seulement la DMO mesurée par ostéodensitométrie, mais également la présence des autres facteurs de risque de fracture.

Cependant, ce traitement ne doit jamais faire négliger **la prévention des chutes** (correction de l'acuité visuelle, traitement de troubles neuromusculaires ou orthopédiques, action sur l'environnement domestique du patient, précautions particulières avec les traitements pouvant altérer la vigilance tels que les somnifères ou les tranquillisants...).

De plus, **la recherche et la correction d'un déficit en calcium et/ou en vitamine D** est un préalable indispensable à la mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique.

5.1 L'ostéoporose liée à l'âge

Cette forme d'ostéoporose est de loin la plus fréquente. Il s'agit le plus souvent de l'ostéoporose post-ménopausique, mais aussi de l'ostéoporose de l'homme âgé. Le traitement s'adresse aux formes à risque de fracture élevé.

► Lorsque le patient a une fracture de fragilité

Lorsque le patient a une **fracture de fragilité** (ou un antécédent de fracture de fragilité) et que l'ostéodensitométrie montre une ostéoporose (T-score $\leq -2,5$), un traitement est nécessaire. Six médicaments sont disponibles en France à ce jour :

- les médicaments de la classe des bisphosphonates :
 - l'alendronate 10 et 70 mg,
 - le risédronate 5 et 35 mg,
 - l'étidronate 400 mg, dont la place est limitée en raison d'un niveau de preuve d'efficacité anti-fracturaire inférieur à celui de l'alendronate et du risédronate,
 - l'ibandronate (ce dernier n'est pas encore commercialisé en France à la date d'élaboration de cette note ; son action n'est démontrée que sur les fractures vertébrales) ;
- le raloxifène (modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, SERM), est préférentiellement utilisé chez les patientes à faible risque de fracture non vertébrale (col du fémur) ;
- le ranélate de strontium réduit le risque de fracture vertébrale ou de hanche.
- le tériparatide (parathormone) est réservé aux formes sévères, avec au moins deux fractures vertébrales.

Dans l'ostéoporose avec fracture liée à l'âge chez la femme ménopausée (ostéoporose post-ménopausique), tous ces médicaments ont l'AMM et sont remboursés par l'Assurance Maladie. Chez l'homme, seul l'alendronate 10 mg a l'AMM et est remboursé.

► En l'absence de fracture

Le diagnostic de l'ostéoporose à risque de fracture élevé repose sur un faisceau d'arguments. Il faut tenir compte, non seulement des résultats de l'ostéodensitométrie (T-score du rachis lombaire

et de l'extrémité supérieure du fémur), mais aussi des facteurs suivants :

- âge ;
- antécédent de corticothérapie ou corticothérapie en cours ;
- antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez un parent au 1^{er} degré ;
- faible indice de masse corporelle ;
- tabagisme ;
- trouble de l'acuité visuelle ;
- troubles musculaires ou orthopédiques.

La décision thérapeutique est prise en fonction de l'ensemble de ces facteurs, selon des modalités codifiées, notamment, par les recommandations de l'Afssaps actualisées en 2006. Le traitement diffère selon l'âge du patient, son sexe et une éventuelle prédominance de l'ostéoporose au rachis ou au fémur.

Chez la femme, plusieurs médicaments (alendronate 10 mg et 70 mg, risédronate 5 mg et 35 mg, raloxifène, ranélate de strontium) possèdent l'indication « Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique » (pour réduire le risque de fracture vertébrale et/ou de hanche...). Néanmoins, leur remboursement par l'Assurance maladie est, à la date d'écriture de cette note, assorti d'une restriction : « avec au moins une fracture ostéoporotique ».

La CT (avis du 5 juillet 2006) propose le remboursement de ces médicaments dans les indications suivantes :

- pour l'alendronate 10 mg et 70 mg, le risédronate 5 g et 35 mg et le ranélate de strontium : traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche, chez les patientes ayant une fracture par fragilité, ou un T score ≤ -3 , ou un T score $\leq -2,5$ avec facteurs de risque de fracture associés ;
- pour le raloxifène : traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales, chez les patientes ayant une fracture par fragilité, ou un T score ≤ -3 , ou un T score $\leq -2,5$ avec facteurs de risque de fracture associés.

