



Réalisé en
collaboration avec

GRIO

GRUPE DE RECHERCHE ET
D'INFORMATION SUR LES OSTÉOPOROSSES

Les anti- osteoporotiques

Par Pierre-Olivier Bétolaud, pharmacien, avec l'aimable collaboration du P^r Véronique Breuil, cheffe de service de rhumatologie au centre hospitalier universitaire de Nice (Alpes-Maritimes) et trésorière générale du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (Grio)

P. 2 OBSERVANCE ET BON USAGE | P. 4 INTERACTIONS ET CONTRE-INDICATIONS | P. 5 EFFETS
INDÉSIRABLES | P. 7 PHARMACOLOGIE | P. 14 PROFILS PARTICULIERS | P. 16 PRÉVENIR L'IATROGÉNIE

Retrouvez nos formations en ligne lemoniteurdespharmacies.fr



Pour quoi faire ?

Linda B., 58 ans, vient renouveler son ordonnance. Elle est traitée par acide alendronique (Fosamax) 70 mg par semaine, pour une ostéoporose postménopausique (T-score = - 2,8), sans antécédent de fracture. Après vérification, le pharmacien s'aperçoit que la dernière délivrance a été effectuée 4 mois auparavant. Etonné, il interroge la patiente qui explique avoir sauté 1 ou 2 prises. Elle avoue ne pas bien comprendre l'intérêt de son traitement : elle n'a jamais eu de fracture !

Analyse du cas

- L'acide alendronique est un bisphosphonate, classe thérapeutique fréquemment utilisée dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Il a prouvé son efficacité pour réduire le risque de fractures vertébrales et de la hanche.
- La décision d'instaurer un traitement antiostéoporotique est fonction de plusieurs facteurs : antécédent personnel de fracture, mais aussi résultat de la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) et prise en compte d'autres facteurs de risque de fracture (l'âge, un faible poids, une ménopause précoce, un antécédent familial de fracture ostéoporotique, une corticothérapie *per os* prolongée actuelle ou ancienne, etc.) ou de chute (par exemple, des troubles neuromusculaires et de l'acuité visuelle).
- L'ostéoporose est une pathologie chronique. En l'absence de fracture, c'est une maladie silencieuse qui n'est souvent pas perçue comme grave, ce qui peut expliquer les difficultés d'adhésion au traitement par les patients. Linda, qui reconnaît ne pas suivre correctement son traitement, sous-estime la sévérité de sa maladie, d'autant que l'effet du médicament n'est pas perçu. A noter que la non-observance est parfois

due à des effets indésirables ou aux contraintes de prise des bisphosphonates. Quelle qu'en soit la raison, des oublis récurrents compromettent l'efficacité.

Attitude à adopter

- Le pharmacien prend le temps de s'entretenir avec Linda et lui rappelle les conséquences possibles de l'ostéoporose : un risque de fractures à l'origine de douleurs et un retentissement important sur la qualité de vie avec, souvent, l'entrée en dépendance.
- Il insiste sur l'importance de prendre le traitement chaque semaine. En cas d'oubli, le comprimé peut être avalé le lendemain matin sans jamais doubler la dose. Le traitement est ensuite poursuivi en se fondant sur le jour initialement choisi.

À RETENIR

L'adhésion au traitement antiostéoporotique est essentielle. L'observance thérapeutique expose au risque de survenue d'une fracture et donc de douleurs, voire de handicaps.

DÉPISTAGE DE L'OSTÉOPOROSE

→ Interprétation de la DMO

Déterminant la densité minérale osseuse (DMO), l'ostéodensitométrie (ou absorptiométrie biphotonique à rayons X) est l'examen de référence pour diagnostiquer l'ostéoporose. Elle consiste à envoyer des rayons X à travers un os et à mesurer l'intensité des rayons qui en ressortent. La différence d'intensité consécutive à l'absorption du rayon par l'os permet d'établir la DMO. Celle-ci est comparée à celle d'une population jeune du même sexe, mesurée aux mêmes sites osseux : rachis lombaire et extrémité supérieure du fémur, parfois poignet. Le résultat est exprimé en T-score, nombre d'écart types (ou déviations standards) séparant la DMO du patient à celle de référence.

L'examen est remboursé :

- chez toute personne présentant une fracture survenue après un traumatisme minime ou en cas de pathologie ou de traitement inducteur d'ostéoporose (corticothérapie systémique d'au moins 3 mois consécutifs à 1 dose \geq 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone, traitement prolongé par analogue de la GnRH, etc.) ;
- chez la femme ménopausée en cas d'antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré, d'IMC < 19 kg/m², de ménopause avant 40 ans, d'antécédent de corticothérapie prolongée.

→ L'outil Frax

Le Frax est un questionnaire permettant d'évaluer le risque de

fractures ostéoporotiques majeures pour un individu pendant une période de 10 ans. Il est utilisé par les médecins pour aider à la décision de commencer un traitement.

→ Dépistage du risque

Un autoquestionnaire élaboré par la Fondation internationale de l'ostéoporose (IOF) peut aider les patients à évaluer leur risque d'ostéoporose (à télécharger sur le site cespharm.fr).

Définitions densitométrique de l'ostéoporose*

T-score (en déviation standard, DS)	Densité osseuse
T-score > - 1	Normale
- 2,5 < T-score ≤ - 1	Ostéopénie
T-score ≤ - 2,5	Ostéoporose
T-score ≤ - 2,5 + fractures	Ostéoporose sévère

* Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Avec mon café

Louise C., 79 ans, est traitée par risédronate (Actonel), 1 comprimé pelliculé de 35 mg par semaine. Après plusieurs oublis, sa petite-fille a programmé une alarme sur son téléphone portable qui lui rappelle le jour de prise du traitement. « Ça fonctionne bien, je ne l'oublie presque plus ! Et j'ai bien retenu ce que vous m'avez dit, je ne déjeune pas tout de suite et le prends à jeun avec mon café. »

Analyse du cas

- La biodisponibilité du risédronate, comme celle des autres bisphosphonates utilisés par voie orale, est très faible. Elle est en outre diminuée en cas de prise avec de la nourriture ou certaines boissons autres que l'eau plate. C'est notamment le cas du café ou du thé (riches en tanins) ou encore des jus de fruits, qui peuvent former des complexes insolubles avec les bisphosphonates. Le traitement risque d'être inefficace.
- Afin de favoriser son absorption, la prise du risédronate doit se faire le matin à jeun, au moins 30 minutes

avant le petit déjeuner et avec un verre d'eau du robinet ou faiblement minéralisée.

- Si ces modalités de prise sont trop contraignantes, le risédronate 35 mg peut être prescrit sous la forme de comprimés gastrorésistants. Il s'agit du seul bisphosphonate bénéficiant de cette galénique. Avec une biodisponibilité 2 à 4 fois supérieure à celle de la forme pelliculée, cette forme s'administre juste après le petit déjeuner, sans être sucée ou croquée.

Attitude à adopter

Le pharmacien explique à nouveau

à M^{me} C. l'importance de prendre le traitement à jeun avec de l'eau du robinet pour qu'il puisse agir. Il l'informe qu'une autre forme galénique de son traitement existe, qui permet de s'affranchir de cette contrainte et l'invite à en discuter avec son médecin.

ATTENTION

Les bisphosphonates se prennent à jeun 30 minutes avant le petit déjeuner avec de l'eau du robinet exclusivement, sauf la forme gastrorésistante de risédronate 35 mg.

J'ai oublié mon stylo !

Chantal V., 68 ans, est traitée depuis 8 mois par téraparatide (Forsteo), 20 µg par voie sous-cutanée chaque jour. « Hier, juste avant l'injection, j'ai reçu un appel de ma fille. On a discuté et j'ai complètement oublié mon traitement. Je m'en suis rendu compte ce matin en retrouvant le stylo sur la table du salon ! Faut-il que je rattrape la dose oubliée ? »

Analyse du cas

- Le téraparatide se présente sous la forme d'un stylo prérempli pour injection sous-cutanée (Forsteo et Livogiva) ou, pour d'autres spécialités (Movymia, Terrosa), en cartouche à utiliser avec un stylo adapté. Le patient peut lui-même réaliser les injections après formation par un professionnel de santé. Chaque stylo contient 28 doses de 20 µg, à réaliser chaque jour à peu près au même moment de la journée.
- En cas d'omission, la dose oubliée peut être prise le jour même. Si cela n'est plus possible, elle doit être administrée de façon habituelle le lendemain et ne doit jamais être compensée par une double dose.
- Par ailleurs, le stylo est à conserver

au réfrigérateur pendant 28 jours au maximum une fois entamé. Il doit être sorti quelques instants avant l'administration puis remis au réfrigérateur. En cas de conservation à température ambiante, il est important de replacer au plus vite le produit au réfrigérateur et de contacter le laboratoire, en précisant la durée de conservation du produit hors réfrigérateur et la température d'exposition, afin d'envisager la conduite à tenir.

