



HAL
open science

Prévention et nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'ostéoporose

Justine Meunier

► **To cite this version:**

Justine Meunier. Prévention et nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'ostéoporose. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02480746

HAL Id: dumas-02480746

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02480746v1>

Submitted on 17 Feb 2020

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE JEUDI 6 FEVRIER 2020

PAR

Madame Justine MEUNIER

Née le 8 juillet 1994 à Toulon

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

PREVENTION ET NOUVELLES RECOMMANDATIONS
DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'OSTEOPOROSE

JURY :

Président : Monsieur le Professeur David BERGE-LEFRANC

Membres : Madame le Docteur Claire CERINI
Monsieur le Docteur Edouard LAMY
Monsieur le Docteur Christophe LE GALL

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Claire Cerini.

Merci pour votre temps et vos conseils.

A Monsieur le professeur David Bergé-Lefranc et Monsieur le Docteur Edouard Lamy.

Merci d'avoir accepté de présider et de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame et Monsieur le Docteur Pierre Astier.

Merci de m'avoir enseigné ce métier que vous aimez tant.

A Monsieur le Docteur Christophe Le Gall.

Merci de ce que vous m'apprenez au quotidien dans mon exercice officinal.

A mon grand-père pharmacien.

Puisse ce travail te rendre encore plus fier de me voir sur un chemin que tu connais bien.

A mon oncle et parrain, François, et à Marlène.

Merci d'être toujours là aux moments importants. Merci de tout ce que vous m'avez appris et confié.

A mes parents.

Sans vous rien n'aurait été possible. Merci de votre implication dans mes études et de votre soutien sans cesse renouvelé. Merci de m'avoir enseigné l'amour des autres et la détermination.

A mes frères, Victor et Paul.

En vous sont ma force et ma persévérance. Merci pour ces liens uniques dont je suis si fière. Merci d'avoir fait preuve de patience toutes ses années : de concours en révisions d'examens...il est vrai que je vous ai souvent mené la vie dure.

A mon mari, Armand.

A nos premières années de bonheur ensemble et à toutes celles qui suivront. A ce que nous construisons. Merci de m'avoir soutenu dans la rédaction de ce dernier travail universitaire.

A Alice.

Merci pour notre amitié, pour ton soutien et ta confiance.

A Evan.

Merci pour ces années de travail ensemble, d'échanges fructueux et de rires.

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
1 L'ostéoporose.....	14
1.1 Définition.....	14
1.2 Epidémiologie.....	14
1.2.1 Epidémiologie de l'ostéoporose.....	14
1.2.2 Epidémiologie des fractures ostéoporotiques.....	15
1.2.3 Enjeu de santé publique	16
1.3 Le tissu osseux.....	16
1.3.1 Structure et composition du tissu osseux.....	17
1.3.2 Le remodelage osseux	21
1.3.3 Evolution de la masse osseuse	23
1.3.4 Les facteurs du remodelage osseux	25
1.4 Physiopathologie de l'ostéoporose.....	26
1.4.1 Les ostéoporoses primitives.....	26
1.4.2 Les ostéoporoses secondaires.....	27
1.5 Diagnostic de l'ostéoporose	29
1.5.1 Outils de prédiction du risque de fracture	30
1.5.2 Evaluation du risque de chutes	31
1.5.3 Les outils d'évaluation du risque de fracture pour le spécialiste	32
1.5.4 La radiologie	35
1.5.5 Biologie.....	35
1.5.6 Diagnostic différentiel	36
2 Traitements médicamenteux de l'ostéoporose	36
2.1 Les inhibiteurs de la résorption osseuse.....	36
2.1.1 Les biphosphonates	36
2.1.2 Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (SERM)	40
2.1.3 Le Denosumab	42
2.2 Le Téréparatide : stimulant de l'ostéoformation.....	43
2.2.1 Généralités.....	43
2.2.2 Mécanisme d'action	43
2.2.3 Pharmacocinétique.....	44
2.2.4 Indications	44
2.2.5 Effets indésirables	44
2.2.6 Contre-indications	45
2.3 Les pistes en cours de développement : les inhibiteurs de la cathepsine K	45
3 Prise en charge des patients : stratégies thérapeutiques et nouvelles recommandations	46
3.1 Prévention.....	46
3.1.1 Activité Physique	46
3.1.2 Calcium.....	47
3.1.3 Vitamine D	49
3.1.4 Un poids normal et constant	51
3.1.5 L'alcool et le tabac	51
3.1.6 Sevrage des médicaments non indispensables	51
3.1.7 Le traitement hormonal de la ménopause : une prévention chez les femmes?	52
3.2 Stratégies thérapeutiques.....	53
3.2.1 Quand traiter?.....	53
3.2.2 Quel traitement?	53
3.2.3 Le suivi.....	56