Chez l'homme, seul l'alendronate 10 mg a l'AMM dans l'ostéoporose masculine. Il est déjà remboursé dans le cadre de son indication.

► **Durée du traitement**

D'après les données disponibles sur les effets osseux et la tolérance de ces médicaments, **la durée du traitement** par un bisphosphonate, par le raloxifène ou par le ranélate de strontium doit être d'au moins quatre ans. La durée du traitement par le tériparatide doit être de 18 mois *au plus*. Le traitement ne devra être mis en route que si le patient, prévenu, estime pouvoir le suivre régulièrement durant ce laps de temps.

- Pendant cette période, la survenue d'une fracture après la première année doit conduire à se poser la question de l'observance. En cas d'observance correcte, le traitement doit être interrompu et remplacé par un autre médicament pouvant appartenir à la même classe thérapeutique.
- Au delà de cette période, la décision de poursuivre le traitement (ou, pour le téraparatide, de prendre le relais par un autre médicament, notamment par un bisphosphonate) repose sur une réévaluation individuelle du risque de fracture.

► **Protecteurs de hanche**

Des protecteurs de hanche peuvent être utilisés en association avec les autres moyens de prise en charge de l'ostéoporose. La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations de la HAS a estimé le service rendu par certains de ces dispositifs suffisant pour qu'ils soient pris en charge dans **la prévention des fractures du col du fémur chez les personnes âgées séjournant en institution** (maisons de retraite et services de soins de longue durée). Dans cette indication, ils offrent une amélioration du service rendu mineure, sous condition d'une bonne observance.

5.2 L'ostéoporose cortisonique

Cette forme d'ostéoporose doit être prévenue.

Sa prévention doit être envisagée lors d'une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), administrée par voie générale, à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisonne.

- En cas d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement doit être systématiquement instauré.
- En l'absence d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement devra être envisagé si le T-score rachidien ou fémoral est $< -1,5$.

L'effet néfaste des corticoïdes sur l'os étant maximal dès les premiers mois de traitement, le traitement devra être instauré dès le début de la corticothérapie afin de prévenir efficacement la perte de masse osseuse.

Chez la femme non ménopausée, le risque d'un traitement par bisphosphonate en cas de grossesse n'est pas connu.

L'étidronate (forme dosée à 400 mg), chez la femme ménopausée, et le risédronate (forme dosée à 5 mg), chez l'ensemble des patients, ont l'AMM et sont remboursés dans l'ostéoporose cortisonique. L'alendronate (forme dosée à 5 mg) a l'AMM chez l'ensemble des patients, mais n'est pas remboursé.

5.3 L'ostéoporose endocrinienne

Cette forme d'ostéoporose peut habituellement être prévenue.

Ses principales causes sont représentées par :

- les hypogonadismes prolongés, y compris la privation androgénique ou estrogénique, chirurgicale (orchidectomie, ovariectomie) ou médicamenteuse (traitement prolongé par un agoniste de la Gn-RH lors de certains cancers de la prostate, ou par un anti-aromatase lors de certains cancers du sein) ;
- l'hyperthyroïdie évolutive ;
- l'hyperparathyroïdie primitive ;
- l'hypercorticisme.

Le traitement de la cause permet normalement d'éviter l'apparition d'une ostéoporose, ou au moins d'éviter la survenue de fractures de fragilité osseuse. Lorsque cette cause est un traitement médical, une prévention sur le modèle de celle de l'ostéoporose cortisonique est envisageable.

Ces pathologies étant rares, elles ne feront pas l'objet d'indications spécifiques pour les médicaments de l'ostéoporose. La prescription de ceux-ci peut cependant s'avérer nécessaire, au cas par cas.

5.4 L'ostéoporose observée chez des patients séropositifs pour le VIH

L'infection par le VIH n'étant pas considérée comme une pathologie inductrice d'ostéoporose à elle seule, un traitement anti-ostéoporotique n'est pas à ce jour préconisé chez tous les patients séropositifs, mais réservés aux patients pour lesquels une ostéoporose a été diagnostiquée. Un tel traitement peut être alors envisagé, au cas par cas, en plus de la prise en charge de l'infection et, le cas échéant, de ses complications. Un essai clinique se déroule actuellement en France pour mesurer l'efficacité de l'alendronate chez les patients séropositifs.