Attitude à adopter

- Le pharmacien explique que les propriétés du médicament ont pu être altérées par sa conservation tout une nuit à température ambiante. Il vérifie si la patiente a bien remis le stylo au

réfrigérateur, ce qui a été le cas, et appelle le laboratoire. Ce dernier indique que le stylo peut toujours être utilisé.

- Le pharmacien précise à Chantal qu'il faut poursuivre le traitement à l'heure habituelle sans rattraper la dose oubliée.

À RETENIR

Les stylos multidoses renfermant du téraparatide doivent être conservés au réfrigérateur au risque d'altérer le principe actif. Il ne faut jamais administrer une double dose pour rattraper un oubli.

La cure de magnésium

Margaux S., 68 ans, est traitée depuis 2 ans par de l'acide alendronique et du cholécalférol (Fosavance) 70 mg/2 800 UI, 1 comprimé par semaine, après une fracture ostéoporotique du poignet (T score = - 2,8). Fatiguée depuis son déménagement qui l'a beaucoup occupée et angoissée, elle souhaite démarrer une cure de magnésium. « Le médecin m'a dit que ça me ferait du bien mais que de toute façon ce n'était pas remboursé. Que me conseillez-vous ? »

Analyse du cas

- L'administration simultanée d'un bisphosphonate avec un cation polyvalent (calcium, magnésium, fer, aluminium, zinc, etc.) diminue l'absorption des bisphosphonates, dont l'acide alendronique, par chélation. Il en résulte un risque de diminution de leur efficacité.
- Ainsi, tout comme il est recommandé de prendre un bisphosphonate à jeun avec de l'eau peu minéralisée pour éviter tout risque d'interférence avec les aliments, la prise de médicaments – voire de compléments alimentaires – renfermant des cations polyvalents (dont les

antiacides) doit s'effectuer séparément de l'antiostéoporotique : un intervalle d'au moins 30 minutes doit être respecté après la prise du bisphosphonate. Cette interaction relève d'une précaution d'emploi, mais elle ne doit pas être négligée pour ne pas risquer de diminuer la biodisponibilité du bisphosphonate.

Attitude à adopter

Le pharmacien propose à M^{me} S. un médicament à base de magnésium, en lui recommandant de le prendre chaque jour en milieu de matinée ou à midi pour éviter tout risque d'interaction

le jour de la prise de son traitement antiostéoporotique. Il peut aussi être proposé à la patiente de ne pas prendre de magnésium le jour où elle prend le bisphosphonate, ce qui est d'ailleurs prévu pour les médicaments associant bisphosphonates et calcium (Actonel Combi, par exemple).

À RETENIR

La prise de bisphosphonates doit s'effectuer à au moins 2 heures d'intervalle de celle des cations polyvalents pour éviter de réduire leur biodisponibilité.

Pourquoi ne pas changer ?

Pauline, étudiante en 5^e année de pharmacie, interroge la pharmacienne adjointe : « Je ne comprends pas pourquoi le médecin laisse M^{me} P. sous denosumab alors qu'elle a eu plusieurs infections urinaires depuis qu'elle prend ce médicament. Avec ses antécédents de fractures vertébrales, un traitement par tériparatide est indiqué et éviterait peut-être ces infections à répétition ? » La pharmacienne hoche négativement la tête et l'informe que M^{me} P. a reçu une radiothérapie il y a quelques années.

Analyse du cas

- Le denosumab est un traitement de deuxième intention réduisant le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. Les infections urinaires sont un effet indésirable fréquent de ce traitement, atteignant jusqu'à 1 patient sur 10.
- Le tériparatide (Forsteo, biosimilaires et générique), proche de la parathormone endogène, est une option chez les femmes ménopausées (mais aussi en cas d'ostéoporose masculine ou cortisonique) pour réduire le risque de fracture vertébrale et périphérique (mais non de

la hanche) chez des patients présentant au moins 2 fractures vertébrales, ce qui est le cas de M^{me} P.

- En revanche, Pauline n'avait pas connaissance d'un antécédent de cancer du sein de M^{me} P. traité par radiothérapie. Or, le tériparatide est contre-indiqué en cas d'antécédent de radiothérapie, en raison d'un risque potentiel de survenue d'ostéosarcomes (cancers osseux), détectés chez les rats traités au cours des études précliniques.

Attitude à adopter

- La pharmacienne explique que

l'antécédent de radiothérapie de M^{me} P. contre-indique la prescription du tériparatide.

- Elle en profite pour rappeler à l'étudiante que, pour cette même raison, la durée maximale cumulée du traitement par tériparatide est de 24 mois. Le remboursement est limité à 18 mois.

À RETENIR

La prise de tériparatide est contre-indiquée en cas d'antécédent de radiothérapie en raison d'un risque de survenue d'ostéosarcomes.

Le nouveau fauteuil relaxant

Mathéo B., 73 ans, vient renouveler son ordonnance de risédronate 35 mg (Actonel), 1 comprimé par semaine, qu'il prend depuis 2 ans (T score = - 3,2). « C'est bizarre, en ce moment, j'ai mal à l'estomac et même des sensations de brûlures quand j'ai pris mon médicament et que je m'installe dans mon nouveau fauteuil pour lire les infos. » Au fil de la conversation, le pharmacien apprend qu'il s'agit d'un fauteuil de relaxation avec une position inclinable très confortable.

Analyse du cas

- Le risédronate est un bisphosphonate indiqué pour l'ostéoporose masculine, uniquement sous la forme de comprimé pelliculé dosé à 35 mg. Sous-estimée et faiblement prise en charge, l'ostéoporose masculine est pourtant responsable de 20 à 25 % des fractures ostéoporotiques. Elle est le plus souvent secondaire (voir encadré).
- Des troubles gastro-intestinaux peuvent survenir sous risédronate comme avec tous les bisphosphonates pris par voie orale. Ils se manifestent par des douleurs abdominales mais également des œsophagites, des gastrites voire des ulcères œsophagiens et gastroduodénaux et/ou des sténoses à une fréquence moindre. L'apparition de ces effets indésirables est due au contact direct de la molécule avec la muqueuse gastrique. Ainsi, la prescription des bisphosphonates doit se faire avec prudence chez les patients ayant des antécédents de troubles moteurs œsophagiens, d'atteintes gastro-intestinales ou de difficultés à rester en position verticale.
- M. B. n'est pas concerné par ces situations, mais, pour limiter les interactions lors de son parcours jusqu'à l'estomac, le comprimé doit être avalé intact avec un grand verre d'eau en position assise ou debout. Un délai de 30 minutes au minimum doit également être respecté avant de s'allonger. La position semi-assise, voire quasiment allongée, que propose le nouveau fauteuil de M. B. ne permet pas de respecter ces consignes et explique sans doute les effets indésirables ressentis. Il est également classiquement recommandé au patient de ne pas se pencher en avant.

Attitude à adopter

- Le pharmacien explique à M. B. que les douleurs ressenties proviennent certainement de sa position allongée sur son nouveau fauteuil après la prise du comprimé, puisque jusqu'à présent le patient supportait bien son traitement. Il lui rappelle les règles permettant de bien assimiler les bisphosphonates.
- La survenue d'une dysphagie, d'irritations œsophagiennes ou de douleurs épigastriques malgré le respect de ces consignes de prise impose un avis médical.

À RETENIR

Afin d'éviter toute toxicité œsophagienne, les patients doivent attendre 30 minutes après la prise d'un bisphosphonate avant de s'allonger.

L'OSTÉOPOROSE MASCULINE

L'ostéoporose masculine se définit par la présence d'une ou plusieurs fractures de fragilité osseuse et/ou la découverte d'une DMO basse (définie par un Tscore $\leq - 2,5$) dans un contexte clinique et/ou biologique associé à une fragilité osseuse : corticothérapie prolongée, maladie alcoolique, hypogonadisme, bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO).