4	<i>Rôle du pharmacien dans la prévention de l'ostéoporose</i>	58
4.1	Sensibiliser et informer	58
4.2	Dépistage	61
4.2.1	Prévention de l'ostéoporose	61
4.2.2	Prévention des chutes	63
4.3	Le bon usage du médicament	65
4.4	Education thérapeutique	66
4.4.1	Une pathologie éligible aux programmes d'ETP	66
4.4.2	Des études encourageant l'ETP dans l'ostéoporose	67
4.4.3	L'ETP en pratique	68
	Conclusion	69
	Bibliographie	70

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une maladie chronique, asymptomatique, caractérisée par une diminution de la densité et de la résistance osseuse exposant le patient à un risque élevé de fracture. Avec le vieillissement de la population et l'allongement de l'espérance de vie, la prévalence de l'ostéoporose augmente.

Aujourd'hui, c'est une pathologie bien connue : sa physiopathologie et ses conséquences sont documentés, des techniques diagnostiques et des traitements efficaces et faciles à mettre en œuvre sont disponibles.

Cependant, l'ostéoporose constitue un problème de santé publique majeur. Sous-diagnostiquée et insuffisamment traitée, l'ostéoporose est une pathologie dont la morbi-mortalité et les coûts socio-économiques sont particulièrement élevés. Tous les patients ayant besoin d'un traitement anti-ostéoporotique ne sont pas pris en charge malgré les recommandations existantes, les traitements se bornent souvent à une adhésion du patient trop faible et ne sont pas menés à leur terme. En effet, les traitements anti-fracturaires n'ont pas toujours bonne presse et inquiètent les patients de par leurs formes et leurs posologies nécessitant une organisation parfois contraignante.

La prévention est insuffisante tant en ce qui concerne la prévention du développement de la maladie que de ses conséquences. Pourtant, il semble que la systématisation de mesures hygiéno-diététiques simples, des changements de mode de vie et d'organisation de l'habitat permettrait d'éviter dans un grand nombre de cas l'aggravation de la maladie et la survenue de fractures ostéoporotiques.

J'ai donc choisi de rédiger cette thèse sur l'ostéoporose, trop souvent confrontée, au comptoir, aux interrogations, aux difficultés et aux méconnaissances de mes patients, parfois désabusés et inquiets.

Dans une première partie, nous nous pencherons sur la pathologie de l'ostéoporose, puis nous nous intéresserons à ses traitements avant de faire un point sur sa prise en charge qui a évolué suite à de nouvelles recommandations du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) parues en 2018. Enfin, nous verrons quel est le rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'ostéoporose.

1 L'OSTÉOPOROSE

1.1 Définition

L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse associée à des altérations qualitatives du tissu osseux. Ces altérations qualitatives se traduisent par des troubles de la micro-architecture de l'os, des anomalies de remodelage osseux, des troubles de la minéralisation ou encore la présence de micro-fissures. Elles concourent à la constitution d'une fragilité osseuse et à l'augmentation du risque de fracture.

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

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

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

L'ostéoporose peut ainsi être définie pour un T-score inférieur ou égal à $-2,5$.

1.2 Epidémiologie

1.2.1 Epidémiologie de l'ostéoporose

L'ostéoporose est la plus fréquente des ostéopathies métaboliques.

Elle touche 30 à 40% des femmes ménopausées, et 15 à 20% des hommes de plus de 50 ans (2).

L'incidence de l'ostéoporose est en augmentation constante du fait de l'accroissement de l'espérance de vie. D'après l'INSEE, au cours des 60 dernières années, les hommes comme les femmes ont gagné 14 ans d'espérance de vie en moyenne. Ainsi, d'ici 2050, un habitant sur trois sera

âgé de 60 ans ou plus, contre un sur cinq en 2005 (3). La prévalence des affections chroniques qui touchent les personnes âgées s'apprête à progresser en parallèle. Parmi ces affections figure l'ostéoporose. En effet, l'étude épidémiologique EPIDOS a mis en évidence que la diminution de la DMO était associée à l'augmentation de l'âge et qu'une DMO basse était un facteur de risque de fracture (4).

1.2.2 **Epidémiologie des fractures ostéoporotiques**

L'indicateur le plus représentatif de l'ostéoporose est le nombre de fractures ostéoporotiques, aussi appelées fractures de fragilité. Les fractures reflètent les conséquences directes de la pathologie sur la société, en particulier en termes de morbidité.

