



HAL
open science

L'ostéoporose

Cécile Damieux-Verdeau

► **To cite this version:**

| Cécile Damieux-Verdeau. L'ostéoporose. Sciences pharmaceutiques. 1995. dumas-01860644

HAL Id: dumas-01860644

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01860644>

Submitted on 23 Aug 2018

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

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

2^e exemplaire



115 016075 9

FOURIER - GRENOBLE I Sciences Technologie Médecine

U.F.R de PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1995

N° d'ORDRE : 7010

L'OSTEOPOROSE

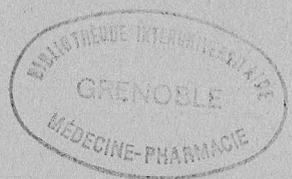
THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle DAMIEUX - VERDEAU Cécile

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 30 mars 1995.

- Devant : M. **J. ROCHAT**, Professeur
Président du jury
- et
- Mme **M. BOITARD**, Maître de Conférences
- Mme **M. FEIGE**, Docteur en Pharmacie
- Mme **M. BLANC**, Docteur en Pharmacie
Docteur de l'Université Joseph Fourier

U.F.R de PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1995

N° d'ORDRE : 7010

L'OSTEOPOROSE

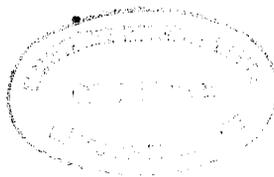
THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle DAMIEUX - VERDEAU Cécile

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 30 mars 1995.

Devant : M. **J. ROCHAT**, Professeur
Président du jury

et

Mme **M. BOITARD**, Maître de Conférences

Mme **M. FEIGE**, Docteur en Pharmacie

Mme **M. BLANC**, Docteur en Pharmacie
Docteur de l'Université Joseph Fourier

Remerciements à :

Mr ROCHAT, qui me fait l'honneur de présider ce jury et à qui je tiens à adresser mes plus vifs remerciements.

Mme BOITARD, maître de thèse, pour son aide constante et sa disponibilité.

Je lui adresse tous mes remerciements pour m'avoir permis de réaliser ma thèse dans de bonnes conditions.

Mme FEIGE et Mme BLANC, docteurs en pharmacie, qui ont bien voulu faire partie de ce jury.

Je voudrais les remercier pour leur gentillesse, et pour leur soutien apporté dans mes études.

Remerciements à :

Mes parents qui m'ont toujours soutenue dans mes études.

Mes soeurs.

Luc.

A tous ceux qui m'ont aidée de près ou de loin à réaliser ce travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	p 11
PREMIERE PARTIE : L'OS ET LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE.....	p 13
Sous-partie I : Structure et fonctionnement du tissu osseux.....	p 14
I- Le tissu osseux.....	p 15
A- Structure de l'os.....	p 15
1- L'os compact.....	p 16
2- L'os spongieux.....	p 18
B- Composition de l'os.....	p 19
1- La matrice protéique.....	p 19
a)- Le collagène.....	p 19
b)- La substance fondamentale.....	p 20
2- La substance minérale.....	p 21
II- Les cellules osseuses.....	p 23
A- Les ostéoblastes.....	p 23
B- Les ostéocytes.....	p 24
C- Les ostéoclastes.....	p 25
III- Le remodelage osseux.....	p 26
IV- Notions de capital osseux / ostéopénie physiologique et seuil fracturaire	p 30
A- Le capital osseux.....	p 30
B- Ostéopénie physiologique.....	p 30
C- Le seuil fracturaire	p 31

Sous partie II : Le métabolisme phosphocalcique	p 32
I- Répartition du calcium et du phosphore dans l'organisme.....	p 34
A- Distribution du calcium dans l'organisme	p 34
B- Distribution du phosphore dans l'organisme.....	p 36
II- Le métabolisme phosphocalcique.....	p 38
A- Les besoins et les sources en calcium et phosphore	p 38
1- Le calcium	p 38
2- Le phosphore	p 38
B- L'absorption du calcium et du phosphore au niveau intestinal.....	p 39
1- Mouvements intestinaux du calcium	p 39
a)- L'absorption du calcium.....	p 39
b)- La sécrétion du calcium dans l'intestin.....	p 40
2- Mouvements intestinaux du phosphore	p 40
C- Squelette et métabolisme phosphocalcique	p 41
D- Elimination rénale du calcium et du phosphore	p 42
1- Le flux rénal du calcium	p 42
2- Le flux rénal du phosphore	p 42
III- La régulation du métabolisme phosphocalcique	p 43
A- La parathormone	p 43
1- Structure de la PTH	p 44
2- Régulation de la sécrétion de PTH.....	p 44
3- Action osseuse de la PTH	p 45
a)- Rôle de la PTH dans le processus de remodelage osseux.....	p 46
b)- Rôle de la PTH dans le maintien de la calcémie	p 46
4- Action rénale de la PTH.....	p 48
B- Le calcitriol ou 1,25 dihydroxy vitamine D	p 49
1- Généralités.....	p 49
a)- Les sources de vitamine D	p 49
b)- Les besoins.....	p 50
c)- Absorption et stockage de la vitamine D.....	p 50
d)- Métabolisme de la vitamine D	p 50
e)- Régulation de la synthèse du calcitriol.....	p 52
2- Action intestinale du calcitriol	p 52
3- Action au niveau osseux	p 53
4- Action rénale	p 54
5- Effets sur la sécrétion parathyroïdienne	p 54

C- La calcitonine	p 55
1- Structure et synthèse de la calcitonine.....	p 55
2- Régulation de la sécrétion de calcitonine	p 55
3- Action osseuse de la calcitonine.....	p 56
4- Action rénale de la calcitonine.....	p 56
D- Autres facteurs de régulation du métabolisme phosphocalcique.....	p 57
1- Les estrogènes.....	p 57
2- Les androgènes	p 57
3- Les glucocorticoïdes	p 57
4- Les hormones thyroïdiennes.....	p 58
5- Les vitamines C et A.....	p 58
 IV- Exploration biologique de l'équilibre phosphocalcique	 p 60
A- La calcémie	p 60
B- La phosphorémie	p 60
C- Les marqueurs biologiques du remodelage osseux	p 61
1- Les marqueurs de la formation osseuse	p 61
a)- La phosphatase alcaline	p 61
b)- l'ostéocalcine ou Gla-protéine osseuse.....	p 62
c)- Les autres marqueurs de l'ostéoformation	p 62
2- Les marqueurs de la résorption osseuse.....	p 63
a)- L'hydroxyprolinurie	p 63
b)- Les autres marqueurs de la résorption osseuse.....	p 63
D- La calciurie et la phosphaturie.....	p 64
1- La calciurie	p 64
2- La phosphaturie	p 64
E- Régulation hormonale.....	p 65
1- La PTH.....	p 65
2- La calcitonine	p 65
3- La vitamine D	p 66
a)- La 25 hydroxy vitamine D	p 66
b)- La 24,25 dihydroxy vitamine D	p 66
c)- La 1,25 dihydroxy vitamine D	p 66

DEUXIEME PARTIE : L'OSTEOPOROSE	p 67
I- Définition et classification	p 68
A- Définition.....	p 68
B- Classification.....	p 68
1- L'ostéoporose primaire.....	p 69
a)- L'ostéoporose idiopathique	p 69
b)- L'ostéoporose d'involution.....	p 69
2- L'ostéoporose secondaire	p 70
II- Epidémiologie.....	p 72
A- L'ostéoporose, un réel problème de santé publique	p 72
1- Un problème économique	p 72
2- Un problème social	p 73
B- Les facteurs de risque de l'ostéoporose	p 74
1- Facteurs génétiques, raciaux et familiaux.....	p 74
2- Facteurs nutritionnels.....	p 75
3- La sédentarité.....	p 75
4- Le morphotype.....	p 75
5- Habitudes de vie	p 76
6- La ménopause.....	p 76
7- Facteurs pathologiques.....	p 76
8- Facteurs iatrogènes	p 77
III- Physiopathologie	p 78
A- Physiopathologie de l'ostéoporose post-ménopausique	p 78
B- Physiopathologie de l'ostéoporose sénile	p 80
C- Physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique	p 81
IV- Les signes cliniques de l'ostéoporose.....	p 83
A- Les fractures.....	p 83
B- La perte de taille.....	p 83
C- La douleur	p 85
V- Diagnostic de l'ostéoporose	p 86
A- Bilan biologique.....	p 86
B- Diagnostic différentiel	p 87
C- Imagerie médicale	p 89

1- Les explorations radiologiques.....	p 89
2- Tomodensitométrie quantitative ou TDMQ.....	p 92
a)- Les avantages de la TDMQ.....	p 92
b)- Les limites de la TDMQ.....	p 92
3- L'absorptiométrie monophotonique ou Single Photon Absorptiometry (SPA).....	p 93
a)- Les avantages de la SPA.....	p 93
b)- Les limites de la SPA.....	p 93
4- L'absorptiométrie biphotonique : Dual Photon Absorptio- -métrie (DPA) ou Double Energie X Absorptiométrie (DEXA).....	p 94
a)- Les limites de la DEXA.....	p 94
b)- Les avantages de la DEXA.....	p 95
c)- Expression des résultats.....	p 95
5- Conclusion et perspectives.....	p 97

TROISIEME PARTIE : LES TRAITEMENTS DE L'OSTEOPOROSE p 99

Sous-partie I : Traitement préventif de l'ostéoporosep 100

I- La prévention de l'ostéoporose post-ménopausique..... p 102

A- Le traitement hormonal substitutif.....	p 102
1- Les effets sur l'os de l'estrogénothérapie.....	p 103
2- Modalités du THS.....	p 104
a)- Les différents estrogènes utilisés.....	p 104
b)- Les posologies.....	p 104
c)- Voie d'administration.....	p 105
d)- Durée du traitement.....	p 105
e)- L'association estroprogestative.....	p 105
f)- Les contre-indications à l'estrogénothérapie.....	p 111
3- Les risques et les effets indésirables du THS.....	p 112
a)- Effets indésirables à court terme.....	p 112
b)- Risques à long terme.....	p 112
4- Refus et observance du THS.....	p 112
B- Les autres alternatives thérapeutiques dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique.....	p 113
C- Conclusion.....	p 114

II- Prévention de l'ostéoporose sénile :

Prévention de la fracture du col du fémur..... p 115

A- Supplémentation vitaminocalcique.....	p 115
B- Les diurétiques.....	p 119

III- Les mesures préventives de l'ostéoporose induite par la corticothérapie.....	p 120
A- La modulation de la corticothérapie.....	p 120
B- La correction de la balance calcique	p 121
C- Le traitement substitutif chez les femmes ménopausées soumises à une corticothérapie	p 121
IV- Conclusion.....	p 121

Sous-partie II : Traitement curatif de l'ostéoporose établie :

Prévention secondaire..... p 122

I- Traitement curatif de l'ostéoporose trabéculaire post-ménopausique.....	p 124
A- Les inhibiteurs de la résorption osseuse.....	p 124
1- Les biphosphonates.....	p 124
a)- Structure.....	p 124
b)- Schéma thérapeutique.....	p 125
c)- Mécanisme d'action des biphosphonates	p 126
d)- Caractéristiques pharmacocinétiques de l'etidronate	p 127
e)- Effets indésirables et contre-indications de l'etidronate	p 127
f)- Conclusion.....	p 127
2- La calcitonine	p 128
a)- Les différentes calcitonines utilisées.....	p 128
b)- Le schéma thérapeutique	p 129
c)- Les inconvénients de la calcitonine.....	p 130
d)- Action antalgique de la calcitonine.....	p 131
e)- Conclusion	p 131
B- Le fluor, agent ostéoformateur.....	p 132
1- Mécanismes d'action du fluor.....	p 132
2- Les différents sels de fluor utilisés	p 133
3- Les modalités thérapeutiques	p 134
4- La résistance au traitement par le fluor.....	p 134
5- Les effets indésirables.....	p 135
6- Conclusion.....	p 135
C- Les stéroïdes anabolisants.....	p 136
D- Conclusion	p 136
II- Traitement curatif de l'ostéoporose sénile avec fracture du col du fémur.....	p 137
III- Traitement curatif de l'ostéoporose cortisonique	p 138

QUATRIEME PARTIE : LES CONSEILS A L'OFFICINE	p 139
I- Les conseils médicamenteux	p 141
II- Conseils hygiéno-diététiques.....	p 143
A- L'exercice physique.....	p 143
B- Conseils diététiques.....	p 145
1- L'apport calcique.....	p 145
2- Les vitamines.....	p 148
3- Un conseil diététique adapté	p 149
C- Une hygiène de vie adaptée	p 151
III- La prévention des risques de chute chez la personne agée.....	p 152
 CONCLUSION	 p 153
 BIBLIOGRAPHIE.....	 p 155

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une maladie osseuse liée à l'âge et concernant essentiellement les femmes ménopausées.

Elle représente actuellement un réel problème de santé publique.

C'est en effet une préoccupation socio-économique majeure puisque l'ostéoporose est responsable chaque année en France de 50 000 fractures vertébrales, de 50 à 60 000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur, et que son coût annuel est estimé à 6 milliards de francs.

L'ostéoporose est une maladie multifactorielle où l'alimentation et l'hygiène de vie tiennent une place indiscutable à côté d'autres facteurs.

Il m'a donc paru intéressant de développer ce sujet puisque le pharmacien d'officine doit pouvoir intervenir en tant que conseiller de santé.

Ainsi, une information correcte et des conseils adaptés à chaque personne pourront permettre une meilleure prévention de l'ostéoporose ainsi qu'une diminution de l'incidence de cette pathologie.

Dans cet exposé, nous aborderons tout d'abord l'os et le métabolisme phosphocalcique dont la connaissance est nécessaire avant de développer la maladie ostéoporotique.

Nous verrons que les traitements curatifs actuels ne sont pas entièrement satisfaisants et que la prévention thérapeutique et non thérapeutique constitue le moyen le plus efficace pour lutter contre l'ostéoporose.

**L'OS ET LE
METABOLISME
PHOSPHOCALCIQUE**

**STRUCTURE ET FONCTIONNEMENT
DU TISSU OSSEUX**

I. LE TISSU OSSEUX

L' os apparaît comme un tissu de soutien. C'est un tissu conjonctif hautement spécialisé, caractérisé par sa dureté du fait de la minéralisation de la substance organique intercellulaire.

Mais le tissu osseux doit être conçu autrement que comme une simple "charpente". En effet, il s'agit également d'une source de calcium disponible en grande quantité. Cette disponibilité est capitale pour l'homéostasie de l'organisme.

Ainsi le tissu osseux, par son perpétuel renouvellement et ses facultés d'adaptation rapide, permet le respect d'un phénomène prioritaire : la régulation calcique du compartiment extracellulaire. (57)

A. STRUCTURE DE L'OS

A l'état adulte, le squelette est composé de deux types d'os de structure différente : (57)

- **L' os compact ou cortical** : Il se retrouve dans la corticale des os longs.
- **L' os spongieux ou trabéculaire** : Il est situé dans les corps vertébraux, la plupart des os plats et les épiphyses des os longs.

L'os compact représente 80% de la masse osseuse globale de l'organisme. Pourtant le volume de l'os trabéculaire est plus élevé. Cela est dû à la structure de ces deux types d'os.

Leur proportion respective varie d'un os à l'autre et, dans un même os, d'un site à l'autre.
(2)

1. L'os compact

Il est composé de colonnes cylindriques de 150 à 300 μ de diamètre appelées ostéons.

L'ostéon est constitué de lamelles concentriques entourant un canal central, le canal de Havers où passent un vaisseau sanguin, un canal lymphatique et des nerfs.

Les ostéons ou systèmes harvesiens sont soudés entre eux par un os interstitiel non remanié.

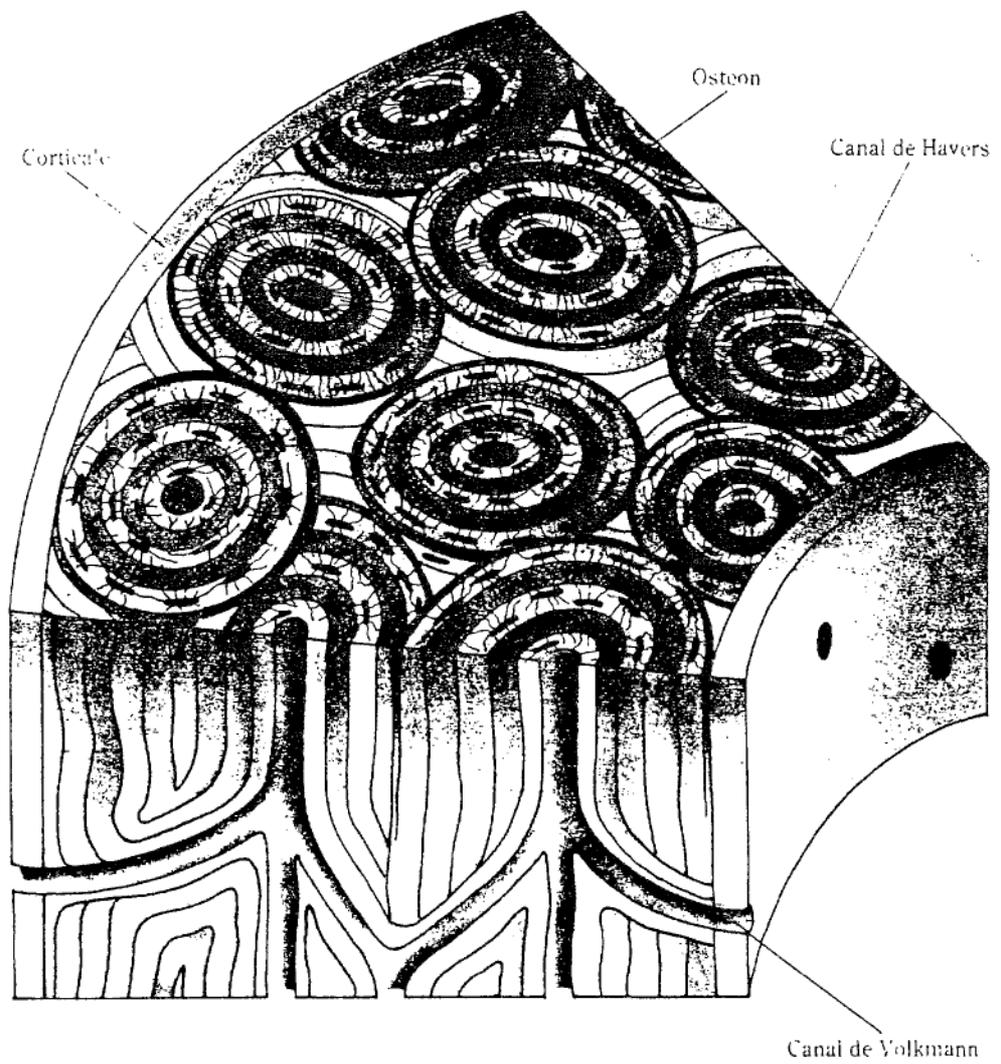
Des canaux de Volkmann contenant des vaisseaux sanguins rejoignent les canaux de Havers.

Dans chaque ostéon, un grand nombre de cellules, **les ostéocytes**, sont disposés régulièrement dans des lacunes de Howship. Ces lacunes sont prolongées par des canalicules anastomosés entre eux.

L'os cortical est en constant remaniement. Les ostéons en phase de résorption ont un bord irrégulier le long duquel se trouvent de grosses cellules multinucléées, **les ostéoclastes**, alors que les ostéons en phase de formation sont bordés de cellules plus petites, mononucléées, appelées **ostéoblastes**.

La calcification complète des ostéons est très lente : 70% des minéraux sont disposés en un à deux jours après la formation de la substance organique, alors que le dépôt complémentaire de minéraux demande plusieurs mois. C'est la raison pour laquelle on observe de grandes variations dans le degré de minéralisation des différents ostéons. (57)

Figure 1 : Structure de l'os compact. Coupe de diaphyse d'un os long.



2. L'os spongieux

La composition de l'os spongieux est du même type, mais il est constitué de travées formant un réseau tridimensionnel plus lâche.

Cette disposition assure à l'os une bonne résistance aux forces de pression et de traction qui lui sont appliquées.

Dans les mailles de ce réseau se trouve la moelle osseuse richement vascularisée.

Les travées osseuses représenteraient 10 à 25% de l'os spongieux qui est de ce fait un os léger.

Ces travées sont couvertes d'une enveloppe de cellules fusiformes qui les séparent de l'espace médullaire.

De place en place des cellules arrondies, les **ostéoblastes**, synthétisent et déposent de l'os nouveau contre l'os ancien qui a été au préalable résorbé par les **ostéoclastes**.

De nombreuses cellules, les **ostéocytes**, sont enfouies dans l'os calcifié et sont nourries par les vaisseaux sanguins présents dans l'espace médullaire intertrabéculaire. (57)

Les pourcentages respectifs d'os spongieux et compacts varient selon le type d'os considéré mais l'os compact entoure pratiquement partout l'os spongieux.

Les vertèbres constituent un des lieux les plus riches en os trabéculaire.

Les pourcentages respectifs d'os varient également en fonction de l'âge.

Lors du vieillissement, il y a augmentation du pourcentage d'os compact et diminution du pourcentage d'os spongieux. Ces variations sont liées au fait que la perte du tissu trabéculaire a lieu en premier, avec conservation relative de l'os compact.

En effet, par sa structure, l'os spongieux est plus favorable aux échanges et c'est lui qui est le premier intéressé lors d'une résorption du tissu osseux, comme lors du vieillissement par exemple.

La perte de l'os spongieux est caractérisée par la disparition d'un certain nombre de travées. La perte de l'os cortical se fait par augmentation des zones non ossifiées à l'intérieur de la structure compacte, créant ainsi des cavités. Ces "tunnels" rendent l'os compact plus poreux. (57)

B. COMPOSITION DE L'OS

L'os spongieux et l'os compact, bien que de structure différente, ont une composition chimique identique.

L'os est composé d'une matrice organique, constituée essentiellement de collagène, sur laquelle sont déposés des sels minéraux.

1. La matrice protéique

La substance fondamentale intercellulaire organique constitue environ 35% de l'os sec débarassé de la moelle.

Elle est composée essentiellement de fibres de collagène. (57)

a) Le collagène

C'est le composant principal de l'os.

Il représente environ 90% de la substance organique de l'os sec dégraissé.

Les molécules de collagène du tissu osseux sont particulièrement riches en hydroxyproline alors que les autres protéines de l'organisme en sont quasi dépourvues.

La structure tertiaire du collagène osseux diffère de celle du collagène des autres tissus. Selon certains auteurs, cette structure favoriserait le dépôt des cristaux minéraux. (57)

En raison de son aptitude particulière à former des liaisons intra et inter moléculaires, le collagène osseux semble moins soluble que les autres types de collagène.

b) La substance fondamentale

Elle est déposée entre les fibres de collagène.

Elle est composée principalement de : (57)

- Protéoglycannes
- Glycoprotéines
- Protéines différentes du collagène
- Peptides
- Lipides.

Un des constituants essentiels de la matrice protéique osseuse non collagénique est la Gla protéine osseuse, encore appelée GPO ou ostéocalcine.

Elle a l'immense intérêt de ne figurer que dans l'os et paraît de ce fait explorer de façon assez spécifique l'activité osseuse. (89)

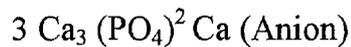
2. La substance minérale

Normalement, la substance organique est minéralisée.

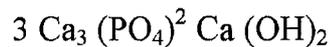
Le minéral osseux représente 65 à 70% de l'os sec.

Il est composé principalement de phosphate de calcium organisé en cristaux d'hydroxyapatite ou de phosphate de calcium amorphe.

Le spectre de diffraction aux rayons X montre que la substance minérale cristalline a une structure identique à celle des cristaux naturels d'apatite dont la formule chimique est :



Le cristal osseux est principalement un hydroxyapatite correspondant à la formule :



Le rapport Ca / PO₄ est égal à 2.

Le cristal est entouré d'une couche d'eau liée qui contient de nombreux ions : chlorures, potassium, sodium, carbonate, magnésium, citrate...

Ces ions s'échangent avec ceux de la couche superficielle du cristal osseux où on trouve en plus des trois ions du réseau cristallin, des ions carbonate, magnésium, citrate et sodium.

L'os contient :

- 99% du calcium de l'organisme
- 88% du phosphate de l'organisme
- 60% du magnésium de l'organisme
- 35% du sodium de l'organisme
- 9% de l'eau de l'organisme.

Le phosphate de calcium amorphe représenterait 40% du minéral et serait réparti de façon homogène dans l'os.

La vitesse de transformation de la phase amorphe en phase cristalline dépend surtout de la quantité de produit final formé.

Ainsi au début de la minéralisation, on trouve surtout du phosphate de calcium amorphe.

Remarque :

Le calcium osseux se trouve également sous forme de carbonate de calcium.

Différents éléments peuvent se substituer au calcium ou s'adsorber à la surface du cristal d'hydroxyapatite.

Normalement le fluor peut faire partie du cristal d'hydroxyapatite osseux.

Il peut remplacer l'anion hydroxyl en s'incorporant directement ou en s'échangeant à la surface des cristaux.

Le cristal de fluoroapatite ainsi formé est de taille supérieure au cristal d'hydroxyapatite et est moins soluble dans l'eau, ce qui aurait pour avantage de rendre l'os plus stable.

D'autres minéraux sont présents à l'état de traces tels que le plomb, le cuivre, le manganèse, le fer, le cobalt...

Comme le magnésium, ils jouent un rôle dans l'activation des réactions enzymatiques au sein des cellules osseuses. (57)

II. LES CELLULES OSSEUSES

Toutes les surfaces des travées osseuses sont couvertes de cellules pourvues de différents types d'activité.

On trouve trois types de cellules :

- Les ostéoblastes
- Les ostéocytes
- Les ostéoclastes.

A. LES OSTEOBLASTES

Ils proviendraient de la différenciation d'une cellule souche mésenchymateuse.

L'ostéoblaste est une cellule de forme cylindrique ou ovoïde. Il possède un noyau volumineux, mononucléé.

L'ostéoblaste synthétise la substance organique intercellulaire (et avant tout la molécule de collagène).

Il sécrète aussi les mucopolysaccharides de la substance fondamentale.

Les ostéoblastes sont séparés de la travée osseuse en voie de formation par la substance ostéoïde ou substance préosseuse : substance organique non encore minéralisée que les ostéoblastes déposent et dans laquelle ils envoient des prolongements cytoplasmiques.

Cette substance préosseuse est normalement peu abondante (épaisseur inférieure à 2 μ).

Elle est limitée à un fin liseré appelé **bordure ostéoïde**.

Au microscope électronique, on distingue deux couches au bord de la travée osseuse nouvellement formée :

- **La bordure ostéoïde** : couche superficielle au contact des ostéoblastes et dans laquelle se forment les fibres de collagène.

- **Le front de calcification** : couche profonde très mince dans laquelle se déposent les sels minéraux.

L'ostéoblaste pourrait jouer un rôle dans le transfert du calcium et du phosphore vers la zone de minéralisation.

In vitro, il a été démontré que de nombreuses cytokines interviennent au niveau des ostéoblastes et augmentent la formation osseuse. (Insuline Like Growth Factor (ILGF), Transforming Growth Factor (TGF)).

L'ostéoblaste synthétise plusieurs fois son propre volume de matrice organique.

Un ostéoblaste sur dix va s'enfouir dans l'ostéoïde.

L'ostéoblaste emprisonné dans la matrice organique est alors appelé ostéocyte. (57)

B. LES OSTEOCYTES

Les ostéocytes sont des cellules ovoïdes ou fusiformes pourvues de prolongements cytoplasmiques.

Ils sont situés dans des cavités appelées **lacunes ostéocytaires**.

Leurs prolongements sont contenus dans des canalicules menant aux lacunes voisines et dans lesquelles ils s'anastomosent avec les prolongements cytoplasmiques des ostéocytes voisins, formant un véritable **syncytium**.

Celui-ci est en continuité avec les cellules aplaties bordant les travées osseuses appelées **ostéocytes de surface**.

La surface totale des ostéocytes et des lacunes où ils sont logés est très étendue, de l'ordre de 1200 m² chez l'adulte.

Elle est donc 1000 fois plus étendue que les surfaces des travées osseuses estimées à environ 12 m².

C'est une condition particulièrement favorable aux échanges.

Les ostéocytes sont responsables d'un processus d'ostéolyse périostéocytaire qui pourrait intervenir dans l'ajustement rapide de la calcémie, étant donné le nombre important d'ostéocytes (26000/mm³) et l'importance du réseau lacunocytaire.

La deuxième fonction de l'ostéocyte serait de synthétiser et de calcifier la matrice autour de lui. Il sécrète de courts fragments de fibres de collagène agencées comme les fibres de la matrice de la substance organique.

Il a été décrit une alternance de la phase de résorption et de réparation périostéocytaire qui pourrait être ainsi assimilée aux événements caractérisant le remodelage osseux.

Ces mini remaniements joueraient alors un rôle important dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique. (57)

C. LES OSTEOCLASTES

Contrairement aux hypothèses anciennes, l'ostéoclaste ne dérive pas de la même cellule que les ostéoblastes.

L'ostéoclaste est apparenté au système cellulaire mononucléaire-macrophage.
C'est le "macrophage du tissu osseux".

Les ostéoclastes proviennent de cellules du système hématopoïétique.

Les préostéoclastes sont des cellules mononucléées en tout point identiques aux monocytes.

L'ostéoclaste est une cellule géante multinucléée, contenant 6 à 12 noyaux.

Les ostéoclastes sont situés du côté opposé à la travée osseuse, souvent dans des excavations peu profondes : les **lacunes de Howship**.

Ils sont caractérisés par l'existence de nombreux replis profonds de la membrane cellulaire, identiques à ceux des macrophages (aspect de bordure en brosse).

Ce sont des cellules mobiles capables de se déplacer d'un site à l'autre de la surface osseuse.

Les ostéoclastes sont les protagonistes de la résorption osseuse.

Les enzymes protéolytiques lysosomiaux de ces cellules jouent sans aucun doute un rôle important dans ce phénomène de résorption. Les débris de tissu osseux seraient détruits par ces enzymes à l'intérieur des ostéoclastes, au sein de vacuoles phagolysosomiales.

