



L'ostéoporose masculine, un mal sous estimé : physiopathologie, diagnostic, suivi, recommandations thérapeutiques et place du pharmacien d'officine

Benoît Dentant

► To cite this version:

Benoît Dentant. L'ostéoporose masculine, un mal sous estimé : physiopathologie, diagnostic, suivi, recommandations thérapeutiques et place du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-01025650

HAL Id: dumas-01025650

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01025650>

Submitted on 18 Jul 2014

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2010

N° 7021

**L'ostéoporose masculine, un mal sous estimé :
physiopathologie, diagnostic, suivi, recommandations thérapeutiques et
place du pharmacien d'officine**

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

DENTANT Benoit

Né le 5 juillet 1984 à Saint Martin d'Hères

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE**

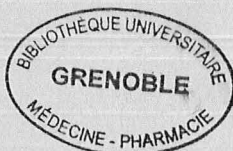
Le : 31 mai 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président de jury : Madame HININGER-FAVIER Isabelle, Maitre de conférence

Directeur de thèse : Professeur FAURE Patrice

Membre : Madame BLANCHARD Dominique, docteur en pharmacie



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2010

N°

**L'ostéoporose masculine, un mal sous estimé :
physiopathologie, diagnostic, suivi, recommandations thérapeutiques et
place du pharmacien d'officine**

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

DENTANT Benoit

Né le 5 juillet 1984 à Saint Martin d'Hères

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE**

Le : 31 mai 2010

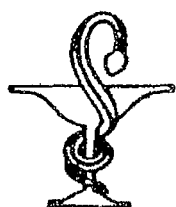
DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président de jury : Madame HININGER-FAVIER Isabelle, Maitre de conférence

Directeur de thèse : Professeur FAURE Patrice

Membre : Madame BLANCHARD Dominique, docteur en pharmacie





UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

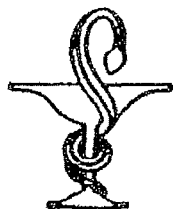
Année 2009-2010

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 32)

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 (U.V.H.C.I)
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	Raphaële	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)
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	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / 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.)

Mise à jour du 03/09/2009

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70



ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 5)

ATER	ELAZZOUZI Samira	Pharmacie Galénique
ATER	SHEIKH HASSAN Amhed	Pharmacie Galénique
ATER	MAS Marie	Anglais Master ISM
ATER	ROSSI Caroline	Anglais Master ISM
ATER	SAPIN Emilie	Physiologie Pharmacologie

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 Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

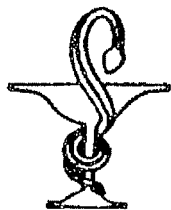
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

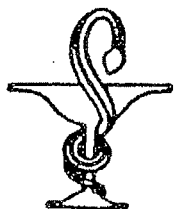
Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice-Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2009-2010

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (GREPI – TIMC)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC)
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)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

Mise à jour le 03/09/2009



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



PROFESSEUR EMERITE (N=1)

FAVIER

Alain

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=2)

RIEU
TROUILLER

Isabelle
Patrice

Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)
Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)

GAUCHARD

Pierre Alexis

Chimie (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 03/09/2009

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier vivement les membres du jury. Le professeur Patrice Faure pour avoir accepté de diriger cette thèse, madame Isabelle Hininger qui me fait l'honneur d'être le président du jury. Enfin, madame Dominique Blanchard pour avoir accepté de faire partie des membres du jury, et avec qui travailler est un enrichissement quotidien.

Merci, à monsieur Michel Gagneur, ainsi qu'à toute l'équipe officinale de la pharmacie du Rondeau pour leur disponibilité, leur gentillesse et le partage de leurs connaissances.

A ma famille, à mes parents pour me soutenir à chaque instant et pour m'avoir donné l'opportunité d'exercer le métier de pharmacien.

A mon grand-père, pour tous ses souvenirs partagés du métier de pharmacien.

A mon amour, pour m'avoir rejoint dans ces contrées glaciales et montagneuses, et d'avoir supporté les moments de solitudes et les gardes de l'héritier. Merci d'être toujours là pour moi.

A Sebastien, pour m'avoir indiqué cette voie, sans qui je ne serai pas pharmacien.

A Edouard, Riadh, mathieu pour leur aide tant morale que matérielle.

A Seb, Pierre-antoine, Edouard, Rhiad, Tom, Anne Sophie, Anthony, Magalie, Mohamed pour tous les bons moments passés en votre compagnie au cours de ces études.

A Mathis, d'être venu au monde le 5 décembre 2009. Suis la voie qu'il te plaira...

TABLE DES MATIERES

Introduction	10
Première partie L'os : rappels anatomiques et physiologiques.....	11
1. Les différents types d'os.....	12
2. Le tissu osseux.....	12
2.1. Les cellules osseuses.....	14
2.1.1. Les ostéoblastes.....	14
2.1.2. Les ostéoclastes.....	14
2.1.3. Les ostéocytes.....	15
2.1.4. Les cellules bordantes.....	15
2.2. Composition de la matrice extracellulaire.....	16
2.3. Le remodelage osseux.....	17
2.4. Les facteurs du remodelage osseux.....	19
3. Evolution de la masse osseuse : différences hommes - femmes	19
3.1. Les différences de croissance	19
3.2. Les différences de masses et d'architectures osseuses	20
3.3. Le vieillissement osseux.....	23
3.4. Autres facteurs chez l'homme.....	24
4. Conclusion.....	25
Deuxième partie : L'ostéoporose masculine : son épidémiologie, ses formes cliniques et son diagnostic	26
1. Définition de l'ostéoporose.....	27
2. Données épidémiologiques et socio-économiques.....	27
2.1. Epidémiologie de l'ostéoporose masculine.....	27
2.2. Incidence et prévalence de l'ostéoporose masculine : comparaison à la femme.....	28

2.3. Données socio-économiques.....	30
2.3.1. Les sites fracturaires.....	30
2.3.2. Impact économique.....	32
2.3.3 Complications.....	33
3. Formes cliniques et physiopathologie de l'ostéoporose masculine.....	34
3.1. Ostéoporoses primaires.....	34
3.1.1. Ostéoporose sénile.....	34
3.1.2. Ostéoporose idiopathique.....	36
3.2. Ostéoporoses secondaires.....	37
3.2.1. Iatrogènes.....	37
3.2.2. Alcoolisme.....	41
3.2.3. Etiologies moins fréquentes	43
3.3. Facteurs de risques à prendre en compte.....	44
4. Méthodes de diagnostic et de suivi de l'ostéoporose masculine.....	48
4.1. Les techniques d'imagerie.....	48
4.1.1. Techniques de mesure de la densité osseuse.....	48
4.1.2. Techniques appréciant l'architecture osseuse.....	52
4.1.3. Techniques mixtes.....	52
4.1.4. Particularités liées à l'ostéoporose masculine.....	53
4.2. Marqueurs biologiques.....	54
4.2.1. Marqueurs de formation.....	55
4.2.2. Marqueurs de résorption.....	57
4.2.3. Applications cliniques des marqueurs du remodelage osseux.....	58
4.2.4. Applications cliniques des marqueurs du remodelage osseux.....	60
4.3. Quand faire le diagnostic d'ostéoporose chez l'homme ?.....	62
Troisième partie : Le traitement et la place du pharmacien d'officine.....	68
1. Rappel sur les cibles potentiels.....	69

2. Les différentes classes de médicaments.....	70
2.1. Le calcium.....	70
2.2. La vitamine D.....	70
2.3. Les Bisphosphonates.....	71
2.4. Le Téréparatide.....	76
3. Les perspectives thérapeutiques.....	79
3.1. De la testostérone aux SARMs.....	79
3.1.1. La testostérone.....	79
3.1.2. Les oestrogènes.....	84
3.1.3. Les SARMs.....	85
3.1.4. Anticorps anti-RANKL.....	87
3.1.5. Inhibiteurs de la cathepsine K.....	90
3.1.6. Inhibiteurs de la Tph1.....	91
3.1.7. Conclusion.....	92
4. Les recommandations du traitement de l'ostéoporose.....	92
4.1.L'ostéoporose masculine : une indication récente.....	92
4.2. Qui traiter ?.....	96
4.3. Schémas thérapeutiques.....	98
4.4. Conclusion.....	100
5. La place du pharmacien d'officine.....	101
5.1. Rôle de prévention.....	101
5.2. Les moyens de prévention non médicamenteux.....	102
5.2.1. Les mesures hygiéno-diététiques.....	103
5.2.2. La prévention des chutes.....	110
5.2.3. Les protecteurs de hanches.....	110
5.2.4. Ergothérapie et mouvement de la vie courante.....	116
5.2.5. Conclusion.....	116
5.3.L'observance du patient ostéoporotique	118
5.4. conséquences sociales	122
6. Les perspectives pour l'ostéoporose masculines.....	123

Introduction

Trop longtemps considérée comme une pathologie exclusivement féminine, l'ostéoporose n'épargne pas les hommes. L'ostéoporose masculine n'est pas une pathologie rare, car environ un homme de plus de 50 ans sur huit sera victime d'une fracture liée à l'ostéoporose dans sa vie. Avec l'allongement de la durée de vie, l'incidence de l'ostéoporose croît chaque année, et ce, pour les deux sexes. Les coûts induits par cette maladie sont importants et nécessitent une évolution des mentalités, afin de fournir à l'homme une meilleure prise en charge.

L'objectif de cette thèse est de recueillir l'ensemble des données actuelles concernant l'ostéoporose masculine, afin de sensibiliser le lecteur sur l'existence de cette pathologie chez l'homme. Au cours de ce travail, nous aborderons les différents aspects de la maladie qui peuvent intéresser le pharmacien d'officine.

Dans un premier temps, nous ferons un rappel anatomique et physiologique sur le tissu osseux, et nous verrons les différences qu'il existe entre les os des femmes et des hommes.

Nous serons ainsi mieux à même de comprendre, dans un deuxième temps, la physiopathologie de l'ostéoporose masculine et ses principales étiologies.

Dans la troisième partie de ce travail, la discussion portera sur les différents traitements de l'ostéoporose masculine. Nous aborderons les schémas thérapeutiques et les recommandations pour les médicaments ayant obtenus l'AMM dans cette indication, puis nous ferons le tour des perspectives thérapeutiques dans ce domaine. Nous traiterons également de la place du pharmacien dans la maladie ostéoporotique. Nous aborderons, notamment les moyens de prévention sur lesquels le personnel officinal peut s'appuyer pour conseiller le patient et les mesures à suivre pour améliorer l'observance du patient ostéoporotique.

Première partie

L'os : rappels anatomiques et physiologiques

1. Les différents types d'os

L'os est une structure solide ayant différents rôles physiologiques. On peut les résumer en trois fonctions essentielles :

- Mécanique, de part sa structure rigide, il fournit la charpente ainsi que la forme de notre corps. Il a aussi un rôle locomoteur avec l'insertion des muscles.
- Protectrice des organes nobles et de la moelle osseuse hématopoïétique.
- Homéostasie du métabolisme phosphocalcique car il représente le réservoir du calcium et du phosphore rapidement mobilisable.

Sur le plan macroscopique, on peut distinguer 4 catégories d'os :

- les os longs avec un corps ou diaphyse et deux extrémités ou épiphyses. Entre la diaphyse et l'épiphyse se trouve la métaphyse, appelé aussi cartilage de croissance car il s'agit du siège de la croissance de l'os ;
- les os courts : poignets, chevilles ;
- les os plats : sternum, côtes, os du crâne ;
- les os irréguliers : les vertèbres.

2. Le tissu osseux [1-5]

D'un point de vue microscopique, tout os est formé de 2 parties ayant chacune une architecture particulière :

- L'os cortical ou os compact est un type de tissu osseux dense situé à la périphérie des os longs. Il est constitué de structures unitaires appelées ostéons, composants le système de Havers. Ces derniers sont un ensemble de lamelles osseuses cylindriques, concentriques autour d'un canal central appelé le canal de Havers. A l'intérieur de ce canal ayant un axe longitudinal par rapport à l'os, se trouvent des vaisseaux sanguins, des nerfs et des vaisseaux lymphatiques. Il existe des canaux transversaux appelés canaux de Volkmann. Entre les lamelles osseuses se trouvent des cellules, les ostéocytes, reliées entre elles par des canalicules. Ce sont des cellules osseuses matures, baignant dans un fluide interstitiel. L'os compact représente environ 90% du squelette.
- L'os trabéculaire ou os spongieux est la partie centrale des os. Il est composé d'ostéons en forme de croissants dont la réunion forme un réseau tridimensionnel caractérisé par

une structure spongieuse, poreuse et alvéolaire. Ce réseau tridimensionnel est constitué de travées osseuses et de cavités de résorption contenant la moelle hématopoïétique ou grasseuse. L'os trabéculaire est quantitativement moins abondant que l'os cortical. Les sites où il est présent en proportion relativement importante sont le rachis, la hanche et l'avant-bras.

Le tissu osseux est composé d'une matrice extracellulaire (MEC) minérale, composée essentiellement de phosphate de calcium apatite et d'une matrice extracellulaire organique faite de diverses protéines (fibres de collagène).

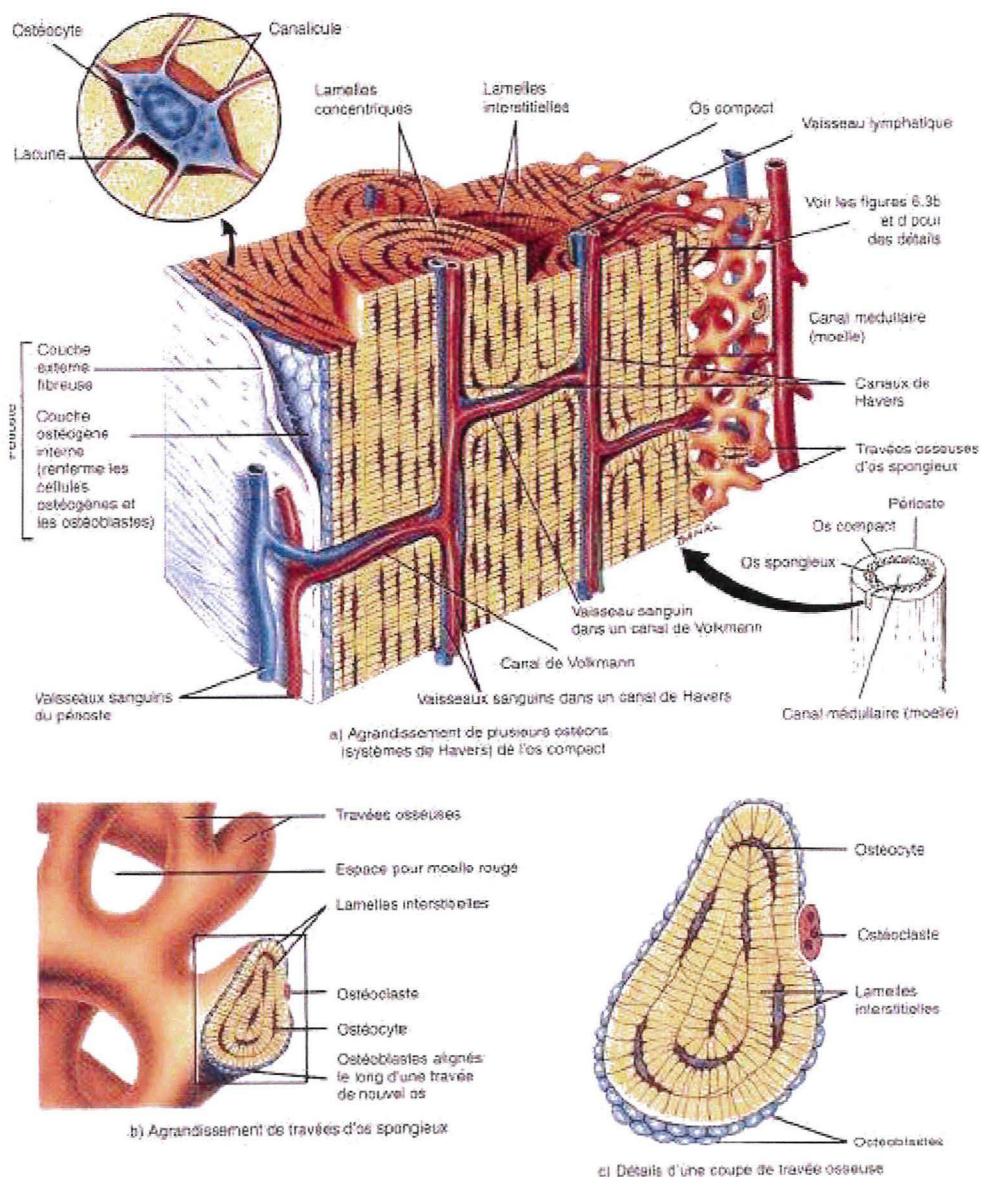


Fig 1. Représentation du tissu osseux : périoste, os compact et spongieux d'après Grabowski [1]

2.1. Les cellules osseuses

Elles sont situées entre les ostéons et dans la moelle osseuse. Elles jouent un rôle essentiel dans le renouvellement de l'os. On distingue quatre types de cellules, les ostéoblastes, les ostéoclastes, les ostéocytes et les cellules bordantes.

2.1.1. Les ostéoblastes

Les ostéoblastes proviennent de cellules souches mésenchymateuses pluripotentes communes aux adipocytes, fibroblastes, myoblastes et chondroblastes. Les ostéoblastes synthétisent la matrice osseuse et sont aussi responsable de sa minéralisation. Ils sont aussi capable de sécréter des facteurs de croissance pour réaliser ces processus. Ils ont le rôle de soutien et régulent le remodelage osseux.

La prolifération, la différenciation et l'activité des ostéoblastes sont régulées par de nombreux facteurs. Le facteur de transcription, qui joue un rôle essentiel dans la différenciation en ostéoblaste, est Cbaf1/Runx2. Les facteurs systémiques participant à leur régulation sont l'hormone parathyroïdienne (ou parathormone, PTH), les oestrogènes, la progestérone, les androgènes, le 1,25-dihydro-cholécalférol (métabolite actif de la vitamine D), et l'hormone de croissance (GH). L'hormone de croissance hypophysaire n'agit pas directement sur l'os mais indirectement par le biais des Insulin Growth Factor (IGF) 1 et 2 dont elle stimule la synthèse hépatique.

Par ailleurs, les ostéoblastes peuvent synthétiser des facteurs locaux. Les plus importants qui stimulent la formation osseuse sont : l'IGF, présents en grande quantité dans la MEC du tissu osseux, l'ostéoprotégérine (OPG), le TGF- β , les BMP (Bone morphogenetic proteins) et les FGF (Fibroblast Growth Factors).

Les glucocorticoïdes inhibent la prolifération des pré-ostéoblastes et induisent l'apoptose ostéoblastique. Ils stimulent l'expression de RANKL et réduisent celle d'OPG favorisant la différenciation des ostéoclastes.

2.1.2. Les ostéoclastes

Les ostéoclastes, quand à eux, proviennent de la lignée hématopoïétique commune aux monocytes et aux macrophages. Ce sont des cellules volumineuses, multinuclées. Les facteurs permettant leur différenciation sont nombreux. Trois principaux facteurs sont sécrétés par les ostéoblastes/cellules stromales : le M-CSF (Facteur de Stimulation des colonies de type

Monocytes-Macrophages), le ligand activateur du récepteur du facteur nucléaire NF- κ B (RANKL) participant à la production d'ostéoclastes et enfin l'ostéoprotégérine (OPG) qui est un récepteur soluble inhibant l'action de RANKL en s'y fixant. Nous pouvons encore citer comme autres facteurs régulant la maturation ostéoclastique le TRAF6, c-Fos, et pour l'activation : TNF- α , TRAF6, c-Src, α v β 3, CAII, H⁺/ATPase, Canal Cl⁻, Calcitonine. Les ostéoclastes sont responsables de la résorption osseuse. Ils se fixent sur l'os minéralisé par l'intermédiaire de molécules d'adhésions spécifiques de la famille des intégrines situées sur leur membrane cytoplasmique. Ces molécules d'adhésions se fixent à l'ostéopontine, la fibronectine, le collagène et la sialoprotéine de l'os. Au niveau de la zone de contact avec l'os la modification du cytosquelette entraîne la formation d'une bordure en brosse. Les ostéoclastes produisent des ions hydrogènes par l'intermédiaire d'une anhydrase carbonique ainsi que des enzymes lysozymiaux tels que la cathépsine K pour dégrader la matrice osseuse.

2.1.3. Les ostéocytes

Les ostéocytes sont les cellules les plus abondantes de l'os. L'ostéocyte est l'ultime stade de maturation de l'ostéoblaste. Il est emmuré dans la matrice qu'il a synthétisée. Il conserve sa capacité à produire des composants de la matrice osseuse. L'ostéocyte est logé dans une lacune, et est en contact avec les ostéocytes adjacents, les ostéoblastes et les cellules bordantes par l'intermédiaire de fins prolongements cellulaires situés dans les canalicules. Il peut à la fois synthétiser et dégrader l'os l'entourant. Il serait capable de stimuler la différenciation ostéoblastique et de déclencher le remodelage osseux en exprimant différents facteurs comme Osf1 (Osteoblast Stimulating Factor) et HB-GAM (Heparin Binding Growth Associated Molecule) [5].

Les ostéocytes ont un rôle important dans la réponse de l'os lors de la mise en charge en initiant son remodelage.

2.1.4. Les cellules bordantes

Ce sont des cellules à l'état de quiescence à la surface de l'os. Après la phase de résorption, elles migreraient dans la lacune, la nettoieraient, puis formeraient les précurseurs d'ostéoblastes matures formant une nouvelle matrice osseuse [6]. Les cellules bordantes communiquent entre elles et avec les ostéocytes par des jonctions "gap". Elles peuvent inhiber la résorption osseuse en empêchant l'accès des ostéoclastes à la surface de l'os ou activer le remodelage en se détachant.

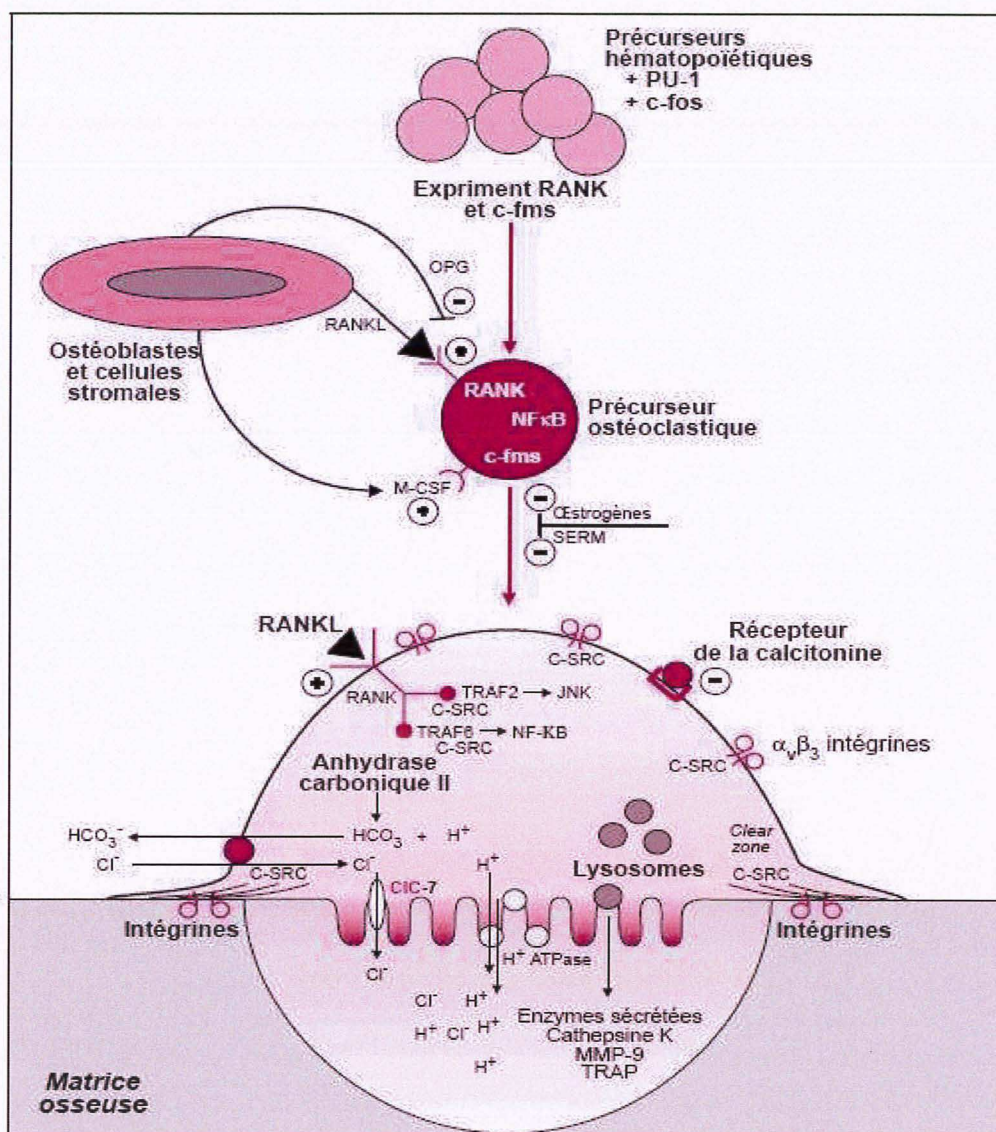


Fig. 2 Schéma d'un ostéoclaste résorbant le tissu osseux [7]

2.2. Composition de la matrice extracellulaire (MEC)

La MEC comporte deux phases, une phase minérale et une phase organique intriquées l'une dans l'autre.

La **phase minérale** est composée principalement de cristaux d'hydroxyapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, ainsi que de carbonate de calcium, phosphate de magnésie, fluore calcium. L'os contient 98% du calcium de l'organisme, soit 1,2 kg. Il joue donc un rôle fondamental dans la régulation calcique. Ce sont principalement les ions Ca^{2+} et PO_4^{3-} situés

en surface des cristaux qui participent aux échanges rapides avec le liquide interstitiel et le courant sanguin.

La **phase organique** est constituée principalement de collagène de type I (90%), et de collagène de type V. Il y a aussi des protéines non collagéniques : les protéoglycanes, l'ostéopontine reliant l'hydroxyapatite aux cellules osseuses, l'ostéonectine qui jouerait un rôle de minéralisation grâce à son affinité pour le collagène et le calcium, l'ostéocalcine, les sialoprotéines osseuses, la thrombospondine permettant la fixation des cellules osseuses à la matrice organique via des intégrines. Il y a également la présence de facteurs de croissance jouant un rôle majeur dans la régulation du remodelage osseux.

2.3. Le remodelage osseux

L'os est un tissu dynamique en perpétuel renouvellement. Le remodelage osseux est un processus qui consiste à remplacer du tissu osseux ancien par du nouveau. Ceci permet de maintenir le squelette en bonne santé, c'est à dire conserver ses propriétés mécaniques et sa capacité d'adaptation aux contraintes. Il peut être schématiquement divisé en quatre étapes :

- La **phase d'activation** correspondant à la fixation de précurseurs mononucléés d'ostéoclastes sur la surface osseuse à renouveler. Les précurseurs fusionnent pour former les ostéoclastes multinucléés sous l'action de M-CSF, RANKL, c-Fos, TNF- α .
- La **phase de résorption** osseuse durant laquelle les ostéoclastes, fixés aux protéines de la matrice osseuse par leur molécules d'adhésion membranaires détruisent le tissu osseux.
- La **phase d'inversion** ou de réversion. Il s'agit de la colonisation du site à remodeler par des cellules macrophagiques qui vont lisser le fond de la lacune, puis de l'arrivée des ostéoblastes due au relargage de facteurs de croissance présent dans la matrice osseuse à l'origine de leur stimulation.
- La **phase de formation** est caractérisée par le recrutement d'ostéoblastes au fond de la lacune, appelée ligne cémentante. Ces derniers comblent la lacune en apposant une nouvelle matrice collagénique. Cette matrice sera ensuite minéralisée par l'intermédiaire d'une enzyme synthétisée par les ostéoblastes, la phosphatase alcaline. La minéralisation du tissu ostéoïde assure la rigidité de l'os.

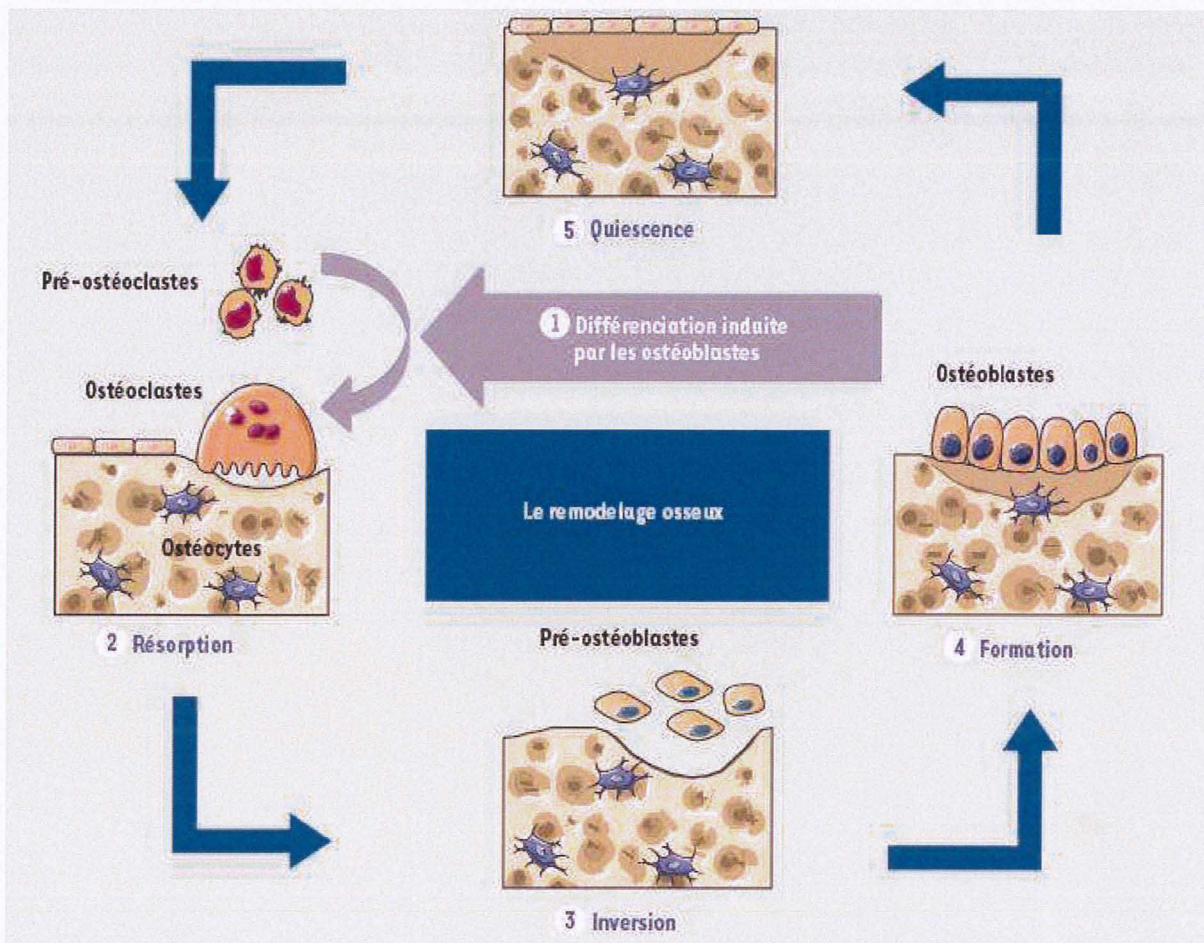


Fig. 3 Le processus de remodelage osseux [8]

On appelle l'ensemble cellulaire participant au remodelage osseux le BMU pour Bone Multicellular units (sites d'unités osseuses multicellulaires). Il s'agit d'une unité fonctionnelle de remodelage mobile qui progresse dans le tissu osseux avec les ostéoclastes à l'avant et les ostéoblastes à l'arrière.

La durée du cycle de remodelage est d'environ 4 mois. Chez l'adulte la phase de résorption dure environ 2 semaines, la phase de formation environ 3 mois. Le principal déterminant du rythme de renouvellement est la fréquence d'activation des sites de remodelage. Elle est plus importante pour l'os trabéculaire car en relation étroite avec la moelle osseuse hématopoïétique d'où émergent les cellules. L'os trabéculaire se renouvelle donc cinq fois plus rapidement que l'os cortical. Chaque année, un homme adulte renouvelle 25% de son os trabéculaire et 4% de son os cortical.

Chez un sujet en bonne santé, l'ensemble des taux de résorption et de formation reste constant, permettant la conservation de la masse osseuse.

2.4. Les facteurs du remodelage osseux

Les facteurs participants à l'accrétion osseuse :

- calcium
- vitamine D
- les stéroïdes sexuels, androgènes et oestrogènes. Les œstrogènes (17 β -oestradiol) semblent cependant jouer un rôle plus important dans les deux sexes.
- IGF-1 : Insulin-like Growth Factor
- ostéocalcine
- TGF- β : facteur de croissance ostéoblastique. Il diminuerait la prolifération de précurseurs ostéoclastiques et induit l'apoptose de ceux-ci.
- OPG : ostéoprotégérine, est un récepteur soluble du RANK-L, qui inactive l'ODF. Il antagonise l'action de RANK-L, en l'empêchant de se fixer sur le récepteur RANK.
- IL-4

Les facteurs stimulants la résorption osseuse :

- Une baisse d'un ou plusieurs facteurs vu précédemment accroît la résorption osseuse.
- La parathormone
- Cytokines : TNF α , IL-1, IL-6, IL-11, IL-13, IL-17. Elles sont régulées par les stéroïdes sexuels, et leur taux augmenterait, lié à la baisse d'œstrogènes avec l'âge.
- ODF : osteoclast differentiation facteur, se lie au récepteur membranaire RANK.
- M-CSF et ODF induisent la différenciation des monocytes en ostéoclastes.
- RANKL

3. Evolution de la masse osseuse : différences hommes - femmes

3.1. Les différences de croissance [9,10,11]

Au cours de la vie, la masse osseuse varie. La phase de croissance osseuse se fait environ jusqu'à l'âge de 18–25 ans selon les os et les individus alors que le pic de masse osseuse est atteint à 30 ans environ. Durant la phase de croissance, on observe la croissance en longueur et la croissance en épaisseur. La croissance en longueur se fait au niveau des cartilages de croissance, entre la diaphyse et l'épiphyse. La croissance en épaisseur se fait par apposition par les ostéoblastes d'une matrice osseuse qui s'ossifie ensuite. Il existe deux pics de

croissance rapide, entre 0 et 2 ans, puis au cours de la puberté. La multiplication cellulaire se fait sous la dépendance d'hormones dont le pic est atteint durant de la puberté. Les principales hormones systémiques en jeu sont l'hormone de croissance (GH), les androgènes (la testostérone) et les œstrogènes. A la puberté, les ovaires et les testicules commencent à sécréter des hormones sexuelles, stimulant la production d'hormone de croissance. Cette augmentation du taux d'hormones est responsable de la soudaine poussée de croissance à l'adolescence. La croissance osseuse est avant tout sous la dépendance de l'hormone de croissance (GH). Son action s'effectue en grande partie de façon indirecte, par l'intermédiaire de l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1 ou somatomédine C). La GH stimule la production d'IGF-1 au niveau des cartilages de croissance et du foie. Les hormones thyroïdiennes jouent aussi un rôle dans le contrôle endocrinien de la croissance.

L'action des hormones sexuelles s'effectue de façon biphasique durant la puberté. Il y a d'abord un accroissement progressif des taux d'hormones, en début de puberté. Les taux faibles au départ, stimulent la croissance sans induire de maturation trop précoce des cartilages de conjugaison. En fin de puberté, les taux plus élevés conduisent à l'ossification de ces derniers et mettent fin à la croissance staturale [11].

Les hormones sexuelles jouent un rôle fondamental à la puberté car elles accélèrent d'abord la croissance en stimulant la production de GH, puis l'arrêtent définitivement en entraînant l'ossification des cartilages de croissance.

Chez les deux sexes, ce sont en particulier les oestrogènes, qui arrêtent la croissance des cartilages de conjugaison. La croissance des os cessent généralement plus tôt chez la femme en raison des taux plus élevés en oestrogènes.

3.2. Les différences de masses et d'architectures osseuses [12,13]

La courbe exprimant le gain de masse osseuse présente elle aussi deux pics qui sont à distinguer des pics de croissance. Un premier s'observe à 12-16 ans correspondant au pic de la densité minérale de l'os trabéculaire et un deuxième à 20-25 ans pour l'os cortical. Il existe donc une période critique pour l'acquisition d'une densité minérale osseuse optimale.

Le pic de masse osseuse est un facteur déterminant du risque ostéoporotique et fracturaire à l'âge adulte. C'est environ à l'âge de 30 ans que l'on atteint le pic de masse osseuse. On peut le définir comme la quantité de tissu osseux présente à la fin de la maturation du squelette.

Dès la naissance et jusqu'au début de la maturité sexuelle, la consistance osseuse est, à tout âge, la même chez les filles et les garçons. C'est au moment de la puberté que se manifeste la

différence de masse osseuse entre les sexes. Les garçons sont soumis à une phase de croissance pré-pubertaire d'environ deux ans plus longue que les filles permettant une croissance de la masse osseuse plus prolongée chez les hommes que chez les femmes. Ceci donne lieu ainsi à une croissance plus importante dans la taille des os (longueur et diamètre) et dans l'épaisseur de la couche corticale qui recouvre les os. Il n'y a pas de différence significative entre les sexes au niveau de la densité trabéculaire volumétrique (g/m^3) à la fin de la maturation osseuse. Le pic de masse osseuse supérieure chez l'homme est donc dû à une plus grande taille des os et à une plus grande quantité d'os corticale liée à une plus longue apposition périostée. La puberté plus précoce chez les filles entraîne une inhibition périostée par les fortes concentrations d'œstrogènes aboutissant à une plus faible épaisseur cortical. Comme le montre la figure 4, la croissance périostée cesse plus tôt chez les filles.

