



HAL
open science

Prise en charge et prévention de l'ostéoporose en 2015 : quel rôle pour le pharmacien d'officine ?

Julie Delprat

► To cite this version:

Julie Delprat. Prise en charge et prévention de l'ostéoporose en 2015 : quel rôle pour le pharmacien d'officine ?. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01243291

HAL Id: dumas-01243291

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01243291>

Submitted on 14 Dec 2015

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.

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 Novembre 2015

Par **Julie DELPRAT**

Née le 03 Juillet 1991 à Villeneuve sur Lot (47)

**Prise en charge et prévention de l'ostéoporose en
2015 : Quel rôle pour le pharmacien d'officine ?**

Directeur de thèse

Jean GRELLET

Membres du jury :

Mr M.GUYOT	MCU-Université de Bordeaux Segalen	Président
Mr J.GRELLET	MCU-PH	Juge
Mme A-S.PARINAUD	Pharmacien Assistant Spécialiste	Juge
Mlle L.DELBOSQ	Docteur en Pharmacie	Juge

Remerciements

Au Directeur de thèse,

Mr Jean Grellet Pharmacien Hospitalier, CHU de Bordeaux.

Merci pour votre aide, vos connaissances et votre disponibilité, ce qui a permis l'aboutissement de ma thèse.

Vous trouvez ici l'expression de mes remerciements et de mon respect le plus sincère.

Au Président du jury,

Mr Michel Guyot.

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

A Mme Parinaud,

Merci à vous d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

A Mlle Delbosq,

Merci de me soutenir dans cette dernière étape importante de nos études et d'avoir accepté de juger ma thèse.

A mes parents, mon frère et toute ma famille,

Pour votre amour, votre aide, vos conseils et votre soutien irréprochable qui m'ont permis de mener à bien mes études et ma vie. Je vous embrasse fort.

A mes amis,

Lucie, Laetitia, Valentin, Chloé, Laura, et tous les autres

Merci pour six belles années passées à vos côtés, pour ces moments de délires, ces soirées, ces vacances... et pour tous ceux à venir !

Table des matières

I. Pré-requis sur l'ostéoporose	10
A. Définition.....	10
B. Epidémiologie.....	11
1. Incidence et prévalence de l'ostéoporose.....	11
2. Impact socio-économique de l'ostéoporose	13
C. Le tissu osseux	14
1. Anatomie et structure du tissu osseux	14
2. Composition du tissu osseux	18
3. Le remodelage osseux	22
4. Évolution de la masse osseuse	27
D. Physiopathologie de l'ostéoporose	28
1. Classification des ostéoporoses.....	28
2. Conséquences de l'ostéoporose.....	33
E. Diagnostic	36
1. Diagnostic différentiel.....	37
2. L'ostéodensitométrie.....	38
3. L'outil FRAX.....	42
F. Facteurs de risques	44
1. Facteurs de risque d'ostéoporose et de fractures ostéoporotiques	44
2. Facteurs de risque de chute	48
II. Traitements médicamenteux de l'ostéoporose	49
A. Les traitements anti-résorptifs	49
1. Les biphosphonates (BPs)	49
2. Les Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)	55
3. Le Déno-sumab.....	57
B. Le Téréparatide : agent ostéoformateur.....	62
1. Structure et mécanisme d'action	62
2. Indications	62
3. Effets indésirables	63
4. Contre-indications	63

C.	Le Ranélate de strontium : action mixte	63
1.	Structure et mécanisme d'action	63
2.	Contexte et indications	64
3.	Effets indésirables	65
4.	Contre-indications	65
5.	Précautions d'emploi	66
III.	Prise en charge de l'ostéoporose : stratégies thérapeutiques et recommandations	67
A.	Traitements non médicamenteux	67
1.	Calcium/Vitamine D	67
2.	Activité physique	70
3.	Exposition solaire	71
4.	Lutte contre tabagisme et alcoolisme	71
B.	Traitements médicamenteux - Stratégies -Recommandations (28)	72
C.	Actualités et controverses	80
1.	La vitamine D	80
2.	Retour sur la situation du Protelos®	85
D.	Innovations thérapeutiques à venir – Nouvelles cibles dans l'ostéoporose	86
1.	Les nouveaux inhibiteurs de la résorption	87
2.	Les nouveaux agents ostéoformateurs	88
IV.	Prévention de l'ostéoporose et rôle du pharmacien	89
A.	Sensibiliser et informer les patients	90
B.	Prévention et dépistage	93
1.	Prévention des chutes	94
2.	Prévention primaire de l'ostéoporose	95
3.	Prévention nutritionnelle de l'ostéoporose	98
4.	Dépistage de l'ostéoporose	99
C.	Éducation thérapeutique	102
1.	Pourquoi mettre en place des actions d'éducation thérapeutique dans l'ostéoporose ?	102
2.	Rôle du pharmacien pour améliorer la perception de l'ostéoporose et l'observance aux traitements	107
D.	Suivi des patients : l'importance d'une filière de soins et d'un réseau ville-hôpital	109

1. Prise en charge de l'ostéoporose après une fracture	109
2. Quelques exemples de « filières ostéoporose » et de programmes d'ETP.....	111

Liste des abréviations

AFLAR :	Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES :	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BPs :	Biphosphonates
CNAMTS :	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
DMO :	Densité Minérale Osseuse
DRESS :	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrom
DXA :	Absorptiométrie biphotonique aux rayons X
ETP :	Éducation Thérapeutique du Patient
EVT :	Événement Veineux Thromboembolique
FPP :	Farnésyl Diphosphate Synthétase
FRAX :	Fracture Risk Assessment Tool
GRIO :	Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
HAS :	Haute Autorité de Santé
IGF- β :	Insuline-like Growth Factor β
IMC :	Indice de Masse Corporelle
IOF :	International Osteoporosis Foundation
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ONM :	OstéoNécrose de la Mâchoire
OPG :	Ostéoprotégérine
RANK-L :	Ligand du Récepteur Activateur du facteur Nucléaire Kappa B
SERMs :	Selective Estrogen Receptor Modulators
SFR :	Société Française de Rhumatologie
SMR :	Service Médical Rendu
TGF- β :	Transforming Growth Factor β
THS :	Traitement Hormonal Substitutif
TNF- α :	Tumor Necrosis Factor α

Liste des figures

Figure 1 : Taux d'incidence fracturaire chez les femmes pour 10000 années-personnes (6)	12
Figure 2 : Structure des différents types d'os (13)	15
Figure 3 : Diaphyse d'un os long (14).....	16
Figure 4 : Os spongieux (14).....	17
Figure 5 : Schéma du tissu osseux en microscopie électronique représentant les différents types cellulaires (14).....	18
Figure 6 : le cycle du remodelage osseux (15).....	25
Figure 7 : Évolution de densité masse osseuse en fonction de l'âge et du sexe (1)	27
Figure 8 : Physiopathologie de l'ostéoporose post-ménopausique (1).....	29
Figure 9 : Physiopathologie de l'ostéoporose liée au vieillissement (1).....	30
Figure 10 : Mécanismes physiopathologiques de l'ostéoporose cortico-induite (17).....	32
Figure 11 : Structure du biphosphonate et du pyrophosphate (1)	49
Figure 13 : Principales différences dans le mode d'action du denosumab et des Bps (15)	61
Figure 14 : Teneur en calcium des différents aliments (d'après la SFR)	69
Figure 15 : Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique (28).....	75
Figure 16 : Conduite à tenir (sauf corticothérapie en cours) en l'absence de fracture évocatrice d'ostéoporose (29).....	76
Figure 17 : Conduite à tenir (sauf corticothérapie en cours) en cas de fracture évocatrice d'ostéoporose (29).....	77
Figure 18 : Brochure « Courez-vous un risque d'ostéoporose? » (Cespharm)	91
Figure 19 : Affiche « Elle connaît ses facteurs de risque d'ostéoporose. Et vous? » (Cespharm).....	91
Figure 20 : Affiche « Filière ostéoporose » du CHU de Bordeaux.....	112

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des origines iatrogènes de l'ostéoporose (11)	33
Tableau 2 : Indications de l'ostéodensitométrie en France (20)	41
Tableau 3 : Comparaison du dénosumab et des BPs.....	60
Tableau 4 : Apports nutritionnels conseillés en calcium en fonction de l'âge (d'après l'ANSES).....	68
Tableau 5 : Teneur en vitamine D des aliments (UI/100g) (27)	70
Tableau 6 : Test rapide du risque d'ostéoporose de l'IOF	101

Introduction

L'ostéoporose est une maladie chronique, silencieuse, caractérisée par une diminution de la densité et de la résistance osseuse prédisposant le patient à un risque accru de fractures.

Elle constitue un problème de santé publique majeur du fait de sa prévalence importante et en augmentation constante et du fait des conséquences potentiellement graves en termes de morbidité, de mortalité et de coûts socio-économiques.

L'ostéoporose reste néanmoins une pathologie sous-diagnostiquée que ce soit dans la pratique médicale courante ou au décours de la prise en charge d'une fracture et ce malgré des moyens diagnostiques fiables et faciles à mettre en œuvre.

L'ostéoporose reste également une pathologie insuffisamment traitée.

Tous les patients relevant d'un traitement de l'ostéoporose ne sont pas pris en charge malgré les recommandations existantes et malgré la disponibilité de médicaments efficaces sur le risque fracturaire dont l'offre s'est même accrue récemment avec la mise à disposition de nouveaux principes actifs.

Par ailleurs, l'efficacité globale de la prise en charge est souvent limitée par une observance faible de ces traitements d'une durée longue et potentiellement contraignants.

L'ostéoporose reste enfin une pathologie dont la prévention est insuffisante tant en ce qui concerne la prévention du développement de la maladie que de ses conséquences.

Par exemple, la systématisation des mesures hygiéno-diététiques simples, des changements de mode de vie et de l'organisation de l'habitat permettrait de retarder ou d'éviter dans bon nombre de cas l'aggravation de la maladie ou la survenue de fractures ostéoporotiques.

I. Pré-requis sur l'ostéoporose

A. Définition

L'ostéoporose a été définie en 1993 comme une maladie diffuse du squelette caractérisée par une faible masse osseuse (ostéopénie) et une détérioration de la microarchitecture osseuse, conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et du risque de fracture.

La définition fait état d'une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fracture. Cette définition est précise mais elle ne permet pas un diagnostic avant la fracture.

Le risque de fracture ostéoporotique est inversement proportionnel à la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par ostéodensitométrie. Ainsi, pour une diminution d'un écart type de DMO, le risque de fracture osseuse est multiplié par deux.

L'avantage d'un diagnostic basé sur la densité est qu'il permet une intervention thérapeutique précoce, c'est-à-dire avant la première fracture, et la mise en place de stratégies de prévention.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé, en 1994, une définition plus opérationnelle de l'ostéoporose basée sur le T-score (différence, en écarts types, entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux et de la même origine ethnique) :

- T-score > -1 : densité normale
- T-score compris entre -1 et $-2,5$: ostéopénie
- T-score $\leq -2,5$: ostéoporose
- T-score $\leq -2,5$ avec une ou plusieurs fractures : ostéoporose sévère

(1)

B. Epidémiologie

1. Incidence et prévalence de l'ostéoporose

L'incidence de l'ostéoporose ne cesse d'augmenter depuis une cinquantaine d'années du fait du vieillissement de la population. L'ostéoporose est un problème majeur de santé publique en raison de la morbidité et de la mortalité associées aux fractures ostéoporotiques, en particulier au niveau de la hanche et des vertèbres.

La population française en général, et la part de la population âgée de plus de 60 ans notamment, sont en augmentation. D'ici 2030, une personne sur trois aura 60 ans ou plus, comparé à une sur cinq en 2000 (2).

L'étude épidémiologique EPIDOS a mis en évidence que la diminution de la DMO était associée à l'augmentation de l'âge et qu'une DMO basse était un facteur de risque de fracture (3,4).

En effet, une augmentation exponentielle de l'incidence des fractures avec l'âge a été rapportée dans plusieurs études françaises (5,6), reflétant les tendances européennes et mondiales (7). L'incidence des fractures de hanche est la plus élevée.

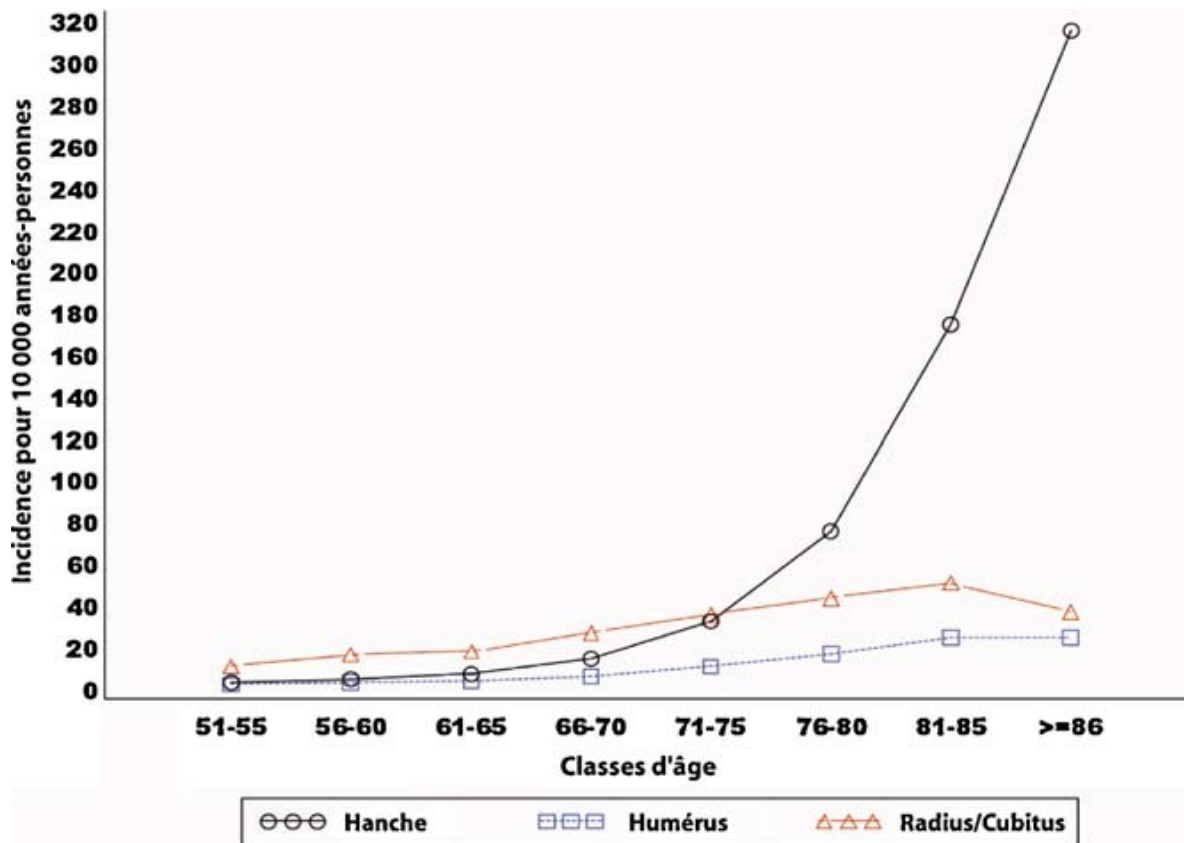


Figure 1 : Taux d'incidence fracturaire chez les femmes pour 10000 années-personnes (6)

Comme dans beaucoup d'autres pays, les données françaises montrent une disparité selon le sexe dans l'incidence des fractures ostéoporotiques, avec une incidence plus forte chez les femmes que chez les hommes (6). Concernant la mortalité, un excès significatif est associé aux fractures de hanche en France (8) et la mortalité est plus importante chez les hommes que chez les femmes. La majorité des décès surviennent dans l'année qui suit la fracture, et principalement durant les six premiers mois (2).

Une étude épidémiologique, l'étude Instant, a mis en évidence une prévalence globale de l'ostéoporose diagnostiquée dans la population générale en France de 9,7% qui augmente de façon linéaire avec l'âge (5).

Selon un récent rapport de l'International Osteoporosis Foundation (IOF), plus de 22 millions de femmes âgées de 50 à 84 ans sont touchées par l'ostéoporose en Europe. Si rien ne change, ces chiffres devraient augmenter d'environ 23 % d'ici 2025.

D'après l'IOF, les femmes peuvent aujourd'hui espérer vivre plus longtemps, mais leur qualité de vie risque d'être compromise si des mesures ne sont pas prises pour protéger leur santé osseuse. Les femmes ménopausées sont les plus touchées par l'ostéoporose. En effet, en Europe, le rapport de l'IOF indique que sur les 3,5 millions de fractures ostéoporotiques enregistrées en 2010, deux-tiers concernaient les femmes (9,10).

2. Impact socio-économique de l'ostéoporose

Les fractures ostéoporotiques sont responsables d'environ 21 000 à 23 000 hospitalisations par an en France. La moitié de ces hospitalisations serait due à une fracture du col du fémur.

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

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

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

Les coûts directs des soins de santé relèvent uniquement des dépenses résultant de l'ostéoporose et des fractures qui lui sont associées. Mais l'impact de l'ostéoporose sur la morbidité et la mortalité entraîne également des coûts importants que l'on qualifie de coûts indirects. Ces coûts indirects résultent notamment de la perte de revenu subie par un travailleur et de la perte de productivité enregistrée pour l'employeur. Cette charge financière reste très difficile à estimer (6,11).

En Europe, les dépenses liées à l'ostéoporose représentent actuellement 37 milliards d'euros. Le nombre de personnes touchées devrait augmenter de 23 %, passant de 27,5 millions en 2010 à 33,9 millions en 2025, entraînant une augmentation de ces dépenses (9,10).

C. Le tissu osseux

Les os représentent environ 18 % du poids du corps humain.

Le tissu osseux est un tissu conjonctif dont la substance intercellulaire est minéralisée. C'est un tissu vivant en perpétuel renouvellement.

Le tissu osseux assure différentes fonctions (12) :

- Mécanique : le squelette fournit une charpente au corps, il sert de points d'ancrage des muscles et des tissus mous.
- Protectrice : les os du squelette protègent les organes internes qu'ils entourent. Par exemple, la boîte crânienne protège le cerveau, la colonne vertébrale la moelle épinière et la cage thoracique le cœur et les poumons.
- Métabolique : le squelette assure l'homéostasie des minéraux et peut être assimilé à un réservoir de sels minéraux en particulier de calcium et de phosphore. Selon les besoins, le squelette libère ou incorpore ces minéraux, permettant de maintenir constante la concentration de ces éléments dans le sang et le liquide extracellulaire. On parle d'homéostasie phosphocalcique car l'os renferme 99 % du calcium et 90 % du phosphore de l'organisme.
- Hématopoïétique : la moelle osseuse rouge assure la production des cellules sanguines : leucocytes, érythrocytes et thrombocytes.

1. Anatomie et structure du tissu osseux

Le squelette est constitué de trois types d'os selon leur forme :

- les **os plats** comme le sternum, les côtes
- les **os courts** comme les os du carpe
- les **os longs** comme le tibia, le fémur

Un os long se décompose en plusieurs parties :

- la **diaphyse** : c'est la partie centrale de l'os, la plus grande, longue et cylindrique. Elle est creusée par un canal médullaire qui contient la moelle osseuse jaune.

- les **épiphyses** : ce sont les deux extrémités de l'os. À l'intérieur on y trouve de l'os spongieux entouré d'une fine couche d'os compact, lui-même recouvert de cartilage articulaire qui réduit la friction et absorbe les chocs entre deux os lors du mouvement de l'articulation.
- les **métaphyses** : régions de contact entre les épiphyses et la diaphyse.

Au niveau des surfaces articulaires où se trouvent les cartilages articulaires, les os longs, courts ou plats, sont entourés par le périoste, constitué par une couche externe de tissu conjonctif fibreux et par une couche interne contenant les cellules ostéoprogénitrices. La cavité centrale des os longs est bordée par l'endoste, constitué d'une fine couche de tissu conjonctif contenant des cellules ostéoprogénitrices et des cellules bordantes.

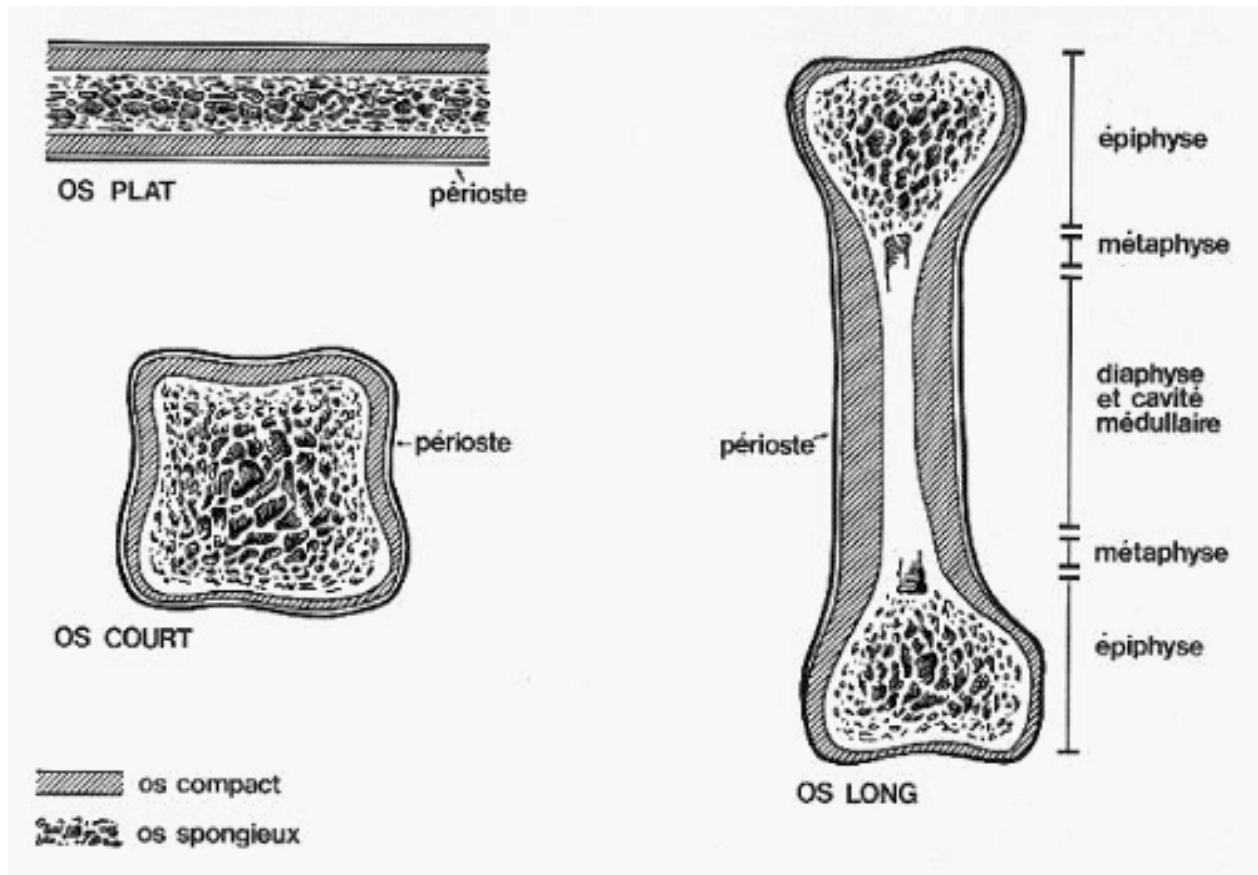


Figure 2 : Structure des différents types d'os (13)

Sur le plan histologique, on distingue :

a. L'os cortical ou compact :

Il représente 80 à 90 % du squelette. Il est le constituant essentiel de la diaphyse des os longs. C'est un tissu épais, dense et très résistant. Il est constitué par la juxtaposition et l'imbrication étroite d'un grand nombre d'ostéons (unités structurales élémentaires formées de lamelles concentriques), au centre desquels se trouve le canal de Havers, qui contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que du tissu conjonctif. Par ailleurs, les ostéons sont reliés les uns aux autres ainsi qu'avec la surface de l'os par des canaux transversaux, les canaux de Wolkman.

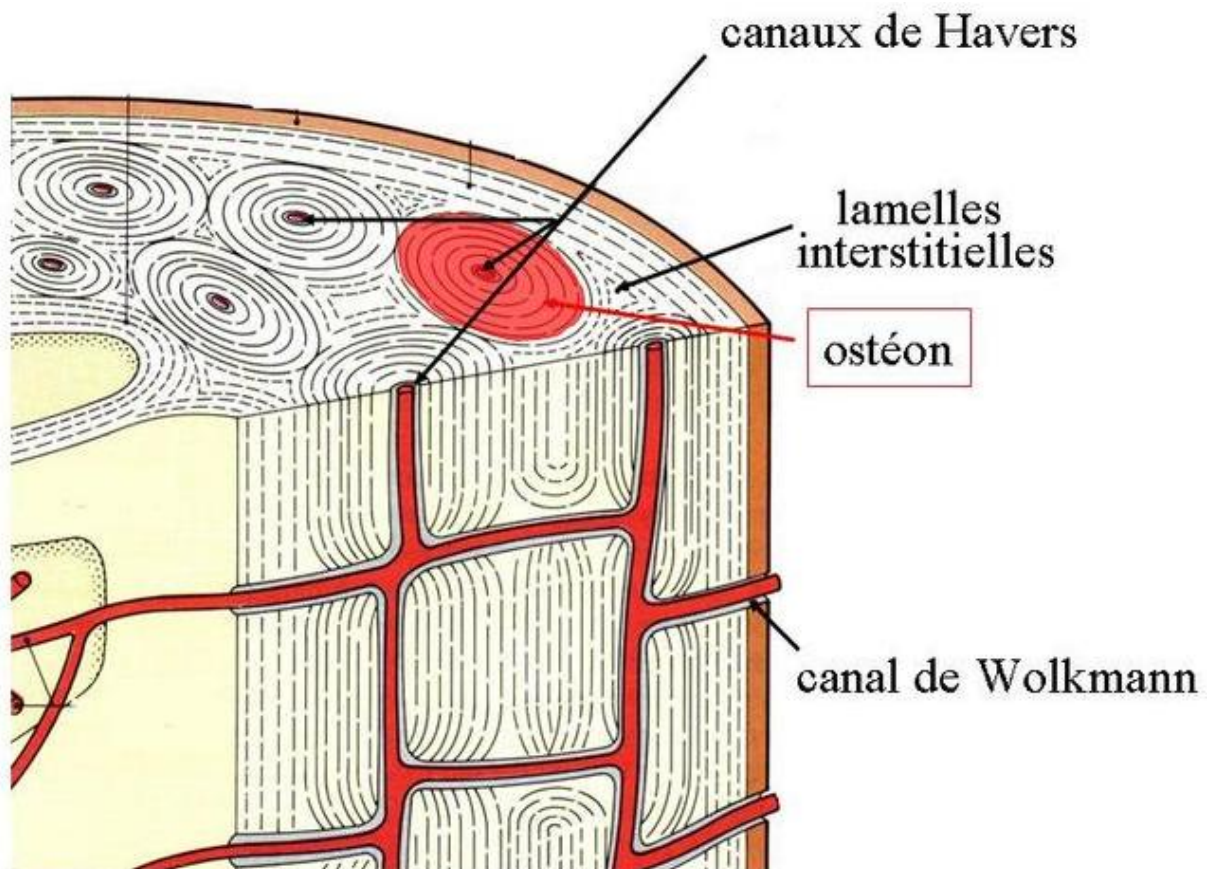


Figure 3 : Diaphyse d'un os long (14)

b. L'os trabéculaire ou spongieux :

Il représente 15 à 20 % du squelette. Il est principalement retrouvé dans la partie centrale des os plats comme les vertèbres, ainsi que dans les terminaisons épiphysaires des os longs. Il est constitué de travées osseuses ramifiées et anastomosées entre elles qui forment un réseau tridimensionnel et entre lesquelles se logent des cavités contenant la moelle hématopoïétique. Il abrite de nombreuses cellules sanguines et cellules adipeuses.