Bien que l'ostéoclaste soit la principale cellule impliquée dans la résorption de l'os, d'autres cellules seraient capables de résorber le tissu osseux : les ostéocytes, les cellules endothéliales, les mastocytes. (57)

Encore au stade d'hypothèse, la résorption ostéoclastique impliquerait la participation de deux types de cellule :

- L'ostéoclaste assurerait la déminéralisation et la dégradation de la substance organique non collagénique.
- Des cellules mononucléées, telles les macrophages ou les fibroblastes, interviendraient après le départ de l'ostéoclaste. Elles phagocyteraient les fibres de collagène.

A l'appui de cette hypothèse, il faut noter que l'os en phase de résorption produit une substance chimiotactique attirant les macrophages. (57)

III. LE REMODELAGE OSSEUX

Le tissu osseux est le siège d'une activité métabolique permanente.

En effet l'os est en constant renouvellement : il se construit et se détruit (ostéoformation et ostéolyse) ce qui lui permet de participer activement à la régulation électrolytique en libérant les éléments minéraux accumulés dans les cristaux osseux.

Ainsi l'équilibre entre formation et résorption de l'os représente un facteur capital de régulation du calcium extracellulaire. Le maintien de la calcémie est assuré par le remodelage osseux, l'os jouant le rôle de réserve de calcium. (77)

La formation du tissu osseux est, comme nous l'avons vu précédemment, le fruit de l'activité des ostéoblastes.

Néanmoins les ostéocytes y participent également (formation osseuse périostéocytaire).

La résorption osseuse quant à elle, est l'oeuvre de ostéoclastes.

Le taux de remodelage osseux annuel est compris entre 2% et 10% de la masse squelettique. (41)

80% du remodelage concernent l'os trabéculaire, 20% l'os cortical (alors qu'il représente 80% de la masse osseuse globale).

Ceci explique que l'ostéoporose, qui est le résultat d'un "turn-over" anormal, s'exprime tout d'abord et principalement au niveau de l'os spongieux.

Depuis les travaux de H. Frost en 1966 (31), l'étude de la dynamique osseuse doit tenir compte d'un fait essentiel : les deux populations cellulaires antagonistes du tissu osseux, ostéoclastes et ostéoblastes, interviennent en fait de façon successive et coordonnée dans le temps et dans l'espace, au sein de véritables **unités fonctionnelles de remodelage du tissu osseux** appelées **Basic Multicellular Unit** ou **BMU**.

Les BMU sont formées :

- **D'une zone d'ostéoclasie** ou **cône de résorption** qui creuse une cavité dans l'os préexistant
- **D'une zone d'apposition** qui vient combler la cavité préalablement délimitée.

Ce processus se déroule selon une séquence quasi invariable au niveau de chaque locus de remodelage.

Il évolue en trois phases :

- **Activation**
- **Résorption**
- **Formation.**

A un moment donné et en un point précis, sous l'influence d'une **activation** (action endocrinienne, mécanique ou autre) apparaît un **foyer de résorption**. Ce foyer est occupé par des ostéoclastes qui vont exercer leur action pendant une vingtaine de jours.

Après une phase intermédiaire dite quiescente, la cavité osseuse sera secondairement comblée par du tissu ostéoïde élaboré par les ostéoblastes. C'est la phase de **formation** qui dure environ 80 jours.

Le tissu ostéoïde sera minéralisé. (31)

Un certain nombre de facteurs contrôle l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes.

A côté des hormones impliquées dans la régulation du métabolisme phosphocalcique (parathormone, 1,25 dihydroxy vitamine D et calcitonine), des facteurs cellulaires de régulation interviennent : (78)

- Prostaglandines : PGI₂, PGE₁, PGE₂.
- Osteoclast activating factor : OAF.
- Facteur de croissance épidermique : EGF.
- Bone derived growth factor : BDGF.
- Cartilage derived growth factor : CDGF.
- Bone morphogenetic protein : BMP.
- Interleukines : IL1, INF γ .
- Macrophage derived growth factor (MDGF).

De même, certains minéraux jouent un rôle au niveau du remaniement osseux. Ainsi le fluor augmente la formation osseuse par un effet direct de stimulation de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes. (78)

Les ostéoclastes peuvent résorber 50 μm d'os par jour.
La formation est plus lente, environ 1 μm par jour.

Chez l'adulte bien portant, chaque BMU remplace 0,05 à 0,10 mm^3 d'os et met environ 3 à 5 mois à remplir sa tâche. (52)

Une fraction d'os renouvelé reste intacte pendant près de 10 ans en moyenne.

Au delà de 50 ans, une étape de remodelage dure de 4 à 6 mois et dans certaines parties du squelette de sujets ostéoporotiques âgés, la durée maximale observée a été de 30 mois. (51)

Le remodelage permanent du tissu osseux adulte est assuré par la naissance d'unités de remodelage : environ 10^6 BMU sont actifs à tout moment. (31)

Le cycle fonctionnel de chaque BMU est caractérisé par une certaine quantité d'os résorbé et d'os apposé.

L'augmentation ou la diminution de la résorption ou de la formation par les unités de remodelage peut aboutir à un déséquilibre, c'est à dire à un gain ou à une perte d'os :

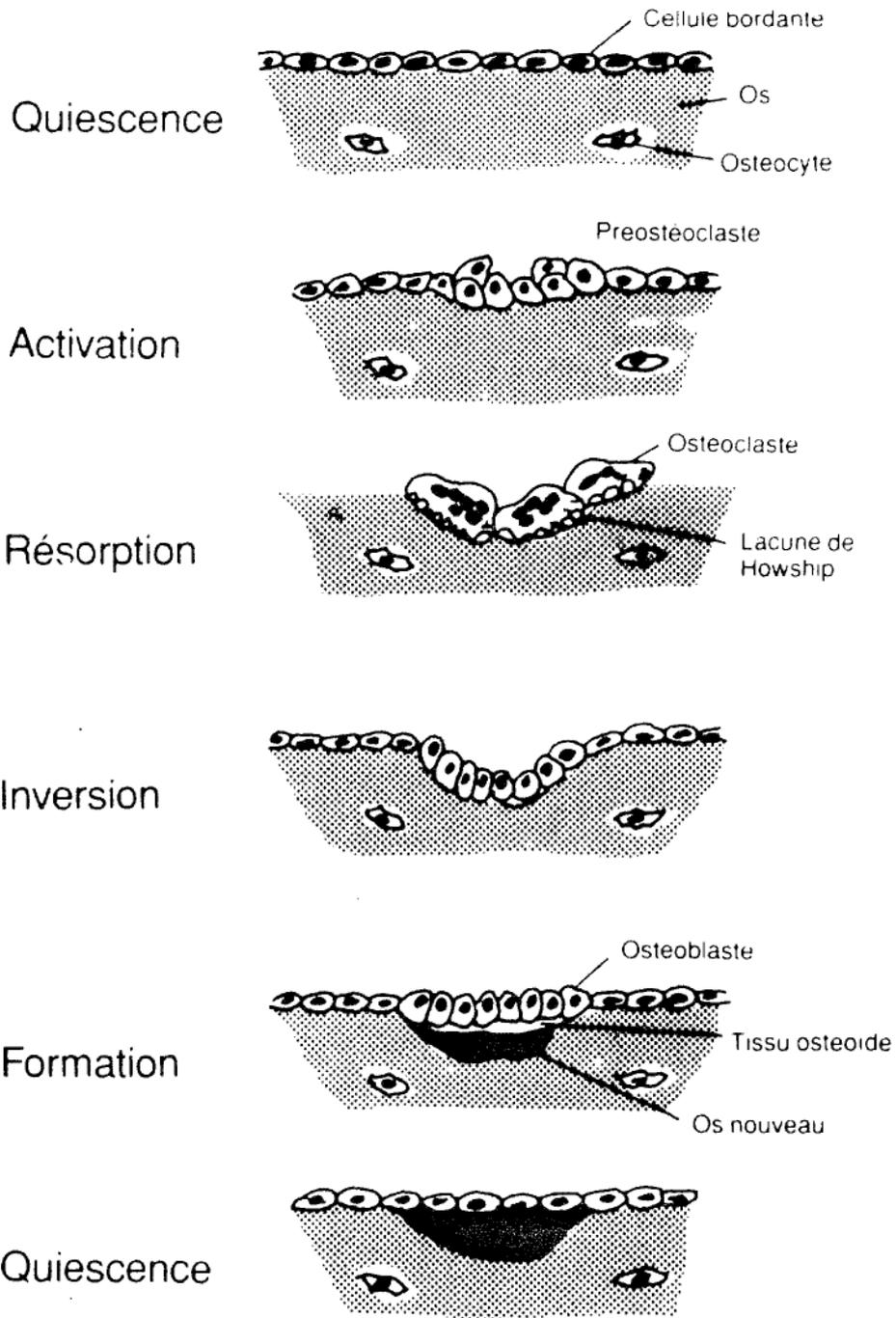
- Chez l'adulte jeune, le remodelage osseux maintient un état d'équilibre : il se forme autant d'os qu'il s'en détruit.

- Au cours de la croissance, l'apposition osseuse est supérieure à la résorption d'où un gain net d'os. La balance est positive.

- Par contre, le vieillissement s'accompagne d'une perte d'os avec une quantité formée inférieure à la quantité résorbée. La balance est négative.

On parle d'ostéopénie physiologique.

Figure 2 : Les différentes phases du remodelage osseux.(97)



IV. NOTIONS DE CAPITAL OSSEUX / OSTEOPENIE PHYSIOLOGIQUE ET SEUIL FRACTURAIRE

A. LE CAPITAL OSSEUX

La quantité de tissu osseux acquise au cours de la croissance diffère d'un individu à l'autre.

Elle correspond à la notion de capital osseux acquis et disponible au début de l'âge adulte. (97)

Cette "personnalité osseuse" serait génétiquement déterminée. Ainsi l'homme de race noire aurait une masse osseuse supérieure à celle de l'homme de race blanche.

Mais d'autres facteurs interviennent dans l'acquisition de ce capital osseux : l'alimentation (apport suffisant en calcium), l'activité musculaire et l'équilibre hormonal de l'organisme. (65)

B. OSTEOPENIE PHYSIOLOGIQUE

De nombreuses études ont montré qu'il existait une perte osseuse avec l'âge.

On observe ainsi une perte d'environ 20% du volume osseux chez l'homme et de 40% chez la femme, entre 30 et 70 ans.

Chez la femme, la perte osseuse s'accélère nettement en période post-ménopausique. (57)

L'ostéopénie touche aussi bien l'os trabéculaire que cortical.

En fait, à partir de 40 ans, l'activité de résorption est constante ou augmente avec l'âge alors que la formation ostéoblastique diminue.

Ce phénomène serait dû à une baisse de la durée de vie des ostéoblastes plutôt qu'à une diminution de leur activité.

Il est encore aggravé par l'insuffisance d'apport alimentaire de calcium ainsi que par le déficit en vitamine D couramment observés chez les sujets âgés. (52)

Certains auteurs pensent que la quantité d'os perdu avec l'âge varie peu d'un individu à l'autre et que les sujets qui développeront une ostéoporose seraient ceux qui auraient, étant jeunes, une masse osseuse réduite c'est à dire un capital osseux bas. (57)

C. LE SEUIL FRACTURAIRE

Le seuil fracturaire correspond à la densité osseuse limite au dessous de laquelle le tissu osseux ne peut plus assurer ses fonctions mécaniques de soutien.

Il est estimé à $0,75 \text{ g/cm}^2$ (en absorptiométrie biphotonique).

Une femme court un risque réel d'ostéoporose si son contenu minéral osseux à la ménopause est déjà anormalement bas et laisse prévoir que le seuil fracturaire sera franchi avant 65 ans.

Le seuil fracturaire dépend de la perte osseuse post-ménopausique mais également du capital osseux acquis à l'âge adulte. (58)

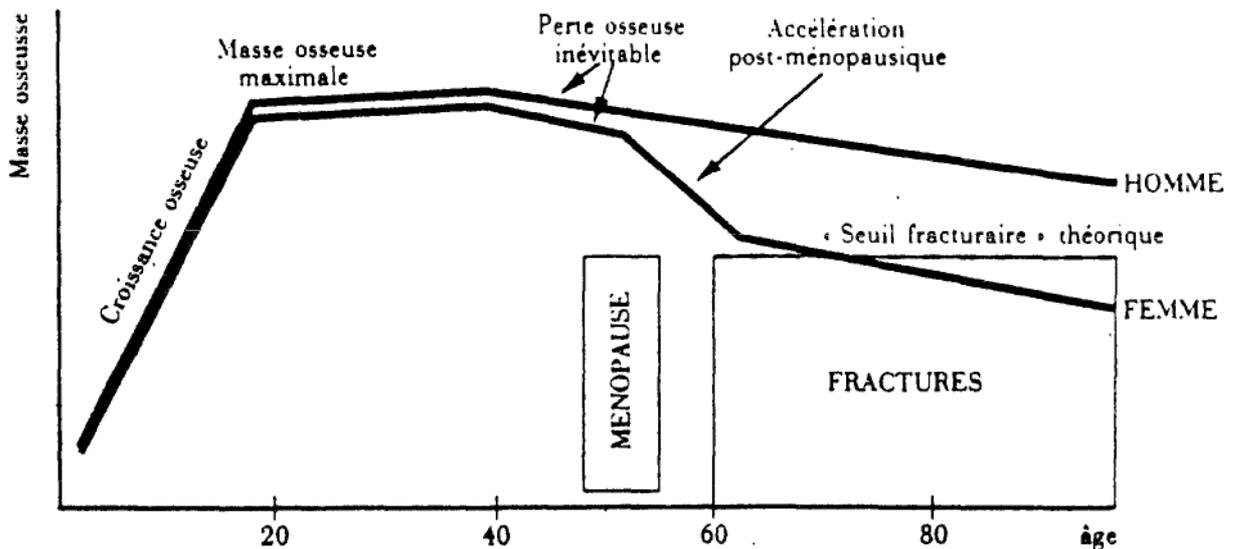
Remarques :

La notion de seuil fracturaire est déjà évoquée par la mesure du volume trabéculaire osseux : VTO à partir des biopsies iliaques.

Le VTO est le pourcentage d'os spongieux occupé par des travées osseuses (os calcifié plus tissu ostéoïde).

Le seuil fracturaire est atteint pour un VTO de 11%.

Figure 3 : Evolution de la masse osseuse au cours de la vie



LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Le métabolisme phosphocalcique implique deux ions :

- **Le calcium**, élément primordial
- **Le phosphore**, physiologiquement moins important.

Le calcium, dont la plus grande partie se trouve captée dans l'os, est un des cations essentiels de la vie cellulaire.

Il est impliqué dans des fonctions très importantes telles que l'excitabilité neuromusculaire, la contraction musculaire, la sécrétion hormonale, l'activité enzymatique et les phénomènes d'hémostase.

L'homéostasie calcique correspond à un état d'équilibre dynamique qui ne peut se faire que grâce à un mouvement permanent du calcium vers l'os et hors de l'os.

A l'inverse du calcium, les concentrations en phosphore des liquides extracellulaires supportent d'assez grandes variations et sa régulation est nettement moins fine. (25) (77)

I. REPARTITION DU CALCIUM ET DU PHOSPHORE DANS L'ORGANISME

Calcium et phosphore sont présents dans l'organisme sous forme ionisée et sous forme de complexes de phosphate tricalcique.

Ils sont répartis en compartiments ayant chacun une spécificité physiologique et anatomique.

A. DISTRIBUTION DU CALCIUM DANS L'ORGANISME

L'organisme adulte contient environ 1300 g de calcium.

Il est réparti comme suit : (25)

- 99% dans le compartiment osseux
- 10 g dans les tissus mous : compartiment intracellulaire
- 1 g dans les liquides extracellulaires (dont 350 mg dans le plasma et 650 mg dans les liquides intersticiels).

Le calcium intracellulaire est l'élément terminal d'un grand nombre d'actions ioniques et hormonales. Il est le second messager universel impliqué dans la régulation de l'activité cellulaire.

Dans le plasma, le calcium est présent sous trois formes :

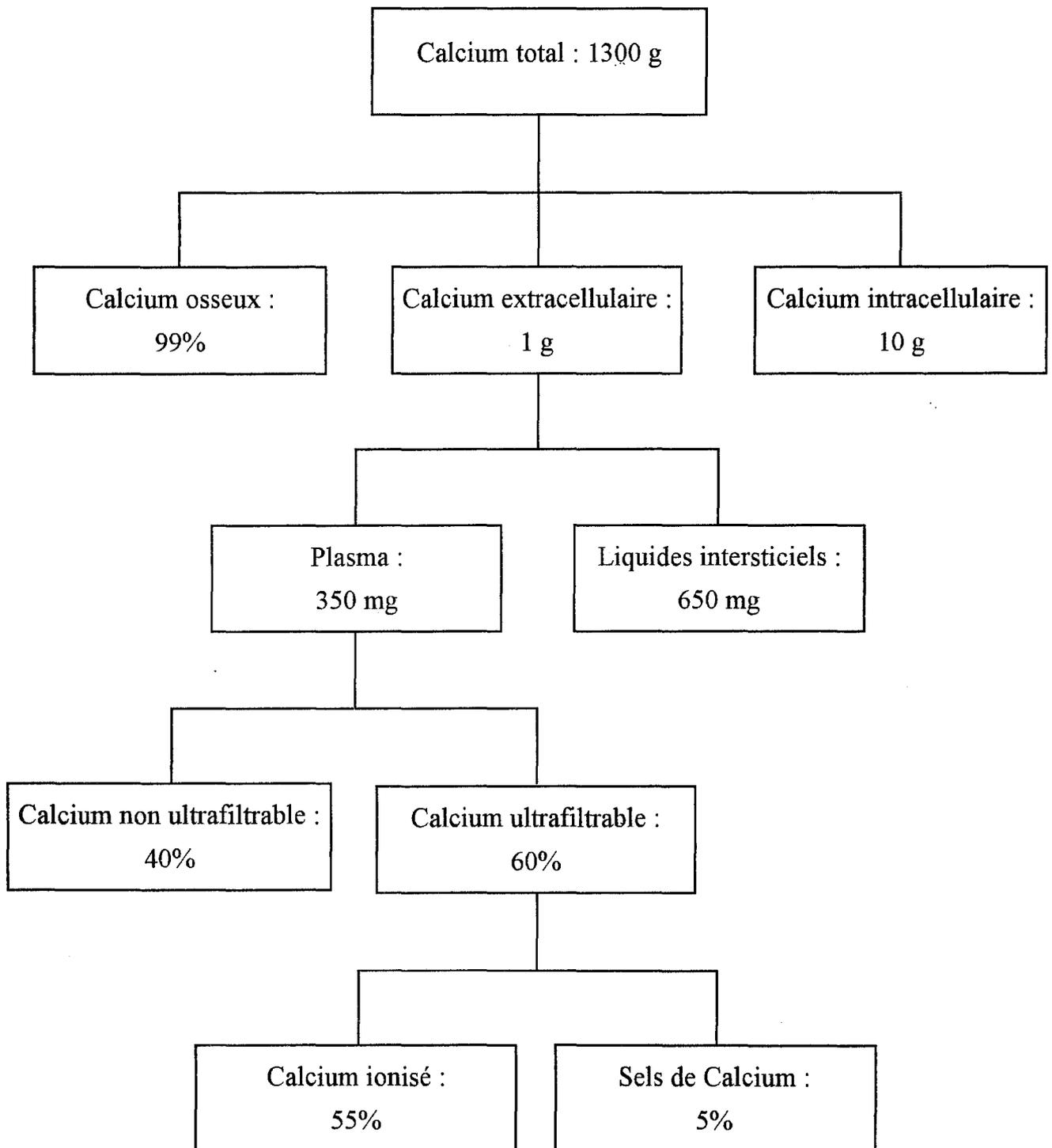
- Calcium lié aux protéines (3/4 à l'albumine, 1/4 aux globulines), non ultrafiltrable : 40%
- Calcium ionisé : 55%
- Calcium sous forme de sels (citrates, phosphates, bicarbonates) : 5%

Calcium ionisé et sels de calcium représentent la fraction ultrafiltrable capable de diffuser dans le secteur extracellulaire et à travers le glomérule.

C'est le calcium ionisé qui est physiologiquement actif.

Valeurs normales :

- **Calcémie** : 90 - 105 mg / l
2,24 - 2,62 mmol / l
- **Calciurie** : 100 - 300 mg / 24h
2,5 - 7,5 mmol / 24h

Schéma illustrant la répartition du calcium dans l'organisme :

B. DISTRIBUTION DU PHOSPHORE DANS L'ORGANISME

L'organisme contient environ 700 g de phosphore.

Il se répartit également entre trois compartiments : (14) (25)

- 80 à 90% dans l'os (soit environ 600 g)
- 10 à 14 % dans les tissus mous (soit environ 100 g)
- Le reste dans le compartiment extracellulaire qui comprend environ 2 g de phosphore dont 420 mg dans le plasma.

Les tissus les plus riches en phosphore sont le cerveau et les muscles.

Deux tiers du phosphore plasmatique sont sous forme organique : esters et phospholipides.

Un tiers représente le phosphore inorganique dont seulement 5 à 10% sont liés aux protéines.

Une partie de phosphore non lié se trouve sous forme de sels de calcium, de sodium ou de magnésium et le reste se trouve sous forme divalente ionisée.

Le phosphore organique est un constituant essentiel de nombreuses molécules : nucléotides, protéines (dont l'état de phosphorylation conditionne leur degré d'activité enzymatique), lipides, hydrates de carbone.

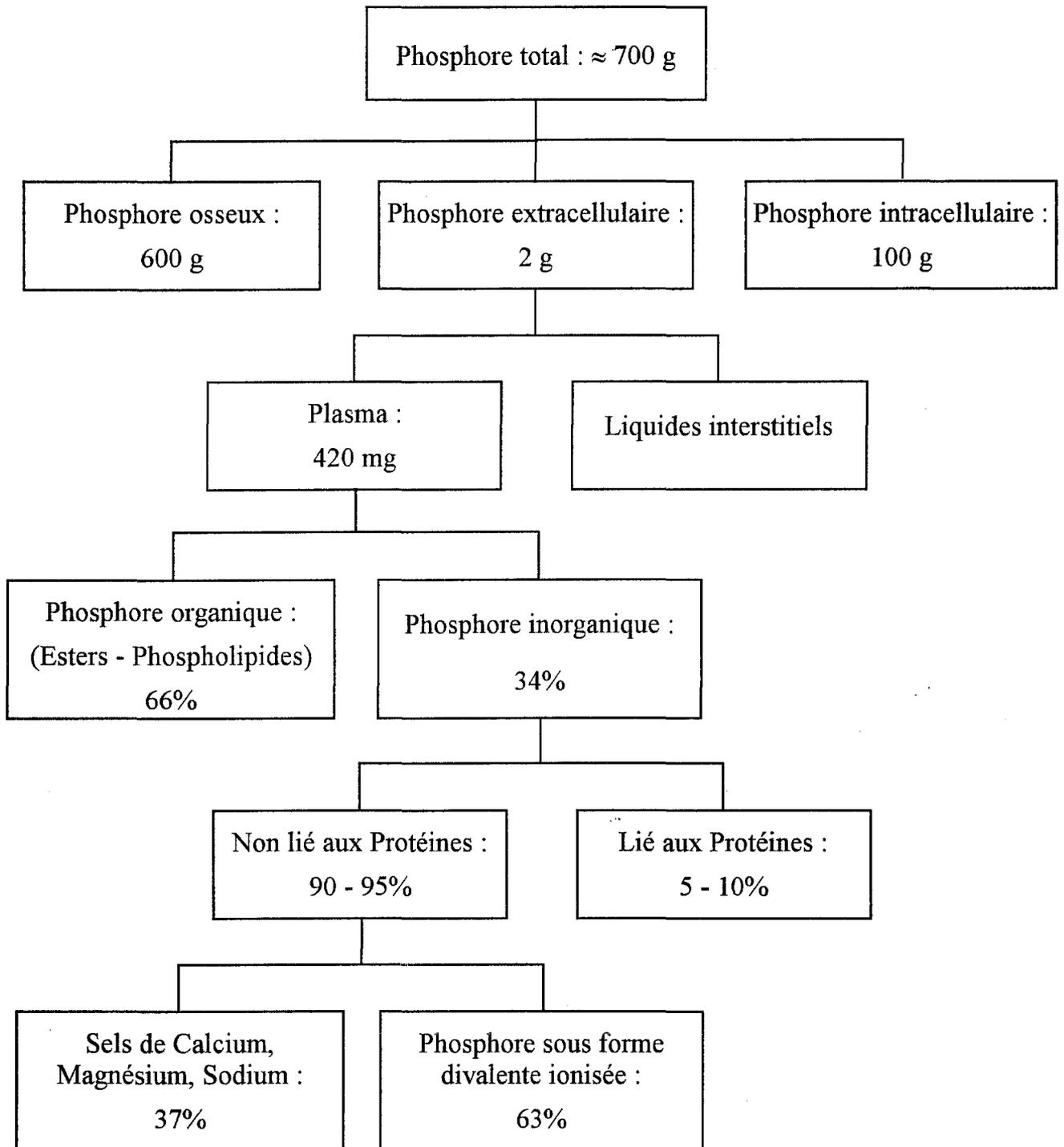
En tant qu'anion, le phosphore contribue à la régulation du métabolisme intracellulaire et à l'équilibre acidobasique.

Le phosphore joue donc un rôle important dans le métabolisme et la croissance cellulaire.
(14)

Valeurs normales :

- **Phosphatémie :** 28 - 40 mg / l
0,9 - 1,3 mmol / l
- **Phosphaturie :** 400 - 800 mg / 24h
13 - 26 mmol / 24h

Schéma illustrant la répartition du phosphore dans l'organisme :



II. LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

A. LES BESOINS ET LES SOURCES EN CALCIUM ET PHOSPHORE

1. Le calcium

Le besoin calcique quotidien correspond à la quantité de calcium alimentaire nécessaire pour couvrir les pertes obligatoires évaluées à 250-280 mg / jour (150 mg dans les urines, 100 mg dans les fèces et 15 mg / jour dans la sueur).

Mais en raison du **faible taux d'absorption du calcium** au niveau intestinal, la ration minimale recommandée se situe autour de **800 mg / jour**. (25)

Il existe un certain nombre de circonstances physiologiques au cours desquelles des besoins particuliers s'ajoutent aux pertes obligatoires. La ration recommandée est alors plus élevée.

Ces circonstances sont :

- La croissance : 1200 mg / j entre 10 et 19 ans
- La grossesse : 1200 mg / j
- La lactation : 1200 mg / j
- La pré-ménopause : 1000 mg / j
- La post-ménopause : 1500 mg / j
- La vieillesse : 1500 mg / j.

Le calcium alimentaire provient essentiellement du lait et des produits laitiers qui représentent 50% de l'apport calcique.

D'autres aliments tels que les légumes, les fruits, certains poissons en contiennent également mais en quantité nettement inférieure.(4) (25)

2. Le phosphore

L'apport phosphoré recommandé est fixé à 800 mg / j.

L'alimentation couvre largement les besoins puisqu'elle apporte 700 à 2000 mg de phosphore / j.

On le trouve plus particulièrement dans les laitages, les viandes, les oeufs, les légumes secs, les féculents et les fruits secs. (4) (25)

B. L'ABSORPTION DU CALCIUM ET DU PHOSPHORE AU NIVEAU INTESTINAL

1. Mouvements intestinaux du calcium

Les mouvements du calcium à travers la muqueuse intestinale sont bidirectionnels. On observe une absorption et une sécrétion.

a) L'absorption du calcium

Elle a lieu au niveau de l'intestin grêle, par deux mécanismes : (25)

- Un transport actif
- Une diffusion passive.

• L'absorption active :

Elle a lieu dans le duodénum et le jéjunum.

C'est un transport actif, saturable qui intervient pour des concentrations faibles en calcium dans la lumière intestinale.

L'absorption active est dépendante de la vitamine D.

• Le transfert passif :

Il a lieu dans le jéjunum et l'iléon.

Cette diffusion passive est non saturable, fonction linéaire de la concentration en calcium, et se produit en présence d'une concentration calcique élevée.

Seulement 30% à 40% du calcium ingéré sont absorbés au niveau intestinal.

De nombreux facteurs interviennent dans l'utilisation digestive du calcium.

Ces facteurs sont : (65)

- **La présence de vitamine D.**
- **Le pH duodéal :** Toute acidité du duodénum favorise l'absorption du calcium.
- **La présence de protéines dans la ration alimentaire :** Les acides aminés provenant de la digestion des protéines se combinent dans l'intestin avec le carbonate et le phosphate de calcium pour former des composés solubles favorisant ainsi l'absorption du calcium.
- **La ration en phosphore :** Un excès de phosphore par rapport au calcium, comme un excès de calcium par rapport au phosphore entrave l'assimilation du calcium. De plus l'excès de l'un, en s'éliminant, entrainera l'autre. Il faut donc qu'il y ait entre ces deux éléments un certain rapport dans la ration alimentaire. Le rapport le plus favorable est le suivant :

$$P / Ca = 1/5 \text{ à } 2$$

La quantité de phosphore doit donc être 1,5 à 2 fois supérieure à celle du calcium.

b) La sécrétion de calcium dans l'intestin

En même temps que l'absorption a lieu une sécrétion de calcium dans la lumière intestinale.

Cette quantité de calcium s'ajoute au calcium déversé dans la lumière intestinale par les sécrétions digestives pour représenter environ 400 mg / j dont une partie sera réabsorbée.

La fraction éliminée dans les selles correspond au calcium fécal endogène qui augmente en cas de malabsorption. (25)

2. Mouvements intestinaux du phosphore

L'absorption du phosphore a lieu au niveau du jéjunum principalement.

La vitamine D est là encore un facteur essentiel à l'absorption du phosphore.

Remarque :

Il faut noter que l'absorption du calcium et du phosphore est réduite par les antiacides non absorbables tels que les hydroxydes d'aluminium ou de magnésium.

C. SQUELETTE ET METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Suivant les besoins, l'os libère ou incorpore du calcium assurant ainsi le maintien de l'homéostasie calcique. (25)

La résorption osseuse libère environ 6 mmoles (240 mg) de calcium par jour dans les liquides extracellulaires.

La formation en reprend la même quantité.

Au cours du vieillissement, une partie du calcium libéré par la résorption osseuse n'est plus utilisée dans la phase de formation.

La fuite calcique accompagnant cette diminution de la masse osseuse est estimée à 1 mmole par jour soit 40 mg.

L'activation de la résorption demande 18 heures pour permettre la mise en jeu des enzymes ostéolytiques.