→ **Quelques chiffres.** Après 50 ans, 1 homme sur 5 présente une fracture ostéoporotique. L'excès de mortalité, notamment à la suite d'une fracture de la hanche, est plus élevé chez l'homme que chez la femme : un tiers des hommes décède dans l'année qui suit une fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

→ **Origine multifactorielle.** Outre un âge supérieur à 70 ans, les causes les plus fréquentes d'ostéoporose chez l'homme sont une corticothérapie, une BPCO et la consommation d'alcool. Par ailleurs, outre des causes iatrogènes (voir encadré page 6), des facteurs de risque identiques aux femmes existent également : faible poids, tabagisme, endocrinopathies, immobilisation prolongée, etc.

→ **Prise en charge.** Les principes de prise en charge sont superposables à ceux de la femme ménopausée. Les traitements indiqués dans l'ostéoporose masculine sont le risédronate 5 mg et 35 mg, l'acide zolédronique et le tériparatide. Le denosumab a par ailleurs une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la perte osseuse associée à un traitement antiandrogénique chez les hommes atteints de cancer de la prostate et dans le traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. Ce médicament d'exception n'est cependant pas remboursé dans ces indications.

Douleur à la cuisse

Gabriel H., 75 ans, est traité depuis 4 ans pour un cancer localisé de la prostate à haut risque de progression avec de la triptoréline (Décapeptyl LP 11,25 mg, 1 injection tous les 3 mois) et depuis 1 an, avec de l'apalutamide (Erleada). Il y a 3 ans, un traitement antiostéoporotique par acide zolédronique (Aclasta) 5 mg, 1 injection par an, a été commencé en raison d'une densité minérale osseuse (DMO) basse (T-score $\leq -2,5$). Venant renouveler l'hormonothérapie pour son cancer, M. H. en profite pour demander à la pharmacienne un antalgique car il ressent, depuis quelque temps, une douleur à la cuisse.

Analyse du cas

- La triptoréline, un agoniste de la gonadolibérine (GnRH), est une hormonothérapie de première ligne recommandée dans le cancer de la prostate. En administration prolongée, elle sature les récepteurs de la GnRH induisant leur « désensibilisation » et entraînant une chute de la testostéronémie. Une résistance à cette castration médicale apparaît souvent après un délai de 18 à 24 mois, voire davantage, qui nécessite un renforcement du traitement en ajoutant par exemple une hormonothérapie de deuxième ligne comme l'apalutamide, qui bloque plusieurs voies de signalisation des récepteurs aux androgènes.

- La castration chimique induite par l'hormonothérapie du cancer de la prostate, en particulier par les agonistes de la GnRH, est responsable d'une perte osseuse importante et rapide liée à la diminution de la testostéronémie. Cette perte osseuse est prononcée dès la première année de traitement et le risque de fracture qui en découle est évalué systématiquement. Un T-score $\leq -2,5$ est considéré comme un haut risque de fracture et justifie la prescription d'un traitement antiostéoporotique. Selon les recommandations sur l'ostéoporose induite par la castration dans le cancer de la prostate du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (Grio), les bisphosphonates, dont l'acide zolédronique, sont recommandés en première intention.

- Identifiée dès 2008 pour l'alendronate, l'apparition de fractures atypiques du fémur a été confirmée en 2011 par l'Agence européenne des médicaments (EMA). Il s'agit d'un effet indésirable de classe des bisphosphonates (et également du denosumab) apparaissant particulièrement après 5 années ou plus de traitement. De fréquence rare, ces fractures, souvent bilatérales, peuvent apparaître spontanément ou à la suite d'un traumatisme minime. Elles se différencient des fractures du fémur « classiques » par leur localisation et leur aspect radiologique. Une douleur ou une faiblesse dans la cuisse, la hanche ou l'aîne sont des signes évocateurs.

Attitude à adopter

M. H. n'est sous antiostéoporotique que depuis 3 ans, toutefois le symptôme décrit justifie un avis médical. La pharmacienne l'informe que le traitement antiostéoporotique peut être à l'origine de sa douleur à la cuisse et qu'il peut s'agir d'une fracture atypique du fémur. Elle lui recommande de consulter sans attendre l'oncologue ou son médecin traitant afin d'en trouver la cause.

À RETENIR

Les fractures atypiques du fémur sont un effet indésirable de classe des bisphosphonates, rare, survenant particulièrement en cas de traitement prolongé (≥ 5 ans). Une douleur, une faiblesse ou une gêne au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne nécessite un avis médical rapide.

OSTÉOPATHIES MÉDICAMENTEUSES

Plusieurs médicaments peuvent être à l'origine d'ostéoporoses secondaires.

→ **Analogues de la GnRH.** La prévalence de l'ostéoporose chez les patients atteints d'un cancer de la prostate ayant un traitement par agonistes ou antagonistes de la GnRH est comprise entre 10 et 40 %. Elle augmente avec l'âge et la durée du traitement et peut concerner jusqu'à 80 % des sujets après 10 ans de traitement.

→ **Corticothérapie systémique.** Elle est la cause la plus fréquente d'ostéoporose secondaire. Le risque de fracture est estimé à 30 à 50 % des patients sous corticothérapie systémique prolongée (≥ 3 mois) à une posologie $\geq 7,5$ mg d'équivalent prednisone. L'effet sur la perte osseuse est dose-dépendant.

→ **Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).** La prise prolongée (≥ 5 ans) d'IPP est associée à une augmentation du risque de fracture, en particulier de la hanche. L'effet dépend de la dose et de la durée du traitement

→ **Autres.** Antiaromatases, antiépileptiques inducteurs enzymatiques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine en traitement prolongé sont également impliqués dans la survenue de fractures ostéoporotiques.

L'ostéoporose et sa prise en charge

- L'ostéoporose est une pathologie chronique multifactorielle, d'évolution silencieuse, qui entraîne une réduction du capital osseux et fragilise les os. Il en résulte une augmentation du risque de fractures. Les fractures ostéoporotiques, dites « de fragilité », apparaissent spontanément ou à la suite d'une chute de faible énergie (inférieure ou égale à sa propre hauteur en marchant). Les plus fréquentes concernent le col du fémur, les vertèbres et le poignet.
- La forme la plus courante d'ostéoporose dite primaire est liée au vieillissement. Les femmes sont 2 à 3 fois plus touchées que les hommes après la ménopause du fait de la diminution du taux d'œstrogènes. Les autres formes d'ostéoporose sont secondaires à la prise d'un traitement au long cours comme les corticoïdes ou après certaines

maladies comme l'hyperthyroïdie ou la polyarthrite rhumatoïde.

- En dehors d'une diminution de la densité osseuse liée à l'âge, d'autres facteurs augmentent le risque de fracture : les antécédents familiaux ou personnels de fracture de fragilité osseuse, une carence en vitamine D ou en calcium, l'alcoolisme, le tabagisme, un indice de masse corporel (IMC) inférieur à 19, le manque d'activité physique ou d'autres facteurs exposant à un risque de chute. Préalablement à l'instauration d'un traitement, ces facteurs de risques doivent être pris en charge : mesures hygiéno-diététiques, supplémentation vitaminocalcique, arrêt du tabac, reprise d'une activité physique adaptée, diminution de la consommation d'alcool entre autres.

Les antiostéoporotiques

- Ils ont pour objectif de prévenir le risque de fractures ostéoporotiques. Tous ont une efficacité prouvée après normalisation des apports vitaminocalciques.
- Le traitement est instauré au long cours sur plusieurs années (sauf pour le téraparatide, recommandé pour une durée de 18 mois) uniquement en cas de fracture ostéoporotique ou de facteurs de risques avérés en tenant compte de la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) et d'autres facteurs de risque fracturaire.

LES BISPHOSPHONATES

- Ce sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse caractérisés par un effet rémanent à l'arrêt du traitement.
- **Effets indésirables** : parmi les plus fréquemment observés figurent des troubles gastro-intestinaux, notamment avec les formes orales (nausées, dyspepsies, constipation, diarrhées, régurgitations acides, œsophagite), des douleurs ostéo-articulaires et des crampes musculaires, des céphalées. Des inflammations de l'œil sont possibles. De plus, l'acide zolédronique peut induire de la fièvre et un syndrome pseudo-grippal, surtout lors de la première injection. La fonction rénale doit être contrôlée avant la perfusion. Rares mais potentiellement graves, les bisphosphonates sont à l'origine d'ostéonécroses de la mâchoire et de fractures atypiques du

fémur. Des cas de fibrillation auriculaire sont rapportés avec l'acide zolédronique. Les formes orales peuvent être à l'origine de lésions œsophagiennes incluant des ulcérations ou des sténoses et justifiant des modalités de prise particulières.