L'os trabéculaire se renouvelle environ cinq fois plus vite que l'os cortical. C'est cette différence de vitesse de renouvellement qui explique en partie la répartition des sites des fractures ostéoporotiques. Les risques de fractures sont accrus dans les secteurs osseux à prédominance trabéculaire (1,13,15).

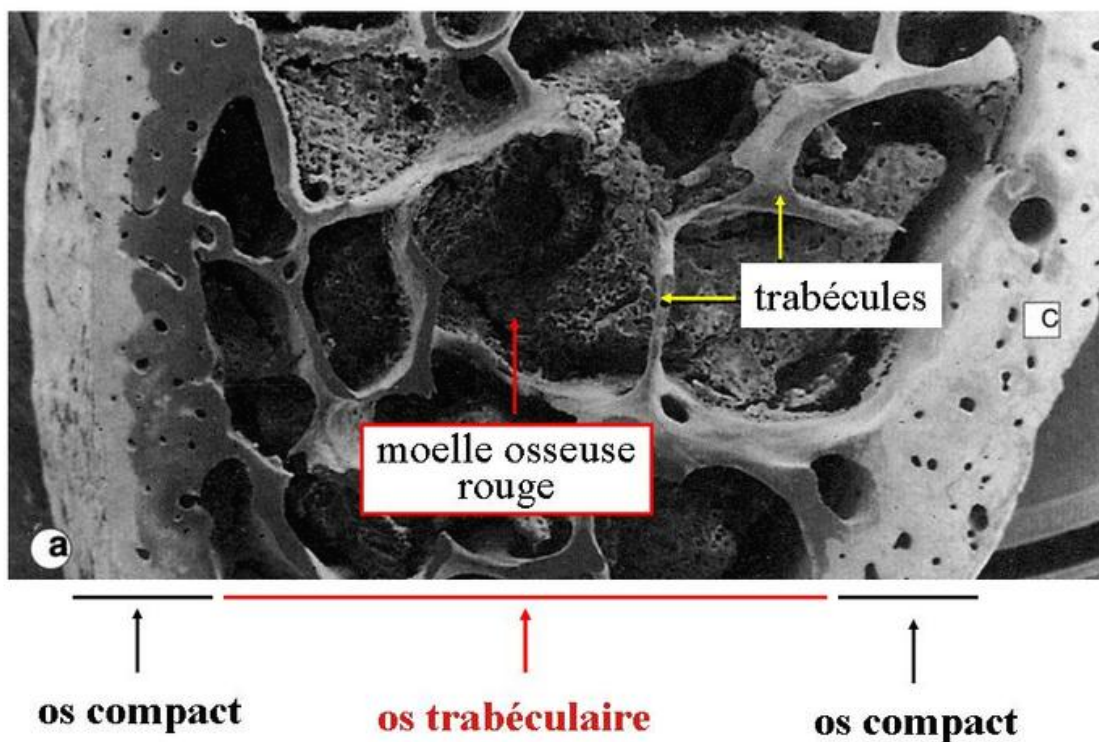


Figure 4 : Os spongieux (14)

2. Composition du tissu osseux

a. Les cellules osseuses

Les cellules osseuses jouent un rôle essentiel dans le renouvellement de l'os.

Le tissu osseux contient quatre types de cellules : les cellules bordantes, les ostéoblastes et les ostéocytes sont les cellules ostéoformatrices; les ostéoclastes sont ostéorésorbants.

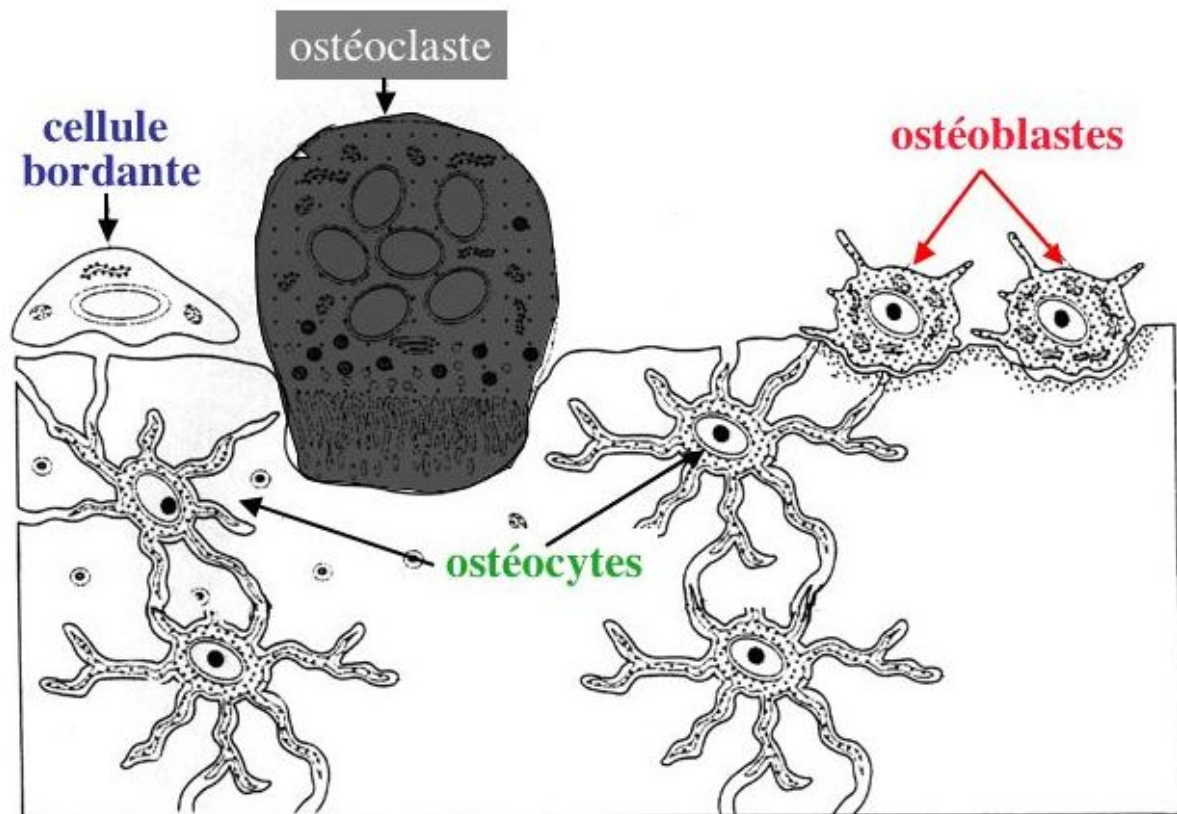


Figure 5 : Schéma du tissu osseux en microscopie électronique représentant les différents types cellulaires (14)

• Les ostéoblastes

Les ostéoblastes proviennent de la différenciation de cellules souches mésenchymateuses qui donnent également naissance aux fibroblastes, chondroblastes, adipocytes et myocytes.

Les ostéoblastes sont des cellules cubiques localisées en surface du tissu osseux. Les ostéoblastes envoient des expansions cytoplasmiques s'enfonçant dans la matrice osseuse et qui établissent des contacts de type jonctions gap avec des ostéocytes et avec d'autres ostéoblastes.

Un facteur de transcription : Cbfa1/Runx2 est responsable de la différenciation des ostéoblastes.

La différenciation ostéoblastique est contrôlée par de nombreux facteurs systémiques tels que l'hormone parathyroïdienne (PTH), les œstrogènes, les hormones sexuelles, la 1,25-dihydrocholécalférol (métabolite actif de la vitamine D) et les glucocorticoïdes.

Ce sont les cellules responsables de la formation de la matrice osseuse (ostéoïde) et de sa minéralisation. Elles fabriquent notamment les fibres de collagènes de type 1 qui composent 90% de l'ostéoïde et plusieurs protéines de nature non collagénique régulatrices dont le ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANK-L) et l'ostéoprotégénine (OPG). L'ostéoblaste et ses précurseurs synthétisent des cytokines (GM-CSF, M-CSF, TNF α , Interleukines) qui peuvent activer la différenciation des ostéoclastes. De plus, l'ostéoblaste joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'ostéoclastogenèse et du remodelage osseux en modulant la production de RANKL.

Les ostéoblastes matures contrôlent ensuite la minéralisation de la matrice par des dépôts de cristaux d'hydroxyapatite par sécrétion de phosphatase alcaline et transfert de calcium et phosphate du milieu extracellulaire au site de minéralisation.

L'activité ostéoformatrice des ostéoblastes s'achève par leur différenciation en ostéocytes, lorsque la cellule est totalement entourée de matrice calcifiée. Alternativement, on peut observer la mort par apoptose des ostéoblastes ou leur mise au repos sous la forme de cellules quiescentes appelées cellules bordantes.

• Les ostéocytes

Les ostéocytes dérivent des ostéoblastes qui ont été enfouis dans la matrice osseuse. Ce sont des cellules étoilées localisées dans des lacunes périostéocytaires nommées ostéoplastes. Elles communiquent entre elles ou avec les ostéoblastes et les cellules bordantes par de fins prolongements cytoplasmiques formant un réseau inter-canaliculaire qui permet une circulation

des nutriments, minéraux, cytokines et facteurs hormonaux en provenance de la moelle vers la matrice.

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

• **Les cellules bordantes**

Les cellules bordantes sont des ostéoblastes au repos, qui, en cas de besoin, sont capables de s'activer et de se redifférencier en ostéoblastes. Par opposition aux ostéoblastes, ce sont des cellules aplaties et possédant peu d'organites cellulaires. Par contre, comme les ostéoblastes, elles sont reliées entre elles, ainsi qu'avec les ostéocytes voisins, par des jonctions communicantes.

Sous l'influence de différents activateurs (d'origine mécanique ou hormonale), ces cellules peuvent être réactivées. Les cellules bordantes élaborent alors des métalloprotéases qui dissolvent la fine couche de collagène à la surface de laquelle elles étaient déposées, elles se rétractent, mettant ainsi à nu les surfaces minéralisées et permettant aux ostéoclastes de venir se fixer et d'entamer le processus de résorption.

• **Les ostéoclastes**

Les ostéoclastes sont des cellules volumineuses, multinucléées, qui proviennent de précurseurs hématopoïétiques comme les monocytes et les macrophages.

De nombreux facteurs interviennent dans la différenciation des ostéoclastes en particulier la liaison du RANKL, produit par les ostéoblastes, avec le RANK qui s'exprime à la surface des ostéoclastes. Les ostéoblastes régulent la différenciation des ostéoclastes grâce à l'OPG. Celle-ci peut se lier au RANK et empêcher la liaison RANK-RANKL, donc la différenciation et l'activité ostéoclastique.

Les ostéoclastes sont responsables de la résorption osseuse. Ils adhèrent à l'os grâce à des molécules spécifiques situées sur les membranes cytoplasmiques. Ces protéines d'adhésion sont l'ostéopontine, la fibronectine, le collagène et la sialoprotéine de l'os. Chaque site de résorption constitue ce qu'on appelle une lacune de Howship.

Les ostéoclastes produisent des ions hydrogènes (par une anhydrase carbonique) qui passent par une pompe à protons afin de dissoudre les minéraux. Des enzymes lysosomiales telles que les protéinases (la cathepsine K notamment) sont ensuite relarguées pour dégrader la matrice osseuse.

b. La matrice osseuse

La matrice osseuse produite par les ostéoblastes comprend deux parties :

• La matrice organique

Elle représente environ 35 % de la composition totale de la matrice osseuse.

Constituée de 90 % de fibres de collagène de type I, la fraction organique est caractérisée par ses protéines non collagéniques (environ 10 % du total).

Le collagène de type I est synthétisé par les ostéoblastes. Le collagène provient de la polymérisation de fibrilles de tropocollagène. Le tropocollagène est une glycoprotéine constituée de trois chaînes et le pontage entre les molécules de tropocollagène forme une microfibrille de collagène.

L'assemblage de plusieurs microfibrilles forme une fibre de collagène.

Parmi les protéines non collagéniques, on trouve :

- Ostéocalcine : c'est la protéine non collagénique la plus importante. Également nommée GLA-protéine, elle porte trois résidus GLA (gamma-carboxyglutaminiques) qui lui permettent de fixer le calcium. Elle est donc impliquée dans le processus de minéralisation du tissu osseux.

Après synthèse par les ostéoblastes, une fraction de l'ostéocalcine est incorporée dans la matrice osseuse et une autre fraction est libérée dans la circulation, où elle peut être dosée. C'est donc un marqueur sensible et spécifique de la formation osseuse.

- GLA-protéine matricielle : elle n'est pas spécifique du tissu osseux, on la trouve aussi dans la paroi des vaisseaux où elle joue un rôle d'inhibition de la calcification vasculaire.
- Ostéonectine : c'est une glycoprotéine riche en cystéine, qui a un rôle dans la minéralisation osseuse et dans la prolifération ostéoblastique.
- Sialoprotéine : c'est une glycoprotéine acide qui intervient dans l'adhésion des ostéoclastes sur la matrice osseuse au cours de la résorption.
- Protéoglycanes : ils jouent un rôle structural dans l'agencement des molécules de collagène.

• La fraction minérale

Elle représente 60 % de la composition totale de la matrice osseuse.

La phase minérale est essentiellement composée de phosphate de calcium cristallisé sous forme de cristaux d'hydroxyapatite, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Ces sels minéraux participent à la calcification en cristallisant entre les fibres de collagène ce qui durcit le tissu osseux.

Ces cristaux sont visibles en microscopie électronique et sont localisés soit entre les fibres de collagène soit à l'intérieur de celles-ci. Ils se présentent sous la forme de petites aiguilles hexagonales, denses aux électrons.

Cette phase confère à l'os sa rigidité et sa résistance mécanique.

L'os contient 98 % du calcium de l'organisme : il représente un réservoir de calcium et joue un rôle primordial dans le métabolisme phosphocalcique.

3. Le remodelage osseux

L'os est un tissu vivant en constant renouvellement que l'on appelle remodelage. C'est le processus par lequel l'os ancien est remplacé par l'os nouveau. Il est le fruit d'une coopération étroite entre les ostéoclastes et les ostéoblastes au sein d'unités fonctionnelles de remodelage (BMU pour Basic Multicellular Unit).

Chez l'enfant, modelage et remodelage coexistent jusqu'à la fin de la croissance au terme de laquelle la densité osseuse devient maximale. Chez l'adulte, seul le remodelage persiste.

Un cycle de remodelage dure environ 4 mois chez l'adulte. Durant ce cycle, la phase de formation est plus longue que celle de résorption.

a. Cycle du remodelage osseux

Le remodelage osseux s'effectue en cinq phases :

• Phase d'activation :

La surface osseuse est recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice osseuse.

Sous l'action de facteurs ostéorésorbants tels que l'hormone parathyroïdienne, les cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes qui peuvent adhérer à la matrice osseuse.

• Phase de résorption :

La phase de résorption débute par l'activation des précurseurs ostéoclastiques et conduit à leur différenciation en ostéoclastes matures. Cette différenciation est principalement régulée par le système RANK/RANK-L/OPG via les cellules ostéoblastiques.

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

L'acidification est liée à l'activation d'une pompe à proton, localisée au niveau de la bordure en brosse de l'ostéoclaste. Dans un deuxième temps, des enzymes lysosomiales sont déversées dans la chambre de digestion et voient leur activité induite par l'acidification du Ph.

- **Phase d'inversion :**

Quand les ostéoclastes ont fini de creuser une lacune, ils meurent par apoptose et sont remplacés par des macrophages qui lissent le fond de la lacune.

- **Phase de formation :**

Les ostéoblastes présents à proximité de la matrice érodée se divisent et sécrètent des composants d'une matrice extracellulaire non minéralisée (collagène I, protéoglycanes, ostéocalcine) : l'ostéoïde. Le tissu ostéoïde comble la lacune de Howship.

Les ostéoblastes synthétisent la phosphatase alcaline qui hydrolyse les esters phosphoriques, inhibiteurs de la minéralisation ; ainsi que l'ostéocalcine qui se lie au calcium et augmente sa concentration locale.

- **Phase de quiescence :**

Une fois la matrice osseuse synthétisée et minéralisée, les ostéoblastes deviennent des cellules bordantes. Une partie des ostéoblastes meurt par apoptose, tandis qu'une autre partie est incluse dans la matrice et se transforme en ostéocytes.

La surface osseuse est ainsi recouverte de cellules quiescentes qui peuvent rester inactives pendant plusieurs années avant qu'il se produise un nouveau cycle de remodelage.

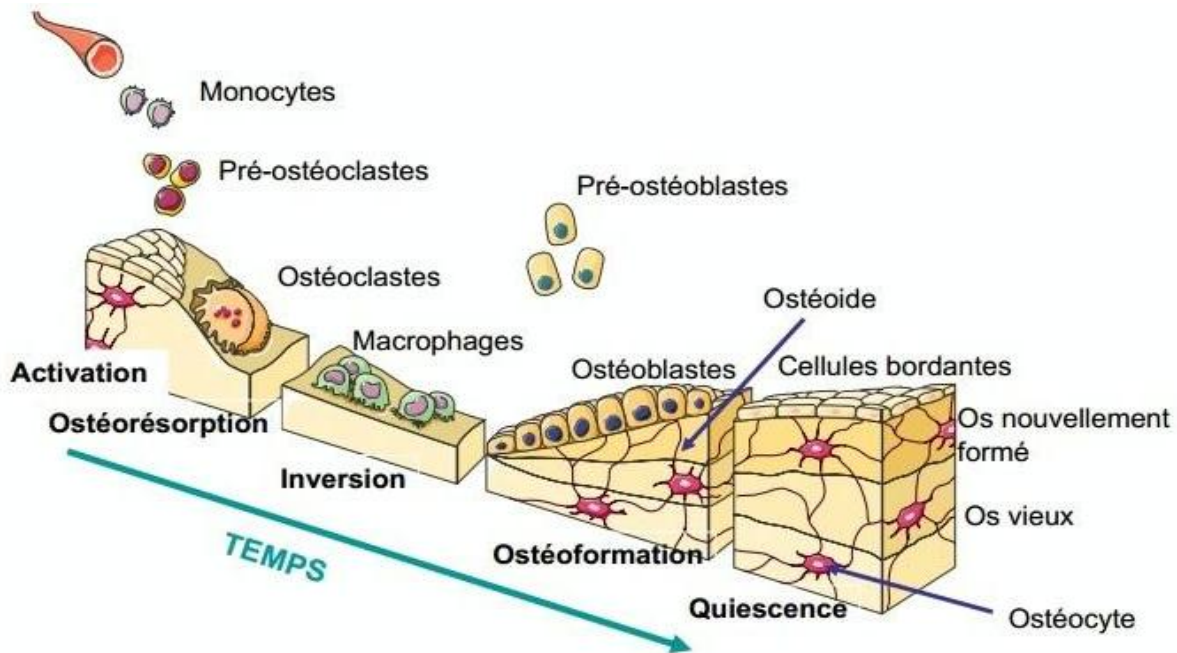


Figure 6 : le cycle du remodelage osseux (15)

b. Régulation du remodelage osseux

Le contrôle du remodelage osseux s'effectue par l'action de facteurs locaux et systémiques qui agissent sur les cellules osseuses elles-mêmes ou sur leurs précurseurs.

• Facteurs locaux :

- **L'IGF-1 (Insuline-like Growth Factor)** : elle active la prolifération ostéoblastique et la synthèse de collagène de type I in vitro et la formation osseuse in vivo.

- **Le TGF β (Transforming Growth Factor β)** : il stimule la formation osseuse en accélérant la prolifération des ostéoblastes ainsi que la production de collagène de type I et de l'ostéopontine. Il inhibe la dégradation de la matrice osseuse en favorisant l'apoptose ostéoclastique. Le TGF- β contrôle également la différenciation ostéoclastique en augmentant la production de l'OPG par les cellules stromales et les ostéoblastes.

- **L'ostéoprotégérine** : elle inhibe le système RANK/RANK-L, agissant comme un anticorps anti-RANK-L, bloquant la fonction stimulatrice de RANK-L. C'est un puissant inhibiteur ostéocalcique.

- **Les cytokines** : les interleukines IL-1 et IL-6, tout comme le TNF α (Tumor Necrosis Factor α) stimulent la différenciation et l'activité ostéoclastique.

• **Facteurs systémiques :**

Ce sont des facteurs hormonaux qui peuvent être classés en deux catégories : les stimulants de l'activité ostéoclastique (avec la PTH et la 1,25 dihydroxyvitamine D) et les inhibiteurs de l'activité ostéoclastique (avec la calcitonine et les estrogènes).

- **La parathormone** : elle stimule la prolifération et la différenciation des précurseurs ostéocalciques. Elle joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie du calcium : dans le cas d'une diminution de la concentration de calcium sanguin, il y a libération de parathormone par les glandes de la parathyroïde. La parathormone stimule l'activité des ostéoclastes et la résorption osseuse, ce qui induit une libération de calcium dans le sang.

- **La 1,25 dihydroxyvitamine D** : la source physiologique de la vitamine D est le 7-déhydrocholestérol situé dans la peau, qui s'active pour former la vitamine D3 (cholécalférol) lors d'une exposition à un rayonnement UV. Il y a également la vitamine D exogène apportée par l'alimentation. Pour être active la vitamine D3 doit être métabolisée par hydroxylations successives, une hépatique et une rénale, pour aboutir à la 1,25 (OH) $_2$ D.

Elle stimule la résorption osseuse par stimulation de la différenciation des précurseurs ostéoclastiques.

- **La calcitonine** : sécrétée par les cellules para folliculaires de la thyroïde, c'est un puissant inhibiteur de la résorption ostéoclastique. Les récepteurs à la calcitonine sont exprimés par les cellules ostéoclastiques et les ostéoclastes matures. L'interaction hormone-récepteur entraîne le détachement de l'ostéoclaste mature de la matrice osseuse.

- **Les estrogènes** : ils jouent un rôle majeur dans le maintien de la balance osseuse en inhibant la résorption. La carence en estrogènes (retrouvée lors de la ménopause) induit une perte osseuse due à une augmentation de la résorption ostéoclastique.

Ils inhibent donc la résorption osseuse par une action directe sur l'ostéoclaste mature. Ils agissent également de manière indirecte en modulant la production de facteurs locaux par les ostéoblastes, les cellules stromales, les monocytes ou les macrophages ; notamment l'IL-6, l'IL-1 et le TNF α .

4. Évolution de la masse osseuse

L'essentiel de la masse osseuse est acquise pendant l'enfance et l'adolescence. Cette masse osseuse augmente très vite pour permettre l'acquisition vers l'âge de 30 ans d'un capital osseux maximal qui correspond au pic de masse osseuse. Celui-ci dépend de nombreux facteurs : génétiques, environnementaux (notamment l'activité physique régulière et des apports en calcium et en vitamine D suffisants).

Après cette première phase, une seconde phase apparaît durant laquelle la masse osseuse maximale reste constante jusqu'à l'âge de 40 ans.

Enfin, à partir de 50ans, la masse osseuse diminue du fait du vieillissement et elle s'accélère notamment chez la femme au moment de la ménopause.

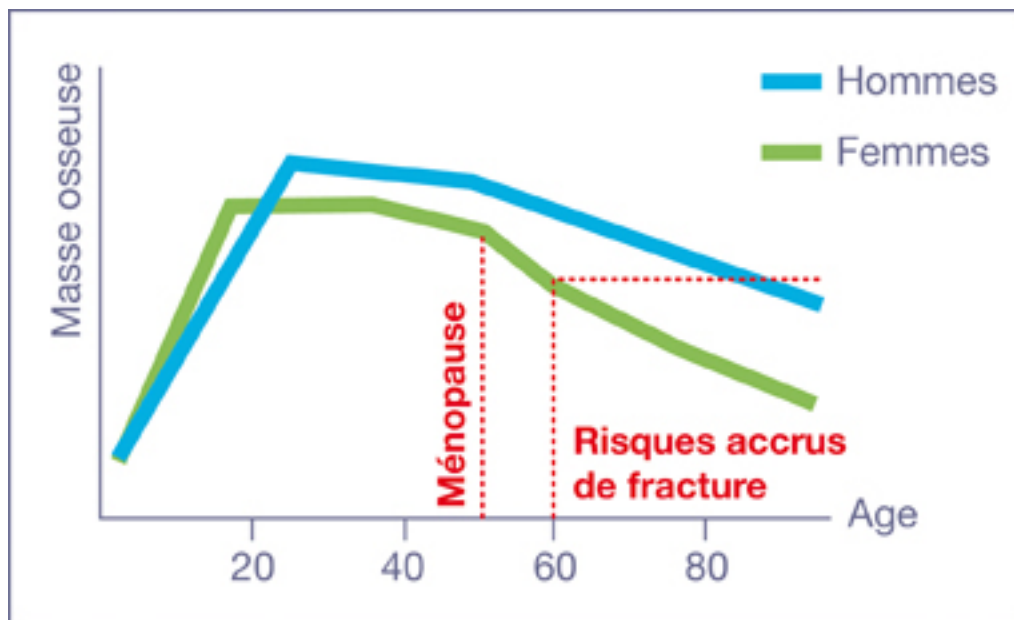


Figure 7 : Évolution de densité masse osseuse en fonction de l'âge et du sexe (1)

D. Physiopathologie de l'ostéoporose

1. Classification des ostéoporoses

L'ostéoporose peut être d'origine primaire ou secondaire. Les ostéoporoses primaires comprennent l'ostéoporose post-ménopausique et l'ostéoporose sénile, ce sont les plus fréquentes. Les ostéoporoses secondaires sont induites par certaines pathologies ou certains traitements médicamenteux, dans ce dernier cas on parle d'ostéoporose iatrogène.

a. Ostéoporoses primaires

• L'ostéoporose post-ménopausique ou de type 1

Également nommée ostéoporose trabéculaire, elle affecte le tissu spongieux et se caractérise par un amincissement des travées osseuses qui sont normalement minéralisées ainsi qu'une mauvaise connexion de ces travées osseuses. Elle apparaît chez la femme après la ménopause (50 à 65ans). Cette perte osseuse rapide à la ménopause est liée à la carence en oestrogènes, les taux circulants d'oestrogènes diminuant de plus de 90%. Cette carence entraîne une augmentation de la production de cytokines (IL-1, IL-6..) à l'origine d'une augmentation du nombre d'ostéoclastes actifs. L'augmentation de la résorption ostéoclastique n'étant pas compensé, la balance formation/résorption est déséquilibrée. Il y a une augmentation de la destruction de l'os spongieux au niveau des vertèbres, à l'origine d'un accroissement du risque de fracture et de tassements vertébraux.

