



HAL
open science

L'ostéoporose : état des lieux, perspectives et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge

Valentine Mirman

► **To cite this version:**

Valentine Mirman. L'ostéoporose : état des lieux, perspectives et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00690481

HAL Id: dumas-00690481

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00690481>

Submitted on 26 Apr 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURRIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2012

N° :

L'OSTEOPOROSE :
ETAT DES LIEUX, PERSPECTIVES ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS SA
PRISE EN CHARGE

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Valentine MIRMAN

Née le 13 mars 1987 à Paris XVI (75)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE*

Le Vendredi 23 Mars 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury :

Mme Marie JOYEUX-FAURE maître de conférences à l'UFR de pharmacie de Grenoble

Directeur de thèse :

Mr Patrice FAURE, professeur à l'UFR de Grenoble

Membres du jury :

Mme Marjorie PUTHOT, docteur en pharmacie, Paris

Mr Igor MUSARD , docteur en pharmacie, Pharmacie du Rond point, Vif

La faculté de pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : M. Christophe RIBUOT

Vice-doyen et Directeur des Études : Mme Delphine ALDEBERT

Année 2010-2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) - <i>À partir du 1^{er} mai</i>
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	René	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH) - <i>À partir du 1^{er} mai</i>
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

BUSSER	Benoît	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
MONNERET	Denis	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (n=3)

COLLE	Pierre Emmanuel	Maître de conférence
FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	professeur Certifié

Dernière mise à jour : 19/05/2011

Rédacteur : F. CICLIOTTI ; Bureau de la Scopellité Pharmacie

ATER (n= 5)

DEFENDI Frédérica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)

BOUCHET	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE	Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET :	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Oingénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Rogot
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Biophysique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAC : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition
UVHCI : Unité et Virus Host Cell Interactions

Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2010-2011

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HPz : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Rogée
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliqués
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Au Docteur Marie JOYEUX FAURE, merci d'avoir accepté si gentiment de présider mon jury. Je vous remercie aussi pour votre attention et votre écoute durant ces 6 années d'études.

Au Professeur Patrice FAURE, merci de m'avoir dirigé dans ce travail.

Au Docteur Igor MUSARD, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je vous remercie aussi pour la confiance que vous m'accordez à la pharmacie au quotidien.

Au Docteur Marjorie PUTHOT, merci d'avoir relu et corrigé ce travail. Et encore merci de faire partie de mon jury.

A toute l'équipe de la Pharmacie du Rond point, merci pour votre accueil et votre bonne humeur. C'est un réel plaisir de travailler avec vous.

A toute l'équipe de la Pharmacie Poillevey, merci pour leur patience, leur bonne humeur et merci de m'avoir donné les cordes pour démarrer dans la profession.

A mes parents, merci d'avoir toujours été là et de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici. Plus particulièrement merci à ma maman pour mon ordinateur sans qui tout cela n'aurait pas été possible et à mon papa pour l'appartement que j'occupe depuis 7 ans.

A mes frères, Thomas et Antoine, merci pour les fous rires, les engueulades, les retrouvailles enfin merci d'être là.

A mon grand-père pour m'avoir transmis son amour pour cette île merveilleuse. Merci pour les soirées turbo, les parties de ski nautique et le reste...

A ma tante, merci pour tout ce que l'on a partagé depuis 10 ans.

A Anne et Milou, merci pour ces 10 années passées avec vous. Merci pour les restos, les soirées, les vacances, les fous rires, les pleurs et tout le reste! Juste merci d'être là et j'espère que

notre amitié légendaire va continuer encore longtemps.

A Amel, Mathieu, Seb, Pauline, Ben, Cécilia, Greg, Amélie, Lulu et Romain pour toutes les soirées et les bons moments passés tous ensemble.

A Steeve, merci d'être le seul à comprendre mes blagues débiles et j'espère que le temps n'abimera pas notre âme d'enfant.

A mon chouchou, merci de partager ma vie et de me supporter depuis maintenant plus de 3 ans.

Et pour finir, merci aux poufs : Amel, Alicia P, Audelyn, Chacha, Roubaude, Marjo et Jéjé.. Merci pour les soirées mémorables, les phrases mythiques, les bouffes entre filles, les fous rires, les moments au jardin du thé ... Merci aussi d'avoir été là dans les moins bons moments et merci d'avoir été mes yeux quand j'en avais plus!!! Bref un énorme merci d'avoir toujours été présents depuis 7 ans et j'espère que la distance qui nous sépare ne changera rien à cette belle amitié.

Table des matières

Introduction	15
Partie 1 : L'os rappel anatomique et physiologique.....	16
1 Les différents types d'os (1,2).....	16
2 Le tissu osseux(1,3,4).....	16
2.1 Les cellules osseuses.....	18
2.1.1 Les ostéoblastes.....	18
2.1.2 Les ostéoclastes.....	18
2.1.3 Les ostéocytes	19
2.1.4 Les cellules bordantes.....	19
2.2 La matrice extra-cellulaire (MEC).....	19
3 Le remodelage osseux(3–8).....	20
3.1 Les différentes phases du remodelage osseux.....	20
3.1.1 Phase d'activation	20
3.1.2 Phase de résorption.....	20
3.1.3 Phase de réversion	21
3.1.4 Phase de formation	21
3.2 Les facteurs du remodelage osseux.....	22
4 Évolution de la masse osseuse.....	23
4.1 La croissance des os.....	23
4.2 Le pic de masse osseuse.....	23
5.1 Le vieillissement osseux.....	24
Partie 2 : L'ostéoporose, épidémiologie, physiopathologie et diagnostic.....	26
1 Définition de l'ostéoporose (9–12).....	26
2 Données épidémiologiques de l'ostéoporose.(9,10,12–17).....	27
2.1 Épidémiologie de l'ostéoporose.....	27
2.1.1 Incidence et prévalence de l'ostéoporose en France.....	27
3 Données socio-économiques de l'ostéoporose.(11,12,18–22).....	29
4 Formes cliniques et physiopathologie de l'ostéoporose.(99–12).....	30
4.1 L'ostéoporose primaire.....	30
4.1.1 L'ostéoporose post-ménopausique.....	30
4.1.2 L'ostéoporose sénile.....	31
4.2 L'ostéoporose secondaire.....	31
4.2.1 Ostéoporose iatrogène.....	31
4.2.1.1 Ostéoporose cortico-induite(9–11,23).....	31
4.2.1.2 Les anticonvulsivants.....	33
4.2.1.3 L'héparinothérapie prolongée(24).....	33
4.2.1.4 Les agonistes de la GnRH (gonadoréline)(10,15,25).....	34
4.2.1.5 Les inhibiteurs de l'aromatase(26).....	34
4.2.1.6 Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS).(27,28).....	35
4.2.1.7 Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).(29,30).....	35
4.3 L'ostéoporose toxique.....	36
4.3.1 L'alcoolisme.(31,32).....	36
5 Méthodes diagnostiques et suivi de l'ostéoporose.....	37
5.1 Les techniques d'imagerie.....	38
5.1.1 Méthodes de mesure de la densité osseuse.....	38
5.1.1.1 Les radiographies conventionnelles.....	38
5.1.1.2 L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA).(9–11).....	39
5.1.1.3 La tomographie quantitative par ordinateur (TQO).....	40

5.1.2 Méthodes appréciant l'architecture osseuse.....	40
5.1.3 Technique mixte; les ultrasons quantitatifs (QUS).....	41
5.2 Les marqueurs biologiques.(33–37).....	42
5.2.1 Les marqueurs biologiques de la formation osseuse.....	42
5.2.1.1 Les marqueurs non collagéniques.....	42
5.2.1.2 Les marqueurs collagéniques.....	43
5.2.2 Les marqueurs biologiques de la résorption osseuse.....	44
5.2.2.1 L'hydroxyproline	44
5.2.2.2 La pyridinoline (PD) et la deoxypyridinoline (DPD).(37).....	44
5.2.2.3 Les télopeptides du collagène.....	45
5.2.3 Les nouveaux marqueurs biologiques.....	46
5.2.3.1 Les enzymes reflétant le nombre et l'activité ostéoclastique.(34,37–40).....	46
5.2.3.2 Les fragments urinaires de l'ostéocalcine.(34,36,41–43).....	46
5.2.3.3 Les régulateurs de l'activité ostéoclastique (RANk-L et ostéoprotégérine) (34,44–46).....	47
5.2.3.4 Les régulateurs de l'activité ostéoblastique.(47).....	47
5.2.3.5 Les marqueurs de la modification post-traductionnelle du collagène de type 1. (10,33,36,37,41,42).....	48
5.2.4 Application clinique des marqueurs biologiques du remodelage osseux.....	49
5.2.4.1 Estimation du risque fracturaire.(34,48).....	49
5.2.4.2 Suivi thérapeutique.....	50
Partie 3 : La prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose et la place du pharmacien d'officine.....	52
1 Les traitements anti-résorptifs.....	52
1.1 La supplémentation en calcium et vitamine D.(49,13,50–54).....	52
1.1.1 Le calcium.....	52
1.1.2 La vitamine D(13,50,52,54).....	53
1.1.3 La cosupplémentation calcium et vitamine D.....	54
1.1.4 Les différentes spécialités disponibles en France.....	55
1.2 Les biphosphonates(10,55–57).....	56
1.2.1 Mécanisme d'action	57
1.2.2 Pharmacocinétique	58
1.2.3 Indications thérapeutiques(58).....	58
1.2.4 Effets indésirables (59–63).....	59
1.2.5 Contre indications.....	60
1.3 Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMS).(64).....	60
1.3.1 Mode d'action(64–67).....	61
1.3.2 Pharmacocinétique	61
1.3.3 Indications thérapeutiques.....	62
1.3.4 Effets indésirables(68).....	62
1.3.5 Contre indications(64,68).....	62
1.3.6 Spécialités disponibles en France dans le traitement de l'ostéoporose.....	63
2 Le traitement ostéoformateur : le téraparatide.....	63
2.1 Mode d'action du téraparatide(69–72).....	63
2.2 Pharmacocinétique.....	64
2.3 Indication thérapeutique(72–75).....	64
2.4 Effets indésirables du téraparatide(68,73).....	64
2.5 Contre indications(68,73).....	65
3 Le traitement agissant à la fois sur la formation et la résorption : le Protelos ®.....	65
3.1 Mécanisme action (76).....	65
3.2 Pharmacocinétique.....	66

3.3 Indication thérapeutique du ranélate de strontium(76–78).....	66
3.4 Effets indésirables(79–81).....	66
3.5 Contre-indications.....	67
4 Les recommandations Françaises dans la prise en charge de l'ostéoporose(82).....	68
5 Les nouvelles cibles thérapeutiques.....	71
5.1 Nouveaux inhibiteurs de la résorption.....	72
5.1.1 Inhibiteurs de RANKL(83–85).....	72
5.1.2 Les inhibiteurs de la cathepsine K(83,86).....	73
5.1.3 Les antagonistes de l'intégrine $\alpha\beta3$ (83,87–90).....	74
5.2 Nouveaux agents ostéoformateurs.....	74
5.2.1 Les calcilytiques(83,91,92).....	74
5.2.2 Blocage de la voie Wnt.....	74
5.2.2.1 Anticorps anti-sclérostine(83,93,94).....	75
5.2.2.2 Anticorps anti-Dkk1(83,95,96).....	75
6 Le rôle du pharmacien d'officine.....	76
6.1 Rôle de prévention et de dépistage de l'ostéoporose.....	76
6.2 Rôle de sensibilisation et d'information des patients.....	79
6.3 Nouvelle mission du pharmacien : l'éducation thérapeutique du patient(97–99).....	81
Conclusion.....	85
Bibliographie	86

Table des illustrations

Fig 1 Représentation du tissu osseux d'après Grabowski	17
Fig 2 Le cycle du remodelage osseux.....	22
Fig 3 Diamètre du périoste chez les filles et les garçons.....	24
Fig 4 DMO moyenne par classe d'âge pour 7598 femme de la cohorte EPIDOS.....	28
Fig 5 Taux d'incidence fracturaire ches les femmes pour 10 000 années personnes.....	28
Fig 6 Impact de la corticothérapie sur le métabolisme osseux.....	33
Fig 7 Cancer treatment-induced bone loss occurs at higher rates than age-related bone loss	35
Fig 8 Principe schématique de la transmission axiale des ultrasons.....	41
Fig 9 Représentation schématique d'une fibre de collagène (triple hélice).....	44
Fig 10 Voie de signalisation Wnt.....	48
Fig 11 Prédiction des changements à long terme de la densité minérale osseuse par les marqueurs biochimiques du remodelage osseux.....	51
Fig 12 Apports nutritionnels conseillés pour le calcium.....	52
Fig 13 Structure du pyrophosphate et des biphosphonates.....	56
Fig 14 Structure des différents biphosphonates utilisés en clinique.....	57
Fig 15 Principales indications des biphosphonates.....	58
Fig 16 Structure des 2 principaux SERMS utilisés en clinique.....	60
Fig 17 Prise en charge si fracture d'après les recommandations de l'Afssaps.....	69
Fig 18 Prise en charge sans fracture d'après les recommandations de l'Afssaps.....	69
Fig 19 Prise en charge sans fracture d'après les recommandations de l'Afssaps.....	70
Fig 20 Traitements cibles de l'ostéoporose(83).....	71
Fig 21 Augmentation de la DMO au niveau lombaire et de la hanche sous denosumab par rapport au placebo.....	72
Fig 22 Le calcium, apports nutritionnels conseillés et contribution de différents vecteurs alimentaires(54).....	78

Liste des tableaux

Tableau 1 Tableau représentant les valeurs seuils de DMO.....	26
Tableau 2 Résumé des origines toxiques et iatrogènes de l'ostéoporose.....	37
Tableau 3 Liste des spécialités à base de calcium et vitamine D disponibles en France.....	55
Tableau 4 Facteurs de risques d'ostéoporose.....	68

Liste des abréviations

AFSSAPS Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé
ATP Adénosine tri-phosphate
AVCI Années de vies corrigées du facteur d'invalidité
CML Carboxyméthyllysine
DKK1 Protéines Dickkopf
DMO Densité Minérale osseuse
DPD Déoxypyridinoline
DRESS Drug Rash Eosinophilia and Systemic Syndrom
DXA Absorptiométrie biphotonique à rayons X
FDA Food and Drug Administration
FRP Protéines transmembranaires frizzled
FSH Hormone Folliculo stimulante
GC Glucocorticoïdes
GH Growth Hormon
GnRH Gonadoréline
IGF Insulin Growth Factor
IL Interleukine
IPP Inhibiteur de la pompe à protons
LH Hormone Lutéinisante
MEC Matrice Extra-cellulaire
MMP Metalloprotéines matricielle
OMS Organisation Mondiale de la Santé
OPG Osteprotégérine
PAL Phosphatase Alcaline
PD Pyridinoline
PTH Parathormone
QUS Ultrasons quantitatifs
RCP Résumé caractéristique produit
SERMS Modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes
SMR Service Médical Rendu
TNF Tumor Necrosis Factor

TQO Tomographie quantitative par ordinateur

TRAP Phosphatase acide résistante à l'acide tartrique

UV Ultra-violet

WIFI Facteur inhibiteur de la voie Wnt

Introduction

L'ostéoporose est une maladie dont les conséquences sont mal connues du grand public. En France depuis plusieurs années, sa prise en charge fait partie des missions de santé publique prioritaires. En effet, cette maladie est responsable de nombreux accidents et décès. De plus, elle engendre des dépenses de santé importantes.

Les traitements anti-ostéoporotiques sont parmi les traitements les moins bien suivis en France, c'est pourquoi une meilleure information et compréhension des patients semblent indispensable.

Dans ce travail nous allons d'abord faire un rapide rappel sur la physiologie osseuse ce qui va nous permettre de mieux comprendre ce qui se passe lors de l'ostéoporose. Ensuite nous verrons l'épidémiologie et les différentes formes d'ostéoporose. Enfin nous finirons par énumérer les différents traitements disponibles ainsi que les perspectives thérapeutiques, et la valeur ajoutée du pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette maladie.

Partie 1 : L'os rappel anatomique et physiologique

1 Les différents types d'os (1,2)

Les os sont des structures rigides ayant différentes fonctions, dont les principales sont :

- le soutien : les os forment une structure rigide qui sert de support et point d'attache aux muscles squelettiques.
- la protection des organes internes et de la moelle osseuse hématopoïétique
- l'homéostasie des minéraux, ils représentent un réservoir de calcium et de phosphore rapidement mobilisable pour rétablir l'équilibre dynamique.

Sur le plan macroscopique on distingue quatre types d'os :

les os longs qui comprennent un corps appelé diaphyse et deux extrémités appelées épiphyses. Entre ces deux régions se trouvent la métaphyse ou cartilage de croissance siège de la croissance des os.

les os courts ceux du poignet et de la cheville

les os irréguliers ceux des vertèbres

les os plats ceux du crâne et du sternum

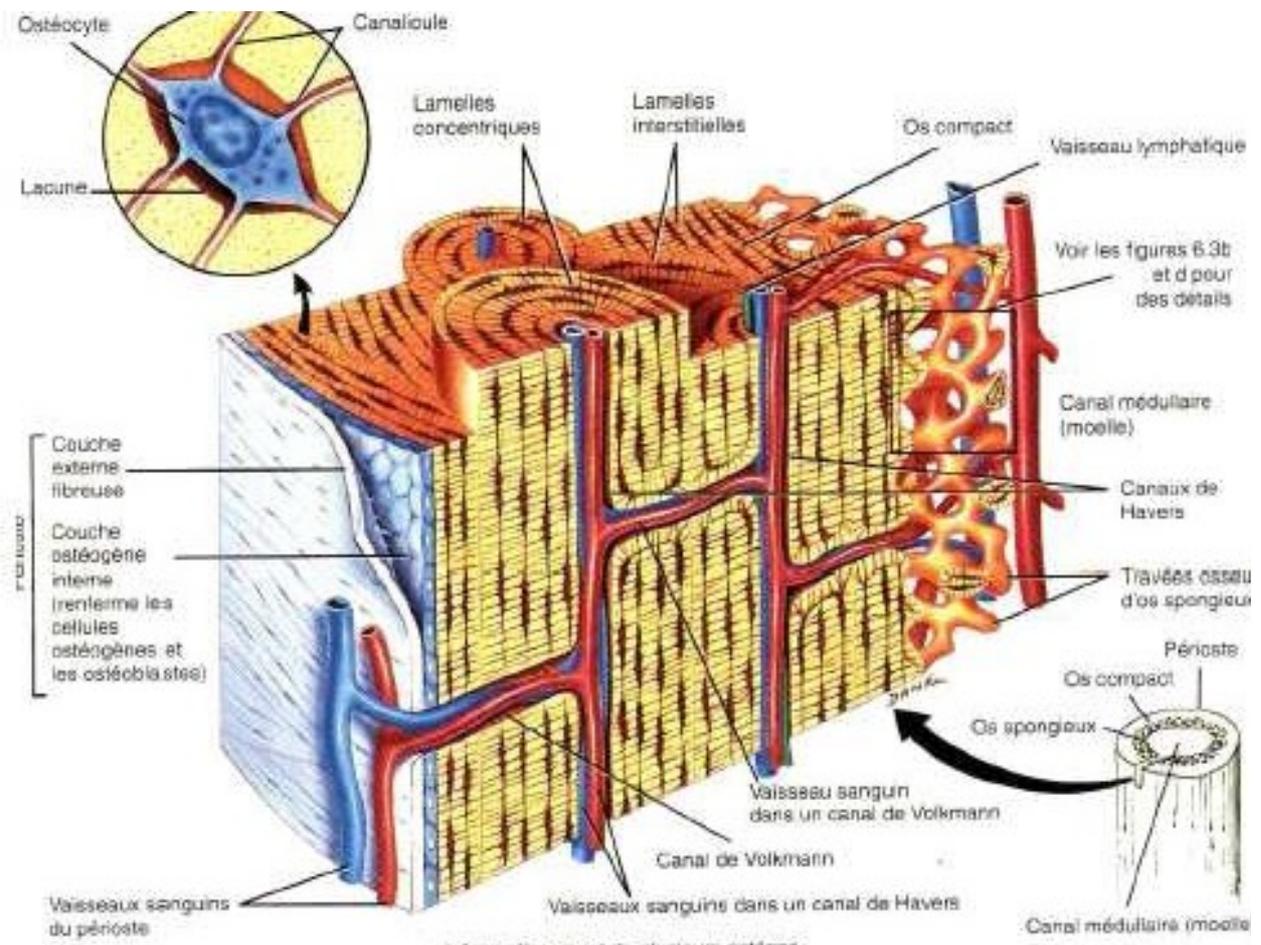
2 Le tissu osseux(1,3,4)

Au niveau microscopique, l'os est composé de deux parties distinctes :

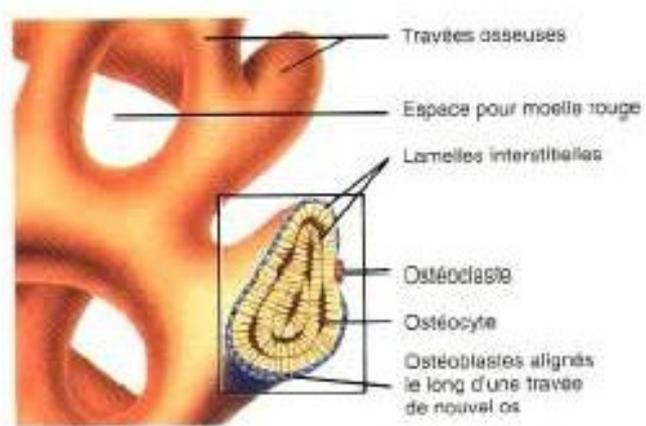
L'os compact ou cortical est un tissu osseux dense qui se trouve sous le périoste de tous les os et qui constitue la majeure partie de la diaphyse des os longs. Ce tissu osseux se divise en unités structurales appelées ostéons ou systèmes de Havers. Chaque unité est composée d'un canal central : le canal de Havers où circulent les vaisseaux sanguins. Ce canal est entouré de lamelles concentriques composées de matrice extra cellulaire (MEC) calcifiée. Entre les lamelles se trouvent des petits espaces appelés lacunes qui contiennent les cellules osseuses matures : les ostéocytes,

L'os trabéculaire ou os spongieux est constitué de lamelles formant une trame irrégulière de

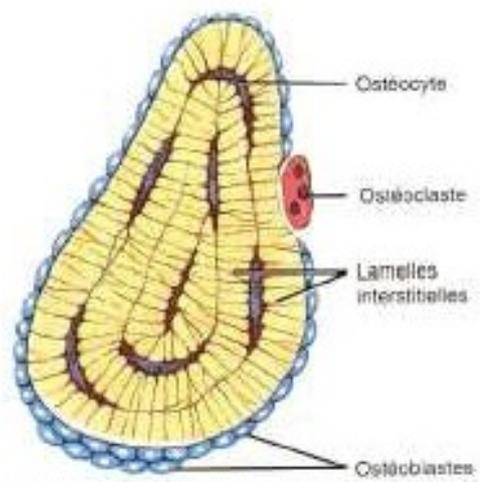
minces colonnes de tissu osseux appelées trabécules. Les espaces entre les trabécules sont remplis de moelle hématopoïétique ou grasseuse. L'os spongieux est moins abondant que l'os compact, mais il est présent en quantité importante dans les os courts, plats et irréguliers.



a) Agrandissement de plusieurs ostéons (systèmes de Havers) de l'os compact



b) Agrandissement de travées d'os spongieux



c) Détails d'une coupe de travée osseuse

Fig 1 Représentation du tissu osseux d'après Grabowski

2.1 Les cellules osseuses.

Les cellules osseuses se trouvent dans les ostéons ainsi que dans la moelle osseuse. Elles assurent les différentes phases du remodelage osseux. Il en existe quatre types : les ostéoblastes, les ostéoclastes, les ostéocytes et les cellules bordantes.