La multiplication des ostéoclastes apparaît après 24 heures.

Il existe des possibilités limitées d'échange rapide au niveau des ostéocytes.

La régulation de cette activité est sous l'influence de facteurs hormonaux que nous aborderons dans le chapitre " Régulation du métabolisme phosphocalcique". (25)

D. ELIMINATION RENALE DU CALCIUM ET DU PHOSPHORE

1. Le flux rénal du calcium

Chez le sujet normal, l'excrétion urinaire de calcium est égale à l'absorption nette intestinale.

Environ 75% du calcium plasmatique sont ultrafiltrables.

98% du calcium filtré sont réabsorbés par le rein, en majorité au niveau du tubule proximal.

En dehors de la parathormone, de la vitamine D et de la calcitonine qui interviennent sur la réabsorption tubulaire du calcium, la calciurie peut être influencée par un certain nombre de facteurs. (25) (86) (98)

Les facteurs diminuant la calciurie sont :

- L'alcalose métabolique
- La déshydratation extracellulaire
- Les diurétiques thiazidiques
- Les épargneurs potassiques
- L'exercice musculaire (diminution de la filtration glomérulaire).

Les facteurs augmentant la calciurie sont :

- L'acidose métabolique
- L'ingestion de glucose et de protéines en grande quantité
- Les diurétiques de l'anse
- La déplétion phosphorée
- Une immobilisation prolongée.

2. Le flux rénal du phosphore

Chez le sujet normal, l'excrétion urinaire de phosphore (sous forme de phosphates) est égale à l'absorption nette intestinale.

Comme pour le calcium, l'élimination urinaire du phosphore se fait par un double phénomène de filtration et de réabsorption.

90% du phosphore plasmatique inorganique sont ultrafiltrables.

80 à 90% du phosphore filtré sont réabsorbés principalement dans le tube proximal.

La réabsorption du phosphore est caractérisée par l'existence d'une réabsorption maximale (TmPi).

III. LA REGULATION DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

L'homéostasie calcique est possible grâce à l'interaction de différentes hormones au niveau de l'intestin, du rein et de l'os.

Grâce à cette régulation hormonale, la concentration en calcium dans les milieux extracellulaires reste parfaitement stable.

Deux hormones jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'équilibre phosphocalcique :

- **La parathormone**
- **La 1,25 dihydroxy vitamine D ou calcitriol, métabolite actif de la vitamine D.**

D'autres facteurs interviennent également, notamment la **calcitonine** mais également les estrogènes, les androgènes, les hormones thyroïdiennes, les glucocorticoïdes...

A. LA PARATHORMONE

La parathormone (PTH) est un élément essentiel de la régulation des métabolismes du calcium et de l'os.

Toutes ses actions tendent à augmenter les mouvements des ions calcium vers le liquide extracellulaire dans le but de maintenir une calcémie constante.

Elle va mobiliser le calcium osseux, augmenter la réabsorption tubulaire du calcium filtré, et stimuler la synthèse de calcitriol qui gouverne en partie l'absorption digestive du calcium. (25)

1. Structure de la PTH

La PTH est une hormone polypeptidique synthétisée et sécrétée par les glandes parathyroïdes.

Ce polypeptide est constitué de 84 acides aminés.

La synthèse de la PTH passe par un précurseur, la préproPTH de 115 acides aminés, qui est rapidement clivée en proPTH de 90 acides aminés et enfin en PTH qui est la molécule stockée et sécrétée. (53) (77)

2. Régulation de la sécrétion de PTH

La sécrétion de PTH est contrôlée par le taux de calcium ionisé.

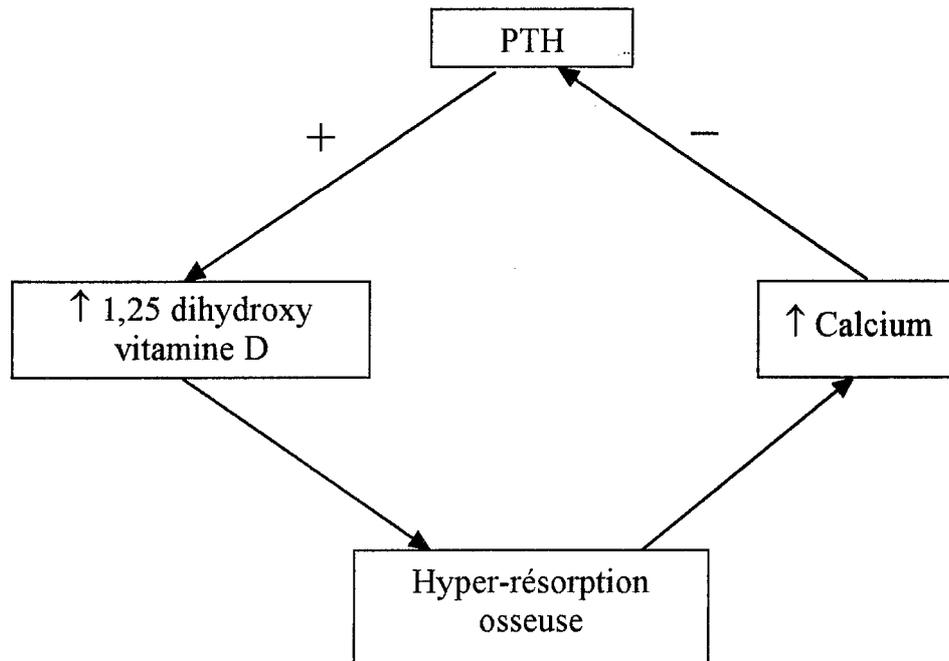
Il existe un mécanisme de rétroaction : une baisse de calcium ionisé stimule la sécrétion hormonale alors qu'une augmentation de sa concentration inhibe cette sécrétion.

La 1,25 dihydroxy vitamine D inhibe la synthèse de PTH alors que la PTH stimule la synthèse de calcitriol.

La déplétion magnésique s'accompagne d'un blocage de la sécrétion de PTH

La PTH inhiberait la sécrétion de calcitonine. (53)(77)

Figure 4 : Contrôle de la sécrétion de PTH.



3. Action osseuse de la PTH

Avec le calcitriol, la PTH est la principale hormone activant la résorption osseuse.

La PTH augmente l'activité des ostéoclastes existants et entraîne l'apparition de nouveaux ostéoclastes.

L'ostéoclaste ne possède pas de récepteurs membranaires à la PTH. Il n'est donc pas une cible de l'hormone en lui-même.

Par contre les ostéoblastes possèdent de tels récepteurs et sont vraisemblablement les cellules cibles de la PTH. (53)

L'action indirecte sur l'ostéoclaste fait intervenir deux hypothèses :

- Soit l'intervention d'un médiateur synthétisé par l'ostéoblaste sous l'influence de la PTH.
- Soit la conséquence d'une migration des ostéoblastes libérant la surface osseuse qui exercerait alors une action chimiotactique sur l'ostéoclaste. (53)

La PTH inhibe la maturation ostéoblastique et la synthèse de l'ARNm du collagène, en situation aiguë.

Enfin, l'activité ostéocytaire est augmentée par la PTH. (25) (31) (53) (77)

a) Rôle de la PTH dans le processus de remodelage osseux

L'effet à court terme de la PTH est secondaire à une augmentation de l'activité des ostéoclastes déjà présents dans l'os au moment où débute l'effet hormonal, alors que l'effet à plus long terme implique le recrutement de nouveaux ostéoclastes.

En raison du couplage étroit entre les activités ostéoclastique et ostéoblastique, l'augmentation du nombre d'ostéoclastes en réponse à la PTH est suivie en quelques semaines d'une augmentation du nombre des ostéoblastes.

Cette augmentation de l'activité ostéoblastique permet de rétablir l'équilibre entre la résorption et la formation osseuse. (53)

b) Rôle de la PTH dans le maintien de la calcémie

- Une discrète diminution du calcium plasmatique induit rapidement une augmentation de la sécrétion de PTH \Rightarrow Libération rapide du calcium osseux, indépendante du remodelage osseux.

Cet effet résulte d'une augmentation de l'ostéolyse superficielle secondaire à l'intervention des ostéocytes.

C'est un phénomène rapide, de grande amplitude mais de faible capacité puisqu'il ne concerne que l'os de surface récemment minéralisé.

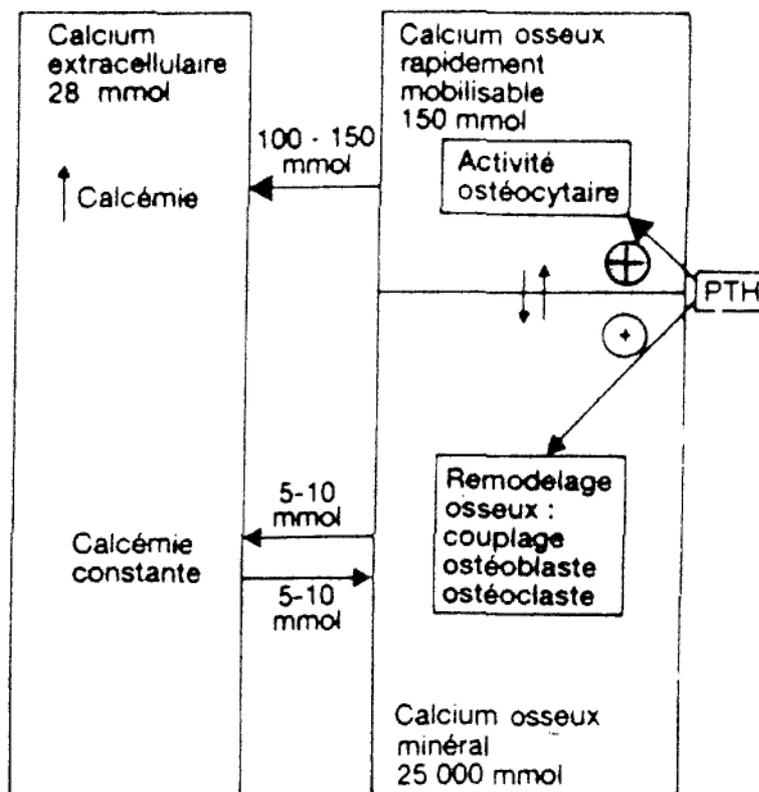
- Si la calcémie reste basse, la PTH provoque une prolifération des ostéoclastes.

Ainsi un bilan négatif de calcium osseux se développe pendant 4 à 6 semaines jusqu'à ce que les ostéoblastes progressivement stimulés permettent de retrouver un état d'équilibre stable.

La PTH a donc une action de stimulation du remodelage osseux.

Parallèlement, l'activité ostéocytaire augmente avec de nombreux ostéocytes entrant en phase de mini-remodelage. (53)

Figure 5 : Effets de la PTH sur l'os.



La PTH provoque :

- ♦ une mobilisation du calcium rapidement échangeable, par l'intermédiaire des ostéocytes, créant un flux net de calcium vers le liquide extracellulaire, aboutissant à une élévation de la calcémie (action homéostasique); ce flux net persiste, en présence de PTH, tant que la calcémie n'a pas atteint la valeur pour laquelle le flux passif de calcium entrant dans l'os égale le flux actif sortant de l'os.

- ♦ une augmentation successive et coordonnée de l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes qui ne crée pas de flux net de calcium entre l'os et le liquide extracellulaire et ne modifie pas la calcémie (action de stimulation du remodelage osseux).

4. Action rénale de la PTH

L'action rénale de la PTH est double. (25) (53) (77)

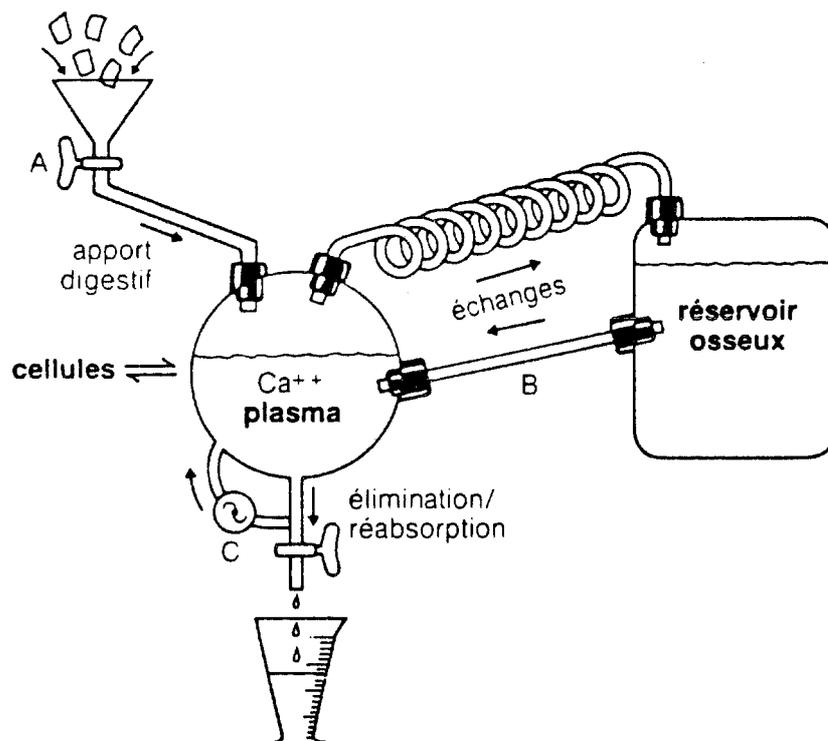
Elle agit sur la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphore : Elle provoque une hypocalciurie et une hyperphosphaturie.

Elle stimule également la production de 1,25 dihydroxy vitamine D.

En effet, la PTH est un déterminant majeur de la synthèse de la 1α hydroxylase rénale, enzyme responsable de la production du calcitriol.

Les effets de la PTH peuvent être résumés sous forme d'un schéma.

Figure 6 : Action de la PTH sur les mouvements du calcium



Mouvements du calcium. Points d'impact de la PTH :

A- favorise l'absorption du calcium par l'intermédiaire de la $1,25 (OH)_2D_3$ dont elle induit la synthèse rénale;

B- favorise les échanges avec, en cas d'hypersécrétion chronique, résorption > accrétion;

C- favorise la réabsorption tubulaire du calcium (et élimine le phosphore).

B. LE CALCITRIOL OU 1,25 DIHYDROXY VITAMINE D

1. Généralités

La vitamine D est un précurseur de l'hormone antirachitique.

On distingue :

- La vitamine D2 ou ergocalciférol, d'origine végétale.
- La vitamine D3 ou cholécalciférol, d'origine animale.

Elles ne diffèrent que par la présence d'une double liaison sur la chaîne latérale de la vitamine D3.

La forme active de la vitamine D est le calcitriol ou 1,25 dihydroxy vitamine D.

La 24,25 dihydroxy vitamine D exerce également une activité, mais à un moindre degré.
(76)

a) Les sources de vitamine D

Le stock organique de vitamine D dépend de deux sources :

- La synthèse cutanée
- L'alimentation.

Chez l'homme la vitamine D est essentiellement d'origine endogène.

Elle est synthétisée dans la peau sous l'action des rayons UV sur le 7 déhydrocholesterol.

La pigmentation de la peau ainsi que la qualité de la peau jouent un rôle dans la synthèse cutanée de vitamine D.

Ainsi, les peaux colorées, riches en mélanine ou les peaux très kératinisées diminuent la capacité d'absorption des UV.

Les sources alimentaires en vitamine D sont rares.

Seuls quelques poissons en contiennent des quantités importantes : Le thon, les sardines, la morue, le flétan.

L'huile de foie de morue est très riche en vitamine D.

Les aliments comme le lait, le beurre, le jaune d'oeuf en contiennent peu. (76)

b) Les besoins

Les besoins ont été évalués chez l'adulte à 400 UI / jour soit 10 μg / j ou 25 μmoles .

Ils varient selon l'âge et la situation physiologique : (76)

- Le nourrisson : 1000-2000 UI / j 25-50 μg / j 62,5-125 μmol / j
- L'adolescent : 1000 UI / j 25 μg / j 62,5 μmol / j
- La femme enceinte et allaitante : 1000 UI / j
- Le sujet âgé : 1000 UI / j.

c) Absorption et stockage de la vitamine D

Environ 75% de la dose ingérée sont absorbés dans l'intestin grêle.

La vitamine D est liposoluble et sera donc absorbée avec les micelles lipidiques.

La présence de sels biliaires dans la lumière intestinale est donc indispensable.

Une fois absorbée, la vitamine D est véhiculée par les chylomicrons dans la lymphe puis dans le sang.

Elle est stockée dans le foie et le tissu adipeux. (76)

d) Métabolisme de la vitamine D

Dans le foie, la vitamine D subit une première hydroxylation en C_{25} pour donner la 25 hydroxy vitamine D₃ ou calcidiol, ou la 25 hydroxy vitamine D₂ ou 25 hydroxyergocalciferol.

Le métabolite 25 hydroxy vitamine D passe rapidement dans le plasma, lié à une protéine transporteuse qui est une α microglobuline. (76)

Le calcidiol circulant est le plus abondant des dérivés vitaminiques D plasmatiques.

Dans le rein, la 25 hydroxy vitamine D subit une seconde hydroxylation.

Celle-ci peut se faire en C_1 grâce à la 1α hydroxylase et donne le calcitriol ou 1,25 dihydroxy vitamine D.

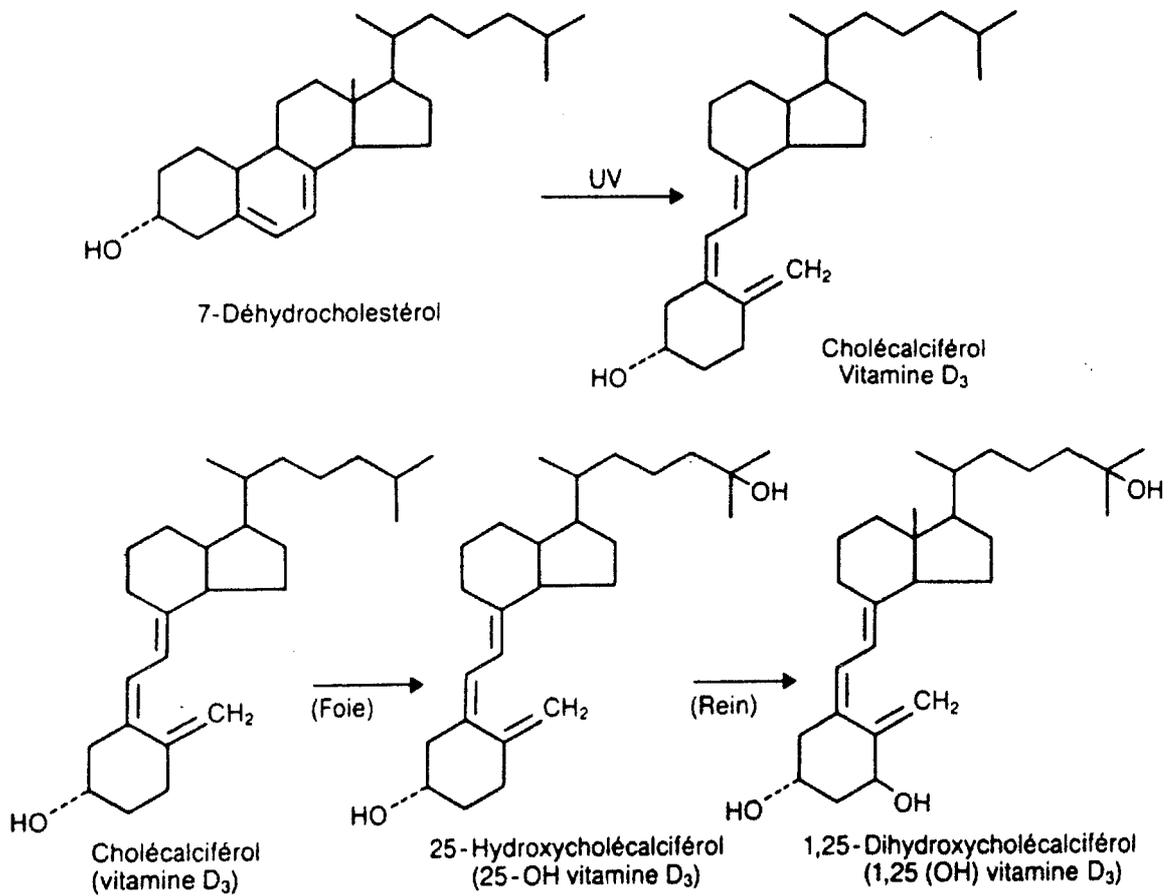
Mais elle peut se faire également en C_4 et donner la 24,25 dihydroxy vitamine D. (76)

Le calcitriol est le produit actif.

La quantité circulante est très faible.

Il peut être considéré comme une véritable hormone jouant un rôle inéluctable dans le métabolisme phosphocalcique et le maintien de l'homéostasie calcique.

Figure 7 : Le métabolisme de la vitamine D.



e) Régulation de la synthèse du calcitriol

Le principal facteur de stimulation de la sécrétion de calcitriol est la PTH qui stimule la 1α hydroxylase rénale.

Il existe un rétrocontrôle entre calcitriol et PTH.

Une hypophosphorémie stimule également la 1α hydroxylase.

Une hypocalcémie stimule indirectement la synthèse de 1,25 dihydroxy vitamine D par augmentation du taux de PTH. (76)

2. Action intestinale du calcitriol

Le calcitriol est le facteur de régulation de l'absorption intestinale du calcium en fonction des besoins.

Il stimule l'absorption du calcium.

Il augmente également l'absorption du phosphore.

Son action est complexe et met en jeu différents mécanismes.

Elle s'exerce d'abord sur le duodénum pour augmenter l'absorption du calcium.

Mais à dose élevée, le calcitriol agit aussi sur les autres segments de l'intestin : jéjunum, iléon.

Pour le phosphore, l'action de la 1,25 dihydroxy vitamine D se situe uniquement au niveau du jéjunum. (76)

3. Action au niveau osseux

L'os possède des récepteurs à la 1,25 dihydroxy vitamine D.

L'effet de l'hormone est complexe au niveau du squelette.

La vitamine D est antirachitique : elle corrige les troubles du métabolisme phosphocalcique observés lors du rachitisme.

Le rôle physiologique primordial et indirect du calcitriol au niveau osseux est d'augmenter l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et de mettre ces ions à disposition des mécanismes de minéralisation.

L'élévation du produit phosphocalcique par augmentation de la calcémie et de la phosphorémie facilite le dépôt de minéral.

Le rôle de la vitamine D dans la minéralisation du squelette consisterait à maintenir une calcémie normale pour s'opposer à l'hypersécrétion parathyroïdienne.

Un autre mécanisme est mis en jeu dans le système osseux pour augmenter le produit phosphocalcique.

Il s'agit de l'augmentation de la résorption osseuse. Le calcitriol active indirectement les ostéoclastes par l'intermédiaire d'un facteur de couplage ostéoblastique.

Toutefois, le calcitriol n'est pas uniquement ostéolytique : il possède également une action minéralisante.

Ainsi, il augmente la synthèse d'ostéocalcine par les ostéoblastes ainsi que l'activité phosphatase alcaline et aboutit à une augmentation de la masse osseuse. (64)

La résorption osseuse induite par la 1,25 dihydroxy vitamine D va donc libérer du calcium et du phosphate disponibles pour la minéralisation du tissu osseux en voie de formation. (25) (64)

4. Action rénale

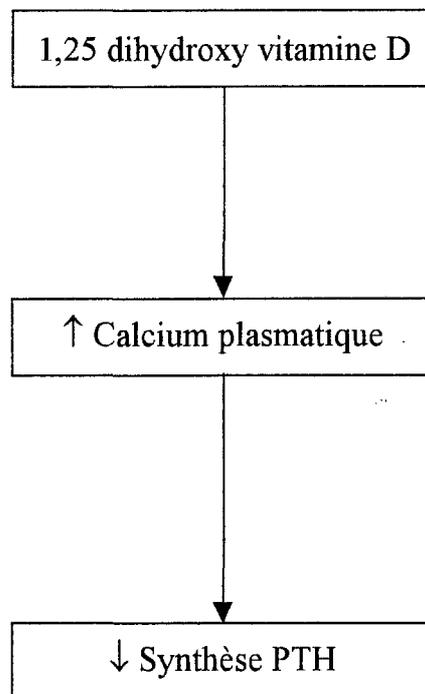
Le calcitriol n'a pas d'action directe sur la réabsorption du calcium.

Il agit indirectement en modifiant les sécrétions parathyroïdiennes.

Par contre, il a une action directe sur la réabsorption du phosphore qui contribue à augmenter la phosphorémie. (25)

5. Effets sur la sécrétion parathyroïdienne

Le calcitriol exerce une action de freination indirecte sur la sécrétion de PTH par l'intermédiaire du calcium des liquides extracellulaires.



Le calcitriol pourrait en outre exercer une action directe sur les parathyroïdes et sur la synthèse et la sécrétion de PTH. En effet, un récepteur au calcitriol a été mis en évidence sur les cellules parathyroïdiennes. (25)

C. LA CALCITONINE

La calcitonine ou thyrocalcitonine (CT) est une hormone thyroïdienne.

Son action dans le maintien de l'homéostasie calcique est secondaire par rapport à l'action de la PTH et de la vitamine D.

1. Structure et synthèse de la CT

La CT est une hormone polypeptidique composée de 36 acides aminés.

Elle est produite par les cellules parafolliculaires ou cellules C de la thyroïde.

Sa structure chimique diffère selon les espèces animales (porc, saumon, homme).

Les différentes CT ont en commun les deux extrémités de la chaîne aminée, notamment les acides aminés du côté N terminal responsables de l'activité. (25) (77)

La CT de saumon a une demi-vie plus longue, ce qui explique son activité biologique supérieure. (77)

La CT est une hormone hypocalcémisante agissant essentiellement sur l'os.

2. Régulation de la sécrétion de CT

L'augmentation de la calcémie stimule la sécrétion de CT.

L'hypocalcémie à l'inverse inhibe sa libération.

Sels de magnésium, gastrine et glucagon augmentent sa libération.

La sécrétion de gastrine pourrait être stimulée par un apport alimentaire massif de calcium, induisant ainsi une sécrétion de CT visant à prévenir l'hypercalcémie post-prandiale. (25)

Le calciferol, les estrogènes, la testostérone et les progestatifs stimulent sa sécrétion. (53)

Contrairement au reste de la fonction thyroïdienne, la sécrétion de CT n'est pas sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

3. Action osseuse de la CT

La CT inhibe la résorption ostéoclastique, ce qui explique ses effets hypocalcémiant et hypophosphorémiant.

Elle diminue la mobilité des ostéoclastes et raccourcit leur demi-vie.

Elle agirait également sur les précurseurs des ostéoclastes.

L'ostéoformation ne semble pas être modifiée par la CT.

Elle s'oppose aux effets osseux de la PTH puisque celle-ci augmente la calcémie alors que la CT est hypocalcémiante.

4. Action rénale de la CT

La CT est une hormone hypophosphorémiante par diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore.

A forte dose, elle augmente la calciurie en inhibant la réabsorption du calcium.

La CT a également un effet natriurétique s'accompagnant d'une augmentation de l'excrétion d'eau. (25)

D. AUTRES FACTEURS DE REGULATION DU METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

D'autres facteurs hormonaux ou non interviennent dans la régulation du métabolisme phosphocalcique par l'intermédiaire d'une action osseuse. (53) (77)

1. Les estrogènes

Les estrogènes ont un effet protecteur du capital osseux.

Une carence en estrogènes est responsable d'une perte osseuse accélérée (ménopause).

Des récepteurs aux estrogènes ont été mis en évidence au niveau des cellules de la lignée ostéoblastique. (53)

Certains travaux ont montré in vivo que les estrogènes stimulent la sécrétion du TGF β et des ILGF I et II qui sont de puissants stimulants de la fonction ostéoblastique.

2. Les androgènes

Ils stimuleraient l'ostéof ormation.

Ils réduisent la perte osseuse physiologique et augmentent la masse osseuse à doses pharmacologiques. (53)

3. Les glucocorticoïdes

Ils possèdent un récepteur sur les ostéoblastes.

Ils diminuent la durée de vie des ostéoblastes et perturbent la synthèse de collagène. (53)

De plus les glucocorticoïdes diminuent l'absorption intestinale du calcium et induisent un hyperparathyroïdisme secondaire.

4. Les hormones thyroïdiennes

Elles participent à l'équilibre osseux en accélérant le renouvellement osseux.

Elles favorisent à la fois la résorption et l'ostéoformation.

5. Les vitamine C et A

Dans l'hypovitaminose A, on note une diminution d'activité des ostéoclastes et une activation des ostéoblastes, d'où une formation accrue de tissu ostéoïde et d'os nouvellement formé. (77)

L'action de la vitamine C porte sur le collagène dont elle stimule la synthèse. (53) (77)

**Tableau comparatif de l'action de la PTH, du calcitriol et de la CT dans la régulation
du métabolisme phosphocalcique**

	INTESTIN	TISSU OSSEUX	REIN
PARATHORMONE	↑ absorption du calcium	Stimule les ostéocytes puis active les ostéoclastes ⇒ Libération de calcium et de phosphore	Hyperphosphaturie Hypocalciurie
CALCITRIOL	↑ absorption du calcium	Mobilisation du calcium des couches profondes ⇒ Calcium disponible pour le tissu osseux en voie de formation	Hypercalciurie Hyperphosphaturie
CALCITONINE		Inhibe la résorption osseuse	Hyperphosphaturie Hypercalciurie

IV EXPLORATION BIOLOGIQUE DE L'EQUILIBRE PHOSPHOCALCIQUE

A. LA CALCEMIE

N = 90-105 mg / l ou 2,24-2,62 mmol / l

C'est le calcium total sérique qui est mesuré. Il comprend le calcium lié à l'albumine et le calcium ultrafiltrable (dont 90% sous forme ionisée et 10% sous forme de sels). (25)

La mesure du calcium ionisé sérique seul est très complexe.

La mesure du calcium total varie en fonction de l'albumine.

Une formule de correction est appliquée pour pallier cet inconvénient :

$$\text{Calcémie corrigée (mg/l)} = \text{Calcémie mesurée (mg/l)} + 40 - \text{albuminémie (g/l)}$$

Les variations nyctémérales de la calcémie totale, l'hypocalcémie de décubitus et de la grossesse sont liées aux variations de l'albuminémie. (25)

Une diminution progressive de la calcémie est observée au cours du vieillissement.