- **Contre-indications** : hypocalcémie, grossesse et allaitement, insuffisance rénale sévère. Pour les formes orales : troubles de l'œsophage ralentissant le transit œsophagien ou incapacité à se tenir en position assise au moins 30 minutes après la prise.
- **Interactions médicamenteuses** : les sels de fer, de calcium, de magnésium, ainsi que les antiacides peuvent réduire l'absorption digestive des bisphosphonates.

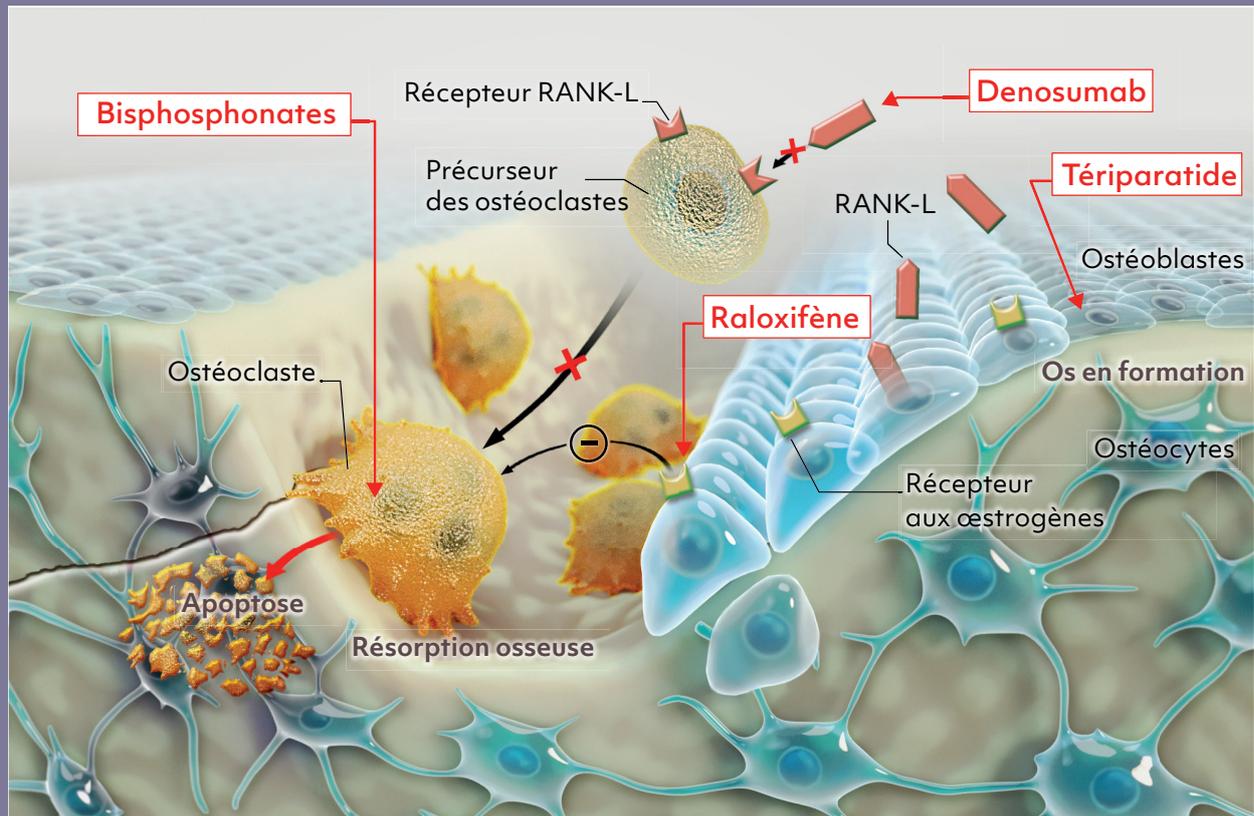
LE RALOXIFÈNE

- Le raloxifène est indiqué en prévention ou en traitement de l'ostéoporose postménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales chez les patientes de moins de 70 ans.
- **Effets indésirables** : les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales et dyspepsie), un syndrome grippal et les bouffées de chaleur sont des effets indésirables très fréquents. Œdème périphérique, céphalées, rash, crampes dans les jambes sont également rapportés. Le raloxifène, comme les œstrogènes, est associé à un risque accru d'accident thromboembolique veineux et augmente la

...

COMMENT AGISSENT LES ANTIOSTÉOPOROTIQUES ?

L'os est un tissu vivant dont le renouvellement est permanent, assuré par un cycle continu de destruction (ou résorption) sous l'action des ostéoclastes, et de reconstruction osseuse sous l'action des ostéoblastes.



Michel Saemann

Deux types de médicaments sont disponibles : ceux inhibant la résorption osseuse (bisphosphonates, raloxifène et denosumab) et ceux favorisant la reconstruction de l'os (tériparatide).

Bisphosphonates : ils inhibent l'activité des ostéoclastes par liaison sur les sites de résorption osseuse et sont sans effet direct sur la formation de l'os.

Raloxifène (et œstrogènes) : modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes (Serm), il possède une activité agoniste sur l'os à l'origine d'une inhibition de la résorption osseuse induite par les ostéoclastes et d'une stimulation du gène impliqué dans leur apoptose.

Denosumab : cet anticorps monoclonal se fixe à la protéine ligand RANK synthétisée par les ostéoblastes et empêche sa fixation sur le récepteur RANK des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Cela inhibe la formation, l'activation et la survie des ostéoclastes.

Tériparatide : analogue de la partie active de la parathormone humaine (PTH), il stimule la formation osseuse par action directe sur les ostéoblastes et augmente l'absorption intestinale du calcium et sa réabsorption tubulaire rénale.

••• mortalité par accident vasculaire cérébral. Le traitement doit être interrompu en cas de maladie ou situation nécessitant une immobilisation prolongée.

• **Contre-indications** : antécédents de troubles thromboemboliques veineux ou en cours, grossesse et allaitement, insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère, saignement génital inexpliqué, suspicion ou diagnostic de cancer de l'endomètre.

LE DENOSUMAB

• Le denosumab a, depuis janvier 2022, un statut de médicament d'exception. Son remboursement est subordonné à une prescription initiale par certains spécialistes (rhumatologue, gynécologue, gériatre). C'est un traitement de deuxième intention de l'ostéoporose postménopausique, à utiliser en relais des bisphosphonates. Par ailleurs, en raison d'un risque de rebond du remodelage osseux à l'arrêt du traitement pouvant conduire à des fractures vertébrales, un relais par bisphosphonates est nécessaire à son interruption.

• **Effets indésirables** : les plus fréquents sont des douleurs musculosquelettiques, notamment dans les membres. Des infections des voies respiratoires supérieures et urinaires, ainsi que des troubles gastro-intestinaux (constipation, gêne abdominale) sont fréquents. Des diverticulites et des infections cutanées sont possibles. Le denosumab peut entraîner des hypocalcémies sévères (parfois fatales) notamment les premières semaines de traitement, en particulier chez des patients dont la fonction rénale est altérée. Rares et potentiellement graves, des ostéonécroses de la mâchoire et des fractures atypiques du fémur ont été rapportées.

• **Contre-indications** : hypocalcémie, grossesse et allaitement.

LE TÉRIPARATIDE

• Le tériparatide est un médicament d'exception dont le remboursement est limité à 18 mois chez les patientes présentant au moins 2 fractures vertébrales dans l'ostéoporose post-ménopausique. La durée maximale cumulée du traitement est de 24 mois en raison du risque d'ostéosarcome.

• **Effets indésirables** : outre des réactions légères et transitoires au site d'injection (gonflement, érythème, etc.), il s'agit principalement de douleurs dans les membres, de troubles digestifs, de céphalées, de sensations vertigineuses et d'épisodes d'hypotension orthostatique transitoires, d'une hypercholestérolémie. Des cas d'hypercalcémie sont rapportés.