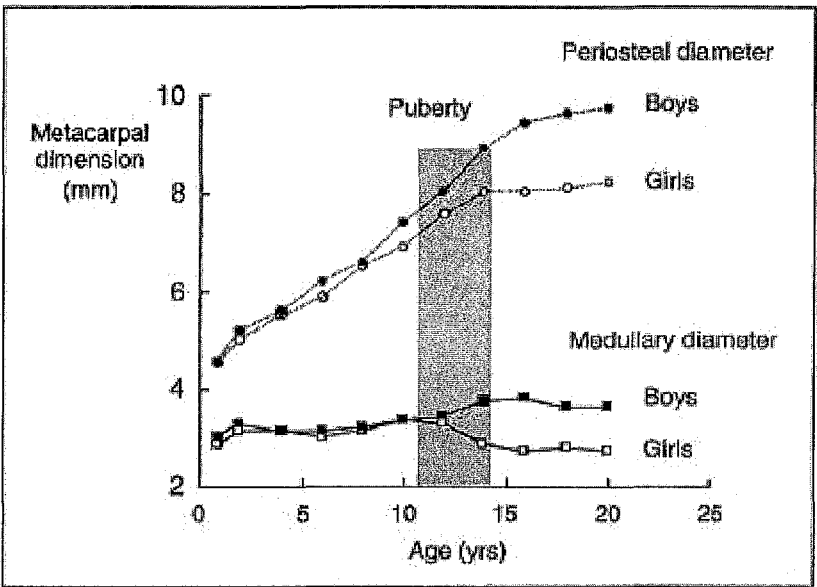


Fig. 4 Diamètre du périoste des métacarpes chez les garçons et les filles [14]

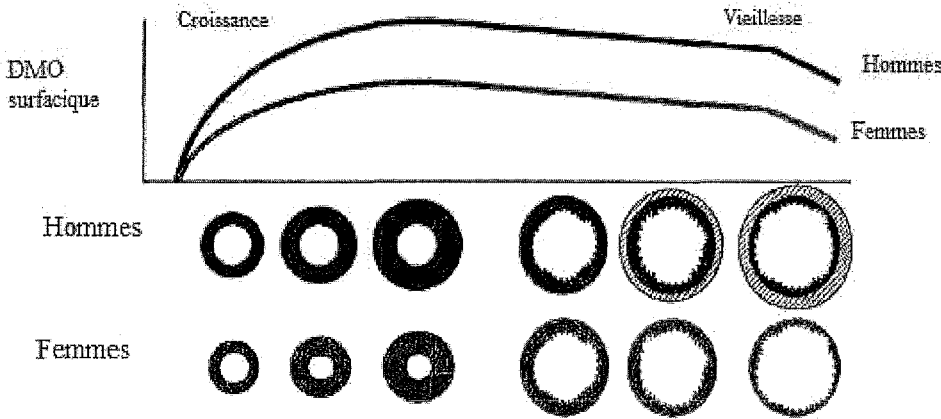


Fig. 5 Densité Minérale Osseuse surfacique selon le sexe [14].

La figure 5 montre que chez les hommes, la croissance de l'os cortical se fait par apposition périostée. Chez la femme, cette croissance se fait par l'endoste. Les os des hommes ont donc un diamètre supérieur, augmentant la densité de surface.

Les dépôts périostée plus important chez les hommes, confèrent, au pic de masse osseuse, une meilleure résistance aux efforts mécaniques par rapport aux femmes. C'est la géométrie des os long des hommes qui est responsable de ces propriétés et non une plus grande densité osseuse.

Les facteurs déterminants le pic de masse osseuse : [15,16,17]

Plusieurs facteurs interconnectés influencent l'accumulation de masse osseuse pendant la croissance : l'hérédité, la vitamine D, les nutriments de tropisme osseux (calcium, protéines), les facteurs endocriniens (hormones stéroïdes sexuelles, IGF-1, 1,25(OH)2D), les forces mécaniques (exercice physique, poids corporel).

Les hormones sexuelles et l'IGF-1 sont impliqués dans le dimorphisme sexuel de l'os survenant au cours de la maturation pubertaire.

Quantitativement, le facteur le plus important semble être la génétique. Des études basées sur des cohortes de membres de la même famille et de jumeaux ont démontré que l'hérédité jouerait un rôle dans 60 à 80% de la variation de la densité minérale osseuse (DMO). Cependant les sites ne sont pas liés de la même façon au facteur génétique, notamment le col du fémur, dont la génétique représenterait jusqu'à 20 à 40% de la variation de DMO. Les gènes codants pour ce déterminant n'ont pas été clairement identifiés mais une liste de candidats potentiels a été établie.

Gènes ayant un rôle potentiel dans l'ostéoporose et le pic de masse osseuse

- 12,15 lipo-oxygénase
- IGF-1
- LRP5 (protéine du récepteur 5 de la lipoprotéine)
- Récepteur aux oestrogènes
- Hormone parathyroïdienne
- Récepteur G du facteur de prolifération de la peroxydase activée
- Collagène de type 1
- Récepteur de la vitamine D

3.3 Le vieillissement osseux [18]

Après l'acquisition du pic de masse osseuse à la fin de la troisième décennie, s'établit une période de stabilisation du capital osseux, correspondant à la période de la maturité. Puis, une phase de perte osseuse progressive s'établit autour de la quatrième décennie et se poursuivra tout le reste de la vie. Elle est due à un déséquilibre entre résorption et accrétion osseuse lors d'un cycle de remodelage. Il est aussi observé une augmentation du nombre d'unités remodelantes. La perte osseuse s'accélère quelques années (8 à 10 ans) chez la femme à cause de la chute d'oestrogènes lors de la ménopause. L'homme ne subit pas de phénomène identique, mais une diminution progressive des hormones sexuelles circulantes concourent à la résorption osseuse qui atteint 0,5 à 1% par an [19]. Au cours de la ménopause, on estime la diminution de la masse osseuse à environ 1 à 2% par an, puis après quelques années le rythme redevient le même que chez l'homme.

Au final, on considère que la perte osseuse totale est d'environ 50% de l'os trabéculaire et 35% de l'os cortical chez la femme. L'homme perdrait environ 35% de l'os trabéculaire et 25% de l'os cortical [20].

Chez l'homme de plus de 70 ans, on estime la perte osseuse à plus de 1% par an. Cette dernière devient alors significative au niveau cortical et trabéculaire, conduisant à la baisse de la DMO, à une augmentation de la porosité et de la destabilisation de l'os cortical, à l'amincissement des travées osseuses et à la perforation osseuse. L'ostéoporose qui en résulte s'accompagne à la fois d'une diminution de la masse osseuse et d'une modification de la microarchitecture osseuse, pouvant conduire à la fracture.

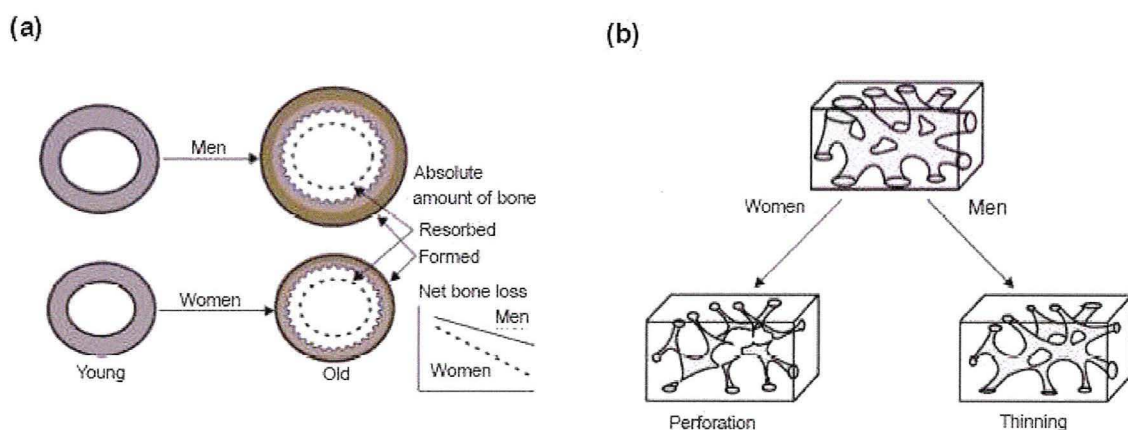


Fig. 6 Différences de vieillissement de l'os entre la femme et l'homme [21]

(a) schéma de l'os cortical. Plus grande apposition périosté chez l'homme

(b) schéma de l'os trabéculaire. Perforation des travées osseuses chez la femme et amincissement chez l'homme.

La figure 6.(a) montre que le vieillissement osseux chez l'homme est caractérisé par une perte endostéale alors que l'apposition au niveau du périoste se maintient. La formation périostée est plus importante chez l'homme que chez la femme tout au long de la vie aboutissant à des corticales moins amincies.

Le schéma ci-dessus (figure 6.b) montre que les travées osseuses sont mieux préservées chez l'homme. Avec l'âge elles s'affinent mais elles sont moins perforées ou rompues que chez la femme. Cette dernière subit une plus forte perte de connexions de travées osseuses.

L'homme tire aussi un bénéfice biomécanique de cette évolution : le diamètre des os est augmenté et la résistance aux chocs est meilleure.

3.4. Autres facteurs chez l'homme

Les facteurs induisant une perte osseuse sont les mêmes que ceux pouvant conduire à l'ostéoporose. Nous pouvons citer de manière non exhaustive :

- Hypogonadisme
- Iatrogène : corticothérapie prolongée (> 3 mois, 7,5 mg par jour)
 - Anti androgènes
- Maladies acquises : insuffisance hépatique, insuffisance rénale
- Anémie
- Maladies constitutionnelles
- Poids : $IMC < 19 \text{ kg/m}^2$
- Alimentation : faible apport en calcium et vitamine D, café, alcool, tabac
- Sédentarité, immobilisation prolongée

Dans le chapitre suivant, nous détaillerons les principales étiologies de l'ostéoporose.

4. Conclusion

La physiologie du tissu osseux est donc complexe. L'acquisition du capital osseux, ainsi que la perte osseuse sont soumis à de nombreux facteurs, pas totalement élucidés pour le moment. Cette première partie nous a permis d'établir les différences entre les hommes et les femmes. Malgré le vieillissement, l'architecture et la géométrie osseuse de l'homme lui confère une plus grande résistance que la femme. Il est donc mieux armé face à la perte osseuse. Malgré cela, l'homme est lui aussi touché par l'ostéoporose.

Deuxième partie

L'ostéoporose masculine : son épidémiologie, ses formes cliniques et son diagnostic

1. Définition de l'ostéoporose

Selon la définition de l'OMS, il s'agit d'une maladie caractérisée par une faible masse osseuse, accompagnée d'une détérioration de la microarchitecture trabéculaire osseuse. Ceci aboutit à une fragilité osseuse et à une augmentation du risque fracturaire. Il n'y a pas de trouble de la minéralisation osseuse.

Toujours selon les critères de l'OMS, on établit le diagnostic d'ostéoporose par densitométrie osseuse avec une valeur de T-score inférieure à $-2,5$ Déviation Standard (DS). Le T-score mesure l'écart (exprimé en DS) avec la population de référence de même sexe au maximum de masse osseuse. Il est indépendant de l'âge.

Valeurs seuils de densité minérale osseuse (DMO) :

Sujet normal : T-score > -1 DS

Ostéopénie : -1 DS $<$ T-score $< -2,5$ DS

Ostéoporose : $< -2,5$ DS

Ostéoporose sévère : $< -2,5$ DS et fracture

Cette définition reste cependant insuffisante car l'ostéodensitométrie n'explore qu'un seul signe associé au risque de fracture : la densité osseuse. Or, l'ostéoporose dépend aussi de la qualité de l'os, à savoir, sa géométrie, ses propriétés, son architecture microscopique et ses capacités de renouvellement.

2. Données épidémiologiques et socio-économiques

2.1. Epidémiologie de l'ostéoporose [22,23]

L'ostéoporose est devenue une priorité de santé publique, notamment avec la loi du 9 août 2004. Elle figure parmi les cent objectifs retenus par le gouvernement à l'issue de la consultation nationale.

	Objectif n°82	Indicateur
Objectifs quantifiables	Ostéoporose : Réduire de 10% l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur d'ici à 2008 (actuellement 67,9 pour 10 000 chez les femmes et 26,1 pour 10 000 chez les hommes de 65 ans et plus).	Taux d'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur par âge et sexe.

Tableau 1. Objectifs du gouvernement concernant l'ostéoporose

Selon des études sur la densité minérale osseuse (DMO), l'ostéoporose touche 8 à 18% des femmes de plus de 50 ans et 5 à 6% des hommes de plus de 50 ans. Il est donc établi que les fractures ostéoporotiques touchent les femmes beaucoup plus que les hommes au-delà de 55 ans comme le montre la figure 8. C'est pour cela que les dispositifs de diagnostic et de suivi ont surtout été établis afin de réduire l'ostéoporose post-ménopausique qui reste encore la cause la plus importante de fractures osseuses.

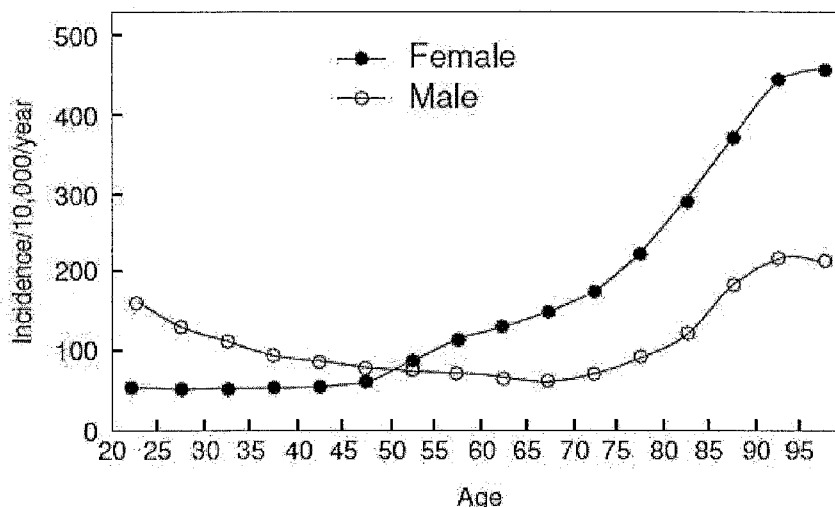


Fig.7. Incidence des fractures en fonction de l'âge et selon le sexe [24].

Sur la figure 7, on peut observer une distribution bimodale des fractures chez l'homme. Leur incidence est plus élevée par rapport aux femmes avant 50 ans, car l'exposition aux traumatismes sévères est plus importante. Après 50 ans, les fractures chez les femmes sont plus nombreuses, dues à l'ostéoporose causée par la ménopause. Il faut également signaler que les femmes âgées chutent plus fréquemment que les hommes, contribuant à un nombre de fractures plus élevé [25].

2.2. Incidence et prévalence de l'ostéoporose masculine : comparaison à la femme

Avec l'allongement de l'espérance de vie, on observe une augmentation de l'incidence de l'ostéoporose masculine. Cependant, la prévalence de la maladie reste difficile à appréhender pour différentes raisons.

La première est la définition de l'ostéoporose masculine qui reste encore à déterminer. En effet, il convient de définir des valeurs seuils de densitométrie osseuse spécifique à l'ostéoporose masculine, car les critères utilisés ont été établis par l'OMS pour l'ostéoporose

post ménopausique. Actuellement, on extrapole ces valeurs seuils à l'homme pour déterminer l'ostéopénie et l'ostéoporose.

La deuxième raison d'incertitude est la présence de fractures asymptomatiques (ex : tassement ou fracture vertébrale) qui ne seront pas déclarées.

La troisième, est la différence architecturale de l'os selon le sexe. Ceci peut faire varier la sensibilité des outils diagnostic. La différence architectural et les sites de fractures différents pourraient amener à dépister l'ostéoporose sur des sites différents de ceux de la femme, avec un matériel différent.

Tous ces éléments entraînent une variation des estimations. On obtient ainsi, selon une source [26] qu'environ 15% des hommes âgés de plus de 50 ans feront une fracture en lien avec l'ostéoporose, alors que d'autres enquêtes annoncent 5 à 6 %. En France, les hommes âgés de plus de 50 ans sont environ dix millions. Les estimations nous donne donc une fourchette très large comprise entre 300 000 et 1 500 000 individus ostéoporotiques.

L'ostéoporose masculine a longtemps été mise de côté. Récemment l'épidémiologie s'est enrichie de nouvelles données grâce aux recherches intensives afin de rattraper le retard sur l'ostéoporose féminine.

Actuellement, le débat persiste pour définir les critères les plus appropriés afin de définir l'ostéoporose masculine. Il semblerait que l'utilisation d'une référence spécifique lié au sexe fournisse une meilleure estimation de la proportion d'hommes à risque de fractures ostéoporotiques.

Ainsi l'étude de Looker et al. [28] dépistant l'ostéoporose par absorptiométrie biphotonique à rayon X (DXA) chez des adultes de plus de 50 ans, révèle une forte variation de la prévalence selon la valeur de référence de DMO. En se basant sur la valeur seuil de la femme, actuellement utilisée, la prévalence de l'ostéoporose chez l'homme est de 1 à 4 % et celle de l'ostéopénie de 15 à 33%. Si des seuils propres au sexe masculin sont choisis, la prévalence de l'ostéoporose atteint 3 à 6% et l'ostéopénie 28 à 47%.

La figure 9, issue de la cohorte de Rotterdam [29] montre que chez l'homme, environ 61% des fractures non vertébrales et 58% des fractures de hanche se produisent en situation ostéopénique, alors que la proportion est respectivement d'environ 43% et 31% chez la femme, et ce, malgré l'utilisation de T-scores spécifiques. Le risque fracturaire chez l'homme survient donc à des densités osseuses plus élevées que chez la femme. Ceci appuie le fait qu'il faut redéfinir des valeurs seuils de l'ostéoporose en fonction du sexe et peut être utiliser des

techniques de diagnostic différentes permettant de prendre compte les variations dues aux différences architecturales du tissu osseux entre les deux sexe.

La prévalence de l'ostéoporose chez les hommes est donc un défi à déterminer, car il n'y a pas de consensus sur une définition établie.

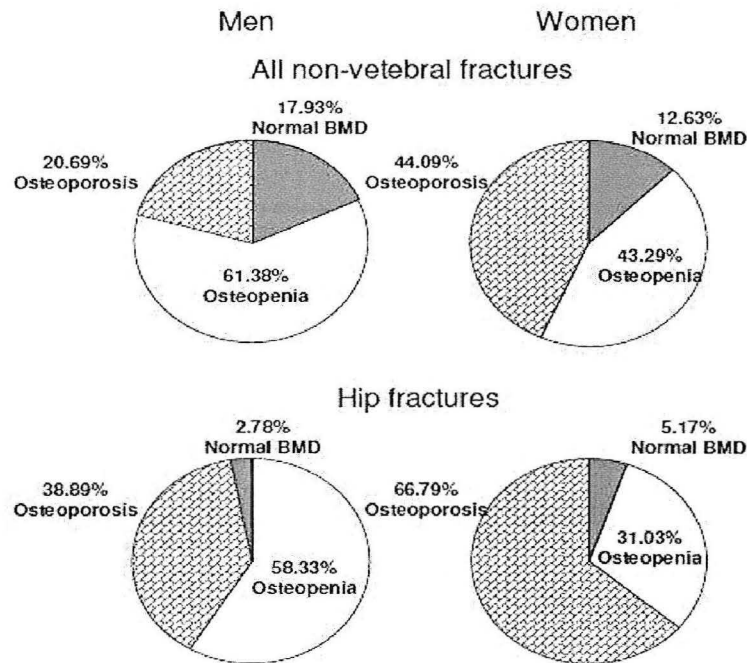


Fig. 8 Pourcentage de fractures non vertebrales et de fractures de la hanche qui surviennent chez les hommes et les femmes avec une ostéoporose, une ostéopénie ou une DMO normale [29]

Des données montrent que selon le groupe ethnique, le risque de fracture n'est pas le même.

Les hommes blancs ont ainsi plus de risque que les hispaniques ou que les noirs.

En France, il semblerait que les fractures ostéoporotiques surviennent dans des populations plus âgées que dans le reste de l'europe [30].

2.3. Données socio-économiques

2.3.1. Les sites fracturaires

On estime à 30%, le risque de survenue de fracture ostéoporotique chez l'homme de plus de 50 ans. Ceci est équivalent au risque de développer un cancer de la prostate au cours de la vie [31].

Une étude suédoise [32] montre que les fractures les plus fréquentes de l'homme de 50 à 54 ans sont les côtes, les vertèbres et l'avant bras. Dans cette même tranche d'âge, l'incidence des fractures liées à l'ostéoporose est estimée à 1% par an. Pour l'homme âgé de 80 à 84 ans, l'incidence atteint 10%. Avec l'âge, on observe une augmentation de la proportion de fractures du col du fémur. Il convient cependant de préciser que les pays scandinaves ont des taux de fractures plus élevés que le reste de l'Europe.

En se basant sur les fractures nécessitant une hospitalisation, le col du fémur représente 52% d'entre elles, le rachis et le bassin 22%, le membre supérieur 17%, le tibia 4,5% [33].

Les fractures vertébrales sont sous estimées car elles sont parfois asymptomatiques et ne font pas l'objet de diagnostics et d'hospitalisations. Elles peuvent être considérées à tort comme un banal mal de dos par la personne concernée, ou bien amenées à une perte progressive de taille (plus de 3 cm), avec constitution d'une cyphose. Ainsi, les fractures des vertèbres représentent probablement la plus grande proportion de fractures ostéoprotiques.

Selon différentes sources, on estime que la fracture vertébrale toucherait 5 % des hommes après 50 ans, 30% après 60 ans et 40 % après 80 ans.

Le diagnostic de tassement vertébral ostéoporotique est plus difficile à faire chez l'homme car la part de traumatismes vertébraux et de déformations vertébrales non fracturaires est relativement fréquente chez les sujets ayant un métier physique.

Chez l'homme, les fractures de la hanche et des vertèbres sont liées à la plus forte morbidité et mortalité et représentent les dépenses les plus importantes liées aux soins.

L'incidence de la fracture du poignet est six fois moins importante chez l'homme que chez la femme. Cependant, chez l'homme, ce type de fracture est fortement associée au risque ultérieur de fracture de hanche, et ce, de façon plus importante que chez la femme.

Un tiers des fractures de l'extrémité supérieure du fémur survient chez l'homme et le taux de mortalité est 2 à 3 fois supérieur à celui de la femme (10 à 15% contre 5% chez la femme). En 2025, le nombre de fracture de hanche chez l'homme dépassera le nombre actuel de fracture de la hanche chez la femme. En l'absence de prévention, on estime qu'en 2050, le risque de fracture du col du fémur chez l'homme sera multiplié par trois.

2.3.2. Impact économique [33]

La mortalité et l'institutionnalisation dues aux fractures ostéoporotiques sont plus élevées chez l'homme. La situation va s'empirer car le nombre de fractures de l'homme âgé augmente rapidement.

Ces fractures ostéoporotiques sont responsables d'environ 21 000 à 23 000 hospitalisations chaque année en France dont plus de la moitié serait due aux fracture de l'ESF [9].

Le coût moyen d'un séjour hospitalier pour une fracture ostéoporotique est d'environ 4200 euros. Il varie, en fonction du site fracturaire s'étalant de 1300 euros pour un fracture du poignet à 11 000 euros en cas de moyen séjour pour une fracture du col du fémur.

Lors de l'étude réalisée dans cinq pays européens, le coût médian unitaire d'une hospitalisation pour une fracture de la hanche a été évalué à 9907 euros en France [34].

La prise en charge comporte aussi les consultations auprès de médecins généralistes et de spécialistes, ainsi que la prescription médicamenteuse et le transport en ambulance.

Le coût annuel de ces séjours est estimé aux alentours de 200 millions d'euros par an en France. Les fractures du col du fémur représenteraient 73 % de ce total. Pour comparaison, le coût chez la femme est estimé à 610 millions d'euros (dont 61 % lié aux fractures de la hanche).

Au niveau européen, en 2000, le coût direct total de l'ostéoporose était estimé à 31,7 milliards d'euros. Avec les changements annoncés de la démographie, ce chiffre pourrait atteindre 76,7 milliards d'euros en 2050. La facture est très élevée car aux coûts directs (hospitalisation, professionnels de santé, traitement médicamenteux, transports...), s'ajoutent les coûts indirects (perte de productivité, arrêt de travail, retentissement d'éventuels effets indésirables).

Le prix à payer à titre personnel peut être mesuré selon le degré et la durée de l'invalidité, décrit comme "années de vie corrigées du facteur d'invalidité" ou AVCI.

En Europe, l'invalidité due à l'ostéoporose est plus importante que celle provoquée par les cancers, à l'exception du cancer du poumon. Elle est comparable ou supérieure à diverses maladies chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme et les maladies cardiaques.

Afin de réduire les coûts, il existe des indicateurs de santé notamment la QALY (Quality Adjusted Life Year), qui permet de comparer des stratégies thérapeutiques en fonction de leur efficacité (année de vie sauvegardée) et leur qualité (état de santé).

La rentabilité est habituellement estimée en fonction des sommes devant être dépensées pour sauvegarder une année de vie ajustée par la qualité de la vie (QALY). Une QALY est une mesure de l'état de santé d'un individu.

En Amérique du nord, si un traitement apporte une meilleure efficacité et que le coût ne dépasse pas 50 000 dollars par QALY, la décision d'adopter la nouvelle stratégie est envisageable. Nous détaillerons ce point dans la troisième partie, au paragraphe "4.2. Qui traiter ?".

2.3.3. Les complications

L'homme possède un pronostic plus défavorable que la femme. Ceci est certainement lié à des facteurs de comorbidités plus importants. Ainsi la mortalité à 12 mois après une fracture du col du fémur est 2 à 3 fois plus élevée que chez la femme. L'excès de mortalité est bien décrit après des fractures des vertèbres et de la hanche [32].

Les fractures de la hanche

Environ 50% des personnes ayant subi une fracture de la hanche nécessiteront une assistance pour le reste de leur vie. Elles seront soit mises en institution, soit une aide à domicile sera nécessaire. Pour les hommes, la probabilité de retrouver une vie autonome est plus réduite que pour les femmes. Malgré cela, les hommes se voient plus rarement prescrire un traitement anti-ostéoporotique.

Les fractures de la hanche entraînent les conséquences les plus lourdes avec environ 10 à 20% de décès. Parmi les survivants, environ 50% retrouve leur état initial, 20% entrent en institution et 30% retournent à leur domicile mais restent dépendant d'une aide.

Seule une personne âgée sur trois, survivant à une fracture de la hanche retrouve son niveau d'autonomie antérieur.

Les fractures vertébrales

Elles s'accompagnent d'une augmentation de la mortalité et sont associées à une morbidité significative, même si elles ne sont pas diagnostiquées. Elles augmentent le risque des nouvelles fractures vertébrales par cinq et des autres fractures (dont l'ESF) par deux.

Les complications incluent des douleurs dorsales, des troubles de la posture, une gêne respiratoire, une satiété précoce associée à des problèmes digestifs. Il existe une détérioration générale de la qualité de vie. Des séquelles psychologiques sont également décrites : perte de l'estime de soi, désocialisation, anxiété, problèmes de sommeil, voire dépression.

3. Formes cliniques et physiopathologie de l'ostéoporose masculine

L'ostéoporose masculine peut être d'origine primaire ou secondaire. L'origine primaire est généralement divisée en ostéoporose idiopathique et ostéoporose sénile, basée sur l'âge de diagnostic.

On estime qu'environ un cas sur deux d'ostéoporose masculine possède une origine secondaire. Chez tout sujet diagnostiqué, il doit être pratiqué une recherche étiologique.

Plusieurs facteurs étiologiques sont souvent associés, de telle sorte que l'enquête diagnostique doit être systématique et ne doit pas s'arrêter à la première étiologie décelée.

3.1. Ostéoporose primaire

3.1.1. Ostéoporose sénile

Chez l'homme il s'agit de l'ostéoporose sénile ou type 2. Elle s'installe progressivement et est généralement diagnostiquée chez des sujets de plus de 70 ans, car passé cet âge, la perte osseuse semble significative. On observe une atteinte de tous les tissus osseux, à la fois corticaux et trabéculaires.

Le vieillissement osseux physiologique est la conséquence de plusieurs facteurs :

- Le facteur hormonal : on observe une diminution des concentrations d'androgènes libres circulantes (qui serait de 60% plus basse à 80 ans qu'à 20 ans). Le taux d'androgène total varie peu avec l'âge, cependant, il y a augmentation de la SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) qui se fixent à la testostérone et l'inactive. Les androgènes jouent un rôle direct sur le phénotype osseux, mais aussi indirect par aromatisation en oestrogènes, notamment l'oestradiol. Plus de 85% des oestrogènes circulant proviennent de l'aromatisation à partir de la testostérone. L'effet des oestrogènes serait plus important chez l'homme que celui de la testostérone. Sur la figure 9, on observe bien qu'au point A, ayant une concentration en oestradiol normale, la DMO est normale. Le point B, chez des individus ayant une concentration en oestradiol insuffisante, par exemple chez le sujet âgé, met en évidence une baisse de la DMO.

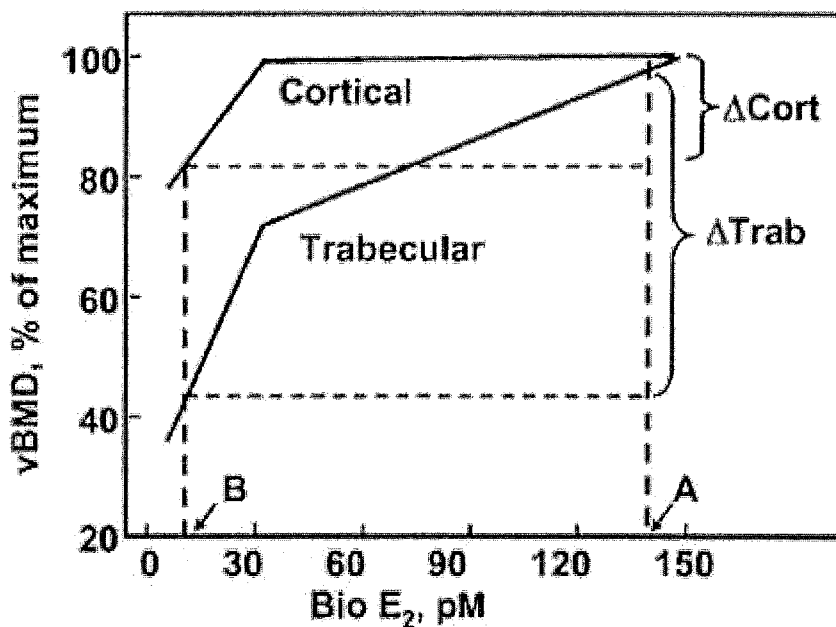


Fig. 9
Variation de la DMO volumétrique corticale et trabéculaire
en fonction de la concentration sanguine en oestradiol [35].

Ce phénomène peut être assimilé à l'andropause, qui s'apparenterait à la ménopause chez la femme. Chez l'individu sain, la testostérone circulante est divisée en trois formes : la testostérone libre (2%), la testostérone fixée à l'albumine (40 à 60%) et la testostérone fixée à la SHBG (40 à 60%). La testostérone biodisponible est la forme libre et la forme liée à l'albumine (faible affinité et aisément dissociable). Avec le vieillissement, le taux de testostérone biodisponible chute, lié à la fois à l'augmentation de la SHBG et à la baisse de production d'androgène. L'axe hypothalamus-hypophyse-testicule ne parvient pas à compenser l'augmentation de la SHBG.

- Le deuxième facteur est l'altération du métabolisme vitaminocalcique. Il existe une diminution de l'absorption du calcium intestinale et une altération de la synthèse de 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 directe la résorption osseuse et une hyperparathyroïdie secondaire qui va accroître cette résorption. La diminution de production d'IGF-1, marqueur assimilé au statut nutritionnel et musculaire (activité physique) du sujet âgé, concourt également à la réduction de la formation osseuse [36].

- Enfin, il a été constaté une augmentation des fréquences d'activation des sites de remodelage, associé à une perte osseuse au cours de ce processus.

Comme nous l'avons vu précédemment, les stéroïdes sexuels jouent un rôle très important dans l'acquisition de la masse osseuse. Comme avec la DMO, il existe une corrélation entre la réduction des taux d'oestrogènes et l'accroissement des marqueurs de remodelage.

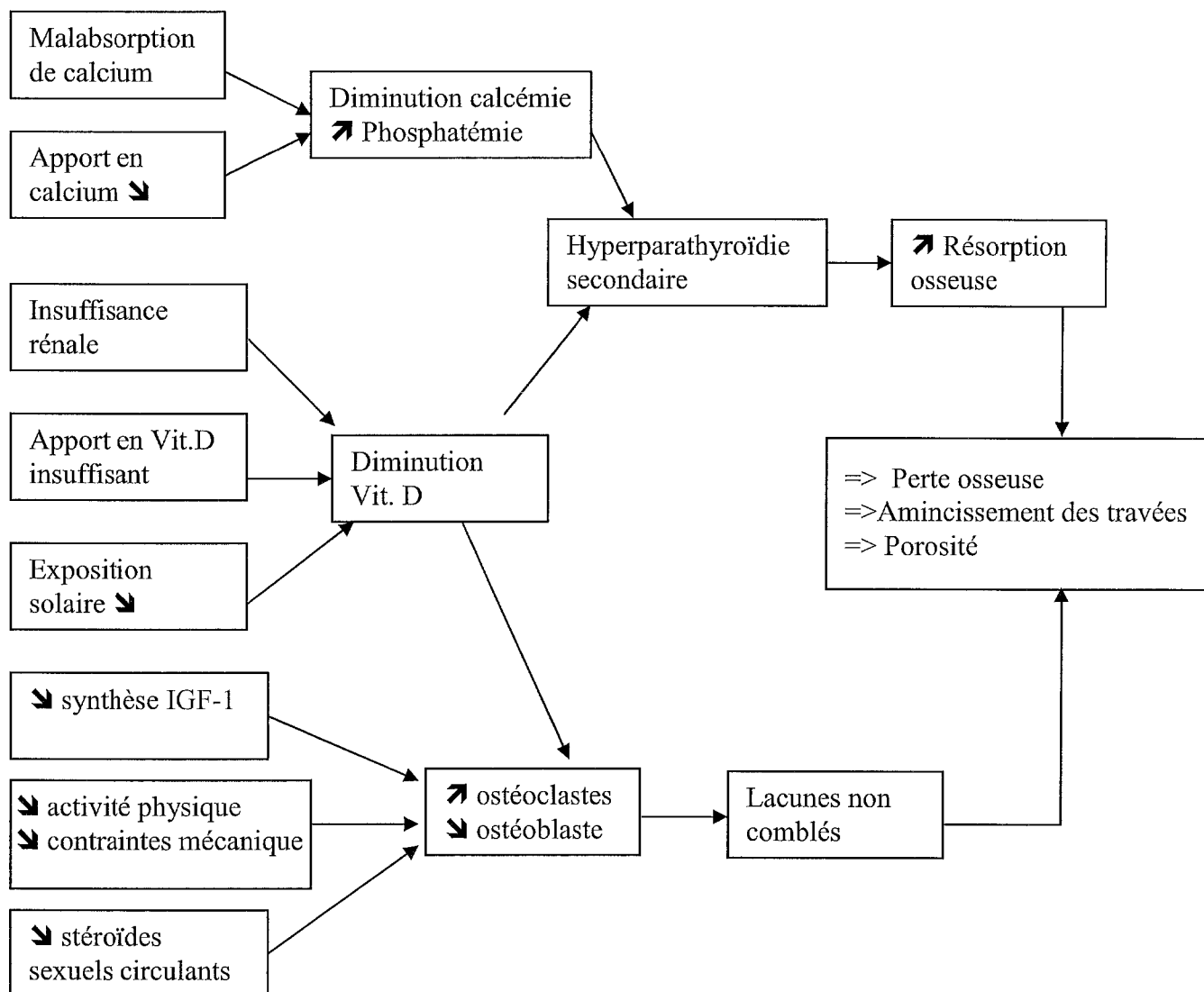


Fig. 10. Physiopathologie de l'ostéoporose sénile

3.1.2. Ostéoporose idiopathique

Il s'agit de la plus fréquente des ostéoporoses masculines, représentant environ 40% des cas. Elle survient chez des patients âgés de 30 à 60 ans.

Récemment, il a été mis en évidence le rôle d'une expression déficiente du récepteur aux œstrogènes de type alpha ou de l'aromatase (CYP19) dans l'ostéoporose idiopathique chez l'homme.

3.2. Ostéoporoses secondaires

Parmi les nombreuses causes d'ostéoporose secondaire, trois causes majeures ressortent avec sans conteste la plus fréquente due à l'excès de glucocorticoïdes d'origine endogène ou exogène. Ensuite arrivent l'abus d'alcool et l'hypogonadisme. Ces trois causes représentent 85% des origines secondaires.

3.2.1. Ostéoporose iatrogène

• Ostéoporose cortico-induite [37,38,39]

La cause la plus fréquente d'ostéoporose cortico-induite est un apport exogène médicamenteux de corticoïdes. Cette forme d'ostéoporose survient chez environ 30 à 50% des patients sous corticothérapie au long court.

L'action des glucocorticoïdes (GC) est multifactorielle.