B. LA PHOSPHOREMIE

N = 28 - 40 mg / l ou 0,9 - 1,30 mmol / l

La phosphorémie représente le phosphore inorganique du sérum.

Elle est sensible à la quantité de phosphore ingérée \Rightarrow Prélèvement le matin à jeun.

La phosphorémie varie beaucoup avec l'âge. (25)

C. LES MARQUEURS BIOLOGIQUES DU REMODELAGE OSSEUX

Les méthodes d'évaluation du remodelage osseux utilisent des marqueurs de la formation osseuse et des marqueurs de la résorption.

1. Les marqueurs de la formation osseuse

a) La phosphatase alcaline

La phosphatase alcaline est une enzyme ostéoblastique qui pourrait jouer un rôle important dans le processus de minéralisation osseuse.

C'est le marqueur le plus commun de la formation osseuse mais il manque de spécificité.

Dans le sérum, il existe plusieurs isoenzymes de phosphatase alcaline provenant essentiellement du foie et de l'os.

On peut les différencier par :

- Électrophorèse
- Etude de la stabilité des deux isoenzymes à 55°C (la phosphatase alcaline osseuse est moins stable à cette température que l'isoenzyme hépatique).

Le dosage de la 5'nucléotidase, spécifique d'une atteinte hépatique, permet également de préciser l'origine de l'élévation de la phosphatase alcaline.

La méthode de dosage est simple, automatisée et reproductible mais elle n'est pas spécifique de l'os.

Un réel progrès devrait être obtenu en utilisant un anticorps monoclonal reconnaissant seulement l'isoenzyme de l'os.

Les valeurs normales sont fonction des méthodes de dosage. Elles diffèrent d'un laboratoire à l'autre.

Elles sont mesurées en UI / l. (25) (45) (83)

b) L'ostéocalcine ou Gla-protéine osseuse (GPO)

L'ostéocalcine est la plus abondante des protéines non collagéniques de l'os dont elle représente environ 15 à 25%.

Elle est constituée de 49 acides aminés et comporte trois molécules d'acide γ carboxyglutamique.

La carboxylation de l'acide glutamique en acide carboxyglutamique nécessite la présence de vitamine K.

La GPO a comme immense intérêt de n'être présente que dans l'os. Elle est synthétisée spécifiquement par les ostéoblastes mais sa physiologie reste inconnue.

Elle est mesurable dans le sérum par dosage radioimmunologique. (25) (45) (89)

Des méthodes sandwichs utilisant des anticorps monoclonaux sont maintenant réalisables et devraient améliorer la sensibilité du dosage.

Les valeurs normales de l'ostéocalcine varient en fonction de l'âge.

Chez l'adulte, la GPO augmente légèrement entre 30 et 90 ans, traduisant l'augmentation du remodelage osseux. (On note également une augmentation de la phosphatase alcaline et de l'hydroxyproline.)

Après 50 ans, les valeurs sont plus élevées chez la femme évoquant l'hyper remodelage qui suit la ménopause.

Remarques :

Les valeurs augmentent également dans les insuffisances rénales sévères.

Le taux sérique chez l'adulte est de 6 à 7 ng / ml.

c) Les autres marqueurs de l'ostéof ormation

Il est possible d'évaluer la synthèse du collagène de type I, synthétisé par les ostéoblastes, par un dosage radioimmunologique sanguin d'un peptide d'extension du procollagène I.

Il semble qu'une partie de ce peptide d'extension soit incorporée dans la matrice osseuse et que les mesures reflètent en partie la résorption osseuse.

Ce dosage n'a pour l'instant aucune application pratique. (33)

2. Les marqueurs de la résorption osseuse

a) L'hydroxyproline

Les hydroxyprolines sont des acides aminés retrouvés essentiellement dans le collagène. Elles sont libérées lors du catabolisme du collagène et ne sont pas réutilisées. 90% sont métabolisés au niveau hépatique, 10% sont éliminés dans les urines.

L'hydroxyprolinurie n'est pas spécifique du catabolisme du collagène osseux puisqu'elle provient également du peptide d'extension du procollagène, reflet de la formation osseuse.

L'hydroxyprolinurie est influencée par la richesse de l'alimentation en collagène (viande, gélatine). Les mesures réalisées sur les urines du matin et rapportées à la créatinurie sont plus intéressantes. (83)

Les valeurs normales varient de 15 à 50 mg / 24h.

Ce large échantillon de valeurs en fait un examen peu sensible.

Au cours du vieillissement, l'hydroxyprolinurie a tendance à augmenter. (25) (33)

b) Les autres marqueurs de la résorption osseuse

- **L'hydroxylysine** qui est avec l'hydroxyproline un des acides aminés les plus abondants du collagène.

L'hydroxylysinurie n'apporte pas plus de renseignements que l'hydroxyprolinurie. (25) (33)

- **Dosage de la pyridinoline et de la déoxypyridinoline urinaires :**

Ce sont des molécules résultants de la liaison de résidus lysine et hydroxylysine sur des molécules de collagène voisines, et assurant la liaison et la stabilité des fibres de collagène entre elles.

Ce sont des agents de liaison appelés "collagen-cross-links".

Lors de la dégradation du collagène, ils sont éliminés dans les urines où ils peuvent être dosés.

La déoxypyridinoline est plus spécifique du collagène de type I d'origine osseuse.

C'est le marqueur le plus sensible de la résorption et son dosage urinaire sera sans doute amené à remplacer l'hydroxyprolinurie. (33) (83)

- **La Phosphatase Acide Tartrate Résistante : TRAP**

Il s'agit d'une phosphatase acide sécrétée par les ostéoclastes et résistante au tartrate ce qui la différencie de la phosphatase acide d'origine prostatique.

Le développement d'une méthode radioimmunologique utilisant des anticorps monoclonaux pourrait en faire un marqueur intéressant de la résorption. (25) (33)

D. LA CALCIURIE ET LA PHOSPHATURIE

1. La calciurie

N = 100 - 300 mg / 24h ou 2,5 - 7,5 mmol / 24h

Le calcium urinaire provient du calcium absorbé dans l'intestin et du calcium résorbé au niveau osseux.

La calciurie est donc dépendante de l'apport alimentaire et de l'absorption intestinale du calcium.

On mesure la calciurie de 24h.

La calciurie sur 2h peut également être réalisée. (26)

2. La phosphaturie

N = 400 - 800 mg / 24h ou 13 - 26 mmol : 24h

Elle reflète surtout le phosphore ingéré et sa mesure ne présente que peu d'intérêt en pathologie osseuse. (26)

E. LA REGULATION HORMONALE

1. La Parathormone

Il existe actuellement plusieurs méthodes de dosage radioimmunologique de la PTH permettant d'expliquer en partie les variations des taux notées d'une étude à l'autre : (25) (45)

- **Le dosage des fragments N terminaux**, donc de la partie active de la molécule, est peu fiable en raison d'une demi-vie très courte des fragments et d'antisérums peu sensibles.

- **Le dosage des fragments C terminaux**, inactifs, est plus sensible en raison d'une demi-vie plus longue.

- **Le dosage de la région médiane 43,68 ou 44,68 de la PTH** détecte à la fois l'hormone intacte et les fragments possédant cette région.

- **Le dosage spécifique de la PTH intacte**, par méthode radioimmunologique est très sensible.

Les valeurs normales se situent entre 10 - 60 pg / ml. (44)

2. La calcitonine

Son dosage se fait par une méthode radioimmunologique.

Les valeurs normales sont comprises entre 20 et 75 pg/ml.

Le dosage est relativement sensible mais sans application pratique importante, en raison du rôle vraisemblablement peu important joué par la calcitonine dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. (45)

3. La vitamine D

a) La 25 hydroxyvitamine D

Le dosage évalue à la fois la 25 hydroxyvitamine D₂ et la 25 hydroxyvitamine D₃.

Il est sensible et reproductible.

L'estimation de la 25 hydroxyvitamine D permet une bonne appréciation des réserves, des surcharges ou des carences en vitamine D.

Les valeurs varient suivant l'apport alimentaire, l'ensoleillement, les saisons.

En France, elles sont basses en hiver (10 ng/ml) et maximales en Août-Septembre (50 ng/ml).

La demi-vie de la 25 hydroxyvitamine D étant de 10 à 12 jours, tout apport vitaminique récent peu donc fausser les résultats. (25)

b) La 24,25 dihydroxy vitamine D

Son rôle physiologique étant discuté, son dosage ne présente pas d'intérêt pratique. (25)

c) La 1,25 dihydroxyvitamine D

C'est la forme active de la vitamine D au niveau de l'intestin et de l'os.

Sa concentration sérique est 1000 fois plus faible que celle de la 25 hydroxyvitamine D. Son dosage est plus complexe.

Les valeurs normales de l'adulte sont comprises entre 15 à 60 pg/ml. (25)

L'OSTEOPOROSE

I. DEFINITION ET CLASSIFICATION

A. DEFINITION

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de la microarchitecture du tissu osseux, responsables d'une fragilité osseuse prédisposant aux fractures.

Il s'agit donc d'une double altération du tissu osseux : diminution de la quantité de masse osseuse et modification de la qualité du réseau trabéculaire sans anomalie de la minéralisation (contrairement à l'ostéomalacie où la minéralisation est anormale).

L'ostéoporose correspond à une exagération du vieillissement osseux physiologique de telle sorte que le seuil fracturaire sera franchi. Ainsi, des fractures vont apparaître pour des traumatismes minimes, ou même spontanément. (2) (29) (93)

B. CLASSIFICATION

La classification de l'ostéoporose proposée par Riggs et Melton, basée sur une approche étiologique et clinique, est retenue. (2) (30)

L'ostéoporose est ainsi divisée en ostéoporose primaire et secondaire en fonction de l'absence ou de la présence de maladies, d'interventions chirurgicales ou de traitements médicamenteux connus pour être associés à cette pathologie.

1. L'ostéoporose primaire

Elle est divisée en deux groupes :

a) L'ostéoporose idiopathique

On distingue l'ostéoporose idiopathique juvénile et l'ostéoporose idiopathique des jeunes adultes qui sont des formes très rares.

b) L'ostéoporose d'involution

C'est la forme commune de l'ostéoporose commençant vers 50 ans et qui s'aggrave avec l'âge.

Elle est classifiée en deux formes :

✱ L'ostéoporose post-ménopausique ou trabéculaire :

Elle est encore appelée ostéoporose de type I.

Elle est caractérisée par une perte prédominante de l'os spongieux et se traduit par des tassements vertébraux et des fractures de Pouteau - Colles (extrémité inférieure du radius).

Ces fractures surviennent surtout entre 50 et 65 ans.

Elle prédomine chez la femme, en période post-ménopausique (sex ratio de 6/1). L'ostéoporose trabéculaire est ainsi la forme la plus répandue de cette affection. (93)

Au sein de l'ostéoporose de type I, on distingue différentes formes selon les mécanismes de la perte osseuse :

- L'ostéoporose à haut niveau de remodelage : Le turn-over osseux est augmenté. Ce type d'ostéoporose s'accompagne d'une augmentation du taux d'ostéocalcine. (30 % des cas)

- L'ostéoporose à bas niveau de remodelage : Elle est caractérisée par une réduction de la vitesse d'apposition ostéoblastique et un taux bas d'ostéocalcine. (20 % des cas)

- L'ostéoporose à niveau de remodelage normal avec une vitesse d'apposition ostéoblastique normale mais une durée écourtée de l'activité ostéoblastique. (50 % des cas).

✱ L'ostéoporose sénile ou corticale :

Elle est encore appelée ostéoporose de type II.

La perte osseuse siège au niveau de l'os trabéculaire et de l'os cortical. Elle entraîne surtout des fractures du col du fémur qui surviennent plus tardivement que les tassements vertébraux, entre 70 et 85 ans. La prédominance féminine est beaucoup plus discrète (2/1).

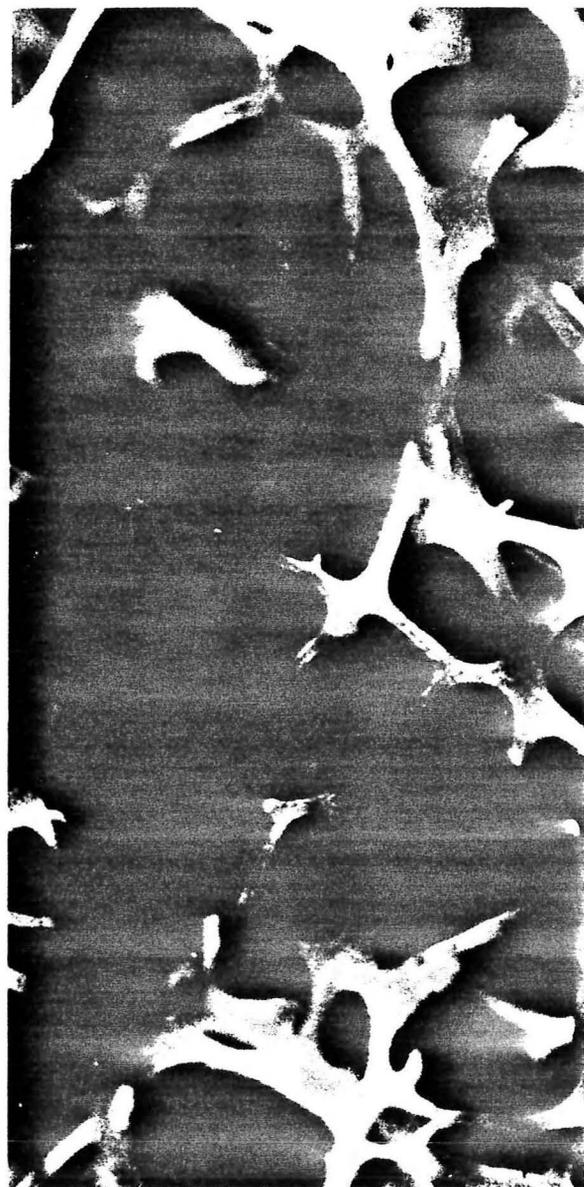
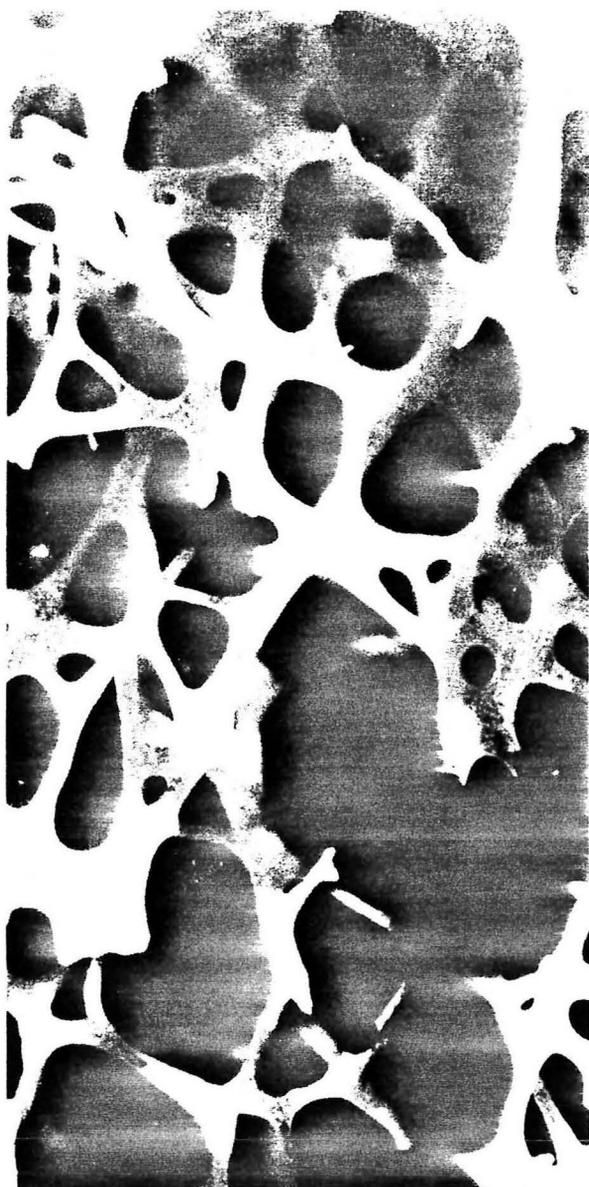
2. L'ostéoporose secondaire

Le terme ostéoporose secondaire est utilisé pour désigner les ostéoporoses consécutives à des états pathologiques, des traitements médicamenteux responsables de perte osseuse.

Les principales causes d'ostéoporose secondaire sont :

- La corticothérapie
- L'héparinothérapie prolongée et massive
- L'hypercorticisme
- L'hypogonadisme
- Le diabète insulino-dépendant
- L'hyperthyroïdisme
- L'hyperparathyroïdisme primaire ou secondaire
- Les ostéopathies congénitales
- Les syndromes de malabsorption
- La polyarthrite rhumatoïde
- Les myélomes multiples
- L'alcoolisme chronique.

Figure 8 : Structure microscopique d'une vertèbre saine (à gauche) et d'une vertèbre ostéoporotique (à droite).



II. EPIDEMIOLOGIE

L'ostéoporose, maladie osseuse liée à l'âge et concernant essentiellement les femmes, est une maladie multifactorielle associant des facteurs génétiques, nutritionnels, hormonaux.

Cette pathologie représente un important problème de santé publique en France comme dans d'autres pays industrialisés. C'est une préoccupation socio-économique majeure. (93)

A. L'OSTEOPOROSE, UN REEL PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE

L'ostéoporose est responsable chaque année de 50 000 nouveaux cas de fractures vertébrales, de 50 000 à 60 000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de 35 000 fractures du poignet.

1. Un problème économique

Le coût socio-économique de l'ostéoporose et de ses complications est devenu très lourd et tend à s'accroître, puisque chaque année 300 000 françaises atteignent l'âge de la ménopause. De plus, l'espérance de vie s'est accrue d'environ 10 ans au cours de ces quatre dernières décennies et tout porte à croire qu'elle va s'allonger encore, ce qui augmentera le nombre de sujets exposés à l'ostéoporose. (93)

Le coût des fractures du col du fémur s'élève à 4 milliards de francs annuels.

Le coût global de l'ostéoporose est difficile à évaluer car il comprend les soins hospitaliers, la perte des journées de travail, les soins chroniques, l'aide à domicile, les traitements médicamenteux... Il est estimé en France à 6 milliards de francs par an. Aux Etats-Unis, ce coût s'élèverait de 7 à 10 milliards de dollars par an.

2. Un problème social

L'ostéoporose pose également un problème social. En effet, elle peut détériorer la qualité de vie des patients.

La fracture du col du fémur est la manifestation de l'ostéoporose la plus sévère qui entraîne le plus souvent une hospitalisation et une opération. Ce type de fracture peut entraîner une diminution de l'autonomie domestique, la nécessité d'un placement en institution, ou encore une incapacité touchant la locomotion. Elle est responsable d'une mortalité et d'une morbidité importantes.

Les fractures vertébrales ont des conséquences moins lourdes que les fractures du col mais peuvent être un vrai handicap.

Les fractures de Pouteau-Colles sont les moins graves et nécessitent une hospitalisation seulement dans 18 % des cas.

L'ostéoporose devient donc un problème majeur de santé publique et nous pouvons comprendre facilement l'importance d'une prévention efficace et également l'importance des traitements après apparition des fractures. (18) (93) (96)

B. LES FACTEURS DE RISQUE DE L'OSTEOPOROSE

L'ostéoporose est un phénomène complexe dans lequel interviennent la masse osseuse constituée pendant la première partie de la vie (pour l'essentiel avant 25 ans), les variations de cette masse osseuse pendant l'âge adulte et la déminéralisation progressive liée à la carence estrogénique.

Une masse osseuse faible est le déterminant principal des fractures ostéoporotiques. De nombreux facteurs influencent son acquisition. Certains sont même susceptibles de minorer l'expression du pic potentiel de masse osseuse. De plus, il existe des conditions physiologiques et pathologiques qui peuvent perturber le remodelage osseux.

1. Facteurs génétiques, raciaux et familiaux

L'élément génétique, racial et familial a un rôle déterminant dans l'acquisition de la masse osseuse. Ce sont ces facteurs qui prédisent le mieux le pic de masse osseuse puisqu'ils expliquent entre 30 et 80% de sa variance. (63) (66)

- Le sexe féminin est un facteur prédisposant à l'ostéoporose.

- Le risque d'ostéoporose est moindre chez les Polynésiennes et chez les femmes de race noire dont la densité osseuse à l'âge adulte est de 10 à 20% supérieure à celle des femmes blanches. Par contre ce risque est majoré chez les Asiatiques dont la densité osseuse est plus faible. (66)

Ces différences raciales interviennent tôt dans la vie. (32)

La race est donc un facteur prédisposant à la maladie.

- L'ostéoporose a également une composante génétique.

Récemment, Morrison et coll. ont démontré que le génotype du récepteur de la vitamine D (RVD) est un facteur prédictif de la masse osseuse lombaire et fémorale. Ce génotype est défini par un couple d'allèles B ou b. La présence de l'allèle b serait associée à une masse osseuse plus élevée. Une grande question se pose alors : A-t'on découvert le gène de l'ostéoporose? (5)

- De même que les facteurs génétiques et raciaux, le facteur familial est très important.

En effet, les enfants de sujets ostéoporotiques ont une masse osseuse plus basse.

Des antécédents d'ostéoporose familiale doivent être recherchés systématiquement, et chez les filles de femmes ostéoporotiques une mesure de la masse osseuse est indiquée, afin de savoir s'il n'existe pas déjà une diminution de celle-ci. De même, un traitement préventif de la perte osseuse post-ménopausique est conseillé. (36)

- Contrairement à une notion ancienne, il n'a pas été montré que les femmes à peau claire aient une masse osseuse plus basse que les brunes.

2. Facteurs nutritionnels

L'influence des facteurs nutritionnels dans l'acquisition du pic de masse osseuse paraît indéniable. (66)

Il existe une relation entre apport calcique alimentaire et accroissement de la densité osseuse chez l'adolescent. Mais l'importance de cet apport ne se limite pas à la période de croissance. La densité osseuse de la femme ménopausée dépend directement de l'apport calcique pendant la deuxième décennie. Les femmes ayant eu une alimentation riche en calcium atteignent la ménopause avec une masse osseuse supérieure de 12% à celles ayant eu une diète calcique moindre.

L'apport calcique intervient pour environ 20% dans le déterminisme de la densité osseuse maximum acquise en fin de croissance.

En période post-ménopausique, une alimentation pauvre en calcium représente un facteur de risque intervenant sur la perte osseuse.

Il faut également noter que, avec l'âge, la balance calcique est souvent négative.

3. La sédentarité

Une activité physique réduite représente un facteur de risque intervenant sur le capital osseux maximal à l'âge adulte.

L'exercice physique stimule l'ostéogénèse mais l'augmentation de la masse osseuse n'est pas proportionnelle au degré d'activité.

Une activité physique régulière chez la femme ménopausée ralentit la perte osseuse.

4. Morphotype

Une petite taille est un facteur de risque d'ostéoporose.

De même le poids intervient sur la densité osseuse.

L'obésité est accompagnée d'une masse osseuse lombaire et fémorale plus élevée. Ceci serait dû à la transformation de l'androstène dione en estrone dans le tissu adipeux. (36)

De plus, une surcharge pondérale est responsable d'une charge mécanique de l'os qui préserverait la masse osseuse.

5. Habitudes de vie

L'intoxication alcoolique ou tabagique est un facteur de risque d'ostéoporose , par accélération de la perte osseuse. (2) (9)

L'alcool a un effet dépressif direct sur la fonction ostéoblastique. De plus, l'éthylisme augmente la fréquence des chutes.

Le tabac stimule le catabolisme hépatique des estrogènes exogènes et réduit la concentration sanguine des estrogènes endogènes.

Une consommation excessive de caféine peut provoquer une diminution de la masse osseuse. (9)

Le manque d'exposition au soleil, donc aux rayons ultra-violet, provoque une diminution de la synthèse de vitamine D qui est fréquente chez la personne âgée.

6. La ménopause

La carence de production des hormones sexuelles à la ménopause est le facteur principal de perte osseuse. (9) (66)

L'hypoestrogénie va induire dès la pré-ménopause une diminution de la masse osseuse, très accélérée en période péri et post-ménopausique, puis plus lente mais continue.

Une ménopause précoce, spontanée ou artificielle (chirurgie), constitue un des risques majeurs de l'ostéoporose.

La densité osseuse dépend plus du délai écoulé depuis la ménopause que de l'âge de la femme. Ainsi l'âge de la ménopause paraît un des éléments déterminants du risque fracturaire.

L'histoire gynécologique des femmes intervient également :

- Des aménorrhées répétées ou prolongées (en dehors de la grossesse) favorisent la perte osseuse.
- La nulliparité serait un facteur associé à l'ostéoporose.

7. Facteurs pathologiques

Certaines maladies constituent un terrain favorable à l'ostéoporose en diminuant la densité osseuse. Elles sont responsables des ostéoporoses secondaires et ont été citées précédemment. Nous pouvons ajouter à cette liste l'anorexie mentale, situation pathologique associant des carences estrogénique, calcique et alimentaire et multipliant par 7 le risque fracturaire. (66)

8. Facteurs iatrogènes

Certains traitements peuvent à long terme être susceptibles d'intervenir sur le métabolisme osseux. (2) (34) (66)

Il s'agit :

- des antiacides
- des hormones thyroïdiennes
- des anticonvulsivants
- de l'héparinothérapie
- des analogues de la LHRH
- de la corticothérapie.

La corticothérapie au long cours est un facteur important de perte osseuse et l'ostéoporose cortisonique est fréquente.

L'ostéoporose se présente donc comme une maladie multifactorielle. Certains facteurs méritent d'être soulignés et d'attirer l'attention du praticien :

- La survenue d'une ostéoporose dans les ascendants.
- Des carences alimentaires, spécialement calciques pendant la période de croissance rapide de l'adolescence.
- Toute pathologie comportant une carence estrogénique prolongée.

Il faut noter également que l'augmentation du risque de chute de la personne âgée peut influencer le risque de fractures ostéoporotiques. (18)

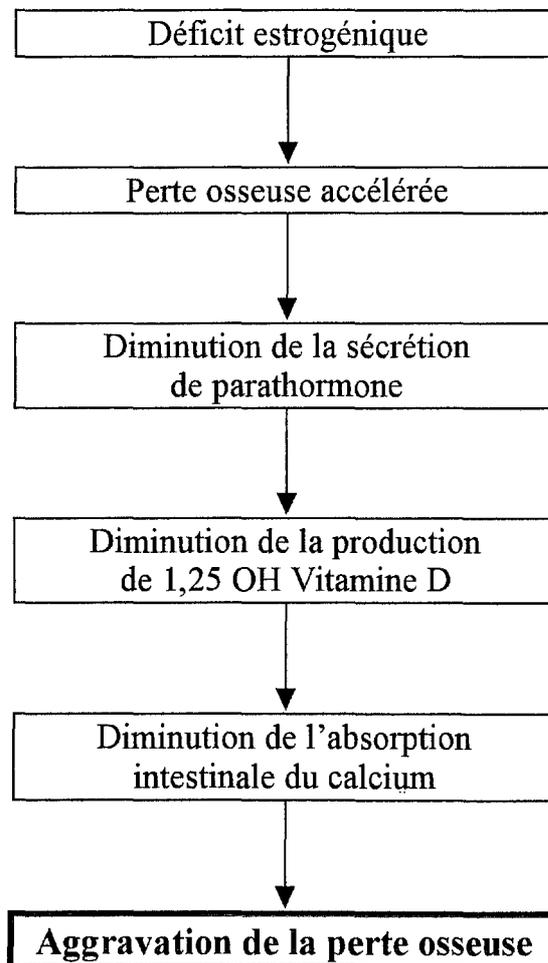
III. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'ostéoporose est due à des modifications de l'activité des cellules osseuses.

Le mécanisme physiopathologique de l'ostéoporose post-ménopausique est différent de celui de l'ostéoporose sénile. De même les ostéoporoses secondaires sont dues à des mécanismes différents : nous développerons ici la physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique puisque c'est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires et qu'elle intéresse tout particulièrement le pharmacien.

A. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE

Le mécanisme peut être résumé sous forme d'un schéma. (30) (35)



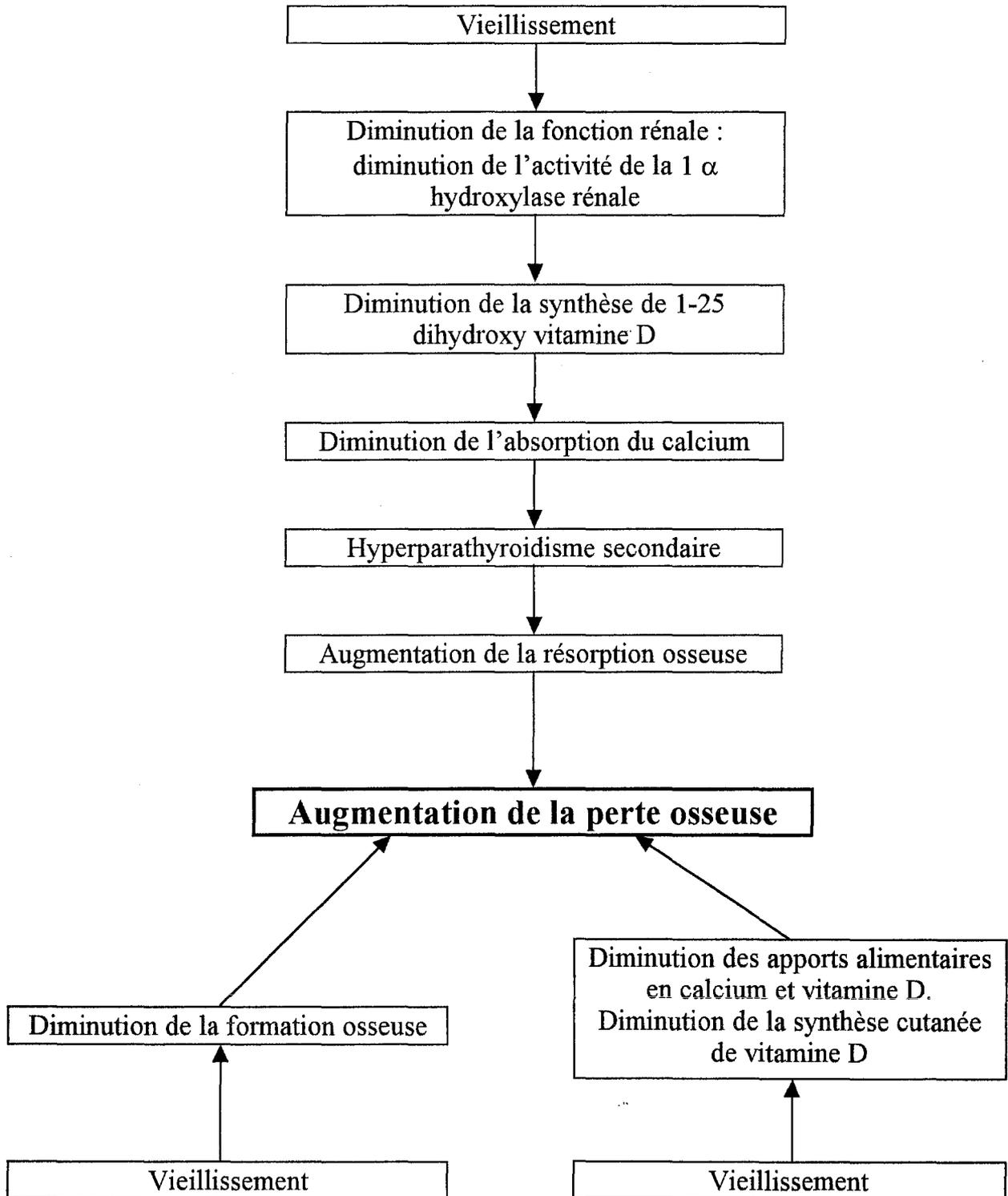
L'hyper résorption osseuse qui suit la carence estrogénique serait expliquée par des interactions cellulaires par le biais de médiateurs solubles. Par exemple les ostéoblastes, sous l'effet de la carence en estrogènes, synthétisent plus d'IL6 qui augmente la différenciation ostéoclastique. De même interviendraient le TGF β , les ILGF I et II ainsi que d'autres cytokines. (34)

Il faut noter que la carence estrogénique induit une augmentation de la résorption osseuse mais également de la formation. Cependant, l'accélération de la résorption est plus importante créant ainsi un déséquilibre et donc une perte osseuse.