6. Conclusion et perspectives

6.1 Une affection grave, une prise en charge médicale consensuelle

L'ostéoporose est une pathologie grave en raison des fractures dont elle est responsable et qui peuvent entraîner des douleurs, une impotence, une perte d'autonomie et une surmortalité (fractures du col fémoral). Par ailleurs, il s'agit d'une pathologie dont la fréquence est élevée et proportionnelle à l'âge. La population française vieillissant, sa fréquence est donc en augmentation. L'impact de l'ostéoporose sur le système de santé, déjà sensible, va par conséquent s'accroître.

Néanmoins, **plusieurs actions de prévention** peuvent être mises en place pour limiter l'impact de l'ostéoporose, dont les mesures hygiénodététiques, le traitement des pathologies inductrices ou

l'administration de traitements médicamenteux permettant de prévenir les fractures ostéoporotiques. Il serait souhaitable, pour renforcer les mesures préventives, que les médicaments qui ont eu l'AMM et un avis favorable de la CT dans la prévention – c'est à dire avant toute fracture – soient remboursés par l'Assurance maladie.

L'admission au remboursement de l'ostéodensitométrie est de nature à favoriser une meilleure prise en charge médicale de l'ostéoporose car :

- cet examen permet le diagnostic de l'ostéoporose en déterminant la valeur de la DMO ;
- l'association de la valeur de la DMO à d'autres facteurs de risque de fracture permet alors d'évaluer le risque de fracture individuel (la fracture ostéoporotique représente la gravité de cette pathologie) ;
- l'évaluation du risque de fracture permet enfin la mise en place d'une stratégie thérapeutique individuelle adaptée.

Les indications de l'ostéodensitométrie préconisées par la HAS sont consensuelles. Elles correspondent aux situations cliniques les plus courantes, reflètent l'opinion des professionnels français et sont fréquemment citées dans la littérature scientifique. Elles sont congruentes avec les Recommandations étrangères les plus récentes qui concernent la prise en charge médicale individuelle et servent de base aux conditions de remboursement de cet acte, par exemple en Allemagne.

Les stratégies thérapeutiques en fonction de la détermination du risque de fracture ont été établies pour les femmes ménopausées et les patients sous corticothérapie par les Recommandations de bonne pratique de l'Afssaps. Les indications remboursables des médicaments concernés pourront être élargies à la suite de leur réévaluation par la Commission de la Transparence.

6.2 Pour le proche avenir

- La question du **dépistage des femmes à haut risque de fracture** et de l'âge le plus opportun pour ce dépistage dans la population de femmes ménopausées est toujours controversée. Diverses combinaisons de facteurs de risque constituant **un score ou un index de risque** de fracture pour évaluer la probabilité de fracture à 5 ou 10 ans à l'échelon individuel sont en cours d'étude par différentes équipes. Ce score ou index doit indiquer l'importance du risque de fracture en fonction de l'âge de la patiente, du type et du nombre des facteurs de risque. Idéalement, il doit comprendre un nombre limité de facteurs de risque, les plus prédictifs de fracture et les plus simples à mesurer. Un tel score pourrait éclairer l'opportunité d'un dépistage ciblé. Les indications de l'ostéodensitométrie pourraient alors être revues à la lumière de ces données.

- **Chez l'homme**, les seuils densitométriques de risque de fracture ainsi que les catégories diagnostiques ne sont pas encore connus avec précision. Leur définition, comme pour la femme

ménopausée, permettra une prise en charge médicale optimale et adaptée de l'ostéoporose masculine, dont la fréquence est appelée à s'accroître avec le vieillissement de la population.

- Dans le contexte français, compte tenu de l'importance médicale et du coût potentiel de l'ostéodensitométrie, il serait utile de réaliser, **à la suite de son remboursement** par l'Assurance maladie, des études sur :

- les conditions effectives de sa réalisation (nombre, indications...) ;
- l'impact de cet examen sur la prise en charge thérapeutique des patients ostéoporotiques ;
- les coûts de l'ostéoporose traitée et non traitée, en tenant compte des effets des traitements sur la mortalité, la morbidité et la qualité de vie dans les différents groupes d'âge et de risque.