Effet sur le tissu osseux :

- Diminution de la prolifération et de l'activité ostéoblastique (par diminution de l'ostéocalcine et des facteurs de croissance IGF-1,...) => 📉 formation osseuse
- Augmentation de la synthèse de RANKL et diminution de l'OPG.
- Diminution de la synthèse d'hormones sexuelles => résorption osseuse 📈
- Induction de l'apoptose des ostéoblastes

Effets sur les autres organes :

- Diminution de l'absorption du calcium intestinal
- Diminution de la réabsorption de calcium par le rein entraînant une hypercalciurie
- Diminution de la prolifération et de l'activité ostéoblastique (par diminution de l'ostéocalcine et des facteurs de croissance IGF-1,...) => 📉 formation osseuse
- Diminution de la synthèse d'hormones sexuelles => résorption osseuse 📈

EFFETS DES GLUCOCORTICOÏDES

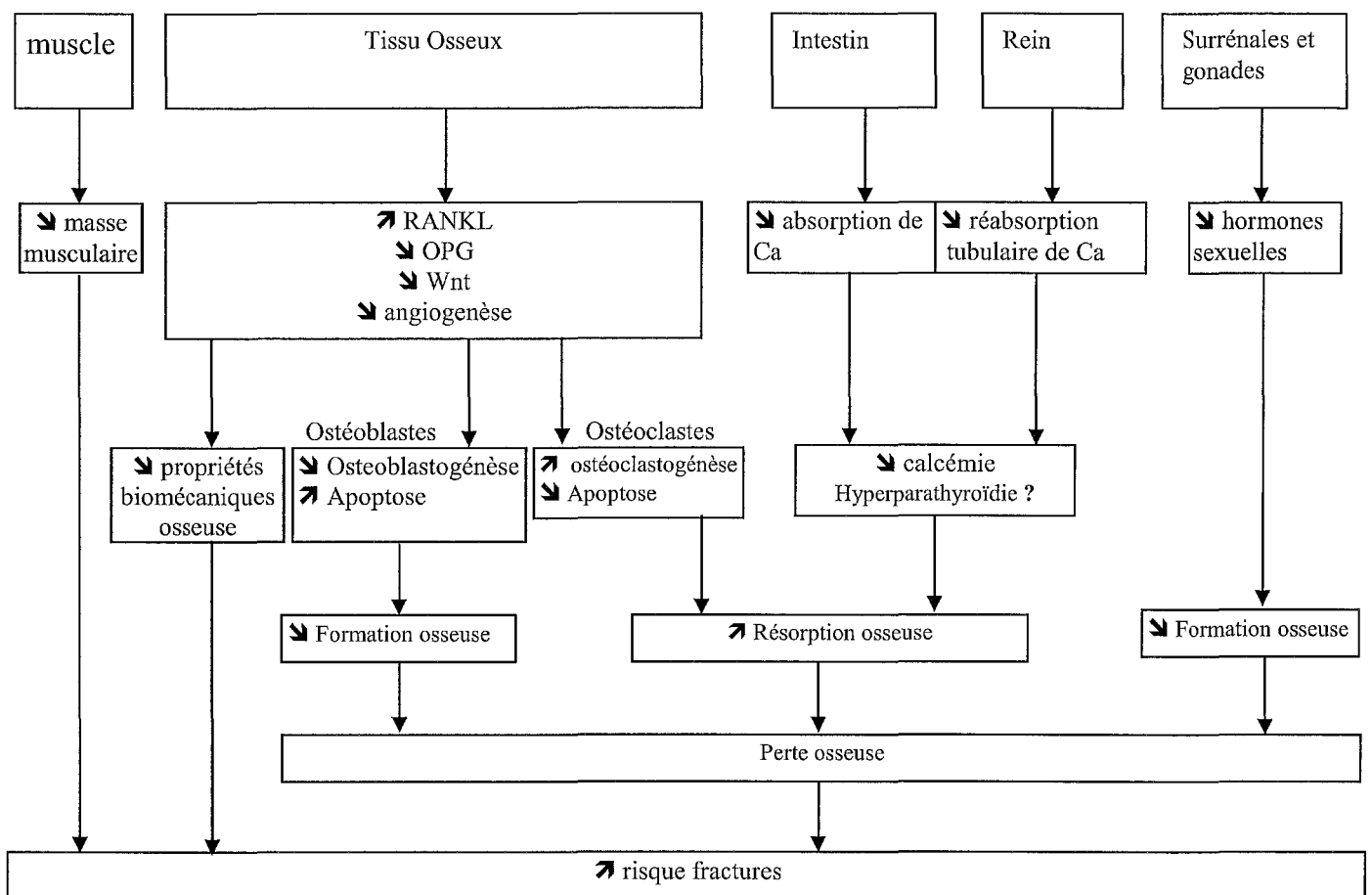


Fig. 11. Effets des glucocorticoïdes sur le tissu osseux

Les glucocorticoïdes entraînent l'apoptose des ostéocytes et réduisent ainsi la capacité de l'os à répondre aux microtraumatismes.

En pratique clinique, il n'a pas été mis en évidence d'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients traités par glucocorticoïdes.

Effets des glucocorticoïdes sur la masse osseuse :

- le risque de fracture est proportionnel à la dose et à la durée de traitement
- Ils apparaissent dans les 3 mois qui suivent l'instauration du traitement
- le risque de fracture est associé à une DMO plus élevée que dans la population non traitée.
- le risque fracturaire semble même être associé à des doses faibles de glucocorticoïdes (2,5 mg).

Le risque relatif (RR) ajusté aux estimations pour les fractures de la hanche était 1,87 ; vertébrale 2,92 ; le poignet 1,03. Toutes fractures confondues, le RR est de 1,75 [40].

L'os trabéculaire est plus affecté que l'os cortical. La perte osseuse est très rapide pendant les 6 à 12 premiers mois de traitement. Elle peut atteindre 20% du pic de masse osseuse.

L'effet des GC dépend de la dose, de la durée, de l'âge et des maladies sous-jacentes qui induisent une inflammation chronique.

Les personnes jeunes sont plus sensibles aux GC. La perte osseuse osseuse est plus importante et plus rapide que chez les personnes âgées.

Les patients traités par des corticoïdes inhalés ne subissent pas significativement plus de fractures que les patients non traités.

• Héparinothérapie au long court

Pour avoir un impact sur la masse osseuse, l'héparine doit être administrée sur plusieurs mois. Elle entre dans le cadre de maladies thromboemboliques graves, associées à une immobilisation qui contribue à la perte osseuse. Toutes les héparines sont en causes, même les héparines de bas poids moléculaires.

La responsabilité des anti-vitamine K reste débattue. Ceux-ci interfèrent avec le métabolisme de l'ostéocalcine et des ménaquinones, mais leur rôle dans l'induction d'ostéoporoses secondaires n'est pas prouvé avec certitude.

• Anticonvulsivants

Les barbituriques et les hydantoïnes perturbent le métabolisme hépatique de la vitamine D, provoquant un déficit du métabolite 25(OH).

Il existe des anticonvulsivants qui n'exposent pas à ce risque d'ostéoporose comme le valproate de sodium, le clonazépam.

• Analogue de la GnRH (gonadoréline) [41]

L'hypogonadisme peut être soit lié au vieillissement avec une forte diminution des androgènes et des oestrogènes circulants, soit d'origine génétique (maladie de Klinefelter XXY), soit lié à une déprivation androgénique induite par les traitements du cancer de la prostate. Dans ce dernier cas, étant donné la dépendance du cancer de la prostate vis-à-vis des androgènes, le traitement consiste à supprimer les androgènes. Deux méthodes sont possibles, soit par castration (pulpéctomie), soit par traitement médicamenteux en utilisant les agonistes GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormon). Il s'agit d'un décapeptide hypothalamique inhibant la

libération des hormones pituitaires FSH et LH. Cette situation d'hypogonadisme aigu est similaire à la ménopause chez la femme avec les conséquences sur l'os qui en découlent.

L'instauration de ces traitements médicamenteux s'accompagne d'une diminution progressive et significative de DMO. Après 10 ans de traitement, cette baisse atteint 14% au niveau du rachis et 28% au col du fémur [42].

Parmi les sujets traités par déprivation androgénique, 27% présentent une ostéoporose, et 54% une ostéopénie [43].

Lors du traitement par androgénoprivation chirurgicale (orchidectomie) ou médicamenteuse (administration prolongée d'analogues de la Gn-RH), le risque de fracture ostéoporotique est multiplié par 1,6 d'après une étude de cohorte.

Des données supplémentaires sont nécessaires, mais plusieurs études transversales montrent que la déprivation androgénique multiplie par cinq le risque de fracture du col du fémur et double celui du rachis.

Une mesure préventive de la DMO pourrait être effectuée, pour savoir si un traitement de la perte osseuse serait à envisager.

• Les Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [44,45]

Il a été démontré que le système nerveux exerce un contrôle sur le tissu osseux. La dépression crée un terrain propice à l'ostéoporose. On soupçonne notamment un dysfonctionnement du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien entraînant une élévation de la cortisolémie, ainsi que l'activité accrue de l'IL-6, du TNF et d'autres cytokines pro-inflammatoires. Les hommes âgés semblent plus sensibles aux effets de la dépression que les femmes âgées.

Plusieurs études ont montré une DMO diminuée et un excès de fracture chez les sujets dépressifs par rapports à des témoins du même âge.

En France, l'usage d'antidépresseurs est largement répandu, avec 6,3% des adultes sous traitement et 40% des plus de 55 ans.

Les études ont mis en évidence que les patients traités par ISRS avaient une DMO inférieure aux témoins mais également inférieure aux sujets dépressifs traités par antidépresseurs tricycliques.

La dépression ne serait pas uniquement la cause de cette baisse de DMO. Les ISRS participeraient d'avantage à ce phénomène. Les données actuelles nous permettent d'attirer l'attention sur cette classe de médicaments potentiellement à risque pour nos os. Des études

supplémentaires sont nécessaires pour connaître l'impact réel des ISRS sur la DMO et le risque fracturaire.

• Les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

D'après l'étude de Yang et al., la prise au long cours d'IPP augmente le risque de fracture du col fémur [46]. En effet, les IPP peuvent interférer sur les mécanismes d'absorption du calcium via notamment l'induction d'une hypochlorhydrie mais sont par ailleurs susceptibles d'interagir sur les phénomènes de résorption osseuse via l'inhibition de la pompe à protons des vacuoles ostéoclastiques. Cette importante étude cas/contrôles a concerné une population âgée d'au moins 50 ans et ayant recours aux IPP.

La prise d'IPP pendant plus d'un an s'associe à une augmentation significative du risque de fracture de la hanche. Ce risque est encore plus grand si l'IPP est pris à dose élevée et s'il existe une augmentation progressive du risque de fracture du col avec la durée du traitement par IPP. Ainsi, pour 1 an de traitement par IPP, le risque de fracture de l'ESF est de 1,22. Ce risque passe à 1,41 pour une durée de 2 ans de traitement, à 1,54 pour 3 ans et à 1,59 pour 4 ans.

Une autre étude a montré une augmentation significative du risque de fracture lié à l'ostéoporose uniquement pour des traitements par IPP supérieurs à 5 ans [47].

Les études concernant le rôle des IPP dans l'ostéoporose se contredisent. Nous pouvons citer l'étude de Targownik et al, qui démontre que l'utilisation d'IPP n'est pas associé avec l'apparition d'ostéoporose ou de fractures de la hanche [48].

A l'heure actuelle les données demeurent insuffisantes pour évaluer précisément l'implication des IPP dans le risque fracturaire. Cependant, les IPP figurent parmi les médicaments les plus prescrits. Les médecins doivent donc être sensibilisés à l'impact potentiel des IPP sur la masse osseuse. L'administration devra se faire à la dose minimale efficace et selon les indications appropriées.

3.2.2. L'alcoolisme [33,49, 54]

L'alcoolisme représente environ 10% des cas d'ostéoporose masculine.

En présence d'une insuffisance hépatocellulaire, les mécanismes sont multiples, déficit en 25-hydroxylation, hypogonadisme, dénutrition, fonte musculaire.

En l'absence d'insuffisance hépatique, la consommation excessive d'alcool (supérieure à 3 verres par jour) accroît également le risque d'ostéoporose. L'alcool agit de manière directe en inhibant l'apposition ostéoblastique et de manière indirecte par des chutes fréquentes, une fonte musculaire, des carences alimentaires, une faible exposition solaire, des neuropathies périphériques, des myopathies, l'absence d'activité physique, une intoxication tabagique. L'ostéoporose chez l'alcoolique survient dans un contexte de malnutrition.

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

Ainsi, d'après la méta-analyse de Berg et al, la consommation d'un verre ou moins d'alcool par jour est associée à un risque de fracture plus faible que l'abstinence totale. La consommation de plus de deux verres par jour est associée à un risque plus élevé de fracture. Cependant une consommation d'alcool supérieure à deux verres par jour est linéairement corrélée avec une densité osseuse plus haute. Les données actuelles ne permettent pas de déterminer la consommation d'alcool qui maximiserait la DMO et minimiserait le risque fracturaire.

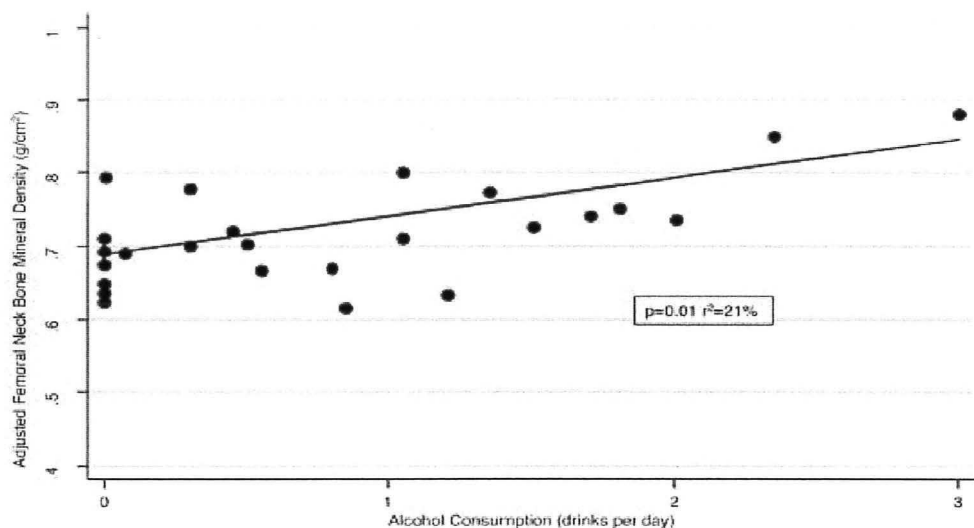


Fig. 12. Relation entre la consommation d'alcool et la DMO femoral [49]

Le mécanisme exact par lequel l'alcool influence la densité osseuse n'est pas clair. Il semble que l'effet "protecteur" associé à une consommation modérée d'alcool (moins de 3 verres par jour, soit 150g par semaine), résulte d'une augmentation de la production d'androgènes par les surrénales et d'une augmentation de son aromatisation. Il a été observé une hausse des taux sériques d'oestradiol [50] et des récepteurs aux oestrogènes hépatiques [51]. Toutefois, les bénéfices observés pourraient être biaisés par des comportements sains non pris en compte.

L'analyse de la cohorte de Rancho Bernardo (Californie) a montré que l'alcoolisme mondain (46g/j chez l'homme et 32g/j chez la femme) était associé à une densité minérale osseuse plus élevée pour les deux sexes [52].

Il a également été déterminé une dose seuil d'alcool (168g/semaine pour les femmes et 236 g/semaine pour les hommes) au-dessus de laquelle on a observé un lien avec la fracture du col du fémur [53].

A partir des études épidémiologiques [49], on a émis l'hypothèse que la consommation modérée d'alcool diminuerait la fréquence d'activation sans modifier l'équilibre du remodelage. L'abus d'alcool diminuerait la fréquence d'activation et entraîne une balance cellulaire osseuse négative.

3.2.3. Etiologies moins fréquentes

Hyperthyroïdies :

Les hormones thyroïdiennes accélèrent le métabolisme osseux, avec une prédominance de la résorption osseuse. Ceci entraîne une mobilisation du calcium osseux et une perte osseuse. Au niveau biologique, il est possible de détecter une hypercalcémie (20% des cas), une hypercalciurie et une augmentation des phosphatases alcalines osseuses. De plus, les hormones thyroïdiennes ont un effet inhibiteur sur la 1α -hydroxylase rénale. Les résultats de DMO peuvent être contradictoires car l'hyper-remodelage porte principalement sur l'os cortical.

L'ostéoporose est une conséquence à long terme. Les hommes restent cependant beaucoup moins touchés que les femmes.

Ce sont principalement les hyperthyroïdies frustres qui sont à l'origine des pertes osseuses observées car elles sont moins symptomatiques et plus difficilement diagnostiquées. Un surdosage ou une posologie trop forte d'hormones thyroïdiennes pour traiter une hypothyroïdie peut également aboutir à l'ostéoporose. Il conviendra donc d'administrer la dose minimale nécessaire. Une surveillance régulière est nécessaire, et il ne faudra pas négliger une valeur basse de TSH, même si celle-ci est supérieure à la limite inférieure.

Cancers :

Le mécanisme est multifactoriel. La perte osseuse peut être provoquée par l'état inflammatoire du patient, l'augmentation de cytokines comme le TNF- α , les traitements (chimiothérapie, antagonistes hormonaux) et l'immobilisation.

Diabète :

Le diabète de type 2, le plus répandu, ne constitue pas un facteur de risque. La plupart de ces personnes présente un surpoids qui est favorable au maintien du tissu osseux.

Concernant les diabétiques de type 1, le déficit en insuline depuis le plus jeune âge, associé à des hyperglycémies peut avoir des conséquences sur l'os. Les données sont insuffisantes pour conclure à un risque accru d'ostéoporose lié au diabète de type 1.

3.3. Facteurs de risques à prendre en compte

Aux Etats-Unis, les "guidelines" sont des processus de validation des recommandations de la pratique clinique. Ces recommandations sont publiées par le National Guideline Clearinghouse (NGC) qui est l'équivalent de l'HAS aux Etats-Unis. Voici les principaux facteurs de risques, permettant d'évaluer le risque ostéoporotique et de fracture chez l'homme. Ils sont classés en fonction de leur niveau de preuve (bon, modéré, faible).

- Bon : Résultats issus d'études bien conduites, sur des populations représentatives permettant d'évaluer l'impact sur la santé.
- Modéré : Preuve suffisante pour déterminer les effets sur la santé mais force limitée par le nombre ou la puissance des études.
- Pauvre : nombre et puissance des études insuffisantes pour évaluer les effets sur la santé.

Traitements médicamenteux		Niveau de preuve	Etudes correspondantes
	Glucocorticoïdes sur une durée supérieure à trois mois	BON MODERE	Rosen, 2006; Mauck & Clarke, 2006 Campion & Maricic, 2003
	Anticonvulsivants : phénobarbital, phénoïne et carbamazépine	BON MODERE	Rosen, "Drugs that affect bone metabolism," 2007 Campion & Maricic, 2003
	Antécédents de chimiothérapie par Méthotrexate, ifosfamide ou imatinib ou radiothérapie	BON MODERE	Rosen, "Drugs that affect bone metabolism," 2007 Grey et al., 2006
	Déprivation hormonale médicamenteuse supérieure à un an pour cancer de la prostate	BON	Finkelstein, 2007
Médicaments ayant un probable impact négatif mais nécessitant des recherches supplémentaires	warfarine utilisée pendant plus d'un an	BON	Rosen, "Drugs that affect bone metabolism," 2007; Gage, Birman-Deych, & Radford, 2006
	ISRS	MODERE MODERE	Busko, 2007 Haney et al., 2007; Rosen, "Drugs that affect bone metabolism," 2007
	Utilisation prolongée de rétinoïdes et supplémentation de vitamine A supérieure à 5000 UI/j	BON	Rosen, "Drugs that affect bone metabolism," 2007
	Administration d' I.P.P. supérieure à un an	BON	(Rosen, "Drugs that affect bone metabolism," 2007; Yang et al., 2006; Vestergaard, Rejnmark, & Mosekilde, 2006
	Traitements agressif de l'hypothyroïdie et usage abusif de thyroxine	BON	Ross, 2007
Mode de vie modifiable			
Poids		BON	
Tabagisme important ou consommation d'alcool supérieure à 3 verres par jour		BON BON	Cawthon et al., 2006; Finkelstein, 2007
Mode de vie sédentaire		BON	Michaelsson, Olofsson, & Jensevik, 2007
Déficits nutritionnels en calcium et/ou vitamine D		BON	Mauck & Clarke, 2006

Facteurs non modifiables		
Race	MODERE	Vondracek & Hansen, 2004
Prédisposition génétique	MODERE	Mauck & Clarke, 2006
Age	BON	
Perte de mobilité	BON MODERE BON	Mauck & Clarke, 2006 Khosla, 2008 Finkelstein, 2007
Perte de taille	BON	Finkelstein, 2007
Conditions de santé		
Asthme, BPCO	BON	
Inflammation gastro-intestinale chronique	BON	
Néphropathies : Hypercalciurie, insuffisance rénale	BON	
Hépatites chroniques	BON	
Troubles endocriniens : Hypogonadisme, Hyperthyroïdie, Hyperparathyroïdie, diabète, Maladie de Cushing	MODERE	
Arthrite Rhumatoïde	MODERE	
Troubles musculosquelettiques	MODERE	
Troubles neurologiques : démence, céssité, sclérose multiple, accident vasculaire cérébral	MODERE	

Tableau 2. Les facteurs augmentant le risques d'ostéoporose et de fracture à évaluer chez l'homme. [55]

Voici en résumé les principales causes d'ostéoporoses primaires et secondaires chez l'homme :

Ostéoporose primaire :

- Vieillissement
- Idiopathique

Ostéoporose secondaire :

- Excès de glucocorticoïdes (endogène ou exogène)
- Alcoolisme
- Pathologies endocriniennes :
 - o Hypogonadisme
 - o Syndrome de Cushing
 - o Hyperparathyroïdisme
- Pathologies digestives :
 - o syndromes de malabsorption,
 - o Maladie coeliaque, inflammation chronique, Maladie de Crohn,
 - o Cirrhose biliaire primitive
 - o Gastroectomie
- Hypercalciurie
- Dépression
- Bronchopneumopathie chronique obstructive
- Transplantation
- Maladie de système :
 - o Polyarthrite rhumatoïde
 - o Myélome multiple
 - o Mastocytose systémique
- Iatrogène :
 - o Glucocorticoïdes
 - o Anticonvulsivants
 - o Hormones thyroïdiennes (surdosage)
 - o Chimiothérapies
 - o Héparine
- Mode de vie :
 - o Tabagisme
 - o Sédentarité, Anhélie
 - o Alimentation : café, faible apport calcique

4. Méthodes de diagnostic et de suivi de l'ostéoporose masculine

D'après la définition de l'ostéoporose, la densité osseuse ne représente pas le seul facteur de la survenue de fractures ostéoporotique, la qualité osseuse joue également un rôle clé.

La qualité osseuse est un concept regroupant :

- une proportion bien défini d'os cortical et d'os trabéculaire
- la structure de l'os cortical
- le degré de minéralisation du tissu osseux
- la qualité du collagène de type I
- le niveau de remodelage
- la microarchitecture trabéculaire, représentant l'organisation spatiale et le degré de connexion des travées osseuse.

Il a été observé que la désorganisation de la microarchitecture évolue plus rapidement que la diminution de la masse osseuse.

Nous allons maintenant traiter l'évolution des méthodes de diagnostic de l'ostéoporose, qui a aboutit actuellement à l'ostéodensitométrie par DXA. Nous verrons que cette technique est imparfaite au regard des différents facteurs intervenant dans la fragilité osseuse. Nous développerons également les méthodes radiologiques et biologiques pouvant compléter la mesure de densité osseuse.

4.1. Les techniques d'imagerie [56-60]

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 également été observé que de 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.

4.1.1. Méthodes de mesure de la densité osseuse

Afin de déterminer l'intégrité du squelette et de repérer les patients atteints d'ostéoporose, des techniques radiologiques non effractives ont été mises au point au début des années 1930. Ensuite, dans les années 1960, la mise au point de techniques quantitative d'absorptiométrie

ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de perte osseuse. L'évolution constante de ces techniques permet actuellement d'améliorer le diagnostic et le suivi des patients grâce à une meilleure exactitude, précision, sensibilité et reproductibilité. Actuellement, l'objectif est de développer des moyens de prévention, afin de pouvoir corriger l'anomalie avant que des signes cliniques (tassements, fractures, fissures, ...) et que des complications ne surviennent.

Voici par ordre chronologique les principales techniques permettant l'évaluation de la densité osseuse.

- **La radiographie conventionnelle**

Elle souffre d'un manque de sensibilité, et la perte osseuse est apparente après diminution de la masse d'environ 30 à 50%. Il existe des techniques semi-quantitative pour évaluer la morphologie trabéculaire. Elle donne des informations sur la masse osseuse, de manière macroscopique et donc imprécise.

- **La radiogrammétrie**

A partir d'une image radiographique, le médecin apprécie la masse de l'os cortical grâce au rapport : épaisseur corticale / diamètre osseux

- **L'absorptiométrie photonique et à rayon X**

Ce sont des méthodes quantitatives, qui reposent le principe de l'atténuation d'un rayonnement par la matière. L'absorption varie selon la nature et l'épaisseur du milieu traversé.

Relation utilisée :

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu d} \quad \text{avec } I = \text{intensité transmise}$$

$$I_0 = \text{intensité émise}$$

$$\mu : \text{coefficient d'atténuation linéaire}$$

$$d : \text{distance}$$

$$\rho : \text{masse volumique g/cm}^3$$

$$dp = (\log I_0/I)/(\mu/\rho)$$

Cela aboutit à une masse surfacique en g/m².

On mesure la quantité du minéral osseux en gramme qui est supposée être de l'hydroxyapatite par mètre carré d'os.

Au début des années 1970, on utilisait des rayonnements gamma à partir d'une source radioactive comme le ¹²⁵I ou ²⁴¹Am.

Les deux techniques mises au point avec le rayonnement gamma sont :

- l'absorptiométrie par émission monophotonique (AEM)
- l'absorptiométrie photonique bichromatique (APB)

L'utilisation de rayon X a permis de concevoir :

- l'absorptiométrie radiographique monoénergétique (SXA)
- l'absorptiométrie à rayons X en double énergie (DXA)

L'utilisation de deux faisceaux (DXA) améliore la sensibilité et permet la mesure des sites osseux profonds tels que le rachis, les hanches.

Sa reproductibilité in vivo varie de 1 à 2% en fonction du site mesuré. Ses limites sont liées aux variations de la valeur de DMO selon le type d'appareil, l'opérateur et la position du patient. Il existe également une différence selon le site : vertébrale, col fémoral, poignet, chez un même sujet. Afin de diminuer les variations, entre et avec un même appareillage, il a été mis en place des protocoles de contrôle qualité pour le calibrage.

Au cours d'un examen par DXA, la dose d'irradiation reçue par le patient est faible, $41\mu\text{Sv}$ pour le corps entier, $54\mu\text{Sv}$ pour une mesure de la hanche. La dose est d'environ un dixième de celle d'une radiographie pulmonaire et reste inférieure au rayonnement reçu pendant un vol Paris-New York ($60\mu\text{Sv}$). Il existe des appareils périphériques pour l'examen du poignet émettant $0,07\mu\text{Sv}$.

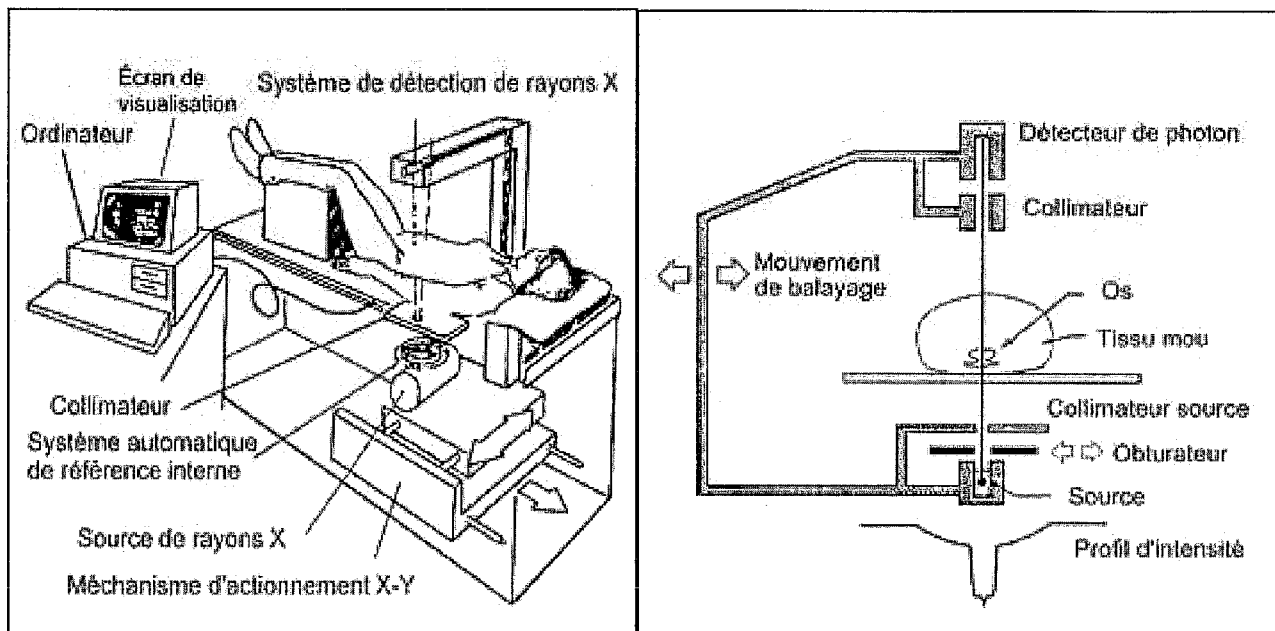


Fig. 13. Absorptiométrie à rayon-X monoénergétique et en double énergie [60]

Selon des critères de sensibilité et de reproductibilité, l'OMS a établi que la DXA est la technique de référence pour mesurer la DMO.

Des valeurs seuils de DMO ont été retenues pour établir le diagnostic d'ostéoporose. Il faut noter qu'elles sont issues d'études basées sur des populations de femmes post-ménopausiques. Nous verrons que le diagnostic de l'ostéoporose masculine a sa propre particularité.

Il est important de rappeler que la mesure de la DMO sert au dépistage de l'ostéoporose. Initialement, elle n'a pas été validée pour la mise en route du traitement. Il faut prendre en compte d'autres facteurs cliniques afin d'estimer un risque fracturaire globale.

La DMO est un très bon outil pour prédire le risque de fracture de la hanche ainsi que le risque général de fracture non vertébrale. Cette valeur prédictive au niveau fémoral, est la même pour l'homme que pour la femme. Chez l'homme âgé comme chez la femme, la mesure de DMO possède une meilleure valeur prédictive pour la fracture de la hanche que pour une fracture vertébrale. En cause notamment, les calcifications aortiques ou la présence d'ostéophytes qui influencent de façon négative le résultat.

Cependant, même pour l'estimation des fractures non-vertébrales, on observe que les T-scores indiquent généralement différentes valeurs selon le sexe. Actuellement l'utilisation de références spécifiques au sexe a peu d'impact sur ces écarts de T-score.

Par conséquent, la décision d'un traitement préventif ou anti-ostéoporotique devra être fondée sur une estimation des risques plutôt que sur le T-score seul [60].

• La tomographie quantitative par ordinateur (TQO) :

Les scintigraphes à tomographie par ordinateur (TO), utilisés couramment pour produire des images radiographiques de l'organisme en section fine, peuvent aussi servir à quantifier la teneur minérale de l'os à n'importe quel site de l'organisme, généralement dans la colonne vertébrale et la partie proximale du fémur. Les tomographies périphériques dédiées ou les tomographies conventionnelles associées à un logiciel spécifique mesurent la masse volumique de l'os, soit la densité vraie (g/m^3). Il n'y a pas de perturbation par les anomalies extra osseuses comme l'arthrose ou les calcifications.

La TQO est la technique la plus sensible pour détecter l'ostéoporose au niveau de la colonne. Elle prédit également le risque de fracture des vertèbres de façon supérieure à celle de l'AEM, de l'APB, ou de la DEXA.

Toutefois, cette méthode coûte plus cher que les autres méthodes décrites précédemment, et reste surtout utilisée en recherche.

4.1.2. Techniques appréciant l'architecture osseuse

- **Morphométrie :**

Elle est réalisée à partir de radiographie ou d'ostéodensitomètre.

Elle permet de détecter des anomalies au niveau macroscopique, comme un tassement vertébral ou une fissuration, qui peut être asymptomatique.

- **Histomorphométrie :**

Elle donne des informations à l'échelle microscopique sur l'architecture. Il s'agit d'un examen invasif car elle est réalisée sur des ponctions de biopsie osseuse

4.1.3. Technique mixte : ultrasons quantitatifs (QUS)

Cette technique étudie le devenir d'ondes traversant le tissu osseux. Elle permet de donner des informations sur la quantité d'os minéral et l'organisation architecturale par mesure de la vitesse de transmission (vélocité) des ultrasons et l'atténuation des fréquences.

L'ultrasonographie quantitative présente des intérêts comme un coût raisonnable, l'absence d'irradiation, un appareillage de petite taille, la réalisation de mesures rapides, et ne nécessite pas de structures spécialisées.

Les mesures sont effectuées sur les os superficiels (calcanéum, phalange).

La mesure du calcaneum reflète le statut général du patient et pourrait prédire le risque fracturaire. Des études sont en cours pour juger la fiabilité et la reproductibilité des mesures.

Le matériel étant différent de l'absorptiométrie biphotonique, les critères de l'OMS ne peuvent être appliqués. Aujourd'hui, l'utilisation à des fins diagnostiques, de suivi ou de mise en route de traitements nécessite des études plus approfondies car les données actuelles ne permettent pas de se prononcer. Cependant cette méthode pourrait être une alternative moins onéreuse, plus rapide et plus facile que la DXA.

Le QUS pourrait être utilisé en complément de la DXA et des analyses biologiques pour un diagnostic plus précis.

4.1.4. Particularités liées à l'ostéoporose masculine

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe des différences quantitatives et architecturales de l'os selon le sexe. Ceci peut avoir un impact sur l'exploration radiologique du tissu osseux.

Le diamètre des os chez les hommes est plus élevé, entraînant une plus grande résistance biomécanique.

La taille des os est plus grande, même après ajustement avec le poids et la taille. Cela entraîne une surestimation apparente de la densité osseuse, ou plus précisément de la masse surfacique chez les hommes. Or, pour estimer la DMO par DXA, les mesures ont uniquement un intérêt si elles sont confrontées à une référence normale, généralement une courbe de normalité fournie par le constructeur. Des courbes de références propre au sexe masculin ont donc été réalisées afin d'obtenir des valeurs de T-score et Z-score ajustées.

A l'heure actuelle, l'OMS n'a pas établi de valeur seuil pour affirmer le diagnostic d'ostéoporose masculine. En attendant d'avoir des seuils propres aux hommes, la Société Internationale de Densitométrie Clinique (ISCD) a émis des recommandations par tranches d'âge :

- Chez les hommes de plus de 65 ans, utiliser le T-score et le seuil de $-2,5$ écarts types pour le diagnostic d'ostéoporose, en utilisant les courbes de références.
- Entre 50 et 65 ans, le diagnostic d'ostéoporose peut être fait avec le seuil $-2,5$ écarts types si d'autres facteurs de risques sont identifiés.
- Pour les hommes de moins de 50 ans, le diagnostic se fera avec un Z-score inférieure à 2.

Nous rappelons encore que ces seuils diagnostics ne sont pas des seuils de décisions thérapeutique.

Il est recommandé de réaliser la mesure de la densité minérale osseuse sur 2 sites, de préférence le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur. En cas d'impossibilité d'interprétation ou de mesure sur ces 2 sites, ils peuvent être remplacés par une mesure de l'extrémité distale d'un radius. Chez le sujet atteint d'une pathologie rachidienne susceptible de fausser les résultats de l'examen, on privilégie les sites autres que rachidiens.

Chez l'homme, il y a une plus grande prévalence de l'arthrose lombaire, pouvant altérer la sensibilité et la reproductibilité de la DMO. L'extrémité supérieure du fémur représente donc un meilleur site que le rachis pour prédire le risque de fracture.

Après 65 ou 70 ans, le médecin peut décider de ne pas examiner la colonne vertébrale, mais seulement le fémur. En effet, à cet âge apparaît souvent une arthrose de la colonne qui peut augmenter la densité de manière artificielle.

Alors que la DXA est extrêmement utile pour diagnostiquer l'ostéoporose et identifier les individus à risque accru de fracture, elle demeure limitée. En particulier, la DXA n'est pas capable d'évaluer séparément la densité trabéculaire et corticale, ou de fournir des informations sur les paramètres géométriques. Un facteur limitant supplémentaire est le biais que provoque la taille de l'os sur la DMO surfacique. La recherche d'une technique radiologique plus performante est toujours d'actualité. Dans l'idéal, pour permettre un dépistage de masse elle devra être peu coûteuse, simple, rapide à effectuer et ne nécessitant pas de structure spécialisée. Elle devra être également très peu irradiante. Pour prendre en compte les différents facteurs de fragilité osseuse, elle sera capable d'apprécier la densité osseuse ainsi que la micro-architecture trabéculaire. Enfin, pour faciliter le suivi thérapeutique, elle permettra de visualiser des modifications infimes.