La perte osseuse est associée à une modification de l'architecture trabéculaire, due à une perforation plus importante des travées osseuses. En effet, la carence oestrogénique empêchant l'apoptose des ostéoclastes, normalement induite par les estrogènes, la durée de vie des ostéoclastes est augmentée. (12)

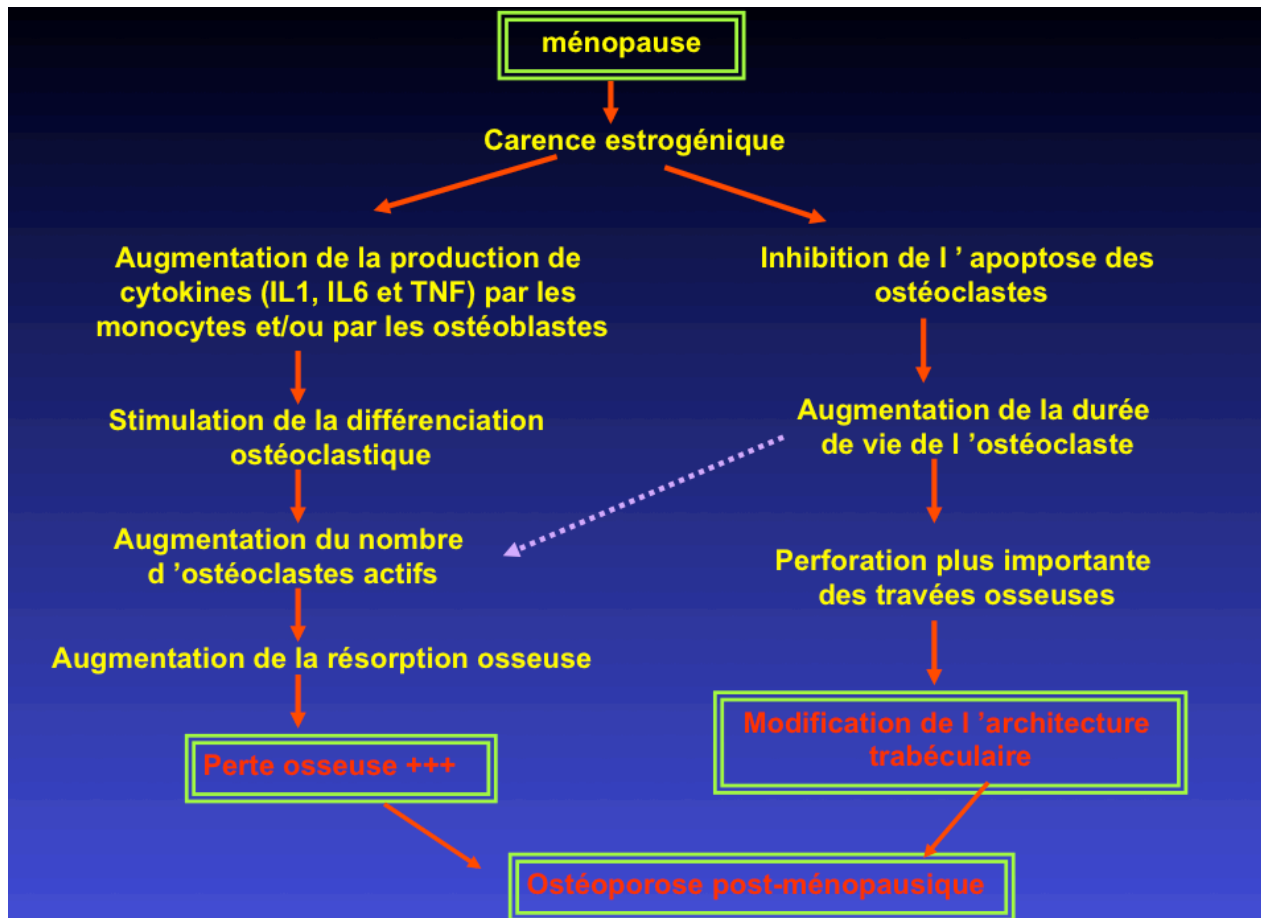


Figure 8 : Physiopathologie de l'ostéoporose post-ménopausique (1)

• L'ostéoporose sénile ou de type 2

Elle correspond à un amincissement et une augmentation de la porosité et donc une augmentation de la fragilité des corticales osseuses, ce qui va provoquer des fractures des os longs, en particulier la fracture du col du fémur qui est très fréquente chez les personnes âgées au delà de 65 ans. L'ostéoporose corticale affecte les deux sexes avec une prédominance féminine (trois femmes pour un homme).

En vieillissant nous sommes confronté à une augmentation du remodelage osseux. Différents facteurs peuvent concourir à l'ostéoporose du sujet âgé :

- l'insuffisance vitaminique D et calcique est une des plus importante. Les causes de l'insuffisance sont nombreuses et comprennent une carence d'apport nutritionnel, une carence d'exposition solaire responsable d'un défaut de synthèse de vitamine D ou bien un défaut

d'hydroxylation par la 1α hydroxylase rénale de la vitamine D en raison de la dégradation de la fonction rénale qui accompagne le vieillissement. La 1,25 dihydroxyvitamine D étant l'élément principal de l'absorption intestinale du calcium, la baisse de son taux entraîne une diminution de l'absorption intestinale du calcium. L'hypovitaminose D et l'hypocalcémie entraînent une réaction parathyroïdienne secondaire avec une augmentation de la sécrétion de PTH. Celle-ci augmente le nombre d'ostéoclastes et donc stimule la résorption osseuse.

- L'absence d'activité physique provoque une diminution de la production de facteurs de croissance, notamment l'IGF-1, entraînant une diminution de l'activité ostéoblastique ce qui potentialise d'autant plus la perte osseuse. (12)

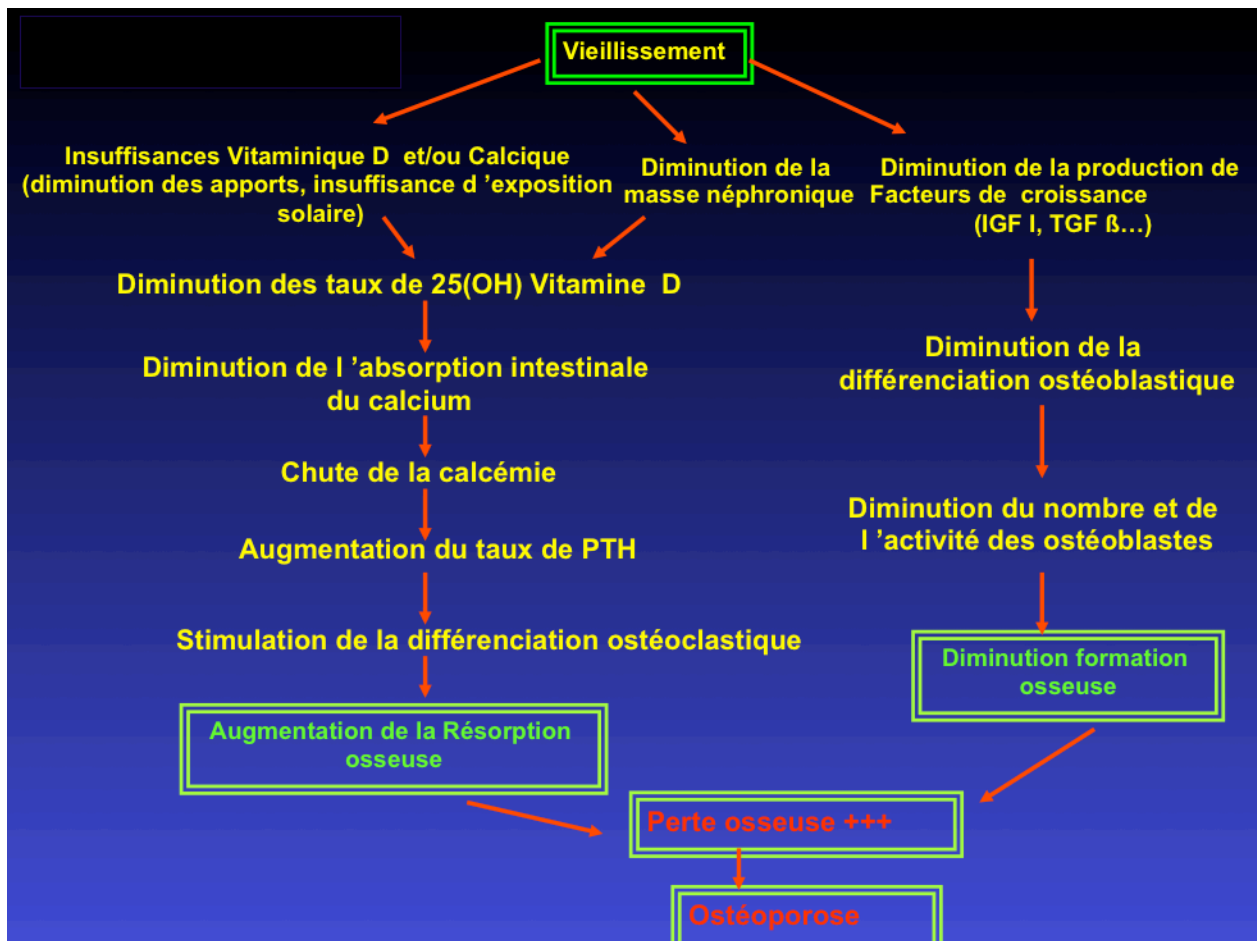


Figure 9 : Physiopathologie de l'ostéoporose liée au vieillissement (1)

b. Ostéoporoses secondaires

Elles sont dues à des causes particulières, autres que celles de l'ostéoporose dite commune.

• Ostéoporoses d'origine endocrinienne

Un certain nombre de maladies endocriniennes s'associent à une élévation du risque d'ostéoporose :

- hyperparathyroïdie primitive
- hypogonadisme
- hyperparathyroïdie
- maladie de Cushing (hypercorticisme spontané)

• Ostéoporoses iatrogènes

L'ostéoporose cortisonique est la première cause d'ostéoporose secondaire, la première cause d'ostéoporose du sujet jeune et la première complication de la corticothérapie au long cours.

Les corticoïdes agissent sur l'os à plusieurs niveaux, tous délétères. Premièrement, ils diminuent la formation osseuse par une action directe sur les ostéoblastes en induisant leur apoptose. D'autre part, ils stimulent aussi la résorption osseuse par différents mécanismes. Les corticoïdes vont modifier le rapport entre l'ostéoprotégérine ostéoformatrice et le RANKL, puissant stimulateur de la formation et de l'activation de l'ostéoclaste, en faveur du RANKL.

Ils stimulent également la résorption osseuse en diminuant la production gonadique de l'hormone lutéinisante (LH), de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), de testostérone et d'estrogènes.

Ils diminuent la force et l'endurance musculaire, atteinte musculaire qui pourra aussi diminuer la formation osseuse et favoriser la résorption.

Enfin, les corticoïdes contribuent à l'ostéoporose en créant une hypocalcémie par une diminution de l'absorption intestinale du calcium et une augmentation de son excrétion rénale. (16)

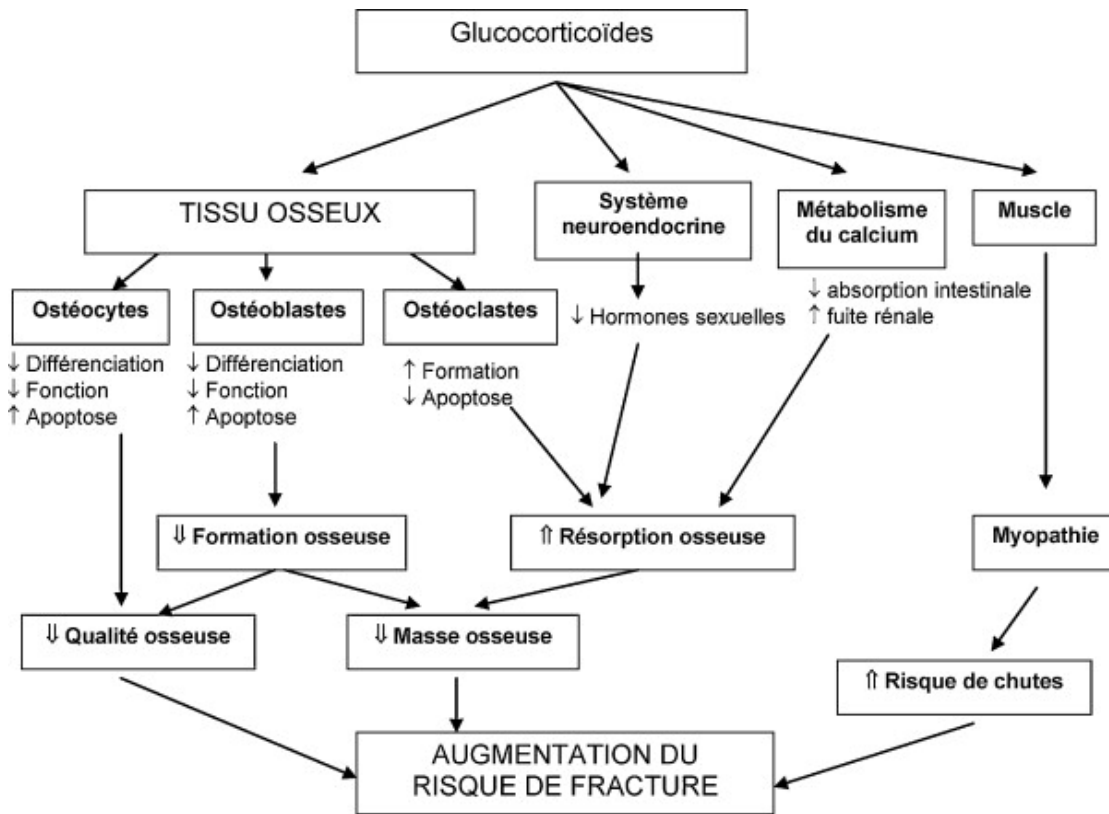


Figure 10 : Mécanismes physiopathologiques de l'ostéoporose cortico-induite (17)

D'autres causes médicamenteuses ou toxiques peuvent induire une ostéoporose secondaire :

- les anticonvulsivants
- les anticoagulants notamment l'héparinothérapie prolongée
- les médicaments anticancéreux : inhibiteurs de l'aromatase, agonistes LHRH
- le lithium
- l'alcoolisme

(13–15)

Médicaments	Action osseuse
Antiépileptiques (Phénobarbital)	Augmentation du catabolisme de la vitamine D Diminution de l'absorption du calcium => hypocalcémie modérée
Lithium	Augmentation de la sécrétion de PTH => hypercalcémie Un traitement au long cours entraîne par hyperparathyroïdie une augmentation du remodelage osseux
Héparine	Par effet direct sur le développement et l'activité des ostéoclastes, les traitements prolongés par héparine peuvent aboutir à une ostéoporose héparinique
Hormones thyroïdiennes (L-thyroxine)	Diminution de la masse osseuse en cas de surdosage, par accélération du catabolisme
Traitements cytotoxiques	Effet direct sur le métabolisme osseux Action sur les tissus gonadiques
Analogues de la GnRH	Hypogonadisme par castration chimique

Tableau 1 : Résumé des origines iatrogènes de l'ostéoporose (11)

2. Conséquences de l'ostéoporose

L'ostéoporose diminue la densité minérale osseuse. L'os, devenu moins solide, résiste moins bien à des chocs, même minimes ce qui augmente le risque de fracture. La fracture et les complications engendrées sont potentiellement graves et invalidantes.

Les fractures peuvent se produire spontanément (pour les vertèbres) ou à la suite d'un traumatisme. C'est très souvent à l'occasion d'une chute que se produisent les fractures, même si le traumatisme est minime. Les fractures chez les personnes âgées peuvent entraîner des douleurs chroniques et une perte d'autonomie. Or c'est en renforçant sa musculature que l'on évite la chute et donc le risque de fracture.

Tous les os peuvent être touchés, mais ce sont les vertèbres, le col du fémur et le poignet qui sont les plus fréquemment atteints.

a. Les fractures vertébrales ou tassements vertébraux

L'ostéoporose provoque un effondrement du corps vertébral par étapes dû à des microtraumatismes répétés. La plupart des tassements vertébraux sont asymptomatiques ce qui rend leur fréquence difficile à estimer. Seulement un tiers des fractures vertébrales seraient diagnostiquées. Une diminution de la taille supérieure à 1 cm par an peut être un des signes de l'ostéoporose. Les fractures vertébrales ostéoporotiques peuvent toucher le rachis dorsal ou les lombaires mais jamais les cervicales. Elles sont spontanées ou surviennent lors d'une toux, d'un éternuement ou d'un mouvement banal. Elles se consolident en 4 à 6 semaines mais avec des douleurs intenses invalidantes. Ainsi la période d'immobilisation doit être la plus courte possible car elle peut entraîner une perte osseuse importante.

Les douleurs sont aggravées par les efforts, les exercices, par la station debout ou assise prolongée. A l'inverse, elles sont soulagées par le repos. Elles durent quelques semaines. Toutefois, dans certains cas, qui ne sont pas rares, les fractures peuvent survenir sans douleur et seront découvertes sur des radiographies faites pour une autre raison.

Les fractures vertébrales correspondent à une déformation des vertèbres. Il existe différents types de fractures vertébrales classées en fonction de la déformation de la vertèbre :

- vertèbre cunéiforme : atteinte du mur antérieur de la vertèbre
- vertèbre aplatie-concave ou biconcave : enfoncement d'un ou des deux plateaux vertébraux
- vertèbre en galette : compression globale de la vertèbre

Le diagnostic des déformations vertébrales est radiologique.

La morbidité à long terme est principalement liée à ces déformations vertébrales multiples et sévères qui peuvent engendrer une cyphose dorsale et des douleurs chroniques.

Tout cela conduit à une gêne réelle et réduit la possibilité de voyager, d'exécuter des tâches ménagères, de jardiner ou encore de faire du sport.

(18,19)

b. Les fractures du col du fémur

C'est l'extrémité supérieure du fémur qui se fracture, à la suite d'une chute le plus souvent. La douleur est importante, empêchant les mouvements du membre inférieur. L'intervention chirurgicale est généralement indispensable : sa prise en charge nécessite une opération qui le plus souvent consiste en une fixation par clou-plaque ou en un remplacement prothétique de la tête et du col du fémur.

Ces fractures sont particulièrement graves du fait des complications post opératoires fréquentes dues à l'alitement, la survenue d'infections, de phlébites ou d'embolies. On estime que seulement moins de la moitié des patients retrouvent une hanche « normale » après le traitement de la fracture.

La mortalité est en revanche extrêmement élevée. Plus de 20% des patients décèdent dans l'année qui suit une fracture de la hanche.

La capacité à la marche est l'élément le plus important de la récupération fonctionnelle des personnes qui survivent à une fracture de l'extrémité supérieure du fémur :

- 50 à 65% des victimes se déplaceront aussi bien après qu'avant leur fracture
- environ 15% ne peuvent plus sortir de chez elles
- environ 20% ne peuvent plus se déplacer du tout (1)

c. Les fractures du poignet

Ce sont les fractures de l'extrémité distale du radius nommées fractures de Pouteau-Colles. Elles sont très souvent causées lors d'une chute sur la main tendue. Elles touchent principalement les femmes durant la période périménopausique. Chez les femmes caucasiennes, l'incidence augmente de façon linéaire entre 40 et 65 ans et se stabilise ensuite. Au-delà de cet âge, la fracture de l'extrémité supérieure du fémur est la plus fréquente. (15)

Les fractures du poignet sont les moins graves des fractures ostéoporotiques. Généralement, elles ne nécessitent pas d'hospitalisation. Il faut en moyenne 4 à 6 semaines de plâtre pour consolider ce type de fracture.

Les fractures de l'extrémité distale du radius sont considérées comme un prédicteur important des fractures vertébrales ou du col du fémur car les hommes et les femmes qui souffrent d'une fracture du poignet ont un doublement du risque d'autres fractures ostéoporotiques. Cette constatation doit inciter à considérer la fracture du poignet comme un signe possible de révélation d'ostéoporose et donc à effectuer les examens nécessaires pour confirmer ou non ce diagnostic.

d. Autres fractures

Ce sont les fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus, du bassin, du plateau tibial ou des côtes. Elles deviennent plus fréquentes avec l'âge, notamment chez les femmes ménopausées. Elles sont en général la conséquence d'un traumatisme minime.

Ces fractures sont associées à une DMO basse, tout comme la fracture du col du fémur ou la fracture vertébrale, elles nécessitent donc aussi une vigilance et un examen par ostéodensitométrie.

E. Diagnostic

Face à un tableau clinique évocateur d'ostéoporose (par exemple lors de la découverte d'une fracture vertébrale sans contexte traumatique ou tumoral évident), la démarche diagnostique repose dans un premier temps sur la recherche par l'interrogatoire et l'examen clinique de facteurs de risque d'ostéoporose (corticothérapie au long cours, fracture du col du fémur chez un parent du premier degré, IMC faible) ou de ses complications (antécédent personnel de fracture sans traumatisme majeur).

De plus, préalablement à la mesure de la DMO, les recommandations actuelles préconisent la recherche d'une maladie responsable d'une ostéoporose secondaire justifiant la réalisation d'examens complémentaires appropriés et l'instauration d'un traitement adapté. Une cause tumorale ou traumatique de fracture doit être également recherchée.

Une ostéodensitométrie peut ensuite être demandée si l'on se trouve devant une indication reconnue de mesure de la DMO.

Cependant, même dans un tel cas, 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.

Les examens radiologiques ne sont pas recommandés de manière systématique préalablement à l'ostéodensitométrie, ni en présence d'ostéoporose asymptomatique non fracturaire. Les radiographies (radiographie du rachis dorsal et/ou lombaire face et profil) doivent être réalisées en cas de suspicion de fracture vertébrale récente ou ancienne et en particulier dans les circonstances suivantes : douleur vertébrale aiguë, diminution de taille inexplicée, modification de la courbure rachidienne d'apparition récente.

1. Diagnostic différentiel

Le diagnostic densitométrique ne permet pas un diagnostic étiologique, ni différentiel.

Le diagnostic différentiel a pour but d'éliminer une pathologie tumorale et de rechercher une pathologie métabolique, nécessitant un traitement spécifique.

Les examens biologiques sont donc indispensables pour éliminer une autre cause d'ostéopathie fragilisante avant de retenir le diagnostic d'ostéoporose.

Il n'y a pas de consensus sur les examens initiaux à effectuer systématiquement.

Pour éliminer une origine maligne, les examens à réaliser sont l'hémogramme, la vitesse de sédimentation et l'électrophorèse des protéines sériques. Une ostéopathie maligne est souvent révélée par une fracture ou une ostéolyse. Le contexte clinique peut parfois suffire pour évoquer ce type d'affection.

Pour éliminer une ostéopathie métabolique, il faut tout d'abord rechercher systématiquement les deux maladies les plus fréquentes, à savoir l'hyperparathyroïdie primitive et l'ostéomalacie. Cependant une ostéopathie fragilisante peut être due à différents troubles du métabolisme phosphocalcique. Les examens à réaliser sont donc un dosage de la calcémie et de la phosphorémie associée à l'albuminémie ainsi qu'une protéinurie des 24 heures.

On peut éventuellement compléter ce bilan biologique par une exploration thyroïdienne par le dosage de la TSH (thyroestimuline) et de la T4 (thyroxine).

Il existe des marqueurs biologiques du remodelage osseux capables d'évaluer l'activité de formation osseuse (ostéocalcine, phosphatases alcalines osseuses) ou l'activité de résorption osseuse. Ces marqueurs sériques n'ont pas leur place dans le diagnostic, ni le bilan initial d'une ostéoporose, mais ils peuvent être utilisés pour améliorer l'estimation du risque fracturaire ou pour le suivi à court terme des traitements. (1)

2. L'ostéodensitométrie

La mesure de la DMO constitue actuellement l'approche diagnostique la plus précise de l'ostéoporose. On sait que le risque de fracture est inversement proportionnel à la DMO. Ce constat est à la base de la classification élaborée par l'OMS en 1994.

L'ostéodensitométrie biphotonique ou DXA (absorptiométrie biphotonique aux rayons X) est la technique de référence pour mesurer la DMO. Elle doit être réalisée sur deux sites (de préférence rachis lombaire et extrémité supérieure du fémur). Sa réalisation doit respecter les normes de contrôle de qualité définies en 2005 par l'Afssaps et les conditions préconisées par la HAS dans son avis de juin 2006. (20)

Des études prospectives (21) montrent qu'il existe un gradient entre la diminution de la DMO et l'augmentation du risque de fracture. Pour toute diminution d'une déviation standard de la DMO par rapport aux témoins, le risque de fracture est multiplié par deux. La diminution de la DMO à tous les sites est associée au risque de tous les types de fracture, cependant la diminution de la DMO mesurée au col du fémur est fortement prédictive du risque de fracture du col du fémur surtout après 65 ans.

a. Technique

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est une technique précise et non invasive, reconnue aujourd'hui comme la méthode de référence d'évaluation de la DMO. Elle est fondée sur l'atténuation d'un faisceau de photons par les tissus. Par rapport aux sources radioactives, les rayons X ont l'avantage de produire un faisceau de photons plus intense, ainsi la durée de

l'examen est beaucoup plus courte. L'atténuation du faisceau de photons dépend de la nature du milieu traversé : tissu osseux ou tissus mous (tissu maigre et tissu gras). L'utilisation de deux sources de rayonnement d'énergie différentes permet de séparer quantitativement ces deux milieux et d'en déduire la masse osseuse en g/cm^2 .

Le temps de mesure est d'environ 2 minutes pour la colonne vertébrale, la hanche ou le radius.

La mesure de la DMO par DXA provoque une irradiation de l'ordre de 5 à 20 microsievverts par examen. En comparaison, l'irradiation provoquée par une radiographie pulmonaire est de 100 microsievverts.

La reproductibilité des appareils de DXA est habituellement évaluée par le coefficient de variation obtenu par des mesures répétées de sujets sains (reproductibilité in vivo). Elle varie de 1 à 2 % selon le site mesuré.

La technique d'absorptiométrie présente certaines limites:

- la valeur absolue d'une DMO varie avec le type d'appareil, l'opérateur et la façon dont le patient est positionné
- les populations de sujets sur lesquelles ont été faites les mesures de références diffèrent selon la marque de l'appareil (ces bases de références sont utilisées pour calculer le T score)
- la précision de la mesure de la DMO au rachis lombaire est réduite en présence d'ostéophytes, de calcifications extra-squelettiques, de scoliose et de déformation vertébrale, courantes chez les sujets âgés
- il peut exister des différences de DMO selon le site mesuré chez un même sujet.

b. Interprétation

Les résultats sont exprimés en gramme d'hydroxyapatite par cm^2 , caractérisant la DMO.

Les mesures sont interprétées par référence au sujet de même âge (Z-score) ou par rapport au pic de masse osseuse (T-score). Ces deux grandeurs correspondent au nombre d'écart-type entre la mesure du patient et la valeur moyenne observée au même âge ou chez l'adulte jeune.

Le T-score est un multiple de la déviation standard du pic moyen de DMO d'un sujet adulte jeune, il peut être positif ou négatif.

Comme nous l'avons vu dans la définition, l'OMS a proposé en 1994 une définition de l'ostéoporose fondée sur le T-score, en classant les valeurs densitométriques en quatre niveaux. Ainsi l'ostéoporose est définie par un T-score inférieur à -2,5 ou moins.

