

Quelle approche devant une fracture survenue sous antiostéoporotiques ?

What approach should be followed in case of fractures in patients receiving treatment for osteoporosis

Service de rhumatologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Soukaina Najim, Kawtar Nassar, Wafae Rachidi, Saadia Janani, Ouafa Mkinsi

Correspondance à :

Dr. Soukaina NAJIM
najimsoukaina@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJMSra.2014.1204>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

L'ostéoporose est une affection généralisée du squelette caractérisée par une baisse de la densité minérale osseuse et par des modifications de la microarchitecture de l'os augmentant ainsi le risque de fracture. Sa prise en charge est bien codifiée et doit obéir aux recommandations officielles. Cependant, un problème persiste lorsqu'il survient une fracture ostéoporotique chez un patient sous traitement à visée anti-ostéoporotique. Devant l'absence de consensus de prise en charge, la conduite varie selon l'expérience des différents centres. L'objectif de l'article est d'établir une conduite pratique devant la survenue d'une fracture sous antiostéoporotiques sur la base d'une revue de la littérature.

Mots clés : fracture ; bisphosphonates ; ostéoporose.

ABSTRACT

Osteoporosis is a systemic disease of the skeleton characterized by low bone mineral density and changes in bone microarchitecture increasing the risk of fracture. Its management is codified and must comply with official recommendations. However, it is problematic when an osteoporotic fracture happens in a patient under treatment with anti-osteoporotic drugs. In the absence of consensus for care, management of this situation varies according to experience of different centers. We tried to establish practice management guidelines in case of the occurrence of a fracture under anti-osteoporotic drugs, on the basis of a literature review.

Key words: fracture; bisphosphonates; osteoporosis.

المخلص

هشاشة العظام مرض يسبب اضطرابا عاما في الهيكل العظمي، عن طريق انخفاض في كثافة المعادن في العظام وتغييرات في العمارة الصغرى للعظام، مما يزيد من خطر الإصابة بالكسور. علاج هشاشة العظام مقنن حسب التوصيات الدولية الرسمية. ومع ذلك، المشكلة تكمن في حال حدوث كسر هشاشة عظام جديد عند مريض تحت العلاج. هنا، نظرا لعدم وجود إجماع، القرار يختلف تبعا لتجربة المراكز المختلفة. الهدف من هذه المقالة هو وضع توصيات لعلاج هشاشة العظام في حال حدوث كسر هشاشة عظام جديد، استنادا إلى استعراض المطبوعات العلمية المنشورة لحد الآن.

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une affection diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la masse osseuse et par des modifications architecturales de l'os entraînant un risque accru de fracture. Elle constitue un important enjeu de santé du fait des conséquences potentiellement graves des fractures, et de sa fréquence, liée au vieillissement de la population [1].

Les anti-ostéoporotiques les plus utilisés sont les bisphosphonates. Ce sont des analogues structuraux du pyrophosphate inorganique. Comme ce dernier, les bisphosphonates inhibent la formation, l'agrégation et la dissolution des cristaux de phosphate de calcium. Ils se fixent sur la matrice osseuse minéralisée avec une forte affinité et inhibent la résorption osseuse [2].

En raison de cet effet biologique, les bisphosphonates sont utilisés pour traiter l'ostéoporose et l'ensemble des pathologies caractérisées par une résorption osseuse accrue, comme la maladie de Paget, l'hypercalcémie maligne compliquant le myélome, les métastases ostéolytiques et la dysplasie fibreuse des os [2].

La prise en charge de l'ostéoporose est bien codifiée. Il existe actuellement, des recommandations officielles pour dépister et initier les traitements à visée anti-ostéoporotique chez les femmes ménopausées. En outre, malgré l'efficacité démontrée des différents traitements antiostéoporotiques actuellement disponibles sur le marché, le risque de survenue de fracture n'est pas nul [1].