4.2. Marqueurs biologiques [61-70]

Aujourd'hui, l'affirmation de diagnostic d'ostéoporose relève de la radiologie, par l'ostéodensitométrie, qui intègre le passé osseux en une image figée. Les marqueurs biologiques apportent des données dynamiques de l'ostéoporose en appréciant le remodelage osseux instantané. Comme nous l'avons vu précédemment, le turn-over osseux est un processus complexe indispensable à la bonne santé et au bon fonctionnement du squelette. Cependant, ce phénomène se dérègle au cours de la vie avec le vieillissement, la ménopause, ou à cause de pathologies et de leur traitement associé. On peut alors observer une amplification de la fréquence d'activation des unités de remodelage. L'équilibre pré-existant est rompu en faveur de la résorption osseuse. Ces anomalies peuvent être évaluée à l'aide de marqueurs osseux. Ils sont classés en deux catégories, suivant qu'ils participent à l'une ou à l'autre des deux principales étapes de remodelages : la résorption et la formation.

Les études qui ont permis de prouver l'intérêt des marqueurs biologiques ont été réalisées en majorité chez la femme. Les données concernant l'homme manquent, néanmoins l'extrapolation des résultats à l'homme semble possible.

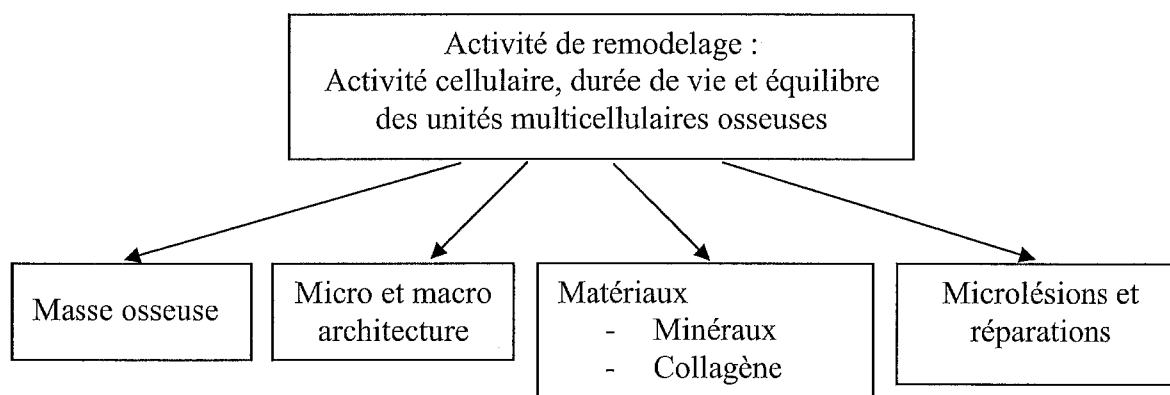


Fig. 14. Déterminants de la résistance osseuse [69]

4.2.1. Les Marqueurs de formations

On peut les diviser en deux catégories selon leur origine. Les marqueurs non collagénique comme l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline osseuse et les marqueurs collagéniques avec les peptides d'extension du procollagène.

• Marqueurs non collagénique :

- **L'ostéocalcine ou GLA** est une protéine présente en grande quantité dans le tissu osseux. Elle est exclusivement synthétisée par les ostéoblastes sous l'effet du calcitriol. Sa synthèse dépend aussi de la vitamine K. Le dosage se fait dans le sérum par méthode immunologique (ELISA, Irma) et détecte à la fois la molécule entière (1-49), et le fragment N-terminal (1-43)

Valeurs usuelles chez l'homme : 5,2 à 37 ng/ml. (Tarifs : B 130 – 35,10 €)

Rythme nyctéméral : le pic d'ostéocalcine se situe entre minuit et 8 heures.

Lors de suivis biologiques avec ce marqueur, il est nécessaire d'effectuer les prélèvements à la même heure.

- **La phosphatase alcaline isoenzyme osseuse**

C'est une enzyme qui est présente dans la membrane des ostéoblastes et impliquée dans la minéralisation de l'os. La phosphatase alcaline peut être utilisée pour confirmer la réponse osseuse biochimique, 3 à 6 mois après le début de la thérapie, alors que par la mesure de la densitométrie osseuse, les résultats ne peuvent être observés qu'après une période de deux ans. Sa clairance est hépatique donc son taux est modifié par les affections hépatobiliaires.

Cependant, sa stabilité en fait un excellent marqueur (1/2 vie : 1,5 jours). Plusieurs méthodes de dosage existent comme l'électrophorèse et plus récemment des techniques immunologiques

d'excellente sensibilité (nomenclature B 110). Le dosage est à éviter en cas d'insuffisance rénale : réaction croisée.

• Marqueurs collagéniques

- Les propeptides d'extension du procollagène de type I

La synthèse du collagène nécessite la synthèse d'un précurseur, le procollagène, dont les extrémités N et C terminales sont clivées, libérant respectivement les peptides P1NP et P1CP. Ils permettent théoriquement d'évaluer la formation du collagène de type I car le rapport entre le nombre de molécules de collagène formé et le nombre de peptides libérés est égal à un. Le P1NP semble un marqueur plus sensible. Il est indiqué dans le suivi thérapeutique de l'ostéoporose. Il n'est pas influencé par les rythmes circadiens, ni par l'alimentation. L'insuffisance rénale peut entraîner une élévation des taux.

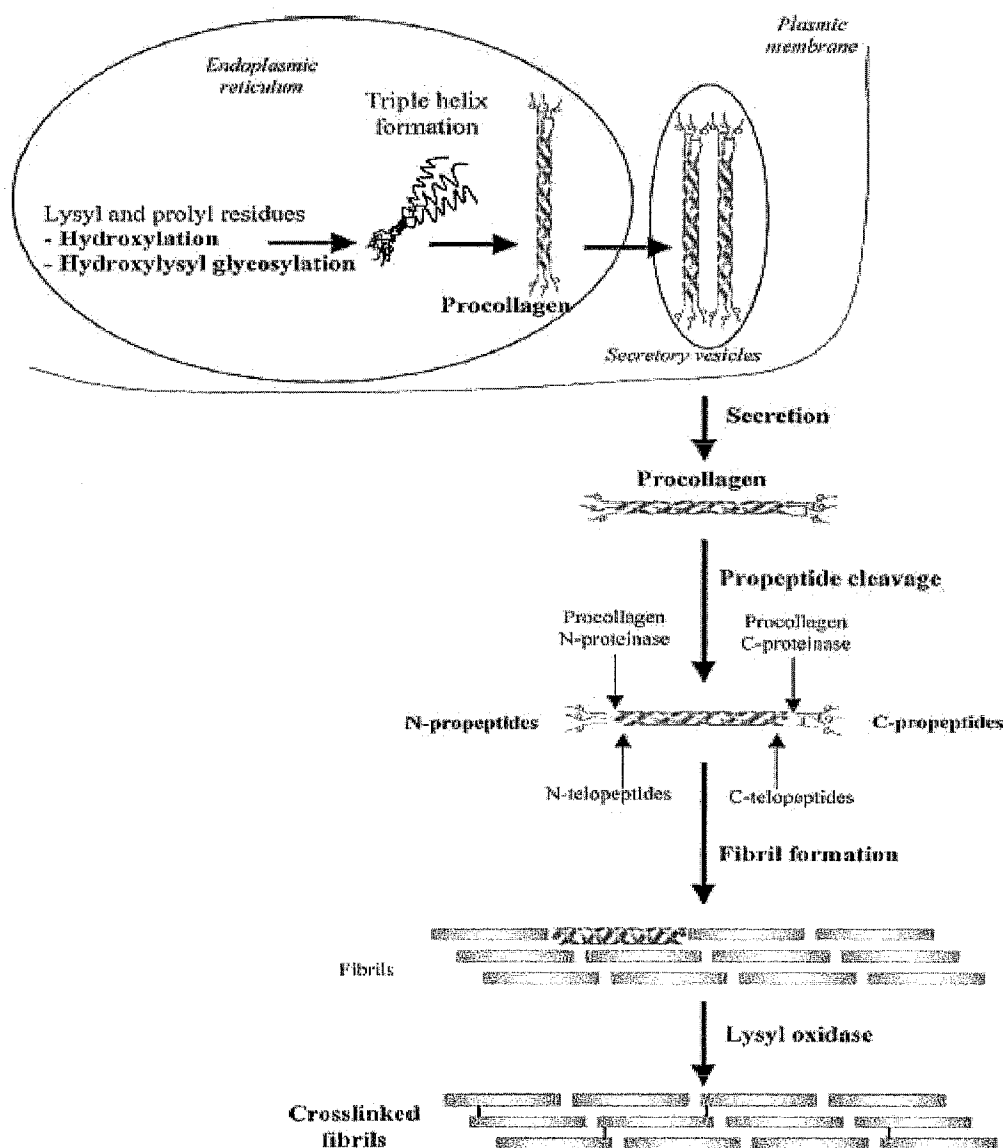


Fig. 15. Modifications post-traductionnelles du collagène de type I et son assemblage [69]

4.2.2. Les marqueurs de résorption

• Marqueurs non collagéniques

- La **Cathepsine K** est une enzyme collagénolytique sécrétée par les ostéoclastes, mais également exprimée par les cellules cancéreuses. Son taux est augmenté lors d'une forte activité ostéoclastique (maladie de Paget, polyarthrite rhumatoïde) mais son dosage manque encore de sensibilité pour l'exploration de l'ostéoporose.

- La **phosphatase acide**, est une famille d'enzymes lysosomiales qui est présente dans l'os, la prostate, les plaquettes, les érythrocytes et la rate. L'isoenzyme 5b de la phosphatase acide résistante à l'acide tartrique (TRAP5b) est spécifique de l'os.

• Marqueurs collagéniques

1) Les telopeptides :

- **NTX** et **CTX** ou cross laps (N terminal et C terminal)

Ils sont libérés par l'action enzymatique de la cathepsin K (enzyme essentielle de la dégradation osseuse en phase de résorption). Ce sont des marqueurs sensibles de l'ostéoporose post-ménopausique.

Le dosage immunologique sérique permet de s'affranchir des problèmes de recueil urinaire.

Ils peuvent présenter des variations :

- Age :
 - chez l'homme : peu de variation
 - chez la femme : augmentation en post ménopause.
 - chez l'enfant : augmentation au moment de la puberté
 - Circadiennes : pic en fin de nuit et minimum l'après midi.
 - Saisonnière : si insuffisance hivernale de Vit D.
- **ICTP** (telopeptide du collagène de type I): il est relargué après action d'un autre type d'enzyme : les métalloprotéases matricielles (MMP).

Ces telopeptides sont issus d'enzymes différentes. Leur comportement n'est donc pas le même selon la situation clinique. Ainsi, en situation post ménopausique et pour le suivi des traitements des bisphosphonates, les CTx et NTx sont les plus sensibles. ICTP est peu sensible dans ces situations mais il s'avère intéressant dans l'ostéolyse maligne où les MMP

ont un rôle important. Ces marqueurs peuvent apporter une aide dans la recherche étiologique de pathologies osseuses [62].

2) Les cross links

- **Pyridinoline (PYD), désoxypyridinoline (DPD)** : ce sont des molécules de pontage ou "cross-links" permettant la liaison entre deux molécules de collagène, conférant à l'os solidité et rigidité. Elles sont excrétées dans les urines, où on les dose par une méthode immunoenzymatique en routine.

L'excrétion par le rein des pyridinolines suit un rythme circadien avec un maximum tôt le matin et un minimum l'après midi.

Le prélèvement s'effectue le matin, à jeun. Le recueil des deuxièmes urines du matin est préférable. Il est possible de faire l'analyse sur les urines de 24 heures.

Valeurs usuelles chez l'homme : 2,3 à 5,4 nmol/mmol de créatinine

4.2.3. Nouveaux marqueurs biologiques

- Protéines non collagéniques de la matrice osseuse : Protéines de la famille SIBLING (Small Integrin-binding Ligand N-linked Glycoprotein) : **sialoprotéine osseuse (BSP)** et **ostéopontine (OPN)**. En conditions normales la BSP et l'OPN sont présentes essentiellement dans la partie minérale et l'os en formation. Elles ont été aussi retrouvées dans les tumeurs primitives de cancers ostéophiles (sein, prostate et poumon).

- Régulateurs de l'activité ostéoclastique : **RANK-L** et **ostéoprotégérine**

- Régulateurs de l'activité ostéoblastique : molécules de la voie de signalisation Wnt. Les récepteurs cellulaires impliqués dans cette voie sont les protéines transmembranaires frizzled (FRP) interagissant avec un co-récepteur LRP-5/6 pour Low Density Lipid Receptor-Related Protein-5/6. Il existe plusieurs inhibiteurs de cette voie, notamment les FRP soluble (sFRP), le facteur inhibiteur de Wnt (**WIFI**) et les protéines Dickkopf-1 (**Dkk-1**). L'intérêt potentiel de Dkk-1 et des autres facteurs de la voie de signalisation dans l'investigation clinique des patients ostéoporotiques reste à être évalué.

- Les modifications post-traductionnelles du collagène de type I :

Il s'agit de marqueurs biologiques de la qualité de la matrice osseuse. Elles sont générées soit par un mécanisme enzymatique, soit de façon spontanée. Les modifications enzymatiques

comprennent entre autres l'hydroxylation, la glycosylation et la formation de molécules de pontages au niveau des télépeptides. Dans l'ostéoporose, on observe une hyperhydroxylation des résidus lysines et une diminution de la concentration de certaines molécules de pontage du collagène. Des modifications post-traductionnelles spontanées entraînent l'apparition de produits glycatés de Maillard ou AGE (Advanced Glycation End products), l'isomérisation des acides aspartiques, la formation de pentosidine, vesperlysine ou encore de carboxymethyllysine (CML). Des études ont montré que la concentration en pentosidine augmente de manière exponentielle avec l'âge dans l'os cortical et dans le plasma, chez le sujet non diabétique [63]. Il a été également observé que les concentrations en CML et pentosidine sont augmentées chez l'ostéoporotique par rapport au sujet sain [64,65,66]. Selon Wang et al. les taux élevés de pentosidine dans l'os cortical sont associés à des diminutions de la résistance mécanique, ainsi que de la ductilité [67]. Chez les patients ostéoporotiques avec antécédents de fractures, on observe une réduction significative des cross-links enzymatiques et une augmentation des cross-links formés par les AGEs [70].

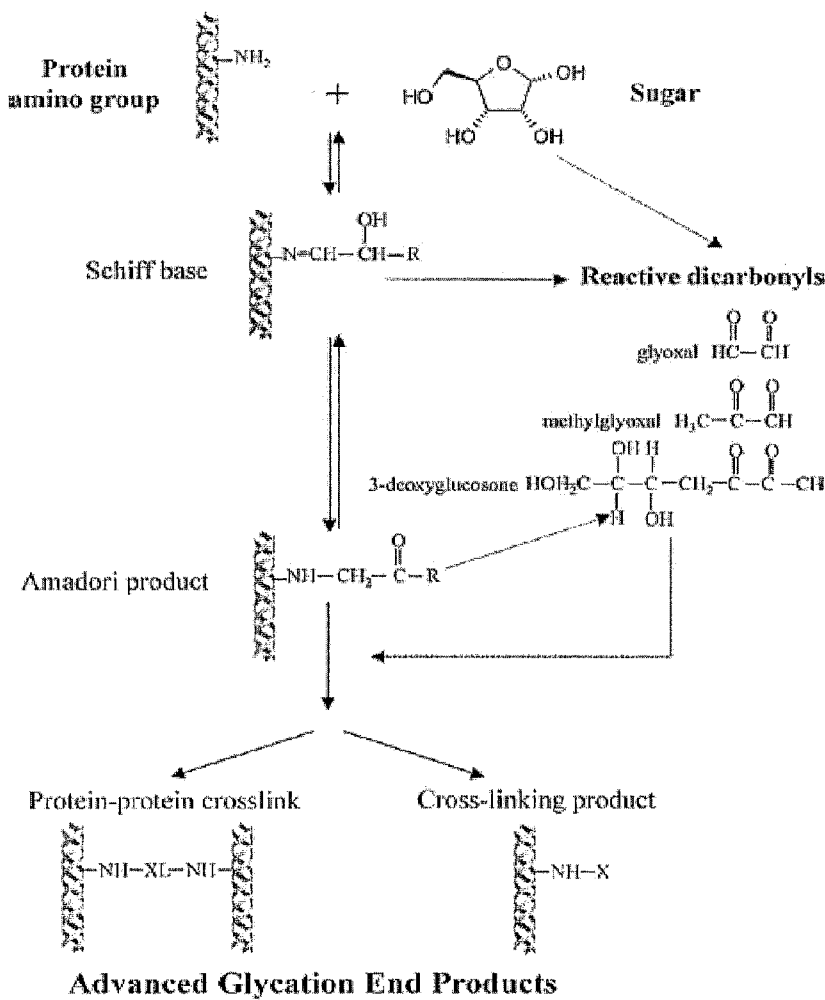


Fig. 16. Voie de formation des AGE [69]

L'isomérisation des résidus d'acide aspartique est une autre modification post-traductionnelle spontanée liée au vieillissement. Elle entraîne la formation de télopeptides modifiés : β CTX.

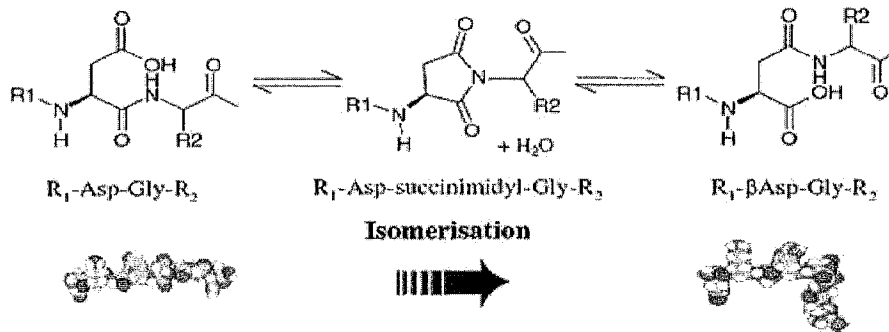


Fig. 17. Isomérisation de l'acide aspartique entraînant une modification de la conformation [69].

Au niveau urinaire, le rapport entre la forme native α CTX et la forme isomérisée β CTX est associé à un risque accru de fractures ostéoporotiques indépendamment de la DMO [11]. Des études ont mis en évidence que les bisphosphonates diminuent le rapport α/β CTX urinaire. Les bisphosphonates induiraient donc une maturation du collagène. Aucune modification n'a été retrouvée avec la vitamine D et le Raloxifène. Quant au téraparatide, il entraîne une augmentation du rapport α/β CTX.

Il reste à déterminer les modifications post-traductionnelles majeures responsables des propriétés mécaniques afin de développer de nouveaux marqueurs biologiques performants qui permettraient d'améliorer la prédiction du risque fracturaire et d'évaluer l'efficacité des traitements.

4.2.4. Applications cliniques des marqueurs du remodelage osseux

En règle générale, les marqueurs biologiques trouvent leur place dans deux indications, d'une part l'aide au diagnostic et à la décision thérapeutique, d'autre part l'aide au suivi du traitement médicamenteux.

Chez l'homme, les variations des marqueurs du remodelage osseux après traitement par bisphosphonates ou PTH 1-34 sont les mêmes que chez les femmes ménopausées.

Estimation du risque fracturaire :

L'AFSSAPS recommande le dosage des marqueurs en lorsque qu'un patient présentent une DMO faible ($< -2,5$ DS) en l'absence d'autres facteurs de risque.

L'augmentation des marqueurs de résorption osseuse (CTX, DPD) multiplie par deux le risque de fractures.

Ils permettent d'individualiser parmi les patients ostéoporotiques ceux à très haut risque de fracture.

Suivi du traitement par bisphosphonates :

En cas de traitement par bisphosphonates une diminution significative peut être observée après trois mois avec les marqueurs de résorption et six mois avec les marqueurs de formation, prédisant un gain de DMO dans les deux ans [72]. Selon les recommandations, on utilisera un marqueur de résorption seul (CTX ou NTX) en première intention. Pour le suivi du traitement, tous les marqueurs sont efficaces à part la mesure de DPD libre n'est pas indiqué pour le suivi d'un traitement par bisphosphonates.

Suivi du traitement par parathormone (PTH) recombinante :

Les marqueurs de formation osseuse augmentent rapidement et de façon importante. Le plus sensible est le P1NP avec une augmentation de 100% après un mois de traitement, tandis que l'ostéocalcine s'élève de 55%. On observe également une augmentation significative avec la PAL après 3 mois.

L'augmentation des marqueurs de résorption doit être retardée par la "fenêtre anabolique" (cf. paragraphe PTH).

Suivi du traitement par la testostérone :

Les marqueurs de formation osseuse sont les plus sensibles. L'augmentation s'observe surtout l'ostéocalcine, pendant les 6 premiers mois. Ensuite les taux se stabilisent et diminuent progressivement.

L'estimation de l'efficacité du traitement par les marqueurs osseux, nécessite leur mesure avant traitement afin de pouvoir déterminer leur diminution (en pourcentage) et leur valeur absolue sous traitement.

Il faut également rappeler qu'il ne faut pas mesurer ces marqueurs trop précocement après une fracture (moins de 6 mois) sous peine de surestimer leur valeur.

Le dosage des marqueurs permet d'améliorer l'efficacité du traitement en impliquant le patient dans le contrôle de la maladie et d'avoir un contact avec un professionnel de santé. Les

marqueurs permettent de démontrer l'efficacité biologique du traitement aux patients. Ceci est un facteur de motivation pour améliorer l'observance.

4.3. Quand faire le diagnostic de l'ostéoporose chez l'homme ?

Les hommes sont rarements évalués pour l'ostéoporose car cette pathologie n'est pas autant reconnue que chez la femme. De plus, les situations cliniques à évaluer sont moins bien définies chez l'homme.

L'investigation doit être entreprise devant :

- une fracture dite de “fragilité” (tassement vertébraux, poignet, col du fémur) en l'absence de traumatisme majeur.
- une densitométrie osseuse (T-score <-2.5)
- une déplétion androgénique pour un cancer de la prostate.
- Corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois à 7,5 mg/j)

À ce jour, l'ostéodensitométrie ne peut pas être utilisée dans le cadre d'un dépistage en France. Il a fallu attendre l'année 2004 pour qu'elle soit inscrite à la classification commune des actes médicaux (CCAM) « Ostéodensitométrie [absorptiométrie osseuse] sur 2 sites, par méthode biphotonique ».

Voici les indications de l'ostéodensitométrie chez l'homme pouvant bénéficier d'un remboursement.

a) Affection ou traitement inducteur d'ostéoporose

- corticothérapie systémique prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose > 7,5 mg/jour équivalent prednisone. Il est préférable de faire une mesure de DMO au début du traitement afin de pouvoir mieux évaluer le risque ultérieur.
- Antécédent documenté d'hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgical (orchidectomie) ou médicamenteux (traitement prolongé par un agoniste de la Gn-RH), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogénèse imparfaite.

b) Signes d'ostéoporose

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

Le texte des recommandations précise : "Quel que soit le contexte, une ostéodensitométrie ne doit être conseillée que si le résultat de l'examen peut a priori conduire à une modification de la prise en charge du patient". En France, dans ce cadre, l'examen est remboursé à 70% par la sécurité sociale sur la base de 39,96 euros.

En matière de dépistage et de traitement de l'ostéoporose, la France accuse un léger retard par rapport aux Etats-Unis et aux pays scandinaves qui sont les pays les plus avancés dans ce domaine.

En 2008, des recommandations de la NGC ont été mises en place aux Etats-Unis afin de déterminer les patients concernés par une recherche d'ostéoporose. [71]

Ces recommandations sont classées de A à D en fonction des bénéfices sur la santé et le rapport coût/efficacité (économique) :

- **A** : amélioration importante de la santé. Les bénéfices sur la santé l'emportent nettement sur les coûts,
- **B** : preuve modérée que la recommandation améliore la santé de façon importante,
- **C** : preuve modérée que la recommandation puisse améliorer la santé mais la balance coût/efficacité est trop juste pour justifier une recommandation générale,
- **D** : recommandation inefficace où les inconvénients l'emportent sur les bénéfices

RECOMMANDATIONS DU DEPISTAGE SELON LA NGC			
Dépistage fortement recommandé			
Contexte	Niveau de recommandation	Niveau de preuve	Etudes
Perte de taille supérieure ou égales à 3 cm	A	BON	Finkelstein, 2007
Tous les hommes de plus de 65 ans ayant eu une corticothérapie supérieure à 3 mois à des doses supérieures à 5 mg/J	A	BON	Mauck & Clarke, 2006; Rosen, 2006; Sinnott, Kukreja, & Barengolts, 2006
Tous les hommes de plus de 65 ans ayant eu un antécédent personnel ou familial (1 ^{er} degré) de fracture non traumatique à l'âge adulte	A	BON	Mauck & Clarke, 2006; Lewiecki, 2007; Kanis, Borgstrom, & De Laet, 2005
Tous les hommes de plus de 65 ans ayant eu un antécédent d'hypogonadisme pendant plus de 5 ans	A	BON	Mauck & Clarke, 2006; Lie, 2008, Finkelstein, 2007
Tous les hommes de plus de 65 ans pour lesquels le résultat de la formule de l'outil de dépistage de l'ostéoporose (OST = Osteoporosis Self-assessment Screening Tool for osteoporosis) : [Poids (kg) – age (années)] x 0.2 est inférieur à –1 surtout si il y a antédédent de BPCO ou gastrectomie	A	BON	Skedros, Sybrowsky, & Stoddard, 2007; Zimering et al., 2007; Lynn et al., 2005; Shepherd et al., 2007
Dépistage recommandé			
Les hommes de plus de 70 ans ayant eu recours sur le long terme à un des traitements figurant dans les facteurs de risque (tableau 2)	C	BON	Mauck & Clarke, 2006; International Society for Clinical Densitometry [ISCD], 2007
Tous les homme de plus de 70 ans avec un faible poids associé à une consommation d'alcool, tabagisme	B	BON	Finkelstein, 2007; Cawthon et al., 2006; Kanis, Borgstrom, & De Laet, 2005; Shepherd et al., 2007; ISCD, 2007
		MODERE	Khosla, 2008
Facteurs de risque à considérer pour un dépistage			
Tous les hommes avec un antécédent d'hypogonadisme depuis au moins 5 ans	B	BON	Finkelstein, 2007; Cawthon et al., 2006
		MODERE	Khosla, 2008
Tous les hommes de plus de 70 ans	C	MODERE	Campion & Maricic, 2003

		BON	ISCD, 2007
--	--	-----	------------

Tableau 3. Recommandation du dépistage de l'ostéoporose masculine selon NGC

Une récente analyse coût-efficacité recommande un dépistage généralisé des hommes de plus de 80 ans ainsi que ceux de plus de 65 ans avec un antécédent de fracture de basse énergie.

Nous rappelons que le diagnostic ne se limite pas uniquement à la DXA, il peut se compléter d'un dosage de testostérone, de 25 OH vitamine D, du rapport calicium/créatinine urinaire selon l'étiologie de l'ostéoporose. Les examens seront prescrits en fonction de l'étiologie (médicaments, maladie, génétique) de l'ostéoporose.

L'outil FRAX :

Récemment, l'OMS à mis en place l'outil FRAX. Il s'agit d'un nouveau concept que l'on nomme "risque absolu" de fracture, calculé en tenant compte de plusieurs facteurs indépendant les uns des autres qui se présente sous la forme de tables à plusieurs entrées. Les facteurs de risques retenus doivent être validés dans plusieurs populations différentes, et ajustés sur l'âge, le sexe, le type de fracture. Ils sont simples et rapides à recueillir. Ils peuvent être identifiés dans le cadre d'une consultation de médecin généraliste. Ils devront également augmenter indépendamment le risque de fractures et être modifiables par le traitement. Ils devront enfin être logiques et faciles à intégrer par le médecin.

Voici l'exemple d'un homme de 82 ans qui mesure 1m68 et pèse 55 kg. Il a un antécédent de fracture et a pris des corticoïdes pendant une durée supérieure à 3 mois. Il boit 3 verres de vin à chaque repas. Il n'a jamais fait d'ostéodensitométrie. L'outils FRAX calcule son IMC à 19,5 kg/m². Son risque absolu de survenue de fracture dans les dix prochaines années est de 25%, et 20% pour la hanche uniquement.

Votre pays : **France** Nom/Identité **A propos des facteurs de risques** ⁱ

Questionnaire :

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance
 Âge : Date de Naissance : M J

2. Sexe ☒ Masculin ☐ Féminin

3. Poids (kg)

4. taille (cm)

5. Fracture Précédente ☐ Non ☒ Oui

6. Parents ayant eu une fracture de la hanche ☒ Non ☐ Oui

7. Actuellement Fumeur ☒ Non ☐ Oui

8. Glucocorticoïdes ☐ Non ☒ Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde ☒ Non ☐ Oui

10. Ostéoporose secondaire ☒ Non ☐ Oui

11. Alcool 3 unités ou plus par jour ☐ Non ☒ Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm²)
 Choisissez DXA

BMI 19.5

The ten year probability of fracture (%) 

sans DMO

■ Major osteoporotic	25
■ Hip fracture	20

Fig. 18. Outil FRAX disponible sur internet [72]

Notes à prendre en compte concernant les facteurs de risques :

- Le tabac, l'alcool et les glucocorticoïdes ont un effet dose dépendant et temps dépendant.
- La polyarthrite rhumatoïde est un facteur de risque contrairement à l'arthrose qui est éventuellement protectrice.
- Le site référence de la DMO est le col fémoral chez des femmes de 20-29 ans. Les mêmes valeurs absolues sont utilisées pour les hommes.

Le calcul de risque laisse une large place au jugement du médecin. Aucune probabilité de risque n'est synonyme d'un seuil validé de décision thérapeutique. Cet outil accessible à tous est destiné aux professionnels de santé.

Le médecin devra s'assurer d'éliminer une cause secondaire par un examen clinique (signes cutanés...), un interrogatoire (prise de corticoïdes, pathologie associée...) et la pratique d'un bilan biologique minimum (NFS VS, électrophorèse des protéides, calcémie, phosphorémie,

phosphatases alcaline, gamma GT, testostérone, T4, TSH (anticorps anti endomesium), Ferritine), calciurie.

- Evaluer les facteurs de risque de fracture
- DEXA
- Age
- ATCD personnel et familiaux de fractures

On recherchera tout particulièrement chez l'homme des signes d'alcoolisme chronique, une hyperthyroïdie, un traitement par corticoïdes, une maladie inflammatoire chronique telle qu'une polyarthrite rhumatoïde, une hypercalciurie, une hyperparathyroïdie, une malabsorption, ou un hypogonadisme. A ce titre, il faut tout particulièrement insister sur le fait que la déprivation androgénique provoquée par les traitements du cancer de la prostate (pulpectomie, antiandrogènes, analogues de la LHRH) induit un sur-risque d'ostéoporose.

Troisième partie :

Le traitement et la place du pharmacien d'officine

Nous allons maintenant détailler les traitements disponibles pour traiter l'ostéoporose ainsi que les perspectives. Nous ne développerons pas les thérapeutiques nécessaires pour corriger les étiologies à l'origine d'une ostéoporose secondaire mais celles permettant de traiter les conséquences sur le tissu osseux. Cependant, il faut garder à l'esprit que les causes secondaires seront toujours à rechercher et qu'un traitement étiologique sera associé.

La plupart des traitements existant ont été développés dans le but de traiter l'ostéoporose chez la femme. L'utilisation de ces mêmes thérapeutiques chez l'homme manque donc d'étude pour affirmer leur efficacité. Etant donnée la prise de conscience de cette maladie pour le genre masculin, le retard est train d'être corrigé.

1. Rappel sur les cibles potentielles

Dans la première partie, nous avons rappelé la physiopathologie de l'ostéoporose. Tous les facteurs, les cytokines, les récepteurs que nous avons cités sont autant de cibles thérapeutiques à explorer.

Voici quelques cibles de traitements :

- Apporter les nutriments nécessaire à la synthèse de la phase minérale => Calcium
- Diminuer la perte de calcium et améliorer sa fixation osseuse => Vitamine D
- Diminuer le remodelage osseux :
 - o inhiber les ostéoclastes (bloquer les recepteurs les activant)=> Bisphosphonate
 - o empêcher la maturation des ostéoclastes
 - o moduler la sécrétion de facteurs de résorption
- Inhiber ou diminuer l'activité ostéoclastique => Bisphosphonates

Perspectives :

- Action sur les voies de régulation : RANK, Wnt
- Antagonistes de l'intégrine => attachement ostéoclaste
- Inhibiteurs de la Cathepsine K => digestion
- Empêcher la formation de la bordure en brosse : Inhibiteurs de Src tyrosine kinase
- Empêcher l'acidification : Inhibiteurs du canal chlore ou de l'ATPase H⁺ vacuolaire
- Inhiber la prolifération ostéoclastique : empêcher l'activation du gène CCR2.
- Augmenter la synthèse de matrice extracellulaire
 - Préserver une synthèse de matrice extracellulalire de qualité (absence de modifications post traductionnelles)
 - Mimer l'action des hormones stimulant l'accrétion osseuse : Tériparatide

- Stimuler la formation osseuse ostéoblastique au niveau du récepteur LRP5 :
 - activer la voie Wnt/Caténine
 - Antagoniser Dkk

2. Les différentes classes de médicaments présentes à l'officines

2.1. Le calcium

Il s'agit d'un des constituants majeurs du tissu minéralisé. Le calcium fonctionne comme un "nutriment seuil", c'est-à-dire qu'en dessous d'un certain apport 700-800 mg/j, la masse osseuse diminue. La personne âgée se trouve souvent en déficit car il y a généralement une diminution des apports et une baisse de l'absorption digestive.

La dose journalière de calcium recommandée est 1200 à 1500 mg pour l'homme âgée. Un apport calcique optimal ne peut pas prévenir la perte osseuse mais permet de diminuer son amplitude.

Il faut recommander aux patients des aliments riches en calcium que nous verrons dans le paragraphe "5.2.1. les mesures hygiéno-diététiques".

Au cours de l'ostéoporose, il n'y a pas d'hypocalcémie car la résorption osseuse permet de maintenir la concentration plasmatique en calcium stable.

Le lactose contenu dans les produits laitiers augmente l'absorption du calcium. Cependant la prise concomittente de phytates (céréales, pain, son, blé, soja, légumineuse) et d'oxalates (épinards, oseille, betteraves, patates douces, rhubarbes) la diminue.

2.2. La vitamine D

L'organisme est capable de la synthétiser. Le 7-déhydrocholestérol issu du cholestérol est présent dans les kératinocytes, où, sous l'action des rayons UV, il est transformé en vitamine D3 ou cholécalciférol. Celle-ci nécessite deux hydroxylations, une au niveau du foie en position 25 pour former le 25-hydroxycholécalciférol qui représente la forme de réserve. C'est elle que l'on dose pour connaître le statut de l'organisme en vitamine D. La deuxième hydroxylation se produit au niveau du rein en position 1 pour donner le 1,25 dihydroxycholécalciférol ou vitamine D biologiquement active.

Ses actions sont multiples :

- augmente l'absorption de calcium intestinale
- diminue l'excrétion du calcium au niveau du rein
- favorise la minéralisation par stimulation de l'activité ostéoblastique
- diminue la sécrétion de parathormone.

L'action de la vitamine D s'apparente à celle d'une hormone.

Pour la personne âgée s'exposant généralement peu au soleil, l'administration de vitamine D3 est recommandée. Cette population présente physiologiquement une fonction rénale altérée. Dans ce cas, il sera préférable de lui administrer un dérivé hydroxylé en 1, soit de l'alfacalcidol ou du calcitriol.

D'après la méta-analyse de Richy et al. [72], l'alfacalcidol et le calcitriol sont plus efficaces que la vitamine D3 native dans l'ostéoporose primaire. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer le bénéfice sur la prévention des fractures vertébrales et cortico-induites.

L'hypovitaminose D est reconnue pour être associée à une diminution des performances musculaires et de la coordination neuromusculaire. Elle touche d'abord les fibres musculaires de type II, lesquelles sont recrutées en priorité dans les mouvements brusques pour éviter de tomber. La correction d'un taux en 25 OH vitamine D permet de réduire le risque de chute de 20%, selon Bishoff et al. [73]

2.3. Les Bisphosphonates

• La structure

Ce sont des analogues synthétiques du pont pyrophosphate qui se lie à l'hydroxyapatite au niveau des sites en cours de remodelage. Ils portent de nombreux atomes d'oxygène qui, après ionisation, sont capables de chélater des cations divalents comme le Calcium, d'où leur très forte affinité pour le tissu osseux. La fonction centrale P-O-P des pyrophosphates est remplacée par la fonction P-C-P qui confère une résistance à l'hydrolyse enzymatique.

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

- 1^{ère} génération : Bisphosphonates non azotés

Ce sont l'etidronate, le clodronate, le tiludronate.

La marge thérapeutique entre la dose anti-résorption et la dose provoquant un trouble de la minéralisation osseuse est étroite.

- 2^{ème} génération : Bisphosphonates avec fonction amine

Ils présentent un azote sur la chaîne latérale R2, ce sont le pamidronate, l'alendronate, ibandronate

- 3^{ème} génération : Bisphosphonates à fonction imine cyclique (1 ou plusieurs atomes d'azote)

Risédronate, étidronate

• **Mécanisme d'action commun**

Les mécanismes d'actions aboutissant à l'effet des bisphosphonates ne sont pas encore totalement élucidés. Malgré cela, les recherches ont permis de mettre en évidence plusieurs aspects de leur activité.

- **Action au niveau cellulaire**

Les bisphosphonates sont présents principalement dans l'os en cours de résorption (70%) contre 2% pour l'os en cours de formation. Les bisphosphonates se fixent préférentiellement sur les ostéoclastes car ces derniers provoquent une acidification du milieu.

Après l'entrée dans l'ostéoclaste, les bisphosphonates ont différentes cibles. Ils empêchent la formation de la bordure en brosse par inhibition de la polymérisation d'actine. Ils inhibent l'acidification de la lacune (acides organiques, pompe à proton) et la libération de cathepsine K. Enfin, leur structure permet une fixation à l'AMP formant un analogue de l'ATP. Cet analogue non hydrolysable entre en compétition avec l'ATP, entraînant une accumulation de protons intracellulaire puis l'apoptose cellulaire.