L'autre façon d'exprimer les résultats de la DMO est le Z-score. Le Z-score s'exprime en terme de déviation de la DMO par rapport à la DMO moyenne de la population standard du même âge. Le Z-score permet de définir le risque relatif de fracture à un âge donné. Plus le Z-score est faible, plus le risque est élevé.

c. Indications

Pour un premier examen		
Dans la population générale (quels que soient l'âge et le sexe)	En cas de signes d'ostéoporose	<ul style="list-style-type: none"> - Découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale sans contexte traumatique ni tumoral évident - Antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur, sauf : crâne, orteils, doigts, rachis cervical
	En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose	Corticothérapie systémique prolongée en cours : examen de préférence au début de traitement Antécédent documenté de : <ul style="list-style-type: none"> - Hyperparathyroïdie primitive - Hypogonadisme prolongé (dont hypogonadisme iatrogénique : orchidectomie, analogue de la Gn-RH) - Hyperthyroïdie évolutive non

		traitée - Hypercorticisme - Ostéogenèse imparfaite
Indications supplémentaires pour la femme ménopausée (y compris pour les femmes ménopausées sous traitement hormonal de la ménopause à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse)		- Antécédent familial au 1er degré de fracture sans traumatisme majeur du col du fémur - Insuffisance de masse corporelle - Ménopause précoce - Antécédent de corticothérapie systémique prolongée
Pour un second examen		
Chez la femme ménopausée		- A l'arrêt du traitement anti-ostéoporotique , en dehors de l'arrêt précoce pour effet indésirable. - En l'absence de fracture, lorsqu'un traitement n'a pas été mis en route après une 1ère ostéodensitométrie montrant une valeur normale ou une ostéopénie, une seconde ostéodensitométrie peut être proposée 3 à 5 ans après la réalisation de la première en fonction de l'apparition de nouveaux facteurs de risque.

Tableau 2 : Indications de l'ostéodensitométrie en France (20)

d. Conditions de remboursement

L'ostéodensitométrie par méthode biphotonique est prise en charge par l'Assurance Maladie sur prescription médicale et pour les patients à risques. Elle est remboursée à 70 % sur la base d'un tarif fixé à 39,96 € depuis juillet 2006. (22)

3. L'outil FRAX

Le seuil densitométrique de l'ostéoporose (T score $\leq -2,5$) est utile pour la démarche diagnostique mais ne suffit pas à prédire le risque de fracture. Il faut prendre en compte d'autres facteurs de risque de fracture. Ces facteurs de risque cliniques de fracture sont à distinguer des facteurs de risque qui servent à poser l'indication d'une densitométrie.

L'estimation du risque absolu qui permet de prédire le risque de fracture à l'échelon individuel nécessite de pondérer les facteurs de risque les uns par rapport aux autres. L'antécédent maternel de fracture du col du fémur n'a probablement pas le même poids statistique chez une femme de 50 ans ou de 75 ans et, à l'inverse, l'importance de la ménopause précoce n'est pas la même à 50 et à 75 ans. L'idée était donc de donner une pondération quantitative aux facteurs de risque.

L'outil FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool), publié en 2008 par John Kanis et un groupe d'épidémiologistes, a été développé par l'OMS à partir de douze cohortes de population et est validé dans de nombreux pays, dont la France. Il est accessible à tous et en ligne sur Internet (www.shef.ac.uk/FRAX).

Il permet de quantifier, à partir de 12 cohortes internationales, le risque individuel de fracture.

Les facteurs de risque retenus sont l'âge, l'indice de masse corporelle, l'antécédent personnel de fracture, l'antécédent parental de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, l'intoxication tabagique en cours, les corticoïdes, la polyarthrite rhumatoïde, les autres causes d'ostéoporose secondaire, la consommation excessive d'alcool et la densité osseuse du col fémoral.

Le résultat est une probabilité de fracture à 10 ans, soit de fracture de la hanche (« hip fracture »), soit d'une fracture ostéoporotique dite majeure : fracture vertébrale clinique, fracture du poignet, de la hanche, ou de l'épaule (« major osteoporotic »).

L'outil FRAX® est validé chez les femmes et les hommes âgés de 40 à 90 ans.

En France, il n'y a actuellement pas de recommandation quant à son utilisation chez l'homme ou chez la femme non ménopausée.

Le calcul du score FRAX® est utile chez la femme ménopausée :

- en cas de facteurs de risque d'ostéoporose

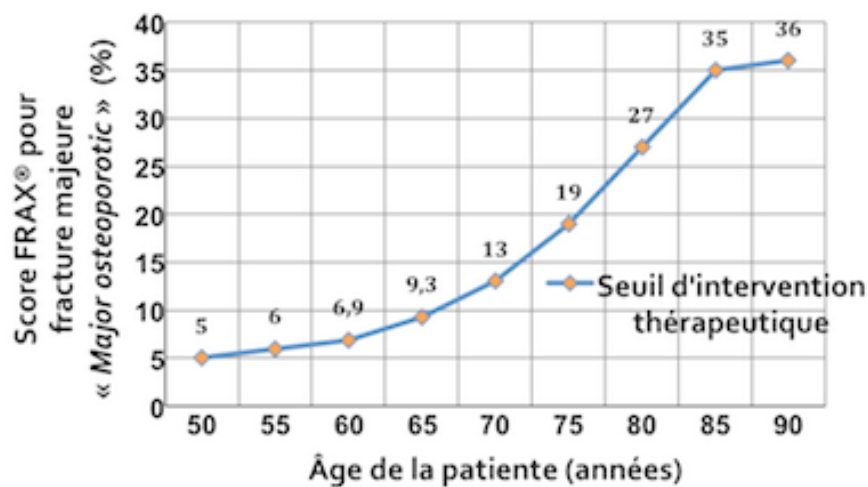
- et en l'absence d'une indication thérapeutique évidente (antécédent de fracture sévère ou T-score ≤ -3)

Cette quantification du risque fracturaire conduit ensuite à la définition d'un seuil de décision thérapeutique.

Le seuil à partir duquel un traitement spécifique est indiqué est la valeur du score FRAX® théorique pour une fracture majeure d'une femme du même âge que votre patiente, ayant un antécédent de fracture.

Ce seuil, variable en fonction de l'âge de la patiente, est représenté par la courbe ci-dessous.

Si la patiente se situe au-dessus de cette courbe, un traitement spécifique est indiqué.



Cependant l'usage du FRAX a ses limites :

- l'absence de prise en compte de l'effet dose de certains facteurs de risque : corticoïdes, ou antécédent personnel de fracture, sont des items binaires : oui ou non. Or il est évident que la dose et la durée des corticoïdes interviennent dans le risque.

- il ne prend en compte qu'un seul site de mesure, l'extrémité supérieure du fémur, et non le rachis lombaire, où la DMO mesurée est souvent plus basse chez les femmes ménopausées les plus jeunes, ainsi qu'en cas d'ostéoporose cortisonique.

Ces limites font qu'il ne doit pas être utilisé dans certaines situations où la décision thérapeutique est évidente comme le patient ayant une ou plusieurs fractures ostéoporotiques, recevant des corticoïdes, en ayant un T score très bas $\leq -3,5$.

Par contre, le FRAX[®] peut être utile dans des situations où la décision de traiter est difficile à prendre comme chez la femme de 50 à 60 ans (cependant la moyenne d'âge des patientes de cohortes est élevée et très peu de patientes jeunes ont été analysées). Dans cette tranche d'âge, on peut donc utiliser le FRAX[®] pour montrer à la patiente ou à son médecin que le risque de fracture est faible et donc l'absence d'indication thérapeutique ; cet outil permet aussi de leur montrer l'influence d'un facteur de risque supplémentaire (tabagisme, instauration d'une corticothérapie, IMC faible). C'est donc un bon outil pédagogique.

(23,24)

F. Facteurs de risques

1. Facteurs de risque d'ostéoporose et de fractures ostéoporotiques

La diminution de la DMO est le déterminant principal du risque de fracture ostéoporotique. Cependant, la valeur de la DMO ou sa variation sous l'effet d'un traitement ne permet d'expliquer qu'une partie de ce risque. Il existe d'autres facteurs de risque à prendre en compte pour l'estimation du risque fracturaire et la décision thérapeutique.

a. Facteurs de risque constitutionnels

- **Sexe féminin et âge**

La raréfaction osseuse débute vers l'âge de 30-35 ans, elle est plus importante chez la femme que chez l'homme. Le risque de fracture augmente avec l'âge. Après 75 ans, il s'élève à plus de 30%.

(11)

• **Ménopause précoce**

Une ménopause précoce (avant 40 ans), non traitée par oestrogénothérapie, est un facteur de risque de fracture par insuffisance, tout comme un aménorrhée primaire ou secondaire de la jeune femme.

• **Race caucasienne**

On sait que l'incidence de la fracture du col du fémur varie en fonction du pays d'origine et de la race des individus. Les personnes blanches sont plus atteintes que les populations noires ou asiatiques. (14)

• **Antécédent personnel de fracture**

Le risque de présenter une fracture est doublé en cas d'antécédent de fracture. L'origine de ce phénomène est toujours inconnue. Les statistiques montrent qu'en cas de fracture spontanée d'un corps vertébral isolé, le risque de récurrence est multiplié par cinq et qu'en présence d'au moins deux fractures vertébrales, ce risque est multiplié par douze. (11)

• **Antécédents familiaux de fracture**

L'existence d'une fracture du col du fémur chez la mère d'une patiente double son risque de présenter elle aussi une fracture de ce type. (13) Cela plaide en faveur d'un contrôle génétique de l'acquisition du capital osseux lors de la croissance.

• **Comorbidités**

Plusieurs pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde, l'hyperthyroïdie, le cancer du sein ou des pathologies neuromusculaires sont associées à l'augmentation de la prévalence de l'ostéoporose et de la fracture.

• **Médicaments**

Certains traitements médicamenteux peuvent augmenter le risque d'ostéoporose :

- les corticoïdes au long cours
- les hormones thyroïdiennes

-les héparines au cours de traitements prolongés

b. Facteurs de risque liés au mode de vie

• Poids corporel faible

On considère que le risque est plus marqué pour une personne maigre possédant un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 19 kg/m². A l'inverse l'obésité serait un facteur protecteur d'ostéoporose. Une surcharge en graisse soumet le squelette à des contraintes plus importantes. De plus, les adipocytes étant plus nombreux, leur production d'estrogène est augmentée. Après la ménopause, des hormones sont synthétisées chez la femme par la corticosurrénale. Les androgènes sont transformés dans les adipocytes en estrogènes par des aromatasés. Cependant en cas d'ostéoporose préexistante, le surpoids favorise les déformations et les tassements vertébraux.

• Tabagisme actif

La consommation excessive de tabac favorise l'ostéoporose. Le tabac exerce une action nocive directe sur l'os. La nicotine serait en cause car elle entraînerait une diminution de la voie métabolique des estrogènes. De plus, chez la femme, il peut être à l'origine d'une ménopause précoce, et diminuer à ce moment là l'effet protecteur des hormones sexuelles féminines et d'une perte de poids.

• Consommation excessive d'alcool

L'alcoolisme a des effets délétères sur le squelette, entravant le métabolisme du calcium et des protéines, sur la motricité et la fonction gonadique. L'alcool a un effet toxique direct sur les ostéoblastes. Une consommation importante d'alcool conduit à un état d'ivresse qui peut favoriser les chutes et donc le risque de fracture. Une étude a montré qu'une consommation inférieure ou égale à deux verres d'alcool par jour n'influe pas sur le risque de fractures mais au-delà de ce chiffre il y a une augmentation du risque pour tous les types de fractures. (15)

- **Immobilisation prolongée/Sédentarité**

L'activité physique modérée est associée à une augmentation de la DMO, à une diminution concomitante de l'IMC et à une réduction du risque de fracture. Le lien entre la perte de poids et la perte osseuse peut être rompu si la perte de poids est associée à l'activité physique. La densité osseuse augmente donc en réponse à l'activité physique et au stress mécanique. La contraction musculaire et la gravité exercent une force compressive sur l'os qui va, en réponse de l'augmentation de la charge, augmenter sa masse et sa densité. L'absence de stimulation mécanique provoque une perte osseuse notamment par l'augmentation de la résorption osseuse sans augmentation de la formation osseuse. Ainsi l'immobilisation prolongée est un facteur de risque de fracture (par exemple chez les patients alités, paraplégiques ou hémiparaplégiques).

- **Faibles apports calciques**

Lorsque les apports alimentaires en calcium sont insuffisants, la parathormone entraîne une mobilisation du calcium présent dans l'os, ce qui cause un bilan osseux négatif. Les personnes âgées ne sont pas les seules à avoir des apports insuffisants en calcium. Très souvent, les mauvaises habitudes alimentaires des adolescents excluent les apports en calcium. Une alimentation riche en calcium est nécessaire pour combler les besoins calciques, en particulier lors des phases de croissance osseuse comme l'enfance et la grossesse.

Cependant l'intérêt d'un apport calcique alimentaire lors de l'acquisition du pic de masse osseuse reste controversé.

- **Carence en vitamine D**

La vitamine D est nécessaire pour l'absorption du calcium de l'alimentation. Une exposition adéquate de la peau aux rayons ultraviolets permet de maintenir un niveau suffisant de vitamine D à partir de la synthèse endogène, sinon il faut compléter en apportant de la vitamine D par l'alimentation.

De nombreuses études plaident pour un effet favorable de la vitamine D sur la croissance osseuse au cours de la période de croissance active. (1)

2. Facteurs de risque de chute

Les fractures du poignet et du col du fémur sont, le plus souvent, la conséquence d'une chute depuis la position debout ou même plus bas. Les facteurs de risque de chute sont déterminants dans la survenue de fractures chez le sujet âgé. Ils sont nombreux et souvent associés chez un même sujet :

- altération de la vue
- altération des fonctions musculaires entraînant une faiblesse musculaire et une mobilité réduite (difficulté à se lever, à marcher)
- prise de médicaments sédatifs (benzodiazépines)
- maladie de Parkinson
- démence

La prévention des chutes chez le sujet âgé est aussi importante que la prévention de la perte osseuse.

II. Traitements médicamenteux de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie osseuse caractérisée par une réduction de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture (surtout au niveau des vertèbres de la hanche et des poignets). L'objectif de son traitement est de prévenir la survenue de fractures.

On distingue trois catégories de médicaments :

- les inhibiteurs de la résorption osseuse ou traitements **anti-résorptifs** (bisphosphonates, modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMs), traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS), denosumab)
- un traitement **ostéoformateur** (le téraparatide, analogue de la PTH)
- le ranélate de strontium dont l'**action est mixte**.

A. Les traitements anti-résorptifs

1. Les biphosphonates (BPs)

a. Structure et mécanisme d'action

Les bisphosphonates sont des molécules synthétiques analogues des pyrophosphates naturels.

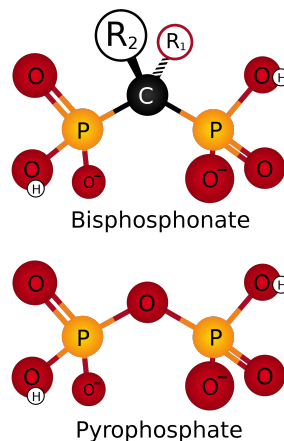


Figure 11 : Structure du biphosphonate et du pyrophosphate (1)

Les bisphosphonates possèdent un radical P-C-P (liaison phosphore-carbone-phosphore) non hydrolysable qui a une forte affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite de l'os.

Les BPs inhibent donc la résorption osseuse par la fixation sélective sur l'hydroxyapatite de la trame osseuse. Ils sont absorbés par les ostéoclastes, perturbant leur fonctionnement et induisant leur apoptose.

Les propriétés respectives des BPs dépendent des deux chaînes latérales R1 et R2.

Les bisphosphonates contenant de l'azote (alendronate, risédronate et ibandronate) inhibent une enzyme, la farnésyl diphosphonate synthétase (FPP). Cette inhibition empêche la prénylation de certaines protéines nécessaires au bon fonctionnement des ostéoclastes.

Il en résulte :

- une perte de fonction des ostéoclastes en particulier en empêchant au niveau de ces cellules la formation de la bordure en brosse indispensable à la résorption osseuse
- une induction de l'apoptose des ostéoclastes

Les bisphosphonates ne contenant pas d'azote (ibandronate et l'acide zolédronique) agiraient en formant des analogues non hydrolysables de l'ATP inhibant la fourniture d'énergie intracellulaire des ostéoclastes et entraînant l'apoptose.

Au final l'action, de ces médicaments conduit à une augmentation de la densité osseuse et à une réduction du risque fracturaire en particulier au niveau vertébral et des hanches.

b. Indications et médicaments commercialisés en France

Les BPs sont indiqués dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Ils se différencient par d'éventuelles autres indications (ostéoporose cortisonique, ostéoporose masculine...), leur tolérance et leurs précautions d'emploi, leur rythme et leur voie d'administration.

Les BP disponibles en France disposant d'une AMM dans le cadre de l'ostéoporose (associés ou non) sont :

- par voie orale :
 - o l'acide alendronique
 - o l'acide risédronique

DCI	Acide alendronique	Acide risédronique
Nom de spécialité	Fosamax® Alendronate TEVA (générique) Fosavance® (avec Vitamine D)	Actonel® Actonel Combi® (avec Calcium et Vitamine D)
Dosage	10 mg 70 mg	5 mg 35 mg 75 mg
Génériques	Alendronate Acide alendronique	Riséronate
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. L'acide alendronique réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche - Traitement de l'ostéoporose masculine. (uniquement Fosamax® 10 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose (dosage 5 mg) - Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (différents intitulés d'AMM selon les dosages) - Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fractures (dosage 35 mg) - Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), par voie

		générale à des doses $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone (dosage 5mg)
Posologie	1 cp. à 10 mg 1 fois par jour 1 cp. à 70 mg 1 fois par semaine	1 cp. à 5 mg, 1 fois par jour 1 cp. à 35 mg, 1 fois par semaine 1 cp. à 75 mg, 2 jours consécutifs par mois
Modalités d'administration	Prise per os selon des conditions strictes (voir conseils associés)	
Taux de remboursement	65%	
Remarques	Existe aussi sous forme couplée à la vitamine D3 (70 mg/2800 UI ou 70 mg/5600 UI) : Fosavance®, Adroavance®	Existe aussi sous forme associée avec Calcium-Vitamine D3 : Actonelcombi® (35 mg, 1000 mg/880 UI)

- par voie intraveineuse : l'acide zolédronique :

DCI	Acide zolédronique
Nom de spécialité	Aclasta® Acide zolédronique TEVA
Dosage	5 mg
Génériques	Acide zolédronique
Indications	- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures, notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré - 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

	- Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures
Posologie	1 perfusion intraveineuse lente de 5 mg administrée 1 fois par an
Modalités d'administration	Perfusion intraveineuse d'au moins 15 minutes. Dosage de la créatininémie et estimation du DFG avant chaque perfusion d'acide zolédronique. Hydratation correcte des patients avant et après administration. Administration éventuelle de paracétamol ou d'ibuprofène après l'administration de l'acide zolédronique. En cas d'antécédent récent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur : administration d'une dose de charge de 50 000 à 125 000 UI de vitamine D avant la première perfusion d'acide zolédronique ; administration de l'acide zolédronique 2 semaines ou plus après l'intervention chirurgicale.
Taux de remboursement	65 %

c. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont :

- des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, constipation, régurgitations acides avec œsophagites, dyspepsies et dysphagies, douleurs abdominales)
- des troubles neurologiques (céphalées, vertiges)
- des douleurs ostéo-articulaires ou musculaires
- des réactions au point d'injection et un syndrome pseudo grippal lors de l'administration par voie injectable

L'ostéonécrose de la mâchoire reste un effet indésirable très rare dans le traitement de l'ostéoporose. Le plus souvent, elle survient chez des patients atteints de tumeurs malignes, traitées par des bisphosphonates en perfusion intraveineuse et présentant d'autres facteurs de risque tels qu'une hygiène bucco-dentaire insuffisante, une corticothérapie ou une intervention dentaire.

d. Contre-indications

Les BPs sont contre-indiqués en cas :

- d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- d'hypocalcémie
- de grossesse et d'allaitement

e. Conseils associés

Les BPs ont une très faible biodisponibilité, ont une élimination exclusivement urinaire sous forme inchangée et se fixent très aisément aux aliments et aux ions. Les modalités de prise des BPs sont donc essentielles dans l'efficacité du traitement.

- Les bisphosphonates oraux doivent être administrés 30 minutes avant le petit-déjeuner ou 2 heures avant un repas, avec une eau faiblement minéralisée (les boissons lactées sont à proscrire) afin d'éviter la formation de complexes inabsorbables avec le calcium et de favoriser leur biodisponibilité. De plus, les patients doivent rester en position assise ou debout dans les 30 minutes suivant la prise du médicament pour éviter les effets indésirables de type oesophagite.
- En cas de prise d'autres médicaments, comme des antiacides ou des médicaments contenant des ions divalents (aluminium, fer, calcium) susceptibles de se lier aux BPs, un intervalle minimal de 2 heures devra être respecté entre les administrations orales.
- Une hygiène buccodentaire optimale est nécessaire durant tout le traitement afin de prévenir la survenue d'ostéonécrose de la mâchoire. Les soins dentaires préventifs, en particulier les extractions, doivent être réalisés avant la mise en route du traitement par BPs.
- Avant toute administration par voie intraveineuse, il est conseillé d'administrer 1 g de paracétamol en prévention d'un syndrome pseudo-grippal.

2. Les Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)

a. Mécanisme d'action

Les SERMs se lient aux récepteurs estrogéniques et exercent un effet tissu spécifique, agoniste sur l'os et le métabolisme lipidique, antagoniste sur le sein et l'endomètre.

Actuellement le raloxifène est le seul SERM disponible dans le traitement de l'ostéoporose. Comme les estrogènes, le raloxifène stimule les ostéoblastes qui vont libérer des protéines empêchant le recrutement ainsi que la différenciation des ostéoclastes.

De plus le raloxifène diminue la synthèse d'interleukine 6, facteur activateur de l'ostéoclastogénèse.

Ce médicament ralentit par ces mécanismes le remodelage osseux et prévient ainsi la perte osseuse chez les femmes ménopausées. Son effet bénéfique sur l'os se traduit par une augmentation de la DMO et une réduction de la fréquence des fractures vertébrales.

Il n'a cependant pas d'efficacité sur le risque de fracture du col du fémur ou du poignet.

Son effet, tissu dépendant, permet son utilisation dans le traitement de l'ostéoporose, sans augmenter le risque de cancer du sein et de l'utérus. Il reste cependant contre indiqué en cas de cancers déclarés.

b. Indications et médicaments commercialisés en France

Le raloxifène est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Son efficacité a été prouvée sur la réduction de la fréquence des fractures vertébrales, mais pas sur les fractures de hanche.

Les spécialités à base de raloxifène commercialisées en France sont Evista® et Optruma® ainsi que des spécialités génériques, disponibles sous forme de comprimés dosés à 60 mg.

Ces spécialités ne sont remboursées à 65% par la Sécurité Sociale que dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post ménopausique rachidienne, pour réduire le risque de fractures vertébrales, chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans, sans facteur de risque d'événement thromboembolique veineux (absence d'antécédent personnel ou familial d'événement thromboembolique veineux). La posologie recommandée est d'un comprimé par jour, par voie orale. Ces spécialités peuvent être prises à n'importe quelle heure de la journée, avant, pendant ou après les repas.

c. Effets indésirables

Les effets indésirables du raloxifène les plus fréquents sont :

- une augmentation du risque thromboembolique veineux (en cas d'affection nécessitant une immobilisation prolongée du patient, le traitement doit être interrompu)
- des bouffées de chaleur dues à une vasodilatation
- des crampes au niveau des jambes
- des oedèmes périphériques dose-dépendants

d. Contre-indications

Le raloxifène est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Événement veineux thromboembolique (antécédent ou EVT en évolution)
- Cancer de l'endomètre (confirmé ou suspecté, dont hémorragie génitale inexplicée)
- Cancer du sein en cours de traitement
- Femme en âge de procréer
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min)
- Insuffisance hépatique
- Hypersensibilité au raloxifène ou à l'un de ses constituants

3. Le DénoSUMab

a. Structure et mécanisme d'action

Le dénoSUMab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible le RANKL, ligand du récepteur RANK. Le dénoSUMab se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation des ostéoclastes, perturbe leur fonctionnement et limite la survie des ostéoclastes. Par ces mécanismes, il limite la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

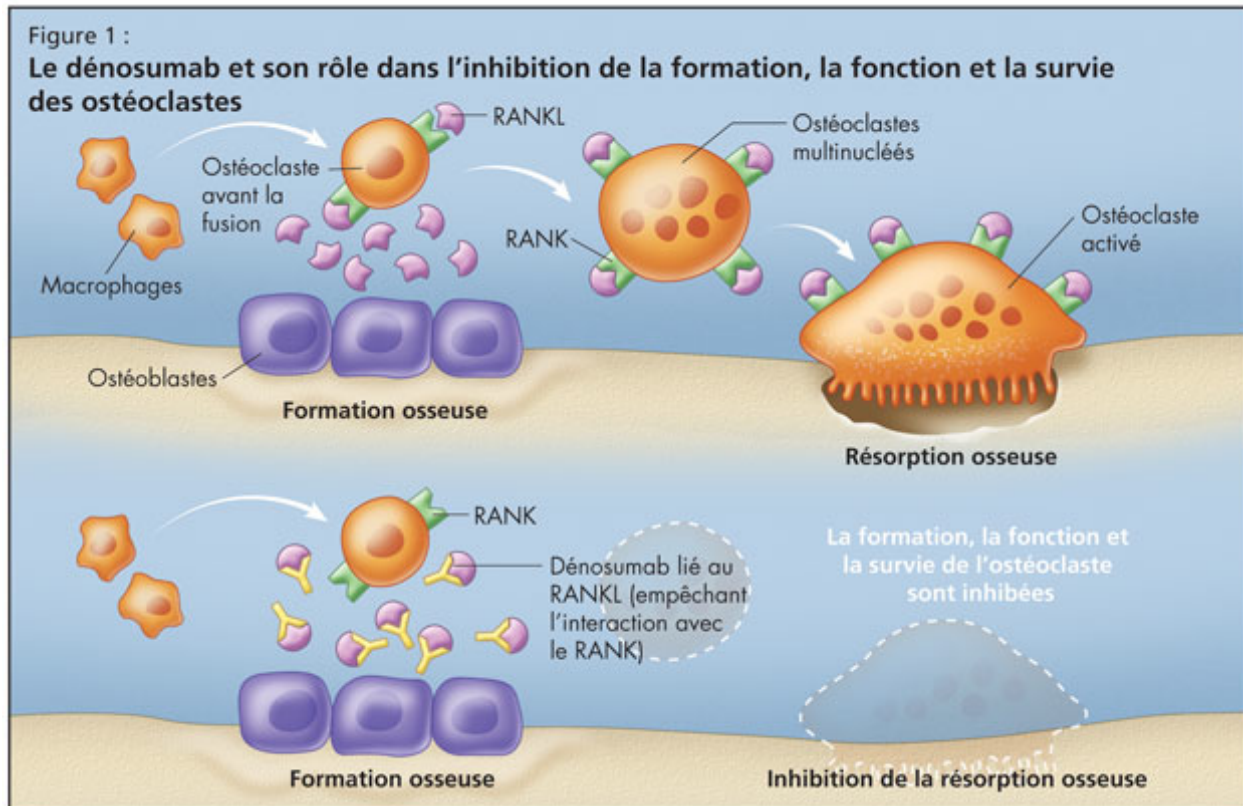


Figure 12 : Mode d'action du DénoSUMab (11)

b. Indication et médicament commercialisé en France

Le dénosumab est commercialisé en France sous le nom de spécialité : Prolia®.

Cette spécialité est présentée sous la forme d'une solution stérile, en flacon ou en seringue pré-remplie de 60 mg, destinée à être administrée par injection sous-cutanée.

La posologie recommandée est de 60 mg, administrés en dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou l'arrière du bras.