2.1.1 Les ostéoblastes

Les ostéoblastes ont une origine mésenchymateuse. Ils proviennent d'une cellule souche pluripotente commune aux chondrocytes, fibroblastes, myocytes et adipocytes.

Ces cellules synthétisent la matrice osseuse constituée de collagène de type 1 et de protéines non collagéniques dont l'ostéocalcine grâce à certaines enzymes dont la phosphatase alcaline osseuse (PAL). Elles sont également responsable de la minéralisation osseuse primaire et secondaire.

Un facteur de transcription : Cbfa1/Runx2 est responsable de la différenciation des ostéoblastes. D'autres facteurs sont responsables de la régularisation et de la différenciation des ostéoblastes. C'est le cas des facteurs tels que l'hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH), les œstrogènes, la progestérone, les androgènes, la 1,25-dihydro-cholécalciférol (métabolite actif de la vitamine D) et l'hormone de croissance (GH).

Les ostéoblastes peuvent synthétiser des facteurs locaux, parmi eux l'Insulin Growth Factor (IGF) stimulateur de la formation osseuse, présent en grande quantité dans la MEC du tissu osseux.

2.1.2 Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont des cellules d'origine hématopoïétique, appartenant à la famille des monocytes et macrophages. Ce sont des cellules multinuclées, volumineuses et riche en enzymes lysosomales. Elles sont responsables de la résorption de la matrice osseuse grâce à leurs enzymes notamment des métalloprotéases, et des cathepsines. Elles vont aussi assurer la libération dans le sang des fragments de collagène et des éléments du cristal osseux : le calcium.

La différenciation des ostéoclastes est modulée par des facteurs libérés par les cellules stromales de la lignée ostéoblastique.

2.1.3 .Les ostéocytes

Les ostéocytes proviennent de la transformation de certains ostéoblastes emmurés dans le tissu osseux, à l'intérieur d'une lacune périostéocytaire. Les ostéocytes possèdent de nombreux et fins prolongements cytoplasmiques qui leur permettent d'établir des contacts avec les autres ostéocytes et les cellules bordantes qui tapissent la surface osseuse.

Les ostéocytes interviennent essentiellement dans la transmission des signaux mécanosensoriels et dans les échanges entre les cellules et le microenvironnement.

2.1.4 Les cellules bordantes

Les cellules bordantes sont des cellules en phase de quiescence qui recouvrent la surface osseuse. Elles sont aplaties et ont un cytoplasme pauvre. Leur principale fonction est d'assurer la communication entre la surface osseuse, l'environnement cellulaire et les ostéocytes emmurés dans la matrice osseuse.

Elle jouent également un rôle dans la phase initiale du remodelage osseux , sous l'effet de certain stimuli, elles libèrent la surface osseuse permettant ainsi l'attraction des ostéoblastes.

2.2 La matrice extra-cellulaire (MEC).

La MEC est constitué d'une phase organique sur laquelle se fixe la phase minérale. La phase organique est constituée essentiellement de fibres de collagène de type 1, entourées d'une substance fondamentale interfibrillaire. Cette substance est composée de glycoprotéines (ostéonectine,ostéopontine, sialoprotéine osseuse), de protéines (ostéocalcine), de phospholipides, de protéoglycanes, de cytokines et de facteur de croissance (IGF, transforming growth factor (TGFβ), tumor necrosis factor (TNF)). L'ostéocalcine jouerait un rôle dans l'attraction des ostéoclastes dans les foyers de résorption et dans la minéralisation.

La phase minérale est composée essentiellement de phosphate de calcium cristallisé sous forme de cristaux d'hydroxyapatite. Ces cristaux sont composés de 99% du calcium, 85% du phosphore et entre 40 et 60% du sodium de l'organisme. Cette phase confère à l'os sa rigidité et sa résistance mécanique et représente une importante réserve minérale.

3 Le remodelage osseux(3–8)

Ce processus va permettre de préserver les propriétés biomécaniques du tissu osseux et d'assurer l'homéostasie minérale. Cette activité de remodelage va donner naissance aux unités de base du tissu osseux appelées ostéons dans l'os cortical et unités structurales élémentaires dans l'os spongieux.

Le remodelage va se dérouler selon un ordre chronologique. Il débute par une phase d'activation des ostéoclastes qui conduit à la résorption osseuse, suivie d'une phase de transition qui aboutit au recrutement des cellules ostéoprogénitrices puis à la formation et à la minéralisation d'une nouvelle matrice osseuse.

La durée moyenne d'une séquence de remodelage est de 4 à 6 mois.

3.1 Les différentes phases du remodelage osseux.

3.1.1 Phase d'activation

La phase d'activation commence en un point d'une surface osseuse quiescente recouverte par des cellules bordantes. Ces cellules vont percevoir un message d'initiation qui pourrait être de nature hormonale transmis par des cytokines produites localement ou relever d'un stimulus mécanique. La captation du message va permettre la dégradation de la fine couche de matrice non minéralisée située sous les cellules bordantes, exposant ainsi la matrice minéralisée à l'action des ostéoclastes

3.1.2 Phase de résorption

La phase de résorption débute par l'activation des précurseurs ostéoclastiques et conduit à leur différenciation en ostéoclastes matures. Cette différenciation est principalement régulée par le système RANK/RANK-L/OPG via les cellules ostéoblastiques. RANK-L est un ligand membranaire produit par les ostéoblastes qui se lie à son récepteur RANK présent sur la surface des précurseurs ostéoclastiques. L'ostéoprotégérine (OPG) agit à l'inverse comme un antagoniste de RANK-L. La production de RANK-L et de l'OPG par les cellules ostéoblastiques est sous la dépendance d'hormone tel que les oestrogènes et de cytokines telles que l'interleukine 6 (IL-6).

Une fois attaché à la matrice osseuse, l'ostéoclaste crée un environnement acide qui permet la dissolution de la phase minérale. La lacune de résorption ainsi créée est appelée lacune de Howship. Cette phase dure en moyenne 30 jours.

3.1.3 Phase de réversion

C'est au cours de cette phase qu'intervient le couplage entre résorption et formation osseuse. Les précurseurs de la lignée ostéoblastique sont attirés sur le site osseux grâce à de nombreux facteurs, parmi eux on peut citer la sphingosine 1-phosphate (S1P), le platelet derived growth factor beta (PDGF), le TGF β régulés par les ostéoclastes eux-mêmes. La différenciation et l'activation des ostéoblastes est également régulée par une voie de signalisation importante : la voie Wnt/ β -caténine. La liaison de Wnt avec son récepteur à la surface des ostéoblastes va permettre la translocation de la β -caténine et l'activation de la transcription des gènes responsables de l'activation des ostéoblastes.

3.1.4 Phase de formation

La phase de formation commence par la prolifération des cellules ostéoprogénitrices qui vont tapisser le fond de la lacune de Howship au niveau de la ligne cémentante. Les ostéoblastes vont alors synthétiser les constituants de la matrice protéique non encore minéralisée appelée ostéoïde. Après 10 à 15 jours, le tissu ostéoïde se minéralise par l'apposition de cristaux d'hydroxyapatite dans les espaces interfibrillaires. Cette étape de minéralisation se divise en une phase de minéralisation primaire et une phase de minéralisation secondaire plus lente. La durée de la minéralisation secondaire est liée à la fréquence du remodelage, ainsi en cas de niveau bas de remodelage cette phase est allongée d'où une augmentation de la minéralisation des unités élémentaires, à l'inverse une activation du remodelage conduit à une minéralisation moins importante.

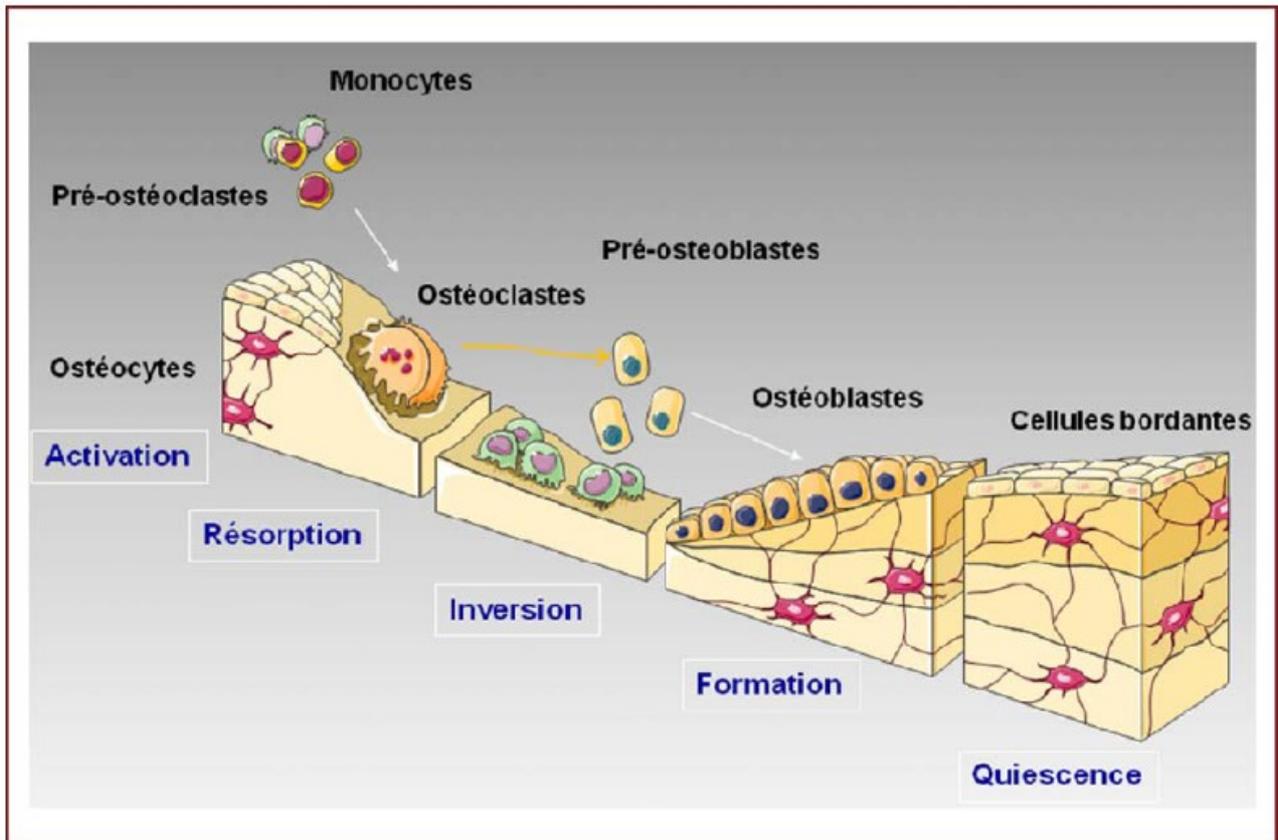


Fig 2 Le cycle du remodelage osseux

3.2 Les facteurs du remodelage osseux

Le remodelage osseux est sous l'influence de nombreux facteurs. On peut citer parmi eux les facteurs de l'accrétion osseuse et ceux de résorption.

Les facteurs de l'accrétion osseuse sont :

le calcium

la vitamine D

les stéroïdes sexuels, les androgènes et les oestrogènes.

le TGF- β , facteur de croissance ostéoblastique. Il diminue la prolifération des précurseurs ostéoclastiques et induit l'apoptose des ostéoclastes.

l'ostéoprotégérine (OPG), qui est un puissant inhibiteur ostéoclastique

l'IGF-1

Les facteurs de résorption osseuse sont :

la PTH

les cytokines telles le $TNF\alpha$, IL-6, IL-11, IL-1,IL-13,IL-17.

l'ODF : osteoclast differentiation factor qui se lie au récepteur RANK.

4 Évolution de la masse osseuse

4.1 La croissance des os

Au cours de la vie, la masse osseuse varie. La phase de croissance osseuse se fait jusqu'à l'âge de 18 à 25 ans selon les individus et le pic de masse osseuse est atteint vers l'âge de 30 ans. Pendant la phase de croissance, on observe une croissance en longueur qui se fait au niveau des lignes épiphysaires et une croissance en épaisseur qui se fait par apposition d'une matrice osseuse par les ostéoblastes. La multiplication cellulaire se fait sous la dépendance d'hormones : les androgènes, les oestrogènes et la GH. A la puberté, on observe une augmentation des hormones sexuelles qui vont stimuler la GH et ainsi être responsable de la poussée de croissance.

Le taux d'hormones sexuelles va s'accroître de manière progressive à la puberté. Les taux bas du début de la puberté vont permettre de stimuler la croissance sans avoir de maturation des cartilages de conjugaison alors que les taux élevés de la fin de la puberté vont stopper la croissance et permettre la maturation des cartilages.

4.2 Le pic de masse osseuse

Le pic de masse osseuse peut se définir comme la quantité de tissu osseux présente à la fin de la maturation du squelette.

A la naissance la consistance osseuse est là même chez les filles et les garçons. C'est à la puberté que la différence se fait. En effet les garçons sont soumis à une phase de croissance pré-pubertaire plus longue que les filles ce qui donne une croissance en longueur et en épaisseur plus importante.

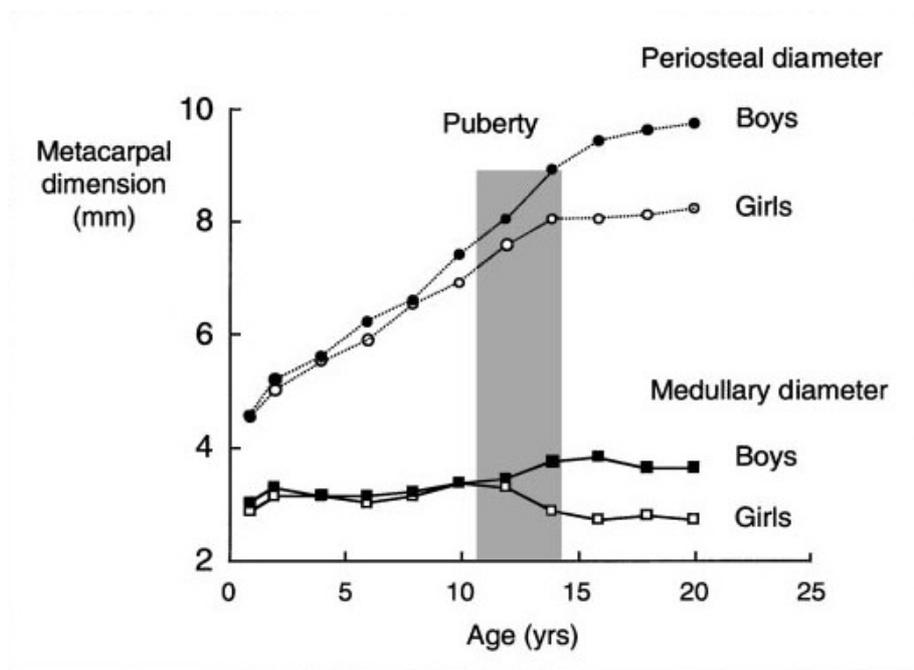


Fig 3 Diamètre du périoste chez les filles et les garçons.

5

La figure 3 montre que la croissance périostée s'arrête plus tôt chez les filles comparée aux garçons. Chez les hommes, la croissance de l'os cortical se fait par apposition périostée alors que chez les femmes elle se fait par l'endoste. Cette différence confère aux hommes une meilleure résistance aux efforts mécaniques.

Plusieurs facteurs vont influencer le pic de masse osseuse. Parmi eux on compte l'hérédité, la vitamine D, le calcium, les hormones sexuelles, et les forces mécaniques (exercice physique et poids corporel). Selon plusieurs études le facteur le plus important semble être la génétique.

5.1 Le vieillissement osseux

Un juste équilibre entre les activités de résorption et de formation assure le maintien de la masse osseuse mais cela va se dégrader au cours du vieillissement. Avec l'âge, on observe une diminution progressive de l'épaisseur des unités structurales élémentaires alors que la profondeur des lacunes de résorption ne diminue pas. Cette perte osseuse diffère selon le sexe et le type d'os considéré. Entre 30 et 80 ans une femme perd en moyenne 50% de son capital osseux trabéculaire et 30% de son capital cortical.

Chez la femme, la chute du taux d'œstrogènes lors de la ménopause induit une accélération de la perte osseuse élémentaire (la moitié de la perte osseuse s'effectue dans les 10 ans suivant la

ménopause), alors que chez l'homme la diminution plus progressive des androgènes conduit à une perte osseuse moins importante.

Ce processus va conduire à un amincissement et à une perforation des travées osseuses et donc à la détérioration de la micro-architecture osseuse. Il en résulte une fragilisation du squelette qui ne va plus pouvoir assurer correctement sa fonction de soutien.

Cette transformation architecturale de l'os et sa fragilisation conduit à une pathologie appelée l'ostéoporose.

Partie 2 : L'ostéoporose, épidémiologie, physiopathologie et diagnostic.

1 Définition de l'ostéoporose (9–12)

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une faible masse osseuse et des altérations de la micro-architecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et d'un risque accru de fractures.

Toujours, selon l'OMS l'ostéoporose peut être définie à partir d'un résultat densitométrique. On considère comme ostéoporose un T-score inférieur à -2,5 déviation standard (DS). Le T-score est le nombre d'écart type entre la valeur du sujet et la valeur moyenne de référence des adultes de même sexe.

	Valeurs seuils de la densité minérale osseuse (DMO)
Sujet normal	T-score > -1 DS
Ostéopénie	-1 DS > T-score > -2,5 DS
Ostéoporose	T-score < -2,5 DS
Ostéoporose sévère	T-score < -2,5 DS et présence d'une ou plusieurs fractures

Tableau 1 Tableau représentant les valeurs seuils de DMO

Cette définition n'est pas suffisante car l'ostéodensitométrie n'explore qu'un seul signe associé au risque de fracture, qui est la DMO. Or, l'ostéoporose dépend aussi de l'architecture microscopique de l'os et de son activité de remodelage osseux.

On distingue quatre formes cliniques de l'ostéoporose :

l'ostéoporose post-ménopausique

l'ostéoporose de l'homme

l'ostéoporose secondaire

l'ostéoporose de l'enfant

2 Données épidémiologiques de l'ostéoporose.(9,10,12–17)

2.1 Épidémiologie de l'ostéoporose

Selon l'OMS, en Europe, aux États-Unis et au Japon on peut admettre que 75 millions de personnes souffrent d'ostéoporose.

L'ostéoporose est devenue un problème majeur de santé publique en raison de la morbidité et la mortalité associées aux fractures ostéoporotiques, en particulier au niveau de la hanche et des vertèbres. Dans une étude britannique, la mortalité à 12 mois après une fracture de hanche était de 33%.

L'incidence des fractures liées à l'ostéoporose croît de façon rapide avec l'âge dans les deux sexes. Ce phénomène risque d'être encore plus marqué en raison de l'augmentation de l'espérance de vie. Dans l'union Européenne il est prévu que la population des plus de 65 ans passe de 58 millions en 1995 à 108 millions en 2040. En particulier, la population des plus de 80 ans chez lesquels l'incidence des fractures ostéoporotiques est plus élevée

2.1.1 Incidence et prévalence de l'ostéoporose en France.

En France la population de plus de 60 ans était de 12,1 millions en 2000 et il est prévue qu'elle atteigne les 20,4 millions en 2030. Cela signifie que, en 2030, une personne sur trois aura plus de 60 ans comparé à une personne sur cinq en 2000.

Selon l'étude EPIDOS, la DMO diminue avec l'âge comme le montre la Fig 4 et une DMO basse est corrélée avec un risque de fractures.