- **Actions au niveau de la phase minérale**

La fixation des bisphosphonates à l'hydroxyapatite inhibe la dissolution des cristaux.

- **Action extra osseuse**

La structure pyrophosphate inhibe la précipitation de cristaux d'hydroxyapatites présents en solution et ralentit leur dissolution. Indépendamment de ces propriétés, ils peuvent inhiber la minéralisation osseuse.

• **Mécanisme d'action spécifique aux 2^{ème} et 3^{ème} générations :**

- ils inhibent la farnésyl diphosphate synthétase, enzyme responsable de la prénylation de GTPases (Rho, Ras, Rac, Rab), provoquant une inhibition de mécanismes de signalisation intracellulaire. L'activité de résorption ostéoclastique est inhibée.

- Ils empêchent la reconnaissance, le recrutement et la différenciation des précurseurs ostéoclastiques. Ces actions seraient liées à la présence d'ostéoblastes dans le milieu. Les amino-bisphosphonates inhibent la sécrétion par les ostéoblastes de deux facteurs stimulant l'activité ostéoclastique, l'IL-6 et les prostaglandines. Les bisphosphonates favorisent la sécrétion d'ostéoprotégérine et de TACE (TNF- α converting enzyme), une protéase qui dégrade RANKL. Ceci aboutit à une diminution du rapport RANKL/OPG, et donc de l'ostéoclastogénèse induite par les ostéoblastes. La vitesse et la fréquence d'activation des unités de remodelage osseux étant plus lentes, la résorption est diminuée et la minéralisation est plus importante.
- Après fracture, les bisphosphonates induisent une inhibition de la phase tardive de différenciation entraînant un retard de la reconstruction de l'os cortical.

Le déterminant majeur de leur effet est la dose totale administrée. Cela a bien été étudié pour l'ibandronate et le zolédronate. La même inhibition de résorption osseuse a été obtenue avec des doses journalières et des doses hebdomadaires équivalentes. C'est la base du schéma d'administrations intermittentes.

• Pharmacocinétique

Les bisphosphonates sont des acides. Ils sont peu ionisés dans l'estomac ce qui permet leur absorption. Ensuite, le milieu intestinal alcalin réduit leur absorption. Leur demi vie plasmatique est courte car ils sont soit rapidement captés par le tissu osseux, soit rapidement éliminés par le rein.

• Indication

L'AMM pour l'ostéoporose masculine a été délivré pour trois molécules, à un dosage particulier :

- Alendronate (FOSAMAX 10mg, 1 cp/j)
- Risédronate (ACTONEL 35mg, 1cp/sem)
- Ibandronate (ACLASTA 5 mg, solution pour perfusion)

Ils sont réservés à l'ostéoporose masculine avec risque élevé de fractures ou ayant un antécédent récent de fracture de la hanche secondaire à un traumatisme modéré. Ils possèdent aussi l'indication dans l'ostéoporose cortisonique.

Le FOSAMAX 10 mg est le premier médicament ayant obtenu une AMM pour l'ostéoporose masculine. L'extension d'indication a eu lieu le 9 janvier 2002.

L'ACTONEL 35mg s'est vu attribuer son extension d'indication le 30 janvier 2007 et enfin l'ACLASTA 5mg le 26 septembre 2008.

A l'heure actuelle, contrairement à la femme post ménopausique, aucune de ces trois molécules a démontré un effet anti-fracturaire chez l'homme. Ceci est dû à un manque de données et d'études permettant d'évaluer cet effet. Théoriquement, comme le gain de DMO chez l'homme est similaire à celui de la femme, la réduction du risque de fracture devrait être lui aussi similaire.

• Contre indications

- Maladies de l'oesophage qui retardent le transit oesophagien telles que la sténose et l'achalasie.
- Impossibilité de se tenir debout ou assis

• Effets indésirables et moyens de préventions

Les troubles les plus fréquemment observés sont des troubles digestifs (dyspepsie, constipation, diarrhée, oesophagites, gastrites), des troubles musculosquelettiques, des céphalées.

Il a été observé de rares cas d'ostéonécrose de la mâchoire. Les interventions dentaires invasives augmentant ce risque, elles seront si possible à éviter au cours du traitement. Les autres facteurs de risque sont : cancer, chimiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccal.

Il faut absolument informer le patient sur la conduite à tenir pour l'administration de cette famille de médicaments afin de prévenir l'apparition de certains effets indésirables, notamment l'ulcération de l'oesophage. Pour cela, le patient doit se tenir en position assise ou debout pendant les 30 minutes suivant l'administration des comprimés.

Récemment, un nouveau type de fracture a attiré l'attention des chirurgiens orthopédistes. Il s'agit de fractures sous-trochantériennes ou de la diaphyse fémorale survenant spontanément (patient debout) ou après un traumatisme mineur chez des patientes ayant suivis un traitement à long terme de bisphosphonates. De rares cas de fractures atypiques associées à un remodelage osseux fortement ralenti, ont été observés chez des femmes traitées au long court.

Ces fractures pourraient être expliquées par le fait que dans un os normal surviennent des microlésions suite à un stress de la vie quotidienne. Celles-ci sont détectées par les ostéocytes qui initient le remodelage osseux. Or, si la résorption osseuse est inhibée, le processus de réparation est altéré, conduisant à une extension des lésions et, à long terme, à la fracture spontanée. Considérant ceci, le fait que la demi vie osseuse des bisphosphonates atteigne plus de dix ans est un élément préoccupant.

Une douleur prodromale, ressentie des semaines, voire des mois avant la fracture, est présente dans 76% des cas et doit être prise au sérieux, puisqu'il s'agit d'un signal d'alerte.

Comme le montrent les radiographies (fig. 19 et 20), il s'agit de fractures transversales dans une zone d'hypertrophie du cortex diaphysaire.

Nous n'avons pas assez de recul concernant l'homme [74].

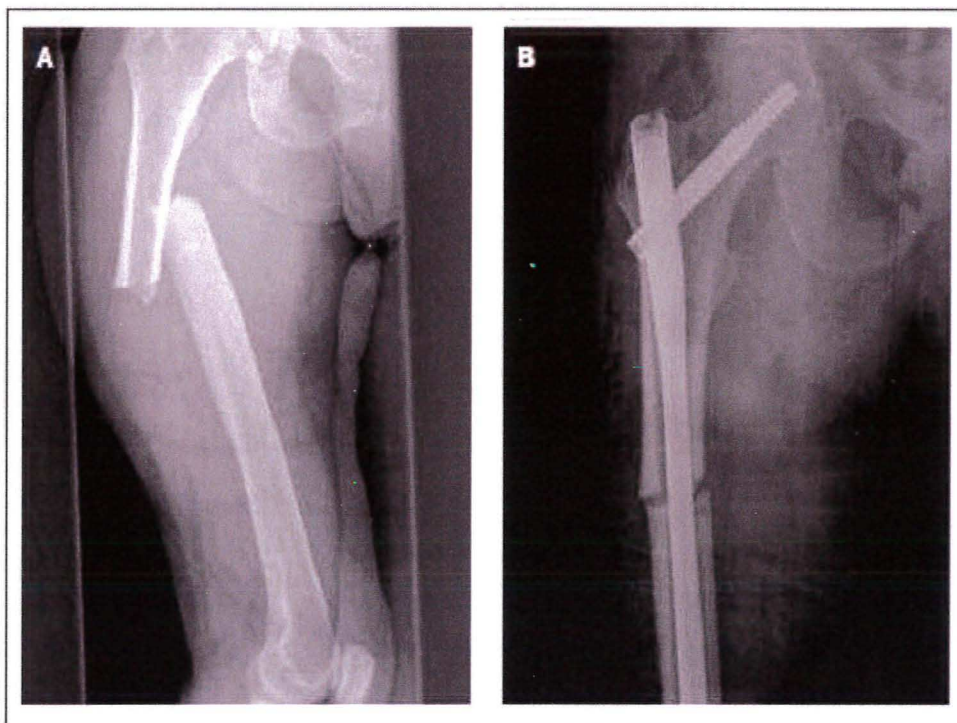


Fig. 19. [75]

Radiographies caractéristiques d'un cas de fracture après un traitement de bisphosphonates.

Personne âgée de 80 ans, traitée par alendronate depuis 10 ans.

La fracture est survenue dans la rue alors qu'elle marchait.

- A. Radiographie à l'admission : aspect atypique d'une fracture spontanée du fémur. Présence d'un épaissement cortical externe avec un trait de fracture horizontal débutant à ce niveau.
- B. Radiographie postopératoire : épaissement cortical mieux visible.



Fig. 20.

Noter l'épaississement cortical au niveau du site de fracture [76]

2.4. Le téraparatide

Mécanisme d'action

Il s'agit de la séquence active de la parathormone, comprenant les acides aminés 1 à 34 (rhPTH(1-34)). Son rôle principal est de réguler le métabolisme phosphocalcique.

Sur l'os, la PTH a plusieurs effets :

- Elle augmente la résorption osseuse par stimulation de la différenciation des ostéoclastes et de leur prolifération.
- Elle a des effets anaboliques sur la croissance osseuse et la formation osseuse par une triple action de la PTH sur les ostéoblastes :
 - Conversion des cellules bordantes en ostéoblastes
 - Stimulation de l'expression par les ostéoblastes matures de facteurs de croissance tels que l'IGF-1, le TGF- β , le FGF
 - Prolongation de la vie de l'ostéoblaste en inhibant l'apoptose

Le téraparatide agit au niveau intestinal en augmentant l'absorption de calcium. Au niveau du tissu osseux il stimule préférentiellement les ostéoblastes par rapport aux ostéoclaste. Il augmente le nombre d'ostéoblastes actifs par recrutement de cellules stromales pré-

ostéoblastiques et pourrait aussi convertir les cellules bordantes en ostéoblastes actifs. Au niveau rénale, il augmente la réabsorption tubulaire de calcium.

Les effets pharmacodynamiques du téraparatide dépendent du mode d'exposition systémique. Ainsi, en situation d'hyperparathyroïdie, l'exposition continue à de fortes concentrations de PTH plasmatiques produit un effet catabolique sur le squelette. Lorsque l'hormone est administrée à faible dose (20 µg), et de manières intermittentes, elle a des propriétés anaboliques.

En se basant sur les marqueurs osseux, le téraparatide augmente à la fois la formation et la résorption osseuse. Cependant, durant les 3 premiers mois du traitement, il y a une période appelée "fenêtre anabolique" où le téraparatide stimule davantage la formation osseuse. Il induit donc initialement une apposition osseuse sans résorption.

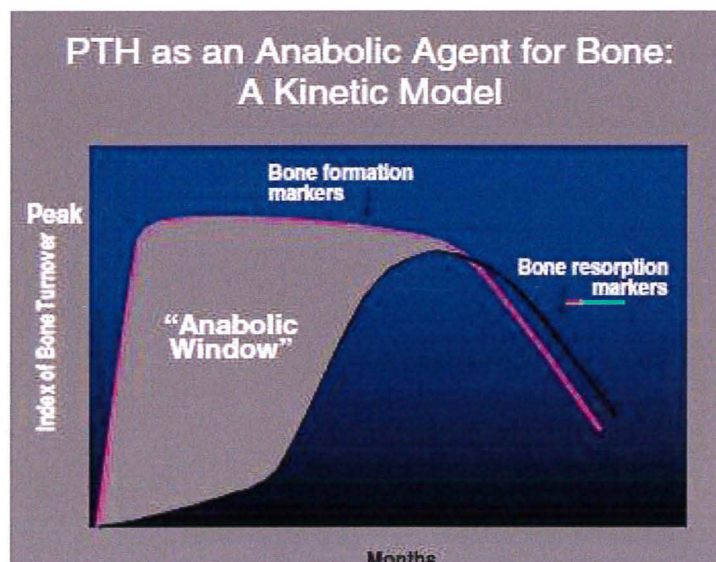


Fig.21.

"Fenêtre anabolique" basée sur la différence de marqueurs cinétique de formation et résorption osseuse. Période où l'action anabolique du téraparatide est maximale [77]

Pharmacocinétique

Après une injection sous cutanée de téraparatide, le pic plasmatique apparaît à 30 minutes. Sa demi vie plasmatique est de 1 heure. Ces caractéristiques permettent d'obtenir des fluctuations de concentrations nécessaire à l'effet anabolique.

Effets indésirables et moyens de préventions

Les plus fréquemment observés sont nausées, douleurs dans les membres, céphalées et sensations vertigineuses. Au niveau du site d'injection il peut apparaître des rougeur cutanée, douleur, gonflement, démangeaisons, hématome ou saignement sans gravité. Cela doit disparaître en quelques jours ou semaines. Il y a une augmentation de la calcémie atteignant un pic entre la 4^{ème} et la 6^{ème} heure après chaque injection. Ceci peut engendrer une légère hypercalciurie. Par conséquent, le tériparatide doit être utilisé avec précaution chez les patients sujets aux lithiases urinaires ou aux calculs rénaux.

Il est également recommandé d'ajuster la supplémentation quotidienne en calcium (pas plus de 1g par jour) pour ne pas favoriser l'apparition d'hypercalcémie.

Indication

Il s'agit d'un médicament d'exception. Son indication a été récemment étendue pour :

- le traitement de l'ostéoporose chez l'homme ayant au moins deux fractures vertébrales,
- le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fractures (c'est-à-dire avec antécédents d'au moins deux fractures vertébrales).

Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.

Posologie et voie d'administration :

L'administration se fait par injection sous cutanée quotidienne d'une dose de 20µg.

Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection.

Présentation

Stylo pré-rempli de 3 mL, soit 28 doses de 20µg.

Conservation au réfrigérateur.

Depuis le 25/02/2009, la durée maximale de traitement par FORSTEO est passé de 18 mois à 24 mois. Cependant, en l'absence de données d'efficacité anti-fracturaire au-delà de 18 mois de traitement, la commission de transparence recommande que le remboursement de FORSTEO soit limité à 18 mois de traitement.

Le traitement de 24 mois par FORSTEO ne doit pas être renouvelé au cours de la vie.

Le coût élevé du tériparatide (398,79 euros pour 1 mois) soit environ 5000 euros/an limite son indication à l'ostéoporose sévère, c'est-à-dire compliquée d'au moins deux fractures vertébrales. Dans ce cas, il peut être utilisé en première ou deuxième intention.

3. Les perspectives thérapeutiques

3.1. De la testérone aux SARMs

3.1.1. La testostérone

L'homéostasie du tissu osseux est fortement corrélée avec les hormones sexuelles. On a vu précédemment que celle-ci jouent un rôle fondamental dans l'acquisition du capital osseux pendant la puberté et son maintien au cours de la vie adulte. Chez l'homme âgé, on observe une chute de leur concentration, entraînant une fragilisation osseuse de plus en plus importante. L'impact des hormones sexuelles sur l'os a également été mis en évidence chez l'homme hypogonadique, dans l'ostéoporose idiopathique par mutation du récepteur aux oestrogènes (RE α) et chez les patients sous antiandrogènes dans le cadre d'un traitement pour le cancer de la prostate.

L'étude Kenny et al. [78] montre la corrélation entre la concentration sanguine en testostérone biodisponible et la DMO du col du fémur chez 83 hommes âgés de plus de 65 ans. Les résultats montrent que ces deux facteurs sont positivement corrélés (fig. 22).

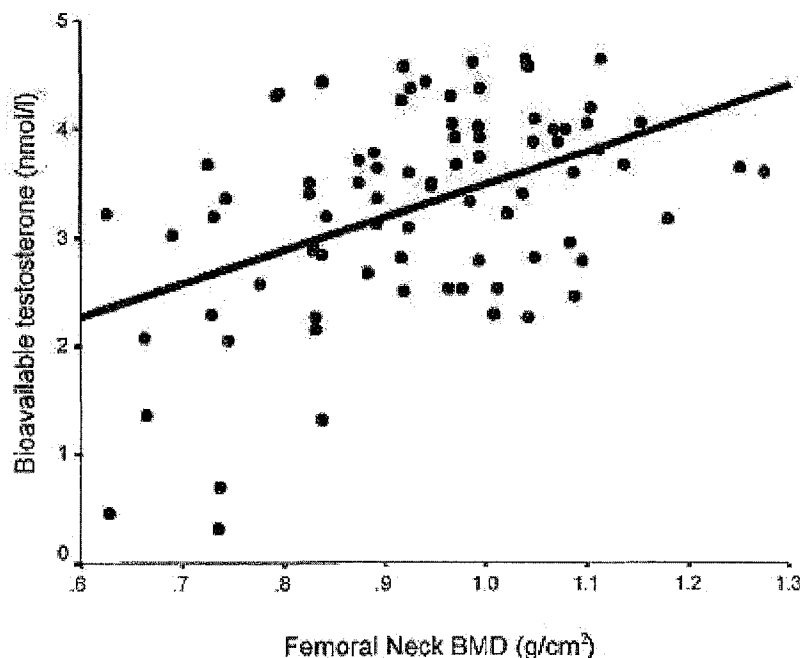


Fig. 22. Testostérone libre en fonction de la DMO femorale

Il existe une controverse concernant l'utilisation de testostérone en tant que traitement de substitution hormonale chez l'homme âgé. Ce débat prend en compte son utilité et sa sécurité. Il est cependant nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine car les données actuelles ne sont pas suffisantes.

L'étude Snyder et al est une étude contrôlée comparant sur trois ans l'effet d'un patch transdermique de testostérone à un placebo chez des hommes de plus de 65 ans ayant un taux sérique de testostérone abaissé. La supplémentation hormonale permettait d'obtenir des concentrations sanguines équivalentes à celle d'un jeune homme. Il n'a pas été mis en évidence une différence significative de la DMO ou des marqueurs de remodelage (NTx, PAL osseuse) à la fin de l'étude. Toutefois, il a été observé qu'il existe une corrélation entre le gain de DMO et la concentration initiale en testostérone,. Plus cette dernière est faible, plus le gain de DMO est important (figure 24) [80].

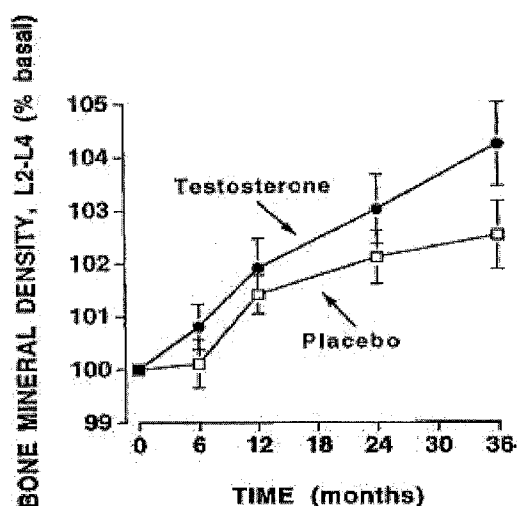


Fig. 23 [81]

Comparaison de DMO chez les patients sous testostérone et placebo en fonction du temps

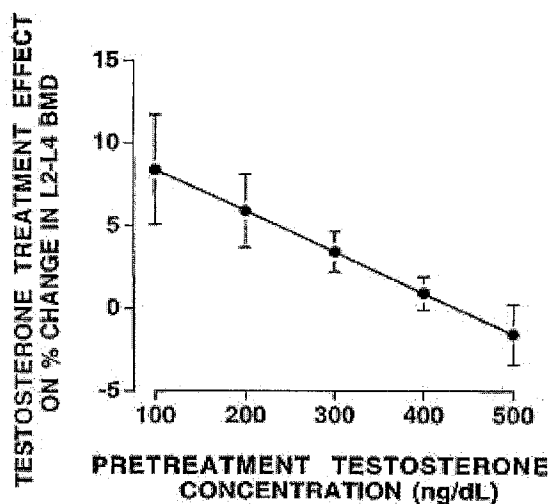


Fig. 24 [81]

Gain de DMO en fonction de la concentration en testostérone avant traitement

Un essai similaire dans lequel un schéma thérapeutique plus intense a été mis en œuvre a montré clairement une augmentation de la DMO. Il s'agit de l'étude Amory et al. [82] qui comparait trois groupes sur une période de 36 mois : le premier groupe (T) se voyait administrer 200 mg de testostérone intramusculaire toutes les deux semaines. Le deuxième groupe (T+F) recevait 200mg de testostérone et 5 mg de finastéride, et le troisième groupe une injection et un comprimé placebo.

Il semblerait donc que l'effet bénéfique sur la DMO serait plus visible chez les hommes traités par testostérone intramusculaire par rapport à ceux traités par voie transdermique. Cela suggère qu'un taux élevé de testostérone est nécessaire.

Ainsi, les résultats obtenus dépendent de la dose, de la voie d'administration, et de la concentration initiale avant traitement.

Il convient de préciser qu'il n'y a, à l'heure actuelle, aucune information concernant l'effet des androgènes sur le risque fracturaire. Toutes les études ont mesuré l'impact sur la DMO et/ou les marqueurs biologiques.

Falahati-Nini et al. [83] ont réalisé une étude afin de distinguer la contribution des oestrogènes et de la testostérone sur la régulation de la formation et de la résorption osseuse chez l'homme âgé sain. Dans un premier temps, la production endogène d'hormones sexuelles a été supprimée chez 59 hommes âgés par une association d'un agoniste de la GnRH et d'un inhibiteur de l'aromatase. Un patch distribuant de la testostérone et de l'oestradiol était associé, permettant de maintenir leur concentration identique à celles d'un sujet sain. Dans un second temps, l'effectif a été divisé en quatre groupes A,B,C,D. Le groupe A (T-, E-) ne recevait aucun apport exogène de testostérone, ni d'oestrogènes. Le groupe B (T-, E+) recevait uniquement des oestrogènes, le groupe C (T+,E-) recevait de la testostérone et enfin le groupe D (T+,E+) recevait les deux hormones. L'impact sur le tissu osseux a été mesuré par les marqueurs biologiques de remodelage : Déoxypyridinoline et NTx urinaire, Ostéocalcine, P1NP.

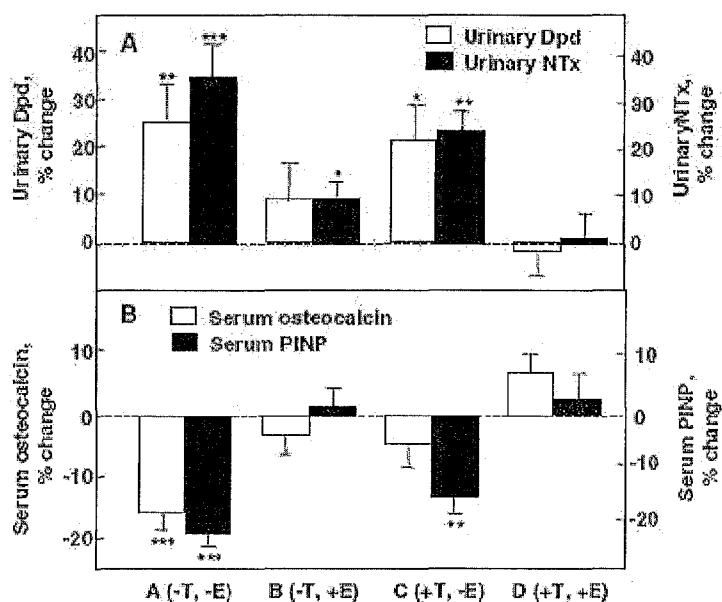


Fig. 25

Pourcentage de variation des marqueurs de résorption (Dpd, NTx) et de formation osseuse (P1NP, Ostéocalcine) dans les quatre groupe A,B,C,D. [83]

Les résultats mettent en évidence le rôle dominant de l'oestradiol sur le remodelage osseux et l'effet non négligeable de la testostérone. Ces données montrent l'importance des hormones sur la perte osseuse liée à l'âge.

Une étude similaire de Khosla et al. (2002) [84], démontre que l'estradiol stimule la production d'OPG et diminue celle de TNF. La testostérone quant à elle, diminue la concentration d'OPG et de TNF.

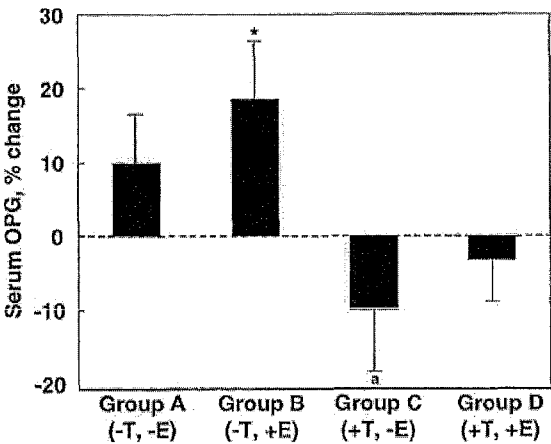


Fig. 26 [84]

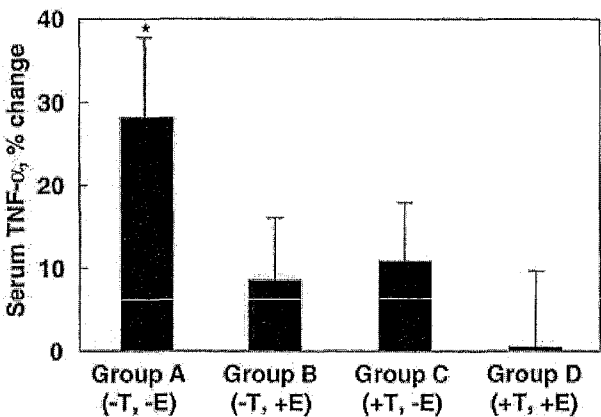


Fig. 27 [84]

Etant donné que les oestrogènes ont un rôle plus important que la testostérone dans le métabolisme osseux chez l'homme, il est important de doser en parallèle les deux hormones, ce qui n'a pas été le cas des deux études précédentes. Cependant, l'oestradiol doit avoir un impact sur les résultats du groupe C (T+, E-) car elle est produite par aromatisation à partir de la testostérone.

Pour appuyer cette hypothèse, on a constaté que des hommes, ayant une délétion homozygote du gène du récepteur α aux oestrogènes (RE α) ou un déficit en aromatase, avaient tous une DMO basse et des marqueurs de résorption élevés malgré une testostéronémie normale ou élevée.

De nombreuses études utilisant des sujets déficitaires en aromatase et présentant une DMO basse, confirment l'effet prépondérant des oestrogènes sur l'os. Dans ce cas, après administration d'oestradiol, on observe un gain de masse osseuse. [85-89]

Selon l'étude Hadana et al, [90], les androgènes ont un effet bénéfique sur la DMO par augmentation de la formation périostée.

Des études sur des souris knockout [91,92] et l'utilisation chez l'homme de traitement anti-androgène dans le cancer de la prostate montrent une diminution de la DMO.

Malgré toutes ces données, nous n'avons pas assez de recul sur l'administration de testostérone, surtout que les effets secondaires potentiels sont à prendre en compte. L'administration de testostérone n'affecte pas le risque d'apparition d'un cancer ou d'une hyperplasie de la prostate. Mais l'initiation d'un tel traitement doit être impérativement précédée de la réalisation d'examens de dépistages complets (dosage du PSA, toucher rectal (TR), voire biopsies au moindre doute). En effet, la testostérone pourrait accélérer le développement d'un cancer naissant. Toutefois, dès lors que l'on sait qu'il n'y a pas de cancer, l'administration de testostérone n'affectera pas le risque d'apparition d'une tumeur. On insistera juste sur l'importance de se soumettre tous les ans aux examens de dépistage classiques (PSA et TR).

L'utilisation généralisée de la testostérone comme traitement hormonal substitutif chez la personne âgée ne verra sans doute pas le jour. Les effets secondaires potentiels sur la prostate, sur les lipides plasmatiques et le système cardiovasculaire (hypertension, polyglobulie) sont les principales raisons.

Le traitement substitutif par testostérone est indiqué pour les hypogonadismes masculins cliniquement et biologiquement prouvés. L'hypogonadisme de survenue tardive (andropause) relève donc de l'indication de l'AMM. Cependant, les gains attendus ne sont pas aussi évident par rapport aux patients hypogonadiques jeunes. Nous ne disposons pas d'étude sur les complications à long terme d'une androgénothérapie substitutive chez les patients âgés présentant un déficit androgénique.

Spécialités contenant de la testérone :

Voie injectable I.M. :	- NEBIDO 1000mg (undécanoate de testostérone) 1 injection toutes les 10 à 14 semaines - ANDROTARDYL 250mg (éнанthate de testostérone) 1 injection toutes les 3 semaines
Voie transdermique :	TESTOPATCH (testostérone) 2 patchs doivent être appliqués simultanément et renouvelés toutes les 48h
Voie orale :	PANTESTONE 40 mg (undécanoate de testostérone) 2 à 4 comprimés par 24h
Voie cutanée :	ANDROGEL (Testostérone) ANDRACTIM (androstanolone)

3.1.2. Les oestrogènes

Chez l'homme, les oestrogènes ont un effet plus important que les androgènes sur le maintien de la masse osseuse. L'administration de 0,3 mg/j d'oestrogènes équinés pendant 4 semaines réduit le turn-over osseux chez des hommes hypogonadiques [93]. Néanmoins, l'effet féminisant de ce traitement empêche son développement. La piste des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM), comme le raloxifène, est alors étudiée car ils possèdent un effet agoniste sur le tissu osseux sans effet féminisant. Il a été mis en évidence que le raloxifène ne peut être utilisé que chez les sujets ayant une concentration basale en oestradiol inférieure à 30 pg/mL. Au-delà de cette valeur, le raloxifène ne montre pas d'effet significatif sur les marqueurs osseux, voire entraîne un effet délétère stimulant encore plus la résorption osseuse [94]. Des études complémentaires sont nécessaires mais ceci pourrait amener à proposer le raloxifène comme traitement de l'ostéoporose des sujets hypogonadiques ayant un taux d'oestrogènes bas. Son indication serait donc limitée.

3.1.3. Les SARMs

Actuellement, la recherche est axée sur des molécules ayant une affinité pour les récepteurs aux androgènes des cellules osseuses ou musculaires et n'agissant pas au niveau de la prostate. Le développement de modulateurs sélectifs des récepteurs aux androgènes (SARM) a ainsi vu le jour.

Le tableau suivant montre les molécules candidates pour une indication dans l'ostéoporose.

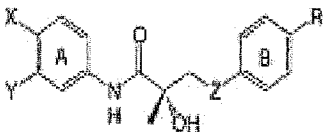
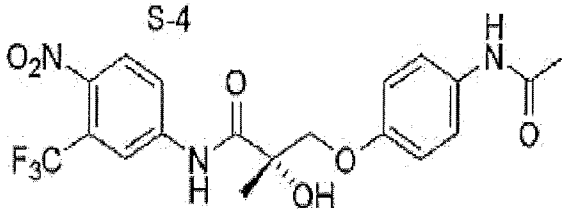
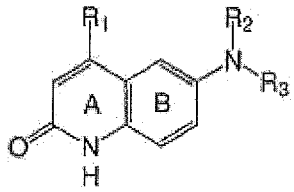
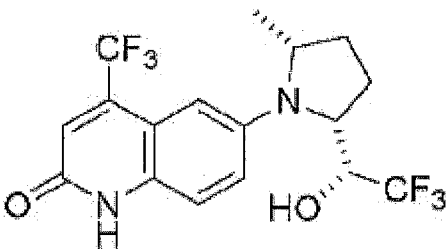
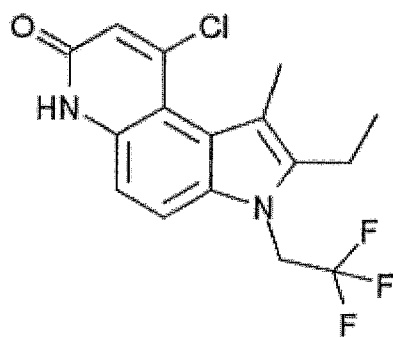
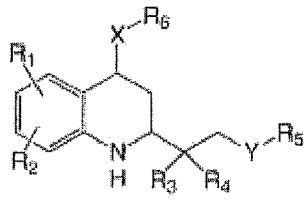
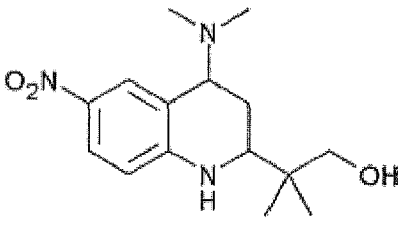
Famille	Nom	Action	Structure
Arylpropionamide 	Andarine (S-4)	Agoniste partiel développé pour le traitement de l'atrophie musculaire, l'ostéoporose, l'HBP	S-4 
Quinolinone 	LGD-2941	Augmente la masse osseuse et la résistance chez le rat.	
	LGD-3303	Action anabolique sur l'os cortical et le muscle.	
Tetrahydroquinoline 	S40503	Augmente la masse musculaire et stimule la formation osseuse	

Tableau 4. Les SARMs en développement dans l'ostéoporose

- LGD-3303

Molécule ayant un effet anabolique sur le muscle et l'os cortical. L'association LGD-3303 et alendronate possède un effet additif et pourrait être un traitement potentiel de l'ostéoporose et de la fonte musculaire[33].

- S-4 ou Andarine

L'étude Kearbey et al. 2007, portant sur des rats orchietomisés (bon modèle d'ostéoporose masculine par hypogonadisme), démontre que l'andarine maintient la masse osseuse et la résistance osseuse à des niveaux identiques aux rats sains. L'andarine se montre plus efficace que la dihydrotestostérone [95].

Il pourrait également être utilisé de façon générale contre l'andropause.

- S-40503

S-40503 augmente la DMO fémorale et la masse musculaire chez des rats orchietomisés de façon comparable à la DHT. De plus, S-40503 ne modifie pas le poids de la prostate alors que la DHT l'augmente de 50%. Sur des rates ovariectomisées, cette molécule augmente l'apposition minérale périostée révélant une stimulation directe sur la formation osseuse. Ce prototype de SARM possède un effet virilisant particulièrement faible ce qui conviendrait à une utilisation chez la femme [90].

- LGD-2941

Il est actuellement en essai de phase I pour l'ostéoporose et l'atrophie musculaire.

Les études sur le rats montrent un effet sur l'os supérieur à l'oestradiol et la testotérone [96].

Le challenge est donc de pouvoir séparer l'effet androgénique sur les organes sexuels de l'effet anabolique sur l'os et le muscle.

Indications potentielles des SARMS :

- Hypogonadisme
- Ostéoporose induite par anti-androgènes
- Ostéoporose
- Antécédent de cancer de la prostate
- Andropause
- Ostéopénie associé à sarcopénie, hypoandrogénie

Les SARMS représentent une nouvelle classe thérapeutique apportant beaucoup d'espoir non seulement pour l'ostéoporose mais également pour de nombreuses pathologies (hypogonadisme, cancer, cachexie, sarcopénie). Ils ouvrent également la porte au développement de la contraception hormonale masculine notamment avec S-23.

3.1.4. Anticorps anti-RANKL

L'amélioration des connaissances de la régulation du métabolisme osseux, ainsi que le développement grandissant des biothérapies ont permis de mettre au point le dénosumab. Il s'agit de la première molécule agissant sur la voie de régulation du remodelage osseux appelée OPG/RANK/RANK-L.

Le système OPG/RANK/RANK-L est un des principaux régulateurs de l'ossification, intervenant en particulier au niveau du couplage de l'activité ostéoblastique et ostéoclastique. RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B) est un récepteur présent sur la membrane cellulaire des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Son ligand, le RANK-L, appartenant à la famille des $TNF\alpha$, est exprimé en particulier par les ostéoblastes. La liaison de RANK-L à RANK provoque prolifération, différenciation et fusion des pré-ostéoclastes. L'ostéoprotégérine (OPG) est un facteur soluble sécrété par les ostéoblastes qui, en se fixant sur RANK-L, empêche l'interaction avec les ostéoblastes. Le dénosumab (AMG 162) est un anticorps monoclonal humain (IgG2) qui bloque spécifiquement et avec une affinité très forte le RANK-L, comme le fait l'ostéoprotégérine, l'empêchant ainsi d'activer le RANK responsable de la stimulation des ostéoclastes.