• **Principales contre-indications** : hypercalcémie, grossesse et allaitement, maladies métaboliques osseuses (par exemple, hyperparathyroïdie et maladie de Paget), antécédents de

radiothérapie par méthode conventionnelle ou par implant, tumeurs osseuses malignes ou métastases osseuses, insuffisance rénale sévère.

• **Interaction médicamenteuse** : prudence en cas de traitement avec les digitaliques en raison du risque possible d'augmentation de la calcémie.

LE CALCIUM ET LA VITAMINE D

• L'apport de calcium contribue à la reminéralisation osseuse. Celle de vitamine D assure une minéralisation optimale en favorisant l'absorption intestinale du calcium et du phosphate et en contribuant à stabiliser les taux sanguins de calcium. La vitamine D joue aussi un rôle sur le bon fonctionnement musculaire.

• **Effets indésirables** : pour le calcium, outre une hypercalcémie et une hypercalciurie, exceptionnelles, ce sont des troubles gastro-intestinaux (constipation, flatulences, nausées, douleurs abdominales et diarrhées), voire cutanés (par exemple, prurit, urticaire). Les effets indésirables pour la vitamine D ne surviennent qu'en cas de surdosage.

• **Interactions médicamenteuses** : les résines échangeuses d'ions (comme la colestyramine), l'orlistat ou les laxatifs lubrifiants diminuent l'absorption de la vitamine D. Les sels de calcium réduisent la biodisponibilité des bisphosphonates, des cyclines et fluoroquinolones. Il est recommandé de prendre les bisphosphonates au moins 30 minutes et idéalement 2 heures avant les prises de calcium et/ou de vitamine D.

LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (THM)

• Les œstrogènes, associés à un progestatif (sauf en cas d'hystérectomie) sont indiqués dans le traitement de l'ostéoporose chez les patientes qui répondent mal ou ne tolèrent pas les traitements antiostéoporotiques ou, par ailleurs, en cas de troubles climatériques sévères.

• Ils nécessitent d'évaluer les risques thromboemboliques veineux, d'accident vasculaire cérébral, et de cancer hormono-dépendant avant instauration.

• Il est à noter que le Groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal (Gemvi) positionne, dans des recommandations publiées en 2021, le THM en première intention en prévention de l'ostéoporose chez les femmes en début de ménopause avec un T-score < -2 en prenant en compte les autres facteurs de risques et les effets indésirables du traitement.

Les principaux antiostéoporotiques

DCI	Spécialités/Présentations	Posologie	A retenir
Bisphosphonates*			
Acide alendronique	Alendronate Téva cp 10 mg Fosamax S cp 70 mg Steovess cp effervescent 70 mg	10 mg par jour ou 70 mg par semaine	Comprimés : à prendre à jeun au lever au moins 30 minutes avant la prise de boissons ou d'aliments.
Acide alendronique + vitamine D3	Fosavance S , Adavance S cp 70 mg/2 800 UI et 70 mg/5 600 UI	70 mg d'acide alendronique par semaine	Comprimé gastrorésistant : à prendre le matin, juste après le petit déjeuner sans le croquer ou le sucer. Quelle que soit la forme : avaler le comprimé en entier avec un grand verre d'eau plate (robinet ou peu minéralisée), sans s'allonger les 30 minutes suivant la prise.
Acide risédronique	Actonel S cp pelliculés 5 mg, 35 mg et 75 mg Actonel cp gastrorésistant 35 mg	5 mg par jour ou 35 mg par semaine ou 75 mg 2 jours consécutifs par mois	En cas d'oubli : rattraper la prise au plus vite sans prendre 2 comprimés le même jour, puis reprendre le calendrier initial sauf s'il reste moins de 7 jours pour une prise mensuelle.
Acide risédronique + calcium et vitamine D3	Actonelcombi 35 mg + 1 000 mg/880 UI, cp pelliculés et granulés effervescents	35 mg par semaine + 1 sachet par jour les 6 jours suivants	
Acide zolédronique	Aclasta S sol. pour perfusion 5 mg	1 fois par an en perfusion intraveineuse d'au moins 15 minutes	Prise possible de paracétamol ou d'ibuprofène en prévention du syndrome pseudogrippal.

Anticorps monoclonal ciblant RANK-L

Denosumab	Prolia sol. injectable 60 mg en seringue préremplie	1 injection de 60 mg par voie sous-cutanée tous les 6 mois au niveau de la cuisse, du ventre ou du haut du bras	- Médicament d'exception. Prescription initiale par un rhumatologue, gynécologue, gériatre, interniste. - A conserver entre + 2 et + 8 °C ou durant 30 jours à température ambiante (≤ + 25 °C).
-----------	---	---	---

Modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes

Raloxifène	Evista S , Opruma S cp 60 mg	60 mg par jour	Prise indifférente par rapport aux repas
------------	--	----------------	--

Hormones parathyroïdiennes et analogues

Tériparatide	Forstéo S sol. inj. en stylo prérempli 20 µg/80 µl (substituable par un médicament générique obtenu par synthèse : Tériparatide Biogaran) Livogiva B sol. inj. en stylo prérempli 20 µg/80 µl Movymia B , Terrosa B sol. inj. 20 µg/80 µl en cartouche à utiliser avec les stylos multidoses réutilisables 2 ans, respectivement Movymia Pen et Terrosa Pen	1 injection sous-cutanée de 20 µg par jour dans la cuisse ou l'abdomen	- Médicaments d'exception dont la prescription peut être établie par tout médecin. Remboursement limité à 18 mois. Durée maximale de traitement : 24 mois. - Chaque stylo prérempli ou cartouche comporte 28 doses. Des aiguilles pour stylo injecteur d'insuline peuvent être utilisées. Elles ne sont pas fournies. - Conservation entre + 2 et + 8 °C durant 28 jours au maximum une fois le traitement débuté.
--------------	---	--	--

S : substituable. **B** : biosimilaire.

Source : base de données publique des médicaments - Liste non exhaustive.

* L'ibandronate (Bondronat, Bonviva et génériques) réduit le risque de fracture vertébrale mais est sans efficacité démontrée sur les fractures du col du fémur : il n'a pas de place dans la prise en charge de l'ostéoporose (Haute Autorité de santé, 2010).

Ça tangué !

Augustine M., 73 ans, vient faire mesurer sa pression artérielle à la pharmacie. Elle a ressenti des vertiges et a même failli tomber au cours de la matinée. « Vous croyez que ça peut être dû à mon nouveau traitement ? » La pharmacienne se souvient que la patiente est traitée avec du tériparatide depuis 1 semaine (Livogiva, stylo prérempli, 28 doses), 20 µg par jour en injection sous-cutanée, après le diagnostic de 2 fractures vertébrales.

Analyse du cas

- Le tériparatide est un analogue de la parathormone humaine endogène. C'est un médicament d'exception indiqué notamment dans l'ostéoporose post-ménopausique et remboursé en présence d'au moins 2 fractures vertébrales.
- Les symptômes rapportés par M^{me} M. sont évocateurs d'une hypotension orthostatique. Cet effet indésirable, transitoire, tout comme des sensations vertigineuses, est fréquent (entre 1 et 10 %) particulièrement après les premières injections de tériparatide. Typiquement, les cas d'hypotension orthostatique surviennent dans les 4 heures suivant l'administration du traitement et disparaissent

spontanément au bout de quelques minutes à quelques heures. Ils ne nécessitent pas l'arrêt du traitement et peuvent être corrigés en proposant au patient de s'allonger.

- Une hypotension orthostatique ou des vertiges peuvent également être le signe d'un surdosage en tériparatide : des cas d'erreurs d'administration en 1 seule fois de la totalité de la solution injectable prévue pour 28 jours ont été rapportés. En cas de suspicion de surdosage, le traitement par tériparatide doit être suspendu et la calcémie surveillée.

Attitude à adopter

La pharmacienne vérifie la tension

de M^{me} M. et la bonne compréhension des modalités d'injection du traitement qui ont été montrées par l'infirmière. Elle explique à la patiente que les symptômes ressentis sont certainement dus à son traitement mais qu'ils sont transitoires. Elle recommande à M^{me} M. de s'allonger si le malaise se répète et d'éviter de conduire pendant les heures suivant l'injection.

À RETENIR

Le tériparatide peut induire une hypotension orthostatique en début de traitement. Cet effet indésirable peut être prévenu ou corrigé en proposant au patient de s'allonger après l'administration.