Prolia® est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Dans cette population, le dénosumab réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales dont les fractures de hanche.

Prolia® est également indiqué dans le traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures, patients pour lesquels, il réduit significativement le risque de fractures vertébrales.

Prolia® est remboursé à 65 % par la Sécurité Sociale dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fracture, en seconde intention, en relais d'un traitement par BPs.

c. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de Prolia® sont :

- des douleurs musculosquelettiques et des extrémités
- des infections urinaires
- des infections des voies aériennes supérieures

On note également d'autres effets indésirables, rares, mais graves :

- hypocalcémie sévère
- ostéonécrose de la mâchoire
- fracture atypique du fémur
- cellulite infectieuse

d. Contre-indications

Prolia® est contre-indiqué en cas :

- d'hypocalcémie
- de grossesse et d'allaitement
- d'hypersensibilité à l'un des composants

e. Précautions d'emploi

L'information sur le profil de sécurité d'emploi du Prolia® a été récemment actualisée dans le cadre d'une procédure d'évaluation européenne des données de Pharmacovigilance afin de minimiser le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) et d'hypocalcémies au cours du traitement (25).

Désormais, les médecins doivent évaluer les facteurs de risque d'ONM chez tous les patients avant l'initiation du traitement par Prolia®. Un examen dentaire avec des soins préventifs appropriés est recommandé chez les patients présentant des facteurs de risques concomitants.

Les patients doivent être informés de l'importance de maintenir une bonne hygiène buccale, de réaliser des bilans dentaires réguliers et de signaler immédiatement tout symptôme buccal au cours du traitement par Prolia® (mobilité dentaire, douleur, gonflement gingival...)

Le traitement par Prolia® expose les patients à un risque d'hypocalcémie qui s'accroît avec le degré d'insuffisance rénale.

Toute hypocalcémie préexistante doit être corrigée avant l'instauration du traitement par Prolia®.

Un contrôle de la calcémie doit être effectué selon le calendrier suivant :

- avant chaque injection de Prolia®
- dans les 2 semaines suivant la première injection chez les patients prédisposés à l'hypocalcémie (par exemple les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, clairance de la créatinine < 30 mL/min)

- si des symptômes évoquant une hypocalcémie apparaissent ou si l'état clinique du patient l'indique

Les patients doivent être informés sur la nécessité de signaler tout symptôme pouvant faire suspecter une hypocalcémie.

Un apport adéquat en calcium et vitamine D est nécessaire pour tous et particulièrement chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

f. Comparaison Dénosumab et BPs

Le dénosumab et les BPs se différencient de manière évidente par leur structure chimique (petite molécule vs anticorps monoclonal).

Caractéristiques	Dénosumab	Biphosphonates
Classe thérapeutique	Anticorps monoclonal	Agents chimiques
Cibles	Précurseurs ostéoclastiques et ostéoclastes matures	Ostéoclastes matures
Effet sur la DMO	Le dénosumab provoque une augmentation plus importante de la DMO sur tous les sites du squelette par rapport à l'acide alendronique	
Blocage de la résorption osseuse	Inhibe plus fortement la résorption osseuse que l'acide alendronique	

Tableau 3 : Comparaison du dénosumab et des BPs

Sur le plan du mécanisme d'action, dénosumab et BPs sont des inhibiteurs de la résorption osseuse mais leurs mécanismes et cibles d'action ne sont qu'en partie communs :

- Les BPs n'agissent que sur les ostéoclastes matures entraînant seulement une perte de leur fonction de résorption sans induire d'apoptose.

- Le dénosumab agit à la fois sur les précurseurs ostéoclastiques et les ostéoclastes matures. Son effet est plus large puisqu'il inhibe la formation des ostéoclastes à partir des précurseurs, bloque leur fonctionnement et réduit leur survie.

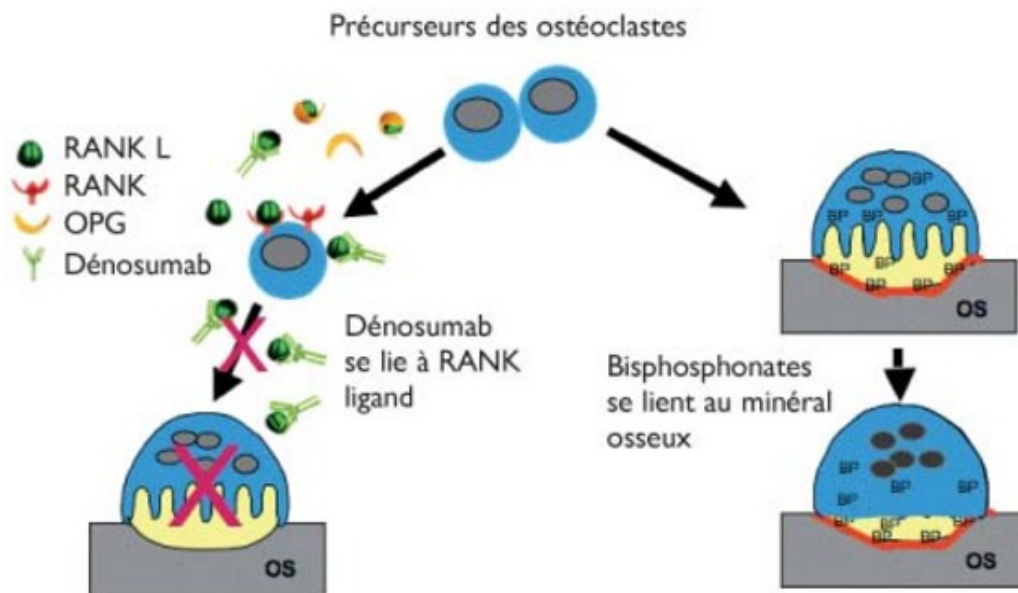


Figure 13 : Principales différences dans le mode d'action du denosumab et des Bps (15)

Ces différences semblent se traduire sur le plan de leur impact sur la structure osseuse par une augmentation plus importante de la DMO sous dénosumab, laissant suggérer une efficacité anti-ostéoporotique supérieure.

La différence en termes de prévention du risque fracturaire est moins claire. (26)

Des différences existent également concernant leurs modalités et rythmes d'administration (tableau suivant).

Caractéristiques	Dénosumab	Biphosphonates
Mode d'administration	Sous-cutanée	Orale ou intraveineuse
Durée d'action	6 mois	Dépend des modalités d'administration

Tableau 3 : Comparaison du dénosumab et des BPs

B. Le Téríparatide : agent ostéofórmateur

1. Structure et mécanisme d'action

Le Téríparatide constitue la séquence active de la parathormone humaine endogène (1-34 PTH). C'est le seul anabolisant osseux disponible à l'heure actuelle.

La PTH joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du calcium et donc dans le remodelage osseux. Son action peut être catabolisante ou anabolisante selon la dose et de la voie d'administration. Administrée de façon chronique et à de fortes doses, elle a un effet catabolique.

Inversement, administrée à de faibles doses et de façon discontinue elle a un effet anabolisant.

Le Téríparatide se fixe sur les récepteurs de la PTH situés sur les ostéoblastes et leurs précurseurs, stimulant ainsi l'activité ostéoblastique.

2. Indications

Le Téríparatide est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et masculine, ainsi que dans l'ostéoporose cortisonique pour les patients, hommes ou femmes, recevant une corticothérapie au long court.

Depuis 2009, la prise en charge par la Sécurité Sociale de ce traitement est limitée aux ostéoporoses sévères, c'est-à-dire compliquées d'au moins deux fractures vertébrales.

Le traitement doit avoir une durée maximale de 24 mois et ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient.

Le Téríparatide est commercialisé en France sous le nom de spécialité Forsteo® et présenté sous forme d'une solution injectable en stylo pré-rempli.

Il s'agit d'un médicament d'exception. La posologie est de 20µg/jour en une injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen.

3. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables observés du Tériparatide sont des nausées et des céphalées. Des vertiges, des crampes des membres inférieurs et des réactions au point d'injection ont aussi été rapportées.

4. Contre-indications

Le Tériparatide est contre-indiqué en cas :

- d'insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 30 ml/min)
- de maladies métaboliques osseuses autres que l'ostéoporose primitive (hyperthyroïdie et la maladie de Paget)
- d'antécédent d'irradiation du squelette
- d'hypercalcémie
- d'élévation inexplicquée des phosphatases alcalines
- de grossesse et d'allaitement

C. Le Ranélate de strontium : action mixte

1. Structure et mécanisme d'action

Le ranélate de strontium est un sel qui contient deux atomes de strontium.

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

Le ranélate de strontium est le seul traitement de l'ostéoporose qui soit à la fois antirésorptif et ostéoformateur. Il augmente la formation osseuse en augmentant la réplication des précurseurs ostéoblastiques. De plus, il freine la résorption osseuse en diminuant la différenciation des ostéoclastes et leur activité.

2. Contexte et indications

Le ranélate de strontium est commercialisé en France sous le nom de Protelos® sous forme de sachets à diluer extemporanément avec de l'eau.

La dose recommandée est d'un sachet de 2 g en une seule prise quotidienne par voie orale, au coucher et à distance du repas du soir (la prise concomitante de calcium, de lait ou d'aliments contenant du calcium diminuant la biodisponibilité).

Le traitement doit uniquement être instauré par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'ostéoporose.

Le Protelos® a obtenu son AMM en 2004 pour la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

En 2011, la Commission de transparence a cependant estimé, compte tenu de la mise en évidence de risques avérés de thrombose veineuse et d'un risque allergique (DRESS syndrome ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome), que le service médical rendu (SMR) de Protelos®, était modéré. Ceci a conduit à une restriction du périmètre de remboursement de ce médicament au traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture, ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates et n'ayant pas d'antécédent d'évènement thromboembolique veineux ou d'autres facteurs de risque d'évènement thromboembolique veineux et notamment un âge supérieur à 80 ans.

En juin 2012, il a néanmoins obtenu une extension d'indication dans le traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients adultes à risque élevé de fracture.

En 2012-2013, une augmentation du risque d'infarctus du myocarde sous Protelos® a également été mise en évidence dans le cadre d'essais cliniques.

Ceci a conduit en avril 2013, à une nouvelle restriction de l'indication du ranélate de strontium avec ajout de nouvelles contre-indications au RCP concernant les patients présentant une pathologie cardiovasculaire. Par ailleurs, les précautions d'emploi ont été renforcées chez les patients présentant des facteurs de risques d'évènements cardiovasculaires.

Au final, depuis avril 2014, l'utilisation de Protelos® est désormais réservée au traitement de l'ostéoporose sévère chez la femme ménopausée et chez l'homme adulte, à risque élevé de fracture, et pour lesquels les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose ne peuvent être utilisées, par exemple en raison de contre-indications ou d'intolérance.

Se reporter au paragraphe III/C/2 pour plus de détails concernant l'évolution des indications de Protelos® de 2004 à 2015 et de sa pris en charge.

3. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont la survenue d'événements thromboemboliques et de réactions cutanées de type allergique ou eczémateux graves (DRESS syndrom).

Le ranélate de strontium peut également provoquer des troubles digestifs (nausées, diarrhées) en particulier au cours des trois premiers mois de traitement.

4. Contre-indications

Le ranélate de strontium est contre-indiqué en cas :

- d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- d'épisode actuel ou antécédents d'évènements veineux thromboemboliques, incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire
- d'immobilisation temporaire ou permanente due par exemple à une convalescence post-chirurgicale ou à un alitement prolongé
- d'épisode actuel ou antécédent de pathologie cardiaque ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de pathologie vasculaire cérébrale
- d'hypertension artérielle non contrôlée

5. Précautions d'emploi

Le risque cardiovasculaire des patients doit être évalué avant de débiter tout traitement puis à intervalles réguliers tout au long du traitement.

Les patients ayant des facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, diabète, hyperlipidémie, tabagisme) doivent faire l'objet d'une évaluation attentive de ce risque avant d'être traité par ranélate de strontium.

III. Prise en charge de l'ostéoporose : stratégies thérapeutiques et recommandations

A. Traitements non médicamenteux

Adopter certains gestes et règles hygiéno-diététiques est indispensable dans la prise en charge et la prévention de l'ostéoporose.

1. Calcium/Vitamine D

a. Le calcium

Le calcium est un nutriment essentiel impliqué dans la plupart des processus métaboliques de l'organisme et dans le fonctionnement cellulaire. La plus grande partie du calcium corporel est stockée dans l'os et dans les dents sous forme d'hydroxyapatite, conférant sa rigidité à la matrice organique.

Une ration calcique alimentaire insuffisante n'influence pratiquement jamais les fonctions cellulaires du calcium, mais vient modifier quantitativement la réserve calcique osseuse par mobilisation du calcium à partir de cette dernière. L'homéostasie calcique est obtenue par régulation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne qui vient accélérer le remodelage osseux.

Il est important d'évaluer les apports calciques de chaque patient souffrant d'ostéoporose afin de pouvoir les rectifier si nécessaire. Cette évaluation est encore plus importante chez les personnes âgées qui ont tendance à diminuer leurs apports alimentaires à cause d'une baisse d'appétit et du vieillissement du système digestif qui entraîne une diminution de l'absorption intestinale du calcium.

Les apports calciques quotidiens peuvent être évalués facilement en pratique clinique par le questionnaire fréquentiel de Fardellone, disponible sur le site du GRIO.

Les besoins calciques quotidiens et donc les apports recommandés par l'ANSES varient en fonction de l'âge comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Ils sont de 1200 mg chez la femme âgée de plus de 55 ans et chez l'homme âgé de plus de 65 ans.

Age	Besoins calciques quotidiens
Nourrisson	500 mg
Enfant de 4 à 6 ans	700 mg
Enfant de 7 à 9 ans	900 mg
Adolescent de 10 à 18 ans	1200 mg
Adulte à partir de 18 ans	900 mg
Femme enceinte ou allaitante	1200-1500 mg
Femme après 55 ans (ménopause) Homme après 65 ans	1200 mg

Tableau 4 : Apports nutritionnels conseillés en calcium en fonction de l'âge (d'après l'ANSES)

Les principales sources de calcium alimentaires sont les produits laitiers et les eaux minérales riches en calcium.



Figure 14 : Teneur en calcium des différents aliments (d'après la SFR)

b. La vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui n'est pas apportée majoritairement par l'alimentation. Elle est surtout produite sous l'action des ultra-violets (UV) par les cellules profondes de l'épiderme. La forme active de la vitamine D : 1-25(OH)-D se forme dans l'organisme par hydroxylations successives dans le foie et dans le rein.

Cette vitamine a plusieurs actions, dont la principale est d'augmenter l'absorption intestinale du calcium. Une carence en vitamine D entraîne une ostéomalacie, une ostéoporose, une faiblesse musculaire et une altération des fonctions immunitaires.

Avec l'âge, on observe une diminution de la production de vitamine D résultant d'une moindre exposition solaire et d'une diminution de synthèse de la forme active au niveau des cellules rénales.

Il en résulte une réduction de l'absorption du calcium au niveau du tube digestif entraînant une hypocalcémie et donc une augmentation de la parathormone qui favorise la résorption osseuse.

Les apports recommandés par le GRIO (800 à 1000 UI par jour) sont nettement supérieurs aux apports nutritionnels conseillés publiés par l'ANSES en 2001 qui se limitaient à 200 UI par jour.

Les sources principales alimentaires de vitamine D sont les poissons gras, l'huile de foie de poissons et les jaunes d'œuf.

Aliments	Contenu en vitamine D (UI/100g)
Huile de foie de morue	5000-25000
Hareng salé	900
Maquereau à l'huile	320
Thon à l'huile, sardines, poissons gras...	250-1000
Jaune d'œuf	200
Fromages	10-40
Viandes	5-50

Tableau 5 : Teneur en vitamine D des aliments (UI/100g) (27)

2. Activité physique

L'activité physique régulière est recommandée pour maintenir un capital osseux satisfaisant voire augmenter de la densité minérale osseuse. Elle a également un effet bénéfique sur l'équilibre, le tonus musculaire et participe à la prévention des chutes.

L'activité physique exerce des contraintes sur l'os qui modifient le remodelage osseux.

Elle doit cependant être adaptée aux capacités physiques, à l'âge et au mode de vie des patients.

Chez la femme après la ménopause, l'objectif est de freiner la perte osseuse et de maintenir une bonne forme physique, tandis que chez les personnes plus âgées l'objectif est d'améliorer les performances physiques pour réduire le risque de chutes et donc de fractures.

Les activités influant sur la masse osseuse sont les exercices avec « mise en charge », c'est-à-dire où les pieds et les jambes supportent le poids du corps. Par exemple, la marche avec de bonnes

chaussures sur terrain plat avec un sac légèrement chargé, l'aérobic, la danse, monter des escaliers, et même tout simplement faire ses courses à pied.

Les exercices « contre résistance » sont efficaces pour renforcer certains groupes musculaires, et donc renforcer le tonus musculaire. L'utilisation de poids et de légers haltères pour une gymnastique d'entretien est un exemple d'exercice « contre résistance ».

Les activités améliorant l'équilibre et la coordination (tai chi, gymnastique douce, yoga) sont intéressantes pour réduire le risque de chute, et donc de fracture.

3. Exposition solaire

La vitamine D est en partie apportée par l'alimentation mais elle est aussi synthétisée par l'organisme au niveau de la peau sous l'action des ultraviolets.

Une exposition solaire optimale est donc favorable à la synthèse de vitamine D. Une telle exposition n'est pas incompatible avec la prévention des cancers de la peau. Elle peut consister par exemple en 5 à 10 minutes d'exposition des bras et jambes tous les jours entre 10h et 15h au printemps, été et automne; ou à une exposition du visage et bras 15 à 30 minutes par jour. (GRIO)

4. Lutte contre tabagisme et alcoolisme

La consommation de tabac est à l'origine d'une diminution de la DMO. Quant à l'alcoolisme il constitue un facteur de risque de chutes. La réduction de la consommation de tabac et/ou d'alcool et même mieux l'arrêt total sont des objectifs à poursuivre d'autant qu'ils s'accompagnent de bien d'autres bénéfices pour le patient.

B. Traitements médicamenteux - Stratégies - Recommandations (28)

Les dernières recommandations de prise en charge de l'ostéoporose ont été établies par un groupe de travail pluridisciplinaire en 2012 sous l'égide du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) et de la section Os de la Société Française de Rhumatologie (SFR), avec d'autres sociétés savantes (Gynécologie obstétrique, Orthopédie) dans l'objectif d'actualiser les recommandations 2006 de la HAS.

Plus récemment, en 2014, l'HAS a publié une fiche de bon usage des médicaments de l'ostéoporose qui fournit également des conduites à tenir. Celle-ci a été élaborée à partir des données des AMM, des recommandations de l'ANSM et de la HAS et de l'ensemble des avis de la Transparence.

Les stratégies thérapeutiques proposées par ces deux documents sont basées sur des critères très proches voire identiques.

- Existence ou non de fracture(s) d'origine ostéoporotique
- Valeur du T score mesuré par ostéodensitométrie
- Existence de facteurs de risque de fracture(s) (évalués par un outil spécifique le FRAX pour les recommandations de 2012)

❖ Instauration d'un traitement de l'ostéoporose

Avant la mise en place d'un traitement spécifique, on procédera à la correction d'éventuelles carences vitamino-calciques. Il est souhaitable d'adapter la posologie d'une éventuelle supplémentation en calcium, en fonction du résultat de l'évaluation des apports alimentaires par auto-questionnaire fréquentiel, pour un apport global à 1200 mg par jour.

Des posologies fortes de vitamine D (500 000 ou 600 000 UI, une à deux fois par an) sont à déconseiller.

Par ailleurs, il faut rappeler que l'exercice physique et la prévention des chutes font partie de la prise en charge des patients souffrant d'ostéoporose.

❖ **Traitements médicamenteux utilisables**

Les médicaments de l'ostéoporose appartiennent comme nous l'avons précédemment vu à plusieurs classes.

Les indications et les recommandations d'utilisation de ces médicaments diffèrent en fonction de leur action de prévention des différents types de fractures et de leurs effets indésirables potentiels.

- **Les biphosphonates** suivants : acide zolédronique, alendronique et risédronique ont une efficacité démontrée dans l'ostéoporose post ménopausique et de l'homme âgé sur la réduction du risque de fracture vertébrale et de hanche dans les situations à risques élevé de fracture. Ils se positionnent comme traitement de première intention. L'etidronate (Didronel®) et l'ibandronate (Bonviva®) n'ont pas démontré leur efficacité dans la prévention des fractures non vertébrales et ne sont pas proposés en première ligne.
- **Le dénosumab (Prolia®)** est efficace et indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique pour réduire les risques de fracture vertébrale, non vertébrale et de hanche chez les patientes à risque de fracture élevé, mais son utilisation est à limiter en deuxième intention en relais des biphosphonates.
- **Le raloxifène (Evista® et Optruma®)** est indiqué dans l'ostéoporose post ménopausique mais son efficacité ne s'exerce que sur les fractures vertébrales limitant son utilisation aux patientes à faible risque de fracture du col du fémur et sans facteur de risque thromboembolique.
- **Le tériparatide (Forsteo®)** est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique ou dans l'ostéoporose de l'homme âgé pour réduire le risque de fracture vertébrale et périphérique mais non de la hanche. Cette utilisation concerne les patients ayant présentés au moins deux fractures vertébrales.
- **Le ranelate de strontium (Protelos®)** est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose sévère de la femme ménopausée et de l'homme à risque élevé de fracture pour réduire le

risque de fracture vertébrale et de hanche mais uniquement lorsque toutes les autres alternatives médicamenteuses ne peuvent être utilisées et en prenant compte les contre-indications et les effets indésirables. Les récentes actualités sur ce médicament remettent ce positionnement en question.

❖ **Stratégies du traitement médicamenteux**

Les recommandations de 2012 et les conduites à tenir incluses dans le guide de bon usage de la HAS de 2014 sont présentées dans les figures 15, 16 et 17 sous forme d'arbres décisionnels.

Figure 15 : Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique (28)

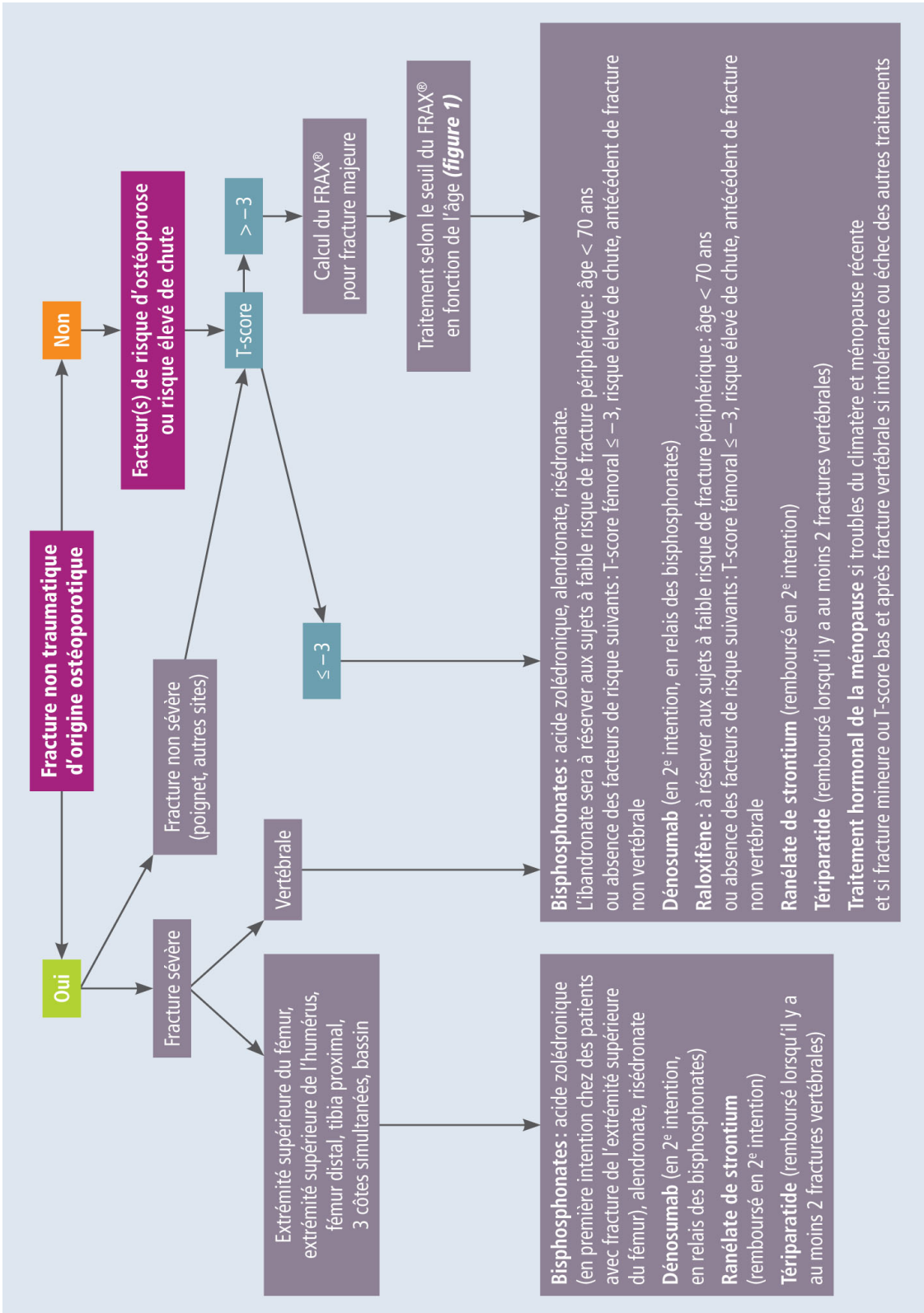


Figure 16 : Conduite à tenir (sauf corticothérapie en cours) en l'absence de fracture évocatrice d'ostéoporose (29)