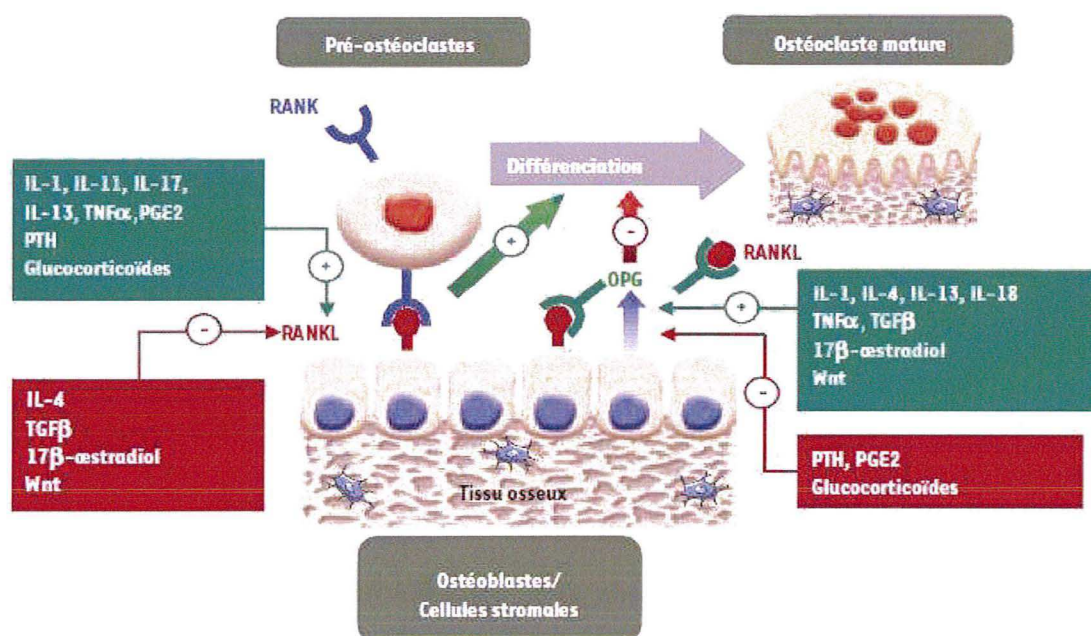


Fig. 28 . Contrôle du remodelage osseux par le système OPG/RANKL. [8]

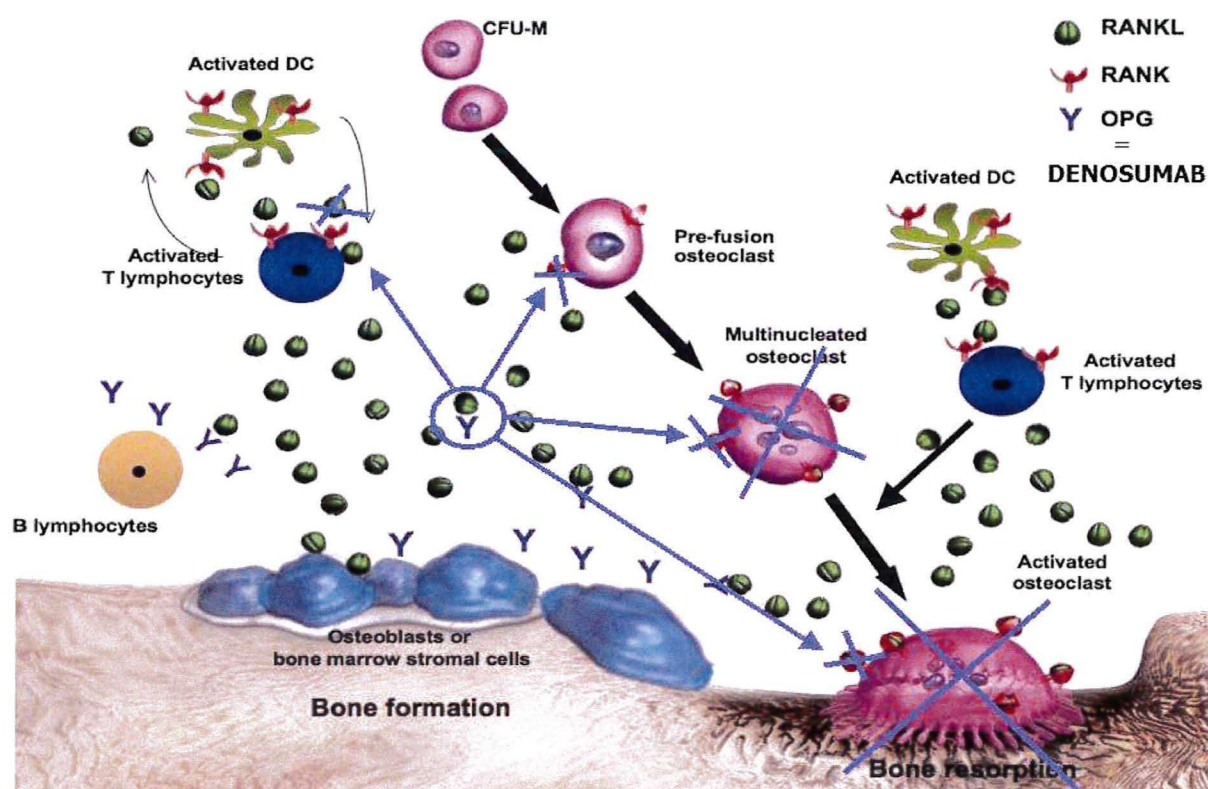


Fig. 29 . Inhibition de la différenciation et de l'activation ostéoclastique par le dénosumab. [143]

Le développement préclinique du dénosumab a fait l'objet de nombreux travaux sur des modèles animaux. Les données positives obtenues ainsi ont donné lieu à la mise en place d'essais thérapeutiques chez l'homme, en particulier dans l'ostéoporose. Dès 2006, des chercheurs ont montré qu'administré par injection tous les trois ou six mois durant un an, le dénosumab était capable d'augmenter la DMO et de diminuer la résorption osseuse, ce qui laissait supposer qu'il pourrait être efficace dans le traitement de l'ostéoporose et donc réduire le risque de fractures.

Une étude de phase 2 d'une durée de 4 ans a permis d'évaluer les effets du dénosumab versus placebo sur le remodelage osseux de femmes ménopausées. Administré à raison de 60 mg en sous cutané tous les six mois pendant quatre ans, il a augmenté la DMO au rachis lombaire de 10,3% par rapport au début de l'étude et de 12,7% par rapport au placebo. La DMO diminuait après arrêt du traitement, puis ré-augmentait rapidement après sa reprise [98].

Une étude de phase 3 a comparé les effets du dénosumab (60 mg tous les 6 mois) à l'alendronate (70 mg par semaine) sur la DMO chez des femmes ménopausées présentant une ostéoporose. Après douze mois, la DMO a augmenté en moyenne de 1 % de plus dans le groupe dénosumab, comparativement à l'alendronate, sans que des répercussions cliniques ne soient mises en évidence [99].

Une étude chez l'homme en déprivation androgénique démontre une efficacité supérieure au placebo en terme de gain de DMO et sur les marqueurs de remodelage osseux (CTX, TRAP-5b et P1NP). La puissance de l'étude n'était pas suffisante pour montrer une baisse significative des fractures. Cependant, le traitement par Denosumab était associé à une diminution de nouvelle fracture vertébrale à 12, 24 et 36 mois (1,5% de nouvelles fractures sous denosumab contre 3,6% sous placebo) [100].

Fin 2009, la FDA a repoussé sa commercialisation aux Etats-Unis car elle demande plus d'informations concernant l'efficacité, la sécurité et les effets à long terme. La mise sur le marché sur le continent nord américain se fera probablement au cours de l'année 2010.

Indications :

- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique,
- Traitement de la perte osseuse chez les patients subissant une déprivation hormonale pour cancer de la prostate ou cancer du sein.

Futures indications nécessitant des données supplémentaires :

- Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique
- Traitement et la prévention de la perte osseuse chez les patients subissant une ablation d'hormones pour le cancer du sein
- Prévention de la perte osseuse chez les patients subissant une ablation hormonale pour cancer de la prostate
- Polyarthrite rhumatoïde
- L'arthrite psoriasique
- Myélome multiple
- Cancer des os
- Métastases osseuse

Posologie et voie d'administration :

Le dénosumab s'injecte par voie sous cutanée à raison de 60 mg tous les 6 mois.

Effets indésirables :

Les plus fréquemment rapportés sont nausées, céphalées, douleurs articulaires, pharyngites, congestions nasales, constipations, diarrhées, vomissements.

Bien que le dénosumab ne semble pas augmenter les taux d'infection dans les études, Khosla a noté que sa capacité à déprimer la fonction immunitaire demeurerait un problème [101].

Dans les études versus placebo le taux de survenue d'effets secondaire n'est pas significativement différentes.

Contre indication :

- Hypersensibilité
- Hypoparathyroïdisme en raison du risque d'hypocalcémie, principalement dans les 2 semaines suivants l'injection.

Le Dénosumab sera donc un médicament supplémentaire pour lutter contre l'ostéoporose. Son prix n'est pas encore fixé mais il pourrait se situer entre 1000 et 2000 dollars l'injection, ce qui limiterait son utilisation.

3.1.5. Inhibiteurs de la cathepsine K

La cathepsine K est une cystéine protéase présente dans les ostéoclastes qui, en milieu acide, dissout le collagène de type 1, principal constituant de la matrice osseuse, ce qui provoque une résorption osseuse.

Des inhibiteurs spécifiques de la cathepsine K sont en cours de développement. Les molécules actuellement étudiées sont l'odanacatib et le balicatib.

Après deux ans de traitement à une dose de 50 mg par semaine, les études montrent une augmentation de 3,2 % et 5,5 % de la DMO respectivement au niveau du rachis lombaire et du col fémoral. Les marqueurs biologiques montrent un fort ralentissement du remodelage osseux. De nouvelles études sont envisagées pour évaluer l'impact de ce traitement sur le risque de fractures lié à l'ostéoporose [102].

Administré par voie orale, le traitement est globalement bien toléré. Les principaux effets indésirables qui ressortent des études cliniques sont des troubles digestifs, ainsi que des manifestations cutanées liées au collagène contenu dans le médicament.

Il est actuellement difficile de prévoir leur intérêt clinique parmi les autres médicaments anti-ostéoporotiques.

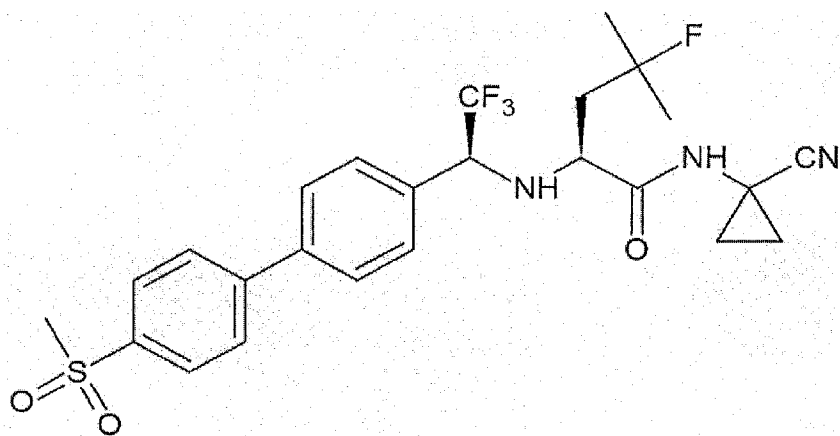


Fig. 30. Odanacatib

3.1.6. Inhibiteurs de la Tph1 [103, 104]

La sérotonine est produite à 95% par le tube digestif et 5% par le cerveau. La barrière hématoencéphalique est imperméable à la sérotonine, il n'y a donc pas d'échange entre la sérotonine périphérique et centrale. Le rôle de la sérotonine produite par l'intestin est encore inconnu. Récemment, une équipe de chercheur de l'université de Columbia a découvert que la sérotonine inhibait la formation de l'os.

La synthèse de sérotonine intestinale est régulée par le gène LRP5 (LDL-receptor Related Protein). Lorsque ce dernier est inactivé, il a été observé un arrêt de la formation osseuse qui était en fait dû à une production accrue de sérotonine. Le gène LPR5 inhibe l'expression de la tryptophane hydroxylase (Tph1), enzyme indispensable à la synthèse de sérotonine intestinale. Les ostéoblastes possèdent un récepteur à la sérotonine sanguine (Htr1b) qui inhibe leur prolifération.

Cette découverte pourrait aboutir au développement d'un nouveau traitement anabolisant de l'ostéoporose avec un inhibiteur de Tph1.

Une molécule (LP533401) en cours d'étude, a déjà montré des résultats très encourageant sur le rat. Lorsqu'il est administré une fois par jour par voie orale, il est aussi efficace que le téraparatide.

Parmi les avantages que présente cette cible, nous pouvons citer son action anabolique, sa voie d'administration, le nombre réduit de cellules cibles (gène exprimé presque exclusivement dans les cellules entérochromaffine), ainsi que la localisation de la cible :

cellules orienté vers la lumière intestinale, permettant une possible action du médicament sans passage systémique, ce qui permet de réduire les effets indésirables.

3.1.7. Conclusion

Pour conclure cette partie sur le développement de nouveaux médicaments, il faut noter qu'aucun traitement actuellement disponible dans l'ostéoporose masculine n'a fait la preuve directe d'une réduction du risque fracturaire. Les recommandations concernant les études cliniques des traitements ostéoporotiques, admettent la possibilité d'obtenir une extension d'indication après preuve d'une équivalence en terme d'efficacité sur la densitométrie osseuse. Ceci permet de nouvelles perspectives thérapeutiques, qui s'avèrent indispensables dans l'ostéoporose masculine, encore trop souvent diagnostiquée et insuffisamment traitée. Le développement des biothérapies, ainsi que la connaissance approfondie de tous les mécanismes de régulation du métabolisme osseux nous ouvre les portes vers le développement de nouveaux traitements.

4. Les recommandations du traitement de l'ostéoporose

4.1. L'ostéoporose masculine : une indication récente [105]

Comme nous l'avons vu, ce fut en janvier 2002 que pour la première fois, un médicament a reçu l'AMM pour l'ostéoporose masculine. Au départ, l'utilisation de bisphosphonates chez l'homme était basée sur de petites études non contrôlées et sur la présomption que l'efficacité serait identique à celle chez la femme. Les médicaments sélectionnés ont prouvé leur efficacité antifracturaire chez la femme. Il suffit qu'ils démontrent la même efficacité sur la DMO que celle de la femme sur une étude d'au moins un an, dans une population de risque fracturaire comparable pour obtenir l'AMM chez l'homme.

• Etude validant l'utilisation du FOSAMAX® dans l'ostéoporose masculine [106]

En 2000, une étude contrôlée randomisée alendronate versus placebo (Orwoll et al.) est mise en place. La puissance de l'étude n'était certes pas suffisante (n=241) mais elle montra clairement l'efficacité de l'alendronate chez l'homme par l'augmentation de la DMO des vertèbres et de la hanche, la diminution de la survenue de fractures vertébrales, et la prévention de la réduction de taille.

Rachis lombaire

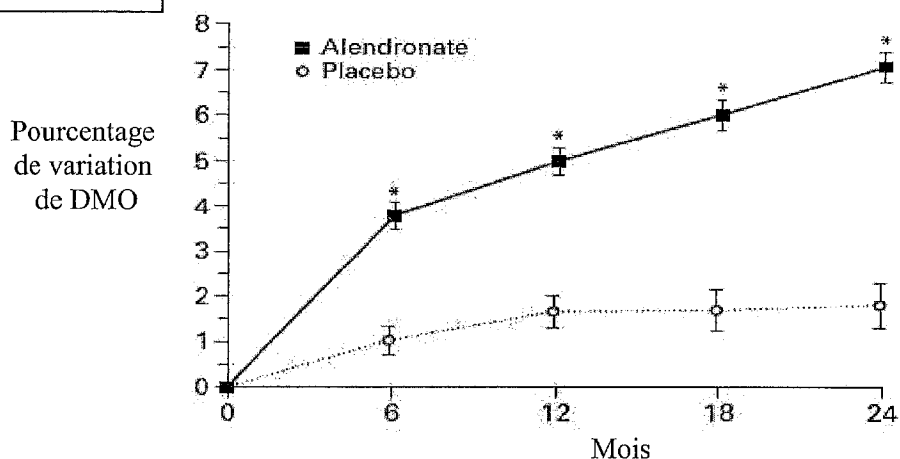


Fig. 31

Col du fémur

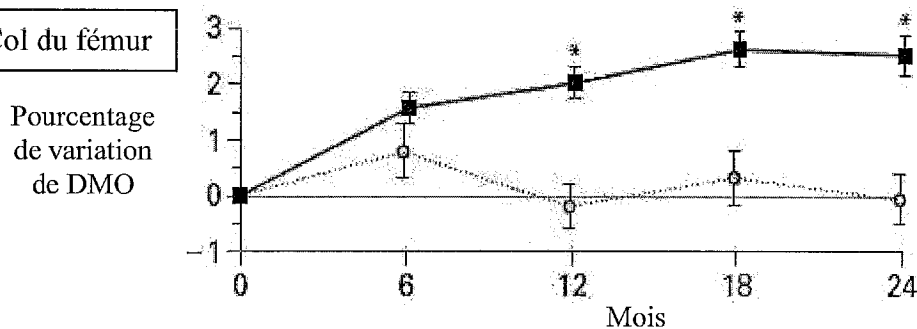


Fig. 32

Hanche

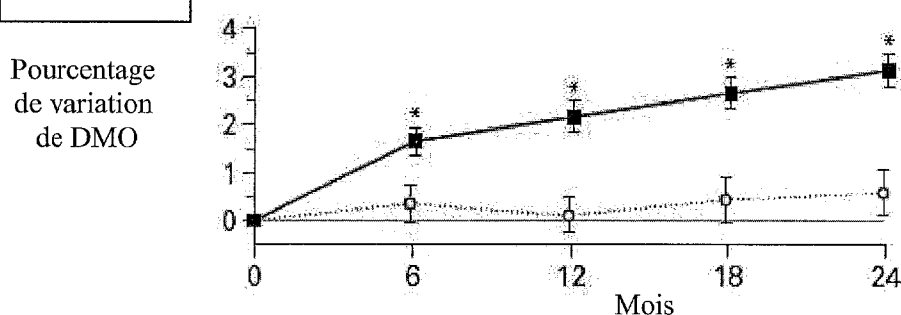


Fig. 33

• Etude validant l'utilisation de l'ACTONEL® dans l'ostéoporose masculine [107]

Il s'agit de l'étude Boonen et al 2006, contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle qui a évalué l'efficacité d'ACTONEL 35 mg en une prise par semaine sur 2 ans dans le traitement de l'ostéoporose masculine. Après randomisation, 284 patients ont été inclus dans l'étude. Tous les patients ont reçu une supplémentation quotidienne en calcium (1000 mg) et en vitamine D (400 ou 500 UI). Les patients étaient âgés d'au moins 30 ans et avaient une densité minérale osseuse (DMO) basse :

- un T score fémoral ≤ -2 et T score lombaire ≤ -1 .
- un T score fémoral ≤ -1 et T score lombaire $\leq -2,5$.

L'efficacité du risédronate a été démontrée sur les variations de la DMO prise au niveau des vertèbres lombaires, col du fémur, fémur, ainsi que des marqueurs du turn-over osseux (CTx, rapport NTx/créatinine, PAL osseuses). Les mesures se sont faites à 0, 6, 12 et 24 mois.

	Placebo	ACTONEL 35mg
DMO initiale (g/m ²) en L2-L4	0,82	0,81
Variation de la DMO lombaire	+1,2 % (IC95% : 0,2-2,2%)	+5,75 % (IC95% : 5-6,5%)
Variation de la DMO au col fémoral	+0,24 % (IC95% : -0,41;+0,9%)	+1,7 % (IC95% : 1,2-2,2%)

Tableau 5. Etude Boonen et al 2006, Efficacité ACTONEL versus placebo

L'étude n'avait pas la puissance statistique suffisante pour démontrer une diminution du risque fracturaire. L'incidence des fractures tous sites confondus, est inférieure dans le groupe ACTONEL (2,7 % à 12 mois et 4,9 % à 24 mois) par rapport au groupe placebo (3,4 % à 12 mois et 7,7 % à 24 mois) bien que non significative.

• Etude validant l'utilisation de l'ACLASTA® dans l'ostéoporose masculine [108]

Le dernier bisphosphonate ayant obtenue l'indication pour l'ostéoporose masculine est l'acide zolédronique (ACLASTA), le 26 septembre 2008.

L'évaluation de l'efficacité de l'acide zolédronique (ACLASTA) dans l'ostéoporose masculine repose principalement sur les résultats d'une étude densitométrique : étude 2308.

Cette étude contrôlée, randomisée, double-aveugle, double-placebo, avait pour objectif de démontrer la non-infériorité d'ACLASTA 5 mg administré en perfusion intraveineuse par rapport à l'alendronate 70 mg administré par voie orale une fois par semaine. Elle était basée sur l'augmentation de la densité minérale osseuse (DMO) chez 302 hommes âgés de 25 à 86 ans (âge moyen 64 ans) ayant une ostéoporose primitive ou d'origine hypogonadique.

Tous les patients ont également reçu une supplémentation quotidienne en calcium (1000 mg) et en vitamine D (800 à 1000 UI).

L'efficacité anti-fracturaire d'ACLASTA n'a pas été évaluée dans cette étude.

On a mis en évidence la non infériorité d'ACLASTA par rapport à l'alendronate sur la DMO au niveau lombaire, fémoral et à la hanche totale.

L'indication est la suivante : « ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré ». [109]

• Autres études confortant l'efficacité des bisphosphonates disponibles pour l'ostéoporose masculine

Une étude [110] récente au Japon a montré la supériorité de l'alendronate seule sur l'alphacalcidol. Elle reposait sur les mesures de DMO et les valeurs de marqueurs biologiques (NTx, PAL osseuses).

D'après Olszynski et al, le gain de DMO aux niveau du rachis lombaire avec le risédronate est supérieur à celui obtenu avec l'etidronate. La différence n'est pas pour autant significative au vu de la puissance de l'étude.

L'étude randomisée double aveugle de Ringe et al. atteste de l'efficacité du risédronate 5mg par jour après une année de traitement. Les résultats montrent une diminution à court terme du risque de fracture vertébrale de 60% et de 42% pour les fractures non-vertébrales par rapport au groupe placebo. L'augmentation de la densité osseuse lombaire était de 4,7% (contre 1% dans le groupe placebo) et 2,7% à la hanche (0,4% placebo) [111].

• Etude validant l'utilisation de FORSTEO® dans l'ostéoporose masculine [112]

L'étude Orwoll et al. (GHAIJ) a été menée sur 437 hommes atteints d'ostéoporose idiopathique ou hypogonadique. Pendant 12 mois, tous les patients ont reçu 1000 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour. La DMO mesurée au rachis lombaire a significativement augmenté dès 3 mois de traitement chez les patients recevant FORSTEO à 20µg/j. Au terme de l'étude, la DMO au rachis lombaire et au col fémoral du groupe FORSTEO a augmenté respectivement de 5,3% et 1,1% par rapport au groupe placebo. Bien que l'incidence des fractures soit inférieure dans le groupe FORSTEO, son efficacité anti-fracturaire n'a pas été démontrée chez l'homme.

4.2. Qui traiter ?

• Population générale

A l'origine, la mesure de la DMO par DEXA était utilisée pour diagnostiquer l'ostéoporose. Les valeurs limites n'ont pas été établies pour initier le traitement bien que cette pratique soit courante. De nouvelles recommandations pour la prise en charge de l'ostéoporose sont basées sur l'évaluation du risque absolu de fracture associé aux mesures de DMO pour mieux cibler les patients à risques.

Le remboursement d'un médicament nécessite qu'il soit prescrit pour l'indication dont il a reçu l'AMM.

- FOSAMAX (Alendronate) : traitement de l'ostéoporose masculine.
- ACTONEL (Risédronate) : traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture.
- ACLASTA (Zolédronate) : traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré.
- FORSTEO (tériparatide) : traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture. Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

La validation par les organismes de santé des indications d'un médicament, aura un impact sur l'économie de la santé. Afin de garantir un bon usage des médicaments, d'améliorer la qualité et l'efficacité des soins et d'optimiser le coût des traitements, des recommandations sont publiées, basées sur des études et des preuves scientifiques.

Ainsi, des études ont été menées pour déterminer la stratégie à adopter concernant le traitement de l'ostéoporose masculine. L'étude Schousboe et al, menée aux Etats-Unis, s'est basée sur l'indicateur de santé QALY (cf. paragraphe Impact économique) qui mesure le rapport coût/efficacité d'un traitement. L'étude s'est appuyée sur le fait que la société américaine consent à payer 50 000 dollars par gain d'une année QALY et que le coût annuel d'un traitement par bisphosphonates oraux à 500 dollar (360 euros).

Les conclusions de l'étude sont les suivantes :

- Le traitement par bisphosphonates pourrait être rentable pour les hommes de plus de 65 ans ayant un T-score $\leq -2,5$ et avec antécédents de fracture clinique.

- En l'absence de fractures antérieures ou d'autres facteurs de risque importants, la densitométrie et le traitement subséquent ne seraient rentables que pour les hommes de plus de 80 ans. La rentabilité de la densitométrie et du dépistage augmente avec l'âge, même jusqu'à 85 ans. D'une part, parce que le risque de survenu de fracture de hanche ou d'autres fractures augmente avec l'âge plus rapidement que la mortalité. D'autre part, parce que la prévalence de l'ostéoporose (et, par conséquent, de la proportion éligible pour le traitement pharmaceutique) augmente nettement avec l'âge.

- Généraliser la densitométrie osseuse pour tous les hommes âgés de 70 ans et plus ne semble pas justifié par rapport aux coûts actuels des biphosphonates du moins en termes de rentabilité [113].

Cette densitométrie et ce traitement subséquent peuvent aussi être rentables pour des hommes caucasiens de 70 ans ou plus sans fracture clinique antérieure si le coût du traitement par biphosphonates ne dépasse pas 500 dollars par an ou si la société consent à payer 100 000 dollars pour le gain d'une année QALY.

Ces calculs sont basés pour un coût annuel des bisphosphonates de 500 dollars. Actuellement, avec l'apparition du générique alendronate, le coût annuel du traitement en France est de 200 euros.

• Patients sous corticothérapie

Selon les recommandation de l'HAS, les patients soumis à une corticothérapie à dose supérieure ou égale à 7,5 mg/j d'équivalent prédnisolone pendant au moins 3 mois doivent se soumettre à une mesure de densité osseuse. Si le T-score obtenu est inférieur ou égal à -1,5, un traitement par bisphosphonates doit être entrepris pour une durée de 2 ans.

En cas de T-score $> -1,5$, seules les mesures générales de préventions sont indiqués.

Il a été mis en évidence que des doses de corticoïdes quotidiennes comprises entre 2,5 et 7,5 mg d'équivalent prednisone ont également un impact sur le tissu osseux.

Les pays anglo-saxons, en avance sur la prévention de l'ostéoporose, ont élargi les critères d'intervention [114].

Sources des Recommandations	American College of Rheumatology	UK Royal College of Physicians	HAS
Seuil de dose GC	Dose ≥ 5 mg par jour pendant plus de 3 mois.	Toutes doses orales pendant plus de 3 mois	$\geq 7,5$ mg

Sources des Recommandations	American College of Rheumatology	UK Royal College of Physicians	HAS
Critères pour une prévention primaire	Tous les patients	Age > 65 ans ou antécédent de fracture de fragilité	T-score ≤ 1,5
Critères pour une prévention secondaire	T-score < -1	T-score ≤ -1.5	Tous les patients
Supplémentation en Calcium et vitamine D	Tous les patients	Patients ayant un apport faible en calcium et/ou carencé en vitamine D.	Tous les patients

Tableau 6. Recommandations anglo-saxonnes sur la prévention de l'ostéoporose corticoinduite.

Dans tous les cas, lors d'un traitement par GC, il faudra veiller à ce que la dose minimale efficace soit administrée chez les patients afin de réduire aux maximum leur effet sur le tissu osseux.

4.3. Schémas thérapeutiques

4.3.1. Traitement de fond : l'association vitaminocalcique

De nombreuses études montrent l'effet bénéfique d'une supplémentation conjointe de calcium et de vitamine D[115]. Nous pouvons citer la méta-analyse de Tang et al (2007) montrant que l'association permet d'abaisser les fractures ostéoporotiques de 12% à la fois chez les hommes et les femmes [116]. Lorsque la compliance est d'au moins 80%, la diminution du risque est doublée atteignant 24%. L'efficacité du traitement est optimale pour des doses quotidiennes de calcium d'au moins 1200 mg et au moins 800 UI de vitamine D. Le but est de maintenir la concentration en 25-OH-vitamine D à 30 ng/mL (75 nmol/L) [117].

De telle sorte, toute stratégie de traitement de l'ostéoporose doit comporter un apport calcique suffisant ainsi qu'une normalisation du statut en vitamine D, soit par l'alimentation, soit par un complément alimentaire ou un médicament.

L'association vitamine D et calcium est la base de la prévention de l'ostéoporose. Elle doit être associée au traitement ostéoporotique pour une meilleure efficacité de celui-ci.

4.3.2. Quelle molécule choisir ? Quelle est l'ordre à suivre ?

• Population générale

Les données actuelles sont insuffisantes et ne permettent pas d'établir un consensus pour l'utilisation des médicaments dans un ordre précis et la mise en place de séquences.

Il n'existe pas de recommandation dans le choix d'une molécule en première intention car aucune étude comparative sur le critère de fracture, qui est le seul valable, n'a été effectuée. Certaines études densitométriques ont montré qu'il pouvait y avoir une logique de prescription d'un bisphosphonate après la parathormone pour préserver le gain de masse osseuse qui, sans cela, diminue rapidement après arrêt. Cependant, aucune conséquence en terme de réduction du risque de fracture n'a été évaluée.

En pratique, le critère le plus utile pour choisir un traitement reste le risque de fractures périphériques, et en particulier du col du fémur, qui peut amener à préférer les molécules ayant démontré leur efficacité dans ce domaine [118].

Etant donné que le téraparatide est un médicament coûteux, il est généralement utilisé en deuxième intention dans la plupart des pays. La grande majorité des hommes atteints d'ostéoporose ont déjà reçu des bisphosphonates avant l'initiation du téraparatide. Une seule étude a évalué la différence de réponse au téraparatide chez un groupe (1) ayant déjà reçu un traitement par bisphosphonates (oral et I.V.) et un autre groupe (2) jamais traité. Les résultats montrent que le groupe 1 est plus susceptible de ne pas répondre (14% oral et 25% I.V) alors que le groupe 2 répond totalement au téraparatide (0% de non répondeur). Il a également été mis en évidence que le délai entre la dernière administration de bisphosphonates et l'initiation du téraparatide influence la réponse au téraparatide. Plus le délai est long, meilleur est la réponse [119]. Des données supplémentaires sont nécessaires avec des plus grandes cohortes pour confirmer ces résultats. Cela pourrait aboutir à une indication du téraparatide en première intention. De plus, l'utilisation des bisphosphonates en relais immédiat du téraparatide permet de maintenir le gain de DMO, appuyant le fait qu'ils pourraient être utilisés en deuxième intention. L'étude Kurland et al. suggère que les bisphosphonates initiés après le téraparatide, améliorent la minéralisation de l'os nouvellement formé et moins minéralisé. Cette effet est dû à l'action du téraparatide sur les ostéoblastes [120].

Des études ont été menées afin d'évaluer l'efficacité d'une association téraparatide et alendronate. Effectivement, on pourrait penser que la combinaison du téraparatide, stimulant



de la formation osseuse, et de l'alendronate, un agent anti-ostéoclastique aurait un effet synergique sur la DMO. Les résultats de l'étude menée par Finkelstein et al 2003 [121] montrent que l'association conduit à un gain de DMO plus faible que le téraparatide seul. Les bisphosphonates inhiberaient l'activité anabolisante du téraparatide, qui nécessiterait un processus de résorption pour agir.

- **Ostéoporose cortico-induite**

L'étude Saag et al., a récemment confirmé la supériorité du téraparatide sur l'alendronate par augmentation significative de la DMO vertébrale et fémorale [122]. Ceci est principalement lié à l'effet anabolique de cet agent antiostéoporotique. Il a également été observé une diminution du risque de fractures vertébrales, mais la puissance de l'étude n'était pas suffisante pour que la baisse soit significative. L'absence de supériorité sur le risque fracturaire et le surcoût du traitement par téraparatide, permettent de maintenir les bisphosphonates en première intention dans l'ostéoporose cortico-induite.

4.4. Conclusion

L'efficacité anti-fracturaire des traitements de l'ostéoporose masculine n'a été démontrée dans aucune étude à ce jour, pas même les études retenues pour accorder l'AMM dans cette indication. Ces études sont peu puissantes car elle comporte en moyenne 300 sujets. L'extension de l'indication s'appuie principalement sur les données recueillies chez la femme. L'initiation d'un traitement anti-ostéoporotique se fera avec les molécules ayant prouvées leur efficacité chez l'homme et ayant l'AMM. Le choix est donc restreint aux bisphosphonates et Téraparatide. Actuellement, les bisphosphonates sont les molécules utilisées en première intention en raison de leur coût très inférieur par rapport au téraparatide, qui est réservé aux ostéoporoses sévères compliquées de deux fractures vertébrales. Par ailleurs, on ne dispose d'aucune étude comparative entre médicaments anti-ostéoporotique démontrant clairement la supériorité de l'un d'entre eux. Des données supplémentaires, un recul plus grand et surtout un prix inférieur du téraparatide, pourraient modifier ce schéma.

5. La place du pharmacien d'officine

L'ostéoporose masculine est un problème de santé publique. Quand un homme se présente à une consultation, le médecin pense aux maladies cardiovasculaires, cholestérol, hypertension, alcool, tabac, cancer de la prostate mais pas à la perte de taille, la cyphose, l'hypogonadisme, les fractures symptomatiques ou asymptomatiques. Trop peu d'hommes font l'objet d'enquêtes et ne sont donc pas traités bien qu'un antécédent de fracture soit un facteur prédictif d'une autre fracture [123] .

Comme pour les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose doit devenir un automatisme médical consistant à rechercher des facteurs de risques.

Les raisons sont historiques : l'ostéoporose masculine est une maladie récente, les méthodes de mesure de la DMO n'étaient pas disponibles et il y a encore peu, aucun médicament n'avait l'AMM. Ainsi, l'ostéoporose était perçue comme une pathologie liée au sexe féminin et comme un état "normal" du vieillissement, une conséquence inévitable plutôt qu'une maladie. Cette vision est en train de changer, notamment grâce à l'amélioration des méthodes de diagnostic et grâce à la volonté du gouvernement de réduire son incidence.

Le rôle du pharmacien n'est pas d'établir un diagnostic, mais comme il peut avoir un aperçu de l'historique médicamenteux des patients, et qu'il s'agit d'un acteur de santé facilement accessible, il peut orienter le patient vers son généraliste pour une enquête plus aboutie.

5.1. Rôle de prévention

Le conseil associé à la dispensation d'un traitement est un élément fondamental du métier. Le rôle de prévention du pharmacien d'officine se situe à différents niveaux :

- vérifier la bonne compréhension du patient vis-à-vis de sa pathologie et de son traitement,
- s'assurer que le patient prenne le médicament de la bonne manière pour que le traitement ait l'efficacité escomptée. Cela permet également d'éviter l'apparition de certains effets indésirables,
- sensibiliser le patient, sur les risques et les complications liés à l'ostéoporose qui sont bien présents malgré l'absence de symptôme,
- informer le patient sur le mode de vie et les mesures hygiéno-diététiques les mieux adaptées à sa pathologie.

L'éducation thérapeutique et l'implication du patient dans la lutte contre sa pathologie permettent une meilleure observance. Cette même observance peut être évaluée au comptoir avec l'historique médicamenteux et les dates de renouvellement d'ordonnance.

En dehors d'une prescription médicamenteuse, le pharmacien peut repérer les patients à risque dans sa clientèle. Notamment à l'aide de critères inscrits sur une fiche : traitement médicamenteux, mode de vie, pathologies associées.

Il est possible d'utiliser l'outil FRAX disponible sur internet et destiné aux professionnels de santé.

Il est difficile de faire une telle enquête au comptoir, cependant, cette recherche prend tout son sens lors de rendez-vous thérapeutiques ou lors de délivrances de médicaments à domicile.

De plus, il peut y avoir une spécialisation de l'officine dans un domaine particulier ou une spécialisation d'un membre de l'équipe officinale pour une pathologie. Ce dernier sera mieux à même de recueillir les informations utiles (valeurs biologiques, examens) et de conseiller le patient.

Cette action peut entrer dans le cadre de la loi HPST (Hôpital Protection Santé Territoires), qui précise les missions du pharmacien d'officine, notamment :

- "Proposer des prestations destinées à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes, notamment en contribuant à l'éducation pour la santé, en réalisant ou participant à des actions de prévention ou de dépistage".
- "Participer à la coopération entre professionnels de santé"
- "Assurer la fonction de pharmacien référent pour un établissement d'hébergement de personnes âgées dépendantes (EHPAD) dépourvu de pharmacie à usage intérieur (PUI)" [124].

5.2. Les moyens de préventions

L'intervention peut se situer à 4 niveaux :

- les mesures hygiéno-diététiques
- la prévention des chutes,
- les protecteurs de hanche,
- Mouvement de la vie courante et ergothérapie

Cette approche n'est pas suffisante pour un risque fracturaire élevé (hypogonadisme, corticothérapie prolongée), où un traitement médicamenteux devra être entrepris

5.2.1. Les mesures hygiéno-diététiques (MHD)

L'apport vitamino-calcique

La supplémentation vitamino-calcique doit être décidée après évaluation de la consommation quotidienne en calcium et vitamine D, et également en fonction du mode de vie du patient. Elle est justifiée chez les personnes institutionnalisés, ainsi que celles à risque artériel suivant un régime pauvre en lipides et ne consommant pas les produits laitiers allégés recommandés.

Groupes d'âge	Calcium (en mg)	Besoins en vitamine quotidiens (en UI)
Nourrissons		
- 0 - 6 mois	400	800 – 1000
- 6 mois - 1 an	500	800 - 1000
Enfant :		
- 1 - 3 ans	500	400
- 4 - 6 ans	700	200
- 7 - 9 ans	900	200
- 10 - 12 ans	1200	200
Adolescent/adulte jeune :		
- 13 - 19 ans	1200	200
Homme :		
- 25 - 65 ans	1000	200
- après 65 ans	1500	200

Tableau 7. Apports nutritionnels conseillés en calcium et vitamine D

Les concentrations sériques les plus avantageuses de 25OH vitamine D commencent à 75 nmol/L (30ng/mL), la fourchette la plus intéressante se situant entre 90 et 100 nmol/L (36 à 40 ng/mL).

La dose quotidienne de 200 UI/j ne permet pas d'atteindre ces concentrations dans la majorité de la population, notamment chez les personnes âgées. Un apport de 800 à 1000 UI/j est donc conseillé. De plus, le faible coût, la sécurité et le bénéfice démontré des hautes concentrations en vitamine D, font de la supplémentation vitaminique une potentielle mesure de santé publique.

Le calcium alimentaire

Son absorption varie selon la nature et la quantité des aliments associés : sel (NaCl), glucides (lactose), phytates (son), phosphates, fibres, oxalates (épinards, rhubarbe), fluorures (poissons, eaux), alcool...