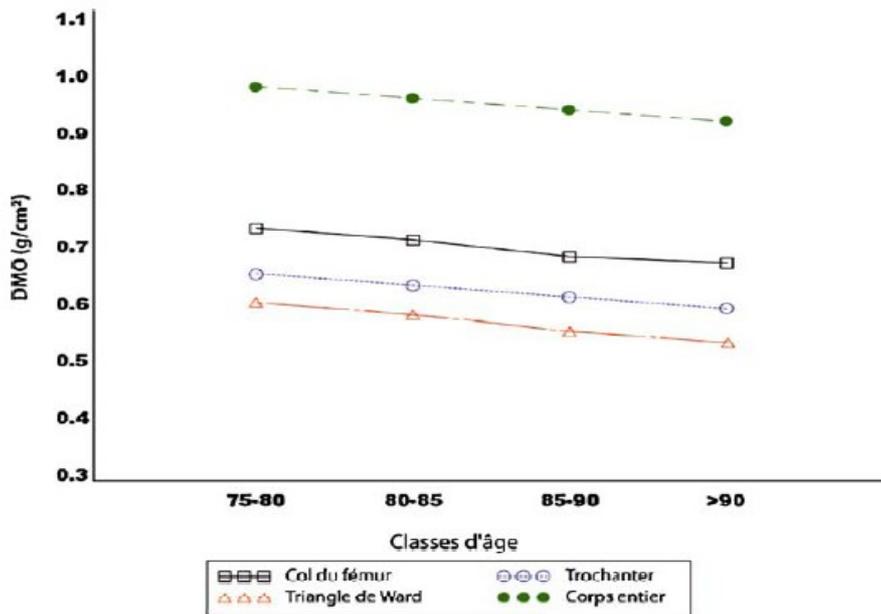


Fig 4 DMO moyenne par classe d'âge pour 7598 femme de la cohorte EPIDOS

En ce qui concerne l'incidence des fractures, des études françaises ont montré une augmentation exponentielle de leur survenue avec l'âge comme le montre la Fig 5. On peut aussi remarquer une incidence plus importante des fractures de hanche comparé aux fractures du bras.

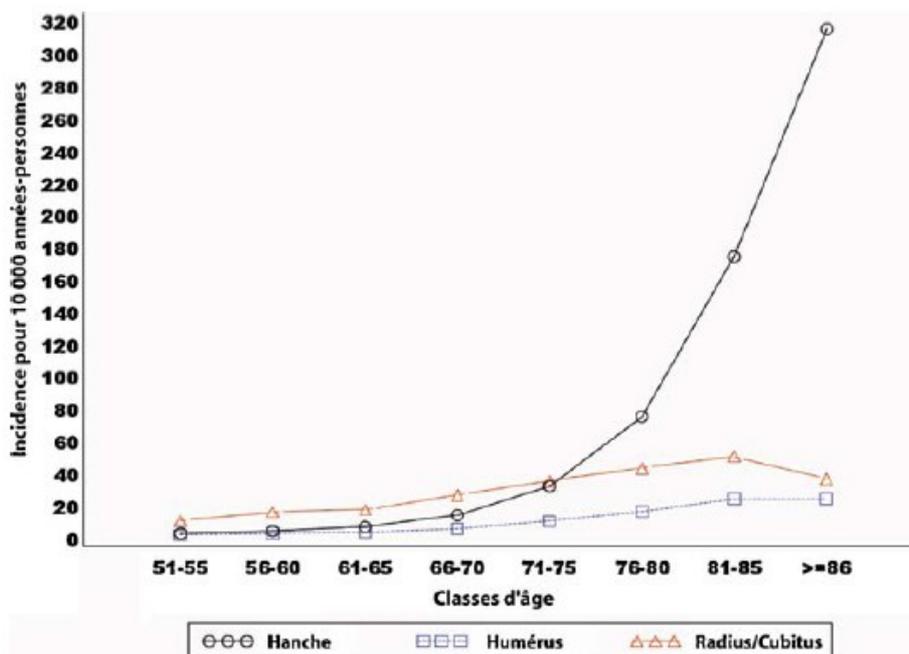


Fig 5 Taux d'incidence fracturaire chez les femmes pour 10 000 années personnes.

La mortalité en France due à une fracture ostéoporotique est comme dans les autres pays plus importante après une fracture de hanche qu'après une fracture du bras. La plupart des décès surviennent dans l'année suivant la fracture. Bien que les fractures soient moins fréquentes chez les hommes que chez les femmes; les hommes souffrent d'une mortalité plus importante. D'après une étude, les taux de mortalité à l'hôpital pour des patients hospitalisés étaient de 8,1% pour les femmes et 10,2% pour les hommes après une fracture de hanche.

3 Données socio-économiques de l'ostéoporose.(11,12,18–22)

Les fractures ostéoporotiques sont responsables d'environ 21 000 à 23 000 hospitalisations chaque année en France. La moitié de ces hospitalisations serait due à une fracture de l'extrémité distale du fémur.

Le coût moyen d'un séjour hospitalier pour une fracture ostéoporotique s'élève à 4 200 euros. Il varie en fonction du site fracturaire, allant de 1 300 euros pour une fracture du poignet à 15 000 euros pour une fracture du fémur.

Lors d'une étude réalisée dans cinq pays européens, le coût médian unitaire français d'une hospitalisation pour une fracture de hanche a été évalué à 9 907 euros.

Le coût annuel français des séjours hospitaliers dus à une fracture ostéoporotique est estimé aux alentours de 300 millions d'euros pour les hommes et 610 millions d'euros pour les femmes. On peut donc dire que l'ostéoporose coûte chaque année à la France à peu près 1 milliard d'euros.

Au niveau européen, le coût direct de l'ostéoporose était de 31,7 milliards d'euros en 2000 et devrait être de 76 milliards d'euros en 2050 si l'évolution de la démographie se fait comme prévue..

Les coûts directs des soins de santé relèvent uniquement des dépenses résultant de l'ostéoporose et des fractures qui lui sont associées. Mais l'impact de l'ostéoporose sur la morbidité et la mortalité entraîne également des coûts importants que l'on qualifie de coûts indirects. Ces coûts indirects résultent notamment de la perte de revenu subie par un travailleur, de la perte de productivité enregistrée pour l'employeur. Cette charge financière est très difficilement calculable, mais du point de vue professionnel une fracture vertébrale a des conséquences plus graves qu'une fracture du fémur.

On peut mesurer le prix à payer à titre personnel par le degré et la durée de l'invalidité décrit comme « années de vies corrigées du facteur d'invalidité » ou AVCI. En Europe l'invalidité due à

l'ostéoporose est plus importante que celle engendrée par certains cancers. Elle est comparable à diverses maladies chroniques comme l'asthme ou les maladies cardiaques.

4 Formes cliniques et physiopathologie de l'ostéoporose.(99–12)

L'ostéoporose peut être d'origine primaire ou secondaire. L'origine primaire est divisée en ostéoporose post-ménopausique et ostéoporose sénile. L'ostéoporose féminine est plutôt post-ménopausique alors que celle de l'homme est plutôt sénile.

L'ostéoporose d'origine secondaire ne représente que 5% des cas mais est à l'origine de 20% des fractures ostéoporotiques c'est pourquoi une enquête étiologique doit toujours être faite.

4.1 L'ostéoporose primaire.

4.1.1 L'ostéoporose post-ménopausique

Cette forme qui est de loin la plus fréquente survient entre 50 et 75 ans. Elle est liée à la défaillance de la fonction ovarienne. La chute du taux d'oestrogènes entraîne une diminution de l'interleukine et d'autres cytokines qui est à l'origine d'une augmentation du recrutement et de la disponibilité des ostéoclastes. Ainsi l'os devient plus sensible à l'effet de résorption par la parathormone. La conséquence est un déséquilibre de la balance accrétion/résorption. Il y a une augmentation de la destruction de l'os spongieux au niveau des vertèbres et du fémur, à l'origine d'un accroissement du risque de fracture.

La carence oestrogénique va aussi réduire le degré de minéralisation en écourtant la durée de minéralisation secondaire. Bien que cette forme par définition survienne essentiellement chez la femme, l'homme peut également être atteint du fait d'une carence en testostérone qui a la même action sur la résorption osseuse.

4.1.2 L'ostéoporose sénile

Cette forme clinique d'ostéoporose apparaît vers l'âge de 70 ans. Il s'agit d'une manifestation du vieillissement osseux ou phénomène d'involution, qui va être lié à une augmentation de l'activité des ostéoclastes. A partir de biopsie osseuse il a été montré qu'au delà de 50 ans le nombre d'ostéoclastes et d'ostéoblastes augmente. En vieillissant nous ne sommes donc pas confronté à une atrophie du tissu osseux mais à une augmentation du remodelage osseux.

Il peut y avoir d'autres causes à l'ostéoporose sénile dont notamment une altération du métabolisme vitamino-calcique et une inactivité physique. Il existe une diminution de l'absorption du calcium intestinal et une altération de la synthèse de la vitamine D. Il faut ajouter à cela une dégradation de la fonction rénale ainsi qu'une diminution de l'exposition solaire des sujets âgés. L'hypocalcémie et l'hypovitaminose D favorise de manière indirecte la résorption osseuse, de plus une hyperparathyroïdie secondaire va accroître ce phénomène.

L'absence d'activité physique va provoquer une diminution de la production d'IGF-1, ce qui va également réduire la formation osseuse.

L'ostéoporose sénile reste 2 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

4.2 L'ostéoporose secondaire

Parmi les nombreuses causes d'ostéoporoses secondaires, trois semblent majeur avec comme cause la plus fréquente l'excès de glucocorticoïdes d'origine endogène et exogène, puis viennent l'alcoolisme et l'hypogonadisme.

4.2.1 Ostéoporose iatrogène

4.2.1.1 Ostéoporose cortico-induite(9–11,23)

L'ostéoporose cortisonique est la première complication de la corticothérapie au long cours, la première cause d'ostéoporose secondaire et la première cause d'ostéoporose chez les jeunes.

Les glucocorticoïdes (GC) sont connus pour avoir des effets sur différents tissus, le plus important étant l'effet secondaire sur le tissu osseux. Les GC atteignent les tissus par l'intermédiaire d'un effet sur l'activation des récepteurs cytosoliques et des facteurs de transcriptions ou par des effets extragénomiques, en se fixant sur des récepteurs de surface des cellules.

Les GC vont agir directement sur l'os en diminuant la synthèse du facteur de croissance IGF-1 qui est le facteur de croissance spécifique des ostéoblastes. Ce phénomène va amener à une diminution de la formation osseuse.

De plus les GC, entraînent une diminution de la synthèse des hormones sexuelles et donc par conséquence une augmentation de la résorption osseuse. Enfin les GC induisent l'apoptose des ostéocytes ce qui va réduire la capacité de l'os à répondre aux microtraumatismes.

Les GC, vont aussi avoir une action indirecte sur l'os par l'intermédiaire d'autres tissus, ils vont induire une diminution de l'absorption intestinale du calcium ainsi qu'une diminution de la réabsorption du calcium par les reins ce qui va entraîner une hypercalcémie. (Fig 6)

L'effet des GC dépend de la dose, de la durée, de l'âge et des maladies sous-jacentes de la personne. Les personnes jeunes sont plus sensibles aux GC. La perte osseuse est plus rapide et plus importante que chez les sujets âgés.

On observe une affection plus importante pour l'os trabéculaire que pour l'os cortical. La perte osseuse est très rapide pendant les 6 premiers mois de traitement, elle peut atteindre 20% du pic de masse osseuse.

En ce qui concerne les personnes traitées sous GC inhalés, il ne semble pas qu'elles soient plus à risque que les personnes non traitées.

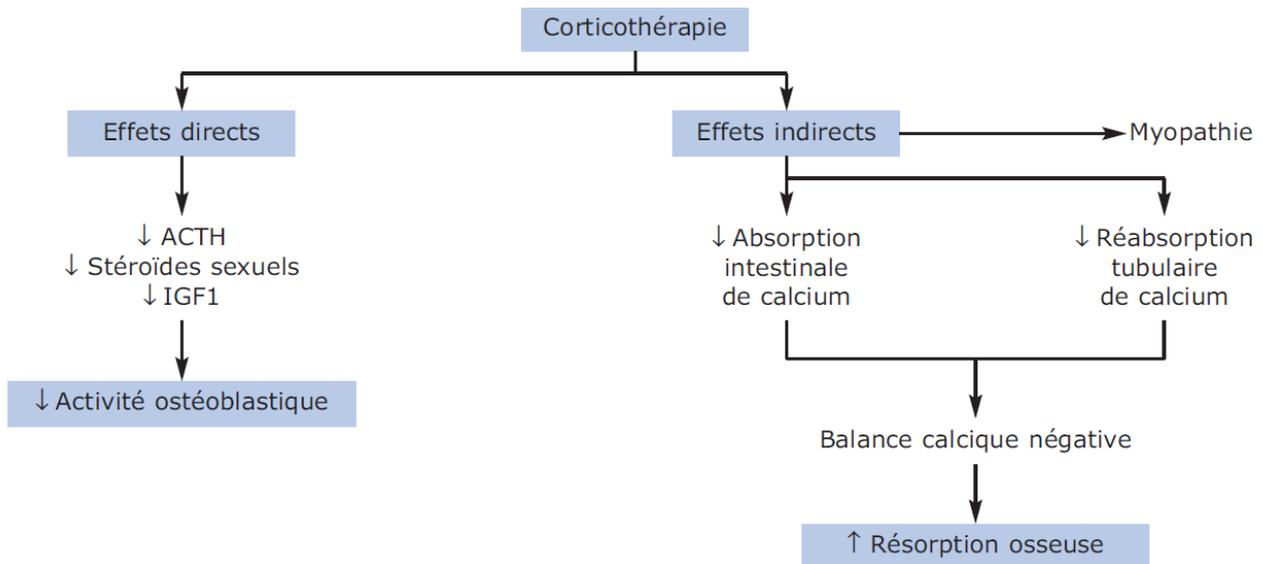


Fig 6 Impact de la corticothérapie sur le métabolisme osseux.

4.2.1.2 Les anticonvulsivants

Les anticonvulsivants de la classe des barbituriques et des hydantoïnes perturbent le métabolisme hépatique de la vitamine D, ce qui provoque un déficit en métabolite actif de la vitamine D et donc une diminution de l'accrétion osseuse.

4.2.1.3 L'héparinothérapie prolongée(24)

L'héparine induit une diminution dose-dépendante et rapide du volume osseux. La perte osseuse est liée à la fois à une augmentation de la résorption et à une diminution de la formation osseuse. Cet effet n'est pas réversible dès l'arrêt du traitement, cela est dû à la rémanence de la rétention osseuse de l'héparine.

La perte osseuse est plus importante avec les héparines non fractionnées par rapport aux héparines de bas poids moléculaire.

4.2.1.4 Les agonistes de la GnRH (gonadoréline)(10,15,25)

L'hypogonadisme peut avoir plusieurs causes. Il peut être soit lié au vieillissement avec une nette diminution des androgènes et des oestrogènes, soit induit par une déprivation androgénique liée au traitement utilisé pour le cancer de la prostate, soit d'origine génétique avec notamment des maladies comme la maladie de Klinefelter.

Dans le cas du cancer de la prostate étant donné sa dépendance vis à vis des androgènes, le traitement consiste à supprimer les androgènes. On peut les supprimer soit par méthode mécanique avec une castration soit par méthode médicamenteuse avec des analogues de la GnRH. Il s'agit d'un decapeptide hypothalamique inhibant la libération de FSH et LH. On se retrouve alors dans la même situation que la femme à la ménopause.

L'instauration de ces traitements s'accompagne d'une diminution progressive et significative de la densité minérale osseuse. Après dix années de traitement on observe une diminution de la DMO de 28% au niveau du fémur et 14% au niveau du rachis.

Devant cette diminution de la densité osseuse on pourrait envisager une mesure de la DMO de manière préventive pour envisager un traitement ou non contre la perte osseuse.

4.2.1.5 Les inhibiteurs de l'aromatase(26)

L'aromatase est l'enzyme clé de la biosynthèse des œstrogènes et permet leur formation à partir des androgènes.. Les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés pour traiter les cancers du sein hormonodépendants. Ils vont faire baisser le taux d'oestrogènes circulants et donc provoquer une diminution rapide de la masse osseuse. Cette diminution de la masse osseuse va engendrer une augmentation du risque de fractures.

La Fig 7 montre que la perte osseuse liée au traitement anticancéreux est plus importante que celle liée à l'âge.

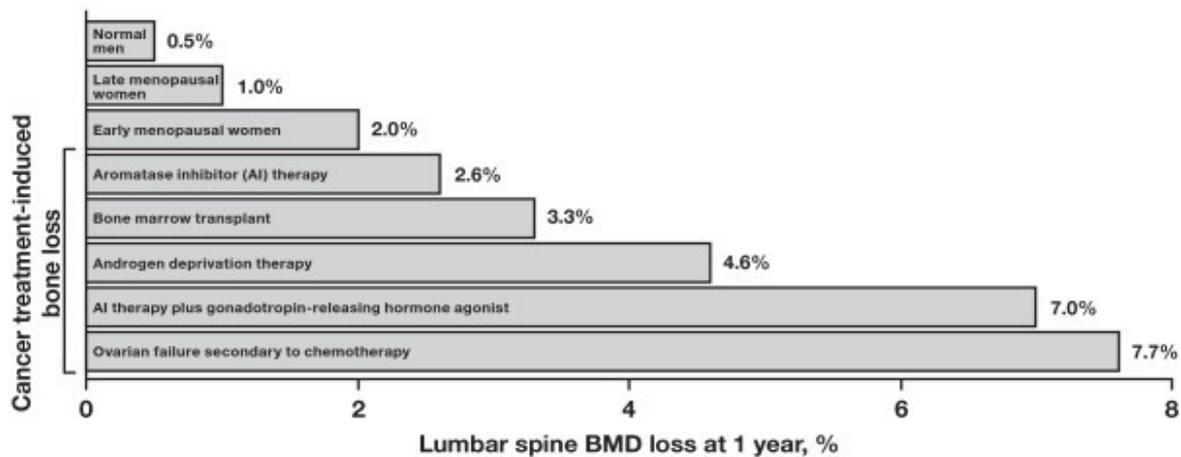


Fig 7 Cancer treatment-induced bone loss occurs at higher rates than age-related bone loss

4.2.1.6 Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS).(27,28)

D'après des études faites sur des souris, il a été montré que la dépression entraîne une perte de la masse osseuse. Ce phénomène est lié à l'activation du système nerveux sympathique qui va alors sécréter de la noradrénaline. La noradrénaline a un effet destructeur sur les cellules du renouvellement osseux, ce qui provoque la perte osseuse.

Les antidépresseurs sont des médicaments largement utilisés en France. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont les plus prescrits par rapport aux autres classes d'antidépresseurs. Des études ont mis en évidence une DMO inférieure chez les personnes traitées par ISRS par rapport aux personnes traitées par d'autres antidépresseurs. Le mécanisme d'action des ISRS sur la régulation osseuse n'est pas encore complètement connu, mais il faut être prudent chez les personnes à risque traitées par ces médicaments.

4.2.1.7 Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).(29,30)

D'après l'étude de Yang et al, la prise d'IPP au long cours augmente le risque de fracture du col du fémur. Les IPP peuvent interférer sur les mécanismes d'absorption du calcium via notamment l'induction d'une hypochlorhydrie. Ils agissent aussi sur les pompes à protons des vacuoles des cellules ostéoclastiques, et donc interagissent dans la résorption osseuse.

La prise d'IPP pendant plus d'un an s'associe à une augmentation significative du risque de fracture de la hanche. Ainsi pour une durée d'un an de traitement le risque de fracture de l'extrémité distale du col du fémur est de 1,22, et pour une durée de 2 ans il passe à 1,41.

Une autre étude a montré une augmentation significative du risque de fracture lié à l'ostéoporose pour un traitement par IPP sur une durée de 5 ans.

A l'heure actuelle les données sont insuffisantes pour évaluer précisément l'implication des IPP dans le risque fracturaire. Cependant les IPP figurent parmi les médicaments les plus prescrits c'est pourquoi les professionnels de santé doivent être sensibilisés à l'impact des IPP sur la masse osseuse. L'administration devra se faire à la dose minimale efficace et selon les indications appropriées.

4.3 L'ostéoporose toxique

4.3.1 L'alcoolisme.(31,32)

Les effets de l'alcool sur la densité osseuse ne sont pas univoques et dépendent du niveau de consommation.

D'après la méta-analyse de Berg et al, la consommation d'un verre d'alcool par jour est associé à un risque de fracture plus faible que pour une consommation nulle. Par contre la consommation de plus de 2 verres par jour est associé à un risque plus élevé de fracture.

La consommation de plus de 2 verres par jour est linéairement corrélée avec une densité osseuse plus haute.

Le mécanisme d'action de l'alcool n'est pas encore complètement élucidé. L'alcool semble avoir un effet délétère direct sur l'os en diminuant la densité minérale osseuse, probablement par une toxicité directe sur les ostéoblastes. Les risques liés à l'alcool sont aussi attribuables à d'autres effets du produit, notamment une dégradation de l'état de santé général des consommateurs patients ou encore l'augmentation de la probabilité de chutes, en particulier chez les personnes âgées.