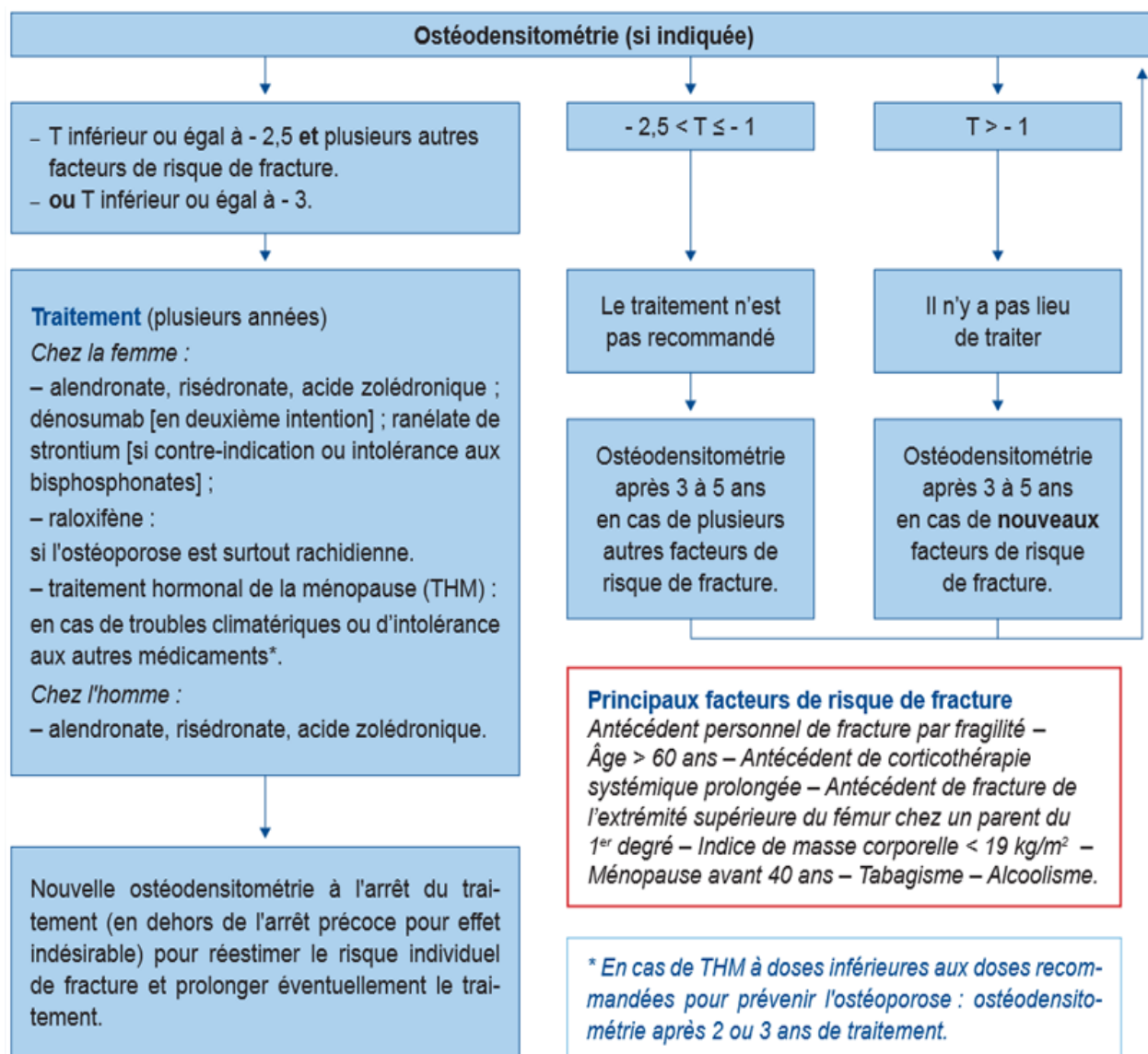
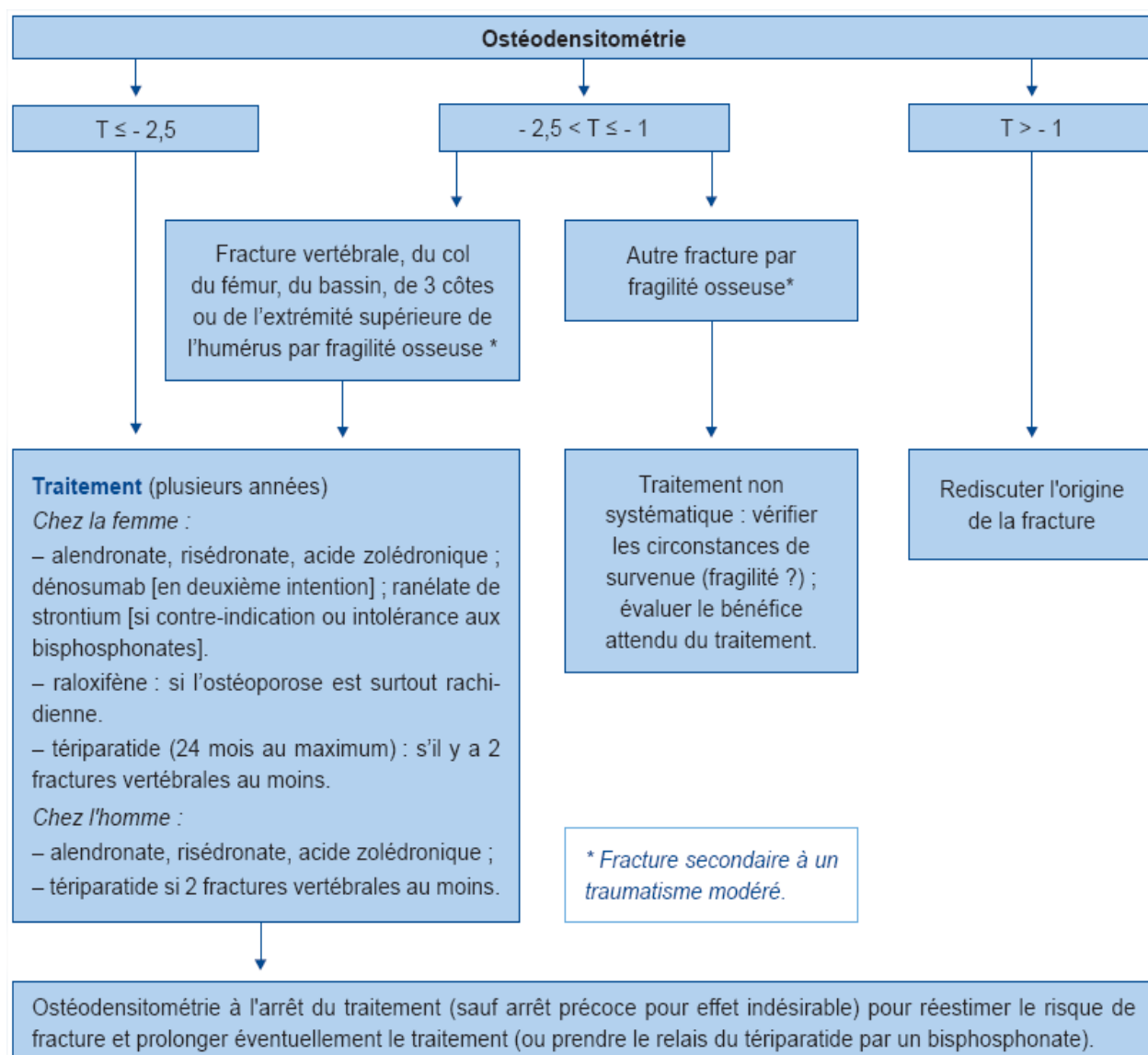


Figure 17 : Conduite à tenir (sauf corticothérapie en cours) en cas de fracture évocatrice d'ostéoporose (29)



Les stratégies de prise en charge proposées dans ces deux documents sont très proches et peuvent être résumées de la façon suivante.

- **En l'absence de fracture évocatrice d'ostéoporose**

La décision de traitement dépend du résultat de l'ostéodensitométrie (valeur du T score) et des facteurs de risque de fracture.

L'abstention thérapeutique avec surveillance à distance (3 à 5 ans) peut être proposée en cas de valeur de T score peu anormale et en l'absence de facteurs de risques de fracture.

Pour des valeurs significativement basses de T score et en présence de facteurs de risques, un traitement sera mis en œuvre. Il reposera en première intention chez l'homme et la femme ménopausée sur des biphosphonates (alendronate, risédronate, acide zolédronique).

L'utilisation du raloxifène est possible si le risque de fracture non-vertébrale est peu élevé, notamment chez les patientes de moins de 70 ans, sans antécédent thromboembolique, sans antécédent de fracture non-vertébrale ou sans risque de chutes.

Le dénosumab est une option thérapeutique possible en deuxième intention après les BPs.

La place du traitement hormonal substitutif sera discutée plus loin.

- **En présence de fracture évocatrice d'ostéoporose**

En cas de fractures sévères (fractures de l'extrémité supérieure du fémur, des vertèbres, du bassin, du fémur distal, du tibia proximal, de extrémité supérieure de l'humérus ou de 3 côtes simultanément) et compte tenu de leurs conséquences en termes de morbi-mortalité, un traitement de l'ostéoporose doit être systématiquement prescrit, quels que soient l'âge et la valeur de la DMO des patients.

En cas de fracture vertébrale, on peut utiliser en respectant les précautions d'usage et les contre-indications :

- un bisphosphonate : acide alendronique, acide risédronique, acide zolédronique

- le raloxifène si les sujets sont à faible risque de fracture périphérique
- le téraparatide (20 µg/jour) chez les patientes avec au moins 2 fractures vertébrales
- le dénosumab en deuxième intention après les BPs

En cas de fracture non-vertébrale sévère, les mêmes médicaments peuvent être utilisés sauf le raloxifène. Seul le zolédronate a été étudié chez les patients après une fracture de l'extrémité supérieure du fémur et il est donc à considérer en première intention dans cette situation.

❖ **Modalités d'administration**

Le rythme d'administration et les conditions de prise de ces médicaments sont également à prendre en compte dans le choix thérapeutique car ils influencent l'observance et la persistance au traitement, deux paramètres importants pour l'efficacité de ces traitements.

Si les prises intermittentes favorisent à priori une meilleure persistance thérapeutique, l'idée générale est de proposer aux malades le schéma thérapeutique qui lui convient le mieux.

Le traitement sera prescrit pour une première séquence thérapeutique de 5 ans puis réévalué afin de décider de sa poursuite ou de son interruption.

❖ **Positionnement du Traitement Hormonal Substitutif (THS)**

Les estrogènes ont un effet sur l'ostéoporose du fait d'une action inhibitrice indirecte sur les ostéoclastes ralentissant le remodelage osseux et permettant de préserver le capital osseux ainsi que la structure micro architecturale de l'os. Toutefois, ils n'ont pas d'effet rémanent contrairement aux biphosphonates.

Bien que les bénéfices du THS aient été démontrés, en terme de réduction de l'incidence des fractures ostéoporotiques, les traitements hormonaux substitutifs (THS) ne sont plus un moyen privilégié dans le traitement de l'ostéoporose, le rapport bénéfices/risques de ces traitements ayant été remis en cause par plusieurs études (30,31).

L'étude WHI (Women's Health Initiative) a ainsi mis en évidence une augmentation modeste mais réelle des risques d'accidents artériels, d'AVC et de maladie thromboemboliques veineuses, ainsi qu'un accroissement des risques de cancer du sein et de l'endomètre.

L'utilisation des THS est de ce fait remise en question, d'autant plus que plusieurs traitements ont à ce jour montré leur efficacité, notamment les biphosphonates.

L'indication actuelle des THS se limite donc désormais à la prise en charge des femmes ménopausées présentant des symptômes post-ménopausiques importants : bouffées de chaleur, état cutané muqueux altéré.

La durée du traitement doit ainsi être limitée au strict nécessaire avec une dose minimale efficace d'estrogènes, tout en privilégiant comme progestatif une progestérone micronisée afin d'assurer une protection contre le cancer de l'endomètre sans augmenter le risque de cancer du sein.

C. Actualités et controverses

Dans cette partie, nous aborderons certains éléments d'actualité, parfois sujets à controverse.

1. La vitamine D

a. Déficit en vitamine D (32)(33)(34)

Si tous les experts s'accordent sur le fait que le paramètre biologique qui définit le statut vitaminiq ue D d'un sujet est la concentration sérique de 25-hydroxy vitamine D (25OHD) (et non pas la concentration de calcitriol), ceux-ci ne sont pas tous d'accord sur les valeurs limites de 25(OH)D définissant la normalité, l'insuffisance et le déficit en vitamine D.

Deux études ont apportées des données sur le statut vitaminique D de la population générale française adulte, l'étude SUVIMAX et l'étude ENNS 2006-2007.

Ces études montrent une variabilité très significative du statut vitaminique de la population puisque :

- 43 à 50 % de la population a une concentration de 25(OH)D < 20 ng/mL
- environ 80 % des gens ont une concentration de 25(OH)D < 30 ng/mL.
- le pourcentage de personnes ayant une concentration de 25(OH)D < 20 ng/mL est souvent bien supérieur à 50% chez les patients souffrant d'une pathologie chronique, mais aussi dans certaines catégories de la population générale, comme les adolescents et les sujets âgés.

Ces études ont également permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risque de déficit en vitamine D, facilement détectables : l'âge « avancé », le surpoids/l'obésité, la sédentarité, des activités réduites en extérieur, le port de vêtements couvrants, une alimentation peu abondante en produits riches ou supplémentés en vitamine D...

La variabilité importante des taux de 25(OH)D, même chez les personnes en bonne santé, rend difficile la définition de limites entre la normalité et le déficit.

Les seuils recommandés de 25(OH)D, établis sur de vastes études en fonction de critères biologiques (réaction parathyroïdienne, marqueurs du remodelage osseux) ou cliniques (chutes, fractures), ne font pas plus consensus.

L'Institute of Medicine nord-américain (IOM) considère qu'une concentration de 20 ng/mL (50 nmol/L) est largement suffisante chez des sujets en bonne santé.

Pour ce qui est de la prise en charge des patients, en particulier ceux porteurs d'une maladie osseuse, rénale ou phosphocalcique, de nombreux experts considèrent qu'une concentration < 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) correspond à un déficit en vitamine D (c'est-à-dire ce qu'il faut éviter chez tout le monde) et qu'une concentration de 20-30 ng/mL (soit 50-75 nmol/L) correspond à une insuffisance en vitamine D (c'est-à-dire ce qu'il faut éviter pour au moins un certain nombre de patients).

En 2012, le GRIO recommande de retenir, sur la base d'un accord professionnel, les valeurs seuils suivantes (35) :

- Carence vitaminique D : ≤ 10 ng/mL
- Insuffisance vitaminique D : entre 10 et 30 ng/mL
- Taux recommandés : entre 30 et 70 ng/mL.

b. Place du dosage de la 25(OH) Vitamine D

En 2012, Le GRIO préconise une approche préventive large reposant sur une administration de vitamine D sans nécessité de dosage préalable chez tous les sujets de plus de 65 ans. Cette attitude est guidée d'une part par la très large prévalence de l'insuffisance en vitamine D telle que définie par les valeurs seuils proposées par ce groupe et d'autre part par le risque quasi nul d'apports équivalents à 800 à 1200 UI/jour.

En revanche, dans certaines situations comme celles de sujets ayant une exposition solaire nulle ou quasi nulle, de chutes à répétition, d'ostéoporose avérée, de maladie ou de prise de médicaments favorisant l'ostéoporose, de pathologie chronique sévère favorisant l'insuffisance et la carence, il est recommandé de déterminer le taux sérique initial de 25 (OH) Vitamine D pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien aux besoins des patients.

Depuis plusieurs années, le nombre de dosages de 25(OH)D augmente très significativement en France. Les données de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) montrent qu'entre 2007 et 2009, cette prescription a augmenté de 250 %, qu'elle a été multipliée par dix depuis 2005 et finalement que 6,3 millions de dosages ont été réalisés en 2011.

Cet engouement pour le dosage de la 25 (OH) vitamine D soulève la question de son utilité clinique réelle et de la pertinence de sa prescription. (36).

Au même titre que le seuil définissant l'insuffisance en vitamine D, les indications du dosage de la 25(OH)D ne font pas l'objet d'un consensus des experts. Les différentes sociétés savantes émettent ainsi des suggestions que le clinicien est libre de suivre.

Néanmoins, dans ce contexte, la HAS a publié en 2013 un rapport sur l'utilité clinique du dosage sanguin de la 25(OH)D dans la prise en charge des patients. (37)

La HAS rappelle:

- **qu'il est important de choisir une technique de dosage mesurant les deux formes de 25(OH)D, D2 et D3, afin de ne pas sous-estimer le taux de 25(OH)D.**

Les techniques de dosage les plus répandues sont les méthodes dites «compétitives immunologiques : technique radio immunologique et enzymoimmunologique. Les techniques séparatives, plus longues et plus coûteuses (HPLC et spectrométrie de masse) sont réalisées dans quelques laboratoires spécialisés. La standardisation des trousse de dosage par rapport à une méthode serait en cours.

- **que le dosage de la 25 (OH)D ne présente aucune utilité démontrée dans un grand nombre de situations cliniques** comme par exemple : les chutes, certains cancers : colorectal, sein, prostate; l'hypertension artérielle et autres maladies cardiovasculaires, les allergies, les maladies auto-immunes, le diabète de type 2, la grossesse, les maladies infectieuses

- **que le dosage de 25(OH)D chez les personnes âgées** a un intérêt mais que les résultats des études disponibles sont encore insuffisants pour qu'elle recommande un dosage systématique dans cette situation.

Le dosage de la 25(OH)D est recommandé à ce jour dans des indications limitées :

- diagnostic du rachitisme et de l'ostéomalacie

- des situations particulières comme les personnes âgées personnes âgées faisant des chutes répétées, le suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà du 3^{ème} mois après transplantation, ...

Dans le cadre de ces situations cliniques, le dosage sanguin de la vitamine D est pris en charge par l'Assurance Maladie. Aucune mention particulière n'est alors requise sur l'ordonnance en regard de la prescription de cet acte.

En dehors de ces situations cliniques précises, y compris en cas de demande personnelle du patient, le dosage n'est pas pris en charge. Le médecin prescripteur devra alors ajouter la mention « Non Remboursable » ou « NR » en regard de la prescription de cet acte sur l'ordonnance.

c. La supplémentation médicamenteuse en vitamine D

En France, les vitamines D2 et D3 existent sous forme de spécialités pharmaceutiques, délivrées sur prescription médicale.

Les experts recommandent majoritairement une supplémentation par la vitamine D3 plutôt que la D2. Pour une même quantité de vitamine D administrée, la vitamine D3 permettrait d'augmenter la concentration de 25(OH) D de façon plus importante et plus prolongée que la D2 lors de prises espacées. Les deux formes semblent équivalentes en cas de prises journalières. (36)(35)

L'utilisation de la vitamine D se fait par voie orale, de préférence au cours du repas.

La supplémentation en vitamine D est recommandée chez tous les sujets dont le taux de 25OHD est inférieur à 30 ng/mL. Le GRIO recommande également une supplémentation préventive, sans dosage préalable, des sujets âgés de plus de 65 ans.

Le traitement d'attaque proposé et repris par plusieurs réunions d'experts a pour objectif d'atteindre le seuil de 30 ng/mL.

Il va dépendre du taux de 25(OH) D initial :

- si carence en 25(OH) D < 10 ng/ml : 4 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours
- si insuffisance en 25(OH) D entre 10 et 20 ng/ml : 3 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours
- si insuffisance en 25(OH) D entre 20 et 30 ng/ml : 2 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours

Une fois la correction obtenue, un traitement d'entretien vise à maintenir un taux de 25(OH)D satisfaisant.

La posologie du traitement d'entretien est de 800 à 1200 UI/jour, équivalent à :

- 1 prise de 100 000 UI tous les 3 mois, ou
- 1 prise de 5600 à 7000 UI par semaine

(35,36)

Les principales contre-indications à la supplémentation en vitamine D sont l'hypercalcémie et la sarcoïdose en poussée.

Un contrôle du taux de 25OHD est recommandé, si un dosage pré thérapeutique a été réalisé, 3 mois après la fin du traitement d'attaque et juste avant la prise suivante s'il s'agit de prises espacées.

2. Retour sur la situation du Protelos®

Le Protelos® (ranélate de strontium) a obtenu son AMM en 2004 pour la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

Cependant, depuis 2007, le ranélate de strontium est suivi par le comité national de pharmacovigilance et est sous surveillance renforcée.

En 2011, la Commission de transparence, en raison des risques avérés de thrombose veineuse et du risque allergique (DRESS syndrome ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome) a estimé que le Service Médical Rendu (SMR) de Protelos® était modéré. Ceci a conduit à une restriction de son périmètre de remboursement au traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates, n'ayant pas d'antécédent d'évènement thromboembolique veineux ou d'autres facteurs de risque d'évènement thromboembolique veineux notamment un âge supérieur à 80 ans.

En juin 2012, il a néanmoins obtenu une extension d'indication dans le traitement de l'ostéoporose masculine chez les patients adultes à risque élevé de fracture.

En 2013, une augmentation du risque d'infarctus du myocarde a été mise en évidence à partir des données d'essais cliniques.

Cela a conduit à une nouvelle restriction en juin 2013 de l'indication du ranélate de strontium au traitement de l'ostéoporose sévère à risque élevé de fracture avec de nouvelles contre-indications ajoutées au RCP pour les patients présentant une pathologie cardiovasculaire. Les précautions d'emploi ont également été renforcées chez les patients présentant des facteurs de risques d'évènements cardiovasculaires.

Depuis Avril 2014, l'utilisation de Protelos® est réservée au traitement de l'ostéoporose sévère chez la femme ménopausée et chez l'homme adulte, à risque élevé de fracture, et pour lesquels

les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose ne peuvent être utilisées, par exemple en raison de contre-indications ou d'intolérance.

Les contre-indications cardiovasculaires en vigueur demeurent inchangées. Les patients ayant des antécédents ou présentant une pathologie cardiaque ischémique, une artériopathie périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale, ou atteints d'hypertension artérielle non contrôlée, ne doivent pas être traités par Protelos®.

En Juillet 2014, la Commission de la Transparence a finalement considéré que le SMR de Protelos® était insuffisant et a donc émis un avis défavorable à son remboursement par la solidarité nationale (38).

Ainsi, depuis le 1^{er} Mars 2015, le Protelos® est radié de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (JO du 21/01/2015) (39).

Pour conclure, en près de 10 ans, le SMR du Protelos® est passé du statut "important" (en 2005) au statut "insuffisant" (en 2014) et du statut de médicament pris en charge par la solidarité nationale à celui de médicament non remboursable aux assurés sociaux.

D. Innovations thérapeutiques à venir – Nouvelles cibles dans l'ostéoporose

Les connaissances actuelles sur la physiopathologie de l'os et du remodelage osseux, des cellules et de leurs voies de signalisation, ont permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Après l'essor des inhibiteurs du RANKL avec le denosumab, d'autres principes actifs sont en cours de développement notamment les inhibiteurs de la cathepsine K, les antagonistes $\alpha\beta3$ ou encore les inhibiteurs de la voie Wnt.

1. Les nouveaux inhibiteurs de la résorption

L'adhésion des ostéoclastes à l'os et l'activité des phosphatases sont nécessaires à l'action des ostéoclastes. Ceux-ci adhèrent à l'os par le biais de l'intégrine $\alpha\beta3$ tandis que les phosphatases et principalement la cathepsine K détruisent les protéines matricielles l'os. En conséquence, les inhibiteurs de la cathepsine K et les antagonistes $\alpha\beta3$ inhibent la résorption osseuse.

a. Inhibiteurs de la cathepsine K (40)

La cathepsine K est une protéase à cystéine, lysosomale, principalement produite par les ostéoclastes. Elle contribue à la dégradation de la matrice osseuse et est capable de dégrader le collagène de type I.

L'**odanacatib** est l'inhibiteur sélectif de la cathepsine K le plus prometteur de cette classe thérapeutique.

L'étude de phase II de l'odanacatib réalisée chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose a montré une diminution des taux des marqueurs de résorption osseuse, avec une bonne tolérance clinique. (41)

Des études de phase III sont actuellement en cours.

b. Les antagonistes de l'intégrine $\alpha\beta3$ (42)

L'intégrine $\alpha\beta3$ est la principale intégrine des ostéoclastes. Elle permet leur ancrage et leur adhésion à la surface de l'os. Elle induit la transmission de signaux anti-apoptotiques et favorables à la survie des ostéoclastes.

Toutes ces fonctions peuvent être inhibées par des protéines ayant une séquence RGD ou par des anticorps dirigés contre l'intégrine.

Une étude multicentrique faite sur 227 femmes ménopausées, d'âge moyen 63 ans, a montré que des doses de 200 mg d'antagoniste de l'intégrine augmentait de manière significative la DMO à la hanche et au col fémoral.

Cette voie reste encore à être développée.

2. Les nouveaux agents ostéoformateurs

a. Anticorps anti-sclérotine (43)

La sclérotine est une glycoprotéine synthétisée par les ostéocytes, qui joue un rôle dans la régulation négative de l'activité ostéoblastique. La sclérotine est un antagoniste circulant de la voie Wnt, voie impliquée dans la formation osseuse, qui agit en bloquant la fonction LRP5, c'est donc un inhibiteur physiologique de la formation osseuse.

Son inhibition par un anticorps monoclonal, le **romosozumab**, accroît la formation osseuse.

Un essai de phase II publié dans le *New England Journal of Medicine* (44) a montré que le romosozumab avait un effet favorable sur le remodelage osseux (augmentation de la formation osseuse et diminution de la résorption osseuse) qui était associé à une augmentation de la DMO au rachis lombaire à 18 semaines.

Hormis quelques réactions locales au point d'injection, en général non récidivantes, le romosozumab est bien toléré, avec des effets secondaires non différents de ceux observés dans les autres groupes.

Si les essais de phase 3 confirment ces données, le romosozumab pourrait devenir un traitement majeur et reconnu de l'ostéoporose.

b. Anticorps anti-DKK1(42)

DKK1 est un antagoniste naturel de la voie Wnt impliquée dans la formation osseuse, inhibant les interactions du corécepteur LRP5/6 et du récepteur frizzled.

Chez les femmes ménopausées, des taux sériques de DKK1 plus élevés que chez les sujets contrôles ont été mis en évidence. Chez les modèles animaux une diminution de DKK1 a provoqué une augmentation des os trabéculaires et corticaux. (45)

IV. Prévention de l'ostéoporose et rôle du pharmacien

Bien que de nos jours nous ayons acquis de nombreuses connaissances concernant l'ostéoporose, que ce soit sur sa physiopathologie, ses conséquences cliniques en terme de morbi-mortalité, son coût socio-économique et que nous disposions de traitements efficaces, la prise en charge de cette maladie chronique reste insuffisante.

Des efforts de sensibilisation sur l'ostéoporose et ses conséquences sont plus que nécessaires auprès de la population et des professionnels de santé.

L'ostéoporose n'est pas considérée comme une pathologie grave par les patientes. Selon l'étude longitudinale de cohorte GLOW (Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women) (46) sept femmes sur dix ayant au moins deux facteurs de risque d'ostéoporose ne sont pas conscientes de leur pathologie et des risques associés.

L'ostéoporose est également insuffisamment diagnostiquée et traitée par les médecins et ce même dans les situations où l'ostéoporose s'est déjà traduit cliniquement. Ainsi, seules 20 % des femmes ayant eu des fractures ostéoporotiques sont prises en charge et traitées pour l'ostéoporose suite à ces fractures (46).

Le pharmacien a un rôle essentiel à jouer auprès de ces patients à risque d'ostéoporose.

En contact direct avec les patients, il occupe une place de choix pour intervenir efficacement dans la prévention, le dépistage et le traitement de cette pathologie au travers de conseils hygiéno-diététiques, en participant à la recherche des facteurs de risque, à la recherche des symptômes précurseurs de l'ostéoporose, par ses conseils sur la prise des médicaments anti-ostéoporotiques, le suivi des éventuels effets indésirables et de la tolérance des traitements. Garant du bon usage des médicaments, il pourra limiter les risques d'arrêt de traitement causés par une mauvaise tolérance digestive ou un effet indésirable gênant et ainsi limiter la survenue de complications liées à cette pathologie.

Le pharmacien a également un rôle essentiel à jouer dans l'éducation thérapeutique des patientes à risques d'ostéoporose. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est depuis 2009 inscrite dans le Code de la Santé Publique et les pharmaciens peuvent s'y impliquer. Au même titre que d'autres pathologies chroniques comme le diabète ou l'asthme, la prise en charge de l'ostéoporose relève de cette démarche et le pharmacien peut y contribuer efficacement.

A. Sensibiliser et informer les patients

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'information, la prévention et le dépistage des maladies. Il peut s'y impliquer notamment en :

- participant aux campagnes de santé publique de sensibilisation et d'information
- transmettant des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention, sur la maladie, en ayant le souci de délivrer un message adapté et accessible au public
- relayant les campagnes de dépistage
- repérant les personnes à risque et les orientant vers une consultation médicale

La remise de brochures d'information aux patients ou l'utilisation d'affiches au sein de l'officine peut être très utile pour renforcer le message.