La ménopause s'accompagne d'une perte osseuse trabéculaire et également corticale. Le renouvellement de l'os spongieux étant trois fois plus rapide que celui de l'os cortical, les fractures de l'ostéoporose post-ménopausique siègent dans les zones où prédomine l'os trabéculaire.

B. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTEOPOROSE SENILE

Elle peut être résumée par le schéma suivant. (35)



C. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTEOPOROSE CORTISONIQUE

Les glucocorticoides exercent une influence délétère sur l'os.

Les fractures dues à l'ostéoporose cortisonique prédominent au niveau de l'os trabéculaire (vertèbres, côtes).

La perte osseuse secondaire à une corticothérapie orale est dose et durée dépendante.

Les corticoides inhalés semblent avoir moins d'effets néfastes sur le métabolisme osseux que les corticoides par voie orale. Néanmoins, quelle que soit la voie d'absorption, la dose doit être la plus faible possible. (55)

L'ostéoporose cortisonique s'observe surtout chez les patients recevant de façon prolongée une corticothérapie générale avec par ordre de fréquence : les asthmatiques, les patients atteints de rhumatismes inflammatoires, les transplantés cardiaques. Plus rarement, elle constitue une des manifestations du syndrome de Cushing. (5)

La pathogénie de l'ostéoporose cortisonique s'explique de la façon suivante : (5) (55) (111)

- **Diminution de l'absorption intestinale de calcium :**

Ceci semble lié à un effet négatif direct sur le transport cellulaire du calcium.

- **Augmentation de l'excrétion rénale du calcium (et du phosphore) :**

La perte rénale de calcium peut être accentuée par une forte consommation en sodium. L'hypercalciurie associée à une diminution de l'absorption intestinale induit un bilan calcique négatif.

- **Dépression de la fonction ostéoblastique :**

Les glucocorticoides ont des effets inhibiteurs directs sur la fonction ostéoblastique . Ils diminuent la croissance, la multiplication et la différenciation des ostéoblastes. De plus ils diminuent la sécrétion du collagène de type I , ainsi que d'autres protéines de la matrice osseuse non collagénique.

Au total l'activité des cellules étant trop faible et trop brève, les corticoides vont diminuer la formation osseuse.

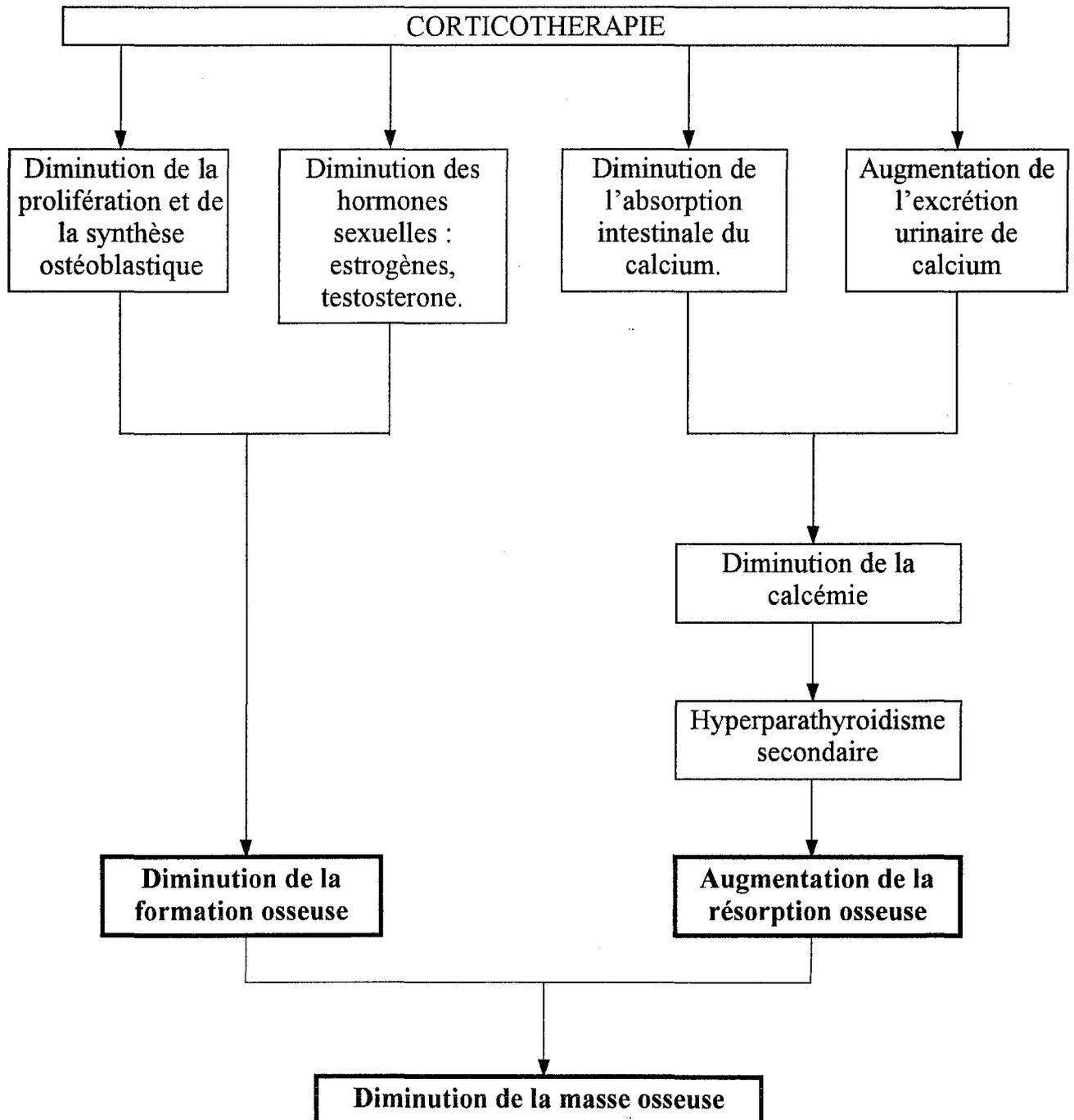
- **Action des corticoides sur les hormones sexuelles :**

Ils modifient la fonction gonadique et diminuent les taux d'hormones sexuelles (estrogènes, testostérone) qui protègent l'os.

Remarque :

Les patients souffrant d'ostéoporose cortisonique ont souvent une myopathie iatrogène. La faiblesse musculaire, en limitant les capacités physiques et les contraintes mécaniques s'exerçant sur les pièces squelettiques, contribue vraisemblablement à l'aggravation de la perte osseuse.

Schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique :



IV. LES SIGNES CLINIQUES DE L'OSTEOPOROSE

L'ostéoporose reste une maladie silencieuse jusqu' à l'apparition de la première fracture, accompagnée de douleurs et d'invalidité. (2) (71) (77)

A. LES FRACTURES

- **Les fractures vertébrales ou tassements vertébraux** peuvent être la conséquence d'un effort de soulèvement, d'une chute, d'un traumatisme minime. Elles peuvent également survenir après un effort de toux ou un voyage en voiture.

Elles peuvent provoquer une douleur vive, mais qui peut être nettement moins intense, c'est pourquoi beaucoup de tassements vertébraux ne sont pas immédiatement diagnostiqués.

- **Les fractures distales du radius ou fracture de Pouteau-Colles** surviennent après une chute sur la main en hyperextension.

- **Les fractures de l' extrémité supérieure du fémur** représentent la plus grave des fractures ostéoporotiques en raison de sa sanction chirurgicale. Il s'agit surtout de fractures consécutives à une chute. Plus rarement, elles peuvent être précédées pendant plusieurs semaines à plusieurs mois d'un syndrome fissuraire caractérisé par des douleurs mécaniques de l'aîne ou de la fesse.

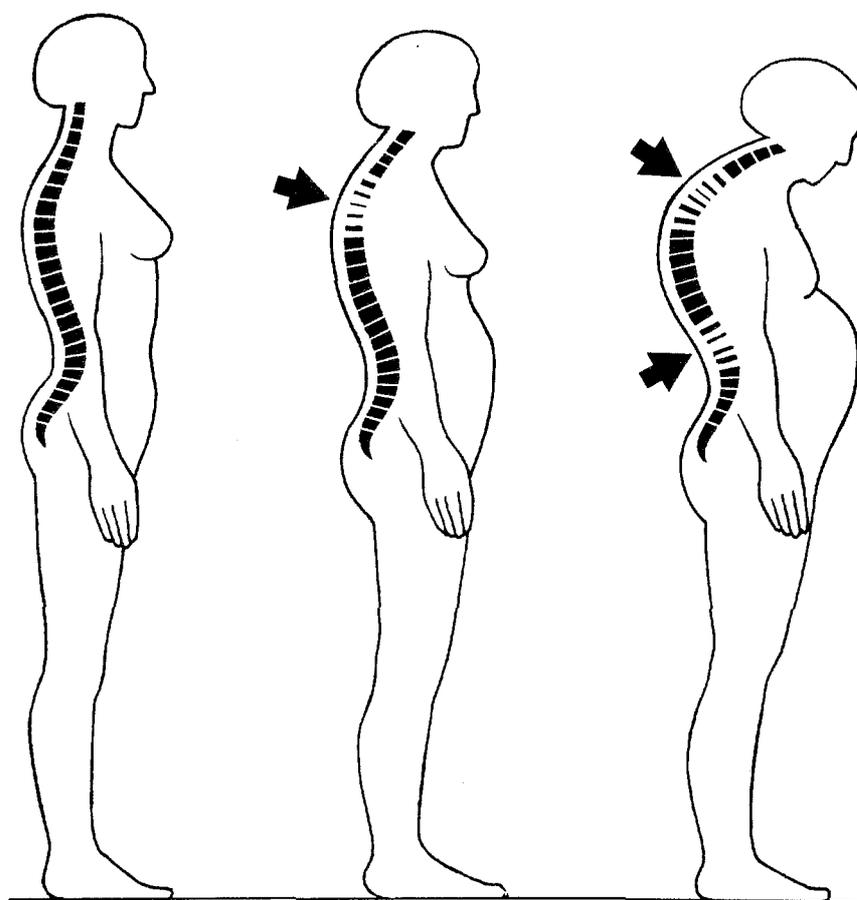
B. LA PERTE DE TAILLE

Chaque tassement vertébral entraîne une perte de taille de 0,5 à 1 cm.

Dans les ostéoporoses vertébrales évoluées la perte de taille peut atteindre 10 à 15 cm, résultant en une cyphose dorsale avec "bosse de bison". L'examen clinique trouve les côtes dans le bassin.

Ces déformations s'accompagnent d'une saillie de l'abdomen.

Figure 9 : Les modifications de posture dues à l'ostéoporose (97)



C. LA DOULEUR

Elle est souvent absente et n'apparaît qu'au moment des complications.

Les douleurs de l'ostéoporose prédominent au rachis. Les douleurs lombaires ou dorsales peuvent être séparées en deux groupes distincts :

- **Les douleurs aiguës des tassements vertébraux :**

Elles sont d'apparition brutale avec parfois une sensation de déclic ou de blocage.

Elles sont souvent intenses pendant deux à trois semaines.

L'impotence fonctionnelle oblige souvent à un alitement pendant quelques jours.

Les rachialgies diminuent après consolidation de la fracture. Elles peuvent disparaître après quelques mois ou laisser place à des douleurs chroniques.

- **Les rachialgies chroniques post-fracturaires :**

Il ne s'agit pas de douleurs osseuses mais de douleurs mécaniques, d'origine musculaire, tendineuse ou ligamentaire.

Elles sont dues aux modifications des courbures rachidiennes secondaires aux déformations vertébrales.

Ces douleurs peuvent être très invalidantes.

V. LE DIAGNOSTIC DE L'OSTEOPOROSE

A. BILAN BIOLOGIQUE

C'est une étape importante du diagnostic. Le bilan biologique de l'ostéoporose est **normal**.

Il permet donc, par ses éléments négatifs, de faire le diagnostic étiologique des tassements vertébraux.

Ce bilan doit comporter : (2) (72)

- **Un bilan phosphocalcique sanguin et urinaire** comportant :

Calcémie	⇒	Normale
Calciurie	⇒	Normale ou augmentée
Phosphorémie	⇒	Normale

- **Le dosage des marqueurs biologiques du remodelage osseux :**

Les phosphatases alcalines ou l'ostéocalcine, marqueurs de l'ostéoformation.

L'hydroxyproline urinaire, marqueur de la résorption osseuse.

⇒ Dans l'ostéoporose, les taux de ces marqueurs biochimiques sont normaux ou légèrement augmentés.

Dans les jours suivant un tassement, on peut observer une élévation transitoire de ces taux (de même que de la calciurie).

- **La vitesse de sédimentation :** Normale

Toutefois, dans la suite immédiate d'un tassement vertébral elle peut augmenter de façon modérée et transitoire.

- **L'électrophorèse des protéines :** Normale

- **La recherche d'une protéinurie :**

Elle est nécessaire pour le diagnostic différentiel.

B. LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il est capital d'éliminer les autres causes de tassements vertébraux qui correspondent le plus souvent à : (2) (72)

- L'hyperparathyroïdie.
- L'ostéomalacie, anomalie de la minéralisation osseuse.
- La maladie de Paget caractérisée par un hyperremodelage osseux avec production d'un os de mauvaise qualité.
- Un myélome (cancer primitif osseux) ou des métastases ostéolytiques. Ils représentent le diagnostic différentiel de loin le plus important, en fréquence comme en gravité, des tassements ostéoporotiques.

Ce diagnostic différentiel des tassements ostéoporotiques peut se faire grâce au bilan biologique.

Il est résumé dans le tableau suivant.

Résultats des principaux examens biologiques réalisés en présence d'un tassement vertébral :

	Ostéopathies métaboliques				Cancers	
	Ostéoporose	Ostéomalacie	Maladie de Paget	Hyperparathyroïdie	Métastases	Myélomes
Ca sérique	N	N ou ↓	N ou ↓	↑	↑	↑
P sérique	N	N ou ↓	N	N ou ↓	N	N ou ↑
Ca urinaire	N ou ↑	N ou ↓	↑	↑	N ou ↑	N
Phosphatases alcalines	N ou ↑	↑	↑↑	N ou ↑	N ou ↑	N
Ostéocalcine	N ou ↑	↑	↑↑	N ou ↑	N ou ↑ ou ↓	N ou ↑ ou ↓
Hydroxyprolinurie	N ou ↑	↑	↑↑	↑	N ou ↑	N
VS	N	N	N	N	↑	↑↑
Électrophorèses des protéines	N	N	N	N	↑ α2 ou γ globulines	Pic

C. IMAGERIE MEDICALE

Les méthodes d'explorations paracliniques de l'ostéoporose permettent de quantifier la masse osseuse qui est le facteur prédictif le plus important dans cette pathologie.

A côté des radiographies standards qui sont indispensables mais ne permettent pas de connaître la densité osseuse, plusieurs méthodes d'exploration biophysique sont à notre disposition. Il s'agit du scanner, de l'absorptiométrie monophotonique et biphotonique.

Remarque :

L'histomorphométrie, technique histologique invasive n'a plus sa place en pratique clinique car elle impose des biopsies osseuses transiliaques après double marquage aux tétracyclines. Elle reste cependant indispensable au diagnostic de certaines ostéopathies (ostéomalacie).

1. Les explorations radiologiques

L'appréciation d'un aspect déminéralisé sur une radiographie est très subjective et ne peut se faire qu'après une diminution d'au moins 20% de la masse osseuse. Ainsi des vertèbres hypertransparentes entourées d'un liseré de deuil plus foncé, ou des vertèbres d'aspect strié ne peuvent en aucun cas permettre le diagnostic de l'ostéoporose.

Mais les radiographies standards restent utiles pour confirmer un tassement vertébral.

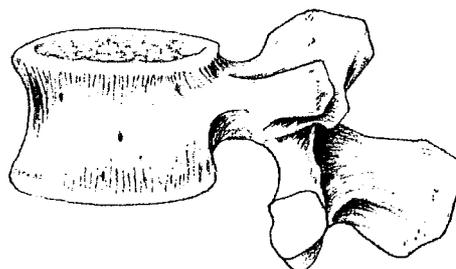
Ces déformations des corps vertébraux empruntent différents aspects caractéristiques.

A côté de la fracture d'un plateau vertébral, on peut distinguer 4 aspects de tassement :

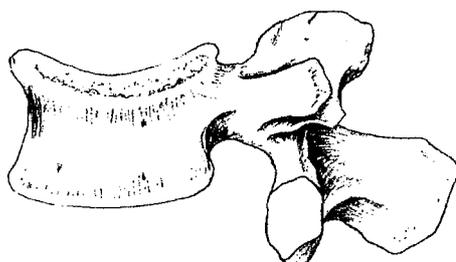
- Enfoncement du plateau supérieur
- Vertèbre biconcave
- Vertèbre cunéiforme : tassement en coin avec affaissement de la partie antérieure du corps vertébral. (Plus il existe de vertèbres cunéiformes, plus la cyphose est marquée.)
- Tassement en galette.

Figure 10 : Les différentes déformations des corps vertébraux dues à l'ostéoporose trabéculaire :

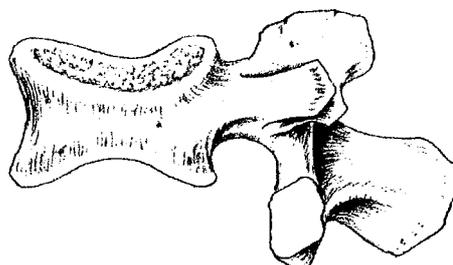
VERTÈBRE
NORMALE



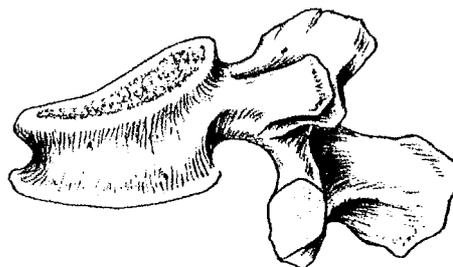
ENFONCEMENT
DU PLATEAU
SUPÉRIEUR



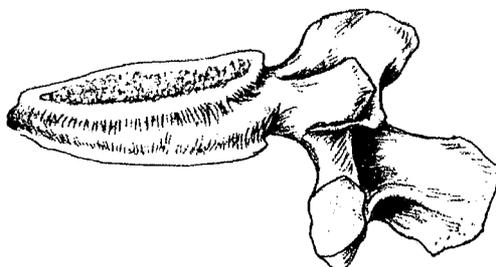
VERTÈBRE
BICONCAVE



VERTÈBRE
CUNÉIFORME



TASSEMENT
« EN GALETTE »



Plusieurs auteurs ont proposé différents modèles pour quantifier l'importance de l'atteinte vertébrale. Ainsi, différents indices ont été calculés :

- **Indice de Shing** : Il attribue une cote de 1 à 7 en fonction de l'état des systèmes trabéculaires bien définis du col fémoral (au nombre de 7). Cet indice est habituellement inférieur à 4 chez les ostéoporotiques avec tassements.

- **Index cortical de Barnett et Nordin** : Il a pour but de mesurer l'épaisseur des corticales diaphysaires des os longs. Un index bas suggère une ostéoporose.

- **Indice radiologique vertébral de Meunier (IRV)** : Il apprécie l'état des déformations vertébrales. Calculé sur 15 vertèbres (D3 à L5), il consiste à affecter différents coefficients aux vertèbres :

1 : vertèbre normale.

2 : vertèbre biconcave ou enfoncement d'un plateau supérieur.

3 : déformation intermédiaire.

4 : vertèbre tassée en coin ou en galette.

De tels indices n'ont plus leur place dans le diagnostic de l'ostéoporose. En effet, les explorations radiologiques ont été détrônées par les méthodes non invasives de mesure de la masse osseuse.

Néanmoins, la radiographie standard garde toute sa valeur quand il s'agit de formes évoluées d'ostéoporose pour une surveillance simple et courante, à l'occasion de poussées douloureuses notamment.

Par ailleurs, c'est un outil à ne pas négliger puisque le diagnostic des fractures et tassements est encore l'affaire de la radiologie standard.

Les radiographies sont de plus indispensables à la bonne interprétation des résultats d'absorptiométrie lombaire. (72) (102)

2. Tomodensitométrie quantitative ou TDMQ

La TDMQ, à côté de l'absorptiométrie monophotonique et biphotonique, fait partie des méthodes densitométriques disponibles aujourd'hui pour mesurer la masse osseuse.

La méthode densitométrique repose sur la mesure de la transmission de rayons X ou γ à travers l'os et les parties molles. L'atténuation (absorption) du rayonnement est fonction de la nature et de la quantité de tissu traversé. (102)

La TDMQ nécessite un scanner à rayons X. La densité est calculée sur une coupe fine passant par un corps vertébral, par comparaison avec la densité de fantômes d'hydroxyapatite de densité connue. Ces fantômes de calibration contiennent des concentrations graduées d'un équivalent d'hydroxyapatite et permettent d'éliminer les variations dues à l'appareil. (48)

a) Les avantages de la TDMQ

C'est la seule technique qui exprime les résultats en gramme d'hydroxyapatite par cm^3 de tissu osseux.

Seule la TDMQ permet de choisir le site osseux exact à évaluer. Elle permet de mesurer spécifiquement l'os trabéculaire d'un corps vertébral éliminant les artéfacts liés à l'existence de calcifications aortiques paravertébrales, de condensations ostéophytiques. (72)

Elle permet également de mesurer électivement l'os cortical d'un col fémoral. (11) (72) (102)

b) Les limites de la TDMQ

L'exactitude de la mesure est altérée par la présence de graisse intravertébrale. Le scanner double énergie permet de s'affranchir de l'"effet graisse" mais au prix d'une irradiation double et d'une reproductibilité encore diminuée.

La reproductibilité de la TDMQ est médiocre. Elle est représentée par le coefficient de variation, qui est de 2 à 5%. Elle correspond à la capacité de donner des résultats identiques lors d'examens répétés chez un même malade.

L'irradiation est élevée (500 à 1000 mRem). (11) (72) (102)

3. L'absorptiométrie monophotonique ou Single Photon Absorptiometry (SPA)

Cette technique utilise un rayonnement monoénergétique émis par une source d'Iode 125. Elle est utilisée pour la mesure de la densité du radius et du calcaneum.

La source effectue un balayage linéaire perpendiculaire à l'axe longitudinal du bras.

L'épaisseur des parties molles est uniformisée par immersion de la zone à examiner dans un bain d'eau.

a) Les avantages de la SPA

C'est une technique simple, précise et économique.

L'irradiation est faible, de 5 à 10 mRems.

La reproductibilité est moyenne, de 1,5 à 5%. (72) (102)

b) Les limites de la SPA

Cette technique est inapplicable à la mesure des sites pour lesquels l'épaisseur des tissus mous est variable et ne peut être compensée simplement. Or c'est le cas du rachis, de l'extrémité supérieure du fémur.

L'absorptiométrie ne peut donc réaliser que la mesure des os périphériques (79). Seule la densité osseuse de l'avant bras (radius) est ainsi mesurée.

Il faut de plus noter que chez les personnes âgées, il existe une mauvaise corrélation entre la densité osseuse du radius et celle du rachis. (102)

Cette technique densitométrique est abandonnée devant les performances de la TDMQ et de l'absorptiométrie biphotonique qui permettent la mesure directe des sites fracturaires (vertèbres et col fémoral).

4. L'absorptiométrie biphotonique : Dual Photon Absorptiometrie (DPA) ou Double Energie X Absorptiométrie (DEXA)

Le principe de cet examen repose sur l'utilisation d'un rayonnement à deux niveaux d'énergie pour étudier un système à deux composantes : l'os et les tissus mous.

Cet examen se passe en position allongée, en décubitus dorsal.

L'appareil mesure :

- Le contenu minéral osseux en gramme d'hydroxyapatite.
- La densité minérale osseuse en gramme d'hydroxyapatite / cm².

L'absorptiométrie biphotonique permet les mesures du rachis lombaire de L2 à L4 et de la partie proximale du fémur. (58)

Le radius est également accessible à cette technique. (11)

On distingue deux types d'absorptiométrie biphotonique en fonction des sources utilisées : (11) (58) (102)

• La DPA :

Elle utilise une source radioactive gamma (Gadolinium 153).

Elle donne une dose d'irradiation à la peau de 10 à 15 mRem.

Son coefficient de variation est de 1,5 à 3%.

La durée de l'examen est d'environ 20 minutes.

• La DEXA :

Elle utilise des rayons X.

Le temps d'examen est beaucoup plus court (7 à 10 minutes), l'irradiation inférieure (3 à 6 mRem) et surtout la reproductibilité est meilleure (inférieure à 1%).

La DEXA présente plus d'intérêt que la DPA. C'est donc cette méthode qui est utilisée.

a) Les limites de la DEXA

A la différence du scanner, la mesure par DEXA ne permet pas d'isoler le seul tissu spongieux mais prend en compte l'ensemble du corps vertébral, os trabéculaire et os cortical. L'os cortical étant tardivement touché par l'ostéoporose, l'absorptiométrie biphotonique sera donc moins sensible que le scanner.

La présence de calcifications paravertébrales aortiques, d'ostéophytes ou d'arthrose interapophysaire postérieure majore la densité osseuse, de même que les vertèbres tassées qui doivent être exclues de l'analyse.

Remarques :

- Toutes les sources d'erreurs de la DEXA aboutissent à une augmentation de la masse osseuse apparente. La signification d'une baisse de la densité osseuse minérale demeure donc très importante. (11)

- La mesure du rachis lombaire en incidence latérale plutôt qu'en incidence antéropostérieure évite les possibles surestimations artefactuelles dues à l'arthrose ou à l'aorte calcifiée.

b) Les avantages de la DEXA

La DEXA est une méthode simple et relativement économique (environ 350 francs).

Elle est très reproductible, ce qui permet de suivre de façon très efficace l'évolution de l'ostéoporose.

c) Expression des résultats

Le seuil fracturaire est estimé à **0,75 g / cm²**.

L'interprétation du chiffre de densité se fait en fonction d'une courbe de référence exprimant la densité osseuse en fonction de l'âge.

Cette courbe de référence est présentée avec les courbes situées à plus ou moins deux écarts-types de la moyenne.

Ceci permet d'exprimer les résultats non plus en g / cm² mais en déviation standard, et de comparer le sujet à une population de référence.

A partir de ces courbes, deux résultats peuvent être exprimés : (102) (105)

- **Le Z score** : Il exprime la mesure faite chez le patient rapportée à la valeur moyenne pour l'âge et le sexe (ou encore : nombre de déviations standards par rapport à la valeur normale moyenne pour l'âge).

- **Le T score** : Il rapporte la mesure faite chez le patient à la valeur moyenne d'un adulte jeune c'est à dire au pic de masse osseuse (ou encore : nombre de déviations standards par rapport à la valeur normale de l'adulte jeune).

Remarque :

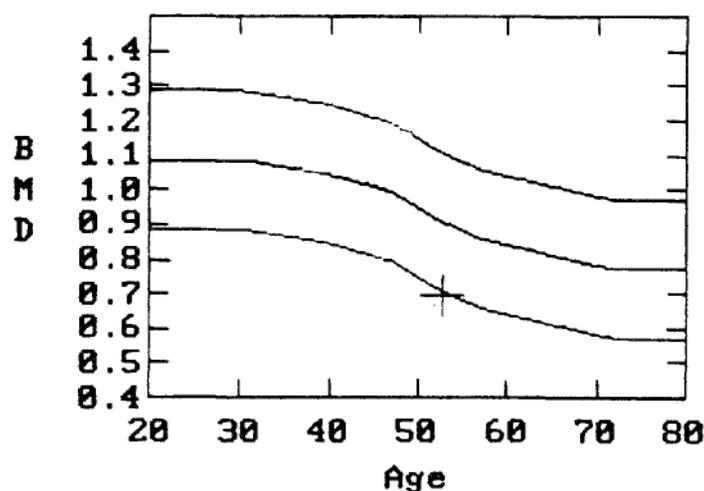
Une chute de masse osseuse d'une déviation standard au dessous de la moyenne augmente de 60% le risque de fracture.