Blessée au genou

Jade L., 64 ans, s'est écorchée le genou il y a quelques jours en jardinant. Elle a désinfecté la plaie, mais celle-ci cicatrise mal : une plaque rouge douloureuse s'étend autour de la blessure. De plus, la patiente se sent fiévreuse. Le pharmacien se fait confirmer, en consultant le dossier pharmaceutique, que M^{me} L. est sous traitement antiostéoprotique par denosumab (Prolia), avec 1 injection sous-cutanée tous les 6 mois.

Analyse du cas

- Le denosumab, un anticorps monoclonal, a un statut de médicament d'exception depuis janvier 2022. Il est remboursé dans l'ostéoporose post-ménopausique en deuxième intention, en relais d'un traitement par bisphosphonates chez des patientes à risque élevé de fractures.
- Le traitement doit être mis en œuvre par un médecin spécialiste (rhumatologue, gynécologue ou gériatre notamment). Le renouvellement n'est pas restreint.
- Des infections du tractus urinaire ou des voies respiratoires hautes ont été rapportées, mais aussi des infections

cutanées ayant parfois nécessité l'hospitalisation du patient. Ces infections cutanées, peu fréquentes (entre 1 % et 1 %), étaient principalement des cas de cellulites infectieuses ou d'érysipèle survenus à la suite d'une plaie ou d'une effraction cutanée. Les signes caractéristiques sont une lésion inflammatoire cutanée (rouge, chaude, gonflée) accompagnée de fièvre.

- Après confirmation du diagnostic, une antibiothérapie doit être instaurée.

Attitude à adopter

Le pharmacien informe la patiente que sa blessure nécessite une prise en charge médicale et lui recommande

de consulter sans tarder son médecin ou à défaut de se rendre directement aux urgences. Il précise à M^{me} L. qu'il est nécessaire de signaler au médecin consulté la prise du denosumab, qui peut être impliqué dans la survenue de ces symptômes, et qu'il est important d'informer aussi le rhumatologue du diagnostic qui sera établi.

À RETENIR

Les patients sous denosumab doivent être alertés du risque, peu fréquent, d'infections cutanées et en connaître les signes évocateurs afin de consulter rapidement un médecin.

Des gencives douloureuses

Céline G., 66 ans, est traitée depuis 18 mois par acide zolédronique (Aclasta), 5 mg en perfusion intraveineuse 1 fois par an, à la suite du diagnostic d'une ostéoporose postménopausique (T-score < - 3). Elle vient aujourd'hui à la pharmacie chercher un bain de bouche car, depuis quelques jours, ses gencives enflammées saignent lors du brossage. « Ça m'inquiète beaucoup ! J'ai lu dans un magazine que mon traitement pouvait provoquer des nécroses de la mâchoire. Qu'en pensez-vous ? »

Analyse du cas

- Les bisphosphonates (ainsi que le denosumab) sont impliqués dans l'apparition d'ostéonécroses de la mâchoire, un effet indésirable rare mais grave et difficile à traiter. L'ostéonécrose de la mâchoire se caractérise par la mise à nue de l'os (mandibulaire le plus souvent ou parfois maxillaire) avec un risque d'infection ou de surinfection. Cette toxicité serait liée à l'activité antiostéoclastique et antiangiogénique des bisphosphonates, qui entraînent une diminution du flux sanguin local. L'extraction dentaire est considérée comme l'intervention la plus souvent responsable de son apparition. Les pertes de substance sont parfois importantes et à l'origine de handicaps potentiellement sévères.
- Cet effet indésirable est surtout rapporté chez les patients prenant des bisphosphonates dans le cadre des complications osseuses des cancers (0,5 à 4,6 % des patients). Lorsqu'ils sont prescrits pour une ostéoporose, l'incidence des ostéonécroses de la mâchoire est très faible, de l'ordre de 0,001 à 0,01 %. Le risque de survenue dépend de la durée du traitement et de la dose utilisée. Il est plus important en cas d'administration intraveineuse du bisphosphonate par rapport à une administration orale. D'autres facteurs de risque sont également identifiés : une mauvaise hygiène buccodentaire, une corticothérapie, une radiothérapie de la tête, une pathologie parodontale, l'alcoolisme ou le tabagisme. La prévention implique un bilan buccodentaire avant la

mise en route du traitement, puis le maintien d'une bonne hygiène buccodentaire.

- Les principaux signes qui doivent alerter sont une inflammation de la gencive, un déchaussement des dents, des douleurs ou une mauvaise cicatrisation d'une plaie. Si les symptômes décrits par M^{me} G. doivent alerter, d'autant qu'elle est sous bisphosphonate injectable, le risque qu'il s'agisse d'une ostéonécrose de la mâchoire est très faible et bien inférieur aux bénéfices attendus du traitement.

Attitude à adopter

Le pharmacien rassure M^{me} G. et lui explique que le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est très rare et ne remet pas en cause l'intérêt de son traitement. Il vérifie qu'elle effectue des contrôles dentaires réguliers et qu'elle a bien précisé à son dentiste la prise d'un traitement par bisphosphonate. Il l'invite à consulter ce dernier afin de ne pas laisser s'aggraver l'inflammation gingivale.

À RETENIR

Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire sous bisphosphonate est rare mais doit être prévenu par un suivi dentaire régulier et des soins préventifs appropriés.

HYGIÈNE ET SOINS DENTAIRES EN PRÉVENTION DE L'OSTÉONÉCROSE DE LA MÂCHOIRE

→ Avant de démarrer

le traitement. Une visite de dépistage chez le chirurgien-dentiste est indispensable pour effectuer les soins appropriés à une bonne santé buccodentaire : détartrage, soins des caries, extractions dentaires, pose de prothèses. Cette visite permet d'informer le dentiste de la mise en route du traitement et de planifier un suivi régulier.

→ Pendant le traitement.

Une visite de contrôle 2 fois par an est recommandée et les mesures d'hygiène buccodentaire doivent être rappelées : *a minima*, brossage des dents 2 fois par jour à l'aide d'une brosse à dents souple à très souple et un dentifrice fluoré. L'arrêt du tabac et la limitation des apports alimentaires sucrés et alcoolisés sont conseillés.

→ **En cas d'acte chirurgical.** Les soins dentaires courants (soins de carie,

dévitisation, etc.) ne posent pas de problèmes. Si un geste chirurgical de type extraction dentaire doit être pratiqué, le recours à des protocoles spécifiques minimise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (selon le cas, antibiothérapie avant et après l'intervention, bains de bouche...). Sous acide zolédronique, il est préconisé de respecter un intervalle de temps entre les interventions dentaires invasives et l'injection.

Des crampes pour Agathe

Agathe B., 60 ans, est traitée depuis 3 mois par raloxifène (Optruma), 1 comprimé par jour, après le diagnostic d'une ostéoporose postménopausique (T-score = -3,1). Elle vient renouveler son ordonnance et en profite pour demander une crème de massage pour ses mollets car elle souffre régulièrement de crampes.

Analyse du cas

- Le raloxifène est un modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes indiqué pour diminuer le risque de fracture vertébrale chez la femme ménopausée.
- L'apparition de crampes dans les jambes est un effet indésirable fréquemment rapporté durant le traitement. Généralement passagères, ces crampes ne nécessitent habituellement pas l'arrêt du traitement.
- Par ailleurs, le raloxifène est également

responsable, peu fréquemment, de thrombophlébites veineuses superficielles voire de thromboses veineuses profondes, survenant le plus souvent au cours des premiers mois du traitement. Il est d'ailleurs contre-indiqué en cas d'antécédent d'accidents thromboemboliques veineux. Les crampes sont *a priori* un symptôme banal sous raloxifène, mais qui doivent faire néanmoins penser à la possibilité d'un événement thromboembolique veineux.

Attitude à adopter

La pharmacienne explique à M^{me} B. qu'il s'agit vraisemblablement de crampes passagères mais qu'une consultation médicale est préférable pour écarter une thrombose veineuse.

À RETENIR

Les crampes musculaires sont des effets indésirables fréquents lors d'un traitement par raloxifène.

Une fièvre pendant 3 jours !