Le pharmacien peut s'en procurer sur le site du Cespharm (voir pour exemple, les 2 documents ci-dessous).

Comment calculer votre Indice de Masse Corporelle (IMC) ?

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est une mesure basée sur la taille et le poids. Il s'applique aussi bien aux hommes qu'aux femmes adultes.

Interprétation de l'IMC :
 Maigreur = inférieur à 18,5
 Corpulence normale = 18,5 à 24,9
 Surpoids = 25 à 29,9
 Obésité = 30 ou supérieur

Formule de l'IMC :

$$\text{IMC} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2} \right) = \frac{\text{poids en kilogrammes}}{\text{taille en mètres}^2}$$

La formule de l'IMC considère la mesure du poids en kilogrammes et celle de la taille en mètres.
 Mètres² = mètre x mètre

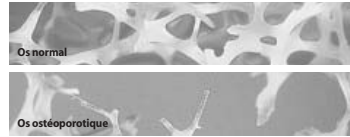
Comment estimer votre consommation d'alcool ?

Une unité d'alcool équivaut à 10 ml (ou environ 8 grammes) d'éthanol pur. La consommation excessive d'alcool augmente le risque d'ostéoporose et de fractures.

Guide indicatif Unités d'alcool par verre		
	=	
Bière ou cidre (4 % d'alcool) 250 ml = 1 unité		Vin (12,5 % d'alcool) 80 ml = 1 unité
		Spiritueux (40 % d'alcool) 25 ml = 1 unité

Qu'est-ce que l'ostéoporose ?

L'ostéoporose est une maladie se caractérisant par une diminution de la densité et de la qualité des os. Elle affaiblit le squelette et augmente le risque de fractures, particulièrement au niveau de la colonne vertébrale, du poignet, de la hanche, du bassin et de l'épaule. L'ostéoporose et les fractures qui en résultent sont une cause importante d'infirmité et de morbidité.



Quelques faits importants :

- L'ostéoporose, connue comme "l'épidémie silencieuse", est un problème d'envergure mondiale.
- Environ 1,6 million de fractures de hanche se produisent chaque année dans le monde. D'ici 2050, ce nombre pourrait passer de 4,5 millions¹ à 6,3 millions².
- Chez les femmes de plus de 45 ans, l'ostéoporose totalise davantage de journées d'hospitalisation que la plupart des autres maladies, y compris le diabète et l'infarctus du myocarde³.
- On estime que seule une fracture vertébrale sur trois est signalée cliniquement⁴.
- Les femmes qui ont eu une fracture vertébrale courent un risque accru d'avoir une nouvelle fracture dans l'année qui suit⁵.

1. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA (1997) World-wide projections for hip fracture. Osteoporos Int 7:407-413. 2. Cooper C, Campion G, Melton LJ, 3rd (1992) Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporos Int 2:285-289. 3. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et al. (1997) Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. Osteoporos Int 7:390-406. 4. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. (1992) Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J Bone Miner Res 7:221-227. 5. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. (2001) Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. J Am Med Assoc 285:320-323.

IOF - International Osteoporosis Foundation
 9 rue Juste-Olivier, CH-1260 Nyon, Suisse
 Tél.: +41 (0)22 994 01 00, Fax: +41 (0)22 994 01 01
 info@iofbonehealth.org, www.iofbonehealth.org

GRIO - Groupe de Recherche et d'Informations sur les Ostéoporoses
Secrétariat du GRIO - Centre d'Evaluation des Maladies Osseuses
 Hôpital Cochin - 27, rue du Faubourg Saint Jacques - 75014 Paris
 Fax : 01 44 07 01 07
 www.grio.org



Courez-vous un risque d'ostéoporose?

Êtes-vous **cette femme sur trois**, ou **cet homme sur cinq** qui, dans le monde, sera atteint d'ostéoporose ?

L'ostéoporose diminue la densité des os et provoque des fractures qui peuvent engendrer de sévères handicaps.

Prenez 1 minute pour faire le nouveau Test Rapide du Risque d'Ostéoporose de l'IOF, et découvrez si vous êtes à risque.



Figure 18 : Brochure « Courez-vous un risque d'ostéoporose? » (Cespharm)



Figure 19 : Affiche « Elle connaît ses facteurs de risque d'ostéoporose. Et vous? » (Cespharm)

L'ostéoporose et ses conséquences étant largement méconnues du grand public, il est donc essentiel que le pharmacien rappelle à ses patients les circonstances d'apparition et les facteurs favorisant l'ostéoporose, le caractère silencieux de la maladie, ses conséquences potentielles en termes d'impact physique et psychologique des fractures.

Il doit également informer les patients sur les possibilités de prévention et de traitement de l'ostéoporose.

Le pharmacien peut également orienter ses patients vers des associations ou des sites Internet susceptibles de leur apporter des informations fiables et pertinentes complémentaires aux messages qu'il a lui-même fournis.

L'Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale (AFLAR) a déployé plusieurs actions en France qui ont pour objectifs de sensibiliser aux facteurs de risque d'ostéoporose, à son dépistage et à sa prise en charge.

Cette association a mis à disposition des patients :

- Un contact téléphonique : ALLO OSTÉOPOROSE : 0 810 43 03 43
- Une application gratuite pour Smartphone « Le Voleur d'os ».

Cette application, en libre accès, décline plusieurs rubriques :

- ✓ La première fournit diverses informations sur la maladie : définition de l'ostéoporose, traitement, réflexes à acquérir
- ✓ La seconde propose un quizz développé par le comité scientifique du GRIIO, en partenariat avec l'AFLAR, sur les facteurs de risques. Les questions posées portent sur l'identité physique (sexe, âge, poids), les antécédents familiaux, la consommation de tabac ainsi que les traitements susceptibles de favoriser la survenue de l'ostéoporose
- ✓ La troisième rubrique énumère une liste de conseils pour limiter les risques de fracture : activité physique pour garder une tonicité musculaire, choix d'une alimentation riche en calcium et vitamine D, exemples de recettes, exposition au soleil...



- Le site Internet www.tout-sur-osteoporose.fr regorge d'information sur l'ostéoporose.

Recommandé par l'AFLAR et primé aux Entretiens de Bichat 2014, il permet aux patients de tester leur risque en regard de l'ostéoporose grâce au test rapide du risque de l'IOF et possède un simulateur permettant aux patients d'évaluer les risques liés aux chutes au sein des différentes pièces de leur logement.

B. Prévention et dépistage

Le pharmacien peut exercer un rôle central dans la prévention de l'ostéoporose et son dépistage.

Outre son rôle d'information et de sensibilisation précédemment évoqué, il a la possibilité du fait des contacts fréquents et de la bonne connaissance de ses patients, de repérer les personnes à risques, de délivrer des conseils de prévention, de les inciter au dépistage et si besoin leur conseiller une consultation médicale

Lors d'entretiens avec ses patients ou leur entourage le pharmacien pourra délivrer différents messages concernant les bonnes attitudes à adopter pour éviter les chutes, les gestes inadaptes et concernant la prévention nutritionnelle de l'ostéoporose.

1. Prévention des chutes

Une chute, même banale, peut entraîner une fracture si le patient présente une fragilité osseuse. Il est donc important de prévenir le risque de chute en cas d'ostéoporose.

Différents conseils vont permettre de diminuer ce risque de chute :

a. Concernant l'activité physique

Pratiquer une activité physique régulière permet d'éviter la fonte musculaire et d'améliorer l'équilibre et la coordination des gestes. Des séances de kinésithérapie comprenant des exercices de musculation, de marche et d'équilibre peuvent être prescrites dans cet objectif par le médecin.

La prise en charge des troubles de l'équilibre et de la marche peut nécessiter l'utilisation de cannes de marche, d'un déambulateur, le port de chaussures orthopédiques, de semelles antidérapantes...

D'une manière générale, il est préférable de porter des chaussures fermées, tenant bien le pied, à talon bas avec une semelle large, et d'éviter les pantalons trop larges ou trop longs sur lesquels la personne pourrait marcher.

b. Concernant l'aménagement du domicile

L'habitat doit être adapté et aménagé si nécessaire.

Il faut :

- veiller au bon éclairage de toutes les parties de l'habitation
- être vigilant dans la salle de bain et les toilettes, où surviennent la plupart des chutes : ne pas hésiter pas à faire installer des barres d'appui, mettre des revêtements de sol antidérapants dans la baignoire ou la douche
- installer des rampes dans les escaliers
- prévoir les éventuels levers nocturnes : éclairage accessible, absence d'obstacle sur le trajet des toilettes
- placer les objets du quotidien dans des endroits facilement accessibles

- enlever les tapis et les descentes de lit pour éviter de s'y entraver, ou les fixer
- fixer les fils électriques au mur ou bien les mettre dans des gouttières pour éviter de se prendre les pieds dedans
- utiliser des pinces de préhension pour ramasser les objets tombés à terre
- passer de la position couchée à la position debout de façon progressive afin de limiter la survenue d'épisodes d'hypotension orthostatique

c. Concernant la correction de la vue

La correction des troubles visuels est primordiale pour éviter les chutes. La cataracte peut induire des troubles d'appréciation des distances. De plus le port de lunettes ou de verres progressifs peut entraîner des chutes par mauvaise vision du sol. Il faut donc conseiller aux patients de faire contrôler régulièrement leur vue.

d. Concernant les médicaments à risques

Certains médicaments favorisent les chutes : antihypertenseurs, antidépresseurs, anxiolytiques/hypnotiques. Ils peuvent favoriser une hypotension (en particulier orthostatique), et/ou provoquer un étourdissement et/ou diminuer la vigilance.

La tension artérielle doit être surveillée. L'utilisation de ces médicaments doit être systématiquement reconsidérée en particulier chez les personnes les plus âgées qui sont naturellement les plus fragiles.

2. Prévention primaire de l'ostéoporose

L'intérêt de l'activité physique dans l'ostéoporose a déjà été abordé dans la partie III/A/2 de cet ouvrage.

Nous n'aborderons donc que les conseils que le pharmacien (ou tout autre professionnel de santé) peut prodiguer au patient, concernant les bonnes positions ou les bons gestes à adopter :

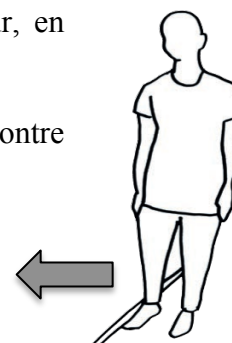
- Evitez les efforts brutaux comme le port d'une charge lourde

- Adoptez les bons gestes si vous devez soulever un objet lourd ou ramasser un objet à terre : pliez les genoux le dos droit et non penché en avant, tout en s'abaissant, et relevez-vous à la force de vos jambes, en tenant l'objet le plus près possible du corps
- Préférez le caddie pour faire les courses plutôt que les sacs à bout de bras
- Variez les positions et adaptez des attitudes convenables : sachez que la position assise impose plus de contraintes que la position debout, couchée ou que la marche et que beaucoup d'activités peuvent être faites debout :
 - se mettre en position allongée soit sur le dos soit sur le ventre en vous appuyant sur les coudes (cette position ne doit pas provoquer de douleur du dos)
 - en position assise : s'adosser au siège le dos bien droit. On peut également rajouter une serviette roulée ou un soutien lombaire dans la partie basse du dos.

L'application de ces mesures n'est pas suffisante en elle même. Dans le but de limiter la perte osseuse, ces mesures doivent être accompagnées d'une série d'exercices à pratiquer au minimum trois à quatre fois par semaine pour être efficaces en alternance avec une activité physique.

Les kinésithérapeutes du Service de Rhumatologie du CHU de Bordeaux proposent un autoprogramme d'exercices ayant pour but de renforcer les muscles en rapport avec les os les plus fragilisées par l'ostéoporose : poignet, hanche, dos.

- Renforcement des hanches en position assise le dos droit, les pieds au sol :
 - ➔ Soulevez un genou (sans arrondir le bas du dos) et poussez-le contre la résistance de la main opposée
 - ➔ Tenez 6 secondes, répétez 5 fois de chaque côté
- Renforcement des hanches en position debout, à côté d'un mur, en appui sur la jambe la plus éloignée du mur :
 - ➔ Poussez avec force le bord externe du pied levé contre le mur pendant 6 secondes
 - ➔ Répétez 5 fois de chaque côté



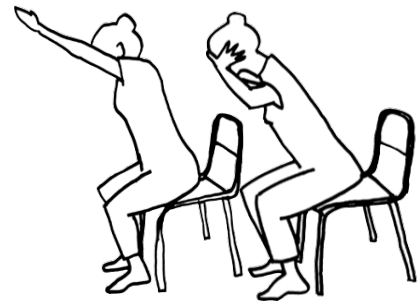
- Renforcement des avant-bras, en position assise, le dos droit, devant une table, les coudes posés, les mains jointes, les doigts entrelacés :

- Poussez vos mains l'une contre l'autre en essayant de faire tourner une main contre la résistance de la main opposée
- Tenez 6 secondes, répétez 5 fois dans chacun des deux sens de rotation



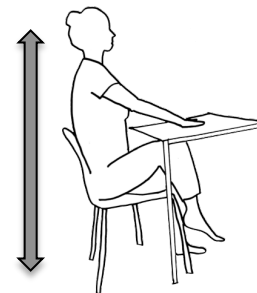
- Renforcement du dos, en position assise, le dos droit, les pieds au sol :

- Placez vos doigts au niveau de vos oreilles et inclinez-vous en avant, le dos droit
- Tendez les bras dans le prolongement du dos, tenez 3 respirations, puis ramenez les mains derrière la tête et revenez à la position initiale
- Répétez 5 fois l'exercice



- Renforcement global en position assise à table, le dos droit, les avant-bras et les pieds à plat, légèrement écartés :

- En soufflant, grandissez-vous sans lever les épaules. Appuyez les avant-bras sur la table, soulevez un genou et poussez-le contre le plateau de la table
- Tenez 6 secondes, respirez pendant l'effort, répétez 5 fois avec chaque jambe



- Renforcement global en position debout :

- Faites des petits sauts, tout en applaudissant
- Sautez et applaudissez 20 fois



Pour ce qui concerne les activités physiques, certaines sont plus adaptées que d'autres pour prévenir de l'ostéoporose :

- La marche à pied de rythme rapide renforce davantage les os que la marche lente et améliore également les capacités cardio-vasculaires.
- Le jogging est encore plus efficace mais ne doit pas éveiller de douleur au dos ainsi qu'aux articulations des membres inférieurs.
- La natation (crawl, dos crawlé) est utile pour assouplir les articulations et renforcer les muscles, particulièrement ceux du dos pour éviter l'aggravation du « dos rond ».

3. Prévention nutritionnelle de l'ostéoporose

L'intérêt du calcium et de la vitamine D dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose a déjà été abordé dans la partie III/A/1 de ce mémoire.

Le pharmacien doit rappeler aux patients les règles d'hygiène nutritionnelles essentielles, notamment le fait d'avoir une alimentation variée permettant un apport suffisant en calcium, en protéines et en vitamine D.

Il est recommandé de consommer au moins un produit laitier par repas car il représente la source principale de calcium. Les fruits, les légumes et les céréales peuvent aussi compléter ces apports en calcium mais ils contiennent moins de calcium et celui-ci est moins bien assimilé.

Le calcium apporté par la consommation de fruits et des légumes est mal absorbé au niveau intestinal car associé à des oxalates et des phytates qui le complexifient.

Il faut donc éviter les régimes pauvres en laitages et les régimes amaigrissants trop stricts.

Voici quelques astuces pratiques que l'on peut donner aux patients pour augmenter leurs apports calciques :

- ➔ A chaque menu varier les produits laitiers
- ➔ Consommer un produit laitier en collation
- ➔ Favoriser le lait dans vos préparations culinaires : sauce béchamel, soupe, flan, riz au lait
- ➔ Ajoutez du fromage dans vos recettes (pâtes, soupes, salades, gratins, tartes)

4. Dépistage de l'ostéoporose

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé privilégié pour participer au dépistage de patients souffrant d'ostéoporose.

Il peut poser rapidement quelques questions au patient, au comptoir, pour se faire une idée de la situation du patient par rapport à ce risque :

- Avez-vous souffert d'une fracture à la suite d'une chute ou d'un choc sans gravité ?
- Avez-vous des antécédents familiaux d'ostéoporose, en particulier de fractures du col du fémur ?
- Avez-vous pris un traitement par corticoïdes pendant plus de trois mois consécutifs ?
- Avez-vous déjà effectué une ostéodensitométrie et, si oui, à quand remonte votre dernier examen ?
- Avez-vous une alimentation suffisamment riche en calcium ?
- Suivez-vous un régime alimentaire particulier (végétarien ou végétalien) ?
- Pratiquez-vous une activité physique régulière ?

Le pharmacien pourra rechercher de manière plus précise, lors d'un entretien avec le patient, au calme dans un espace de confidentialité, les facteurs de risques et les symptômes précurseurs de l'ostéoporose à l'aide du test rapide de risque d'ostéoporose de l'IOF.

Ce test se présente sous la forme d'un questionnaire comportant 19 questions simples requérant des réponses binaires (oui ou non).

En fonction du résultat, le pharmacien pourra conseiller au patient d'évoquer cet éventuel problème d'ostéoporose avec son médecin.

Celui-ci pourra l'encourager à évaluer son indice FRAX® et décidera si le recours à un examen d'ostéodensitométrie se justifie.

Cet examen est utile lorsqu'on soupçonne fortement une ostéoporose par exemple en cas de survenue d'un tassement vertébral ou d'une fracture suite à un choc minime et chez la femme après la ménopause en présence de 5 facteurs de risque.

	OUI	NON
1. A-t-on diagnostiqué de l'ostéoporose chez votre père ou votre mère ; ou l'un d'eux s'est-il fracturé le col du fémur à la suite d'un choc ou d'une chute sans gravité ?		
2. Un de vos parents est-il voûté ?		
3. Avez-vous 40 ans ou plus ?		
4. Vous êtes-vous fracturé un os à la suite d'un choc ou d'une chute sans gravité ?		
5. Tombez-vous fréquemment (plus d'une fois par an) ou craignez-vous de tomber parce que vous vous sentez frêle ?		
6. Votre taille a-t-elle diminué de plus de 3 cm après l'âge de 40 ans ?		
7. Etes-vous trop maigre (votre IMC est-il inférieur à 19 kg/m ²) ?		
8. Avez-vous pris des corticoïdes (cortisone, prednisone, etc.) pendant plus de 3 mois consécutifs (les corticoïdes sont souvent prescrits dans les cas d'asthme, polyarthrite rhumatoïde et certaines maladies inflammatoires) ?		
9. Souffrez-vous de polyarthrite rhumatoïde ?		
10. Souffrez-vous d'hyperthyroïdie ou d'hyperparathyroïdie ?		
Pour les femmes : questions 11 à 13 puis 15 à 19 (pour les hommes, passez directement aux questions 14 à 19)		
11. Pour les femmes de plus de 45 ans : Votre ménopause a-t-elle commencé avant l'âge de 45 ans ?		
12. Vos règles se sont-elles interrompues pendant 12 mois consécutifs ou plus (pour une autre raison que la grossesse, la ménopause, ou une hystérectomie) ?		
13. Avez-vous subi une ablation des ovaires avant l'âge de 50 ans, sans prendre de traitement hormonal substitutif ?		

Pour les hommes (pour les femmes, passez directement aux questions 15 à 19)		
14. Avez-vous souffert d'impuissance, d'un manque de libido ou d'autres symptômes liés à un faible taux sanguin de testostérone ?		
15. Buvez-vous régulièrement de l'alcool au-delà des limites raisonnables (plus de 2 unités d'alcool par jour) ? Bière ou cidre (4 % d'alcool) : 250 ml = 1 unité Vin (12.5 % d'alcool) : 80 ml = 1 unité Spiritueux (40 % d'alcool) : 25 ml = 1 unité		
16. Fumez-vous, ou avez-vous régulièrement fumé des cigarettes ?		
17. Est-ce que votre niveau d'activité physique est inférieur à 30 minutes par jour (ménage, jardinage, marche, footing, etc.) ?		
18. Évitez-vous, ou êtes-vous allergique au lait ou aux produits laitiers, sans prendre un supplément de calcium ?		
19. Passez-vous moins de 10 minutes par jour à l'extérieur (en exposant une partie de votre corps au soleil), sans prendre un supplément de vitamine D ?		

Tableau 6 : Test rapide du risque d'ostéoporose de l'IOF

C. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique (ETP) fait partie du parcours de soins du patient atteint de maladie chronique, depuis la loi HPST de 2009. Elle a pour but d'aider le patient à devenir plus autonome avec sa pathologie, par une meilleure connaissance de celle-ci, de ses conséquences, de sa prise en charge, afin d'améliorer sa prise en charge globale.

Le pharmacien a pleinement sa place dans les programmes d'ETP.

Dans la loi HPST, le pharmacien est cité comme un intervenant potentiel important, au même titre que d'autres professionnels de santé.

Par ailleurs, la nouvelle convention nationale des pharmaciens incite au développement de l'éducation thérapeutique et à la coordination interprofessionnelle des soins. Elle devrait permettre au pharmacien d'officine de s'intégrer plus facilement aux équipes de professionnels de santé impliquées dans l'ETP.

La question de la rémunération reste néanmoins, à ce jour, un frein à la participation plus large de pharmaciens à l'ETP. Les niveaux et mode de rémunération sont actuellement loin d'être tranchés et finalisés dans un contexte de tension budgétaire importante pour les organismes financeurs de la santé.

L'ostéoporose est une maladie chronique qui relève pleinement de la démarche d'ETP, pour les raisons qui sont évoquées dans les paragraphes suivants.

1. Pourquoi mettre en place des actions d'éducation thérapeutique dans l'ostéoporose ?

L'ostéoporose représente un enjeu de santé publique important. La prévention des fractures dues à l'ostéoporose a été déclarée « cause prioritaire » par l'OMS en 2000 en raison des lourdes conséquences de ces fractures en termes de morbidité et de mortalité et des coûts pour la société. Cependant sa prise en charge reste insuffisante. Plusieurs raisons concourent à cette insuffisance de prise en charge. (47)

a. Une perception variable par le malade de la maladie et des traitements

L'ostéoporose est une maladie peu symptomatique lors de son développement et qui n'est pas souvent considérée par les patientes comme une maladie grave avant qu'un diagnostic ne soit clairement posé.

Ainsi, les patientes n'ont pas conscience des risques accrus de fractures qu'elles encourent.

De plus, de nombreuses patientes ne font pas le lien entre l'ostéoporose et les fractures en résultant, particulièrement dans leur cas personnel, ces fractures étant attribuées aux chutes et non à la fragilité osseuse. (48)

Le terme de fracture par fragilité ou par traumatisme minime, bien qu'ayant un sens précis pour les praticiens et un lien fort avec une densité osseuse basse, n'est pas très évocateur chez les patientes et peut même chez certaines personnes âgées être perçu comme inapproprié. Certaines patientes perçoivent l'ostéoporose post ménopausique comme relevant uniquement de la vieillesse ou de la fatalité. (49,50)

L'étude GLOW, déjà évoquée, a montré que près de 69% des femmes ayant déjà subi une fracture pensent paradoxalement qu'elles ont un risque de nouvelle fracture identique ou plus faible que les femmes du même âge indemne de fracture.(46)

Néanmoins, la perception semble changer lorsque le diagnostic d'ostéoporose a été posé de manière claire. Soixante sept % des patientes ont alors globalement peur de la maladie et 92 % perçoivent le risque ultérieur de fracture et de perte d'autonomie. La prise de conscience augmente avec l'âge (50). Les conséquences potentiellement graves de l'ostéoporose sont donc alors relativement perçues et connues mais les causes de l'ostéoporose (48), l'efficacité des traitements et l'intérêt de l'activité physique moins bien appréhendés (50).

Les représentations concernant les traitements sont dominées par la crainte des effets indésirables. Pour certains patients, les traitements anti ostéoporotiques ne préviendraient pas la survenue de nouvelles fractures. Globalement, la croyance en l'efficacité des traitements est variable, 50% seulement des malades en ont une vision positive. (48)

b. Une mauvaise observance des traitements de l'ostéoporose

L'observance d'un traitement médicamenteux se définit par le degré de concordance entre le comportement d'un patient en terme de prise médicamenteuse (rythme et conditions de prise) et la prescription médicale. Elle est le reflet de l'adhésion du patient à son traitement (acceptation du traitement par le patient) et de la persistance au traitement qui traduit la capacité du patient à poursuivre le traitement, aussi longtemps que celui-ci est prescrit.

Une bonne observance dépend de multiples facteurs émotionnels, comportementaux, sociaux et relationnels.

La quantification de l'observance à un traitement n'est pas simple.

- Certaines équipes utilisent le « medication possession ratio » (MPR), défini par le nombre de jours de traitement délivrés par le pharmacien pendant une période donnée divisé par le nombre total de jours dans cette période.

- Une autre méthode, plus fiable mais qui n'est pas infaillible, utilise des piluliers intelligents.

Ceux-ci sont capables de tracer leur ouverture par le patient et de garder cette information en mémoire voire de la transmettre par internet. L'ouverture du pilulier ne garantit cependant pas de manière certaine la prise réelle du médicament.

Plusieurs études se sont penchées sur l'observance des traitements anti ostéoporotiques par les biphosphonates.

Une étude française a analysé l'observance à leur traitement par BPs de patients de plus de 45 ans, ayant reçu leur première prescription entre janvier 2007 et janvier 2008 et suivis dans la base THALES. Les taux d'observance après un an de traitement étaient de 47,5 % chez les patientes traitées avec une forme mensuelle et de 30,5 % avec une forme hebdomadaire. (51)

D'autres études ont retrouvé des résultats similaires avec une persistance du traitement de chez seulement 50% des patients après un an de traitement, 35% après 2 ans de traitement et 30% après 3 ans de traitement.

Moins d'un tiers des patients continuent leur traitement au bout de 4 ans, durée considérée comme minimale, et sur ce tiers, au maximum seulement 50% ont une bonne observance.

Au final, moins de 15% des patients ostéoporotiques prennent bien leur traitement par BPs sur la durée minimale de prescription de 4 ans (52)(53).

L'adhésion au traitement par le patient est pourtant essentielle au succès thérapeutique.

On estime comme satisfaisant un taux d'observance de 80 %, sachant qu'à partir de 60% les effets des BPs commencent à être bénéfiques.

L'observance des traitements anti ostéoporotiques est donc clairement très insuffisante et l'on doit s'interroger sur les causes susceptibles d'expliquer ce phénomène et sur les moyens utilisables pour y remédier.