Figure 11 : Exemple de résultats d'absorptiométrie biphotonique du rachis lombaire :
(102)

Absorptiométrie biphotonique du rachis lombaire : comparaison du résultat à une courbe de valeurs normales de référence

- la courbe exprime l'évolution de la densité minérale osseuse (BMD), mesurée sur L2, L3 et L4, en fonction de l'âge.
- le tableau résume les résultats :
 - le BMD est fourni pour chaque vertèbre
 - une moyenne est obtenue : ici 0,693 g/cm²
 - le T score est calculé à partir du peak bone mass (ici estimé à 29 ans)
T = -3,96 déviation standard,
 - le Z score est calculé à partir de la normale pour l'âge
Z = -2,13 déviation standard,
- les références de la courbe sont fournies : lieu et date de réalisation

Données de référence*



$$\text{BMD(L2-L4)} = 0,693 \text{ g/cm}^2$$

Région	BMD	T(29,0)	Z
N/A			
L2	0,692		
L3	0,665		
L4	0,719		
L2-L4	0,693	-3,96 64%	-2,13 76%

5. Conclusion et perspectives

Le scanner est la technique la plus performante pour mesurer la densité vraie de l'os trabéculaire vertébral. Mais ses inconvénients en limitent l'usage en pratique courante. (102)

Actuellement la DEXA est la méthode la plus simple et de moindre risque. Elle est utilisée en première intention et on peut s'en contenter lorsque la densité minérale osseuse est basse car une DEXA basse est significative. (12)

Cependant lorsque l'ostéoporose existe (tassements ou fractures) et que la DEXA est normale, la TDMQ doit être employée car elle est plus sensible. (12) (11)

Comme tous les examens destinés à mesurer la densité osseuse, la TDMQ et la DEXA ne sont pas remboursées par la sécurité sociale dans le cadre de l'ostéoporose.

En pratique, l'absorptiométrie est utilisée :

- Pour le diagnostic initial de l'ostéoporose, associée à des radiographies. (11)
- Lors de la survenue d'une fracture d'un os périphérique (fracture de Pouteau-Colles) ou d'un tassement vertébral. (68)
- Dans les situations où la découverte d'une masse osseuse basse permettra de convaincre une patiente de débiter ou de poursuivre une hormonothérapie. (68)
- Devant une suspicion radiologique de déminéralisation osseuse.
- Pour le suivi d'une corticothérapie prolongée.
- Pour le suivi de l'évolution de l'ostéoporose sous traitement.

Enfin, l'absorptiométrie devrait être proposée pour toutes les femmes ayant un facteur de risque.

Remarque :

L'échographie ultrasonore reste encore du domaine expérimental mais pourrait permettre de mesurer la densité minérale osseuse en utilisant la rotule comme support de mesure.

Tableau comparatif des différentes méthodes biophysiques de mesure de la masse osseuse.

	Durée de l'examen en minutes	Reproductibilité: Coefficient de variation en %	Dose d'irradiation en mRem	Site de mesure
TDMQ	20	2 à 5	500 à 1000	Rachis
SPA	10	1,5 à 5	5 à 10	Avant bras
DPA	20	1,5 à 3	10 à 15	Rachis, Fémur, Corps entier
DEXA	7 à 10	< 1	3 à 6	Rachis, Col fémoral, Corps entier, Poignets

**LES TRAITEMENTS
DE
L'OSTEOPOROSE**



**TRAITEMENT PREVENTIF DE
L'OSTEOPOROSE**

Actuellement, aucun traitement curatif n'a fait la preuve inéluctable de son efficacité.

Le traitement préventif a donc un intérêt capital. (59)

Dans le cadre de la prévention, l'intervention thérapeutique prend sa place en amont de tout épisode fracturaire, à un moment où la densité et la structure de l'os ne sont que peu ou pas modifiées.

I. LA PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE

A. LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF

La carence estrogénique représente la cause essentielle de l'ostéoporose post-ménopausique. (6)

Le traitement estrogénique substitutif a montré son efficacité en prévention de l'ostéoporose post-ménopausique.

Les estrogènes entraînent une réduction ou une diminution de la perte osseuse post-ménopausique. De plus, le traitement hormonal substitutif (ou THS) diminue l'incidence des fractures du rachis et du col fémoral. (67)(68) (110)

Actuellement, le THS est considéré comme le moyen privilégié de prévention de l'ostéoporose de type I.

Ce traitement est efficace lorsqu'il est débuté immédiatement après la ménopause. Cependant, plusieurs études ont démontré que les estrogènes débutés même tardivement après la ménopause étaient encore efficaces sur l'os. (19) (68) (95)

Le THS devrait donc être indiqué chez toutes les femmes ayant un risque accru d'ostéoporose (ménopause précoce, corticothérapie et immobilisation prolongée). Dans le cas où existent des facteurs de risque (génétique, morphologique, nulliparité, intoxication alcoolotabagique, carences alimentaires...), la densitométrie osseuse doit être pratiquée pour évaluer le risque réel et l'éventuelle mise en route d'un THS.

1. Les effets sur l'os de l'estrogénothérapie

Les estrogènes ont un effet protecteur sur l'os qui peut s'expliquer par plusieurs mécanismes : (49) (59) (110)

- Les estrogènes réduisent l'intensité du remodelage osseux et par conséquent l'activité de résorption, comme en témoignent les marqueurs biologiques : diminution de la Phosphatase Acide Tartrate Résistante, de la calciurie, de l'hydroxyprolinurie.
- La présence de récepteurs spécifiques aux estrogènes sur les ostéoblastes est en faveur d'une intervention directe de ces hormones sur l'ostéoformation.
- Les estrogènes jouent un rôle sur la libération de nombreuses cytokines intervenant dans le remodelage osseux.
- Ils améliorent l'absorption intestinale du calcium (par augmentation du 1,25 hydroxy calciferol) et stimulent la production de calcitonine.

Remarque :

A côté de son impact osseux, il ne faut pas oublier que l'estrogénothérapie offre d'autres bénéfices qui peuvent motiver la prescription d'un tel traitement chez la femme ménopausée. Il s'agit des effets positifs sur :

- Les symptômes vasomoteurs
- Les symptômes urogénitaux
- La peau
- Le poids corporel
- Le système cardio-vasculaire
- Certains troubles psychologiques associés à la carence en estrogènes.

La substitution hormonale procure donc un confort de la ménopause en améliorant les symptômes du climatère. (13)

2. Modalités du THS

a) Les différents estrogènes utilisés

Deux types d'estrogènes sont utilisés dans le THS post-ménopausique : (13) (79) (110)

- L'estradiol naturel ou 17β estradiol et les esters de l'estradiol (valérate, succinate...) qui permettent une meilleure stabilité et une meilleure biodisponibilité.
- Les estrogènes conjugués équins extraits de l'urine de jument.

Remarques :

L'ethinyl estradiol, estrogène de synthèse, n'est pas indiqué chez la femme ménopausée en raison des risques vasculaires et métaboliques importants susceptibles de favoriser la survenue d'accidents cardio-vasculaires (Augmentation des triglycérides, des VLDL, de certains facteurs de la coagulation, diminution de la tolérance aux glucides).

Les estrogènes naturels peuvent induire des risques métaboliques et thromboemboliques mais à un moindre degré. De plus et contrairement à l'ethinyl estradiol, ils préviennent les maladies cardiovasculaires.

b) Les posologies

Les posologies efficaces varient en fonction de la molécule utilisée et de la voie d'administration. (16) (110)

- Estrogènes conjugués équins : 0,625 mg / 24h (per os)
- 17β estradiol

2 mg / 24h (per os)
1,5 à 3 mg / 24h (per cutanée)
500 à 1000 μ g / 24h (voie transdermique)
- Valérate d'estradiol : 2 mg / 24h (per os)

En fait, l'absorption du principe actif par voie percutanée ou transdermique est variable en fonction de l'individu. Un ajustement de la posologie peut donc être nécessaire.

L'efficacité des estrogènes ne dépend pas de la voie d'administration. Par contre il existe un effet dose-dépendant.

c) Voies d'administration

- Voie orale
- Voie cutanée (gel)
- Voie transdermique (patch)

L'administration extradigestive permet :

- D'éviter les effets du premier passage hépatique (métabolisation intense de l'estrogène; troubles métaboliques : augmentation des VLDL, des triglycérides, des facteurs de la coagulation).
- D'avoir un effet prolongé du fait de l'effet "réservoir" du tissu sous-cutané (administration per cutanée) ou du patch (administration transdermique).

Les estrogènes administrés par voie orale augmenteraient plus le taux d'HDL. Ils sont moins coûteux que les estrogènes administrés par voie extradigestive. (65)

d) Durée du traitement

Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est commencé tôt après l'installation de la ménopause. Mais il reste efficace même s'il est instauré tardivement.

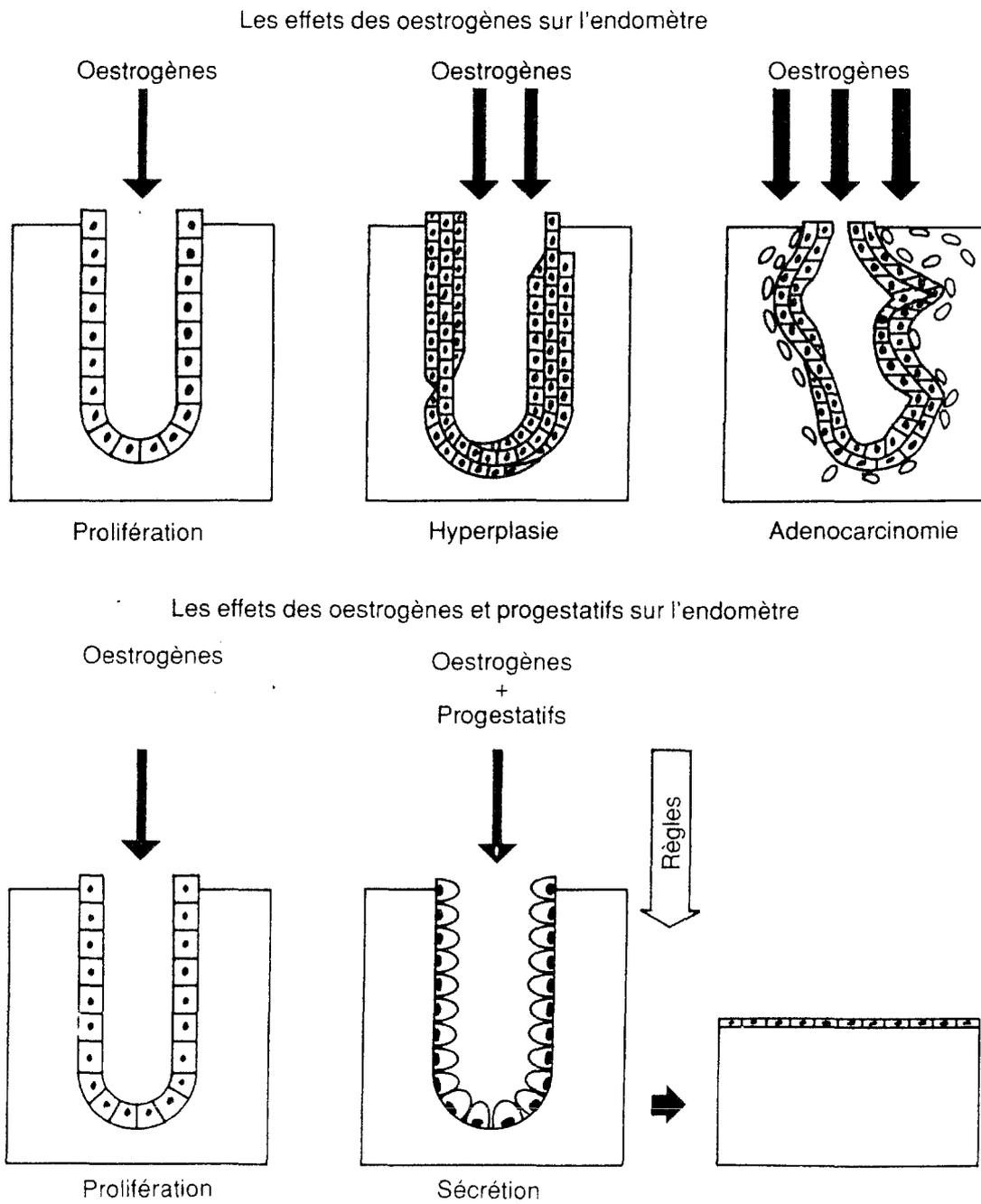
La durée du traitement préconisée est d'environ 10 ans. Il est souhaitable qu'il soit poursuivi le plus longtemps possible puisque la perte osseuse recommence après son arrêt (avec une vitesse identique à celle observée avant le début du THS).

De plus, cette durée doit être fonction de l'âge de la ménopause, la période de traitement devant être d'autant plus longue que la ménopause est précoce. (68) (79) (110)

e) L'association estroprogestative

L'association d'un progestatif à l'estrogénothérapie permet d'éviter la survenue d'une hyperplasie de l'endomètre susceptible d'évoluer vers la dysplasie ou le cancer invasif. (13) (68) (95) (110)

Figure 12 : Effets de l'association estroprogestative sur l'endomètre comparés aux effets des œstrogènes seuls. (69)



Le progestatif va de plus renforcer l'action des estrogènes sur la densité osseuse puisqu'il possède une action directe au niveau de l'os. (110)

Les progestatifs utilisés sont :

- **La progestérone naturelle et son isomère (dihydrogestérone).**
- **Les progestatifs norpregnanes dérivés de la 17 hydroxy progestérone :**
 Démégestone
 Promégestone
 Normégestrol acetate.

Ils ont un pouvoir progestatif suffisant et possèdent une tolérance métabolique et vasculaire meilleure que les progestatifs norstéroïdes (norethisterone).

Néanmoins, la présomption d'un risque de cancérisation accru à partir des antécédents personnels ou familiaux, peut faire recourir aux norstéroïdes.

L'association d'un progestatif en discontinu (12-13 jours/mois) provoque une hémorragie de privation survenant après son interruption. Ces "règles" peuvent être un facteur de non-acceptation du traitement.

Par contre, l'administration du progestatif en continu évite ces hémorragies.

Il existe 3 schémas thérapeutiques possibles pour une substitution estroprogestative.:

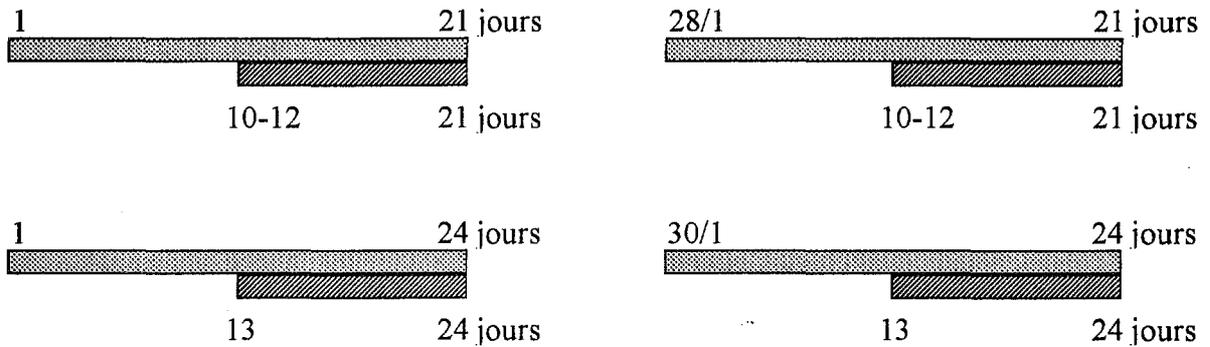
- schéma séquentiel interrompu
- schéma séquentiel ininterrompu
- schéma continu combiné.

Les deux premiers s'accompagnent d'hémorragies de privation. C'est le traitement de choix s'il est accepté par la patiente.

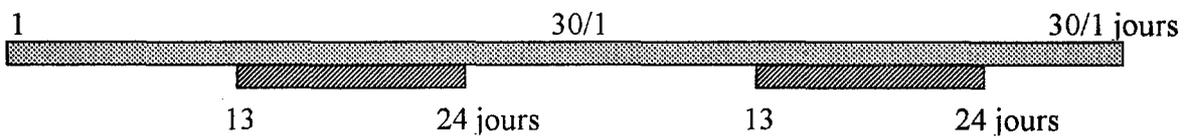
Fig 13 :Schémas thérapeutiques d'une association estroprogestative

 Estrogène
  Progestatif

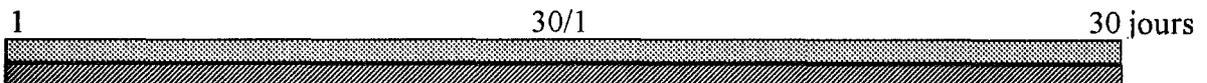
- séquentiel interrompu : 2 possibilités



- séquentiel ininterrompu :



- continu combiné :



**PRINCIPALES SPECIALITES PROPOSEES DANS LE TRAITEMENT
ESTROPROGESTATIF SUBSTITUTIF**

PROGESTERONE ET PROGESTATIFS DE SYNTHESE :

SPECIALITES	PRINCIPES ACTIFS	PRESENTATION
UTROGESTAN[®]	Progestérone micronisée 100 mg	Comprimés
DUPHASTON-10[®]	Dyhydrogestérone 10 mg	Comprimés
LUTIONEX[®]	démégestone 0,5 mg	Comprimés
LUTENYL[®]	Nomégestrol acétate 5 mg	Comprimés
SURGESTONE[®]	Promégestone 0,125 mg 0,250 mg 0,500 mg	Comprimés

THERAPEUTIQUE ESTROGENIQUE SUBSTITUTIVE

SPECIALITES	PRINCIPE ACTIF	PRESENTATION
OESTROGEL ®	Estradiol 1,5 mg / mesure de 2,5 mg 0,75 mg / mesure de 1,25 mg	Tube 80 g avec réglette applicatrice Flacon pressurisé 80 g
ESTRADERM 25 ® ESTRADERM 50 ® ESTRADERM 100 ®	Estradiol 2 mg par système 4 mg par système 8 mg par système	Systèmes transdermiques
SYSTEM ®	Estradiol 3,2 mg par système	Systèmes transdermiques
ESTROFEM ®	Estradiol micronisé 2 mg Estradiol micronisé 1 mg	Comprimés
OROMONE ®	Estradiol micronisé 2 mg	Comprimés
PREMARIN 1,25 mg ® PREMARIN 0,625 mg ®	Estrogènes sulfoconjugués équins 1,25 mg 0,625 mg	Comprimés
PROGYNOVA ®	Estradiol valérate micronisé 2 mg	Comprimés

f) Les contre-indications à l'estrogénothérapie

Avant de commencer un THS chez une femme ménopausée, il faut détecter les éventuelles contre-indications liées à l'estrogénothérapie. (69) (110)

Certaines sont absolues :

- Cancers hormono-dépendants (cancer du sein, cancer de l'endomètre)
- Antécédent d'ictère cholestatique au cours d'une grossesse ou d'une contraception hormonale
- Accidents thromboemboliques (contre-indication relative par voie extradiigestive)
- Atteinte hépatique grave
- Tumeur à prolactine (ou antécédent de)

D'autres sont relatives :

- Hypertension artérielle
- Dyslipidémies
- Diabète
- Endométriose
- Insuffisance rénale
- Obésité
- Fibrome utérin
- Maladies cardio-vasculaires et accidents coronariens
- Lithiase vésiculaire.

3. Les risques et les effets indésirables du THS

a). Effets indésirables à court terme

- Nausées
- Tension mammaire
- Céphalées. (69)

b). Risques à long terme

- Les estrogènes seuls risquent d'induire un cancer de l'endomètre.

A l'inverse, ce risque est nul si l'estrogénothérapie est associée de façon séquentielle à un traitement progestatif.

- Les estrogènes pourraient augmenter légèrement l'incidence du cancer du sein, en particulier pour les traitements estrogéniques à long terme, sans augmentation de la mortalité.

La mammographie et la palpation mammaire sont conseillées avant tout THS. De même, une surveillance est recommandée au cours du traitement.

4. Refus et observance du THS

Seulement 8% des 9 millions de femmes ménopausées sont traitées par l'hormonothérapie substitutive. (59) (96)

Le risque de cancer du sein, la reprise des règles expliquent le refus de nombreuses femmes de se soumettre au traitement estroprogestatif, et également la mauvaise observance de ce traitement.

On estime que 30% seulement des femmes sous TSH poursuivront leur traitement pendant plus de deux ans. (59)

Il convient donc d'insister auprès des femmes ménopausées en leur présentant les avantages d'un THS :

- Une substitution correcte garantit une prophylaxie très efficace de l'ostéoporose mais aussi des maladies cardio-vasculaires.
- Le THS permet le soulagement des symptômes climatiques et améliore donc la qualité de vie d'une femme ménopausée.
- Une femme correctement substituée vit en moyenne 3 ans de plus qu'une femme non substituée et la mortalité jusqu'à l'âge de 75 ans est réduite de 60%. (13)

L'équilibre risques / bénéfices semble donc être en faveur de l'estrogénothérapie.

Enfin, il ne faut pas oublier que la patiente doit être aussi informée que possible sur le TSH afin que la compliance au traitement soit satisfaisante.

B. LES AUTRES ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES DANS LA PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE

De nombreux travaux sont en cours pour apprécier l'efficacité de la calcitonine administrée en spray nasal et des biphosphonates dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique.

L'utilisation de la calcitonine dans le traitement préventif paraîtrait physiologique puisque la calcitonine est un puissant inhibiteur de la résorption osseuse et que son taux diminuerait avec la ménopause.

Son utilisation en thérapeutique préventive serait possible grâce à l'administration par voie nasale qui diminue les effets indésirables. (23) (54)

Les biphosphonates pourraient également être efficaces dans la prévention primaire. Leur facilité d'administration par voie orale, l'absence d'effets secondaires font penser qu'il pourrait s'agir d'une thérapeutique d'avenir.

Ainsi, biphosphonates et calcitonine intranasale seront des solutions de remplacement à l'estrogénothérapie préventive, en cas de contre-indications, d'intolérance ou de refus de celle-ci.

Néanmoins, leur efficacité devra être démontrée, les posologies, la durée du traitement et les schémas d'administration devront être définis avant que de tels traitements préventifs puissent être appliqués. (23)

C. CONCLUSION

La substitution estrogénique constitue actuellement le traitement de référence dans la prévention de l'ostéoporose en période post-ménopausique.

L'administration de calcium est nécessaire si l'alimentation ne couvre pas les besoins quotidiens, estimés à 1500 mg en post-ménopause.

Un apport alimentaire insuffisant en calcium peut majorer la perte osseuse post-ménopausique.

Une supplémentation calcique ne peut pas prévenir la perte osseuse post-ménopausique mais réduit la diminution de la masse osseuse quelques années après la ménopause. En effet, le calcium seul a peu, sinon aucun effet sur la perte rapide de l'os trabéculaire qui a lieu immédiatement après la ménopause. Par contre, la supplémentation calcique semble retarder la perte osseuse post-ménopausique au niveau de l'os cortical quelques années après la ménopause, quand les effets de la chute des estrogènes diminuent. (50)

L'effet du calcium est donc incomplet et d'amplitude inférieure à celui des estrogènes mais il peut être considéré comme un appoint thérapeutique utile dans la prévention de la perte osseuse et semblerait renforcer l'effet préventif du THS. (82)

En période post-ménopausique, une supplémentation quotidienne de 1000 mg de calcium est alors favorable en traitement adjuvant mais ne peut à elle seule prévenir l'ostéoporose. (17) (84)

Enfin, il ne faut pas oublier que la prophylaxie de l'ostéoporose se fait non seulement par la prévention de la perte osseuse à la ménopause mais également en optimisant le pic de masse osseuse au cours de la vie (apport calcique suffisant, exercice physique...). En période post-ménopausique, des mesures prophylactiques simples doivent être respectées (suppression du tabac et de l'alcool, alimentation équilibrée avec un apport calcique suffisant, exercice physique...). Cet aspect non thérapeutique de la prévention sera développé dans la partie "Conseils à l'officine".

II. PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE SENILE : **PREVENTION DE LA FRACTURE DU COL DU FEMUR**

A SUPPLEMENTATION VITAMINOCALCIQUE

La perte osseuse corticale chez la personne âgée s'explique principalement par une augmentation de la sécrétion de parathormone due à une carence en vitamine D, à l'insuffisance des apports calciques et à une diminution de l'absorption de calcium.

Cet hyperparathyroïdisme secondaire provoque une accélération de la raréfaction osseuse, ainsi qu'une augmentation du risque de fracture du col du fémur. (24)

Actuellement, l'efficacité d'une supplémentation vitaminocalcique a été démontrée dans la prévention de l'ostéoporose sénile avec une nette diminution des fractures du col du fémur. (20) (24)

M.C. Chapuy et coll. ont montré dans une étude portant sur 3270 femmes d'âge moyen 84 ans, que l'association calcium / vitamine D (1,200 g de calcium élément et 800 UI de vitamine D) entraîne au bout de 18 mois une réduction de l'incidence des fractures non vertébrales de 32% et des fractures du col du fémur de 43%, ainsi qu'une augmentation de la densité osseuse du col du fémur de + 2,7%. (24).

L'efficacité de cette supplémentation paraît plus importante avec la vitamine D3 et le phosphate tricalcique qu'avec la vitamine D2 et le calcium sans phosphore. (24) (107)

Ainsi, la correction de l'hyperparathyroïdisme secondaire est assurée par un apport quotidien de :

- 1000-1200 mg de calcium élément
- 400 à 800 UI de vitamine D (10)

Il existe de nombreux sels de calcium (carbonate, gluconate, phosphate tricalcique, citrate de calcium...). Leur disponibilité diffère d'une préparation calcique à une autre (91) car la solubilité de ces sels est variable et joue un rôle sur leur absorption, de même que la présence d'aliments et l'acidité gastrique.

Seulement le tiers ou la moitié du calcium ingéré est absorbé.

La prise de calcium pendant un repas augmenterait son absorption de 20 à 25% par rapport à la prise à jeun. (91)

La prise de calcium doit donc se faire au cours d'un repas, soit une fois, soit deux fois par jour, avec beaucoup d'eau.

S'il s'agit d'une prise unique, il est préférable qu'elle soit administrée le soir afin de limiter l'augmentation du remaniement osseux qui se produit durant le sommeil. (68)

En conclusion, la supplémentation vitaminocalcique constitue un bon moyen de prévention des fractures du col du fémur liées à l'ostéoporose corticale. Elle est préconisée chez la personne âgée à partir de 70 ans.

Il faut également se souvenir que cette prophylaxie passe aussi par :

- Une pratique sportive et des apports calciques suffisants chez l'enfant et l'adolescent.
- L' estrogénothérapie substitutive chez les femmes ménopausées qui diminue de 50% le risque de fractures du col fémoral.
- La prévention des facteurs de risque de chutes chez la personne âgée.
- Une alimentation équilibrée.

**PRINCIPALES SPECIALITES UTILISEES DANS LA PREVENTION DE
L'OSTEOPOROSE SENILE CORTICALE**

LE CALCIUM

SPECIALITES	DOSAGE (en mg de calcium élément)	PRESENTATION
CACIT 500[®] CACIT 1000[®]	500 mg 1000 mg	Comprimés effervescents
CALCIUM SANDOZ FORTE[®]	500 mg	Comprimés effervescents
CALCIFORTE[®]	500 mg	Ampoules buvables Poudre pour solution buvable en sachets
CALTRATE 600 mg[®]	600 mg	Comprimés sécables
EFICAL 500 mg[®] EFFICAL 1000 mg[®]	500 mg 1000 mg	Poudre pour solution buvable en sachets
OSTRAM 0,6 g[®] OSTRAM 1,2 g[®]	600 mg 1200 mg	Poudre en sachets
OROCAL 500[®]	500 mg	Comprimés à sucer
SANDOCAL[®]	500 mg	Poudre pour solution buvable en sachets

LA VITAMINE D

SPECIALITES	PRINCIPE ACTIF	DOSAGE	PRESENTATION
STEROXYL[®]	Ergocalciferol ou Vitamine D2	400 UI / goutte	Solution buvable
ADRYXYL[®]	Cholecalciferol ou Vitamine D3	300 UI / goutte	Solution buvable

B. LES DIURETIQUES THIAZIDIQUES

Les diurétiques thiazidiques semblent avoir un effet protecteur sur la masse osseuse corticale des sujets âgés. (62) (82)

Une étude réalisée par Wanisch et coll. a montré que des sujets traités par diurétiques thiazidiques voyaient leur masse osseuse augmenter de 5% par rapport aux sujets non traités. (49)

En diminuant l'excrétion urinaire du calcium (effet hypocalciurant), ils diminuent l'hyperparathyroïdisme secondaire.

Néanmoins, des études sont encore nécessaires afin de mieux définir leur rôle dans le traitement préventif de l'ostéoporose. (49)

III. LES MESURES PREVENTIVES DE L'OSTEOPOROSE INDUITE PAR LA CORTICOTHERAPIE

A. LA MODULATION DE LA CORTICOTHERAPIE

Il faut utiliser de préférence la dose minimale de corticoïdes puisque l'atteinte osseuse est dose-dépendante.

Remarque :

Si la prescription alternée de corticoïdes, un jour sur deux, permet de préserver la sécrétion d'ACTH, elle ne réduit pas le risque d'ostéoporose. (5)

Les corticoïdes inhalés semblent avoir moins d'effets sur le squelette. (55)

L'utilisation d'un stéroïde topique est préférable quand cela est possible.

Le deflazacort, dérivé oxazoline de la prednisone semble maintenir un bilan osseux plus favorable et limiter la résorption osseuse excessive, tout en gardant une action anti-inflammatoire identique à la prednisone.

Son coût est nettement plus élevé mais il pourrait être une alternative intéressante chez des patients ostéopéniques qui nécessitent une corticothérapie. (5) (55) (111)

B. LA CORRECTION DE LA BALANCE CALCIQUE

Le régime désodé est utile pour limiter la fuite urinaire de calcium.

En cas d'hypercalciurie certains auteurs conseillent d'associer un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide, à la dose quotidienne de 25 à 50 mg/j. (5)

Une supplémentation calcique de 500 à 1500 mg/j, en fonction du régime alimentaire, est nécessaire afin de compenser la baisse de l'absorption intestinale du calcium. (5) (110)

La vitamine D peut également être nécessaire pour corriger la balance calcique. Elle semble plus bénéfique pour les personnes déficitaires ou pour celles qui sont peu exposées au soleil (personnes hospitalisées, institutionalisées). (55)

C. LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES SOUMISES A UNE CORTICOTHERAPIE

Il permet d'éviter que la carence estrogénique post-ménopausique s'ajoute aux effets des corticoïdes.