Cependant, il n'y a pas de conférence de consensus pour la prise en charge de ces événements fracturaires au décours d'un

Pour citer l'article :

Najim S, Nassar K, Rachidi W et al. Quelle approche devant une fracture survenue sous antiostéoporotiques ?. *Batna J Med Sci* 2014;1(2):59-63. <https://doi.org/10.48087/BJMSra.2014.1204>

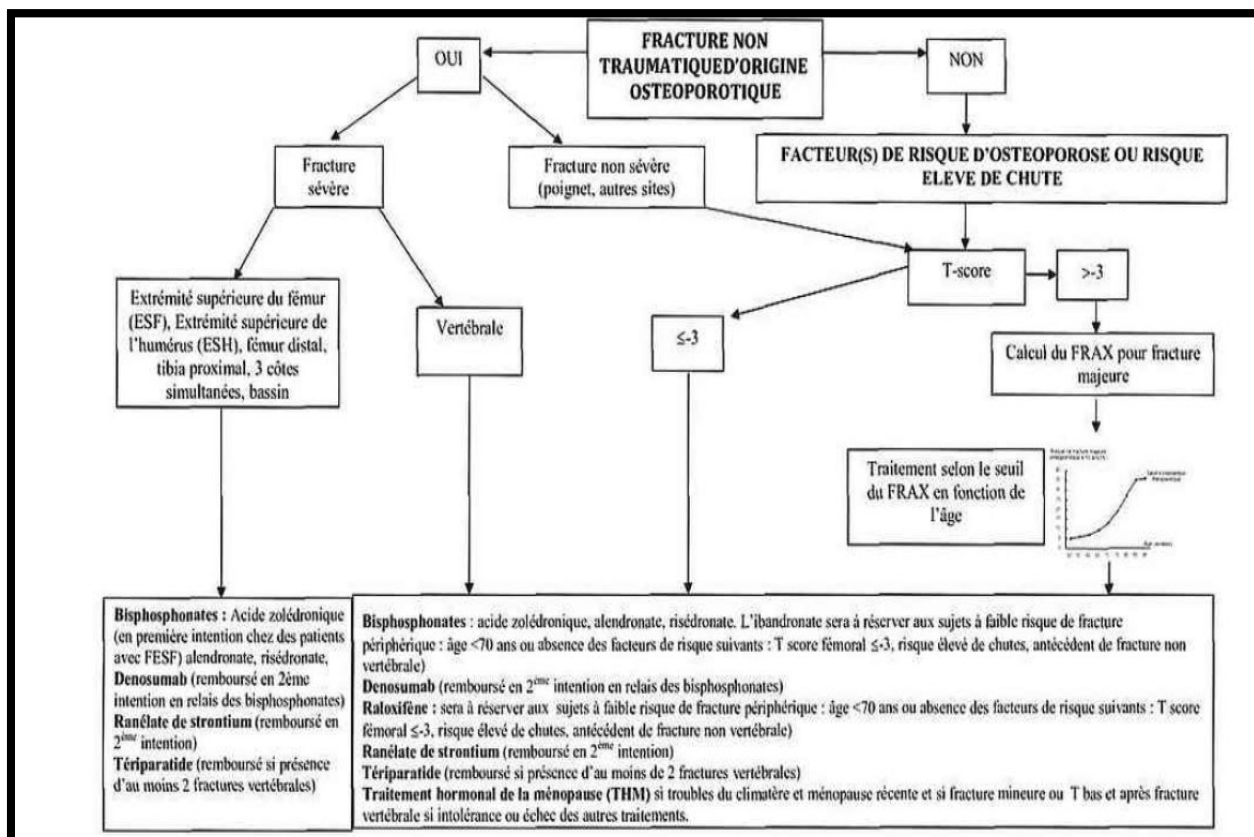


Figure 1 : stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique (1).

traitement à visée anti-ostéoporotique. Dans ce cas, il convient de suivre les étapes suivantes :

- S'agit-il d'une fracture ostéoporotique?
- Vérifier l'indication initiale du traitement
- Vérifier l'observance thérapeutique
- Vérifier la supplémentation vitamino-calcique
- S'agit-il d'un échec thérapeutique ?
- Eliminer une autre cause de fragilisation osseuse
- Traiter

Le but de notre article est de répondre à ces différentes questions, en élaborant une stratégie de conduite pratique face à la survenue d'une fracture sous traitement anti-ostéoporotique.