De nombreux chercheurs affirment que la meilleure façon d'obtenir du calcium est de consommer des produits laitiers comme du lait, du yogourt et du fromage parce qu'ils ont une teneur élevée en calcium et que le type de calcium qu'ils contiennent est facilement absorbé par le corps. La présence de lactose en grande quantité favorise également son absorption.

A l'inverse, les aliments riches en oxalates et phytates complexent le calcium, le rendant inassimilable.

Aliments riches en oxalates	Aliments riches en phytates
• Fruits : rhubarbe, groseilles, zestes d'agrumes, framboises, raisins Concord, groseilles rouges, bleuets, mûres, fraises, prunes de Damas. • Légumes : bette à carder, manioc, amarante, épinard, chou rosette, pourpier, persil, gombo, feuilles de betterave, poireau, patates sucrées. • Boissons : bière, jus de baies, Ovaltine®, thé, café, cola. • Autres aliments : amandes, cacahuètes, pacanes, beurre d'arachide, graines de pavot, chocolat, cacao	• son de blé • germe de blé • orge • avoine • croustilles de maïs • céréales de son et de blé • pain de seigle • noix • graines de sésame • riz • haricots • farine de soya

Tableau 8. Aliments riches en oxalates ou en phytates [125]

Par exemple, 125 ml (1/2 tasse) d'épinards cuits renferment 122 mg de calcium, mais la biodisponibilité de ce calcium est de presque zéro parce que l'épinard est riche en oxalates.

Pour les personnes ayant comme principale source de calcium les légumes, il est recommandé de consommer ceux qui sont pauvres en oxalates, comme le chou frisé, le brocoli, le pak-choï, la moutarde et les feuilles de navet.

Voici une liste d'aliments riche en calcium permettant d'atteindre les objectifs d'apport dans un régime adapté [125] :

Aliments contenant 50 mg de calcium :	
pain	2 tranches
brocoli, cuit	180 ml (3/4 tasse)
haricots secs, haricots de Lima, lentilles	250 ml (1 tasse)
orange (le fruit, non le jus)	1 de taille moyenne
beurre de sésame (tahini)	30 ml (2 cuillerées à table)
Aliments contenant 75 mg de calcium :	
pak-choï ou chou frisé, cuit	125 ml (1/2 tasse)
pois chiches	250 ml (1 tasse)
fromage cottage (régulier ou faible en gras)	250 ml (1 tasse)
crème glacée	125 ml (1/2 tasse)
fromage parmesan	15 ml (1 cuillerée à table)
amandes	60 ml (1/4 tasse)
Aliments contenant 150 mg de calcium :	
haricots au lard, soya, haricots blancs	250 ml (1 tasse)
lait glacé, yogourt glacé (régulier ou faible en gras)	125 ml (1/2 tasse)
crêpes ou gaufres, faites avec du lait	3 de taille moyenne
pudding, fait avec du lait	125 ml (1/2 tasse)
fromage à pâte molle et semi-molle comme le feta, la mozzarella et le camembert (régulier ou faible en gras)	2.5 cm (1 1/4 ") cube
soupe, faite avec du lait	250 ml (1 tasse)
tofu, fait avec du calcium	85 g (3 onces)
Aliments contenant 250 mg de calcium :	
fromage à pâte ferme comme le cheddar, le suisse et le gouda (régulier ou faible en gras)	cube de 2,5 cm (1 1/4 po)
tranches de fromage fondu (régulier ou faible en gras)	2 tranches
saumon, en conserve avec les arêtes	1/2 boîte
sardines, en conserve avec les arêtes	1/2 boîte
yogourt, aromatisé aux fruits (régulier ou faible en gras)*	180 ml (3/4 tasse)
Aliments contenant 300 mg de calcium :	
lait - lait écrémé, lait 1 %, lait 2 %, lait entier, babeurre, lait au chocolat*	250 ml (1 tasse)
boissons enrichies de calcium (p. ex., soya, riz)	250 ml (1 tasse)
lait écrémé en poudre	90 ml (1/3 tasse)
yogourt, nature (régulier ou faible en gras)*	180 ml (3/4 tasse)

*ajoutez 100 mg pour chaque portion de lait ou de yogourt enrichi de calcium

Tableau 9. Teneur en calcium des aliments

La Vitamine D

Les rayons du soleil sont la plus grande source de vitamine D. S'exposer au soleil pendant 15 minutes par jour et trois fois par semaine apporte suffisamment de vitamine D à l'organisme. Si vous ne pouvez pas suffisamment vous exposer aux rayons du soleil, prenez 400-800 unités internationales de vitamine D chaque jour.

Un régime alimentaire équilibré permet d'apporter une partie de la vitamine D nécessaire. Elle se trouve principalement dans les aliments riches en lipides, ce qui peut être un obstacle pour les personnes ayant des pathologies cardiovasculaire ou souffrant de dyslipidémie.

Aliments	Teneur en vitamine D (UI/100 g)
Huile de foie de Morue	5000-25000
Hareng salé	900
Maquereau à l'huile	320
Thon à l'huile, sardines, autres poissons gras	250-1000
Jaune d'oeuf	200
Beurre	30-80
Fromages	10-40
Viandes	5-50

Tableau 10. Teneur en vitamine D des aliments [126]

Les oligo éléments

Parmi les mesures hygiéno-diététiques, un apport alimentaire ou la prise de compléments contenant des éléments indispensables au bon fonctionnement métabolique reste une piste à étudier.

Parmi les oligo-éléments jouant un rôle non négligeable dans l'homéostasie du tissu osseux, nous pouvons citer le magnésium (Mg), le zinc (Zn), le cuivre (Cu), le sélénium (Se) et le chrome III (Cr). Nous allons détailler l'intérêt de chacun d'entre eux dans un contexte de fragilité osseuse.

• Le zinc [127,128]

Le zinc se trouve dans de nombreuses métalloenzymes impliquées dans la minéralisation de la matrice collagénique (PAL, collagénases). Yamaguchi et al. ont mis en évidence que les

patients ostéoporotiques présentent un niveau de zinc squelettique plus bas que les sujets sains. Chez la personne âgée, la supplémentation en zinc stimule la production d'IGF-I, de TGF- β , et d'ostéocalcine permettant de diminuer la perte osseuse.

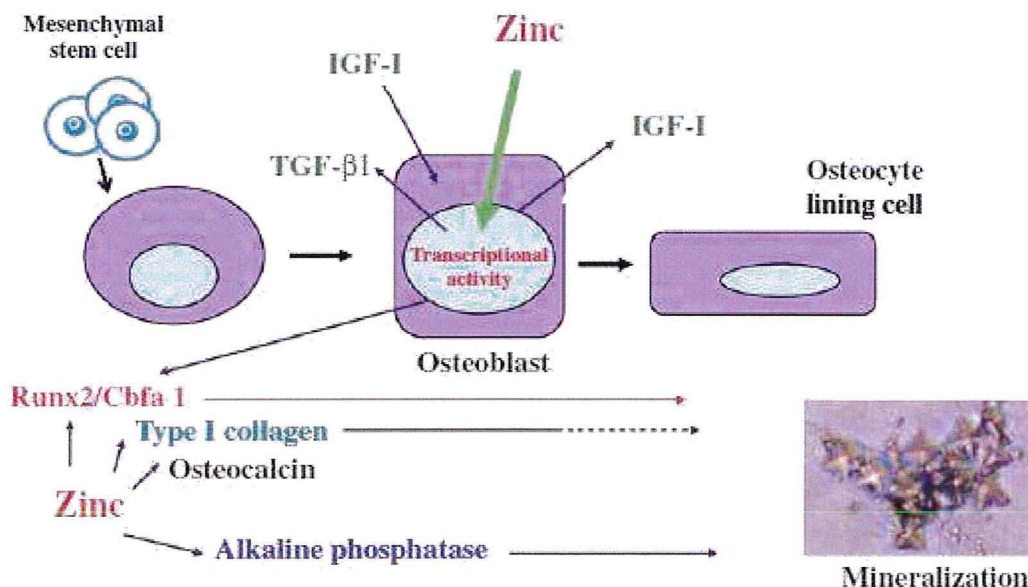


Fig. 34

Yamaguchi M. Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis. Mol Cell Biochem [127].

Le zinc diminue l'activité ostéoclastique notamment en inhibant l'action de RANKL sur les cellules pré-ostéoclastique.

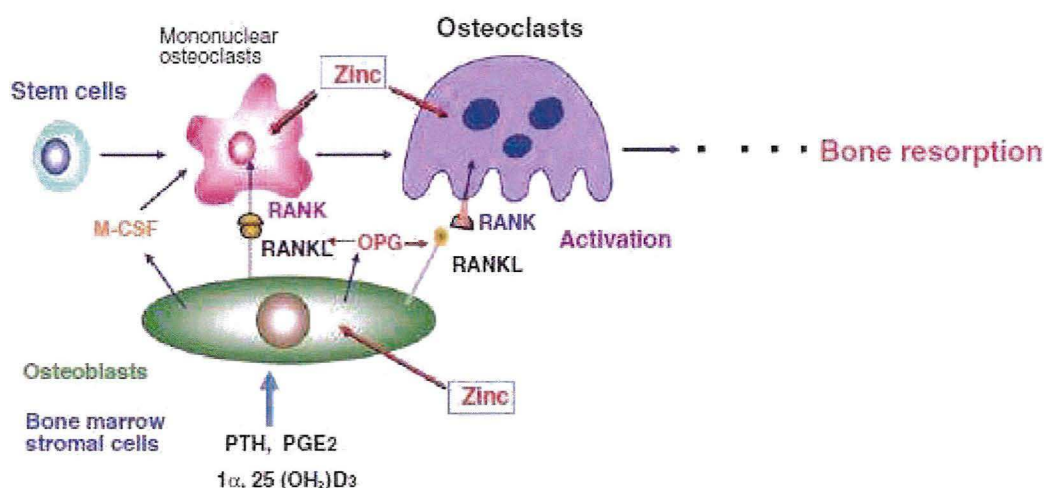


Fig. 35

Yamaguchi M. Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis. Mol Cell Biochem [127].

Le zinc est l'un des micronutriments les plus fortement corrélés aux taux sérique d'IGF-1. Cette cytokine contribue également au processus de réparation après une fracture [129].

Les apports nutritionnels conseillés en zinc sont de 12 mg/j. Chez la personne âgée, ils sont de 15 mg/j et peuvent atteindre 20 mg/j chez le sujet fragilisé, hospitalisé ou en institution. Il faut veiller à ne pas dépasser 50 mg/j car des phénomènes de dépression du système immunitaires, baisse des HDL, et effets pro-oxydants ont été observés.

• Le magnésium

Le magnésium est important pour l'activité cellulaire. Il possède un pouvoir mitogène sur la cellule et sa carence diminue la prolifération cellulaire, ainsi que la formation de collagène, protéine majeure de la matrice extracellulaire osseuse.

Chez des sujets ostéoporotiques, le taux de magnésium intra érythrocytaire est plus bas que les sujets sains. Le mécanisme de transport du magnésium à l'intérieur de la cellule pourrait être affecté chez les patients ostéoporotiques.

Le sujet âgé présente une absorption intestinale diminuée. La prise de certains médicaments comme les diurétiques, les corticoïdes, les neuroleptiques augmente son excrétion rénale.

Les signes d'une hypomagnésémie sont : asthénie, vertiges et troubles psychiques.

Le zinc et le cuivre sont des éléments indispensables à la synthèse de la matrice osseuse.

• Le selenium

Cet élément trace a principalement une action antiradicalaire. Chez la personne âgée, polypathologique, et/ou ayant un métabolisme produisant un excès de radicaux libres, il peut être installée une situation d'inflammation chronique. La production de cytokines au cours de l'inflammation est néfaste pour l'os. Le selenium a donc un rôle dans la prévention de pathologies oxydatives, notamment chez les personnes âgées qui présentent un apport insuffisant et une baisse des défenses antioxydantes.

Les sources alimentaires sont : le poissons, les crustacés, la viandes, les abats, les produits laitiers, les œufs.

L'ANC est de 60 µg/j.

• Le chrome III

Son rôle se situe au niveau du maintien de la masse maigre. Chez la personne âgée, on observe généralement une perte de muscle entraînant un risque accru de chute et de fracture osseuse. Associé à un régime et une activité physique adaptée, le chrome contribue à la lutte contre la sarcopénie.

L'ANC est de 70 µg/j chez l'homme adulte et 120 µg/j chez l'homme de plus de 65 ans.

• Le cuivre

Il participe également au métabolisme osseux mais son rôle semble moindre que le zinc.

D'après Eaton et al., une supplémentation de 3mg/j pendant 2 ans entraîne une diminution de la perte osseuse [130].

L'ANC est de 2 mg/j

Conclusion sur les oligo-éléments et éléments traces

Les conclusions des études divergent concernant l'importance du statut en zinc, cuivre, chrome, sélénium et magnésium sur l'incidence de l'ostéoporose. Des études sont nécessaires afin de déterminer les statuts pour ces différents éléments.

L'IMC

Un poids corporel bas (IMC < 20 kg/m²) est associé à un risque de fracture du col du fémur deux fois plus élevé, chez les femmes et chez les hommes. Ceci est expliqué par la baisse des contraintes mécaniques qui s'exercent sur l'os. A terme, on observe une diminution de la densité minérale osseuse.

Les oméga 3

La consommation en graisses polyinsaturées est insuffisante dans la population générale. Par ailleurs, il existe un déséquilibre d'apport en acide gras polyinsaturés (AGPI) en faveur des oméga 6. Le rapport actuel est de 10 (oméga 6/ oméga3) alors qu'il devrait être de 5. Cet excès d'oméga 6 favorise la production de molécules proinflammatoires néfastes pour le tissu osseux, notamment chez la personne âgée, dont le métabolisme est altéré et/ou associant plusieurs pathologies. Une consommation accrue en oméga 3 dans l'alimentation ou sous forme de compléments alimentaires permet de normaliser cette balance. L'apport nutritionnel conseillé est de 2 g d'oméga 3 et 10 g d'oméga 6.

Les autres effets bénéfiques sont le maintien des fonctions cognitives et de la vision contribuant à diminuer le risque de chute.

Autres nutriments protecteurs

Nous pouvons citer les polyphénols possédant un large spectre d'activités biologiques, notamment antioxydantes ou anti-inflammatoires. Ils représentent une possibilité innovante de stratégie de prévention nutritionnelle de l'ostéoporose.

Les polyphénols sont des molécules appartenant à la famille des flavonoïdes. On peut les trouver dans de nombreux aliments : thé, vin, chocolat, légumes, fruits.

5.2.2. La prévention des chutes

Dans la population générale, plus d'un tiers de personnes âgées de plus de 65 ans feront une chute chaque année. L'incidence des chutes augmente avec l'âge. Les femmes sont plus sujettes aux chutes que les hommes. D'autres chiffres appuient l'importance de ce facteur de fractures [131] :

- 20 % des chutes entraînent une hospitalisation
- 10% des chutes entraînent une fracture
- Plus de 95% des fractures de hanches sont dues à des chutes
- 90% des fractures de hanches surviennent sur des gens âgés atteints d'ostéoporose

Le risque maximal de fractures se trouve donc chez les personnes âgées qui cumulent les facteurs de risque : chute, ostéoporose, pathologie, médication. Une évaluation des facteurs de risque, une prise en charge et des interventions rationnelles permettront de réduire l'incidence des chutes ultérieures.

Il s'agit d'un élément très important qu'il ne faut négliger en aucun cas.

Les causes de chutes peuvent être classées en deux catégories : les facteurs intrinsèques avec la vision, l'audition, le ralentissement des réflexes, la condition physique (musculature) et les facteurs extrinsèques à savoir, la médication, l'utilisation d'outils d'assistance, l'environnement (éclairage, obstacles, surface).

Facteurs de risque intrinsèques de chute avec preuves fortes [132].

- un âge supérieur à 80 ans
- des difficultés dans les activités de la vie quotidienne
- une mobilité réduite
- une maladie de Parkinson
- une démence
- une incontinence

- une perte de force des membres inférieurs
- une acuité visuelle réduite
- des anomalies de la marche
- une vitesse de marche réduite
- un équilibre dynamique altéré
- une difficulté à lever d'une chaise
- une confusion mentale
- un état dépressif
- l'utilisation de sédatifs, hypnotiques, anxiolytiques, antidépresseurs.

Une pondération de l'importance relative de ces différentes causes de chute peut être proposée suivant les études réalisées, par ordre décroissant d'importance : utilisation de sédatif, troubles cognitifs, handicap des membres inférieurs, réflexe palmo-mentonnier (réflexe archaïque) présent, troubles de l'équilibre et de la marche, problèmes des pieds.

A noter que 44% des chutes étaient liées à des facteurs d'environnement, que 10 % étaient survenues lors de maladies aiguës et 5% lors d'activités à risque.

Les chutes sont souvent multifactorielles, liées a des difficultés dans les activités quotidiennes, à la prise de médicaments et à l'environnement.

Pour que la prévention des chutes soit efficace, il est nécessaire de prendre des mesures à différents niveaux.

1) Eviter la fonte musculaire excessive avec deux mesures associées : apport protidique suffisant et activité physique en résistance.

Chez le sujet âgée, l'ostéoporose est étroitement liée à un autre phénomène : la sarcopénie. Les facteurs aggravants communs sont l'inactivité, la prise alimentaire insuffisante, la diminution du taux des hormones stéroïdes et l'élévation des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6). Une prise en charge adaptée permet d'avoir un impact sur ces deux pathologies liées au vieillissement. Elle doit être multidisciplinaire et axée sur la pratique d'activités physiques en résistance et la prévention de la dénutrition. L'amélioration des performances fonctionnelles et la prévention des incapacités motrices sont les objectifs principaux chez la personne âgée. [133]

Une alimentation riche en protéines stimule la synthèse d'IGF-1, diminue la résorption osseuse et favorise l'absorption du calcium.

L'étude M.A. Schürch, J.P. Bonjour et al. montre une augmentation du taux plasmatique des IGF-1 après une supplémentation en protéines laitières.

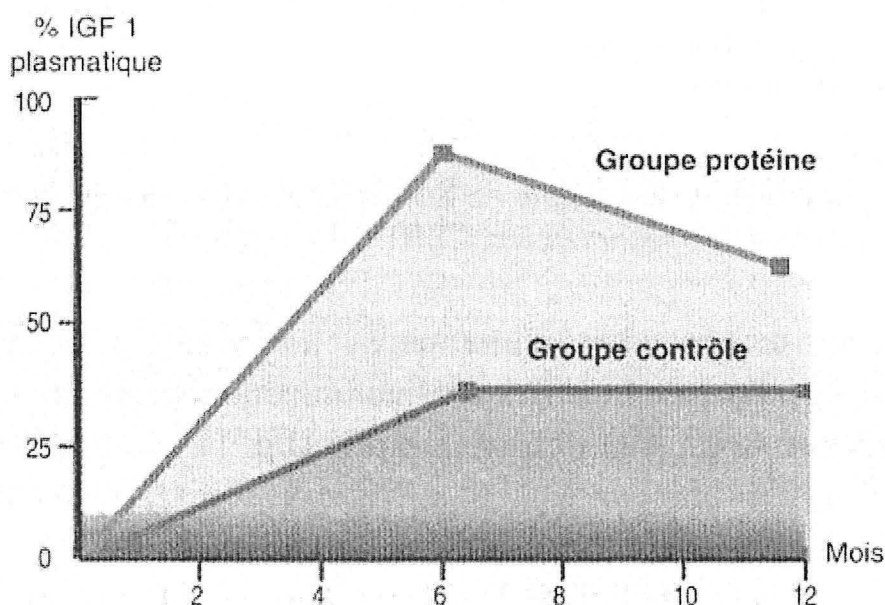


Fig. 36

Augmentation du taux plasmatique des IGF1 après supplémentation en protéines laitières (20 g/j pendant 6 mois) [134]

Les Apports Journaliers Recommandés (AJR) en protéines sont de 0,8 g/kg/j. Or cette quantité est insuffisante pour avoir un effet anabolique sur l'organisme. De nombreuses données suggèrent que les AJR en protéines ne sont pas optimaux pour la santé du muscle et de l'os des personnes âgées. Des études montrent que doubler l'AJR de 0,8 à 1,6 g/kg/j permet d'obtenir un bon résultat sur le muscle tout en restant dans la proportion d'apport calorique quotidien en protéine (10 à 35% du total). Il faut cependant être attentif à la fonction rénale du sujet âgé, qui est souvent altérée, car un régime riche en protéine peut augmenter la pression glomérulaire et le taux de filtration ce qui peut causer des dommages rénaux. Toutefois, des réévaluations de la balance azotée montrent qu'un apport de 1,0 à 1,3 g/kg/j permet de compenser l'apport énergétique généralement abaissé et la réponse affaiblie de l'insuline chez les individus âgés. Un tel apport semble être un bon compromis. Les données épidémiologiques actuelles appuient l'hypothèse qu'un apport élevé en protéines favorise la

santé osseuse. Toutefois, des études d'intervention contrôlées basée sur des mesures de DMO et sur les taux de fracture comme principale variable sont nécessaires [15]. Il faut également préciser qu'un apport élevé en protéine accroît la perte rénale de calcium. C'est pour cela qu'une supplémentation appropriée en calcium est nécessaire.

Les protéines ne sont correctement utilisées que si elles sont accompagnées d'un apport énergétique suffisant, essentiellement sous forme d'hydrates de carbone. Le rapport glucides/protides ingérés doit être supérieur à 2,5, idéalement proche de 3.

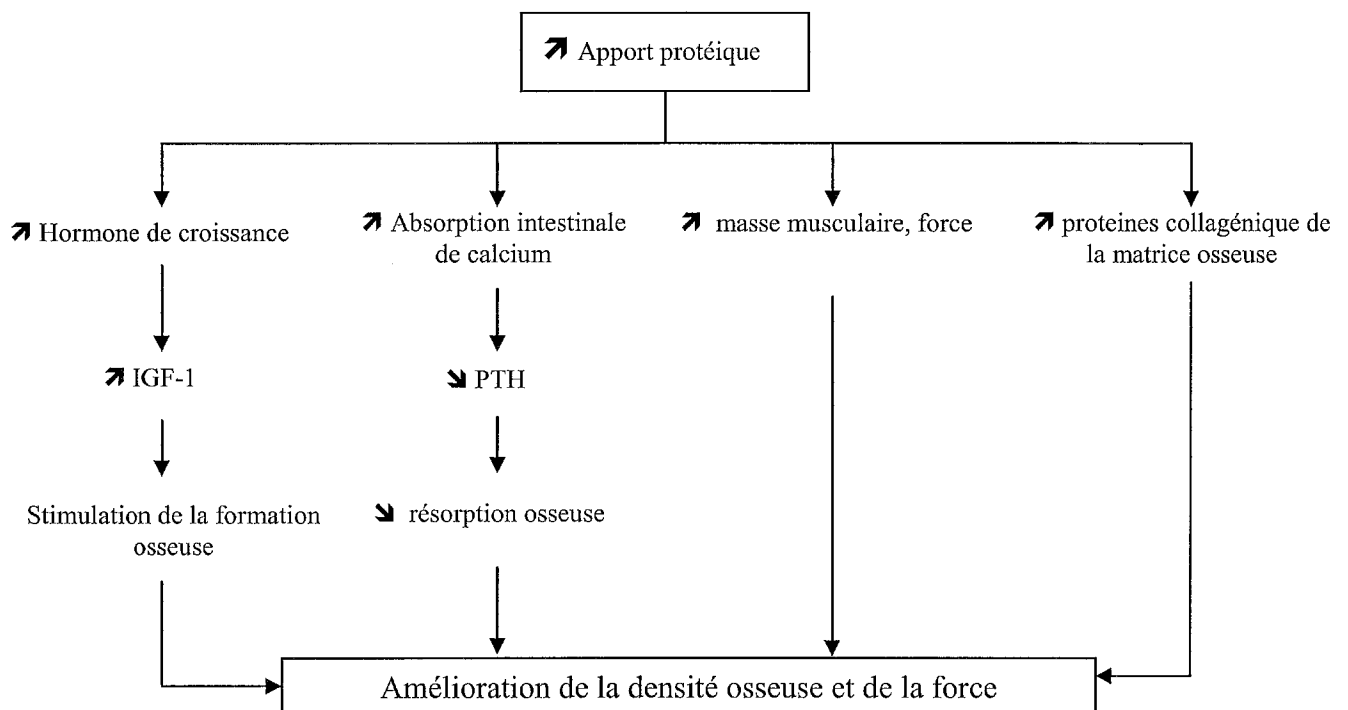


Fig. 37. Mécanisme potentiel par lequel l'augmentation de l'apport protidique améliore la santé osseuse [135]

Pratiquer une activité physique en résistance améliore le maintien voire le gain de masse musculaire.

L'American College of Sport and Medicine et l'American Heart Association [136] conseille de s'entraîner à 70–90% de sa force maximale, au moins deux jours non consécutifs par semaine pour augmenter sa force et son volume musculaire, même chez les sujets âgés fragiles. La réalisation d'une série de 10 à 15 répétitions de huit à dix exercices, mobilisant les grands groupes musculaires, est conseillée.

Programme d'exercices physiques diminuant le risque de chutes et ayant une action positive sur la masse osseuse :

Modalités	En l'absence de contre indication médicale Personnalisées en fonction des antécédents médicaux Evolutives en fonction des performances du moment	Avis cardiologique préalable si nécessaire Echauffement préalable à l'exercice et mobilisation articulaire douce
Fréquence	Au moins 2 jours non consécutifs par semaine	Débuter progressivement
Type d'exercice	Mobilisant les grands groupes musculaires	Privilégier les membres inférieurs et la ceinture pelvienne Encourager l'entraînement en groupe pour l'observance Exercices réalisables à domicile, sans ou avec peu de matériel
Nombre de répétitions	10 à 15 répétitions	A adapter en fonction du type d'exercice
Intensité	70-90% de sa force maximale	Se lever d'une chaise basse correspond souvent à la force maximale pour une personne de plus de 80 ans
Type d'exercice	8 à 10 exercices différents	Flexion/extension debout ; élévation latérale de jambe ; levé de chaise ; levé de genou debout ou assis ; exercice isométrique des quadriceps

Tableau 11. Programme d'entraînement en résistance [136]

Le gain de masse osseuse se fait au niveau cortical et trabéculaire. Il dépend de la durée, de l'amplitude, de la répétition de l'activité, du type d'exercice et des groupes musculaires mis en jeu. Effectivement, il existe des récepteurs de contrainte qui inhiberaient la résorption osseuse. Ainsi, ces différents facteurs influencent le remodelage osseux.

Les plus bénéfiques :

- Mises en charge (marche, course, tennis, foot ...) soutien de l'ensemble du corps
- Contre résistance (déplacement de poids ou d'objets)

Gain : masse osseuse, coordination, force musculaire

Recommandations :

- faire de la marche quotidienne
- écouter les douleur du corps, ne pas dépasser les seuils

- ne pas faire d'exercices trop difficiles qui pourraient décourager la personne ou lui faire courir un risque
- rendre l'exercice agréable, pour garantir une persistance de la motivation.

Comme nous l'avons vu antérieurement, une supplémentation en vitamine D permet également de réduire le risque de chute via le maintien des performances et de la coordination neuromusculaire.

2) Conseil et éducation thérapeutique pour les médicaments potentialisant le risque de chute :

Un certain nombre de médicaments augmentent le risque de fractures en augmentant le risque de chutes.

Risques	Médicaments
Confusion, faiblesse musculaire	hypnotiques et anxiolytiques spécialement les benzodiazépines d'action longue
Confusion	Antidépresseurs tricycliques
Sédation	tranquillisants majeurs (Phénothiazines et Butyrophénones)
hypotensions orthostatiques, hypovolémie, vertiges	Anti-hypertenseurs, diurétiques
Pris le soir ils favorisent les réveils nocturnes pour aller uriner. Hypotension	Les diurétiques
Fonte musculaire	Corticoïdes
Hypotension	traitements de l'ischémie du myocarde (Dérivés nitrés, vasodilatateur)
hypolycémie, désorientation, vertige, coma	Les agents hypoglycémiants
Faiblesse musculaire	Myorelaxants

Tableau 12. Médicaments augmentant le risque de chutes

Une attention particulière doit être portée chez les patients qui se voient prescrire de façon concomittante les 3 classes : Cardiovasculaire, Psychotropes, Analgésiques. Le risque de chute est significativement augmenté.

Il est nécessaire de sensibiliser le patient vis-à-vis du risque qu'entraîne la prise de nombreux médicaments. Pour les personnes à risque élevées, il faudra revenir sur l'intérêt réel de la prise de molécules hypnotiques ou anxiolytiques. Le but sera d'alléger l'ordonnance avec l'avis du médecin.

3) La vision

Parmi les conseils, nous pouvons également vérifier que la personne effectue un contrôle de son acuité visuelle et détecter la présence d'handicaps sensoriels.

L'aménagement de l'environnement est un autre facteur extrêmement important mais difficilement contrôlable.

5.2.3. Les protecteurs de hanche [137, 138]

Parmi les moyens de réduire les fractures liées à une chute se trouvent les protecteurs de hanche. Les études publiées à ce jour montrent des résultats contradictoires quant à l'efficacité préventive des protecteurs de hanche.

Ainsi, selon une étude publiée dans le British Medical Journal, ils diminueraient l'incidence de la FESF de 50%, à condition bien sûr qu'il soit portés tous les jours. Cela nécessite donc l'adhésion des soignants en institution. A l'inverse, une étude parue dans JAMA ne constate aucune différence significative entre les groupes protégé et non protégé.

L'efficacité nécessite le port et la tolérance de l'équipement (risque de macération locale aggravée par l'incontinence).

Les protecteurs de hanche externe sont remboursés chez les femmes et les hommes vivants en institution.

5.2.4. Ergothérapie et mouvement de la vie courante :

- ménager sa colonne, éviter les mouvements à risque
- réduire le port de charge, et si possible utiliser des équipements à roulette
- répartir le poids de chaque du corps de façon équilibré lors du port de charge
- maintenir le dos droit en position assise
- toujours se maintenir sur un appui sûr dans les escaliers ou l'ascenseur.

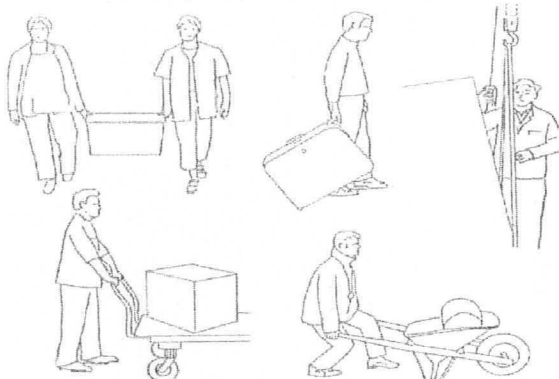
DEPLACEZ PLUTÔT QUE PORTEZ VOS CHARGES

Mieux vaut prévenir que guérir... donc avant de soulever,



**Suis-je obligé de porter?
Si non, comment faire autrement?
Si oui, comment économiser mes forces?**

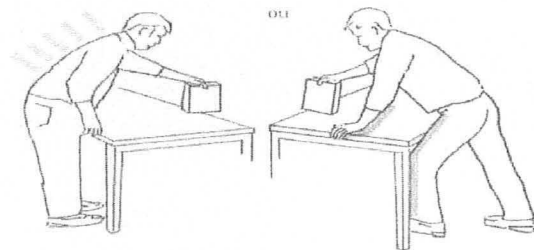
Rouler - glisser - pousser - tirer tout ce qui peut l'être



Trouver une aide extérieure

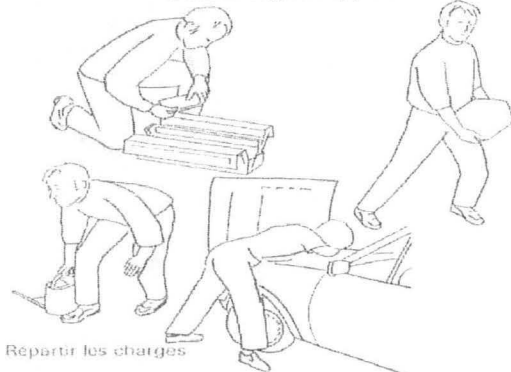
RECHERCHEZ DES APPUIS: SÉCURITÉ AUGMENTÉE

Essayer



**Élargir la base d'appui au sol, équilibre optimal
Grâce à une posture stable, activité musculaire réduite
Porter de bonnes chaussures (semelles anti-dérapantes), appuis fiables**

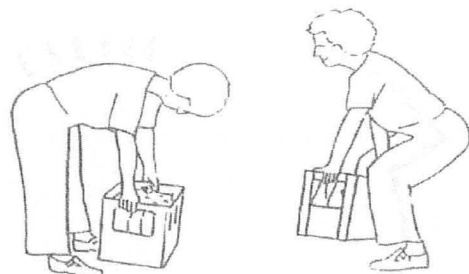
Différents types d'appuis



Repartir les charges

PORTEZ AVEC VOS JAMBES: DES GÉROS

Les muscles des jambes sont les plus forts du corps.

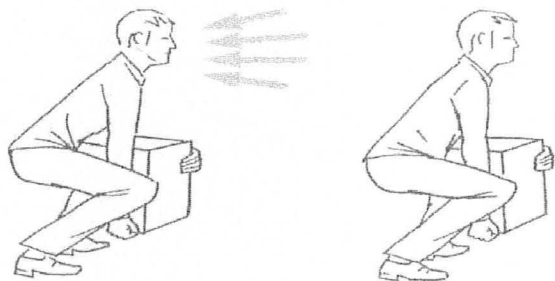


travail du dos

travail des jambes

**Bascule en avant du bassin, genoux fléchis
Talons écartés et collés au sol, regard à l'horizon
Ventre serré**

Comme l'haltérophile, pour soulever des charges très lourdes, aidez-vous de la respiration: inspirer et tenir le temps d'agir



Reprendre un rythme respiratoire calme et régulier

IMAGINEZ UNE STRATÉGIE AVANT D'AGIR

Ai-je pensé à ?



mais encore...

**Être à l'aise dans ses vêtements
Organiser sa zone de travail
Connaître et reconnaître ses limites**

Et maintenant, action!



Faire preuve de bon sens

Fig. 38. Mouvements de la vie courante [139]

5.2.5. Conclusion

Le développement et la communication des moyens de préventions constituent la meilleure solution à l'heure actuelle. La principale raison est que l'apparition de l'ostéoporose peut être enrayée par des mesures hygiéno-diététiques débutées dès la naissance pour assurer au squelette une bonne minéralisation au cours la croissance. Ces mesures doivent être poursuivies tout au long de la vie pour maintenir un niveau de résistance suffisant et faire face aux modifications hormonales et métaboliques associées au vieillissement. L'optimisation des apports en protéines, vitamines, oligo-éléments, associées à une activité physique adaptée permet de réduire le risque de chute. Dans les cas où la fracture n'aura pu être évitée, toutes ces mesures permettent néanmoins une meilleure récupération du sujet et réduisent les risques de complications ainsi que la durée d'hospitalisation.

5.3. L'observance du patient ostéoporotique

Le rôle d'accompagnement du patient traité par les médicaments anti-ostéoporotiques est important. Il garantit une bonne observance et une bonne l'efficacité du traitement. En effet, les études sur l'observance des patients ostéoporotiques montrent toutes une forte proportion de négligences et de désintérêts.

Voici un rappel concernant les termes utiliser pour définir le profil des patients :

- Persistance : durée pendant laquelle le patient continue à prendre son traitement
- Observance : le patient prend -il son traitement de la bonne manière ? (le matin à jeun, reste debout, à la bonne fréquence)
- Adhérence : prend en compte les deux premiers termes, à savoir, si le patient prend le médicament de la bonne manière sur une période donnée. Elle est estimée par le MPR (Médication Possession Ratio).

$$\text{MPR} = (\text{nb prises administrée}) / (\text{nb prises théoriques à prendre})$$

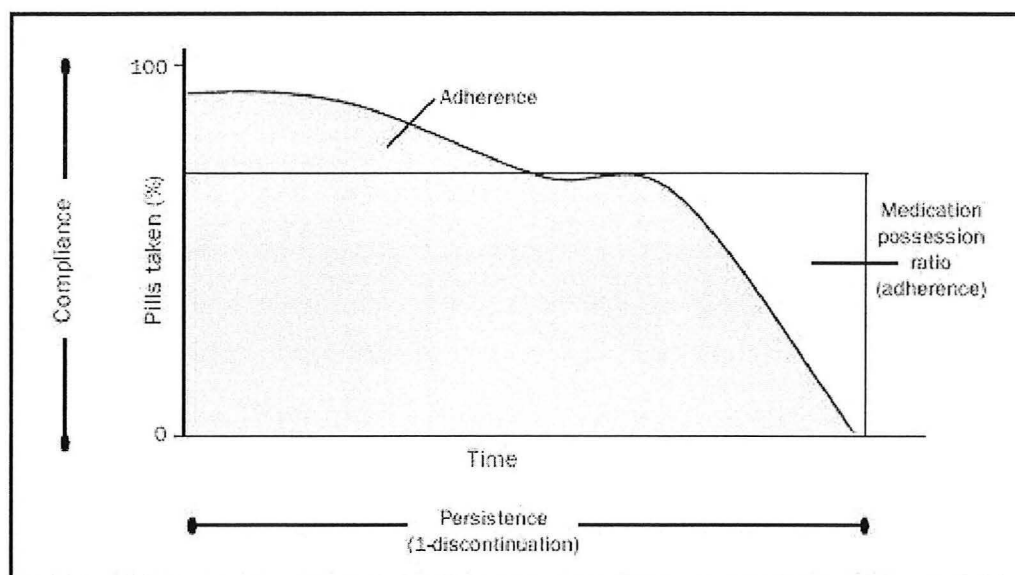


Fig. 39. Medication possession ratio

Comme le montre la figure ci-dessous, l'ostéoporose est une des pathologies ayant la plus mauvaise adhésion au traitement. Seulement 51,2% des patients prennent correctement leurs médicaments (MPR entre 80 et 100%).