Produits/ Médicaments	Action osseuse
Tabac	Augmentation du métabolisme des estrogènes Diminution de l'absorption intestinale du calcium
Alcool	Inhibition de la formation osseuse ostéoblastique Diminution du remodelage osseux Troubles du métabolisme de la vitamine D par malnutrition et hypogonadisme
Caféine	Augmentation de l'excrétion urinaire du calcium
Anticonvulsivants (phénobarbital, phénylhydantoïne)	Augmentation du catabolisme de la vitamine D Augmentation du catabolisme du 17 β estradiol Diminution de l'absorption du calcium \rightarrow hypocalcémie modérée
Lithium	Augmentation de la sécrétion de parathormone \Rightarrow hypercalcémie. Un traitement au long cours entraîne par hyperparathyroïdie une augmentation du remodelage osseux.
Héparine	Par effet direct sur le développement et l'activité des ostéoclastes, les traitements prolongés par héparine peuvent aboutir à une ostéoporose héparinique.
Hormones thyroïdiennes (L-thyroxine)	Diminution de la masse osseuse en cas de surdosage, par accélération du catabolisme
Traitements cytotoxiques	Effet direct sur le métabolisme osseux Action sur les tissus gonadiques
Analogues de la GnRH	Hypogonadisme par castration chimique

Tableau 2 Résumé des origines toxiques et iatrogènes de l'ostéoporose.

5 Méthodes diagnostiques et suivi de l'ostéoporose

D'après la définition de l'ostéoporose la densité minérale osseuse n'est pas le seul facteur dans la survenue des fractures ostéoporotiques, la qualité osseuse a elle aussi un rôle important.

La qualité osseuse dépend de différents facteurs :

- de la proportion bien définie d'os cortical et d'os trabéculaire

- du degré de minéralisation du tissu osseux

- de la qualité du collagène de type 1

- d'un niveau de remodelage correct

- de la microarchitecture trabéculaire représentant l'organisation spatiale et du degré de connexion des travées osseuses.

La désorganisation de la microarchitecture osseuse évolue plus rapidement que la diminution de la masse osseuse.

5.1 Les techniques d'imagerie

La résistance à la contrainte dans l'os trabéculaire est proportionnelle à la surface de densité apparente alors que la modulation de l'élasticité est proportionnelle au volume de la densité. Il a été observé que des petites variations de densité sont ainsi associées à de larges variations de résistances.

C'est pour ces raisons que le diagnostic d'ostéoporose repose sur des critères ostéodensitométriques.

5.1.1 Méthodes de mesure de la densité osseuse

Pour déterminer l'intégrité du squelette et repérer les patients atteints d'ostéoporose, des techniques non invasives ont été mises au point au début des années 1930. Ensuite dans les années 60, des techniques quantitatives d'absorptiométrie ont été développées ce qui a permis une meilleure compréhension des mécanismes de la perte osseuse. L'évolution de ces techniques permet d'améliorer le diagnostic et le suivi des patientes atteintes d'ostéoporose.

Actuellement l'objectif est de mettre au point des techniques permettant de prévenir la maladie ostéoporotique avant que les signes cliniques ne soient là.

5.1.1.1 Les radiographies conventionnelles

Les radiographies du squelette montrent une raréfaction osseuse seulement lorsque la perte osseuse atteint 30 à 40%. Elles ne sont donc d'aucun intérêt pour faire un diagnostic précoce d'ostéoporose.

Cependant elles restent utiles pour mettre en évidence, localiser, et évaluer des fractures et des tassements silencieux. Les radiographies sont indispensables pour explorer les ostéoporoses secondaires et les douleurs dorsales non expliquées.

Elles montrent des anomalies caractéristiques des diagnostics différentiels suivant :

- les atteintes articulaires dégénératives inflammatoires

- l'ostéomalacie

- les lésions osseuses malignes

l'hyperparathyroïdie

la fluorose

5.1.1.2 L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA).(9–11)

Cette méthode est la plus utilisée pour le diagnostic de l'ostéoporose. Elle est basée sur l'envoi de 2 rayons d'énergie d'intensités différentes à travers le squelette. A partir de la quantité de rayonnement qui traverse l'os, il est possible de calculer le contenu minéral osseux à l'aide d'un ordinateur.

L'absorption varie selon la nature et l'épaisseur du milieu traversé.,

On mesure principalement la densité au niveau du rachis lombaire et au niveau des hanches. Au sein de ces surfaces déterminées on calcule alors le contenu minéral en g/cm^2 . Ces mesures n'incluent pas seulement le corps vertébral mais intègrent également les arcs et les apophyses vertébrales qui contiennent une quantité importante d'os compact.

Cette méthode a plusieurs avantages dont les principaux sont les suivants ;

- elle n'est pas invasive et n'impose aucune contrainte au patient

- sa mise en œuvre est rapide

- elle est peu coûteuse

- elle n'entraîne qu'une très faible irradiation

- elle permet d'effectuer des mesures au niveau des zones du squelette les plus exposées au risque de fractures ostéoporotiques.

- les mesures sont très précises, ce qui permet de pouvoir comparer les contrôles

- elle constitue la méthode de référence de l'OMS pour définir l'ostéoporose

Cette méthode a cependant quelques limites, les appareils de mesure ne sont pas standardisés et évaluent seulement une densité minérale surfacique et non pas la densité tridimensionnelle des pièces osseuses.

La mesure de la densité minérale osseuse est un très bon outil pour prédire le risque de fracture de la hanche ainsi que le risque général de fracture non vertébrale. Chez l'homme âgé comme chez la femme la mesure de la DMO possède une meilleure valeur prédictive pour la fracture de la hanche que pour la fracture vertébrale. En cause notamment, les calcifications aortiques ou les ostéophytes

qui influencent de manière négative le résultat.

La DXA permet d'affirmer un diagnostic d'ostéoporose mais la décision d'une mise en place d'un traitement préventif ne doit pas se faire uniquement sur la mesure de la DMO mais sur une estimation globale des risques.

5.1.1.3 La tomographie quantitative par ordinateur (TQO).

La scintigraphie à tomographie par ordinateur est utilisée couramment pour produire des images radiographiques de l'organisme en section fine. Elle peut aussi servir à quantifier la teneur minérale de l'os sur n'importe quel site, on l'utilise généralement pour la colonne vertébrale et la partie proximale du fémur. Avec cette méthode on mesure la masse volumique de l'os c'est à dire la densité vraie en g/m^3 . On observe pas de perturbations des résultats par les anomalies extra osseuses comme l'arthrose ou les calcifications.

La TQO est la technique la plus sensible pour détecter une ostéoporose au niveau de la colonnes. Elle prédit également le risque de fracture vertébrale de façon supérieure à la DXA. Par contre elle coûte beaucoup plus cher que la DXA, elle est plus irradiante et les valeurs normales de référence sont mal établies. C'est pour ces raisons que la DXA reste l'examen de référence.

5.1.2 Méthodes appréciant l'architecture osseuse

La morphométrie vertébrale est réalisée à partir de radiographie ou d'ostéodensitométrie. Elle permet de détecter des anomalies au niveau macroscopique. Les vertèbres ostéoporotiques peuvent perdre de la hauteur et adopter une forme caractéristique. Pour quantifier le grade et l'intensité de perte de hauteur on utilise des échelles quantitatives. Lorsque la perte de hauteur est faible la performance de ces analyses pour discriminer une authentique fracture d'une anomalie morphologique est médiocre. C'est pourquoi cette méthode n'est pas fréquemment utilisée.

L'histomorphométrie est une technique d'analyses d'un fragment biopsique non décalcifié. Elle permet notamment d'évaluer la micro-architecture de l'os et de mesurer le degré de minéralisation du tissu osseux. D'autres paramètres peuvent être conjointement analysés comme par exemple l'ostéoformation et l'ostéorésorption qui permettent d'évaluer le niveau de remodelage. Cette

technique de caractérisation in vitro permet d'étudier la physiologie osseuse et les ostéopathies. Elle reste un élément essentiel pour certains diagnostics étiologiques. Néanmoins, c'est une technique invasive dont les indications restent limitées.

5.1.3 Technique mixte; les ultrasons quantitatifs (QUS)

Par rapport aux rayons X, les ultrasons se comportent complètement différemment et de manière plus complexe dans le tissu osseux. On ne mesure pas uniquement l'absorption mais également la vitesse et la réflexion des ondes sonores à l'intérieur et à la surface de l'os. On utilise deux paramètres principaux : la vitesse de l'onde sonore et l'atténuation de l'onde pour évaluer la qualité de l'os.

Les mesures sont recueillies par un émetteur/récepteur qui est placé sur la partie opposé de l'os. Cette méthode des ultrasons est adaptée pour les os facilement accessibles comme le calcanéum, le radius et le tibia. Avec cette technique on peut évaluer la résistance de l'os compact et l'architecture trabéculaire.

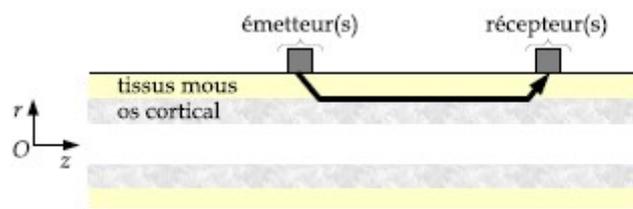


Fig 8 Principe schématique de la transmission axiale des ultrasons.

La mesure du calcanéum reflète le statut général du patient et pourrait prédire le risque fracturaire. Cependant une valeur normale au niveau des doigts ou de la main ne peut pas éliminer la présence d'une ostéoporose au niveau du rachis.

Les ultrasons quantitatifs sont actuellement utilisés pour prédire le risque de fracture. Ils pourraient être également utilisés comme outil de dépistage. En effet cela reste un examen peu coûteux et rapide qui permettrait de discriminer les personnes saines de celles qui devraient bénéficier d'un examen plus approfondi.

5.2 Les marqueurs biologiques.(33–37)

A l'heure actuelle l'affirmation du diagnostic d'ostéoporose repose sur la mesure de la densité minérale osseuse par absorptiométrie à rayons X à double énergie. La DMO ainsi mesurée n'est que le reflet figé à un moment donné d'une valeur en devenir, que cette dernière soit stable depuis longtemps en perte ou même en gain plus ou moins rapide. Les marqueurs biologiques apportent des données dynamiques de l'ostéoporose en appréciant le remodelage osseux instantané.

Comme nous l'avons vu précédemment le remodelage osseux est un processus complexe indispensable à la bonne santé et au bon fonctionnement de notre squelette. Cependant, ce phénomène va se dérégler au cours de la vie à cause de nombreux facteurs dont notamment le vieillissement, la ménopause, des pathologies et l'utilisation de certains traitements.

La mesure des paramètres du remodelage osseux donne une estimation de la vitesse de remodelage. En effet, on a constaté que lorsque la vitesse du remodelage s'accélère un déséquilibre s'installe en faveur d'une déperdition osseuse.

On distingue les marqueurs de la formation osseuse de ceux de la résorption. Certains marqueurs reflètent à des degrés divers à la fois la formation et la résorption osseuse.

5.2.1 Les marqueurs biologiques de la formation osseuse.

Les marqueurs biologiques de la formation osseuse sont des produits des ostéoblastes actifs. Ils sont le reflet de différents aspects de la fonction ostéoblastique et de la formation osseuse. On peut distinguer les facteurs non collagéniques tels que la phosphatase alcaline et l'ostéocalcine des facteurs collagéniques tels que les peptides du collagène.

5.2.1.1 Les marqueurs non collagéniques.

La phosphatase alcaline (PAL)

La phosphatase alcaline est une enzyme ubiquitaire qui joue un rôle important dans la formation de l'ostéoïde et la minéralisation osseuse. La PAL totale comprend un pool sérique de plusieurs

isoenzymes issues de différents tissus tels que le foie, l'os, l'intestin et le placenta. Chez des adultes dont la fonction hépatique est normale, 50 % de l'activité sérique provient du foie et 50% restant de l'os. La phosphatase alcaline osseuse est une glycoprotéine membranaire libérée dans la circulation sanguine lors de l'activation ostéoblastique. Cette protéine a une longue demi-vie dans le sang ce qui fait d'elle un marqueur stable.

Le dosage de la PAL permet d'évaluer les anomalies du remodelage osseux présentes dans l'ostéoporose et la surveillance thérapeutique des traitements antirésorptifs. La PAL peut être utilisée pour confirmer une réponse biochimique à un traitement 3 à 6 mois après le début de la thérapie alors que la mesure de la densité osseuse donne un résultat significatif qu'après deux ans de traitement.

L'ostéocalcine (OC)

L'ostéocalcine est après le collagène la deuxième protéine de l'os. C'est une petite protéine exclusivement synthétisée par les ostéoblastes sous l'action du calcitriol (métabolite actif de la vitamine D). La demi-vie de l'ostéocalcine est brève, elle est rapidement métabolisée par le foie et excrétée par le rein.

L'OC a un rythme nyctéméral. Le pic d'ostéocalcine se situe entre minuit et 8h du matin. Les contrôles devront donc se faire à la même heure. Les valeurs usuelles sont de 5,2 à 37 ng/ml pour l'homme et de 2,7 à 39,4 ng/ml pour la femme.

Le dosage se fait par méthode immunologique utilisant 2 anticorps monoclonaux.

5.2.1.2 Les marqueurs collagéniques.

La synthèse du collagène nécessite la synthèse d'un précurseur : le procollagène. Ce précurseur possède deux extrémités N et C-terminal qui vont être clivés libérant ainsi les peptides PINP et PICP. Le dosage de ces peptides permet théoriquement d'évaluer la formation de collagène de type 1 car le nombre de molécules de collagènes formées est égal au nombre de peptides libérés. Le PINP semble être le marqueur le plus sensible. Il est indiqué dans le suivi de l'ostéoporose. Ces marqueurs n'ont pas de cycle circadiens, mais peuvent être modifiés au cours de l'insuffisance rénale.

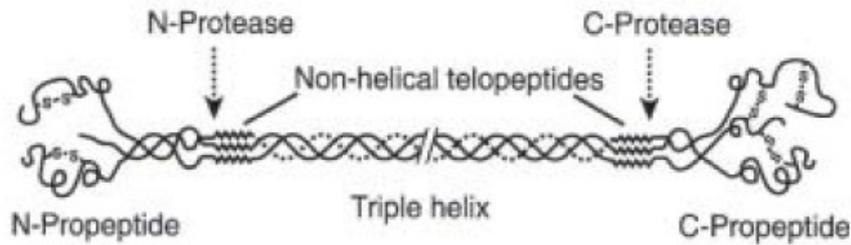


Fig 9 Représentation schématique d'une fibre de collagène (triple hélice).

5.2.2 Les marqueurs biologiques de la résorption osseuse.

Les marqueurs de la résorption osseuse sont des molécules de pontage entre les triples hélices du collagène de type 1. Ils sont libérés dans la circulation lors de la destruction de l'os et éliminés dans les urines.

5.2.2.1 L'hydroxyproline

L'hydroxyproline est un produit de dégradation du collagène retrouvé dans les urines. Cette molécule ne provient pas essentiellement de la dégradation du collagène osseux nouvellement synthétisé mais aussi de la dégradation du collagène de tissu extra osseux comme la peau.

5.2.2.2 La pyridinoline (PD) et la deoxypyridinoline (DPD).(37)

La pyridinoline et la déoxypyridinoline sont des molécules trivalentes liées aux télopeptides C et N terminaux de la molécule de collagène. Ces molécules de pontage sont toutes les deux présentes dans la matrice osseuse, mais la pyridinoline y est en quantité trois fois plus importante que la déoxypyridinoline. La PD est présente également dans le cartilage, les vaisseaux sanguins et les intestins. La DPD est plus spécifique de l'os. Après la destruction du collagène osseux par les ostéoclastes, la PD et la DPD sont libérées dans la circulation et éliminées dans les urines sous forme libre (40%) et sous forme liée à des restes peptidiques des télopeptides (60%). Ces molécules

peuvent être dosées sous leur forme libre dans les urines ou le sérum par des méthodes immunologiques.

L'excrétion par le rein des pyridinolines suit un rythme circadien avec un maximum le matin et un minimum l'après midi. Le prélèvement devra donc se faire le matin à jeun. Les valeurs usuelles sont de 3 à 7,4nmol/mmol de créatinine chez la femme et de 2,3 à 5,4 chez l'homme.

5.2.2.3 Les télopeptides du collagène.

Les télopeptides du collagène sont libérés par l'action enzymatique de la cathepsin K. Il s'agit des segments N et C terminaux appelés NTX ou CTX et de l'ICTP (télopeptide du collagène de type 1) relargués après l'action des métalloprotéases matricielles (MMP).

Ces marqueurs sont dosés dans les urines ainsi que dans le sérum. Le dosage sérique permet de s'affranchir d'éventuelles variabilités liées au recueil des urines.

Ce sont les marqueurs les plus intéressants pour l'étude de la résorption osseuse. La principale limite pour leur utilisation en clinique est leur variabilité intra-individuelle dont la conséquence est la nécessité d'observer des variations très importantes pour pouvoir considérer qu'une différence entre 2 mesures est le reflet d'une modification biologique.

Les valeurs de référence doivent être établies en fonction de l'âge, du sexe, ainsi que de l'heure du prélèvement.

On observe des variations suivant l'âge, ces marqueurs sont plus élevés chez les enfants au cours de leur première année de vie et au moment de la puberté. Chez l'homme leur taux évolue peu alors que chez la femme ils sont augmentés après la ménopause. De plus ils varient selon un cycle circadien avec un pic en fin de nuit et un minimum l'après midi.

On devra donc prendre en compte l'heure du prélèvement. Les télopeptides du collagènes varient également selon la saison avec un minimum en hiver du à l'insuffisance de vitamine D.

5.2.3 Les nouveaux marqueurs biologiques.

5.2.3.1 Les enzymes reflétant le nombre et l'activité ostéoclastique.(34,37–40)

La phosphatase acide est une enzyme lysosomale présente dans différents tissus dont l'os, et la prostate. La phosphatase acide présente au niveau de l'os est résistante au L(+) tartrate alors que celle présente au niveau de la prostate est inhibée par ce composé. Dans la circulation sanguine la phosphatase acide résistante à l'acide tartrique appelée TRAP est présente sous 2 isoformes: 5a et 5b. La TRAP 5a est surtout exprimée par les macrophages alors que la TRAP 5b est plus spécifique des ostéoclastes. Le dosage de la TRAP 5b reflète essentiellement le nombre et l'activité des ostéoclastes. Des études ont montré une augmentation de la TRAP 5b chez la femme ménopausée et une diminution de ce facteur après traitement par œstrogènes ou biphosphonates. Les variations de ce marqueur observées sous traitement antirésorptif sont inférieures à celles des marqueurs collagéniques mais leur variabilité intra-individuelle est plus faible.

5.2.3.2 Les fragments urinaires de l'ostéocalcine.(34,36,41–43)

L'ostéocalcine circulante est constituée de la molécule intacte comportant 49 acides aminés, synthétisée par les ostéoblastes et de différents fragments. La majorité des fragments circulants provient de la dégradation in vivo de la molécule intacte et va comme cette dernière refléter la formation osseuse.

A partir des urines de patients atteints de la maladie de Paget, on a pu identifier un fragment de l'ostéocalcine correspondant à la séquence 14-28. Le dosage de ce fragment a mis en évidence une augmentation du taux de ce fragment chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. Il a également été montré une diminution après un mois de traitement par alendronate alors que la concentration de la molécule intacte n'est pas modifiée.

Une récente étude prospective a révélé que des taux augmentés d'ostéocalcine urinaire étaient associés à un risque de fracture vertébrale chez la femme âgée.

Ce dosage pourrait donc être utilisé pour le suivi des traitements.

5.2.3.3 Les régulateurs de l'activité ostéoclastique (RANK-L et ostéoprotégérine) (34,44–46).

Comme vu précédemment le RANK-L est une protéine transmembranaire exprimée par les ostéoblastes, les ostéoclastes ainsi que les lymphocytes T activés. Le récepteur de ce ligand est lui aussi une protéine transmembranaire exprimé à la surface des précurseurs ostéoclastiques et des ostéoclastes matures. La fixation de RANK-L sur son récepteur va entraîner la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes matures et stimuler l'activité de ces derniers.

L'ostéoprotégérine (OPG) est une protéine qui fonctionne comme un piège pour le RANK-L, elle va se fixer sur son récepteur et inhiber la différenciation des ostéoclastes.

Ces marqueurs ne sont retrouvés qu'en très faible concentration chez les femmes ménopausées avec les dosages actuels car il reste encore à déterminer la proportion d'OPG qui circule sous forme monomérique dimérique ou liée au RANK-L.

5.2.3.4 Les régulateurs de l'activité ostéoblastique.(47)

Une des voies essentielles de différenciation et d'activation ostéoblastique est la voie de signalisation Wnt. Les récepteurs cellulaires impliqués dans cette voie de signalisation sont des protéines transmembranaires frizzled (FRP). Il en existe 7 qui interagissent avec un co-récepteur unique appelé low density lipid receptor related protein 5/6 (LRP 5/6). Il existe plusieurs inhibiteurs de cette voie : les protéines FRP solubles, le facteur inhibiteur du Wnt (WIFI) et les protéines Dickkopf-1 (Dkk 1).