- Les recommandations concernant **les indications d'une répétition de l'ostéodensitométrie** reposant uniquement sur un accord professionnel et étant finalement assez peu précises au regard des nombreuses situations cliniques existantes, ce sujet pourrait faire l'objet d'une évaluation plus approfondie. Si des indications plus précises de répétition de l'ostéodensitométrie étaient définies, une estimation de la population cible à partir de la seconde année de remboursement pourrait alors être réalisée.

- Enfin, **la prescription des marqueurs biologiques** dans le suivi de l'ostéoporose est actuellement en augmentation. Cependant, leur utilité en clinique est incertaine. Une évaluation du service attendu de ces marqueurs pourrait également contribuer à une amélioration de la prise en charge médicale de cette pathologie.

7. ANNEXE : Travaux Afssaps, Anaes, Commission permanente de la NGAP, CT et HAS

Date	Travail	Demandeur	Conclusion
mars 2000	Evaluation technologique de l'Anaes : « Les indications des mesures quantitatives du tissu osseux »	Direction générale de la santé	ostéodensitométrie préconisée
avril 2001	Recommandations de bonne pratique de l'Anaes : « L'ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez les sujets traités par corticoïdes : méthodes diagnostiques et indications »	Direction générale de la santé et caisses d'Assurance maladie	ostéodensitométrie préconisée
décembre 2002	Avis de la Commission permanente de la NGAP		avis favorable quant à l'inscription à la NGAP
février 2003	Recommandations de bonne pratique de l'Afssaps : « Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique »		ostéodensitométrie préconisée
juin 2003	Avis de l'Anaes sur l'acte « Ostéodensitométrie [absorptiométrie osseuse] sur 2 sites, par méthode biphotonique »	caisses d'Assurance maladie	avis favorable quant à l'inscription à la CCAM*
mai 2004	Audition publique Afssaps - Anaes : « Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause »	Direction générale de la santé	ostéodensitométrie préconisée
décembre 2004	Avis de l'Anaes sur l'acte « Ostéodensitométrie [absorptiométrie osseuse] sur 2 sites, par méthode biphotonique »	Direction de la sécurité sociale	avis favorable quant à l'inscription à la CCAM
janvier 2006	Recommandations de bonne pratique de l'Afssaps : « Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique »		ostéodensitométrie préconisée
juin 2006	Avis de la HAS sur l'acte « Ostéodensitométrie [absorptiométrie osseuse] sur 2 sites, par méthode biphotonique »	Ministre de la santé et des solidarités et Directeur général de l'Uncam	avis favorable quant à l'inscription à la CCAM
juillet 2006	Avis de la CT sur les médicaments indiqués dans l'ostéoporose	Ministre de la santé et des solidarités et Directeur général de l'Uncam	Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités ; périmètre des indications remboursables (cf. avis)

* : CCAM = Classification commune des actes médicaux

L'équipe

Direction évaluation des actes et produits de santé - François MEYER, directeur

Service évaluation des actes professionnels - Sun Hae LEE-ROBIN, chef de service

Synthèse sur la prise en charge diagnostique et perspectives, harmonisation des différentes parties et coordination globale

Denis Jean DAVID, adjoint au chef de service, Sun Hae LEE-ROBIN, chef de service

Soutien logistique : Mireille EKLO, assistante

Service appui scientifique et rédaction médicale

Synthèse sur la prise en charge préventive de l'ostéoporose, coordination globale de la rédaction

Franck STORA, rédacteur médical

Service évaluation des médicaments - Bertrand XERRI, chef de service

Synthèse sur la prise en charge thérapeutique médicamenteuse

Cécile DELVAL, adjointe au chef de service, Sarah KONE, chef de projet

Service évaluation des dispositifs - Catherine DENIS, chef de service

Participation à la synthèse sur la prise en charge thérapeutique (protecteur de hanche)

Catherine DENIS, chef de service

Direction évaluation des stratégies de santé – Philippe MICHEL, directeur

Service des recommandations professionnelles – Patrice DOSQUET, chef de service

Synthèse sur le suivi de l'ostéoporose

Michel LAURENCE, chef de projet, Najoua MLIKA-CABANNE, adjointe au chef de service,

Patrice DOSQUET, chef de service