La définition d'un non-répondeur clinique n'est retenue qu'après vérification des éléments suivants :

S'assurer que la fracture récente est ostéoporotique :

Tous les os peuvent être le siège d'une fracture ostéoporotique, sauf le crâne, les os de la face, le rachis cervical, les trois premières vertèbres thoraciques, les mains et les orteils (où les fractures sont presque toujours traumatiques ou tumorales). Les fractures ostéoporotiques surviennent suite à un traumatisme de faible énergie (équivalente à l'énergie d'une chute de sa hauteur) [1].

Evaluer la pertinence du traitement initial :

Selon les recommandations en vigueur (fig.1), le raloxifène et l'ibandronate sont réservés aux fractures vertébrales et chez les sujets à faible risque de fractures périphériques, le ranélate de strontium ayant une faible action dans ce cas

précis (puisqu'il réduit le risque de fractures périphériques de seulement 16%). Il serait donc compréhensible qu'un malade traité par ces produits présente une fracture non vertébrale [1-3-4].

Evaluer l'observance thérapeutique :

Comme dans toute pathologie chronique, l'observance des traitements anti-ostéoporotiques n'est pas parfaite surtout les bisphosphonates dont les modalités de prise sont contraignantes (l'heure avant le petit déjeuner et la nécessité de garder une position verticale pendant ce temps). De nombreuses études ont démontré que seuls 50 à 70 % des malades prennent rigoureusement leur traitement et qu'une femme sur deux sous bisphosphonate l'abandonne au bout d'un an [5-6].

Assurer une supplémentation vitamino-calcique :

Plusieurs travaux ont conclu que seule la supplémentation comprenant du calcium et de la vitamine D permettait la diminution des fractures non vertébrales [7,8]. Dans une méta-analyse de Tang et coll. [9], on constate que la supplémentation par 800 UI par jour de vitamine D et 1 200 mg de calcium réduit le risque de fracture du col fémoral si l'observance au traitement est d'au moins 80 %. Ainsi, il est logique de constater que pour optimiser la minéralisation osseuse, il faut s'assurer que la supplémentation par vitamine D et calcium est correcte, notamment chez le patient carencé au départ.

En cas d'insuffisance ou de carence vitaminiq ue D, il faut prescrire un traitement « d'attaque » qui permettra d'obtenir le taux de 25-(OH)-vit D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/ml. Le schéma suivant est proposé par le groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose (GRIO):

- Si carence en 25-(OH) –vit D (< 10 ng/mL) : quatre prises de 100 000 UI de cholécalficérol espacées de 15 jours ;
- Si insuffisance en 25-(OH) –vit D entre 10 et 20 ng/ml: trois prises de 100 000 UI de cholécalficérol espacées de 15 jours ;
- Si insuffisance en 25-(OH)–vit D entre 20 et 30 ng/ml: deux prises de 100 000 UI de cholécalficérol espacées de 15 jours [1].

La posologie de traitement d'entretien et de 800 à 1200 UI/jour de cacifédiol (ou aux doses équivalentes de 100 000 UI de cholécalficérol tous les deux à trois mois). Les posologies fortes (500 000 ou 600 000 UI, une à deux fois par an), ne sont pas recommandées dans l'état actuel des connaissances [10-11].

Éliminer une affection intercurrente à l'origine de la nouvelle fracture

Il faut demander à nouveau un bilan minimal et éliminer les autres affections à l'origine de déminéralisation osseuse telles que l'ostéomalacie, l'hyperparathyroïdie, le myélome, voire une hyperthyroïdie, avant de conclure à un échec thérapeutique et envisager un switch thérapeutique. Il comprend :

- ✓ Vitesse de sédimentation, une électrophorèse des protéines plasmatiques ;
- ✓ Dosage des chaînes légères en cas d'hypo-gamma.
- ✓ calcémie, phosphorémie, créatininémie, calciurie, phosphaturie, créatininurie des 24 heures,
- ✓ TSH, PTH et 25OH vitamine D₂-D₃.
- ✓ Bilan radiologique selon l'orientation diagnostique [2].

Définir un échec thérapeutique

Chez une femme avec ostéoporose sévère ayant des apports vitaminocalciques correctes et une bonne adhésion au traitement, on parle d'échec thérapeutique s'il existe un des critères suivants [2] :

- ✓ Survenue d'une nouvelle fracture majeure ou de plusieurs nouvelles fractures mineures après plus d'un an de traitement
- ✓ Baisse de la DMO > 0,03g/cm² après contrôle densitométrique.