Voie signalisation Wnt

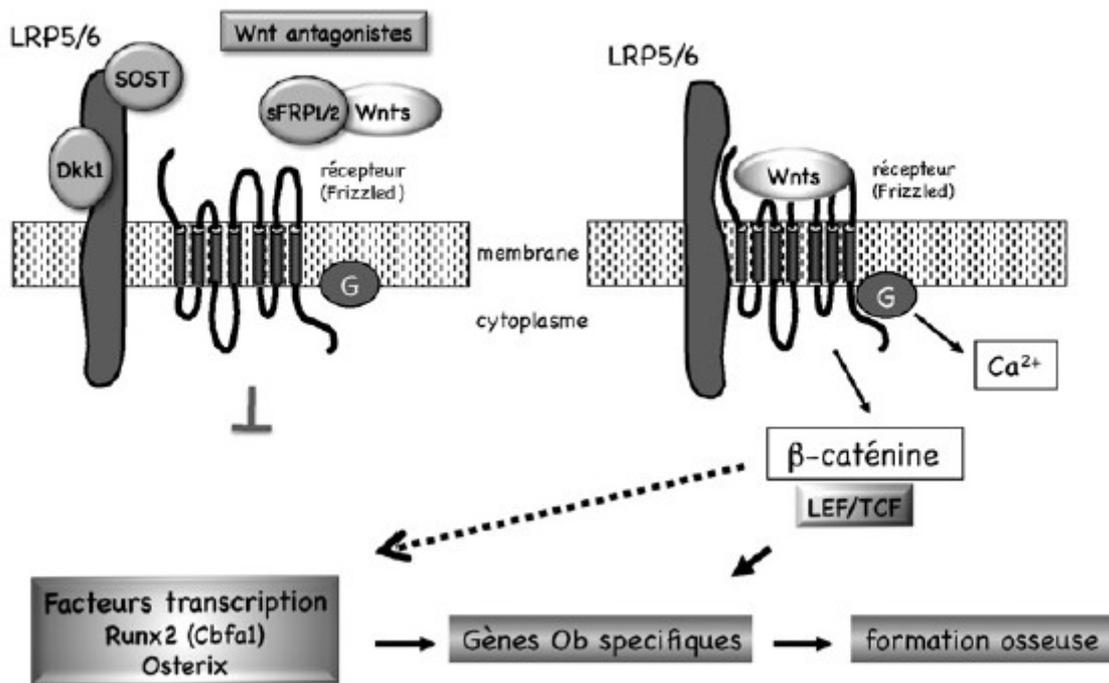


Fig 10 Voie de signalisation Wnt.

L'intérêt de la mesure du Dkk 1 circulant et des autres facteurs dans l'investigation clinique des patients ostéoporotiques reste encore à être évalué.

5.2.3.5 Les marqueurs de la modification post-traductionnelle du collagène de type 1.(10,33,36,37,41,42)

Le collagène de type 1, constituant organique le plus important de la matrice osseuse est le siège de plusieurs modifications post-traductionnelles dépendantes de processus enzymatique spontané. Ces modifications comprennent notamment l'hydroxylation des résidus de proline et de lysine, la glycosylation des résidus d'hydroxylisine et la formation des molécules de pontage au niveau des télépeptides.

Dans l'ostéogénèse imparfaite, maladie caractérisée par une fragilité osseuse en l'absence de diminution de la DMO , une hyperhydroxylation des résidus de lysine et une diminution des molécules de pontage ont été rapportées comme étant la cause probable des altérations des propriétés mécaniques de la matrice de collagène. Des études biochimiques comparant des patients ostéoporotiques et des sujets sains ont montré des altérations de ces processus.

On observe également des modifications post-traductionnelles spontanées qui comprennent les produits glycosylés de Maillard (AGEs) et l'isomérisation des acides aspartiques. De nombreux produits glycosylés ont été décrits dont notamment la pentosidine et le carboxyméthyllysine (CML).

Des taux osseux et plasmatiques élevés de pentosidine et de CML ont été rapportés chez des patients ostéoporotiques par rapport à des sujets sains. Dans une étude on a montré que des taux élevés de pentosidine dans l'os cortical étaient corrélés avec une diminution de la résistance mécanique de l'os.

L'isomérisation des résidus aspartiques spontanée est liée au vieillissement. Elle entraîne la formation de télopeptides modifiés : β CTX . Des études cliniques ont montré que les biphosphonates, alendronate et ibandronate entraînaient une diminution du rapport α/β CTX urinaire, suggérant une augmentation de la maturation du collagène avec ce type de traitement.

En résumé, les données in vitro et clinique indiquent que les modifications post-traductionnelles du collagène jouent probablement un rôle important dans le déterminisme de la fragilité osseuse. Il reste néanmoins à mettre en évidence une modification majoritaire pour pouvoir développer un marqueur biologique performant de la qualité osseuse.

5.2.4 Application clinique des marqueurs biologiques du remodelage osseux

De manière générale les marqueurs osseux ont deux intérêts. D'une part ils peuvent être utiles pour aider à la décision thérapeutique en améliorant l'identification des femmes présentant un risque important de fractures et celles qui répondront de manière plus efficace aux traitements de l'ostéoporose. D'autre part ils sont un outil pour le suivi thérapeutique en permettant d'évaluer l'efficacité des traitements et d'améliorer l'observance.

5.2.4.1 Estimation du risque fracturaire.(34,48)

De nombreuses études prospectives ont montré que des taux de CTX sérique ou urinaire de DPD urinaire ou de TRAP 5b sérique au dessus de la limite supérieure des valeurs observées chez des femmes non ménopausées étaient associés à un risque multiplié par 2 du risque de fracture de la hanche, de fractures vertébrales ou non vertébrales.

De plus les marqueurs biologiques pourraient avoir un intérêt pour identifier les femmes ostéopéniques à risque de fracture. En effet plusieurs études ont montré qu'environ 50% des fractures incidentes chez les femmes ménopausées surviennent chez des individus dont la DMO n'est pas nettement abaissée. Dans l'étude OFELY on a montré que la combinaison d'un marqueur de remodelage osseux et d'un antécédent personnel de fracture permettait d'identifier 59% des femmes avec une fracture qui n'auraient pas été détectées si l'évaluation s'était limitée à une mesure unique de DMO.

5.2.4.2 Suivi thérapeutique

Comme pour toutes les maladies chroniques la surveillance et l'évaluation de l'efficacité du traitement est importante pour le clinicien. Le but du traitement est de réduire la survenue de fracture. Cependant, l'incidence est faible et l'absence d'événements fracturaires pendant la première année de traitement n'implique pas nécessairement que celui ci soit efficace. La mesure de la DMO est un marqueur intermédiaire mais son utilisation dans le suivi thérapeutique n'est pas validée étant donnée l'erreur de reproductibilité dans cette mesure Avec le dosage des marqueurs biologiques tel que le CTX on peut voir une réponse aux traitements beaucoup plus rapidement qu'avec la mesure de la DMO, comme le montre la figure 11.

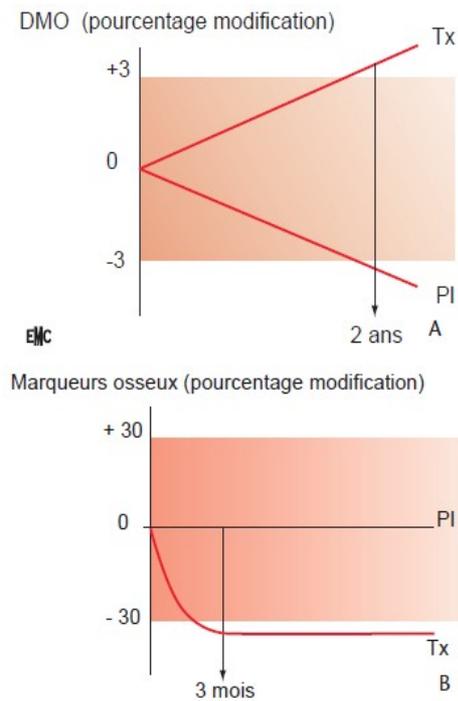


Fig 11 Prédiction des changements à long terme de la densité minérale osseuse par les marqueurs biochimiques du remodelage osseux.

La zone grisée représente la zone d'erreur de mesure., Avec la mesure de la DMO, pour voir une modification significative il faut environ 2 ans alors qu'avec les marqueurs biologiques on peut observer un changement seulement après 3 mois de traitement.

L'appréciation de l'efficacité thérapeutique grâce aux marqueurs biochimiques pourrait fournir à certains patients une motivation pour adhérer aux traitements et ainsi augmenter l'observance.

Partie 3 : La prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose et la place du pharmacien d'officine

Nous allons maintenant voir les différents traitements de l'ostéoporose disponibles en France, ainsi que les perspectives de traitement. Nous ne développerons pas les thérapeutiques nécessaires pour corriger les étiologies à l'origine d'une ostéoporose secondaire.

1 Les traitements anti-résorptifs.

1.1 La supplémentation en calcium et vitamine D.(49,13,50–54)

1.1.1 Le calcium

Le calcium est un nutriment essentiel impliqué dans la plupart des processus métaboliques de l'organisme. Il est responsable de la rigidité osseuse. Pratiquement toute la totalité du calcium présent dans l'organisme est stockée dans le squelette. C'est pourquoi le statut osseux est souvent mis en parallèle avec les apports calciques. Une diminution de la calcémie entraîne une augmentation de la parathormone ce qui engendre un processus de résorption osseuse. Pour maintenir une activité métabolique normale il faut que la calcémie soit comprise entre 2,1 et 2,6 mmol/l.

De nombreuses études ont montré qu'au cours du vieillissement, notamment après la ménopause chez la femme et après 65 ans chez l'homme, l'absorption intestinale du calcium diminue. Ces modifications expliquent que les besoins en calcium soient augmentés après la ménopause. En effet ils passent de 1000 mg à 1200 mg par jour. (Fig 12)

Recommandations nutritionnelles	
ANC (mg/j)	Ca
Enfant 1-3 ans	450
Enfant 4-6 ans	700
Enfant 7-9 ans	900
Adolescent	1 200
Adulte	900
Personne âgée	1 200

Fig 12 Apports nutritionnels conseillés pour le calcium.

Cette ration est atteinte par la consommation de 4 portions de produits riches en calcium par jour. Or d'après des enquêtes alimentaires réalisées en France, la consommation calcique moyenne est de 790 mg/j chez les hommes de plus de 64 ans et 690 mg/j chez les femmes de plus de 50 ans. C'est pourquoi une supplémentation semble nécessaire dans cette tranche de population.

La supplémentation en calcium chez la femme ménopausée permet de diminuer de 1% par an la perte osseuse. Cependant les effets bénéfiques de la supplémentation varie selon l'âge, l'ancienneté de la ménopause et les apports calciques de base. On observe de bons résultats chez les sujets âgés et chez les patients dont l'apport spontané est faible.

Au final la supplémentation n'est pas forcément un gage de majoration du capital osseux mais toute carence est extrêmement délétère. C'est pourquoi la correction des déficiences éventuelles en calcium doit précéder ou accompagner toute thérapeutique en matière d'ostéoporose. Il faut toutefois rester prudent sur l'utilisation systématique de ce traitement car quelques études ont montré une augmentation du risque cardiovasculaire avec une supplémentation en calcium. Il faut donc pour chaque patient analyser la balance bénéfice-risque et ajuster l'éventuelle supplémentation aux besoins propres de l'individu en fonction de son âge et de son sexe après estimation de ses apports alimentaires.

1.1.2 La vitamine D(13,50,52,54)

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui n'est pas apportée majoritairement par l'alimentation. Elle est produite sous l'action des ultra-violets (UV) par les cellules profondes de l'épiderme. La forme active : 1-25(OH)-D est obtenue après 2 hydroxylations successives dans le foie et dans le rein. Cette vitamine a plusieurs actions dont la principale est d'augmenter l'absorption intestinale du calcium. Une carence en vitamine D entraîne une ostéomalacie, une ostéoporose, une faiblesse musculaire et une diminution des fonctions immunitaires.

Avec l'âge on observe une diminution de la production de vitamine D aggravée par une moindre exposition solaire plus le vieillissement des cellules rénales associées à un abaissement du taux de substrat aboutit à une diminution de synthèse de la forme active. L'ensemble de ces altérations est responsable d'une altération de l'absorption du calcium entraînant une hypocalcémie et donc une augmentation de la parathormone qui favorise la résorption osseuse.

L'insuffisance en vitamine D est définie en Europe par un taux de 25(OH)D inférieure à 30 ng/ml.

Elle concerne 36% des hommes et 47% des femmes. La fréquence de ce déficit varie avec l'âge touchant 25% des personnes avant 75 ans , 60% après 75 ans et 90% des sujets institutionnalisés.

Selon certaines études, une supplémentation semble être très efficace pour corriger le statut vitaminique de la personne âgée et préserver le capital osseux. Cette supplémentation devra se faire de manière préventive chez des sujets de plus de 65 ans sans détermination du statut initial. Par contre pour toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de vitamine D pour une prise en charge adaptée, il est nécessaire de connaître la valeur sérique de départ afin d'adapter le schéma d'attaque et d'entretien.

Les recommandations en terme de supplémentation sont les suivantes : le traitement d'attaque est utilisé en cas de carence vitaminique pour ramener le taux au dessus de la valeur cible recommandée qui est de 30 ng/ml alors que le traitement d'entretien consiste lui en une administration d'une dose quotidienne ou trimestrielle moyenne de 800 à 1200UI. L'administration d'une forte dose une fois par an ne paraît pas souhaitable en l'état actuel des connaissances.

1.1.3 La cosupplémentation calcium et vitamine D.

D'après de nombreuses études, il a été montré qu'une supplémentation en calcium et en vitamine D entraîne une diminution significative de la survenue des fractures du col et des fractures périphériques.

Cette prise en charge, même si elle s'avère efficace sur la diminution des fractures, ne peut pas constituer à elle seule le traitement de l'ostéoporose.

1.1.4 Les différentes spécialités disponibles en France

Spécialités à base de calcium	Spécialités avec uniquement de la vitamine D	Spécialités d'association calcium et vitamine D
Cacit ®	Uvedose 100 000 UI ®	Cacit Vit D3 ®
Calcidose ®	Zyma D 80 000 UI ®	Calcidose Vit D3 ®
®Calciforte ®	Zyma D 200 000 UI ®	Calciforte Vit D3 ®
Calciprat ®	Zyma D 10 MUI ®	Calciprat Vit D3 ®
Calperos ®	Adrigyl 10 000 UI ®	Calperos Vit D3 ®
Caltrate ®		Caltrate Vit D3 ®
Fixical ®		Fixical Vit D3 ®
Orocal ®		Orocal Vit D3 ®
Ossopan ®		Ideos ®
Osteocal ®		Osteocal Vit D3 ®
Ostram ®		Ostram Vit D3 ®
Calcium génériques		Calcium Vit D3 génériques

Tableau 3 Liste des spécialités à base de calcium et vitamine D disponibles en France

1.2 Les biphosphonates(10,55–57)

Les biphosphonates sont des analogues synthétiques du pyrophosphate qui se lie à l'hydroxyapatite sur les sites de remodelage osseux actifs. En ce qui concerne leurs structures, ils sont reliés par un lien non hydrolysable P-C-P et sont formés de 2 chaînes, l'une participe à la liaison avec l'os et l'autre à l'activité pharmacologique. La figure 13 montre la différence de structure entre le pyrophosphate et les biphosphonates.

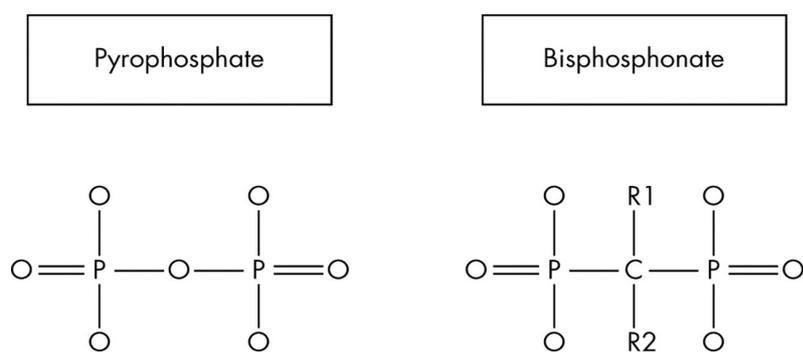


Fig 13 Structure du pyrophosphate et des biphosphonates.

Il existe trois générations de biphosphonates liées à différentes fonctions moléculaires entraînant une modification du mode d'action des doses efficaces et de l'index thérapeutique.

Les biphosphonates de 1ère génération sont non azotés, ce sont l'étidronate, le clodronate et le tiludronate. La marge thérapeutique entre la dose antirésorptive et la dose provoquant un trouble de la minéralisation est étroite avec ces molécules. Ceux de 2ème génération présentent une fonction amine avec un atome d'azote sur la chaîne latérale R2, ce sont le pamidronate, l'alendronate et l'ibandronate. Enfin viennent les biphosphonates de 3ème génération avec une fonction imine cyclique avec 1 ou plusieurs atomes d'azote ce sont le risédronate et l'étidronate.

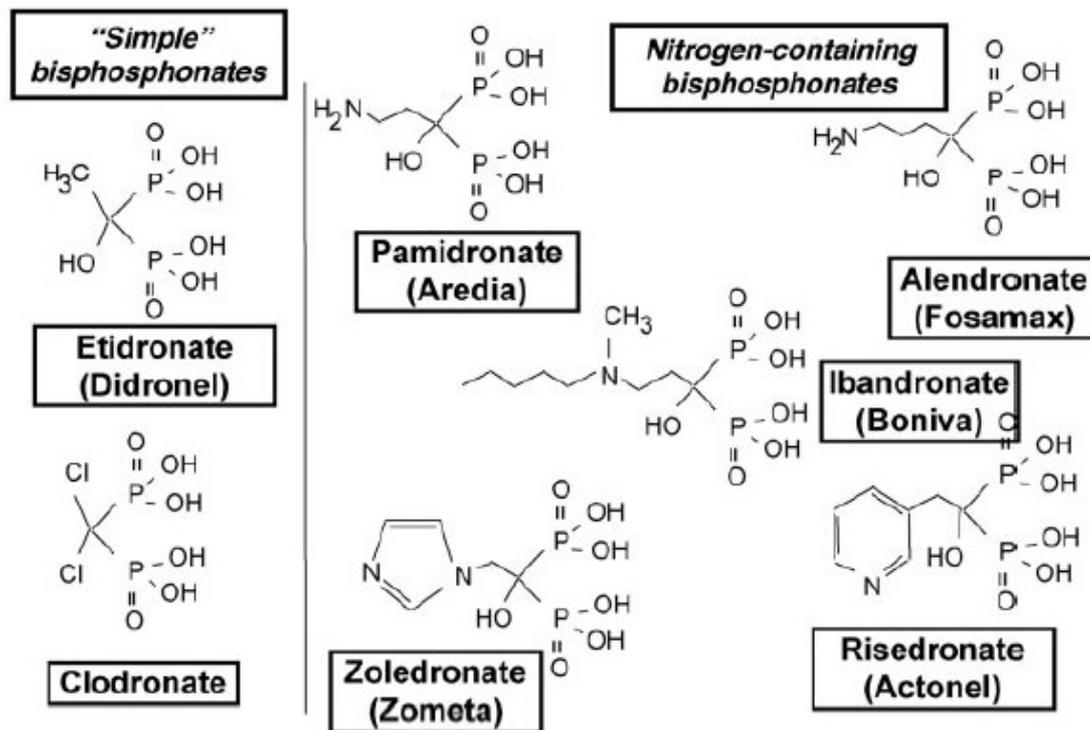


Fig 14 Structure des différents bisphosphonates utilisés en clinique

1.2.1 Mécanisme d'action

Au niveau tissulaire l'action de tous les bisphosphonates est comparable. Ils inhibent le remodelage osseux. On observe dans un premier temps une diminution de la résorption puis dans un second temps de la formation osseuse. Les bisphosphonates positivent la balance calcique avec un gain de masse osseuse et une diminution de la fragilité osseuse.

Sur le plan cellulaire, les bisphosphonates vont agir soit directement soit indirectement sur les ostéoclastes. Après l'entrée dans les ostéoclastes, les bisphosphonates ont différentes cibles. Ils vont empêcher l'adhésion des ostéoclastes sur la matrice par une inhibition de la polymérisation de l'actine. De plus ils vont induire l'apoptose des ostéoclastes en formant un analogue de l'ATP non hydrolysable qui va entrer en compétition avec l'ATP.

A coté de leur action sur les ostéoclastes, les bisphosphonates pourraient avoir une action sur les ostéoblastes. Ils induisent une sécrétion par les ostéoblastes d'un facteur inhibant le recrutement et la durée de vie de l'ostéoclaste.

Les biphosphonates comportant un atome d'azote c'est à dire ceux de 2ème et 3ème génération agissent sur l'apoptose des ostéoclastes par un mécanisme particulier. Ils vont inhiber une enzyme : la farnésyl diphosphonate synthétase qui est responsable de la prénylation des protéines. Le résultat est une perte de la fonctionnalité des ostéoclastes et l'apoptose.

1.2.2 Pharmacocinétique

Les biphosphonates ont une demi-vie plasmatique courte mais leur élimination par le squelette est lente avec une demi vie de plusieurs années dans l'os. Moins de 5% de la dose orale est absorbée, 30 à 40% est capté par l'os et le reste est éliminé par le rein.

1.2.3 Indications thérapeutiques(58)

Spécialité	Ostéoporose postménopausique - Prévention chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose - Traitement : réduction du risque de fracture vertébrale et de la hanche	Ostéoporose masculine	Prévention de la perte osseuse lors de corticothérapie prolongée (> 3 mois par voie générale, pour une dose > 7,5 mg/j d'équivalent prednisone)
FOSAMAX®	- cp 5 mg : prévention : 1 cp/j - cp 10 mg : traitement : 1 cp/j* - cp 70 mg : traitement : 1 cp/sem*	cp 10 mg : 1 cp/j	cp 5 mg : 1 cp/j
DIDRONEL®	≥ 1 fracture vertébrale 1 cp 400 mg /j pendant 14 j/3 mois	non	1 cp 400 mg /j pendant 14 j/3 mois
ACTONEL®	- cp 5 mg : traitement : 1 cp/j* - cp 35 mg : traitement : 1 cp/semaine*	non	cp 5 mg : 1 cp/j**
LYTOS® CLASTOBAN®	non	non	non
BONDRONAT®	non	non	non
ARELIA®	non	non	non
SKELID®	non	non	non
ZOMETA®	non	non	non

* remboursé à 65 % dans la seule indication de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique.

** Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée (> 3 mois) par voie générale à des doses ≥ 7,5 mg/j d'équivalent prednisone.

Fig 15 Principales indications des biphosphonates.