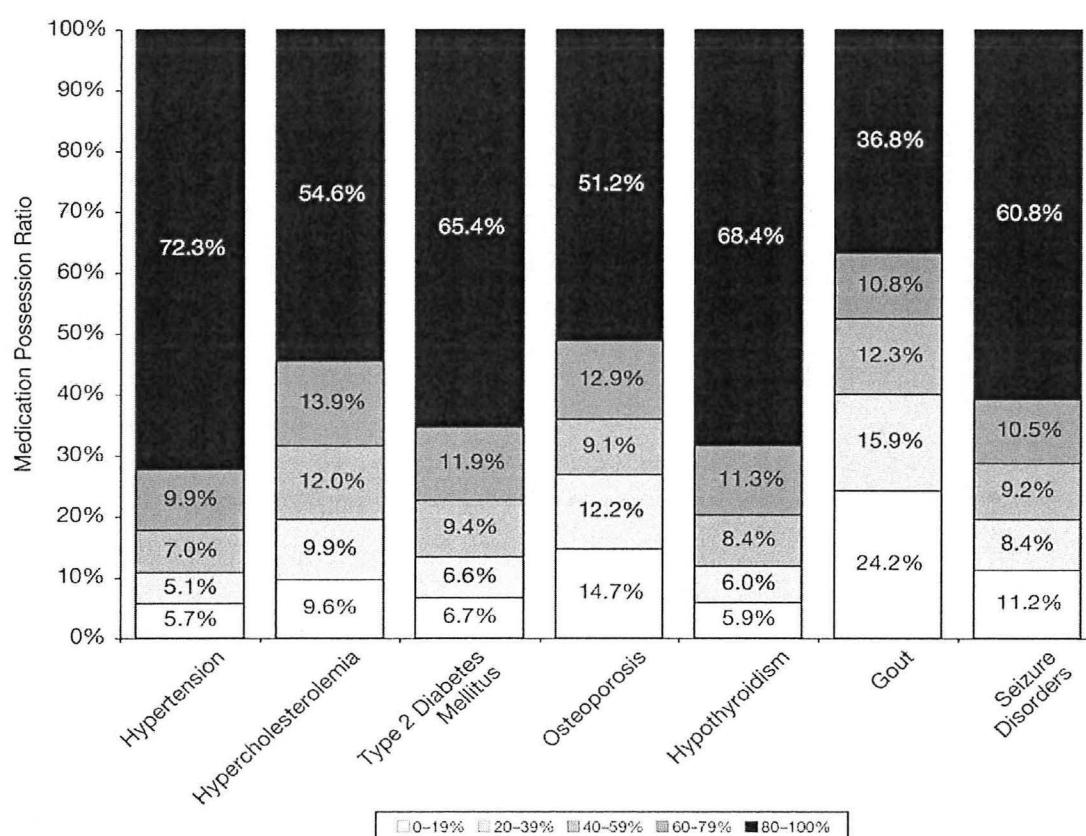


Fig. 40. Comparaison de l'adhésion aux traitements parmi sept pathologies [132]

D'après les études, l'observance auto-déclarée par les patients (questionnaires, interview, exemples ...) est constamment supérieure à l'observance relative aux données administrative (obtenues par le nombre de boîtes délivrées et retournées). Les propos recueillis au comptoir peuvent donc surestimer l'observance réelle.

Les résultats de méta-analyses [140] ont conduit aux observations suivantes :

- La non adhérence au traitement apparaît précocement après son initiation, c'est-à-dire durant la première année,
- Entre un tiers et la moitié des patients ne prennent pas correctement les médicaments,
- Entre un quart et la moitié des patients sont non persistants,
- Enfin, la moitié des patients sont non-adhérents.

Durant les trois années qui suivent la mise en place d'un traitement, le nombre de patient adhérents chute. Après la première année il reste 44% de patient observant, puis 39% la deuxième et enfin 35% la troisième année. Ces chiffres sont basées sur une observance définie par un MPR $\geq 80\%$ [141].

Cette mauvaise adhésion au traitement anti-ostéoporotique peut s'expliquer par différents phénomènes :

- les oublis, la négligence,
- les réticences à cause de la nature asymptomatique de la maladie,
- les traitements ostéoporotiques n'ont théoriquement pas d'effet sur les douleurs qui sont souvent d'origine arthrosique et que le patient rattache, à tort, à son ostéoporose,
- le patient arrête le traitement de lui-même lorsque les douleurs liées à une fracture vertébrale cessent, car ce dernier, mal informé, s'estime guéri,
- l'absence de critères permettant la surveillance rapprochée. La densitométrie ne sera remboursée qu'à la fin du traitement, c'est-à-dire au mieux cinq années après le début du traitement et son résultat, peu spectaculaire, peut décevoir le patiente (et le médecin),
- la survenue d'effets indésirables induits par le médicament, ou lié à un mauvais suivi des modalités d'administration,
- le schéma d'administration trop complexe,
- l'absence d'amélioration ou de mieux-être ressentie sous traitement.

La plupart des patients ne croient pas à l'efficacité des traitements anti-ostéoporotiques, ils pensent qu'ils ne soigneront pas leur ostéoporose et qu'ils ne préviendront pas une nouvelle fracture. C'est pourquoi, il est très important de cibler le profil de chaque patient, pour percevoir leur besoins vis-à-vis du traitement, les encourager à croire à son efficacité et les éduquer pour qu'ils aient la meilleure observance possible.

Les bénéfices de l'adhérence :[141]

Les bénéfices d'une bonne adhérence aux bisphosphonates dépendent de l'âge et du type de fracture. Ainsi, une étude publiée dans le Journal Bone of Mineral Research montre que le plus grand avantage se trouve chez les personnes âgées de 65 à 80 ans et se situe au niveau fémoral et vertébral. Comparée aux patients adhérents (MPR > 80%), la cohorte de non-adhérents (MPR < 50%) voit son risque de fracture de la hanche multiplié par 1,5 et 2. Cette écart entre les deux groupes est équivalent à la différence observée dans les études bisphosphonates versus placebo.

Cependant, concernant les fractures non vertébrales et non fémorales, aucune différence significative n'a été observée. De plus, chez les patients de moins de 65 ans et de plus de 80 ans, aucune différence n'a été observé, tous sites confondus.

L'efficacité dépend donc de l'âge et du site fracturaire.

L'amélioration de l'observance passe par une meilleure information du patient. Malgré l'absence de consensus concernant les marqueurs du remodelage, ils peuvent être proposés comme témoins précoces de l'efficacité thérapeutique. Les mesures sériques du CTX et de la phosphatase alcaline osseuse (respectivement marqueurs de la résorption et de la formation osseuse) peuvent ainsi être réalisées avant la mise en route du traitement et 3 à 6 mois plus tard. La normalisation des taux (ou une baisse calculée en pourcentage de diminution) est un témoin précoce de la bonne efficacité du traitement.

L'arrivée de bisphosphonates permettant une administration hebdomadaire ou annuelle favorise l'observance. Le passage d'une administration quotidienne des bisphosphonates à une prise hebdomadaire s'est accompagnée d'une amélioration d'environ 10 % de la persistance [142].

5.4. conséquences sociales

La peur de tomber est une des principales conséquences de l'ostéoporose. Après une chute, un tiers des personnes âgées présente une peur de tomber. Cet élément est à prendre en compte car il est corrélé à une plus grande fréquence des troubles de la marche et de l'équilibre. Cette peur, si elle n'est pas prise en charge rapidement par les programmes de rééducation, va entraîner peu à peu une réduction d'activité. Les personnes restreignent progressivement leurs occupations sociales, en particulier à l'extérieur, favorisant l'évolution vers un état de fragilité. Les répercussions sont souvent dramatiques pour la personne âgée, puisque surviennent une appréhension à l'origine d'une limitation des déplacements et des activités, un accroissement de la dépendance, voire un véritable syndrome dépressif.

L'objectif est de réduire au mieux les risques de chutes tout en préservant l'indépendance et la qualité de vie.

Il existe aussi un risque plus important de traumatisme grave au décours d'une chute chez les personnes présentant une altération des fonctions cognitives.

Un tiers des personnes hospitalisées après une chute s'orientent vers une maison de repos. La chute anticipe l'entrée en maison de repos.

6. Les perspectives pour l'ostéoporose masculines

- La définition des seuils fracturaires pour les hommes

La définition d'un seuil densitométrique de risque fracturaire ainsi que des catégories diagnostiques chez l'homme, comme celles élaborées chez les femmes ménopausées, est nécessaire.

- La réalisation d'études post-prise en charge par l'assurance maladie.

Dans le contexte français, compte tenu de l'importance de la population cible de cet examen, il serait utile de réaliser :

- une évaluation de l'impact de l'examen sur la prise en charge thérapeutique des patients ostéoporotiques et sur les résultats en termes de diminution d'incidence des fractures,
- une étude médico-économique sur les coûts de l'ostéoporose traitée et non traitée pour la société, en prenant en compte les effets des différents traitements sur la mortalité, la morbidité et la qualité de vie dans les différents groupes d'âge et les différents groupes à risque.

- Rôle des marqueurs biologiques dans le suivi de l'ostéoporose

La prescription de ces marqueurs est actuellement en augmentation. Cependant, leur utilité en clinique est incertaine. Une évaluation du service attendu de ces marqueurs pourrait contribuer à une meilleure prise en charge de l'ostéoporose.

Il existe donc de nombreux points qu'il reste à mieux définir : durée des traitements, définitions des populations cibles, place de la densitométrie dans le suivi et rôle clinique des marqueurs du remodelage osseux.

TITRE : L'ostéoporose masculine, un mal sous estimé : physiopathologie, diagnostic, suivi, recommandations thérapeutiques et place du pharmacien d'officine.

CONCLUSION

Avec le vieillissement de la population, on observe une augmentation de l'incidence de l'ostéoporose. L'impact socio-économique que représente cette pathologie est très important, et deviendra préoccupant à l'avenir. L'ostéoporose masculine, bien que moins fréquente que chez la femme, ne doit pas être négligée.

Nous savons qu'au cours de la vie, les os se modifient. A terme, la géométrie des os des hommes les rend plus solides que ceux des femmes. Ce n'est pas pour autant que les hommes ne souffrent pas d'ostéoporose.

Aujourd'hui, poser le diagnostic d'ostéoporose masculine n'est pas chose aisée, car il n'existe pas de critère propre à l'homme. Le débat concernant la mise en place de valeurs seuils de DMO propre à l'homme persiste encore.

Les femmes sont deux fois plus susceptibles d'être atteintes, elles sont également six fois plus susceptibles de se voir prescrire un traitement anti-ostéoporotique. Les hommes demeurent les grands oubliés de cette pathologie.

Le rôle du pharmacien se situera à plusieurs niveaux. Il pourra détecter les patients accumulant les facteurs de risque ostéoporotiques et les orienter vers un médecin pour une enquête approfondie. Il a également un rôle de prévention. Nous avons vu que les périodes critiques d'acquisition de la masse osseuse se trouvent pendant l'enfance, l'adolescence, jusqu'à la trentaine. Les mesures hygiéno-diététiques suivies tout le long de la vie restent le meilleur moyen de garantir des os solides. Parmi celles-ci, la piste d'un apport en oligo-éléments (Zn, Cr, Cu, Se), en polyphénols, en acides gras peut apporter un gain de résistance à côté des recommandations en calcium et vitamine D. Face à un homme ostéoporotique, le pharmacien ne devra pas oublier de prévenir le risque de chute et d'alerter le patient sur les facteurs de risque.

Les médicaments disponibles pour l'ostéoporose masculine ont démontré leur efficacité chez la femme. Cependant, la survenue de fractures atypiques sous bisphosphonates pose la question de l'efficacité à long terme de ce type de thérapeutique.

Le développement de nouveaux médicaments plus spécifiques de la pathologie et de nouvelles molécules ayant un mécanisme d'action originale (inhibiteur de la Tph1) laisse présager de bonnes perspectives pour l'avenir.

La place de ces nouveaux médicaments probablement onéreux dans la stratégie thérapeutique est encore à établir. D'autant, qu'il n'existe pas de consensus pour les médicaments présentant l'AMM et que le gouvernement a pour objectif de réduire les dépenses de santé.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

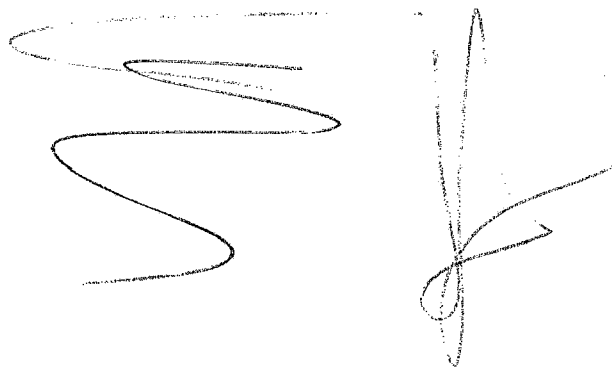
Grenoble, le 6 Mai 2010

LE DOYEN



Professeur Renée GRILLOT

LE PRESIDENT DE LA THESE



LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Objectifs du gouvernement concernant l'ostéoporose.....	
Tableau 2. Les facteurs augmentant le risques d'ostéoporose et de fracture à évaluer chez l'homme.....	
Tableau 3. Recommandation du dépistage de l'ostéoporose masculine selon NGC.....	
Tableau 4. Les SARMs en développement dans l'ostéoporose.....	
Tableau 5. Etude Boonen et al 2006, Efficacité ACTONEL versus placebo.....	
Tableau 6. Recommandations anglo-saxonnes sur la prévention de l'ostéoporose corticoinduite.....	
Tableau 7. Apports nutritionnels conseillés en calcium et vitamine D.....	
Tableau 8. Aliments riches en oxalates ou en phytates.....	
Tableau 9. Teneur en calcium des aliments.....	
Tableau 10. Teneur en vitamine D des aliments.....	
Tableau 11. Programme d'entraînement en résistance.....	
Tableau 12. Médicaments augmentant le risque de chutes.....	

BIBLIOGRAPHIE

1. Grabowski T. Principes d'anatomie et de physiologie. 2^{ème} Edition. DeBoëck Université Québec 1994.
5. Noble BS., Peet, N., Stevens, H. Y., Brabbs, A., Mosley, J. R., Reilly, G. C., Reeve, J., Skerry, T. M., and Lanyon, L. E. Mechanical loading: biphasic osteocyte survival and targeting of osteoclasts for bone destruction in rat cortical bone. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003, 284, C934-943.
6. Everts V., Delaisse J. M., Korper, W., Jansen, D. C., Tigchelaar-Gutter, W., Saftig, P., and Beertsen, W. The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. *J Bone Miner Res* 2002, 17, 77-90.
7. Baron R. L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse. *Médecine/Sciences* 2001, 17, 1260-1269.
8. Marie P., Halbout P. OPG/RANKL : Implication et cible thérapeutique dans l'ostéoporose. *Medecine/Science* 2008 ; 24 : 105-109.
9. Tortora GJ., Reynolds S., Grabowski T. Principles of Anatomy and Physiology. Biological Sciences Textbooks 2000. John Wiley & Sons, Inc.
10. Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. *J Bone Miner Res* 2000;15:2245-50.
11. Hervé Guénard. Physiologie humaine 3^{ème} édition. Ed. Pradel 2001.
12. Bonjour JP, Chevalley T, Ferrari S, Rizzoli R. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud pública Méx* vol.51 supl.1 Cuernavaca 2009.

13. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Pic de masse osseuse : réalités et incertitudes. Arch Pédiatr 1995, 2, 460-468.
14. Ego Seeman. Sexual Dimorphism in Skeletal Size, Density, and Strength. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, October 2001, 86(10):4576–4584.
16. Eisman J A. Genetics of Osteoporosis. Endocrine Reviews 1999 ; vol 20, No.6 : 788–804
17. Peacock M., Turner CH., Econs MJ., Foroud T. Genetics of Osteoporosis. Endocrine Reviews 2002 ; vol 23, No.3 : 303–326
19. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. J Bone Miner Res 2008, 23:205–14.
21. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet, 2002, 359:1841–50.
24. Sundeep Khosla, Shreyasee Amin, and Eric Orwoll. Osteoporosis in Men. Endocrine Reviews, June 2008, 29(4):441–464
25. Stevens JA, Sogolow ED. Gender differences for non-fatal unintentional fall related injuries among older adults. Inj Prev, 2005, 11:115–119
26. Cotten A. Imagerie musculosquelettique – Pathologies générales - Chap. 7 Ostéopathies Ed. Masson.
27. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. Calcif Tissue Int 2004;75:90-9.
28. Looker AC, Orwoll ES, Johnston ML, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL. et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHAES III. J Bone Mineral Res 1997;12:1761-8.
29. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, et al.

Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004 ; 34:195-202.

30. Couris C.-M., Delmas P.-D., Burlet N., Kanis J.A. Incidence des fractures ostéoporotiques majeures chez les français de plus de 50 ans. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, avril 2008, Vol 56, No. S1.

31. Melton LJ, III, Chrischilles EA, Cooper C, et al. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992, 7:1005.

32. Kanis J. A., Johnell O., Oden A., De Laet C., Mellstrom D.
Epidemiology of Osteoporosis and Fracture in Men. *Calcif Tissue Int* (2004) 75:90–99

33. Blain H. L'ostéoporose masculine : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, prévention et traitement. *La revue de Medecine interne* 25 (2004) 552-559).

34. Maravic M, Le Bihan C, Landais P, et al. Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database. *Osteoporos Int* 2005;16:1475–80.

35. Khosla S, Melton III LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Oberg AL, Rouleau PA, Riggs BL Relationship of volumetric BMD and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in men. *J Bone Miner Res* 20:730–740 Volume 20, Number 5, 2005.

36. Blain H, Vuillemin A, Blain A, Guillemin F, De Talance N, Doucet B, Jeandel C. Age-Related Femoral Bone Loss in Men: Evidence for Hyperparathyroidism and Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency *Journal of Gerontology: MEDICAL* 2004, Vol. 59A, No. 12, 1285–1289.

37. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* (2007) 18:1319–1328.

38. Berris KK, Repp AL, Kleerekoper M. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007 14:446–450.

39. Compston J. Guidelines for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. October 2009, Vol 45, Supplement 3, Pages S128-S129.
40. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int*. 2004 Apr;15(4):323-8. Epub 2004 Feb 5.
41. Jackson JA, Spiekerman AM. Testosterone deficiency is common in men with hip fracture after a falls. *Clin Res* 1989;37:131-6.
42. Kirath B J, Srinivas S, Perakash I, Terns MK. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2001;57:127-32.
43. Bruder JM, Welsch MD. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen deprivation. *J Bone Miner Res* 2002;17:411.
44. Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2009 Vol.20 No.8.
45. Goltzman D, Morin S. La relation entre la dépression et la perte osseuse. *Le Point sur l'ostéoporose* 2009 Vol 13 No 2.
46. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *Jama* 2006 ; 296:2947-53.
47. 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 Aug 12 ; 179(4):319-26.
48. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Osteoporosis or Accelerated Bone Mineral Density Loss. *Gastroenterology*. 2009 Nov 18.

49. Karina M. Berg, Hillary V. Kunins, Jeffrey L. Jackson, Shadi Nahvi, Amina Chaudhry. Association Between Alcohol Consumption and Both Osteoporotic Fracture and Bone Density. *Am J Med.* 2008 May ; 121(5): 406–418.

50. Gavalier JS, Van Thiel DH. The association between moderate alcoholic beverage consumption and serum estradiol and testosterone levels in normal post-menopausal women: relationship to the literature. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:87.

51. Chung KW. Effects of chronic ethanol intake on aromatization of androgens and concentration of estrogen and androgen receptors in rat liver. *Toxicology* 1990;62:285–295.

52. Holbrook TL, Barrett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *BMJ.* 1993 June 5; 306(6891): 1506–1509

53. Hoidrup S, Gronbaek M, Gttschau A, Schroll M. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. *Am J Epidemiol* 1999 ; 149 : 993-1001.

54. Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Resp* 2000 ; 24 : 1693-701.

55. University of Texas, School of Nursing, Family Nurse Practitioner Program. Risk factor assessment for osteoporosis and/or increased fracture risk in men. Austin (TX): University of Texas, School of Nursing; 2008 May.

56. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis - WHO technical Report Series 843 – Geneva 1994.

57. Binkley N, Peg Schmeer P, Wasnich R, Lenchik L. What Are the Criteria by Which a Densitometric Diagnosis of Osteoporosis Can Be Made in Males and Non-Caucasians ? *Journal of Clinical Densitometry* 2002, vol. 5, Supplement, S19–S27.

58. Michel A. Périard, M. P. Dvorak, Mme N. Martel et M. R.P. Bradley, H. Swan. L'ostéodensitométrie aux photons rayons X et gamma pour le diagnostique clinique. *Journal Canadien des Techniques en radiation Médiale*, 2001, 32(4), 33-42.

60. Cummings S, Cawthon P, Ensrud K, Cauley J, Fink H, Orwoll E. BMD and Risk of Hip and Nonvertebral Fractures in Older Men: A Prospective Study and Comparison With Older Women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006 Volume 21, Number 10.
61. Garnero P, Ferreras M, Karsdal MA, Nicamhlaoibh R, Risteli J, Borel O, et al. The type I collagen fragments ICTP and CTX reveal distinct enzymatic pathways of bone collagen degradation. *J Bone Miner Res* 2003;18:859–67.
62. Saito M, Marumo K, Fujii K, Ishioka N. Single-column high performance liquid chromatographic fluorescence detection of immature, mature and senescent crosslinks of collagen. *Anal Biochem* 1997; 253:26–32.
63. Hein G, Weiss C, Lehmann G, Niwa T, Stein G, Franke S. Advanced glycation end product modification of bone proteins and bone remodeling: hypothesis and preliminary immunohistochemical findings. *Ann Rheum Dis* 2006;65:101–4.
64. Hein G, Wiegand R, Lehman G, Stein G, Franke S. Advanced glycation end-products pentosidine and N epsilon carboxymethyllysine are elevated in serum of patients with osteoporosis. *Rheumatology* 2003 ; 42:1242–6.
65. Saito M, Fujii L, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen crosslinks and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2006 ; 17:986–95.
66. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in collagen network and toughness of bone. *Bone* 2002 ; 31:1–7.
67. Garnero P, Schott A, Meunier PJ, Chevrel G. Impaired type I collagen C-telopeptide isomerization in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl. 1):S429.
68. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas. The role of collagen in bone strenght. *Osteoporos Int* (2006) 17: 319–336.

69. Saito M. & Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality; a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. Review 2009.
71. Bagwell T, Banks M, Butz D, Hausman-Cohen S. Risk factor assessment for osteoporosis and/or increased fracture risk in men. National Guideline Clearinghouse. May 2008.
72. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster J Y. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* (2005) 76:176–186.
73. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999–2006.
74. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely Suppressed Bone Turnover and Atypical Skeletal Fragility. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2008, 93(8):2948–2952
75. Desmeules J., Biollaz J, Bonnabry P, Buclin T,. Bisphosphonates au long cours : sécurité remise en question ? *Pharma-Flash*. 2009 Volume 36, N° 1.
77. Bilezikian et al. The use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis.. *Rev Endocr Metab Disord* (2006) 7:113–121.
78. Anne M. Kenny, Karen M. Prestwood, Kristina M. Marcello, and Lawrence G. Raisz
Determinants of Bone Density in Healthy Older Men With Low Testosterone Levels
Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES 2000, Vol. 55A, No. 9, M492–M497.
79. Orwoll ES, Bevan LN, Phipps KR. Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporos Int* 2000;11:815-21.
80. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berline JA, Loh L, Holmes JH, Dlewati A, Staley J, Santanna J, Kapoor SC, Attie MF, Haddad JG, Strom BL (1999) Effect of testosterone

treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1966–1972.

81. Snyder P, Peachey H, Hannoush P, Berlin J et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:1966–1972.

82. Amory J, Watts N, Easley K, Sutton P, Anawalt B, Matsumoto A, Bremner W, Tenover J. Exogenous Testosterone or Testosterone with Finasteride Increases Bone Mineral Density in Older Men with Low Serum Testosterone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004 vol 89 No2 : 503–510.

83. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000, 106:1553–1560.

84. Khosla S, Atkinson E, Dunstan C, O’Fallon W. Effect of Estrogen versus Testosterone on Circulating Osteoprotegerin and Other Cytokine Levels in Normal Elderly Men.. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002, Vol. 87, No. 4 1550-1554.

85. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Fustini M, Serpente S, Boyd J, Korach KS, Simpson ER. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997, 337:91-95.

86. Bouillon R, Bex M, Vanderschueren D, Boonen S. Estrogens are essential for male pubertal periosteal bone expansion. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:6025-6029

87. Maffei L, Murata Y, Rochira V, Tubert G, Aranda C, Vazquez M, Clyne CD, Davis S, Simpson ER, Carani C. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:61-70.

88. Rochira V, Faustini-Fustini M, Balestrieri A, Carani C. Estrogen replacement therapy in a man with congenital aromatase deficiency: effects of different doses of

transdermal estradiol on bone mineral density and hormonal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:1841-1845.

89. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998, 339:599-603.

90. Hanada, K., Furuya, K., Yamamoto, N., Nejishima, H., Ichikawa, K., Nakamura. Bone anabolic effects of S-40503, a novel nonsteroidal selective androgen receptor modulator (SARM), in rat models of osteoporosis. *Biol Pharm Bull* 2000, 26, 1563-9.

91. Kawano Hirotaka, Kawaguchi Hiroshi. Androgen function on skeletal tissues: analysis of androgen receptor-deficient mice. *Clinical calcium* 2006 ; 16(3):455-60.

92. Kawano Hirotaka, Kawaguchi Hiroshi, Kato Shigeaki. Bone metabolism in androgen receptor-deficient mice. *Clinical calcium* 2003;13(11):1443-5.

93. Ongphiphadhanakul B., Thamprajamchit S., Chanprasertyothin S., Chailurkit L., Rajatanavin R. Effect of estrogen replacement on insulin sensitivity, serum lipid and bone resorption marker in hypogonadal males. *Maturitas*, 2002, 42, 85-89.

94. Doran P.M., Riggs B.L., Atkinson E.J., Khosla S.: Effects of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on bone turnover markers and serum sex steroid and lipid levels in elderly men. *J Bone Miner Res*, 2001, 16, 2118-2125.

95. Kearbey JD, Gao W, Narayanan R, Fisher SJ, Wu D, Miller DD, Dalton JT. Selective Androgen Receptor Modulator (SARM) treatment prevents bone loss and reduces body fat in ovariectomized rats. *Pharmaceutical Research*. 2007 Feb;24(2):328-35.

96. Martinborough, E., Shen, Y., Oeveren, A., Long, Y. O., Lau, T. L., Marschke, K. B., Chang. Substituted 6-(1-pyrrolidine)quinolin-2(1H)-ones as novel selective androgen receptor modulators *J Med Chem* 2007, 50, 5049-52.

98. Miller PD et coll. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy. *Bone* 2008; 43: 222-9.
99. Brown JP et coll. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 153-61.
100. Matthew R. Smith, Blair Egerdie, Narciso Hernandez Toriz, Robert Feldman, Teuvo L.J. Tammela. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer *The new england journal of medicine* 361;8 august 20, 2009.
101. Sundeep Khosla. Increasing Options for the Treatment of Osteoporosis. *New England Journal of Medicine* August 11, 2009.
102. Bone HG, Mc Clung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA. Odanacatib, a Cathepsin-K inhibitor for Osteoporosis : A two year study. *J Bone Miner Res.* 2009 Oct 29.
103. Gérard Karsenty et al. Traiter l'ostéoporose en inhibant la sérotonine intestinale. *Le Quotidien du Médecin* N°8703, 08/02/2010.
104. Vijay K. Yadav, Je-Hwang Ryu, Jay A. Gingrich, Günther Schütz, Gerard Karsenty et al. Lrp5 Controls Bone Formation by Inhibiting Serotonin Synthesis in the Duodenum. *Cell* 135, 825–837, November 28, 2008.
105. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A 2000 Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 343:604–610
110. Jun Iwamoto, Yoshihiro Sato, Mitsuyoshi Uzawa, Tsuyoshi Takeda, Hideo Matsumoto. Comparison of the Effects of Alendronate and Alfacalcidol on Hip Bone Mineral Density and Bone Turnover in Japanese Men Having Osteoporosis or Osteopenia with Clinical Risk Factors for Fractures. *Yonsei Med J* 50(4): 474-481, 2009.

111. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 2006, 26:427–431.
112. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18 1:9–17
113. Schousboe JT, Taylor BC, Fink HA, Kane RL, Orwoll ES, L. Joseph Melton III LJ, Bauer DC, Ensrud KE. Cost-effectiveness of Bone Densitometry Followed by Treatment of Osteoporosis in Older Men. *JAMA*, 8 Août 2007—Vol 298, No. 6.
114. Compston, J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010.
115. Mette F Hitz, Jens-Erik B Jensen, and Peter C Eskildsen. Bone mineral density and bone markers in patients with a recent low-energy fracture: effect of 1 y of treatment with calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;86:251–9.
116. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*, 2007, 370:657–66.
117. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73:288–94.
119. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330–8.
120. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, et al. 2004. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)]. *Osteoporos Int*, 15:992–7.

121. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003, 349:1216–1226.
122. Saag, K. G. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2007 357, 2028–2039.
123. Ego Seeman, John Bilezikian, Cyrus Cooper, John Kanis,. Invest in your bones : Osteoporosis in Men. IOF 2004
126. Benhamou CL, Audran M, De Vernejoul M-C, Fardellone P, Bergot C et al. Ostéoporoses 2ème Ed. Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses.
127. Yamaguchi M. Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis. *Mol Cell Biochem.* 2009 Dec 25.
128. Rodondi A, Ammann P, Ghilardi-Beuret S, Rizzoli R. Zinc increases the effects of essential amino acids-whey protein supplements in frail elderly. *J Nutr Health Aging.* 2009 Jun;13(6):491-7.
129. Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP. Protein supplements increase serum IGF-1 and decrease proximal femur bone loss in patients with a recent hip fracture. In: Osteoporoses 1996. 327-329.
130. Eaton et al., 1996, *J. Trace Elem. Exp. Med*, 9, 87-94.
131. Prévention des chutes chez les personnes âgées. Recommandations de bonne pratique. Société Scientifique de Médecine Générale. IRE 2000.
132. Becky A. Briesacher, Susan E. Andrade, Hassan Fouayzi, K. Arnold Chan. Comparison of Drug Adherence Rates Among Patients with Seven Different Medical Conditions. *Pharmacotherapy.* 2008 April ; 28(4): 437–443.
133. Y. Rolland, B. Vellas. La sarcopénie. *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 150–160.

134. Basdekis Jean-Claude. Prévention de l'ostéoporose, diététique et activités physiques. Hermann 2005.
135. Erin Gaffney-Stomberg, Karl L. Insogna, Nancy R. Rodriguez and Jane E. Kerstetter. Increasing Dietary Protein Requirements in Elderly People for Optimal Muscle and Bone Health. JAGS 57:1073–1079, 2009, The American Geriatrics Society.
136. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. 2007;116:1094–105.
137. Meyer G, Warnke A, Bender R, Mühlhauser I. Effect on hip fractures of increased use of hip protectors in nursing homes: cluster randomised controlled trial. BMJ. 2003 Jan 11;326(7380):76.
138. Van Schoor NM, Smit JH, Twisk JW, Bouter LM, Lips P. Prevention of hip fractures by external hip protectors: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289(15):1957-62.
140. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller R, Halbert RJ. Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Adherence to Drug Therapy for Osteoporosis. Mayo Clin Proc. December 2007;82(12):1493-1501.
141. Benefit of Adherence With Bisphosphonates Depends on Age and Fracture Type: Results From an Analysis of 101,038 New Bisphosphonate Users. Journal of Bone and Mineral Research Volume 23, Number 9, 2008.
142. P.Fardellone. Intérêt et limites des traitements antiostéoporotiques. 2007 Elsevier Masson SAS.

Sites internet

2. Alexandre C, Baudoin C, Bréart G, Delmas P. Ostéoporose : stratégies de prévention et de traitement. [en ligne]. In : INSERM. Disponible sur :

http://lara.inist.fr/bitstream/2332/1377/2/INSERM_osteoporose2.pdf (Page consultée le 16/03/2010)

3. Lafage - Proust MH. Le tissu osseux. [En ligne] Disponible sur :

<http://dossier.univ-st-etienne.fr/lbto/www/tissu-osseux/chapitres/4remod.html> (page consultée le 16/03/2010)

4. <http://ist.inserm.fr/BASIS/elgis/fqmr/rapp/DDD/199.pdf>

15. Bonjour JP. Comment le régime alimentaire, le mode de vie et la génétique influent sur le développement des os chez les jeunes. In : Belgian Bone Club. [en ligne] Disponible sur :

<http://www.bbcbonehealth.org/index.cfm?objectid=034D9C11-1143-DEB7-743041ED863402B4> (page consultée le 17/03/2010)

18. Baudoin Claude, Bréart Gérard, Constants Thierry, Delmas Pierre, Thomasset Monique, Vellas Bruno, Vernejoul Marie-Christine. Ostéoporose : stratégies de prévention et de traitement. Institut national de la santé et de la recherche médicale 1996 – INSERM. [en ligne] Disponible sur <http://hdl.handle.net/2332/1377> (page consultée le 16/03/2010).

20. Roux C, Orcel P, Audran M. Fondation pour la Recherche Médicale. Rencontre santé Août 2005. [en ligne] Disponible sur : www.frm.org. (page consultée le 16/03/2010)

22. Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Projet de loi sur la politique de santé publique – Rapport d'objectifs de santé publique. [en ligne] Disponible sur : www.sante.gouv.fr/htm/actu/sante_publique/3sante_publique.htm. (page consultée le 16/03/2010).

23. HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose 2006. [en ligne] Disponible sur :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf

(page consultée le 16/03/2010).

72. OMS FRAX. Outil d'Evaluation des Risques de Fractures. In : Centre de Collaboration de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les Maladies Métaboliques des Os, Université de Sheffield, Royaume-Uni. [en ligne] Disponible sur :

http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool_FR.jsp?locationValue=12

76. Amouzougan A , Briançon D, Lafage-Proust MH, Collet P, B Pallot-Prades, Thomas T. Fractures atypiques ostéoporotiques survenant sous traitements par bisphosphonate. In : La semaine de rhumatologie. [en ligne] Disponible sur :

<http://pagesperso-orange.fr/rhumato/pdf2008/dia0204081445.pdf> (page consultée le 17/03/2010)

59. HAS - Juin 2006 - Ostéodensitométrie [absorptiométrie osseuse] sur 2 sites par méthode biphotonique. [en ligne] Disponible sur :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteodensitometrie_rapport.pdf

(page consultée le 16/03/2010).

70. Ketterthill. Les examens biologiques dans l'ostéoporose. Version 1, 2009. [en ligne] Disponible sur : www.ketterthill.lu/fileadmin/media/newsletter/osteoporoselow.pdf

109. HAS. Aclasta. Commission de la transparence avis du 29 avril 2009. [en ligne]

Disponible sur :

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_798074/aclasta (page consultée le 16/03/2010).

118. Breuil V, Chapurlat R, Lévy-Weil F. Ostéoporose, arthrose et autres actualités. L'année en rhumatologie 2007. [en ligne] Disponible sur : www.annee-rhumato.com

124. Assemblée nationale. Réforme de l'hôpital, texte n°1210, amendement n° 395 Rect. 6 février 2009. [en ligne]. Disponible sur :

<http://www.assemblee-nationale.fr/13/amendements/1210/121000395.asp> (page consultée le 16/03/2010).

125. Canoë Santé. Santé des aînés. [en ligne]. Disponible sur :

http://sante.canoe.com/channel_section_details.asp?text_id=1544&channel_id=32&relation_id=3616 (page consultée le 16/03/2010).

139. Christophe Wegelin. Ligue suisse contre le rhumatisme. [en ligne] Disponible sur :

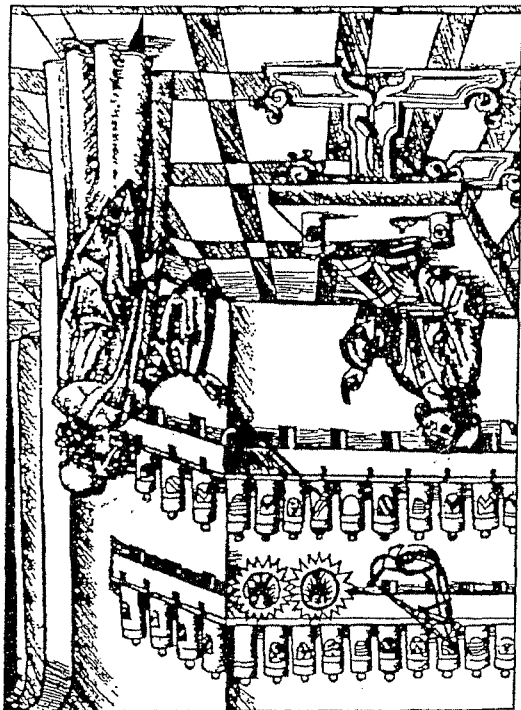
www.chiro-sante.ch/conseils.htm (page consultée le 16/03/2010]

143. Krishan Maggon. Denosumab (Prolia, Amgen) pour l'ostéoporose. [en ligne]

Disponible sur : <http://cancergrace.org/cancer-101/files/2009/04/denosumabandimmunity.jpg>
(page consultée 03/2010)



Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers
de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon
art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à
leur enseignement.

Exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession
avec conscience et de respecter non seulement la législation
en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité
et du désintéressement.

Je ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers
le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne
consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour
corrompre les moeurs et fausser la justice criminelle.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à
mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et mépris de
mes confrères si j'y manque.