Traitement d'une fracture ostéoporotique survenue sous traitement anti-ostéoporotique

Une fois l'échec thérapeutique est établi, il faudra décider de l'alternative thérapeutique la plus à même de réduire le risque fracturaire. Plusieurs essais cliniques ont étudié l'efficacité des différentes molécules sur la minéralisation osseuse et les marqueurs de remodelage. Sans pouvoir démontrer le switch thérapeutique idéal pour prévenir les fractures ostéoporotiques. Les rotations thérapeutiques possibles sont :

Bisphosphonates après bisphosphonates

Une étude multicentrique, réalisée en double aveugle, randomisée, a été conduite chez 225 femmes ménopausées, traitées depuis au moins 1 an par alendronate (en moyenne depuis 4 ans). Le premier groupe a poursuivi l'alendronate en une prise par semaine, le deuxième a été traité par

zolédronate 5 mg en une perfusion par an [33]. Chacune des patientes a bénéficié d'une ostéodensitométrie de contrôle à 1 an. Le gain densitométrique au rachis lombaire était de +0,16 % avec le zolédronate et de +0,8 % avec l'alendronate. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 produits. Ainsi, le switch par zolédronate ou la poursuite de l'alendronate n'induit pas de gain densitométrique [12].

Ranélate de strontium après bisphosphonates

Middleton *et al.* ont randomisé 120 femmes ménopausées, parmi lesquelles 60 étaient naïves de traitement par bisphosphonates et 60 avaient déjà bénéficié d'un traitement par bisphosphonates. Elles ont suivi le traitement par ranélate de strontium, vitamine D et calcium pendant 1 an, puis elles ont bénéficié d'une ostéodensitométrie de contrôle au niveau du rachis et de la hanche. Dans le groupe des patientes naïves de bisphosphonates, le gain en densité osseuse était de + 5,6 % au niveau du rachis (p < 0,001) et de + 3,4 % au niveau de la hanche (p < 0,001). Dans le groupe déjà traité par bisphosphonate, le gain en densité osseuse était de + 2,1 % au niveau du rachis (p = 0,002) et absence de gain de minéralisation osseuse au niveau de la hanche. Ainsi, l'auteur a conclu que le traitement antérieur par bisphosphonate émoussait l'efficacité du traitement par ranélate de strontium [13].

Tériparatide après bisphosphonates

Les résultats des essais sont contradictoires. Ettinger *et al.* [14] ont évalué les effets du tériparatide à 6 mois et 18 mois chez 59 femmes ménopausées âgées de 60 à 87 ans. Elles avaient été préalablement traitées par un anti-résorbeur, le raloxifène ou l'alendronate, pendant 18 à 36 mois. L'auteur a conclu que le traitement antérieur par alendronate altère l'efficacité du tériparatide, contrairement au traitement antérieur par raloxifène. Aussi, l'augmentation de la minéralisation osseuse dans le groupe raloxifène est similaire à celle des patientes naïves de traitement avant de débiter le tériparatide. Par contre, Boonen *et al.* [15] avaient constaté dans une étude similaire une augmentation de la minéralisation osseuse quel que soit le traitement antérieur et quel que soit le délai entre l'arrêt de ce traitement et le début du traitement par tériparatide. Ainsi, Boonen conclut que le tériparatide avait un effet osseux bénéfique quel que soit le traitement anti-résorbeur antérieur.

Tériparatide avant bisphosphonates

Le tériparatide est un traitement efficace, qui diminue de 65% le risque de fracture vertébrale et de 53% les fractures non vertébrales chez les patientes qui avaient présenté une fracture vertébrale, mais il n'a pas d'effet rémanent. Il a été démontré que le relais par bisphosphonates permet de maintenir le gain de minéralisation osseuse après un an de tériparatide [16].

Denosumab

L'étude FREEDOM est une étude de phase III qui a démontré l'efficacité antifracturaire du denosumab (anticorps anti-RANKL) pour réduire le risque de fractures à trois ans. Les données à trois ans de l'extension en ouvert ont été publiées cette année. Cette étude montre qu'après 6 ans de traitement, il existe une poursuite de gain de densité osseuse avec une bonne tolérance [17].