Depuis le 1er décembre 2011 l'ibandronate (BONVIVA®) n'est plus remboursé par la sécurité sociale française en raison d'un SMR (service médical rendu) insuffisant. En effet son efficacité a été prouvée sur des fractures vertébrales mais non sur celles du col du fémur jugée comme plus grave. Compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques et notamment d'autres biphosphonates comme l'acide alendronique, risédronique et zolédronique, ayant démontré leur effet préventif pour réduire les fractures vertébrales et périphériques, y compris celles du col du fémur. L'utilisation de BONVIVA constitue une perte de chance pour les patients à risque élevé de fractures périphériques. Cette spécialité n'a donc plus sa place dans la prise en charge de l'ostéoporose.

1.2.4 Effets indésirables (59–63)

Les effets fréquemment observés après la prise de ces médicaments sont des troubles digestifs avec des maux de ventre, de la constipation et des diarrhées. Des œsophagites, gastrites et ulcères duodénaux peuvent également être observés. Pour prévenir leur apparition, il faut prendre le médicament avec un grand verre d'eau et ne pas se coucher immédiatement après la prise.

Des douleurs musculaires et articulaires peuvent aussi être rapportées. Cet effet reste rare et est réversible à l'arrêt du traitement.

Une ostéonécrose de la mâchoire a été observée dans le traitement de l'ostéoporose par les biphosphonates. Il est donc conseillé de faire un bilan dentaire avant instauration du traitement et d'éviter des soins dentaires invasifs lors du traitement.

Depuis avril 2011 le résumé des caractéristiques du produit (RCP), notifie l'apparition de fractures atypiques lors de l'utilisation des biphosphonates. Les fractures atypiques se distinguent des fractures du fémur « classiques » par leur localisation et leurs caractéristiques radiologiques. Ces fractures transverses ou obliques courtes, souvent bilatérales, peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur entre la partie inférieure du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Elles surviennent après un traumatisme minime ou même sans traumatisme. Pour prévenir ce risque il faut informer les patients du risque de survenue de ces fractures et réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement, particulièrement après 5 années ou plus d'utilisation. Le patient devra consulter le médecin en cas de douleur, faiblesse ou gêne dans la cuisse ceci pouvant indiquer la possibilité d'une fracture.

1.2.5 Contre indications

Les biphosphonates sont contre-indiqués dans les maladies de l'œsophage qui retardent le transit œsophagien telles que les sténoses. On ne pourra pas utiliser ces médicaments si le patient est dans l'incapacité à se tenir debout ou à se tenir assis en position verticale pendant 30 minutes.

Comme pour tous les autres médicaments l'utilisation des biphosphonates est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants.

1.3 Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMS).(64)

Les SERMS sont des modulateurs des récepteurs aux oestrogènes. On peut les classer en 2 groupes, les dérivés du triphényléthylène avec le tamoxifène comme chef de file d'une part et les dérivés du benzothithiophene avec le raloxifene comme chef de file d'autre part.

Les effets biologiques de ces différentes molécules varient selon le tissu considéré.

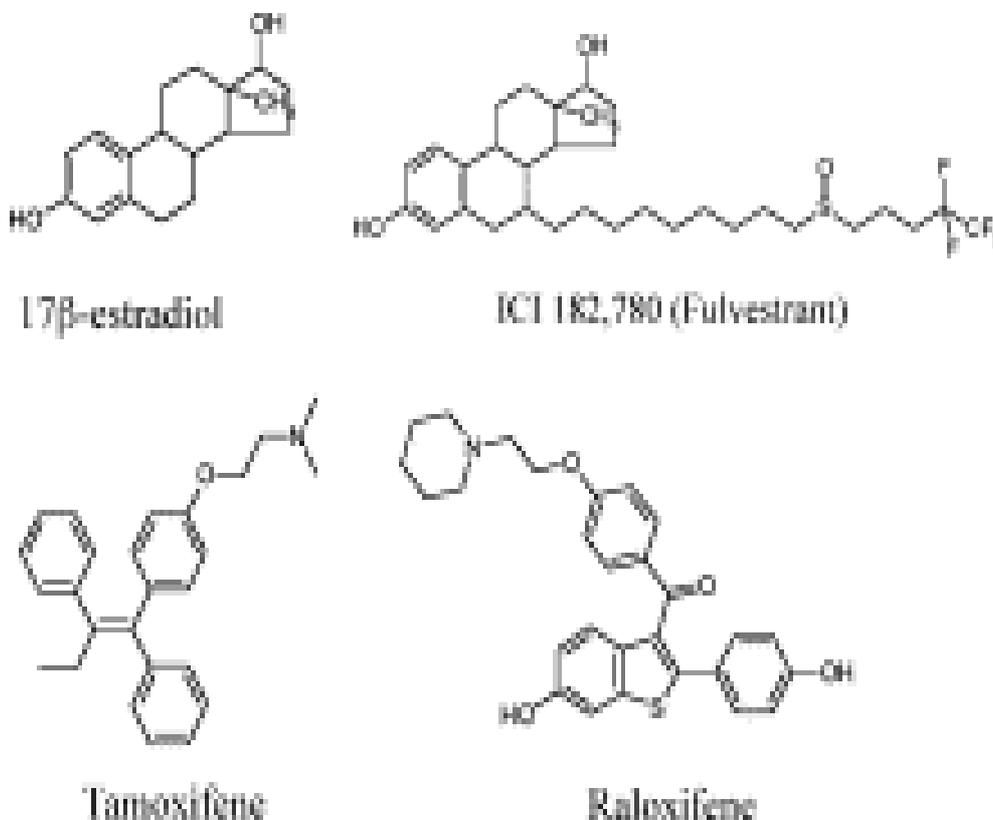


Fig 16 Structure des 2 principaux SERMS utilisés en clinique

1.3.1 Mode d'action(64–67)

Le 17- β -oestradiol agit en se fixant sur un récepteur spécifique. Il existe 2 isoformes de ce récepteur une α et une β dont la distribution dans les tissus n'est pas homogène. Le sein et l'utérus sont plus riches en récepteur α alors qu'au niveau des os il y a plus de récepteurs β .

Le tamoxifène chef de file historique des SERMS est utilisé depuis des années dans le traitement du cancer du sein et de ses récives. Le tamoxifène va se fixer sur les récepteurs aux œstrogènes (RE) et avoir une action antagoniste au niveau du sein et agoniste au niveau des os.

Le raloxifène lorsqu'il se fixe sur le récepteur aux œstrogènes, va provoquer un changement de conformation de celui ci et ainsi modifier les voies d'activation de la transcription génique.

L'existence de certains facteurs de transcription activateur ou inhibiteur qui interagissent avec le RE expliquerait l'action variable des SERMS sur les cellules cibles. Des études in vitro ont montrées que le raloxifène exerce des effets positifs sur les ostéoblastes. Il protège ces cellules de l'apoptose, induit une inhibition de la production d'interleukine IL-6 et stimule la synthèse de l'ostéoprotégérine du collagène de type 1 et l'expression de la PAL osseuse.

Deux grandes études ont étudié le raloxifène et ont conclu que cette molécule diminue le remodelage osseux, stoppe la perte osseuse post-ménopausique et réduit le risque de fracture vertébrale.

1.3.2 Pharmacocinétique

Les SERMS sont rapidement absorbés après administration orale. Pratiquement 60% de la dose est absorbée. La biodisponibilité absolue est de 2%.

Ils sont largement distribués dans l'organisme, le volume de distribution est indépendant de la dose.

Le raloxifène subit un important métabolisme hépatique. Il est transformé en métabolites glucuroconjugés lors du premier passage hépatique. Les concentrations de raloxifène sont maintenues par le cycle entéro-hépatique ce qui permet d'obtenir une demi-vie plasmatique de 22,7 heures.

La molécule active et ses métabolites sont éliminés principalement par les fèces.

1.3.3 Indications thérapeutiques

Le raloxifène est le seul SERM commercialisé en France dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose à la dose de 60mg/jour. Le remboursement par la sécurité sociale française n'a lieu uniquement dans l'indication suivante : ostéoporose post-ménopausique avérée avec ou moins une fracture ostéoporotique.

Le tamoxifène lui est utilisé dans le traitement du cancer du sein.

1.3.4 Effets indésirables(68)

Les effets indésirables les plus souvent rapportés après administration de raloxifène sont les suivants :

augmentation du risque thrombo-embolique veineux, pour prévenir celui ci le traitement sera interrompu en cas d'immobilisation prolongée du patient

bouffées de chaleur dues à une vasodilatation

crampes au niveau des jambes

oedèmes périphériques dose dépendants

1.3.5 Contre indications(64,68)

Le raloxifène est contre indiqué du fait de son action sur les récepteurs des œstrogènes au niveau du sein et de l'endomètre chez les femmes ayant eu un cancer du sein ou de l'endomètre. De plus du fait de son métabolisme hépatique il est contre indiquée chez les insuffisants hépatiques. Enfin le raloxifène augmente le risque d'évènements thrombo-emboliques il sera donc contre indiqué chez les patients ayant des antécédents thrombo-emboliques.

N'ayant pas de données sur la grossesse et l'allaitement son utilisation ne sera pas recommandée.

1.3.6 Spécialités disponibles en France dans le traitement de l'ostéoporose

Les spécialités à base de raloxifène utilisées dans le traitement sont : l'Evista ® et l'Optrume ® ainsi que les spécialités génériques.

2 Le traitement ostéoformateur : le tériparatide

La parathormone (PTH) est constituée de 84 acides aminés dont la partie N terminale 1-34 est biologiquement active. Le rôle physiologique de la PTH est de réguler le calcium sanguin pour maintenir des taux stables. Dès lors que l'organisme est en hypocalcémie il y a augmentation de PTH avec pour conséquence une mobilisation du calcium osseux, une diminution de l'élimination urinaire et une augmentation de la synthèse de la vitamine D au niveau rénal.

Le tériparatide est le fragment 1-34 recombinant humain de la parathormone commercialisé sous le nom de Forsteo®.

2.1 Mode d'action du tériparatide(69–72)

Plusieurs mécanismes d'action sont impliqués dans le rôle de la PTH. La PTH agit sur les voies de signalisation des ostéoblastes, en effet les ostéoblastes et les cellules bordant la surface osseuse ont des récepteurs à la PTH. La liaison de l'hormone avec son récepteur va induire la prolifération des cellules ostéoblastiques.

Le deuxième effet de la PTH passe par la production de facteurs de croissance. La PTH agirait sur la production d'IGF-1 et sur celle du TGF- β ce qui favorise la croissance des ostéoblastes.

Enfin on observe un effet sur le système RANK-L et sur son récepteur piège l'ostéoprotégérine. La PTH administrée de façon intermittente entraîne une modification rapide mais transitoire de l'expression d'OPG et de RANK-L ce qui limite l'effet stimulant sur la résorption osseuse et rend prédominant l'action anabolique.

Des constatations histologiques ont montré que l'administration quotidienne de PTH stimule la formation osseuse à la surface de l'os trabéculaire et corticale par stimulation préférentielle de l'activité ostéoblastique par rapport à celle ostéoclastique. L'augmentation de la formation osseuse

assurée par la PTH améliore la micro-architecture du squelette, provoque une augmentation de la masse osseuse. Le risque de fractures va donc diminuer. À l'inverse une administration continue provoque une stimulation de la résorption osseuse entraînant une fragilisation du squelette.

2.2 Pharmacocinétique

L'élimination du tériparatide est hépatique. La demi-vie plasmatique est d'environ 1h après l'injection sous cutanée, ce qui traduit la temps nécessaire à l'absorption à partir du site d'injection.

2.3 Indication thérapeutique(72–75)

L'étude princeps est celle de Neer et al, qui est un essai international prospectif multicentrique chez la femme ostéoporotique avec un antécédent de fracture vertébrale. 1637 femmes ont reçu soit un placebo soit 20 ou 40 µg/j de PTH pendant un peu plus de 18 mois. Les résultats ont été une progression de la DMO au niveau du col fémoral et lombaire, ainsi qu'une diminution du risque global de fracture. Cet effet protecteur est observé dès la première année de traitement et il perdure après l'arrêt du traitement.

Selon d'autres études d'associations thérapeutiques il n'y a pas d'avantage en terme d'augmentation de masse osseuse à prescrire le tériparatide avec un biphosphonate comme l'alendronate.

Les indications thérapeutiques du tériparatide sont donc le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque de fracture comprenant l'ostéoporose post-ménopausique et masculine ainsi que le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fractures recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

L'administration se fait de manière quotidienne à la dose de 20 µg.

2.4 Effets indésirables du tériparatide(68,73)

Les principaux effets indésirables notés dans l'étude de Neer et al sont des nausées, des céphalées, des vertiges, des crampes et une hypercalcémie. On peut aussi voir une dyspnée et des troubles thoraciques de manière fréquente. Une légère réaction au point d'injection peut également être

observée.

Du fait de ces troubles cardiaques il faudra être prudent en cas d'association aux digitaliques.

2.5 Contre indications(68,73)

Le tériparatide ayant un effet anabolique important, il convient d'écartier les patientes ayant reçu une radiothérapie à fenêtre osseuse, les maladies osseuses telles que la maladie de Paget qui ont des potentialités de développer des ostéosarcomes. L'hypercalcémie sera aussi un élément qui contre indique l'utilisation du tériparatide.

3 Le traitement agissant à la fois sur la formation et la résorption : le Protelos ®

Le Protelos® est composé de ranélate de strontium. Le strontium est un cation bivalent plus lourd que le calcium qui est absorbé de façon active et passive par l'estomac. Il a une forte affinité pour l'os et est adsorbé à la surface du cristal osseux en se substituant partiellement au calcium.

3.1 Mécanisme action (76)

In vitro le ranélate de strontium augmente la formation osseuse ainsi que la réplication des précurseurs ostéoblastiques. Il diminue la résorption osseuse en diminuant la différenciation des ostéoclastes.

L'activité du ranélate de strontium a été étudié chez les rats et il augmente la masse osseuse trabéculaire, le nombre et l'épaisseur des travées ce qui améliore la solidité des os. Dans le tissu osseux que ce soit chez l'homme ou chez l'animal, le strontium est principalement adsorbé à la surface du cristal osseux et ne se substitue que faiblement au calcium. Il ne va donc pas modifier les caractéristiques du cristal osseux. Des biopsies osseuses ont eu lieu lors de l'étude clinique de phase III, montrant aucun effet délétère sur la qualité osseuse ou sur sa minéralisation.

3.2 Pharmacocinétique

La biodisponibilité du ranélate de strontium après administration orale de 2g est de 25%. les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 3 à 5 heures. La prise concomitante de calcium ou d'aliments diminue la biodisponibilité c'est pourquoi il est conseillé de prendre le ranélate de strontium en dehors des repas.

Le ranélate de strontium est faiblement lié aux protéines plasmatiques et le strontium possède une forte affinité pour le tissu osseux.

Comme c'est un cation divalent le ranélate de strontium ne subit pas de métabolisation.

L'élimination se fait par voie rénale et gastro-intestinale, celle ci est temps et dose dépendant.

3.3 Indication thérapeutique du ranélate de strontium(76–78)

Plusieurs essais cliniques ont mis en évidence une réduction significative du risque de fracture chez les femmes ménopausées. L'étude SOTI a évalué l'effet du ranélate de strontium pendant 3 ans à la posologie de 2g/ jour chez 1649 femmes d'âge moyen 70 ans et de T-Score de -3,6. Après un an de traitement on observe une réduction du risque de récurrence de fracture de 49% et de 41% au bout de 3 ans. On a également observé une augmentation de la DMO lombaire de 6,8% par rapport au groupe placebo. L'étude TROPOS a montré une réduction des fractures extra vertébrales.

Tous ces résultats favorables ont conduit à l'autorisation de mise sur le marché en 2004, pour la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

3.4 Effets indésirables(79–81)

Les effets indésirables observés dans les études SOTI et TROPOS avec une différence significative par rapport au groupe placebo ont été des diarrhées, des nausées et des céphalées. Ces effets disparaissent au delà de 3 mois de traitement.

Deux types d'effets indésirables majeurs ont été identifiés pour ce médicament : le risque thrombo-embolique veineux et le risque allergique (DRESS syndrome ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome). Le premier a été observé lors des essais cliniques, le second a été mis en évidence par le dispositif de pharmacovigilance mis en place en 2007. Depuis 2007, le ranélate de strontium est suivi par le comité national de pharmacovigilance. Le risque de survenue d'évènements thrombo-emboliques et de DRESS est avéré d'après le rapport de la pharmacovigilance.

Du fait de ces effets indésirables graves la haute autorité de santé (HAS) a réévalué la place de ce traitement dans l'ostéoporose. Dans son rapport datant de septembre 2011, la HAS maintient l'utilisation du Protelos® dans le traitement de l'ostéoporose mais réduit l'indication aux personnes ayant une contre-indication ou une intolérance aux biphosphonates, et aux personnes n'ayant pas de facteurs de risque thrombo-embolique parmi lesquels un antécédent d'évènement thrombo-embolique, un âge supérieur à 80 ans ou une immobilisation prolongée.

3.5 Contre-indications

La seule contre-indication mentionnée dans le résumé caractéristique produit (RCP) est l'hypersensibilité à l'un des composants.

Mais d'après le 2ème rapport de pharmacovigilance on pourrait rajouter comme contre-indication un antécédent thrombo-embolique et une immobilisation prolongée

4 Les recommandations Françaises dans la prise en charge de l'ostéoporose(82)

Avant d'envisager tout traitement il faut analyser les facteurs de risques d'ostéoporose dont les principaux sont résumés dans le tableau ci dessous.

Facteurs de risque indépendant de la DMO	Facteurs de risque dépendants de la DMO
Âge Antécédents familiaux Corticothérapie Antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur Diminution de l'acuité visuelle Troubles neuro-musculaires Tabagisme Hyperthyroïdie Polyarthrite rhumatoïde Cancer du sein	Ménopause précoce Aménorrhée primaire ou secondaire Immobilisation prolongée Carence Vitamino-calcique

Tableau 4 Facteurs de risques d'ostéoporose

Ensuite la prise en charge médicamenteuse va être différentes suivant qu'il y ait eu fracture ou non et en fonction de l'âge comme le montre les figures 17 et 18.

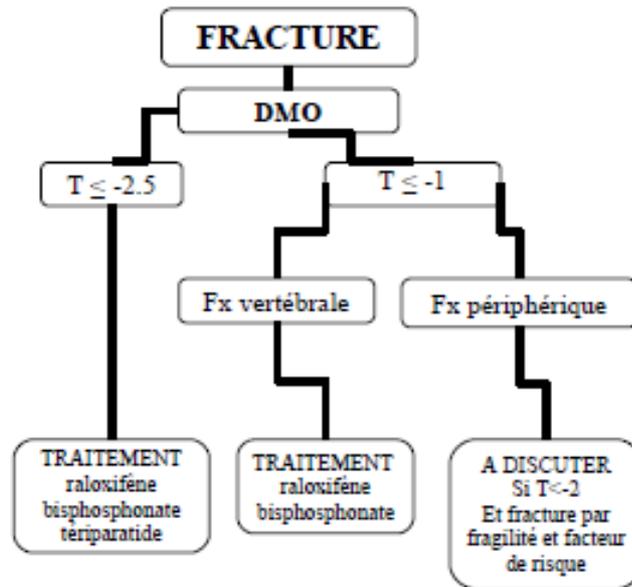


Fig 17 Prise en charge si fracture d'après les recommandations de l'Afssaps

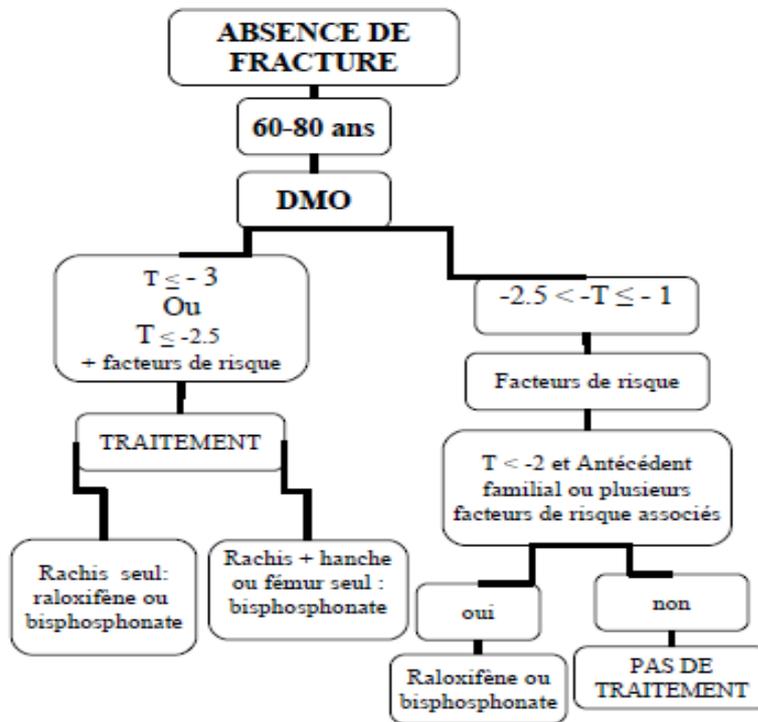


Fig 18 Prise en charge sans fracture d'après les recommandations de l'Afssaps

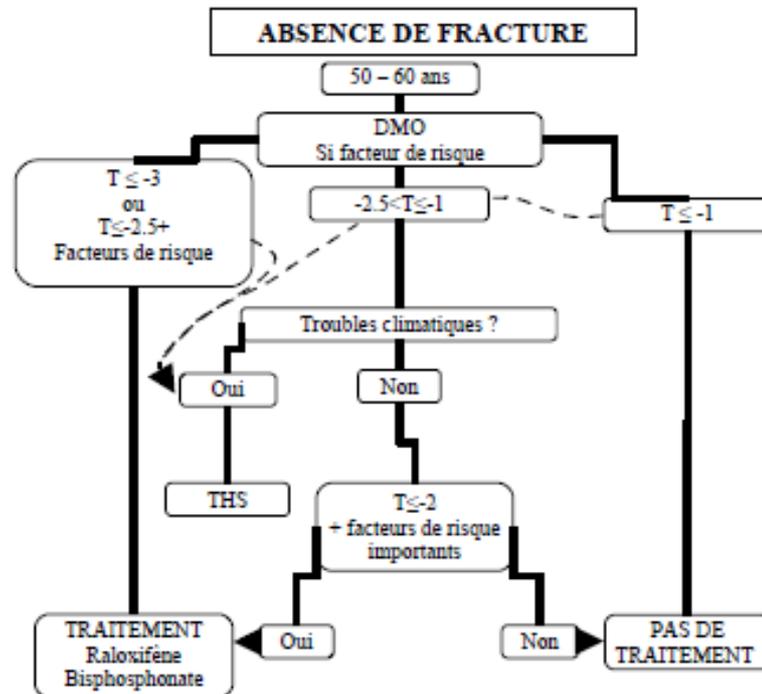


Fig 19 Prise en charge sans fracture d'après les recommandations de l'Afssaps

En ce qui concerne la prise en charge de la personne âgée de plus de 80 ans, l'Afssaps recommande une supplémentation vitamino-calcique et l'utilisation de protecteur de hanche pour prévenir les chutes.