Les facteurs susceptibles d'expliquer la mauvaise observance des traitements de l'ostéoporose sont nombreux (54,55). Ce sont :

- **Des facteurs liés à la maladie**

- Le caractère asymptomatique de l'ostéoporose non fracturaire. L'ostéoporose est une maladie chronique qui n'a pas d'impact sur la qualité de vie des patients tant que les évènements fracturaires sont absents ou peu symptomatiques
- La survenue d'une fracture alors que le patient est traité, faisant percevoir le traitement comme inefficace

- **Des facteurs liés aux médicaments utilisés**

- Un schéma ou un mode d'administration du traitement inadapté ou contraignant (contrainte de la prise à jeun des BPs, difficulté de ne pas oublier la prise)
- La survenue d'effets indésirables. Ainsi, les effets indésirables digestifs sont la première cause déclarée d'arrêt du traitement

- **Des facteurs liés au patient**

- Patients non convaincus du bénéfice du traitement : car non perceptible immédiatement
- Patients n'ayant pas une perception de la gravité de leur maladie ostéoporotique ou de leurs facteurs de risques

- Crainte des effets indésirables possibles
- Crainte de la survenue secondaire de certaines maladies potentiellement imputables au traitement, comme la survenue de cancers du sein ou d'accidents thromboemboliques.
- Priorisation de certains traitements chez des patients polymédiqués. Chez les personnes âgées présentant de nombreuses comorbidités, il est fréquent que les patientes interrompent en premier les thérapeutiques de l'ostéoporose qu'elles considèrent comme les moins prioritaires parmi la totalité de leurs traitements
- Croyances personnelles
- Manque de motivation
- Contexte psychosocial
- Coût du traitement trop élevé

• Des facteurs liés à la relation médecin/patient

- Difficulté du dialogue médecin/patient
- Information insuffisante donnée par le médecin au patient concernant son risque fracturaire réel

c. Des expériences positives d'éducation thérapeutique (47)

Plusieurs études montrent une efficacité de l'éducation thérapeutique pour améliorer la prise en charge des patients souffrant d'ostéoporose.

L'impact de l'éducation par les professionnels de santé sur les comportements des patients dans le domaine de l'ostéoporose a fait l'objet d'une revue systématique de la littérature (56).

Les 9 études sélectionnées dans cette revue concernaient une population essentiellement féminine, âgée de 45 à 69 ans. D'une manière générale, les séances se faisaient en session de groupe ou en entretien individuel, d'une durée pouvant aller de 15 à 120 mn, le plus souvent sous forme d'une seule intervention.

Ces études montrent que les sessions d'ETP entraînent une amélioration des scores de connaissance sur l'ostéoporose et un accroissement de l'adhésion aux exercices physiques mais les durées de suivi dans ces études restaient courtes, de 1 à 9 mois.

La persistance au traitement semble également significativement augmentée par un programme d'éducation thérapeutique et un suivi régulier.

Dans une étude récente, Briot et All (57) ont analysé l'efficacité d'un programme éducatif et de suivi (PES), adapté à l'ostéoporose, sur la persistance au traitement chez des femmes traitées par téraparatide.

5 413 femmes traitées par téraparatide ont été incluses dans l'étude entre septembre 2004 et juin 2007 et ont donc bénéficié du PES.

La persistance au traitement de ces patientes a été évaluée par entretien téléphonique et comparée à celle de la population globale des femmes traitées par téraparatide, évaluée à partir des données de la CNAMTS.

Chez les 5 413 femmes incluses dans l'étude, le taux de persistance a été de 85,5 % à 16 mois, tandis que, chez les patientes non incluses dans le PES, le taux de persistance à 16 mois était pratiquement nul.

47,2 % des arrêts prématurés observés dans l'étude ont eu lieu au cours des 3 premiers mois de traitement et les deux causes les plus fréquentes d'arrêt du traitement ont été la survenue d'effets indésirables (46,7 %) et le souhait de la patiente d'interrompre le traitement (24,2 %).

2. Rôle du pharmacien pour améliorer la perception de l'ostéoporose et l'observance aux traitements

Le pharmacien pourrait jouer un rôle tout à fait significatif pour améliorer la perception du patient de sa maladie et pour le convaincre d'adhérer à son traitement

Il pourrait le faire au travers de la participation à des ateliers d'éducation thérapeutique formalisés ou à l'occasion de consultations pharmaceutiques programmées à l'avance avec le patient, prolongeant les ateliers d'ETP.

Quelque soit la forme prise par ces rencontres avec le patient, elles ne devront pas être trop longues, pour ne pas saturer les patients avec un trop grand nombre d'informations. Une durée de 20 minutes pourrait convenir à condition de répéter ces séances régulièrement, en particulier sur la première année (consultation à 3 mois, 6 mois et 12 mois).

Le pharmacien pourrait consacrer, en début de chaque d'entretien, quelques minutes pour évaluer le niveau actuel de connaissances du patient concernant sa pathologie, juger de la représentation qu'il en a, ainsi que de son observance vis à vis du traitement.

Voici, pour exemple, quelques questions ouvertes qui pourraient être posées au patient, pour évaluer l'observance :

- Quel jour prenez-vous votre traitement ?
- À quelle heure ?
- Vous le prenez avec votre café du matin ? (question piège pour évaluer les conditions de prise d'un BP par exemple)
- L'avez-vous arrêté en raison de troubles digestifs ou d'autres effets indésirables ?
- Vous arrive-t-il de l'oublier ?
- Avez-vous confiance dans ce traitement ?

Le pharmacien pourrait revenir, lors de la deuxième partie de l'entretien, sur diverses informations ou notions concernant la maladie ou le traitement qui lui semblent mal appréhendées par le patient.

Par exemple, le pharmacien pourrait, concernant l'ostéoporose et son diagnostic :

- Expliquer à nouveau la maladie avec des mots simples. Fragilité osseuse, fractures spontanées, réduction de la taille sont plus simples à comprendre que ostéoporose, densité minérale osseuse ou capital osseux.
- Expliciter le résultat de l'ostéodensitométrie à la patiente par un compte rendu lisible pour le profane et s'assurer qu'elle l'a bien compris.
- Bien faire prendre conscience du lien existant entre une DMO basse et des antécédents de fractures.

Le pharmacien pourrait également évoquer ou revenir sur :

- les objectifs thérapeutiques et donc le choix du traitement utilisé contre l'ostéoporose dans le contexte particulier de la patiente.

- Intérêt d'un THS lorsque les symptômes climatiques sont au premier plan
- Intérêt du Raloxifène en cas de forte inquiétude de la patiente par rapport au cancer du sein
- Administration mensuelle de BP injectable, pour les patientes qui oublient leur traitement.

- la nécessité d'un traitement suffisamment long (sur une période de 4 à 5 ans) pour espérer améliorer la solidité osseuse et réduire le risque de fracture.

- les effets indésirables potentiels et la manière de les gérer

- les modalités de prises des médicaments

- les conseils hygiéno-diététiques à associer à la prise en charge médicamenteuse

- des outils mémoire permettant de ne pas oublier son traitement.

Il est primordial que les informations générales données aux patients soient cohérentes entre l'hôpital, la ville, le médecin traitant et le pharmacien d'officine.

D. Suivi des patients : l'importance d'une filière de soins et d'un réseau ville-hôpital

1. Prise en charge de l'ostéoporose après une fracture

Lors d'un épisode de fracture, la prise en charge initiale a lieu en général dans un service d'accueil des urgences. Elle semble rarement suivie d'une prise en charge secondaire d'un éventuel problème d'ostéoporose.

Une étude réalisée à partir d'une base de données de l'Assurance Maladie (58) a évalué la prise en charge de l'ostéoporose après une fracture de l'avant-bras dans une large population française. Elle a mis en évidence le faible impact de l'épisode fracturaire sur la prise en charge ultérieure de l'ostéoporose avec seulement 10 % d'ODM réalisées suite à cet accident.

Les fractures de l'avant-bras sont souvent traitées dans une situation d'urgence et le diagnostic d'ostéoporose n'est pas évoqué systématiquement.

Il est donc primordial de « profiter » de ce passage aux urgences pour détecter les patients (et en particulier les patientes) susceptibles de présenter une ostéoporose sous-jacente à la fracture par un dépistage systématique afin de mettre en place si besoin une prévention secondaire des fractures et de leurs complications.

Ceci peut être organisé dans le cadre de ce qui est habituellement appelé une « **filière ostéoporose** » ou « **filière fracture** ».

Cette filière passe par un **relai ville-hôpital** dont le but est de permettre une meilleure coordination de la prise en charge de ces patientes depuis leur passage aux urgences traumatologiques jusqu'à leur retour en consultation chez leur médecin généraliste. (59)

Une étude menée au service des urgences du CHU de Rennes a évalué l'impact sur la prise en charge de l'ostéoporose, d'une incitation systématique au diagnostic de cette maladie auprès des patients ayant présenté des fractures à bas niveau d'énergie.

Cette incitation au dépistage reposait sur l'envoi d'un courrier au patient, d'information sur l'ostéoporose et son impact était évalué au bout de 6 mois.

Cette étude a montré qu'une information systématique par courrier, des patients ayant été pris en charge aux urgences pour fracture à bas niveau d'énergie, pouvait améliorer considérablement la prise en charge de l'ostéoporose.

Elle a tout d'abord montré que la place du médecin traitant était centrale puisque 76,5% des patients qui avaient présenté une fracture ostéoporotique avaient consulté leur médecin traitant dans les six mois pour ce problème d'ostéoporose.

Elle a ensuite démontrée que l'impact de cette intervention du médecin de ville était significatif puisque qu'une ODM était réalisée chez 61,5% des patients, des conseils hygiéno-diététiques délivrés dans 56% des cas, une supplémentation vitamino-calcique et un traitement prescrits dans 53,9 % et 47 % contre respectivement 30,3 %, 35,5 %, 32,9 % et 23,7 % dans le groupe témoin. (60)

Il est donc clair que la gestion de la maladie ostéoporotique doit être intégrée dans les protocoles de soins post-fracture. Les personnes âgées de plus de 40 ans qui présentent des fractures de fragilité devraient être soumises automatiquement à un processus de diagnostic et de traitement de l'ostéoporose afin de réduire le risque d'une nouvelle fracture dans l'avenir. (61).

Le pharmacien peut jouer à ce niveau un rôle complémentaire pour inciter le patient après un épisode fracturaire à bas niveau d'énergie à consulter son médecin.

2. Quelques exemples de « filières ostéoporose » et de programmes d'ETP

a. Exemple de la filière ostéoporose du CHU de Bordeaux

Le projet de filière Urgence-Traumatologie-Rhumatologie a été élaboré par l'équipe du service de Rhumatologie du groupe hospitalier Pellegrin-Tripode de Bordeaux.

L'organisation de cette filière est la suivante :

- ❖ Identification des sujets présentant une fracture possiblement ostéoporotique, à savoir tout patient d'un âge supérieur à 55 ans pour une femme et supérieur à 70 ans pour un homme, hospitalisé aux urgences ou en orthopédie pour :
 - une fracture du poignet
 - une fracture-tassement vertébrale
 - une fracture de l'extrémité supérieure du fémur

- ❖ Proposition d'un bilan de dépistage comprenant :
 - un bilan biologique simple permettant d'éliminer les diagnostics différentiels : hémogramme, vitesse de sédimentation, CRP, électrophorèse des protéines sériques, bilan phosphocalcique, vitamine D
 - un rendez-vous d'hospitalisation de jour en rhumatologie pour réalisation :
 - une ostéodensitométrie
 - un bilan nutritionnel (diététicienne)

- un bilan physique (kinésithérapeute)
- un bilan social (assistante sociale)
- un bilan clinique
- une synthèse médicale avec avis thérapeutique
- éventuellement une séance d'éducation thérapeutique spécifique (observance, prévention des chutes, maintien au domicile...)

Une synthèse globale est adressée au médecin traitant référent pour organiser et poursuivre le suivi thérapeutique en médecine de ville. Une participation à des journées d'informations est proposée aux patients ainsi qu'aux médecins traitants.

la prévention
de l'**ostéoporose**

Pour une prévention efficace des fractures le dépistage de la fragilité osseuse

Une **consultation** médicale
Le rhumatologue vous recevra pour un entretien et un dépistage. Il vous proposera le cas échéant un traitement adapté à vos besoins.

Des **conseils** adaptés
La diététicienne vous parlera de l'alimentation équilibrée. L'infirmière vous expliquera les traitements prescrits et les modalités de prise. La kinésithérapeute vous proposera des exercices adaptés et vous conseillera.

Vous êtes une femme ménopausée ou un homme de plus de 65 ans

Vous avez subi une fracture (poignet, hanche, vertèbre...) sans accident majeur.

Nous vous proposons une consultation pluridisciplinaire en rhumatologie pour réaliser un bilan de fragilité osseuse

➤ **Contactez-nous au 05 56 79 49 54**
Notre équipe (médecin, kinésithérapeute, infirmière, diététicienne, assistante sociale) est à votre disposition tous les jeudis sur rendez-vous de 9h à 13h.

Document élaboré par l'équipe de rhumatologie
Groupe hospitalier Pellegrin - Tripode - Place Amélie Raba-Léon
33000 BORDEAUX - Tél. 05 56 79 56 79
www.chu-bordeaux.fr

Figure 20 : Affiche « Filière ostéoporose » du CHU de Bordeaux

b. Quelques autres exemples de réseaux ou de programmes d'ETP existant en France (62)

- **ALCOV : Association de Lutte contre l'Ostéoporose dans les Vosges**

C'est un réseau de prévention et d'éducation pour la santé des personnes à risque ostéoporotique. Ce réseau est constitué par des personnels de santé (médecins, pharmaciens, kinésithérapeutes, diététiciens, ergothérapeutes) concernés par la prévention du risque fracturaire chez les patients ostéoporotiques.

Les objectifs de ce réseau sont :

- ➔ D'informer les patientes sur l'ostéoporose : de façon individuelle lors de la prise en charge dans les différents ateliers ou collective (journée mondiale de l'ostéoporose)
- ➔ D'éduquer les patientes dans le cadre de trois ateliers animés par des professionnels de santé sur les thèmes suivants :
 - Ostéoporose et diététique
 - Ostéoporose et prévention des chutes
 - Ostéoporose et exercices physiques
- ➔ De former les professionnels de santé

- **Ecole de l'ostéoporose (CHR Orléans)**

C'est un programme mise en place sous l'égide du GRIIO en 2003.

Les ateliers d'éducation sont quasiment identiques à ceux de l'ALCOV mais se déroulent sur 3h espacés d'un mois (12 ateliers par an). 10 à 20 patients participent aux ateliers. Plus de 1000 personnes ont déjà participé à ces programmes.

- Il existe également un programme d'ETP au **CHR de Laon** et à **Metz-Thionville**.

Conclusion

L'ostéoporose est une maladie chronique dont la prise en charge constitue un enjeu important de santé publique. Elle représente un défi de prise en charge pour les systèmes de santé compte tenu de sa fréquence, de la gravité de ses complications et de l'augmentation continue du nombre de fractures.

Nous disposons aujourd'hui de moyens pour réduire significativement l'impact de cette pathologie en termes de morbi-mortalité et de coûts économiques mais sa prise en charge reste insuffisante.

Celle-ci pourrait probablement être améliorée si le patient était pris en charge de façon plus globale par les acteurs de santé en particulier en développant des actions de sensibilisation et de prévention ou en améliorant la communication entre les différents professionnels de santé.

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé qui occupe une place de choix du fait de ses contacts fréquents avec les malades et de sa position au sein du parcours de santé qui lui permet d'avoir une bonne vision sur l'ensemble des pathologies et des traitements de ses patients.

Comme suggéré dans cette thèse on peut imaginer un rôle significatif du pharmacien d'officine dans la démarche d'optimisation de la prise en charge des patients ostéoporotiques ou susceptibles de l'être. Cela pourrait passer par une sensibilisation de sa clientèle à ce problème, une éventuelle détection des personnes les plus à risques ou la systématisation à ces dernières de conseils hygiéno-diététiques.

L'engagement du pharmacien pourrait s'inscrire aussi dans le cadre de l'éducation thérapeutique mission qui lui a été reconnue par la loi HPST.

Néanmoins, à l'heure actuelle, la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique à l'officine reste compliquée sur le plan pratique car consommatrice de temps.

Bibliographie

1. De Vernejoul M-C, Marie P. *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2008.
2. Curran D, Maravic M, Kiefer P, Tochon V, Fardellone P. Épidémiologie des fractures liées à l'ostéoporose en France : revue de la littérature. *Rev Rhum*. 2010 Dec;77(6):579–85.
3. Schott AM, Cormier C, Hans D, Favier F, Hausherr E, Dargent-Molina P, et al. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1998;8(3):247–54.
4. Robbins JA, Schott AM, Garnero P, Delmas PD, Hans D, Meunier PJ. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Feb;16(2):149–54.
5. Lespessailles É, Cotté F-E, Roux C, Fardellone P, Mercier F, Gaudin A-F. Prevalence and features of osteoporosis in the French general population: The Instant study. *Joint Bone Spine*. 2009 Jul;76(4):394–400.
6. Maravic M, Le Bihan C, Landais P, Fardellone P. Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005 Dec;16(12):1475–80.
7. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, Einhorn TA, Wang Y, Steinbuch M, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2010 Mar;21(3):399–408.
8. Empana J-P, Dargent-Molina P, Bréart G, EPIDOS Group. Effect of hip fracture on mortality in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Am Geriatr Soc*. 2004 May;52(5):685–90.
9. Bess D-H. *Des os sains chez les femmes ménopausées*. International Osteoporosis Foundation (IOF); 2013.
10. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013

Dec;8(1-2).

11. Bartl R. L'ostéoporose : prévention, diagnostic, traitement. Maloine; 2003.
12. Fardellone P, Hérisson C. Os, activité physique et ostéoporose. Masson; 2005.
13. Meunier P. L'ostéoporose. Le Quotidien du médecin; 2005.
14. Chapurlat RD. L'ostéoporose. J. Libbey Eurotext; 2003.
15. Keen RW, Lerais J-M, Clunie G. Ostéoporose. Elsevier-Masson; 2009.
16. Aubry-Rozier B. Prophylaxie de l'ostéoporose cortisonique : qui, quand et quoi. Rev Med Suisse. 2010;
17. Briot K, Roux C. Ostéoporose cortico-induite. Rev Médecine Interne. 2013 May;34(5):315–23.
18. Société Française de Rhumatologie (SFR). Dossier Ostéoporose. 2005.
19. GRIO. Ostéoporose, prévenir et agir à tout âge.
20. Haute Autorité de Santé (HAS). Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. 2006.
21. Laredo J-D. L'ostéoporose : diagnostic et prise en charge. J Radiol. 2007 Oct;88(10):1283.
22. Assurance Maladie. L'ostéodensitométrie. 2010 Oct 4;
23. Roux C, Thomas T. Du bon usage du FRAX®. Rev Rhum. 2009 Jan;76(1):1–3.
24. Briot K. Ostéoporose : critères de diagnostic et de suivi. L'outil FRAX®. Scores radiologiques. Rev Rhum Monogr. 2010 Apr;77(2):167–72.
25. Prolia® (denosumab) : nouvelles informations pour minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. ANSM; 2014. Available from: http://ansm.sante.fr/content/download/66703/852839/version/2/file/DHPC_140903_Prolia.pdf
26. Lin T, Wang C, Cai X-Z, Zhao X, Shi M-M, Ying Z-M, et al. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. Int J Clin Pract. 2012 Apr;66(4):399–408.
27. GRIO. Ostéoporoses. 2ème édition. Doin éditeurs; 2005.
28. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Rev Rhum. 2012 May;79(3):264–74.

29. HAS. Bon usage du médicament : les médicaments de l'ostéoporose [Internet]. 2014. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs_osteoporose_v2.pdf
30. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321–33.
31. Hays J, Hunt JR, Hubbell FA, Anderson GL, Limacher M, Allen C, et al. The Women's Health Initiative recruitment methods and results. *Ann Epidemiol*. 2003 Oct;13(9 Suppl):S18–77.
32. Souberbielle J-C. Épidémiologie du déficit en vitamine D. *Cah Nutr Diététique*. 2014 Dec;49(6):252–9.
33. Souberbielle J-C. Actualités sur la vitamine D. *Cah Nutr Diététique*. 2013 Apr;48(2)
34. Souberbielle J-C, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. *Presse Médicale*. 2013 Oct;42(10):1343–50.
35. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Médicale*. 2011 Jul;40(7–8):673–82.
36. Personne V, Partouche H, Souberbielle J-C. Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. *Presse Médicale*. 2013 Oct;42(10):1334–42.
37. HAS. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. 2013.
38. HAS. Synthèse d'avis de la commission de la transparence : Protélos (ranélate de strontium), anti-ostéoporotique [Internet]. 2014. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/protelos_sapub_ct12966.pdf
39. JO du 21/01/2015 [Internet]. 2015. Available from: <http://www.grio.org/documents/actualites-professionnelles-250-1422861134.pdf>
40. Barth C, Massard C, Vignot S. Os et thérapies moléculaires ciblées : nouveaux agents. *Bull Cancer (Paris)*. 2013;100(11):1215–21.
41. Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2010 May;25(5)
42. Roux S. Nouvelles cibles thérapeutiques dans l'ostéoporose. *Rev Rhum*. 2010

May;77(3):257–63.

43. Inhiber la sclérotine, approche prometteuse pour l'ostéoporose. *Rev Francoph Lab*. 2014 Jun;2014(463):25.
44. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *N Engl J Med*. 2014 Jan 30;370(5):412–20.
45. Brewer L, Williams D, Moore A. Current and future treatment options in osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Apr;67(4):321–31.
46. Siris ES, Gehlbach S, Adachi JD, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, et al. Failure to perceive increased risk of fracture in women 55 years and older: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011 Jan;22(1):27–35.
47. Rousière M. L'ETP améliore-t-elle l'observance : quel bénéfice dans l'ostéoporose ? *Rev Rhum Monogr*. 2013 Jun;80(3):166–9.
48. Besser SJ, Anderson JE, Weinman J. How do osteoporosis patients perceive their illness and treatment? Implications for clinical practice. *Arch Osteoporos*. 2012;7:115–24.
49. Lespessailles E, Martailé V, Beauvais C. Besoins et objectifs éducatifs des patients atteints d'ostéoporose. *Rev Rhum Monogr*. 2013 Jun;80(3):157–61.
50. Thomas TTT, Lespessailles EEL, Lévy-Weil FFLV, Lesort SSL, Bonnelye GGB, Reach GGR, et al. Representations of osteoporosis at the time of announcement of the diagnosis — ROAD. *Bone*. 2009 Jun;44:S419.
51. Cotté F-E, Fardellone P, Mercier F, Gaudin A-F, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2010 Jan;21(1):145–55.
52. Sampalis JS, Adachi JD, Rampakakis E, Vaillancourt J, Karellis A, Kindundu C. Long-term impact of adherence to oral bisphosphonates on osteoporotic fracture incidence. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2012 Jan;27(1):202–10.
53. Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, Kahler KH. Consequences of poor compliance with bisphosphonates. *Bone*. 2007 Nov;41(5):882–7.
54. Marcelli C. Quel suivi paramédical pour une ostéoporose sévère ? *Rev Rhum*. 2010 Oct;77, Supplement 2:S57–9.

55. Rousière M. De l'importance de prendre en charge l'ostéoporose. *Presse Médicale*. 2011 Oct;40(10):900–9.
56. Smith CA. A systematic review of healthcare professional-led education for patients with osteoporosis or those at high risk for the disease. *Orthop Nurs*. 2010 Apr;29(2):119–32.
57. Briot K, Ravaud P, Dargent-Molina P, Zylberman M, Liu-Leage S, Roux C. Persistence with teriparatide in postmenopausal osteoporosis; impact of a patient education and follow-up program: the French experience. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2009 Apr;20(4):625–30.
58. Erny F, Auvinet A, Lin DCM, Pioger A, Haguenoer K, Tauveron P, et al. Prise en charge de l'ostéoporose après une fracture de l'avant-bras : analyse à partir d'une base de données de l'Assurance Maladie. *Rev Rhum*. 2015 Jul;82(4):253–6.
59. Chaboud-Mollard M. Réflexion autour de la mise en place d'une "filière ostéoporose" à l'hôpital Sud de Grenoble. 2013.
60. Coiffier G, Couchouron T, Larroche G, Bouget J, Thomazeau H, Guggenbuhl P. Impact du recours systématique au médecin traitant sur la réalisation d'une densitométrie osseuse et la mise en route d'un traitement après la survenue d'une fracture à bas niveau d'énergie dépistée dès les urgences. Étude prospective monocentrique sur 434 patients suivis six mois. *Rev Rhum*. 2013 Dec;80(6):577–82.
61. Giangregorio L, Papaioannou A, Cranney A, Zytaruk N, Adachi JD. Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Apr;35(5):293–305.
62. Leduc C. Actualisation des traitements sur l'ostéoporose. Mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique sur l'ostéoporose au CHR de Metz et de son suivi en milieu ambulatoire auprès des médecins traitants et des pharmaciens d'officine (projet SIOUX sous la direction de l'ARS Lorraine). [Nancy]: Université de Lorraine; 2013.
63. Orcel P. Actualisation des recommandations pour la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique. *Rev Rhum*. 2014 Oct;81(5):358–61.
64. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. Actualisation 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. *Rev Rhum*. 2014 Oct;81(5):385–94.

65. Desoutter J, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S. Le remodelage osseux normal et pathologique. Rev Francoph Lab. 2012 Nov;2012(446):33–42.

SERMENT DE GALIEN

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 instruite dans les préceptes de mon art et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'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 ;

De 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 mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

RESUME :

L'ostéoporose est une maladie chronique, silencieuse, caractérisée par une diminution de la densité et de la résistance osseuse prédisposant le patient à un risque accru de fractures. Elle constitue un problème de santé publique majeur du fait de sa prévalence importante et en augmentation constante et du fait des conséquences potentiellement graves en termes de morbidité, de mortalité et de coûts socio-économiques.

L'ostéoporose reste néanmoins une pathologie sous-diagnostiquée que ce soit dans la pratique médicale courante ou au décours de la prise en charge d'une fracture et ce malgré des moyens diagnostiques fiables et faciles à mettre en œuvre. L'ostéoporose reste également une pathologie insuffisamment traitée. Tous les patients relevant d'un traitement de l'ostéoporose ne sont pas pris en charge malgré les recommandations existantes et malgré la disponibilité de médicaments efficaces sur le risque fracturaire.

L'ostéoporose reste enfin une pathologie dont la prévention est insuffisante tant en ce qui concerne la prévention du développement de la maladie que de ses conséquences.

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé qui occupe une place de choix du fait de ses contacts fréquents avec les malades et de sa position au sein du parcours de santé.

On peut donc imaginer que le pharmacien d'officine joue un rôle significatif dans la démarche d'optimisation de la prise en charge des patients ostéoporotiques ou susceptibles de l'être par une sensibilisation de sa clientèle à ce problème, une éventuelle détection des personnes les plus à risques, la systématisation à ces dernières de conseils hygiéno-diététiques ou une participation à des actions d'éducation thérapeutique.

TITRE EN ANGLAIS :

Care and prevention of osteoporosis in 2015 : What's role for the pharmacist ?

DISCIPLINE : Pharmacie

MOT CLES :

- Ostéoporose
- Prévention
- Traitement
- Pharmacien d'officine

Université de Bordeaux – UFR des Sciences Pharmaceutiques
Campus de Carreire 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex

ABSTRACT:

Osteoporosis is a chronic and silent disease, characterized by a decrease of density and bone resistance, predisposing patients to a greater risk of fractures. Osteoporosis is a major public health problem because of its important and increasing prevalence and because of its consequences in terms of morbidity, mortality and socioeconomic costs.

Osteoporosis remains in spite of reliable diagnostic a sub-diagnosed pathology both in the current medical practice and after a bone fracture.

Osteoporosis also remains an insufficiently handled pathology. Only a part of the patients relevant for a treatment, are managed.

Finally, osteoporosis is a pathology the prevention of which is insufficient both as regards the development of the disease as its consequences.

The pharmacist is a healthcare professional who occupies a specific position in the healthcare path due to frequent contacts with patients. Thus, we can imagine a significant role for the pharmacist for optimizing the management of osteoporotic patients. Pharmacist could inform patients about this disease, detect patient with high risks, and participate to sessions of therapeutic education.