Combinaison de traitements anti-ostéoporotiques

Des données ont été publiées récemment sur l'intérêt des combinaisons de traitement teriparatide et inhibiteurs de la résorption osseuse. La base théorique de ces combinaisons est d'utiliser un antirésorbeur pour freiner l'augmentation de la résorption osseuse liée à l'usage du teriparatide. La combinaison teriparatide et acide zolédronique n'est pas plus efficace que l'usage séparé des traitements sur la DMO [18]. Le raloxifène et l'alendronate ont été étudiés seuls et en combinaison. L'effet sur la densité minérale osseuse a été supérieur avec l'association des deux substances qu'avec chacune séparément. Un meilleur effet antifracturaire n'est pas établi [19].

Une étude randomisée contrôlée a comparé la combinaison denosumab et teriparatide, denosumab seul et teriparatide seul, chez 100 femmes ostéoporotiques. Il existe, à 12 mois, un gain significatif de DMO au rachis lombaire chez les femmes recevant la combinaison, comparativement aux groupes teriparatide et denosumab seuls. La DMO au col fémoral a également augmenté dans le groupe combinaison plus que dans les groupes teriparatide et denosumab. Le bénéfice antifracturaire de cette combinaison n'a pas été démontré [20].

Dans une étude randomisée et ouverte chez 125 femmes ménopausées avec ostéoporose sévère, traitées par teriparatide, réparties en 3 groupes, la combinaison d'un inhibiteur de la résorption osseuse et du teriparatide a un effet favorable sur la DMO volumique mesurée par scanner, et diminue les marqueurs de résorption osseuse qui restent élevés chez les patients recevant le teriparatide seul [21]. Il n'y a pas de données antifracturaires dans cette étude ouverte, conduite dans un faible effectif.

CONCLUSION

Les recommandations thérapeutiques sont consensuelles, officielles et basées sur des preuves lorsque nous souhaitons initier un traitement à visée anti-ostéoporotique. Malheureusement, ce n'est pas le cas lorsque nous nous posons la question d'une modification de la prise en charge thérapeutique après une fracture. Lorsque l'échec thérapeutique est retenu, un changement de la molécule est décidé. Le switch thérapeutique idéal pour prévenir les fractures ostéoporotiques n'a pas été démontré. Nous pouvons tout de même nous inspirer des essais cliniques rapportés, car ils ont démontré l'efficacité des switchs thérapeutiques par des critères intermédiaires : Amélioration de la densité osseuse (ostéodensitométrie) et marqueurs du remodelage osseux. La suite de la prise en charge dépend donc de l'expérience de chacun des professionnels à l'heure actuelle.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Karine Briot, Bernard Cortet, Thierry Thomas et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Revue du rhumatisme* 79 (2012) 264-274

2. Mehsen N, Paccou J, Confavreux CB, et al. Que faire lors de la survenue d'une fracture sous traitement anti-ostéoporotique ? *Revue du Rhumatisme* 77 (2010) S73-S78
3. Ettinger B, Black DM, Mitlakj BM, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3 years randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
4. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
5. Rabenda V, Hilgsmann M, Reginster JY. Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences: a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacotherapy* 2009;10:2303-15.
6. Cortet B, Benichou O. Adherence, persistence, concordance: do we provide optimal management to our patients with osteoporosis? *Joint Bone Spine* 2006;73:e1-7.
7. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1621-8.
8. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
9. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
10. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
11. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
12. McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone* 2007;41:122-8.
13. Middleton ET, Steel SA, Aye M, et al. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2007;25:455-62.
14. Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:745-51.
15. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:852-60.
16. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *New Engl J Med* 2005;353:555-65.
17. Bone H G, C hapurlat R , Brandi ML et al. The Effect of 3 or 6 Years of Denosumab Exposure in Women with Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013 Aug 26.
18. Cosman F, E riksen E F, R ecknor C et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1- 34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2011;26:503-511.
19. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 985-92.

20. Tsai JN, U ihlein A V, Lee H et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet*, 2013;382:50-56.
21. Muschitz C , K ocijan R , Fahrleitner- Pammer A et al. Resch H Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 2013;28:196-205.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com
ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com