Pour l'ostéoporose masculine le schéma est le même que pour la femme ménopausée mais seul l'alendronate a l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

5 Les nouvelles cibles thérapeutiques

La prévention et le traitement de l'ostéoporose ont jusqu'à présent fait appel aux agents cataboliques, inhibiteurs de la résorption osseuse tels que les biphosphonates ou les SERMS. Compte tenu du défaut de formation osseuse observé dans l'ostéoporose les agents anaboliques pourraient avoir un intérêt, actuellement le seul agent anabolique utilisé est la PTH. La meilleure connaissance de la physiologie osseuse permet d'envisager d'autres cibles de traitement telles que les inhibiteurs de RANKL, les inhibiteurs de la cathepsine ou encore les inhibiteurs de la voie Wnt. (Fig 20)

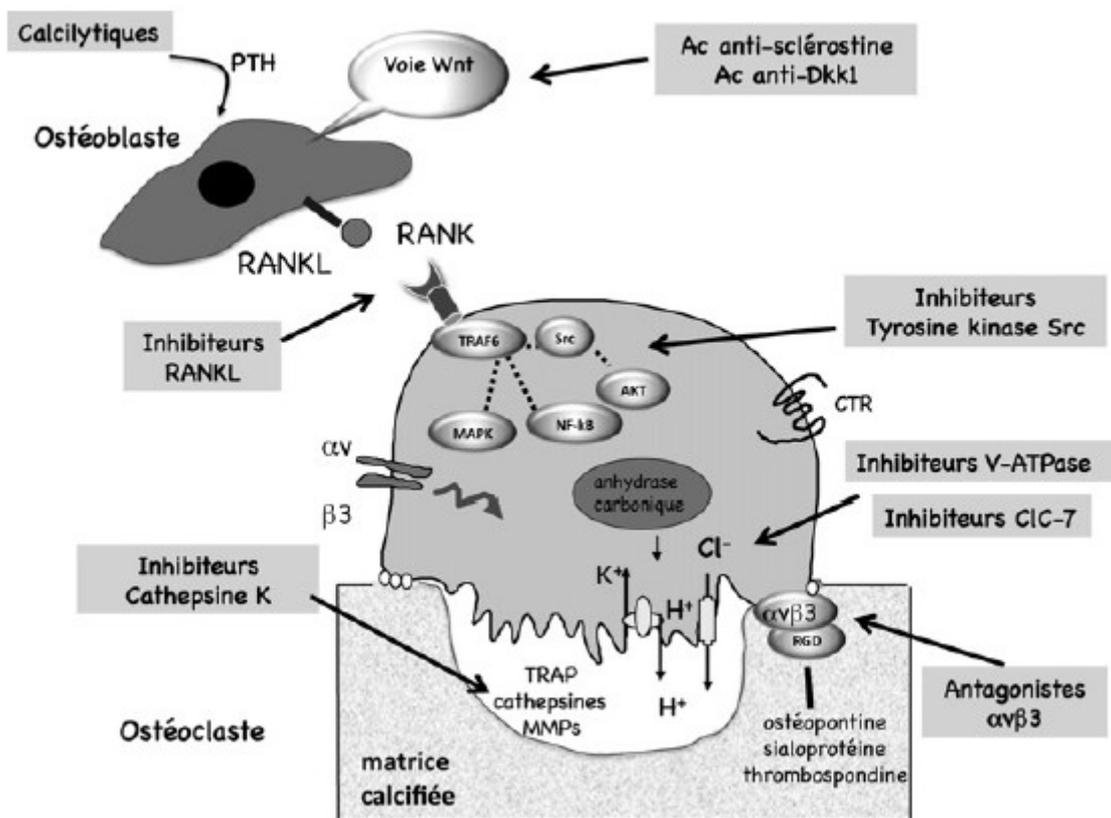


Fig 20 Traitements cibles de l'ostéoporose(83)

5.1 Nouveaux inhibiteurs de la résorption

5.1.1 Inhibiteurs de RANKL(83–85)

Le rôle majeur de RANKL et de l'ostéoprotégérine dans la régulation de la résorption osseuse a conduit au développement d'inhibiteurs de cette voie dans l'ostéoporose. L'inhibiteur de RANKL actuellement développé est un anticorps humain anti-RANKL : le denosumab.

Plusieurs études ont été réalisées dessus dont une étude de phase III, multicentrique, randomisée et contrôlée dans laquelle 7868 femmes ménopausées et ostéoporotiques, d'âge moyen 72 ans, ont reçu 60 mg de denosumab en sous cutanée ou un placebo pendant trois ans (Etude FREEDOM). A trois ans le denosumab diminuait de manière significative l'incidence des nouvelles fractures vertébrales de 68% comparativement au groupe placebo, ainsi que l'incidence des fractures non vertébrales et des fractures de hanche. Par ailleurs le denosumab augmentait de manière significative la DMO au rachis et à la hanche. (Fig 21)

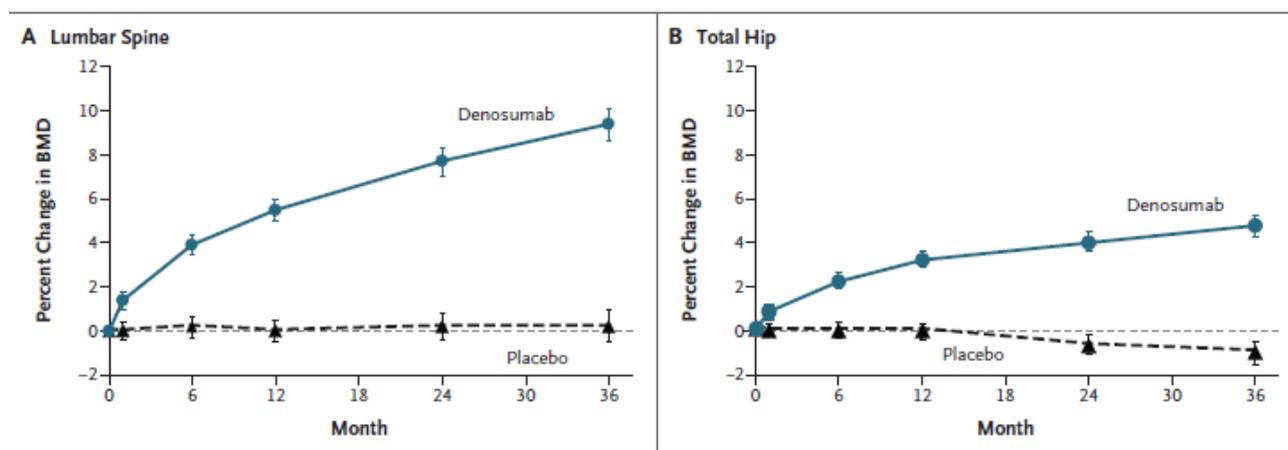


Fig 21 Augmentation de la DMO au niveau lombaire et de la hanche sous denosumab par rapport au placebo

Les marqueurs de remodelage osseux notamment le Ctx sérique étaient diminués de 72% sous denosumab.

Deux autres études ont comparé le denosumab à l'alendronate : DECIDE et STAND. Le denosumab a plusieurs avantages par rapport aux biphosphonates comme une réversibilité d'action rapide. Il inhibe les ostéoclastes à un stade plus précoce de développement avant même leur adhérence à la surface osseuse d'où leur profil d'action plus incisif. De plus son administration tous les 6 mois par

voie sous cutanée favorise l'observance.

Ces études ont montré que le denosumab était une alternative thérapeutique aux biphosphonates en tant qu'agent anti-catabolique lors de l'initiation d'un traitement antiostéoporotique ou après un traitement par biphosphonates.

En ce qui concerne les effets indésirables il n'y a pas de différence significative de survenue d'évènements cardio-vasculaires, de cancer et d'infection par rapport au placebo. Une hypocalcémie transitoire, dose dépendante avec élévation secondaire de la PTH a été observée. C'est pourquoi une supplémentation vitamino-calcique au préalable est nécessaire.

Tous ces résultats ont conduit la FDA (Food and Drug Administration) et l'agence Européenne du médicament à lui donner une autorisation de mise sur le marché en 2010. L'AMM européenne court pour les 27 états membres mais ce produit n'est pas encore commercialisé.

5.1.2 Les inhibiteurs de la cathepsine K(83,86)

La cathepsine K est une enzyme fortement exprimée dans les ostéoclastes. Elle contribue à la dégradation de la matrice osseuse et est capable de dégrader le collagène de type I. Elle n'est pas spécifique des os car elle est également exprimée dans le cœur, les poumons et le foie. Des mutations du gène de la cathepsine K sont responsables d'une ostéopathie rare caractérisée par une ostéosclérose. Chez ces sujets, les marqueurs de résorption osseuse sont diminués et à l'histomorphométrie il existe une altération du remodelage osseux qui contribue à la fragilisation de l'os.

Chez l'homme deux inhibiteurs de la cathepsine K ont démontré leur activité pharmacodynamique basée sur la réduction des marqueurs de la résorption osseuse et l'augmentation de la DMO. Ces 2 molécules sont l'odanacatib et le balicatib. Le développement du balicatib a été arrêté du fait d'évènements cutanés importants et d'une spécificité moindre pour la cathepsine K. L'odanacatib a démontré une spécificité supérieure de même que son activité anti résorptive.

Une étude de phase II menée sur 2 ans chez 399 femmes ménopausées d'âge moyen 64 ans, recevant une fois par semaine une dose de 3 à 50 mg d'odanacatib ou un placebo, a montré une augmentation de la DMO dose dépendante sous odanacatib par rapport au placebo. A deux ans les marqueurs de la résorption étaient diminués par rapport au groupe placebo;

Une étude de phase III est actuellement en cours pour cette molécule.

5.1.3 Les antagonistes de l'intégrine $\alpha\beta3$ (83,87–90)

L'intégrine $\alpha\beta3$ est la principale intégrine des ostéoclastes, elle leur permet leur ancrage et adhésion à la surface osseuse. Par ailleurs elle induit la transmission d'un message anti-apoptotique et favorables à la survie des ostéoclastes. Toutes ces fonctions peuvent être inhibés par des protéines ayant une certaine séquence (séquence RGD) ou par des anticorps dirigés contre l'intégrine. Une étude multicentrique faite sur 227 femmes ménopausées, d'âge moyen 63 ans a montré que des doses de 200 mg d'antagoniste non peptidique de l'intégrine augmentait de manière significative la DMO à la hanche et au col fémoral.

Cette voie reste encore à être développée.

5.2 Nouveaux agents ostéoformateurs

5.2.1 Les calcilytiques(83,91,92)

Le calcium extra cellulaire régule la sécrétion de PTH par l'intermédiaire d'un récepteur de surface couplé à une protéine G. Les calcilytiques diminuent la sensibilité du récepteur au calcium et augmentent ainsi la production de PTH. Des élévations permanentes de la PTH comme dans les états d'hyperparathyroïdisme, entraînent un effet catabolique net sur l'os, promouvant la résorption osseuse. Des augmentations intermittentes de la PTH ont au contraire un effet anabolique osseux, promouvant ainsi la formation osseuse.

Une étude clinique a évalué la tolérance; les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du Ronacaleret, un antagoniste oral du récepteur au calcium. Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée contre placebo, réalisée chez 65 femmes ménopausées d'âge moyen 55 ans, ayant reçu 3 dosages de Ronacaleret administré 2 fois à 27 jours d'intervalle ou un placebo.

Les résultats ont montré des augmentations dose-dépendantes de la PTH endogène, du calcium, et des marqueurs de formation osseuse. Toutefois une étude de phase II menée dans une population de femmes ménopausées ostéoporotiques a été prématurément stoppée pour manque d'efficacité.

5.2.2 Blocage de la voie Wnt

5.2.2.1 Anticorps anti-sclérostine(83,93,94)

La sclérostine est une protéine exprimée dans différents tissus et principalement dans les cellules osseuses. C'est un antagoniste circulant de la voie Wnt, voie impliquée dans la formation osseuse. De ce fait c'est un inhibiteur physiologique de la formation osseuse.

Chez des souris transgéniques surexprimant la sclérostine humaine, on observe une masse osseuse basse et un risque accru de fractures alors que chez celles déficientes en sclérostine c'est une augmentation de la masse osseuse qui est observée. Des essais d'injections sous cutanée hebdomadaires d'anticorps anti-sclérostine chez le rat ont montré une augmentation dose dépendante des paramètres de formation osseuse sans augmentation de la résorption.

Au niveau humain, une étude de phase I a été rapportée chez la femme ménopausée, montrant une augmentation des marqueurs de formation et une diminution des marqueurs de résorption. Ces résultats sont les prémices d'un traitement anti-sclérostine dans l'ostéoporose.

5.2.2.2 Anticorps anti-Dkk1(83,95,96)

Le Dkk1 est un antagoniste naturel de la voie Wnt, il inhibe les interactions du corécepteur LRP5/6 et du récepteur frizzled. Il a été montré que chez la souris la masse osseuse était inversement proportionnelle au niveau d'expression de Dkk1.

En ce qui concerne les études, on est encore au stade d'essai sur l'animal. L'administration d'anticorps anti-Dkk1 une à deux fois par semaine chez la souris pendant deux mois entraîne une augmentation significative des marqueurs de la formation et une nouvelle formation osseuse aux surfaces endocorticales et dans l'os trabéculaire.

Le résultat de cette étude suggère un possible intérêt dans le traitement des pathologies osseuses notamment l'ostéoporose.

Toutes ces nouvelles approches constituent un espoir pour une meilleure prise en charge de l'ostéoporose.

6 Le rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien a un rôle essentiel à jouer dans l'éducation des patients sur l'ostéoporose. Il occupe une place de choix pour intervenir efficacement dans la prévention et le dépistage de cette pathologie. Garant du bon usage des médicaments prescrits, il pourra également limiter les risques d'arrêt prématuré de traitement ainsi que de survenue de complications liées à cette pathologie.

6.1 Rôle de prévention et de dépistage de l'ostéoporose

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé central. C'est le professionnel de santé le plus à même de détecter les personnes à risque. Pour cela je propose de mettre à disposition des patients un questionnaire pour aider le pharmacien dans sa mission de dépistage et de prévention.



Êtes vous à risque de présenter une ostéoporose ?

L'ostéoporose est une maladie chronique caractérisée par une dégradation osseuse importante. Les conséquences de cette maladie peuvent être des fractures pouvant être invalidantes.

Pour le savoir il vous suffit de répondre à ce questionnaire.

	Oui	Non
A-t-on diagnostiqué de l'ostéoporose chez votre père ou votre mère ou l'un d'eux s'est-il fracturé le col du fémur à la suite d'un choc ou d'une chute sans gravité ?		
Un de vos parents est-il voûté?		
Êtes-vous âgés de plus de 40 ans?		
Avez-vous eu une fracture à la suite d'une chute ou d'un choc sans gravité?		
Tombez-vous fréquemment (plus d'une fois par an)?		
Votre taille a-t-elle diminué de plus de 3 cm après l'âge de 40 ans?		
Votre IMC est-il inférieur à 19 kg/m ² ?		
Avez-vous pris des corticoïdes pendant plus de 3 mois consécutifs? (Cortancyl®, Solupred®...)		
Souffrez-vous de polyarthrite rhumatoïde?		
Souffrez-vous d'hyperthyroïdie ou d'hyperparathyroïdie ?		
Pour les femmes Avez-vous été ménopausée avant 45 ans? Avez-vous subi une ablation des ovaires avant l'âge de 50 ans sans prendre de traitement hormonal substitutif?		
Buvez-vous plus de 3 verres d'alcool par semaine ?		
Fumez-vous ou avez-vous fumé régulièrement des cigarettes?		
Faites-vous moins de 30 minutes de sport par jour?		
Évitez-vous les laitages ou les produits laitiers?		
Résultats du test comptez le nombre total de OUI		

Si vous avez répondu OUI à une des questions cela ne veut pas dire que vous souffrez d'ostéoporose mais que vous avez des facteurs de risques cliniquement prouvés qui peuvent conduire à l'ostéoporose et/ou à des fractures.

Pour savoir si vous devez consulter un médecin et être traitée montrez ce test à votre pharmacien.

L'ostéoporose doit être prévenue dès le plus jeune âge, c'est en effet au cours de l'enfance et de l'adolescence que se constitue le capital osseux qui détermine le pic de masse osseuse. Il faut rappeler aux populations à risque que sont les enfants, adolescents, femme enceinte, femme ménopausée et personnes âgées d'avoir un apport calcique suffisant (1,2g/jour). Pour cela un tableau des aliments riches en calcium peut être nécessaire. (Fig 21).

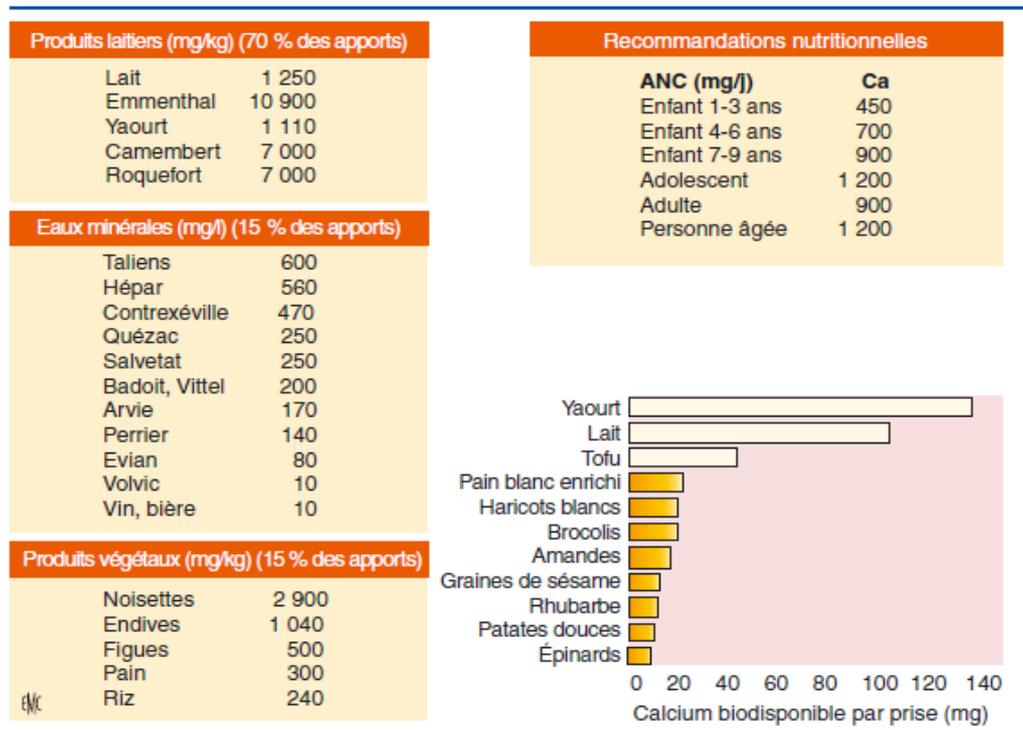


Fig 22 Le calcium, apports nutritionnels conseillés et contribution de différents vecteurs alimentaires(54)

Un apport suffisant en vitamine D est nécessaire pour l'absorption intestinale du calcium. Il faut surtout faire attention aux adolescents et aux personnes âgées. La vitamine D est surtout synthétisée sous l'action des UV mais certains aliments sont riches en vitamine D dont notamment les poissons gras, les jaunes d'œufs et le foie.

De plus il faut rappeler qu'il est nécessaire d'avoir une activité physique pour prévenir l'ostéoporose. En effet il a été montré que l'exercice physique a un effet bénéfique sur la masse osseuse. Les exercices dits en charge sont plutôt recommandés car ils exercent une pression stimulante sur l'os. Les sports les plus conseillés sont la marche à pied, la course et ceux nécessitant des sauts. Pour la prévention de l'ostéoporose les sports tels que la natation ne sont pas conseillés.

6.2 Rôle de sensibilisation et d'information des patients

Le pharmacien a une mission fondamentale qu'est celle de l'information. L'ostéoporose et ses conséquences sont largement méconnues du grand public. Le pharmacien se devra de rappeler à ses patients le caractère silencieux de la maladie, l'impact physique et psychologique important des fractures ainsi que les circonstances d'apparition de l'ostéoporose et l'existence de traitements efficaces.

Des supports écrits à l'intention des patients peuvent être un bon allier pour assurer cette mission.
(Fiche ci après)



Connaissez vous l'ostéoporose ?