« Courbatures, fièvre, c'est la totale ! Le médecin m'avait prévenue lors de l'injection, mais tout de même, c'est le troisième jour, est-ce normal ? » Sous chloroquine et prednisone (10 mg par jour) depuis plusieurs mois pour le traitement d'un lupus systémique, Danielle R., 62 ans, est venue chercher il y a quelques jours sa première injection d'acide zolédronique (Aclasta), perfusion intraveineuse de 5 mg 1 fois par an, en prévention du risque d'ostéoporose cortisonique (T score = -1,8).

Analyse du cas

- Le lupus est une maladie auto-immune rare présentant une expression clinique très variable qui alterne phases de poussées et de rémissions. Sa prise en charge repose sur un traitement de fond par chloroquine ou hydroxychloroquine parfois associé à une corticothérapie orale à faible dose.
- Sous corticothérapie prolongée ($\geq 7,5$ mg par jour d'équivalent prednisone pendant au moins 3 mois), un T-score $\leq -1,5$ justifie la mise en route d'un traitement antiostéoporotique selon la fiche de bon usage des médicaments de l'ostéoporose de la Haute Autorité de santé mise à jour en 2019 : les bisphosphonates

(risédronate ou acide zolédronique) ou le téraparatide (s'il existe au moins 2 fractures vertébrales) sont indiqués dans la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique.

- Chez plus de 30 % des patients, un syndrome pseudogrippal apparaît dans les 3 jours suivant la première perfusion. Il se caractérise par de la fièvre, des frissons, des douleurs dans les muscles ou les articulations ainsi que des maux de tête. Résolutif en quelques jours, il s'atténue ou disparaît lors des injections suivantes.

- Pour pallier cet effet, l'administration de paracétamol est recommandée en première intention associée à une bonne hydratation.

Attitude à adopter

Le pharmacien informe la patiente que les symptômes peuvent durer 72 heures et qu'ils s'atténuent, voire disparaissent, au fil des injections. Il lui conseille de prendre du paracétamol à raison de 1 g à répéter si besoin après 4 à 6 heures et sans dépasser 3 prises par jour.

À RETENIR

Un syndrome pseudogrippal est très fréquent après la première injection d'acide zolédronique. La prise de paracétamol et une bonne hydratation sont à recommander.

Ça picote !

Isabelle L., 71 ans (IMC = 17,5 kg/m²), est traitée pour une ostéoporose postménopausique après une fracture de la hanche. Elle est depuis 3 mois sous denosumab (Prolia), 1 injection sous-cutanée tous les 6 mois, et une association de calcium et vitamine D3 (Fixical Vitamine D3 1 000 mg/800 UI), 1 comprimé par jour. M^{me} L. est également suivie pour une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine = 45 ml/min). Sa fille, qui vient chercher le renouvellement de son traitement vitaminocalcique est inquiète : « *Ma mère oublie de plus en plus de prendre son traitement. Et en plus, elle se plaint constamment de ressentir des fourmillements au niveau des mains et des pieds !* »

Analyse du cas

- La normalisation des apports vitaminocalciques est indispensable avant l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique, en particulier sous denosumab. Rares mais potentiellement graves, des cas d'hypocalcémie ont en effet été rapportés chez les patients traités par denosumab. Une hypocalcémie doit être suspectée devant des paresthésies dans les mains, les pieds ou péribuccales, des raideurs, des contractions, des spasmes et/ou des crampes musculaires. Dans les cas plus sévères, un allongement de l'intervalle QT, une tétanie, des convulsions et un état mental altéré ont été constatés, les symptômes se manifestent lors des premières semaines suivant l'instauration du traitement.

- De fait, avant l'initiation d'un traitement par denosumab, ainsi qu'avant chaque administration du médicament, un dosage de la calcémie est recommandé. Il doit également être effectué chez les personnes prédisposées à une hypocalcémie dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement, ainsi que devant tout signe évocateur. En cas d'hypocalcémie, le traitement est contre-indiqué.

- M^{me} L. présente de plus une insuffisance rénale modérée pouvant potentiellement accentuer le risque d'hypocalcémie. Une supplémentation en calcium et vitamine D a été instaurée pour pallier un risque de déficit, mais les oublis de prise associés aux symptômes décrits inquiètent le pharmacien.

Attitude à adopter

Le pharmacien suspecte une hypocalcémie et explique à la fille de M^{me} L. que sa mère doit effectuer un dosage. Il propose d'appeler son médecin traitant afin qu'il reçoive la patiente au plus vite. Il rappelle qu'il est indispensable que M^{me} L. prenne régulièrement la supplémentation vitaminocalcique au risque d'effets indésirables potentiellement graves qui compromettent la poursuite du traitement par denosumab.

À RETENIR

Le denosumab peut être à l'origine d'une hypocalcémie symptomatique sévère. Une surveillance de la calcémie est nécessaire avant chaque administration. La supplémentation calcique, lorsqu'elle est prescrite, doit être rigoureusement suivie.

RECOMMANDATIONS SUR LES APPORTS VITAMINOCALCIQUES

Apports en vitamine D

→ Ils sont couverts par une exposition quotidienne au soleil, 15 à 20 minutes en fin de matinée ou l'après-midi permettant d'assurer une synthèse de vitamine D au niveau de la peau, et par la consommation de certains aliments riches en vitamine D : poissons gras, produits laitiers enrichis en vitamine D (yaourts, fromage blanc, lait, etc.), jaune d'œuf, beurre et margarine, foie... A titre indicatif, la consommation de 15 µg (soit 600 UI) par jour de vitamine D est recommandée pour couvrir les besoins d'un adulte en bonne santé en plus de l'exposition au soleil.

→ Le dosage de la 25-hydroxyvitamine D reflète l'état des réserves de l'organisme. On estime qu'il doit être d'au moins 20 ng/ml dans la population générale et d'au moins 30 ng/ml chez les patients sous traitement antiostéoporotique sans dépasser 60 ng/ml.

Apports calciques

→ Des apports quotidiens d'au moins 1 à 1,2 g par jour sont recommandés chez les femmes ménopausées. Les aliments les plus riches en calcium sont les produits laitiers. Les légumes à feuilles vertes, les fruits secs et oléagineux et certaines eaux minérales (Hépar, Courmayeur, Contrex, etc.) contribuent également à cet apport.

→ Un outil permettant d'estimer les apports calciques est mis en ligne sur le site du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (grio.org). Il permet d'estimer selon le sexe et l'âge (y compris adolescentes, femmes enceintes) si les apports alimentaires calciques sont suffisants pour couvrir les besoins recommandés.

Une intervention programmée

Lise G., 64 ans, est depuis 3 ans sous raloxifène (Evista) 60 mg, 1 comprimé par jour, en raison d'une ostéoporose postménopausique (T-score = - 2,5) sans antécédent de fracture. Elle souffre par ailleurs d'arthrose du genou devenue particulièrement invalidante et pour laquelle la pose d'une prothèse vient d'être programmée. La patiente vient justement chercher les bas de contention postopératoires prescrits. La pharmacienne s'interroge : quelles consignes a reçues la patiente quant à la poursuite de son traitement antiostéoporotique ?

Analyse du cas

- L'arthrose est une pathologie chronique qui se caractérise par une dégradation du cartilage articulaire associée à une inflammation du liquide synovial et des remaniements osseux. La pose d'une prothèse du genou est envisagée à un stade avancé, lorsque le traitement médicamenteux ne suffit plus à soulager le patient. La mise en place d'une prothèse ne pose techniquement pas de problème chez un patient ostéoporotique, mais le risque de fracture « autour » de la prothèse est possible.

- Le raloxifène, modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes, a montré son efficacité pour réduire le risque de fracture vertébrale (mais pas de la hanche) chez la femme ménopausée de moins de 70 ans. Par rapport aux bisphosphonates, il a pour atout un mode de prise simple (sans contrainte d'administration particulière par rapport aux repas). En revanche, comme les œstrogènes, il augmente le risque d'accidents thromboemboliques veineux. Ces derniers surviennent chez moins de 1 % des patientes traitées par raloxifène : ils englobent les thromboses veineuses profondes et rétinienues, des embolies pulmonaires et les thrombophlébites veineuses superficielles. Ces accidents thromboemboliques surviennent le plus souvent au cours des 4 premiers mois du traitement.

- Afin de prévenir tout risque, le traitement par raloxifène doit être suspendu en cas de situation ou d'intervention chirurgicale entraînant une immobilisation prolongée. L'arrêt du traitement doit se faire le plus tôt possible, et idéalement 72 heures avant une opération programmée. Il ne doit ensuite être repris qu'une fois la mobilité complète du patient retrouvée.