IV. CONCLUSION

D'après le coût économique de l'ostéoporose et devant les difficultés thérapeutiques des traitements curatifs, il me semble justifier de dire que la prévention de cette affection présente une importance capitale.

Il me paraît donc important d'insister sur les bénéfices d'une prévention efficace.

Cette prophylaxie doit avoir lieu dès l'enfance, et tout au long de la vie.

**TRAITEMENT CURATIF DE
L'OSTEOPOROSE ETABLIE :
PREVENTION SECONDAIRE**

Les traitements curatifs ont pour but d'accroître la masse osseuse au delà du seuil fracturaire afin de restaurer une résistance physique satisfaisante du squelette.

L'instauration d'un tel traitement ne se conçoit qu'après apparition de la première fracture osseuse, et l'objectif thérapeutique est de prévenir la survenue de nouvelles fractures.

Les traitements de l'ostéoporose fracturaire font appel à deux types d'agents :

- Les agents inhibant la résorption osseuse : biphosphonates, calcitonine.
- Les agents stimulant l'ostéoformation : le fluor.

D'autres thérapeutiques sont encore proposées, comme les androgènes.

Les traitements proposés augmentent tous la masse osseuse. Malheureusement, cette augmentation est de degré variable et surtout, même quand elle est importante, ne semble pas toujours diminuer la fragilité osseuse de l'ostéoporotique, c'est à dire l'incidence des fractures.

I. TRAITEMENT CURATIF DE L'OSTEOPOROSE TRABECULAIRE POST-MENOPAUSIQUE

A. LES INHIBITEURS DE LA RESORPTION OSSEUSE

1. Les biphosphonates

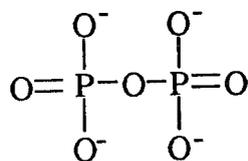
a) Structure

Les biphosphonates sont des analogues du pyrophosphate qui adhèrent aux cristaux d'hydroxyapatite osseux et inhibent la résorption osseuse due aux ostéoclastes. (49)

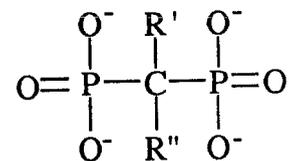
Ce sont des composés synthétiques caractérisés par la liaison Phosphore-Carbone-Phosphore, qui leur confère une résistance à l'hydrolyse. (15)

Fig 14 : Structure chimique du pyrophosphate et des biphosphonates

Pyrophosphate



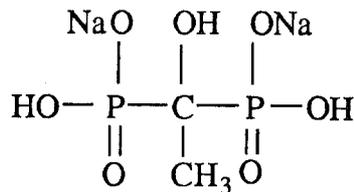
Biphosphonates



Il existe de nombreux biphosphonates qui se différencient par les deux chaînes latérales R et R', mais un seul possède actuellement une indication dans le traitement de l'ostéoporose avec au moins un tassement vertébral.

Il s'agit de l'etidronate : **DIDRONEL[®]** 400 mg.

Fig 15 : Structure chimique de l'etidronate de sodium



b) Schéma thérapeutique

L'etidronate est administré en traitement cyclique, tous les 3 mois, à la posologie de 400 mg/j pendant 14 jours, suivis par l'administration de 1000 mg de calcium pendant deux mois et demi.

Les cycles sont répétés pendant 3 ans. (6) (15)

Ce schéma thérapeutique augmente significativement la masse osseuse vertébrale au bout de 2-3 ans (4 à 6%) et diminue l'incidence des fractures vertébrales. (15) (60) (108)

c) Mécanisme d'action des biphosphonates

Le mode d'action des biphosphonates n'est pas complètement élucidé.

Les biphosphonates agissent en inhibant l'activité des ostéoclastes.

Par leur structure, ils s'adsorbent à la surface du cristal osseux. Ils altèrent la morphologie des ostéoclastes.

Plusieurs mécanismes d'action sont proposés : (37) (40)

- Les ostéoclastes sont inhibés lorsqu'ils sont en contact avec l'os contenant les biphosphonates.

Les mécanismes biochimiques responsables de cette inhibition sont encore inconnus. Certaines hypothèses sont émises comme une diminution de la production d'acide lactique, d'enzymes lysosomiaux, de prostaglandines par la cellule ostéoclastique.

- Les biphosphonates agissent sur les ostéoblastes et diminuent la sécrétion de l'Osteoclast Activating Factor \Rightarrow Inhibition des ostéoclastes.

Actuellement, nous ne savons pas encore lequel des deux mécanismes a lieu *in vivo*, (action directe sur l'ostéoclaste ou action indirecte par l'intermédiaire des ostéoblastes); et s'ils sont tous deux présents, lequel est le plus important.

- Les biphosphonates agissent également en diminuant le nombre d'ostéoclastes, soit parce que ces cellules sont détruites au contact de la molécule, soit parce que le recrutement de nouveaux ostéoclastes est inhibé.

Il faut également remarquer que les biphosphonates, s'ils inhibent la résorption osseuse, altèrent aussi la minéralisation.

Pour l'**etidronate**, cette altération de la minéralisation a lieu à des doses proches de celles nécessaires à l'inhibition de la résorption, d'où l'intérêt du schéma thérapeutique proposé qui permet à l'os formé pendant l'administration du biphosphonate d'être correctement minéralisé pendant la période d'administration de calcium évitant ainsi une ostéomalacie. (17) (95)

Remarque :

Il est également établi que l'inhibition de la résorption osseuse induite par les biphosphonates entraîne secondairement une diminution de la formation osseuse. Ce phénomène est lié au mécanisme régissant le remodelage osseux. (15)

d) Caractéristiques pharmacocinétiques de l'etidronate

L'etidronate est administré par voie orale.

L'absorption intestinale est faible, entre 1% et 10% de la dose ingérée, et diminue en présence de calcium et de laitages. (15) (108)

⇒ La prise doit se faire de préférence 2 heures avant ou après un repas. (60)

Environ 50% de la quantité absorbée au niveau intestinal est captée par le squelette. La fraction non captée par le tissu osseux est éliminée sans altération métabolique par la voie urinaire. (15) (37) (41)

La rétention de l'etidronate dans le squelette est très longue puisqu'il va être éliminé lentement via le remodelage osseux. La demi-vie osseuse prolongée explique que les effets pharmacologiques peuvent persister longtemps après l'arrêt du traitement. (37) (41)

e) Effets indésirables et contre indications de l'etidronate

La tolérance de l'etidronate est excellente.

On peut parfois noter des troubles digestifs (diarrhées, nausées).

DIDRONEL® 400 mg est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère avec une créatininémie supérieure à 220 µmol/l.

f) Conclusion

L'etidronate, par sa facilité d'administration par voie orale et par son excellente tolérance, présente un grand intérêt dans le traitement de l'ostéoporose.

L'efficacité de l'etidronate à long terme n'est pas encore confirmée mais la diminution de l'incidence des fractures vertébrales à court terme est démontrée.

Le schéma thérapeutique est à respecter et doit être poursuivi pendant une durée de 3 ans.

L'association à la vitamine D est tout à fait possible si cela est nécessaire.

La recherche s'oriente vers l'étude d'autres biphosphonates tels que le clodronate, le pamidronate, le tiludronate ou l'alendronate. Ils ont l'avantage de ne pas altérer la minéralisation aux doses inhibant la résorption osseuse. (95)

Ils n'ont pas encore l'AMM en France dans le traitement de l'ostéoporose, mais certains sont déjà commercialisés dans d'autres pays. Il s'agit du pamidronate, commercialisé en Argentine et Uruguay, et du clodronate commercialisé en Italie. (43)

2. La calcitonine

La calcitonine est une hormone polypeptidique synthétisée et sécrétée par les cellules C de la thyroïde.

Elle ralentit la résorption osseuse par inhibition du recrutement et de l'activité des ostéoclastes. (68)

Dans l'ostéoporose post-ménopausique établie, elle diminue la perte osseuse au niveau vertébral et probablement aussi au niveau fémoral. De plus, elle augmente faiblement la masse osseuse vertébrale.

Ses effets sont plus marqués en cas d'ostéoporose à haut niveau de remodelage. (54) (60) (95)

Civitelli et coll. ont montré que la calcitonine de saumon, administrée à la dose de 50 UI/j pendant un an, augmentait la densité osseuse vertébrale de 7% chez des patientes ostéoporotiques à niveau de remodelage normal, et de 22% chez des patientes à haut niveau de remodelage osseux. (60)

Aucun travail à ce jour n'a pu montrer que la calcitonine diminuait l'incidence des fractures de l'ostéoporotique. (7) (60)

La calcitonine constitue un traitement de seconde intention.

Elle est indiquée dans l'ostéoporose avec tassement vertébral quand un traitement par le fluor est contre indiqué, mal toléré ou inefficace.

a) Les différentes calcitonines utilisées

- La calcitonine synthétique humaine : CIBACALCINE[®] 0,25 mg
- La calcitonine synthétique de saumon : CALSYN[®] 50 UI
MIACALCIC[®] 50 UI

Il existe d'autres présentations de calcitonines à des dosages différents qui ne sont pas destinés à l'ostéoporose.

Les différentes spécialités utilisées ont toutes en commun l'obligation d'une administration parentérale, intramusculaire ou sous-cutanée.

La calcitonine de saumon est plus puissante et donc plus largement utilisée. (8)

b) Le schéma thérapeutique

En traitement continu, la calcitonine diminue non seulement la résorption osseuse mais également la formation. (6)

Elle est donc utilisée en traitement séquentiel basé sur le concept ADFR proposé par FROST.

Il consiste à abréger la phase de résorption de sorte que la formation soit prédominante. C'est ce qu'on appelle "le découplage positif" qui est réalisé en plusieurs temps : (49)

- **Activation** de nouvelles unités de remodelage osseux par un agent activateur.
- **Dépression** de la résorption osseuse par l'administration cyclique d'un agent dépresseur qui va freiner l'activité des ostéoclastes. L'ostéoformation sera donc prédominante au sein de chaque BMU.
- **Fenêtre thérapeutique** ou intervalle libre permettant à la formation osseuse de se dérouler normalement.
- **Répétition** du traitement pour obtenir un gain d'os suffisant.

La calcitonine a été proposée en traitement séquentiel avec le phosphore par RASMUSSEN : (3) (6)

- Activation de l'activité osseuse par le phosphore en administration continue, 1,5 g/24H. Le phosphore induit une diminution du calcium ionisé avec sécrétion de parathormone réactionnelle, provoquant une activation des ostéoclastes et des ostéoblastes.

- Administration cyclique de calcitonine, antiostéoclastique, en utilisant une posologie efficace : 50 UI de calcitonine de saumon ou 0,25 mg de calcitonine humaine, 5 jours toutes les 3 semaines.

La calcitonine déprime l'activité ostéoclastique pendant une période courte, pour éviter une dépression secondaire de la formation osseuse.

La place du calcium n'est pas précisée dans cette séquence mais il est vivement conseillé de l'associer au traitement, à la posologie de 500 mg à 1000 mg/j afin d'éviter une carence et de répondre aux besoins calciques. Il est préférable de prendre le calcium loin du phosphore. (3)

c) Les inconvénients de la calcitonine

- ♦ Les effets indésirables sont fréquents. Ils consistent en :
 - des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.
 - des bouffées vasomotrices : flush.

Ces effets indésirables semblent dose-dépendants et prédominent en début de traitement.

- ♦ Des réactions allergiques locales ou générales sont possibles du fait de la nature peptidique du médicament. Elles impliquent l'arrêt définitif de la molécule incriminée et le cas échéant, la prescription ultérieure d'une calcitonine de séquence différente. (8)

- ♦ Le traitement au long cours par la calcitonine expose à l'épuisement de son effet. Cet échappement serait dû à une désensibilisation et une internalisation des récepteurs oséoclastiques. (3)

L'apparition d'anticorps neutralisant après administration de calcitonine de saumon est parfois observée, mais leur rôle dans l'apparition de la résistance n'est pas évident. (68)

Un traitement discontinu à faible posologie (50 UI de calcitonine de saumon) limite l'incidence de toute forme de résistance acquise. (3)

Il existe en outre des sujets non répondeurs. Il s'agit alors d'une résistance primaire dont le mécanisme est inconnu. Ce phénomène est plus rare.

- ♦ La voie d'administration est un inconvénient à l'utilisation de la calcitonine. Un spray nasal de calcitonine de saumon a été récemment développé. Des études complémentaires sont encore nécessaires avant la commercialisation de ce produit en France, afin de mieux préciser les modalités optimales d'administration.

d) Action antalgique de la calcitonine

Parallèlement à son action antiostéoclastique, la calcitonine est douée d'un effet analgésique.

Différents mécanismes sont avancés : (8) (47) (87)

- Facilitation de la transmission sérotoninergique, ce qui renforcerait l'influence inhibitrice des enképhalines médullaires sur le message nociceptif.
- Impact hypothalamique direct aboutissant à la libération de β endorphine et d'ACTH.
- Action sur les récepteurs périphériques de la douleur et sur la conduction.

L'effet antalgique de la calcitonine est utilisé dans les tassements vertébraux douloureux, avec une administration parentérale de 40 ou 50 UI/j de calcitonine de saumon. Il est également mis à profit dans d'autres pathologies osseuses (maladie de Paget, algodystrophie, métastases osseuses).

e) Conclusion

La calcitonine se présente comme un traitement de seconde intention de l'ostéoporose post-ménopausique. La voie d'administration reste son principal inconvénient.

Contrairement aux biphosphonates, l'incidence des fractures n'est pas diminuée sous calcitonine.

Néanmoins, on note une évolution favorable de la masse osseuse. Elle a donc sa place dans le traitement curatif de l'ostéoporose fracturaire.

B. LE FLUOR, AGENT OSTEOFORMATEUR

Le fluor apparaît comme le seul agent disponible à l'heure actuelle capable de stimuler l'ostéoformation et d'augmenter de façon importante et progressive la masse osseuse vertébrale (de 4 à 5% par an aux posologies utilisées en France). (68) (69) (99)

L'efficacité du fluor sur la fragilité osseuse des ostéoporotiques reste controversée. (60)

Si le fluor peut augmenter la masse osseuse au delà du seuil fracturaire, les études n'ont pas encore pu démontrer une diminution significative de l'incidence des fractures. (56)

1. Mécanisme d'action du fluor

L'action ostéoformatrice résulte d'une stimulation de la prolifération des précurseurs ostéoblastiques. Le fluor agit donc en augmentant le nombre de cellules capables de former la matrice osseuse. (99) (106)

Cet agent ostéoformateur, en inhibant une phosphatase, permettrait d'induire divers facteurs de croissance, en particulier l' Insuline Like Growth Factor 1 stimulant la formation osseuse. (61) (99)

Le fluor modifie la substance minérale de l'os avec formation de cristaux de fluoroapatite.

La matrice néoformée sous l'influence du fluor présente un trouble de la minéralisation en l'absence d'un apport suffisant de calcium, qui peut entraîner une ostéomalacie.

C'est pour cette raison que l'administration d'un supplément calcique est impérative lors d'un traitement fluoré. (95) (106)

Il faut noter que les effets de fluor sont dose-dépendants.

2. Les différents sels de fluor utilisés

Deux sels de fluor sont à notre disposition :

- **Le fluorure de sodium :**

OSTEOFLUOR[®] (11,3 mg de fluor élément / comprimé)

RUMAFLUOR[®] (10 mg de fluor élément / comprimé)

Comprimés à revêtement gastrorésistant...

- **Le monofluorophosphate disodique, associé au carbonate de calcium :**

Comprimés effervescents

FLUOCALCIC[®]

ARCHITEX[®]

(13,2 mg de fluor élément et 500 mg de calcium élément / comprimé)

Sachets :

FLUOROCALCIFORTE[®]

(13,2 mg de fluor élément et 500 mg de calcium élément / sachet)

Remarques :

- Le fluorure de sodium se dissout sous l'action de l'acidité gastrique avec formation d'acide fluorhydrique absorbé par la muqueuse gastrique. Cet acide se dissocie dans la paroi gastrique sous forme d'ions H^+ et F^- . Ces derniers ont un effet toxique cellulaire local qui explique les épigastralgies observées au cours des traitements.

Les formes gastrorésistantes améliorent la tolérance digestive.

Cet effet toxique local est moins marqué avec le monofluorophosphate disodique. (61)
(70)

- Le fluorure de sodium forme avec le calcium un complexe insoluble de fluorure de calcium qui n'est pas résorbé par la muqueuse intestinale.

Au contraire, le monofluorophosphate disodique s'ionise en solution pour donner l'ion monofluorophosphate qui se combine à l'ion calcium pour donner du monofluorophosphate calcique. Celui-ci est soluble et l'absorption de fluor et du calcium est possible. (6) (61)

- Le monofluorophosphate est mieux absorbé que le fluorure de sodium sous forme gastrorésistante.

3. Les modalités thérapeutiques

♦ Schéma thérapeutique :

- Association monofluorophosphate disodique - carbonate de calcium :
1 comprimé deux fois par jour au moment des repas.
- Fluorure de sodium :
1 comprimé deux fois par jour à distance des repas.
Association à 1000 mg/j de calcium élément en deux prises à distance de la prise de fluor.

♦ La vitamine D peut être prescrite en association avec les sels de fluor, à dose physiologique (800 à 2000 UI/24h). (6) (75)

♦ La durée du traitement recommandée actuellement est de 2 ans.

♦ Le traitement fluoré est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale même modérée, d'antécédents de fracture du col du fémur traduisant une ostéoporose corticale, d'ostéomalacie, et chez les sujets de plus de 75 ans.

♦ Il existe une marge thérapeutique située entre 5 et 10 $\mu\text{mol/l}$ de fluor.

La fluorémie peut être contrôlée pour vérifier qu'on ne se trouve pas en zone toxique et que les posologies sont suffisantes.

Elle est également utile pour vérifier l'observance du traitement chez les non répondeurs. (16) (56) (75)

Mais dans la mesure où les posologies sont respectées et si le patient ne présente pas de contre-indication, aucune surveillance de la fluorémie ne s'impose. (70)

4. La résistance au traitement par le fluor

Environ 30% des sujets ne répondent pas au traitement par le fluor.

Cette résistance est mal expliquée.

Il semble que les non répondeurs présentent une accumulation osseuse de fluor moindre. (60) (106)

5. Les effets indésirables

- ♦ Les effets indésirables du traitement par le fluor sont dose-dépendants.
- ♦ Les plus fréquents sont des troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs épigastriques.
- ♦ Les complications ostéoarticulaires constituent des effets indésirables beaucoup plus préoccupants. Elles sont caractérisées surtout par la survenue de douleurs des membres inférieurs (cheville, pied).

Ce syndrome douloureux correspondrait à la survenue de fractures de contrainte.

La physiopathologie de ce syndrome n'est pas éclaircie. Certains pensent qu'il s'agit d'une manifestation d'un effet toxique osseux du fluor. D'autres suggèrent qu'il s'agit du reflet de la bonne réponse du squelette au traitement.

Ces complications microfracturaires imposent l'arrêt du fluor pendant 6 à 8 semaines. Si les douleurs récidivent lorsque le traitement est repris, la fluorothérapie doit être arrêtée définitivement.

La mauvaise observance du schéma thérapeutique (prise de fluor sans calcium) peut être responsable d'une ostéomalacie. Ceci ne peut être observé avec l'association monofluorophosphate disodique - carbonate de calcium.

A dose élevée, il a été rapporté que le fluor pouvait augmenter le risque de fracture de hanche.(6) (56) (106)

6. Conclusion

Le fluor permet donc d'augmenter la masse osseuse trabéculaire dans des proportions importantes et cet effet est supérieur à celui de tous les autres traitements disponibles dans l'arsenal thérapeutique de l'ostéoporose.

La tolérance est parfois médiocre et conduit à l'arrêt du traitement par le patient.

Le rapport risque/bénéfice du fluor dans le traitement de l'ostéoporose vertébrale paraît favorable si les modalités d'utilisation sont respectées.

C. LES STEROIDES ANABOLISANTS

Ils réduisent le remodelage osseux et maintiennent ou augmentent la masse osseuse chez les femmes ostéoporotiques.

Mais ils exercent des effets indésirables importants sur les lipoprotéines, sur le foie.

De plus, ils présentent des effets indésirables de type androgénique (enrouement, raucité de la voix, hirsutisme) avec un effet virilisant.

Ils n'ont donc qu'un intérêt limité dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

Le décanoate de nandrolone (DECA-DURABOLIN[®]) peut néanmoins être utilisé (50 mg intramusculaire tous les mois). (49) (68) (69)

D. CONCLUSION

Les traitements curatifs de l'ostéoporose permettent tous d'augmenter la masse osseuse. Le fluor est plus puissant que l'etidronate ou la calcitonine mais seul l'etidronate a montré une diminution de l'incidence des fractures à court terme.

Le choix du traitement par le prescripteur sera fondé sur les différentes données cliniques et sur les risques et bénéfices des différentes options thérapeutiques.

Les différentes possibilités thérapeutiques de l'ostéoporose post-ménopausique ne sont pas entièrement satisfaisantes et la recherche s'oriente vers de nouveaux agents tels que les facteurs de croissance IGF et TGF β , l'hormone parathyroïdienne à faible dose, qui stimuleraient l'ostéof ormation, ou encore l'echistatine, peptide provenant du venin de serpent qui inhiberait la résorption osseuse. Ces différentes possibilités pourraient se révéler intéressantes dans le traitement de l'ostéoporose. (68) (80) (85)

Il ne faut pas oublier que les mesures non thérapeutiques (hygiéno-diététique, exercice physique) jouent là encore un rôle important.

II. TRAITEMENT CURATIF DE L'OSTEOPOROSE SENILE AVEC FRACTURE DU COL DU FEMUR

Le traitement curatif de l'ostéoporose corticale avérée avec fracture du col ne se conçoit pas chez des sujets très âgés pour lesquels toute modification de la masse osseuse est illusoire. (6)

C'est souligner l'importance du traitement préventif.

Par contre, le traitement calcium-vitamine D doit être maintenu pour limiter une perte osseuse plus importante.

Des mesures hygiéno-diététiques sont évidemment à respecter. Elles seront abordées dans la partie "Conseils à l'officine".

III. TRAITEMENT CURATIF DE L'OSTEOPOROSE CORTISONIQUE

Lorsqu'un patient présente une ostéoporose cortisonique avec fractures, un traitement spécifique doit être introduit.

La prévention secondaire des complications fracturaires, tassements vertébraux en particulier, fera appel soit au fluor, stimulateur de l'ostéoformation, soit aux inhibiteurs de la résorption.

Le patient pourra donc être traité par : (5) (55) (111)

- **Le fluor :**

Il n'est indiqué que dans l'ostéoporose fracturaire.

Chez les sujets les plus à risque (forte corticothérapie, densité minérale osseuse basse), des études sont en cours pour déterminer l'intérêt de prescrire le fluor avant la survenue de toute fracture, au stade "d'ostéoporose préfracturaire". (5)

- **Les biphosphonates :**

Aucune donnée n'est encore disponible sur l'utilisation de l'etidronate dans le traitement de l'ostéoporose induite par la corticothérapie.

Par contre des études ont montré l'efficacité du pamidronate qui est un inhibiteur de la résorption osseuse plus puissant que l'etidronate.

Il faudra attendre son AMM dans le traitement de l'ostéoporose avant qu'il ne puisse être utilisé.

- **La calcitonine :**

Le spray nasal facilitera son utilisation.

- **Le décanoate de nandrolone.**

La supplémentation en calcium et vitamine D normalement prescrite en prévention lors d'une corticothérapie prolongée devra être maintenue.

CONSEILS
A
L'OFFICINE

Les compétences du pharmacien ne se limitent pas aux médicaments.

Il doit assurer son rôle de conseiller de santé.

Ainsi, dans le cadre de la pathologie ostéoporotique, il devra apporter certains conseils :

- Conseils médicamenteux en rapport avec le traitement prescrit.
- Conseils hygiéno-diététiques.
- Prévention des risques de chute chez la personne âgée.

I. LES CONSEILS MEDICAMENTEUX

♦ Certains traitements de l'ostéoporose tels que le fluor, les biphosphonates, le calcium, sont administrés par voie orale.

Comme nous l'avons vu précédemment, leur biodisponibilité varie en fonction de la prise d'aliments et du type d'aliments ingérés.

Ainsi :

- L'etidronate DIDRONEL[®] 400 mg sera administré 2 heures avant ou après un repas.

- La prise de calcium se fera au cours d'un repas.

- Le fluorure de sodium (OSTEOFLUOR[®], RUMAFLUOR[®]) devra être administré une demi-heure avant un repas et à distance de la prise de calcium.

Le plan de prise suivant peut être proposé pour l'association fluorure de sodium/calcium.

	Petit déjeuner	½ heure avant le déjeuner	½ heure avant le diner	Couché
Fluorure de sodium		+	+	
Calcium	+			+

Les comprimés de fluorure de sodium étant gastrorésistants, il conviendra de préciser qu'ils ne doivent ni être croqués, ni être écrasés.

- Le monofluorophosphate disodique (FLUOCALCIC[®], ARCHITEX[®], FLUOROCALCIFORTE[®]) sera pris au moment des repas.

♦ Le pharmacien devra insister sur l'observance des traitements notamment lors d'une prescription de THS.

En effet, l'efficacité de l'estrogénothérapie est entièrement liée à la durée du traitement.

Or, très peu de patientes poursuivent assez longtemps la prise d'estrogènes.

Le pharmacien a donc un rôle important à remplir. Il doit savoir être à l'écoute des patientes afin de détecter leurs appréhensions, leurs "idées reçues" qui sont souvent des facteurs de non observance.

Le pharmacien doit expliquer correctement les risques et les bénéfices d'un THS.

II. CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES

Ils ne concernent pas seulement la femme ménopausée ou la personne âgée.

En effet, les conseils hygiéno-diététiques peuvent être adaptés à tous, enfants, adolescents, adultes jeunes ou moins jeunes, puisque la prophylaxie de l'ostéoporose débute très tôt dans la vie.

A. L'EXERCICE PHYSIQUE

- ♦ La sédentarité représente un facteur de risque d'ostéoporose.

Les sujets physiquement actifs présentent une masse osseuse de près de 10% supérieure aux sujets non actifs. (21)

L'exercice physique stimule l'ostéoformation.

Une activité physique commencée très jeune et poursuivie sans interruption contribue à augmenter le capital osseux et à diminuer la perte osseuse post-ménopausique.

L'augmentation de la masse osseuse n'est pas proportionnelle à l'activité physique et pour un surentraînement physique, on peut observer une perte osseuse (surout chez les jeunes femmes où une activité excessive peut provoquer une aménorrhée). (46)

Les exercices physiques en charge sont les plus bénéfiques pour la masse osseuse. (95)

On pourra conseiller de pratiquer :

- La marche à pied
- La bicyclette
- La natation
- Une petite course à pied.

Ces activités sont évidemment à conseiller dans la limite de la tolérance cardiaque.

Il faudra de plus personnaliser le conseil.

En effet, on ne pourra pas conseiller les mêmes pratiques sportives à une personne habituellement sédentaire et à une personne active.

♦ Chez une patiente présentant déjà des tassements vertébraux, les exercices devront être faits en extension (position couchée ou assise).

Les exercices de flexion sont à proscrire.

Ainsi, il faudra conseiller de ne pas se pencher en avant durant les activités quotidiennes, de se tenir d'une main la région lombaire lors d'une toux ou d'un éternuement pour éviter une hyperflexion brutale du rachis.

La marche quotidienne et la bicyclette sans efforts violents sont autorisées. (46)

Enfin, des exercices de gymnastique visant à renforcer la musculature abdominale et paravertébrale dorsale sont vivement conseillés.

Ils permettent de mieux soutenir un défaut statique du rachis dorsal. (46)

B. CONSEILS DIETETIQUES

1. L'apport calcique

Les facteurs nutritionnels jouent un rôle important dans le déterminisme de l'ostéoporose et parmi eux le calcium tient une place primordiale.

La ration calcique alimentaire doit donc être adaptée à toutes les périodes de la vie. C'est en fait dès l'enfance qu'il convient de manger des aliments riches en calcium afin de réduire le risque d'une ostéoporose 30 ans plus tard.

Le calcium est apporté principalement par le lait et les produits laitiers. Mais d'autres aliments tels que les légumes secs, les légumes et les fruits crus de préférence (la cuisson diminue la teneur en calcium), les céréales et les oléagineux en contiennent également et sont à prendre en compte pour adapter la ration calcique quotidienne. (2) (50) (69)

Sur la page suivante, une liste de différents aliments et de leur teneur en calcium est apportée.

Teneur en calcium de différents aliments (en mg de calcium/100g) : (69) (94)**Produits laitiers**

Lait entier	120
Lait écrémé	130
Yaourt	120
Fromage blanc	100
Fromage à pâte molle	400 à 900
Fromage à pâte pressée cuite	800 à 1200
Beurre	15

Viandes et poissons

Sardine à l'huile	420
Crevettes (cuites)	110
Saumon	20
Morue	15
Thon (en boîte)	8
Dinde	12
Poulet	11
Boeuf	8
Foie	8
Porc	7
Oeufs (sans coquille)	40

Fruits et légumes

Cerfeuil	400
Aneth	230
Chou	210
Epinards	130
Laitue	100
Haricots secs	100
Poireaux	92
Haricots verts	60
Petits pois	30
Choux-fleur	25
Asperge	20
Tomate	10
Pomme de terre	5
Raisin	80
Prune	50
Orange	40
Pomme	5

Pains, noix et céréales

Pain noir	100
Pain complet	70
Pain blanc	50
Riz (non décortiqué)	23
Nouilles	20
Riz blanc	10

Eaux minérales (mg/l)

Hépar	575
Contrex	470
Salvetat	290
Badoit gazeuse	220
Vittel	200

- ♦ **Les laitages** constituent une source exceptionnelle de calcium.

Les fromages à pâte dure de type emmental ou cantal apportent 2 à 3 fois plus de calcium que les fromages à pâte molle de type camembert. (4)

Les produits laitiers offrent l'avantage de respecter le rapport phosphore/calcium idéal permettant une très bonne absorption du calcium. Leur coefficient d'absorption digestive est en effet très bon.

Les personnes intolérantes au lactose pourront consommer des yaourts ou du fromage puisque le lactose aura été soit transformé en acide lactique, soit éliminé à l'égouttage.

- ♦ **Les autres aliments** apportent des quantités non négligeables de calcium mais inférieures à celles des produits laitiers.

Ils sont de plus moins favorables à son absorption.