Qu'est ce que l'ostéoporose?

L'ostéoporose est une maladie chronique caractérisée par une perte de masse osseuse. Cela va se caractériser par une fragilité osseuse et une augmentation du risque de fractures.

Quel est le mécanisme à l'origine de l'ostéoporose?

Nos os sont en perpétuel renouvellement, en temps normal il existe un équilibre parfait entre la formation et la dégradation osseuse. Quand on souffre d'ostéoporose, cet équilibre est rompu avec une dégradation osseuse plus importante que la formation.

Sommes-nous nombreux à souffrir d'ostéoporose?

L'ostéoporose est une maladie qui touche près de 75 millions de personnes dans le monde. Les personnes de plus de 50 ans sont les plus touchées. Chez la femme la perte de la production d'œstrogènes lors de la ménopause favorise cette perte de masse osseuse. Chez l'homme c'est la diminution du taux de testostérone qui va favoriser cette perte.

Quand découvre-t-on que l'on est atteint d'ostéoporose?

Généralement on découvre que l'on est atteint de cette maladie après une fracture. On peut le découvrir plus tôt en analysant vos facteurs de risques de développer une ostéoporose. Pour cela parlez en à votre médecin ou pharmacien.

Peut on prévenir et traiter l'ostéoporose?

Il existe des traitements efficaces pour cette maladie mais on peut agir avant d'avoir besoin de traitement. Un apport adéquat en calcium et en vitamine D permet de limiter la perte osseuse. Un exercice physique régulier est important pour maintenir nos os en bonne santé.

Pourquoi prendre en charge cette maladie?

Une ostéoporose prise en charge trop tard peut avoir de lourdes conséquences sur la qualité de vie comme la perte d'autonomie, la perte de confiance en soi voire même des difficultés pour travailler. Les fractures du col du fémur sont responsables de nombreuses hospitalisations et d'invalidité en France.

N'hésitez donc plus à penser à vos os!!!!



6.3 Nouvelle mission du pharmacien : l'éducation thérapeutique du patient(97–99)

L'article 38 de la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) définit les nouvelles missions du pharmacien d'officine . Il indique qu'ils peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients. En effet le pharmacien officinal est en première ligne dans la chaîne de soins. Il dispense les médicaments prescrits, conseille le patient sur le bon usage des médicaments et sur la survenue possible d'effets indésirables.

Le pharmacien est le garant de la bonne utilisation du médicament, pour cela il se doit d'expliquer au patient tout ce qui est nécessaire pour que celui comprenne et adhère au traitement.

Dans la prise en charge de l'ostéoporose des fiches médicaments peuvent être utiles voire même indispensables car l'observance de ces traitements est mauvaise. L'observance au cours de la première année de traitement est très faible (MPR : 51,2%), or à ce niveau le risque de survenue de fractures est le même que pour un patient non traité. La sensibilisation des patients par le pharmacien sur le respect des prescriptions est de ce fait un enjeu de santé publique(voir fiches ci-après).



Vous êtes traités par Actonel, Fosamax, Didronel, Bonviva ?

Ces médicaments font partie de la famille des biphosphonates. Ils sont prescrits en première intention dans le traitement de l'ostéoporose. Ils agissent en se fixant exclusivement sur l'os et diminuent leur dégradation.

Pourquoi prendre ce traitement ?

Ces molécules augmentent de **5 à 10 % la masse osseuse** et diminuent de plus de **40 % le risque de fracture**.

Comment prendre ce traitement ?

Du fait de la durée d'action prolongée, la prise de ce médicament se fait une fois par semaine.

Conseils utilisations

Prendre le comprimé le **matin à jeun**, 30 minutes à 1 heure avant la prise de tout aliments ou boisson.

Prendre le comprimé avec un **grand verre d'eau plate et non minéralisée**.

Les comprimés doivent être pris en **position assise ou debout** pour éviter le risque d'ulcération buccale et oropharyngée.

Tout **autre médicament** doit être pris **30 minutes après** la prise du comprimé.

Attendre **2 à 3h avant de prendre du calcium**.

En cas **d'oubli** prendre le comprimé le jour du constat et reprendre le suivant le jour normal. Ne pas prendre 2 comprimés le même jour.

Quels sont les effets secondaires les plus fréquents ?

Avec ce traitement on peut observer des

troubles digestifs
ulcération buccale et oropharyngée
douleurs musculaires et articulaires réversibles à l'arrêt du traitement
ostéonécrose de la mâchoire

Si un de ces symptômes apparaît, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.



Vous êtes traités par Evista ?

Ce médicament est un modulateur de l'activation aux œstrogènes. Il agit en diminuant le remodelage osseux et stoppe la perte osseuse observée après la ménopause.

Pourquoi prendre ce traitement ?

Ce médicament réduit le risque de fractures de 47 % .

Comment prendre ce traitement ?

Il faut prendre ce médicament **tous les jours** au moment qu'il vous convient le mieux.

Quels sont les effets secondaires les plus fréquents ?

Avec ce traitement on peut observer des

bouffées de chaleur
crampes musculaires
survenue d'évènements thrombo-emboliques
œdèmes périphériques

Si un de ces symptômes apparaît, parlez en à votre médecin ou pharmacien





Vous êtes traités par Protelos ?

Ce médicament agit sur l'os en augmentant la formation osseuse et en diminuant la dégradation osseuse.

Pourquoi prendre ce traitement ?

Des études cliniques ont montré une réduction du risque de récurrence de traitement de 49 % au bout de la première année de traitement et de 41 % au bout de 3 ans.

Comment prendre ce traitement ?

Il faut prendre le sachet en le diluant dans l'eau au moment du coucher ou au moins 2 heures après le dîner.

Quels sont les effets secondaires les plus fréquents ?

Avec ce traitement on peut observer des

troubles digestifs
événements thrombo-emboliques
risque allergie cutanée

Si un de ces symptômes apparaît, parlez en à votre médecin ou pharmacien



THESE SOUTENUE PAR MIRMAN VALENTINE

L'OSTEOPOROSE : ETAT DES LIEUX, PERSPECTIVES ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS SA PRISE EN CHARGE.

Conclusion

L'ostéoporose est une maladie chronique dont la prise en charge constitue un enjeu important de santé publique. En effet cette maladie est responsable de 23 000 hospitalisations et d'environ 1800 décès chaque année en France.

Une meilleure compréhension de la physiologie osseuse a permis d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients. L'arsenal thérapeutique actuellement disponible pour traiter l'ostéoporose n'est pas suffisant. C'est pourquoi la recherche continue et de nouveaux traitements devraient voir le jour dans les années à venir.

La loi HPST a permis de mettre le pharmacien d'officine au cœur du parcours de soins et de lui donner une place importante dans la prise en charge du patient. Désormais il peut par son action quotidienne faire de la prévention, améliorer le dépistage et l'observance des traitements de l'ostéoporose.

Reste aux pharmaciens à se donner les moyens pour mettre en œuvre ces actions et ainsi assurer leur mission première de santé publique. Ce travail apporte quelques outils qui permettront aux pharmaciens d'officine d'améliorer la prise en charge du patient en amont et après le diagnostic.

L'ostéoporose est une maladie chronique au même titre que les pathologies cardio-vasculaires ou le diabète. Ces 2 pathologies font l'objet d'une prise en charge globale des patients avec la mise en place de réseau pluridisciplinaire. Pourquoi ne pas faire de même pour l'ostéoporose?

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble le 11/03/12



LE PRESIDENT DU JURY

M. JOYEUX-FAURE



Bibliographie

1. Guénard H. Physiologie humaine. 3ème éd. Pradel; 2001.
2. Tortora Derrickson. Principes d'anatomie et de physiologie. 4ème éd. de boeck;
3. Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. Le vieillissement osseux : les nouveaux acteurs de communication intercellulaire. *Médecine & Longévité*. 2010 déc;2:200–4.
4. Briot K, Roux C. Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2005 déc;33:1009–13.
5. Ribot C, Trémollières F, Pouillès J-M. Aromatase et régulation du remodelage osseux. *Revue du Rhumatisme*. 2006 janv;73:32–8.
6. Garnero P. Nouveaux marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose. *Médecine Nucléaire*. 2009 janv;33:17–27.
7. Merlotti D, Gennari L, Stolakis K, Nuti R. Aromatase activity and bone loss in men. *J Osteoporos*. 2011;2011:230671.
8. Frost HM. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res*. 1969;3(3):211–37.
9. Meunier P. L'ostéoporose. [3e éd.], [entièrement revue et mise à jour]. Issy-les-Moulineaux: Masson ;"Le Quotidien du médecin; 2005.
10. Clunie G. Ostéoporose. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.
11. Bartl R. Osteoporose : prévention, diagnostic, traitement. Paris: Maloine; 2003.
12. centre collaborateur de l'organisation mondiale de la santé. L'osteoporose en milieu professionnel. 2002.
13. actualites-professionnelles-250-1310560824.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 2012 janv 23]. Available de: <http://www.grio.org/documents/actualites-professionnelles-250-1310560824.pdf>
14. Lespessailles É, Cotté F-E, Roux C, Fardellone P, Mercier F, Gaudin A-F. Prevalence and features of osteoporosis in the French general population: The Instant study. *Joint Bone Spine*. 2009 juill;76:394–400.
15. Bruder JM, Ma JZ, Basler JW, Welch MD. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. *Urology*. 2006 janv;67(1):152–5.
16. Beringer TR. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ*. 1994 janv 29;308(6924):343.
17. Curran D, Maravic M, Kiefer P, Tochon V, Fardellone P. Epidemiology of osteoporosis-related fractures in France: A literature review. *Joint Bone Spine*. 2010 déc;77:546–51.

18. Maravic M, Le Bihan C, Landais P, Fardellone P. Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database. *Osteoporos Int.* 2005 déc;16(12):1475–80.
19. Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int.* 2006;17(5):637–50.
20. Compston JE, Papapoulos SE, Blanchard F. Report on osteoporosis in the European Community: current status and recommendations for the future. Working Party from European Union Member States. *Osteoporos Int.* 1998;8(6):531–4.
21. Blain H, Vuillemin A, Blain A, Guillemin F, De Talance N, Doucet B, et al. Age-related femoral bone loss in men: evidence for hyperparathyroidism and insulin-like growth factor-1 deficiency. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004 déc;59(12):1285–9.
22. Schürch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J. Bone Miner. Res.* 1996 déc;11(12):1935–42.
23. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007 oct;18(10):1319–28.
24. Cohen-Solal DV. Ostéoporose et héparine. 2001 sept;68(8):727–8.
25. Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, Terris MK. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology.* 2001 janv;57(1):127–32.
26. Body J-J. Increased fracture rate in women with breast cancer: a review of the hidden risk. *BMC Cancer.* 2011;11:384.
27. Levasseur R, Legrand E, Chappard D, Audran M. Contrôle central de la masse osseuse : implications thérapeutiques potentielles. *Revue du Rhumatisme.* 2005 oct;72:887–9.
28. Fetique-will A, Chevalley T, Rizzoli R. inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et ostéoporose. (299).
29. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006 déc 27;296(24):2947–53.
30. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ.* 2008 août 12;179(4):319–26.
31. ALCOOL ACTUALITES 36 - OSTÉOPOROSE - Fractures ostéoporotiques : l'alcool parmi les facteurs de risque [Internet]. [cité 2011 déc 4]. Available de: http://www.inpes.sante.fr/AA/AA36/actu_scienc2.htm
32. Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA Jr, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am. J. Med.* 2008 mai;121(5):406–18.

33. Briot K, Roux C. Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2005 déc;33(12):1009–13.
34. Garnero P. Nouveaux marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose. *Médecine Nucléaire*. 2009 janv;33(1):17–27.
35. Remodelage osseux [Internet]. [cité 2011 déc 15]. Available de: http://exp.gen.free.fr/SOIREES/DOCS/biologie/pages/remod_os.htm
36. DEVOGELAER J-P. Rôle des marqueurs biologiques du remodelage osseux dans le diagnostic et le suivi thérapeutique de l'ostéoporose.
37. Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos Int*. 2000;11 Suppl 6:S66–76.
38. Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, Alatalo SL, Lehtimäki T, Schmidt-Gayk H, et al. Serum TRACP 5b Is a Useful Marker for Monitoring Alendronate Treatment: Comparison With Other Markers of Bone Turnover. *J. Bone Miner. Res*. 2005 août;20(8):1804–12.
39. Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H, Cheng S, Janckila AJ, Väänänen HK. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption. *J. Bone Miner. Res*. 2000 juill;15(7):1337–45.
40. Halleen JM, Karp M, Viloma S, Laaksonen P, Hellman J, Käkönen SM, et al. Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterization of six monoclonal antibodies. *J. Bone Miner. Res*. 1999 mars;14(3):464–9.
41. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J. Bone Miner. Res*. 2004 mars;19(3):386–93.
42. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin. Biochem*. 1997 déc;30(8):573–93.
43. Srivastava AK, Mohan S, Singer FR, Baylink DJ. A urine midmolecule osteocalcin assay shows higher discriminatory power than a serum midmolecule osteocalcin assay during short-term alendronate treatment of osteoporotic patients. *Bone*. 2002 juill;31(1):62–9.
44. Ohashi T, Igarashi Y, Mochizuki Y, Miura T, Inaba N, Katayama K, et al. Development of a novel fragments absorbed immunocapture enzyme assay system for tartrate-resistant acid phosphatase 5b. *Clin. Chim. Acta*. 2007 févr;376(1-2):205–12.
45. Byrjalsen I, Leeming DJ, Qvist P, Christiansen C, Karsdal MA. Bone turnover and bone collagen maturation in osteoporosis: effects of antiresorptive therapies. *Osteoporos Int*. 2008 mars;19(3):339–48.
46. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone*. 2002 juill;31(1):1–7.
47. Roux S. Nouvelles cibles thérapeutiques dans l'ostéoporose☆. *Revue du Rhumatisme*. 2010 mai;77(3):257–63.

48. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J. Bone Miner. Res.* 2005 oct;20(10):1813–9.
49. actualites-professionnelles-250-1310456244.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 2012 janv 23]. Available de: <http://www.grio.org/documents/actualites-professionnelles-250-1310456244.pdf>
50. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. 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 avr 19;342(apr19 1):d2040–d2040.
51. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 1997 sept 4;337(10):670–6.
52. Potier de Courcy. Estimation du statut en vitamines et minéraux de la population française d'après des enquêtes récentes. 1999;34(2):77–87.
53. Breuil V, Eullerziegler L. Nutrition et vieillissement osseux L'ostéoporose. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 2004 déc;18(4):212–8.
54. Coxam V. Ostéoporose et prévention nutritionnelle. EMC. 2010;
55. Shaw NJ. Bisphosphonate treatment of bone disease. *Archives of Disease in Childhood.* 2005 mai 1;90(5):494–9.
56. Russell RGG. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *PEDIATRICS.* 2007 mars 1;119(Supplement):S150–S162.
57. Benhamou C. Effets des traitements de l'ostéoporose sur la qualité osseuse. *Revue du Rhumatisme.* 2007 janv;74:43–51.
58. synthese_davis_bonviva_-_ct-8848.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 2012 févr 2]. Available de: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/synthese_davis_bonviva_-_ct-8848.pdf
59. Biphosphonates et fractures atypiques du fémur - Point d'information - AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [Internet]. [cité 2012 févr 2]. Available de: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Biphosphonates-et-fractures-atypiques-du-femur-Point-d-information>
60. Fractures atypiques du fémur sous bisphosphonates: effet indésirable reconnu par Santé Canada et l'AFSSAPS : Pharmacritique [Internet]. [cité 2012 janv 26]. Available de: <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2012/01/22/fractures-atypiques-du-femur-sous-bisphosphonates-effet-inde.html#more>
61. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2011 mai;26(5):993–1001.
62. Kuehn BM. Studies Probe Possible Link Between Bisphosphonates and Femoral Fractures.

JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2010 mai 11;303(18):1795–6.

63. WC500105281.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 2012 févr 2]. Available de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/04/WC500105281.pdf
64. Legrand E, Hoppe E, Chappard D, Audran M. Les SERMs dans le traitement de l'ostéoporose : état des lieux et perspectives. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2006 mai;34(5):423–8.
65. Viereck V, Gründker C, Blaschke S, Niederkleine B, Siggelkow H, Frosch K-H, et al. Raloxifene concurrently stimulates osteoprotegerin and inhibits interleukin-6 production by human trabecular osteoblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 sept;88(9):4206–13.
66. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999 août 18;282(7):637–45.
67. Olivier S, Fillet M, Malaise M, Piette J, Bours V, Merville M-P, et al. Sodium nitroprusside-induced osteoblast apoptosis is mediated by long chain ceramide and is decreased by raloxifene. *Biochem. Pharmacol.* 2005 mars 15;69(6):891–901.
68. Talbert M, Willoquet G, Gervais R. *Le guide pharmaco clinique*. Rueil-Malmaison: le Moniteur des pharmacies; 2009.
69. Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1--38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology*. 2001 sept;142(9):4047–54.
70. Tam CS, Heersche JN, Murray TM, Parsons JA. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology*. 1982 févr;110(2):506–12.
71. Rubin MR, Cosman F, Lindsay R, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone. *Osteoporos Int*. 2002;13(4):267–77.
72. Cormier C. Rôle de la parathormone dans l'ostéoporose. *La Presse Médicale*. 2006 mars;35(3):495–501.
73. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2001 mai 10;344(19):1434–41.
74. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007 mars 6;146(5):326–39.
75. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Shen V, Lindsay R. Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women. *J. Bone Miner. Res.* 1998

juin;13(6):1051–5.

76. Agence européenne du médicament. Résumé des caractéristiques du produit Protelos.
77. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2009 oct;20(10):1663–73.
78. Cortet B. Ranélate de strontium : une nouvelle approche de l'ostéoporose post ménopausique. *Revue du Rhumatisme*. 2005 janv;72(S1):16–22.
79. CNPV-Suivi-national-Protelos-27092011.pdf [Internet]. [cité 2012 févr 9]. Available de: <http://www.afssaps.fr/content/download/36053/470988/version/2/file/CNPV-Suivi-national-Protelos-27092011.pdf>
80. protelos_-_ct-8814.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 2012 févr 9]. Available de: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/protelos_-_ct-8814.pdf
81. Jonville-Bera A-P, Autret-Leca E. Ranélate de strontium (Protelos®) : effets indésirables rapportés en France. *La Presse Médicale*. 2011 oct;40(10):e453–e462.
82. rhumato-osteoporose-post-menopausique-AFSSAPS-2006-complet.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 2012 févr 9]. Available de: <http://www.fascicules.fr/data/consensus/rhumato-osteoporose-post-menopausique-AFSSAPS-2006-complet.pdf>
83. Roux S. Nouvelles cibles thérapeutiques dans l'ostéoporose☆. *Revue du Rhumatisme*. 2010 mai;77(3):257–63.
84. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2009 août 20;361(8):756–65.
85. Quemerais-Durieu M-A, Kerlan V, Chabre O. Innovations thérapeutiques dans l'ostéoporose (anticorps antisclérostine et denosumab). *Annales d'Endocrinologie*. 2011 oct;72:S15–S22.
86. Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, et al. Odanacatib, a Cathepsin-K Inhibitor for Osteoporosis: A Two-Year Study in Postmenopausal Women With Low Bone Density. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009 oct 29;091029141139034–41.
87. Frisch SM, Sreaton RA. Anoikis mechanisms. *Curr. Opin. Cell Biol*. 2001 oct;13(5):555–62.
88. Murphy MG, Cerchio K, Stoch SA, Gottesdiener K, Wu M, Recker R. Effect of L-000845704, an alphaVbeta3 integrin antagonist, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005 avr;90(4):2022–8.
89. Lark MW, Stroup GB, Hwang SM, James IE, Rieman DJ, Drake FH, et al. Design and characterization of orally active Arg-Gly-Asp peptidomimetic vitronectin receptor antagonist SB 265123 for prevention of bone loss in osteoporosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1999 nov;291(2):612–7.
90. Zhao H, Ross FP, Teitelbaum SL. Unoccupied alpha(v)beta3 integrin regulates osteoclast

apoptosis by transmitting a positive death signal. *Mol. Endocrinol.* 2005 mars;19(3):771–80.

91. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr. Rev.* 2005 août;26(5):688–703.
92. Fitzpatrick LA, Dabrowski CE, Cicconetti G, Gordon DN, Papapoulos S, Bone HG, et al. The Effects of Ronacaleret, a Calcium-Sensing Receptor Antagonist, on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011 mai 18;96(8):2441–9.
93. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J.* 2003 déc 1;22(23):6267–76.
94. Li X, Ominsky MS, Warmington KS, Morony S, Gong J, Cao J, et al. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2009 avr;24(4):578–88.
95. MacDonald BT, Joiner DM, Oyserman SM, Sharma P, Goldstein SA, He X, et al. Bone mass is inversely proportional to Dkk1 levels in mice. *Bone.* 2007 sept;41(3):331–9.
96. Glantschnig H, Hampton RA, Lu P, Zhao JZ, Vitelli S, Huang L, et al. Generation and selection of novel fully human monoclonal antibodies that neutralize Dickkopf-1 (DKK1) inhibitory function in vitro and increase bone mass in vivo. *J. Biol. Chem.* 2010 déc 17;285(51):40135–47.
97. Cortet B, Bénichou O. Adherence, persistence, concordance: do we provide optimal management to our patients with osteoporosis? *Joint Bone Spine.* 2006 oct;73(5):e1–7.
98. Loi n°2009-879 du 21 juillet 2009. Santé publique.
99. Cramer JA, Lynch NO, Gaudin A-F, Walker M, Cowell W. The effect of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a comparison of studies in the United States, the United Kingdom, and France. *Clin Ther.* 2006 oct;28(10):1686–94.