Attitude à adopter

- La pharmacienne vérifie que M^{me} G. a bien indiqué au chirurgien la prise du raloxifène et qu'elle a bien reçu la consigne d'arrêter son traitement les 3 jours précédant son opération.

À RETENIR

Le raloxifène est associé à un risque accru d'accident thromboembolique veineux. Il doit être interrompu en cas de maladie ou de situation entraînant une immobilisation prolongée.

- Elle recommande à la patiente d'être vigilante dans les suites opératoires en respectant les consignes de reprise d'activité et de séances de kinésithérapie prescrites par le chirurgien et en prévenant tout risque de chutes par l'aménagement de son domicile si besoin (par exemple, enlever les tapis).

MESURES ASSOCIÉES AU TRAITEMENT ANTIOSTÉOPOROTIQUE

En complément de la normalisation des apports vitaminocalciques, plusieurs recommandations sont données pour limiter le risque de fractures.

→ **Sevrage tabagique et maîtrise de la consommation d'alcool.** Le tabac a un effet nocif sur la densité minérale osseuse tout comme l'alcool qui par ailleurs peut augmenter le risque de chute.

→ **Maintien d'un poids normal.** Un indice de masse corporelle (IMC) faible (< 19) est corrélé à un risque accru d'ostéoporose. Un apport suffisant en protéines (1 à 1,2 g par kg par jour) est par ailleurs indispensable pour préserver la masse musculaire et renforcer la matrice osseuse.

→ **Exercice physique suffisant.** Bénéfique sur la densité minérale osseuse (notamment les sports d'impact au sol : marche, course, tennis, danse, etc.), il favorise également l'équilibre (par exemple, danse, yoga, tai-chi) et le maintien de la masse musculaire.

→ **Prévention des chutes.** Elle inclut le contrôle régulier de la vue, un chaussage confortable, la réduction des médicaments induisant des troubles de la vigilance ou responsables d'hypotension orthostatique, l'aménagement du domicile (éclairage suffisant, système antidérapant dans la salle de bains, pose de rampe, etc.).

→ **Surveillance de la taille.** Les fractures vertébrales n'entraînent pas toujours de douleurs mais, chez une femme ménopausée, toute perte de taille de plus de 3 cm par rapport à sa taille à l'âge de 50 ans peut faire suspecter une ou plusieurs fractures vertébrales.

Les antiostéoporotiques

QUESTIONS À SE POSER LORS DE LA DISPENSATION

LE PATIENT A-T-IL COMPRIS LE RÔLE DE SES MÉDICAMENTS ?

- En dehors de douleurs causées par une fracture ou d'une perte de taille en cas de fractures vertébrales, l'ostéoporose est asymptomatique. Instauré au long cours, le traitement a pour objectif de prévenir le risque fracturaire mais son efficacité n'est pas perceptible à court terme. En outre, il peut être prescrit en dehors de tout antécédent de fracture lorsqu'il existe plusieurs facteurs de risque tels qu'un faible poids, une densité minérale osseuse basse, du tabagisme, un risque iatrogène, etc. D'où une adhésion souvent médiocre qui limite l'efficacité du traitement prescrit.
- Un apport suffisant en calcium et vitamine D est indispensable à l'efficacité des médicaments antiostéoporotiques et repose si nécessaire sur une supplémentation médicamenteuse.

EN CONNAÎT-IL LES MODALITÉS DE PRISE ?

- Elles sont à rappeler pour les bisphosphonates par voie orale et le tériparatide notamment.
- **Bisphosphonates** : à jeun au lever, avec un verre d'eau plate peu minéralisée au moins 30 minutes avant la prise de boissons ou d'aliments, sauf pour la forme gastro-résistante du risédronate 35 mg, qui est à prendre juste après le petit déjeuner. Il ne faut pas s'allonger les 30 minutes suivant la prise. Ces précautions assurent l'efficacité des bisphosphonates dont la biodisponibilité est médiocre et préviennent des lésions œsophagiennes. Les cations polyvalents (comme le calcium, le magnésium, le zinc, etc.) doivent être pris à au moins 2 heures d'intervalle.
- **Tériparatide** : chaque stylo ou cartouche de médicament

pour injection sous-cutanée comporte 28 doses. Des cas d'administration en 1 seule fois de la solution injectable sont rapportés ! Le tériparatide doit être remis au réfrigérateur après chaque injection.

ET LES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES ?

- **Bisphosphonates et denosumab**. Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est rare et peut être prévenu par une bonne hygiène buccodentaire et des consultations régulières chez le dentiste. Il convient de réaliser les soins appropriés avant l'instauration du traitement. Des douleurs au niveau de la cuisse ou de l'aîne doivent faire suspecter une fracture atypique du fémur, rare, rapportée chez des patients traités au long cours. Sous denosumab, une surveillance de la calcémie est recommandée avant chaque injection (risque d'hypocalcémie).
- **Acide zolédronique**. Un syndrome pseudogrippal, fréquent les 3 jours suivant la première perfusion notamment, peut être limité par la prise de paracétamol, voire d'ibuprofène.
- **Denosumab**. Le traitement augmente le risque d'infections urinaires et cutanées, notamment d'érysipèle.
- **Raloxifène**. Outre des bouffées de chaleur, des crampes sont fréquentes en début de traitement. En raison du risque de survenue d'un accident thromboembolique veineux, le traitement doit être interrompu en cas d'immobilisation prolongée.
- **Tériparatide**. A l'instauration du traitement, une hypotension orthostatique transitoire survient fréquemment dans les 4 heures suivant l'injection : il convient de s'allonger.

LE MONITEUR des pharmacies

11-15, quai de Dion-Bouton
92 800 Puteaux
lemoniteurdespharmacies.fr

La charte éditoriale :

lemoniteurdespharmacies.fr/Charte
Les déclarations publiques d'intérêt (DPI) :
lemoniteurdespharmacies.fr/DPI
Les bibliographies complètes :
lemoniteurdespharmacies.fr/Bibliographies

Coordination : Nathalie Belin et Alexandra Blanc, pharmaciennes

Rédaction en chef : Laurent Lefort

Secrétariat de rédaction : Anthony Le Breton

Maquette : Laurence Krief

Photo couverture : eranicle - iStock

Chaque Cahier Formation est relu par un membre du comité scientifique avant parution.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Françoise Amouroux, pharmacienne d'officine et professeure associée (Bordeaux) ;
Grégory Arpino, pharmacien d'officine ;
Mireille Becchio, médecin généraliste ;
Noëlle Davoust, pharmacienne d'officine et professeure associée (Rennes) ;
Florence Deguine-Riaux, pharmacienne d'officine ;
Eric Douriez, pharmacien d'officine ;
Alessandra Dragoni, pharmacienne d'officine ;
Jeanne Elie, pharmacienne d'officine ;
Pierre Garcia-Santos, pharmacien d'officine ;
Arnaud Lecerf, pharmacien responsable BPDO et pharmacien d'officine ;
Caroline Wehrlé, pharmacienne d'officine et professeure associée (Strasbourg) ;
Patrick Wierre, docteur en pharmacie, expert à la Commission de la transparence ;
Tony Zhao, pharmacien d'officine.

Editeur : 1Healthmedia-Health Initiative, SAS au capital de 2 000 € - RCS Paris 838 045 987
• Président, directeur de la publication : Julien Kouchner
• Imprimeur : Senefelder Misset, Pays-Bas
• N° de la commission paritaire : 0126 T 81808
- ISSN : 0026-9689
• Dépôt légal : à parution
• Prix du numéro : 8 €
ABONNEMENT : 48 numéros incluant les cahiers spéciaux (formation et thématique) + l'accès à l'intégralité du site lemoniteurdespharmacies.fr. Numéros servis sur une durée de 47 à 52 semaines. Accès aux archives réservé pour les revues auxquelles vous êtes abonné.
Tarif : 329 € TTC TVA 2,1 %
- Drom-COM et autres pays : consulter le site internet lemoniteurdespharmacies.fr
Abonnement étudiants sur justificatif : 149 € TTC TVA 2,1 %



Papiers provenant de Belgique et d'Allemagne. 0 % de fibres recyclées.
Les papiers de ce magazine sont issus de forêts gérées durablement. Eutrophisation : Prot 0,021 kg/t