En effet, le rapport phosphore/calcium est moins bon dans ces aliments que dans les laitages.

De plus, les végétaux renferment parfois de l'acide oxalique (oseille, rhubarbe, épinard) ou de l'acide phytique (céréales complètes) qui insolubilisent le calcium et empêchent son assimilation. (1)

De même, les fibres diminuent l'absorption intestinale du calcium.

Néanmoins, ces aliments sont à prendre en considération.

Ils permettent aux personnes allergiques aux protéines du lait ou n'aimant pas les produits laitiers de ne pas souffrir du manque de calcium. (4)

- ♦ Pour des personnes ayant tendance à avoir un excès de poids ou ayant un bilan lipidique perturbé (ce qui est fréquemment le cas chez la femme ménopausée et la personne âgée), il faudra conseiller de ne pas trop enrichir son alimentation en fromages (riches en calcium mais aussi en lipides) mais de consommer plutôt des aliments tels que le lait demi-écrémé, les yaourts (allégés en matières grasses), les poissons, les légumes et les fruits riches en calcium.

- ♦ L'hypernatrémie étant responsable d'une hypercalciurie, l'apport en sodium dans l'alimentation devra la plupart du temps être diminué. En effet, l'alimentation apporte entre 10-12 g/j de sodium alors que les besoins sont estimés à 3-5 g/j.

- ♦ La ration protéique intervient également sur l'absorption du calcium.

Un défaut d'apport protéique peut diminuer l'absorption du calcium.

De plus, un régime carencé en protéines freine la synthèse des protéines de structure de l'os. Celui-ci va alors manquer de substance, ce qui augmente le risque d'ostéoporose.

A l'inverse, un excès d'apport protéique entraîne une acidose et donc une hypercalciurie, et aboutit au même résultat. (4) (101)

Une alimentation respectant l'équilibre alimentaire et apportant entre 12-15% de protéines dans la ration quotidienne est favorable à une bonne absorption de calcium.

On peut rappeler qu'il est recommandé que la moitié des protéines de la ration alimentaire soit d'origine animale (lait, fromage, viande, poisson, oeufs) car ce sont des protéines à haute valeur biologique.

2. Les vitamines

- ♦ La vitamine D est indispensable à l'absorption du calcium et elle intervient sur le métabolisme osseux.

Elle est souvent déficitaire chez la personne âgée.

La majeure partie des besoins en vitamine D est couverte par la synthèse cutanée si l'exposition solaire est suffisante.

L'apport alimentaire en vitamine D a donc beaucoup moins d'importance que l'apport calcique.

Les aliments riches en vitamine D sont les poissons gras, le beurre, le lait, le jaune d'oeuf.

L'huile de foie de morue constitue une excellente source mais son goût limite sa consommation.

Remarque :

L'absorption de la vitamine D est diminuée par les barbituriques et les hydantoïnes, et les besoins seront accrus lors de tels traitements.

- ♦ D'autres vitamines jouent également un rôle sur l'os et le métabolisme osseux.

Il s'agit des **vitamines A, C et K**.

L'alimentation doit donc couvrir leurs besoins afin qu'elles assurent leurs "fonctions osseuses".

- **La vitamine A** intervient sur les ostéoclastes et les ostéoblastes. (53) (77)
On la trouve dans le lait, le beurre, le fromage, les légumes (carottes, persil, épinards, choux) et les fruits (abricots, prunes).

- **La vitamine C** stimule la synthèse du collagène. (53)
Les besoins sont couverts par un apport de fruits et de légumes frais.

- **La vitamine K** jouerait certainement un rôle sur le métabolisme osseux. Il semblerait qu'il existe un lien entre un déficit en vitamine K et le risque de fracture de hanche chez la femme âgée. Mais les mécanismes par lesquels la vitamine K augmenterait la masse osseuse ne sont pas encore connus. (88) (109)
(Remarque : La synthèse d'ostéocalcine est dépendante de la vitamine K.)

La vitamine K est synthétisée par la flore intestinale.

Dans l'alimentation, elle est surtout apportée par le chou, la choucroute et les brocolis.

3. Un conseil diététique adapté

- ♦ Le pharmacien ne doit pas oublier que les conseils diététiques doivent être individualisés.

Il doit prendre en compte les habitudes et les goûts alimentaires de chacun afin :

- D'adapter correctement l'alimentation
- De ne pas changer trop brutalement les habitudes.

Ainsi les conseils seront mieux acceptés et plus facilement adoptés par l'interlocuteur.

♦ Dans tous les cas, l'alimentation doit être orientée vers une **alimentation diversifiée** et **l'équilibre alimentaire** doit être respecté.

Une ration alimentaire équilibrée apporte les nutriments dans les pourcentages suivants :

- Protéines : 12-15%
- Lipides : 30%
- Glucides : 55-58%

♦ **Chez la personne âgée**, un déséquilibre alimentaire est fréquemment observé avec un déficit en calcium et vitamine D mais également en apport protéique et énergétique total.

Ces facteurs jouent un rôle majeur avec le risque d'une véritable malnutrition. (109)

La malnutrition du sujet âgé intervient sur son poids et sa performance musculaire, et donc sur le risque de chutes.

De plus, elle interviendrait sur la densité osseuse, en particulier du col fémoral, qui est plus basse chez les sujets dont l'apport alimentaire énergétique et protéique est faible. (109)

De ce fait, le régime alimentaire de la personne âgée doit apporter entre 2200 et 2400 Kcal/J afin que l'apport énergétique total soit suffisant.

La ration protéique doit être augmentée avec un apport suffisant en protéines d'origine animale.

La ration lipidique de la personne âgée est souvent trop élevée. Il faudra donc éviter de conseiller un apport calcique trop important sous forme de fromage et penser aux autres aliments riches en calcium.

Enfin, il ne faut pas oublier que la personne âgée acquiert une certaine rigidité dans ses habitudes alimentaires et que tout changement trop rapide provoque une déstabilisation et risque d'être plus préjudiciable qu'utile.

C. UNE HYGIENE DE VIE ADAPTEE

- ◆ **Tabac et alcool** constituent des facteurs de risque d'ostéoporose.

Leur consommation est à proscrire chez la femme ménopausée et la personne âgée, (comme chez toute autre personne).

- ◆ **La consommation de café** doit être réduite chez les grands buveurs.

Seule la prise excessive de caféine provoque une diminution de la masse osseuse, il est donc inutile d'interdire la prise de café au petit déjeuner ou à la fin d'un repas chez les consommateurs modérés.

- ◆ **L'exposition au soleil** est nécessaire à la synthèse de vitamine D.

Or, les personnes âgées sont souvent très habillées et s'exposent moins aux rayons UV.
(2) (9)

De ce fait, elle présentent fréquemment un déficit en vitamine D. Ceci est d'autant plus vrai pour les personnes vivant en institution.

III. LA PREVENTION DES RISQUES DE CHUTE CHEZ LA PERSONNE AGEE

La prévention de la fracture du col de fémur chez la personne âgée (mais également des fractures vertébrales et des fractures du poignet) passe par la prévention des risques de chute. (10)

Elle se fera par :

- La correction des altérations visuelles

- La correction des troubles du rythme et de la pression artérielle (qui peuvent être responsables de lipothymies)

- La modification des conditions de vie à domicile :
 - ◆ Tapis glissants
 - ◆ Lumière insuffisante
 - ◆ Sous-bassement
 - ◆ Sols mouillés...

- Une limitation des médicaments psychotropes

- Un traitement antihypertenseur adapté s'il est nécessaire.

CONCLUSION

L'ostéoporose apparaît comme une maladie multifactorielle, réel problème de santé publique pouvant conduire à la destruction de la qualité de vie des patients ostéoporotiques.

Malheureusement, les traitements actuels de l'ostéoporose ne sont pas entièrement satisfaisants.

En effet, si l'etidronate, la calcitonine et le fluor augmentent la masse osseuse, seul l'etidronate a montré son efficacité sur l'incidence des fractures, et ceci seulement à court terme.

Il faut espérer que les voies de recherche en cours offriront à l'avenir de meilleures possibilités thérapeutiques pour le traitement curatif.

Aujourd'hui, le seul moyen de "lutte" contre l'ostéoporose repose sur une prévention précoce et efficace de la perte osseuse.

Cette prévention primaire repose sur des mesures thérapeutiques et non thérapeutiques.

Elle passe tout d'abord par un dépistage précoce des sujets à risque et notamment des femmes en période ménopausique.

Le traitement préventif est représenté par le traitement hormonal substitutif par estroprogestatifs.

Mais ses effets indésirables et la possibilité d'une augmentation légère de l'incidence du cancer du sein limitent sa prescription et son observance.

Pourtant, un tel traitement permet d'améliorer la qualité de vie des femmes ménopausées.

De plus, une femme correctement substituée vit en moyenne trois ans de plus qu'une femme non substituée.

Dans l'avenir, biphosphonates et calcitonine pourraient faire partie des traitements préventifs de l'ostéoporose.

Ils pourraient donc constituer des solutions de remplacement à l'estrogénothérapie préventive pour des femmes qui refusent un tel traitement ou chez qui le THS est contre indiqué.

Enfin, les mesures non thérapeutiques tiennent une place importante dans la prophylaxie de l'ostéoporose, et notamment l'apport calcique et les habitudes de vie.

Pour conclure cet exposé, je souhaiterais insister encore une fois sur le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose.

En tant que conseiller de santé, il doit faire prendre conscience aux gens que tout au long de leur vie, alimentation et mode de vie influencent leur "avenir osseux".

BIBLIOGRAPHIE

1. **ALAIS C. et LINDER G.-**
Abrégés de biochimie alimentaire.
Edition Masson-1987 : 91.
2. **ALEXANDRE C.-**
Place des agents antiostéoclastiques dans le traitement curatif de l'ostéoporose.
La lettre du Rhum- Mars 1992, hors série : 17-18.
3. **ALEXANDRE C.-**
Ostéoporoses de l'adulte.
Encycl. Med. Chir, (Paris-France), App. Locomoteur, 14027 G¹⁰, 10-1989.
4. **APFELDERFER G. (sous la direction de)-**
Traité de l'alimentation et du corps.
Ed. Flammarion-1994 :531-32.
5. **AUDRAN M., BASLE M.F.-**
Ostéoporose cortisonique : de la physiopathologie au traitement.
Rev. Med. Int.-1991; 12 : 458-64.
6. **AVOUAC B.-**
Indications et limites des traitements non hormonaux de l'ostéoporose.
Rev. Fr. Gynecol. Obstet.-1993; 88, 7-9 :419-23.
7. **AVOUAC B.-**
Peut-on traiter l'ostéoporose par la calcitonine?
Lettre Pharm.-1993; 7, 8 :195.
8. **BANNWARTH B., BERDAI D., SCHAEVERBEKET T., LABAT L.-**
Calcitonine et ostéoporose commune.
Lettre Pharm.-1993; 7, 8 : 196-99.
9. **BAUER D., BROWNER W., CAULEY J., ORWALL E., SCOTT S., BLACK D., TAO J., CUMMINGS S.-**
Facteurs associated with appendicular bone mass in older women.
Ann. Int. Med.-1993; 118, 9 :657-65.
10. **BERANECK L.-**
Fracture du col du fémur et apports calciques.
POROS-1994; 5 :9-11.
11. **BERGOT C., LAVAL-JEANTET M., LAVAL-JEANTET A.M.-**
Apports de l'imagerie médicale. Quels examens dans quelles indications?
Rev. Fr. Gynecol. Obstet.-1993; 88, 7-9 : 435-38.

- 12. BERGOT C., LAVAL-JEANTET M., LAVAL-JEANTET A.M., KUNTZ D.-**
Mesure de la densité osseuse vertébrale : Tomodensitométrie quantitative ou absorptiométrie biphotonique ?
J. Radiol-1993; 74, 4 : 195-204.
- 13. BIRKHAUSER M.-**
Prophylaxie de l'ostéoporose post-ménopausique par une combinaison d'estrogènes-progestatifs.
Med. et Hyg.-1992; 50 : 1728-30.
- 14. BOUJOUR J.P. et RIZZOLI R.-**
Physiologie de la balance du phosphate inorganique.
Med. et Hyg.-1989; 6018 : 815-18.
- 15. BOUJOUR J.P. et RIZZOLI R.-**
Le traitement et la prévention de l'ostéoporose par les biphosphonates.
Med. et Hyg.-1992; 50 : 1744-46.
- 16. BOUVENOT G., BRUGEROLLE B.-**
Le choix des doses dans le traitement de l'ostéoporose.
Thérapie-1991; 46 : 143-46.
- 17. BURCKARDT P.-**
Le calcium dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose primaire post-ménopausique.
Med. et Hyg.-1992; 50 : 1741-42.
- 18. BURNAND B.-**
Epidémiologie de l'ostéoporose.
Med. et Hyg.-1992; 50 : 1710-12.
- 19. CAHIERS DU GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses)-**
Mise en route tardive du traitement hormonal substitutif de la ménopause.
1994; 24 : 4.
- 20. CAHIERS DU GRIO.-**
Apport calcique : influence sur le développement et l'involution de la masse osseuse.
1994; 25 : 4-5.
- 21. CAHIERS DU GRIO.-**
Intérêt de l'exercice musculaire dans la prévention de la perte osseuse.
1994; 25 : 6.
- 22. CASEZ J.P.-**
Les signes cliniques de l'ostéoporose.
Med. et Hyg.-1992; 50 : 1717-18.

- 23. CHAOUAT D.-**
Les thérapeutiques préventives non estrogéniques de l'ostéoporose post-ménopausique.
Ann. Med. Int.-1991; 142, 3 : 177-80.
- 24. CHAPUY M.C., ARLOT E., DUBOEUF F., BRUN J., CROUZET B., ARNAUD S., DELMAS P.S., MEUNIER P.J.-**
Vitamin D3 and calcium to prevent hip fracture in elderly women.
N. Engl. J. Med.-1992; 327 : 1637-42.
- 25. CHAPUY M.C, MEUNIER P.J.-**
L'équilibre phosphocalcique. Régulation et exploration.
Encycl. Med. Chir, (Paris-France), Gldes-Nutrition, 10358 A¹⁰, 5-1988.
- 26. CHARHON S.-**
L'ostéoporose cortisonique.
Rev. Prat.-1987; 37, 27 : 1619-23.
- 27. CHARHON S.-**
Fractures ostéoporotiques. Epidémiologie, prévention et traitement médical.
J. Med. Lyon-1993; 1428 : 288-90.
- 28. CORMIER C.-**
Les traitements de l'ostéoporose.
Rhum. Prat.-1991; 66 : 3-4.
- 29. CORMIER C.-**
Bilan et traitement d'une ostéoporose.
Rev. Prat. Med. Gen.-1990; 115 : 21-6.
- 30. CORNUZ J., BURCKARDT P.-**
Classification de l'ostéoporose.
Med. et Hyg.-1992; 50 : 1713-14.
- 31. COURPRON P.-**
Notions de dynamique osseuse.
Rev. Franc. Endocrinol. Clin.-1985; 26, 4-5 : 163-72.
- 32. DARGENT P., BREART G.-**
Epidemiology and risk factors of osteoporosis.
Current Opinion in Rheumatology-1993; 5 : 339-45.
- 33. DELMAS P.-**
Biochemical markers of bone turnover for the clinical investigation of osteoporosis.
Osteoporosis Int.-1993; 3, suppl. 1 : 81-86.

- 34. DEMPSTER D., LINDSAY R.-**
Pathogenesis of osteoporosis.
The Lancet-1993; 341 : 797-801.
- 35. DE VERNEJOU M.C.-**
Physiopathologie de l'ostéoporose.
La Lettre du Rhum.-Mars 1992; Hors série : 3-6.
- 36. DE VERNEJOU M.C., LEMAIRE V.-**
Facteurs génétiques de l'ostéoporose primitive.
Actualité Rhum.-1993 : 251-55.
- 37. DOCUMENTATION SCIENTIFIQUE-DIDRONEL® 400mg.-**
Etidronate disodique en traitement cyclique.
Edité par le laboratoire Nativelle.
- 38. DURE B.-**
Calcium et ménopause.
POROS-1994; 5 : 5-6.
- 39. FLEISCH H.-**
Prospective use of biphosphonates in osteoporosis.
Jour. of Clinic. Encocrinol.and Metabo.-1993; 76, 6 : 1397-98.
- 40. . FLEISCH H.-**
New biphosphonates in osteoporosis.
Osteoporosis Int.-1993; 3, suppl. 2 : 515-22.
- 41. FLEISCH H.-**
Bone physiology.
In : Biphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient.-1993 :1-25.
- 42. FLEISCH H.-**
Biphosphonates, preclinical.
In : Biphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient.-1993 : 26-58.
- 43. FLEISCH H.-**
Biphosphonates and osteoporosis.
In : Biphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient.-1993 : 101-19.
- 44. GARDIN J.P. et PAILLARD M.-**
Methodes d'exploration du métabolisme phosphocalcique.
Editions techniques. Encycl. Med. Chir (Paris, France), App. locomoteur; 14002 C¹⁰ ,
12-1990.

- 45. GARDIN J.P. et PAILLARD M. et PATRON P.-**
 Methodes d'exploration du métabolisme phosphocalcique.
 Editions Techniques. Encycl. Med. Chir (Paris, France), App. Locomoteur; 14002 C¹⁰,
 9-1985.
- 46. GERSTER J.C.-**
 Apports de la médecine physique dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose.
 Med. et Hyg.-1992; 50 : 1726-28.
- 47. GLOWINSKI J.-**
 Du bon usage de la calcitonine comme antalgique en rhumatologie.
 Tempo Medical-1991; 428 : 1-3.
- 48. HAMON P.-**
 Métabolisme phosphocalcique.
 Concours Med.-1986; 108, 28 : 2317-23.
- 49. HARRIS S.-**
 Osteoporosis : pharmacologic treatment strategies.
 Adv. Int. Med.-1993; 38 : 303-20.
- 50. HARWARD M.P.-**
 Nutritive therapies for osteoporosis. The role of calcium.
 Med. Clin. of North America-1993; 77, 4 : 889-98.
- 51. HEANEY R.P. et BARGER-LUX M.J.-**
 Calcium, métabolisme osseux et déficit structural.
 Triangle-1986; 26, 213 : 83-93.
- 52. HORLAIT S.-**
 Calcium et ostéoporose.
 Rhum. Prat.-Extrait du n° 20-Avril 1988.
- 53. HOULLER P. et PAILLARD M.-**
 Physiologie des parathyroïdes.
 Ed. Techniques-Encycl. Med. Chir. (Paris, France), Endocrinologie, Nutrition;
 10011C¹⁰, 1992.
- 54. JAEGER P.-**
 La place de la calcitonine dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose primaire
 post-ménopausique.
 Med. et Hyg.-1992; 50 : 1741-42.
- 55. JUTTA C.-**
 Corticosteroid induced osteoporosis.
 Am. J. Hosp. Pharm.-1994; 51 : 188-97.

- 56. KLEEREKOPER M., MENDLOVIC D.B.-**
Sodium fluoride therapy of post-menopausal osteoporosis.
Endocrine Reviews-1993; 14, 3 : 312-23.
- 57. KUNTZ D.-**
Métabolisme phosphocalcique. Quoi de neuf ?
Concours Med.-1990; 112, 10 : 905-10.
- 58. KUNTZ D., MIRAVET L.-**
Le traitement préventif de l'ostéoporose post-ménopausique.
Actualité Rhum.-1993 : 182-90.
- 59. KUNTZ D., MIRAVET L.-**
Y-a t'il un traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique en 1991?
Actualité Rhum.-1991 : 158-68.
- 60. KUNTZ D., MIRAVET L., MARIE P.-**
Hystologie de l'os normal
Encycl. Med Chir., Paris, App. Locomoteur; 14002 A¹⁰, 4-1981.
- 61. KUNTZ J.L.-**
Fluor et calcium : Présent et futur du monofluorophosphate.
Rhum. Prat.-1992; 83 : 9-10.
- 62. KUNTZ J.L., BLOCH J.G.-**
L'ostéoporose sénile.
J. Med. Strasbourg-1991; 22, 9 : 515-17.
- 63. LAFAGE M.H.-**
A t'on découvert le gène de l'ostéoporose?
Rev. Rhum.-1994; 61, 5 : 291-94.
- 64. LECLERE J. et WERYHA G.-**
Régulation endocrinienne du métabolisme osseux.
Rev. Fanc. Endocrinol. Clin.-1990; 31, 4-5 : 127-38.
- 65. LEDERER J.-**
Encyclopédie moderne de l'hygiène alimentaire. Tome I : Exigences alimentaires de l'homme normal. Troisième édition-
Ed. Nauwelaerts-1985 : 33-5.
- 66. LIMOUZIN-LAMOTHE M.A.-**
Importance respective des différents facteurs de risque d'ostéoporose.
Rev. Fr. Gynecol. Obstet.-1993; 88, 7-9 : 424-29.

67. LIMOUZIN-LAMOTHE M.A.-

Place et modalités du traitement substitutif dans le traitement de l'ostéoporose.
La lettre du Rhum.-Mars 1992; Hors série : 10-12.

68. LINDSAY R.-

Prevention and treatment of osteoporosis.
Lancet-1993; 341 : 801-5.

69. LIVRET DU GRIO A L'USAGE DES MEDECINS-

L'ostéoporose post ménopausique. Une menace silencieuse.

70. LABORATOIRE BEYTOUT. (Livret édité par)-

50 questions pour mieux connaître Fluocalcic[®], monofluorophosphate disodique-carbonate de calcium.

71. LABORATOIRE BEYTOUT. (Livret édité par)-

L'ostéoporose, nouvelles possibilités diagnostiques pour un problème de santé publique.
1990.

72. LABORATOIRE SANDOZ. (Livret édité par)-

L'ostéoporose aujourd'hui. Le point sur le diagnostic et les méthodes d'exploration paraclinique.
1990.

73. Mc GOWAN J.A.-

Osteoporosis : Assessment of bone loss and remodeling.
Aging Clin. Exp. Res.-1993; 5 : 81-93.

74. MEUNIER P.J.-

Définition de l'ostéoporose.
Med. et Hyg.-1992; 50 : 1706-09.

75. MEUNIER P.J.-

Fluor et os.
Rhum. Prat.-1994; 110 : 5.

76. MIRAVET L.-

Vitamine D
Ed. Techniques- Encycl. Med. Chir (Paris, France), Endocrinology, Nutrition,
10547A¹⁰, 1993.

77. MIRAVET L., MARIE P.-

Physiologie de l'os.
Encycl. Med. Chir., Paris, App. Locomoteur, 14002 B¹⁰, 4, 1981.

- 78. MIRAVET L., MARIE P.-**
Données récentes sur la physiologie du tissu osseux.
Physiologie de l'os. Encycl. Med. Chir., Paris, App. Locomoteur; 14002 B¹⁰, 5, 1981.
- 79. MITLAK B., NUSSBAUM S.-**
Diagnostic and treatment of osteoporosis.
Ann. Rev. Med-1993; 44 : 265-77.
- 80. MUNDY G.R.-**
Visions for the futur in osteoporosis research.
Osteoporosis Int.-1993; suppl. 2 : S 29-34.
- 81. NILAS L.-**
Calcium intake and osteoporosis.
World Rev; Nutr. Diet.-1993; 73 : 1-26.
- 82. ORCEL P.-**
Place du calcium dans le traitement de l'ostéoporose.
La lettre du Rhum.-Mars 1992; Hors série : 19-21.
- 83. ORCEL P.-**
Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux : intérêt pratique dans l'ostéoporose.
La lettre du Rhum.-Mars 1992; Hors série : 7-9.
- 84. OTT S.-**
Estrogen therapy for osteoporosis. Even in the elderly.
Ann. Int; Med.-1992; 117, 1 : 85-86.
- 85. OURSLER M. et SPELSBERG T.-**
Editorial : Echistatin, a potential new drug for osteoporosis.
Endocrinology-1993; 132, 3 : 939-40.
- 86. PAILLARD M. et PATRON P.-**
Métabolisme du calcium et du phosphore.
Rev. Prat.-1989; 39, 11 : 917-22.
- 87. POROS N°1. Le journal de l'ostéoporose-**
Mai 1991.
- 88. PRICE P.-**
Vitamine K, nutrition and post-menopausal osteoporosis.
J. Clin. Invest.-1993; 91 : 1268.
- 89. PROST A.-**
Physiologie de l'os. La Gla protéine osseuse.
Encycl. Med; Chir, Paris, App. locomoteur, 14002B¹⁰, 3, 1984.

- 90. REGINSTER J.Y.-**
Calcitonine, ménopause et ostéoporose.
Cycléos-1990; 5 : 15-20.
- 91. REGINSTER J.Y., DENIS D., BURTSCH V., DEROISY R., ZEGELS B. and FRANCHIMONT P.-**
Acute biochemical variations induced by four different calcium salts in healthy male volunteers.
Osteoporosis Int.-1993; 3 : 271-75.
- 92. REID I., AMES R., EVANS M., GAMBLE G., SHARPE S.-**
Effect of calcium supplementation on bone loss in post menopausal women.
New. Engl. J. Med.-1993; 328, 7 : 460-64.
- 93. RENIER J.L.-**
L'ostéoporose. Editorial.
La lettre du Rhum.- Mars 1992; Hors série : 2.
- 94. RIGAUD D. et DE VERNEJOU M.C.-**
Y-a t'il une prévention nutritionnelle de l'ostéoporose ?
Dieteticom. Revue de nutrition pratique-1994; 8 : 11-12.
- 95. RIGGS B. and MELTON L.-**
The prevention and treatment of osteoporosis.
New Engl. J. Med.-1992; Aug. : 620-27.
- 96. RINGA V. et BREART G. -**
L'ostéoporose post-ménopausique. Aspects épidémiologiques.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.-1992; 21 : 607-15.
- 97 RINGE J.D.-**
Calcium and health- Laboratoire Sandoz-1989.
- 98. RIZZOLI R et BOUJOUR J.P.-**
Traitement et prévention de l'ostéoporose par le fluor.
Med. et Hyg.-1992; 50 : 1748-49.
- 99. RIZZOLI R et BOUJOUR J.P.-**
Ostéoporose, diagnostic et traitement.
Med. et Hyg.-1993; 51 : 665-69.
- 100. RIZZOLI R., BUCHS B. et BOUJOUR J.P.-**
Physiologie de la balance du calcium.
Med. et Hyg.-1989; 6017 : 807-12

- 101. ROUX C.-**
Apports alimentaires protidiques et os.
POROS-1994 5 : 13-15.
- 102. ROUX C.-**
Mesure non invasive de la masse osseuse.
Synoviale. Journal de Rhum.-1992; 1 : 11-16.
- 103. SALTMANN P. and STRAUSE L.-**
The role of trace minerals in osteoporosis.
J. of Am. Coll. of Nut.-1993; 12, 4 : 384-89.
- 104. SCANE A. and FRANCIS R.-**
Risk factors for osteoporosis in men.
Clin. Endoc.-1993; 38, 1 : 15-16.
- 105. SCHOUTENS A.-**
Mesure de la densité minérale de la colonne lombaire : expression des résultats.
Rev. Med Bruxelles-1993; 14 : 187-89.
- 106. SEBERT J.L.-**
Traitement de l'ostéoporose par le fluor.
La lettre du Rhum.-Mars 1992; Hors série : 13-16.
- 107. SHIRAKI M.-**
Treatment of osteoporosis with vitamine D₃.-
Osteoporosis Int.-1993; Suppl. 1 : 176-80.
- 108. STORM T., THAMSBORG G., STEINICHE T., GENANT H.K., SORENSEN O.-**
Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with ost menopausal osteoporosis.
New Engl. J. of Med.-1990; 322, 18 : 1256-71.
- 109. SYMPOSIUM INTERNATIONAL -**
Les aspects nutritionnels de l'ostéoporose.-
Analyse de congrés.
Synoviale-1994; 31 : 36-37.
- 110. TAURELLE R.-**
L'hormonothérapie substitutive de l'ostéoporose post ménopausique. Existe t'il des contre-indications ?
Rev. Fr. Gynecol. Obstet.-1993; 88, 7-9 : 430-34.
- 111. THIEBAUD D.-**
Ostéoporose cortisonique.
Med. et Hyg.-1992; 50 : 1753-56.



AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

L'OSTÉOPOROSE

CANDIDAT : M^{lle} DADIEUX VERDEAU Cecile

Vu

GRENOBLE, le 26 janvier 1995

Le Président du Jury

Vu

GRENOBLE, le 26 janvier 1995

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie

J. ROCHAT

DAMIEUX - VERDEAU Cécile

L'OSTEOPOROSE

Thèse de pharmacie

Grenoble Année 1995

RESUME :

L'ostéoporose est une maladie osseuse caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux responsables d'une fragilité osseuse prédisposant aux fractures.

Après une approche de l'os et du métabolisme phosphocalcique, cette thèse aborde l'ostéoporose sous différents aspects :

- ♦ Aspect épidémiologique : l'ostéoporose est une maladie multifactorielle, réel problème de santé publique.
- ♦ Aspect physiopathologique de l'ostéoporose trabéculaire post-ménopausique, de l'ostéoporose sénile et de l'ostéoporose cortisonique.
- ♦ Aspect clinique.
- ♦ Aspect diagnostique.
- ♦ Aspect thérapeutique : prévention et traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique, sénile et cortisonique.

Le traitement préventif de l'ostéoporose trabéculaire post-ménopausique repose sur le traitement hormonal substitutif estrogénique.

Le calcium et la vitamine D permettent de prévenir l'ostéoporose sénile.

Le traitement curatif repose sur deux types d'agents :

- Les agents inhibant la résorption osseuse : biphosphonates, calcitonine.
- Les agents stimulant la formation osseuse : le fluor.

Malheureusement, les traitements curatifs ne sont pas entièrement satisfaisants.

La prévention joue donc un rôle primordial et le pharmacien d'officine, en tant que conseiller de santé doit être capable d'inciter à une prévention non thérapeutique de l'ostéoporose.

Les conseils médicamenteux, hygiéno-diététiques et la prévention des chutes chez la personne âgée sont abordés dans la dernière partie de ce travail.

MOTS-CLES :

Métabolisme phosphocalcique - Ostéoporose - Traitements - Conseils à l'officine

JURY :

M.	J. ROCHAT,	Professeur Président du jury
Mme	M. BOITARD,	Maître de Conférences
Mme	M. FEIGE,	Docteur en pharmacie
Mme	M. BLANC,	Docteur en pharmacie, Docteur de l'Université Joseph Fourier