Les fractures ostéoporotiques ou fractures de fragilité sont les fractures qui surviennent à la suite d'un traumatisme de faible énergie équivalent au maximum à une chute de sa propre hauteur en marchant. Tous les os peuvent être le siège d'une fracture ostéoporotique, à l'exception du crâne, des os de la face, du rachis cervical, des trois premières vertèbres thoraciques, des mains et des orteils (ces fractures sont traumatiques). Une chute de sa propre hauteur est la première cause de traumatisme conduisant à une fracture de fragilité non vertébrale. 5 % de ces chutes se compliquent de fractures (5), notamment de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) chez des sujets âgés de plus de 65 ans (6).

En 2016, il a été estimé que chaque année, en France, l'ostéoporose est responsable d'environ 74 000 fractures du col du fémur, 56 000 fractures douloureuses des vertèbres, 56 000 fractures du poignet et 191 000 fractures affectant d'autres os (bassin, côtes, humérus, tibia, fibula, clavicule, scapula, sternum...) (7).

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie française, a analysé les hospitalisations pour fracture après 50 ans, pour le territoire français, au cours de l'année 2013. Au cours de cette année, 177000 patients de plus de 50 ans ont été hospitalisés pour une fracture ostéoporotique. Un an après leur fracture, 7 % des patients sont décédés et 12% ont présenté une nouvelle fracture. Il est également constaté qu'un an après leur fracture ostéoporotique, seulement 10 % des patients ont eu une ostéodensitométrie et 15 % un traitement de fond de l'ostéoporose. Plus de 80 % des patients avec fractures ne sont donc pas pris en charge à la suite d'une fracture en France (8).

Certaines fractures sont associées à un excès de mortalité, c'est notamment le cas des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), de l'extrémité supérieure de l'humérus (FESH)

ou des vertèbres, et ce quel que soit leur âge de survenue (9). Ces fractures sont également associées à un risque de refractures, induisant 25% de l'excès de mortalité (10).

1.2.3 **Enjeu de santé publique**

L'ostéoporose apparaît aujourd'hui comme un problème de santé publique :

- sa prévalence est en augmentation,
- sa prévention est insuffisante,
- l'ostéoporose post-ménopausique est sous diagnostiquée malgré des moyens diagnostiques fiables et faciles à mettre en œuvre,
- les données de l'assurance-maladie démontrent que les patients ostéoporotiques sont actuellement insuffisamment pris en charge malgré des recommandations existantes et malgré la disponibilité de médicaments efficaces sur le risque fracturaire,
- elle a des conséquences graves en termes de morbidité et de mortalité,
- elle a un coût socio-économique important du fait du coût des hospitalisations et du risque de perte d'autonomie consécutif à une fracture qui compromet le maintien du patient à son domicile,
- la prise en charge se heurte souvent à une observance faible des traitements longs et contraignants.

1.3 **Le tissu osseux**

Les os sont des structures rigides ayant différentes fonctions :

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

Macroscopiquement quatre types d'os sont à distinguer :

- les os longs composés d'un corps appelé diaphyse, de deux extrémités appelées épiphyses et de la métaphyse ou cartilage de croissance siège de la croissance des os,
- les os courts (cheville et poignet),
- les os irréguliers (vertèbres),
- les os plats (crâne et sternum).

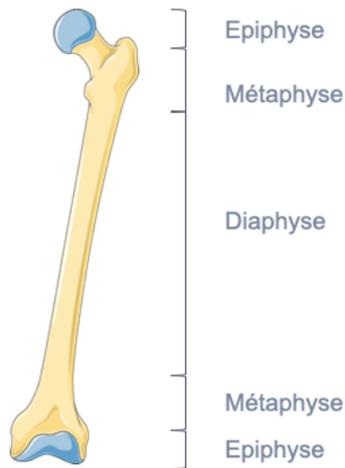


Figure 1 : Structure d'un os long (adapté du kit Servier Medical Art)

1.3.1 **Structure et composition du tissu osseux**

1.3.1.1 **Structure du tissu osseux**

Microscopiquement, l'os est composé de deux parties distinctes :

- L'os compact ou os cortical est un tissu osseux dense constituant la majeure partie de la diaphyse des os longs. Ce tissu osseux se divise en unités structurales appelées systèmes de Havers ou ostéons. Chaque unité est composée d'un canal central (le canal de Havers) où passent les vaisseaux sanguins. Ce canal est entouré de lamelles concentriques composées de matrice extra cellulaire (MEC) calcifiée. Entre les lamelles se trouvent des petits espaces appelés lacunes qui contiennent les cellules osseuses matures : les ostéocytes.
- L'os trabéculaire ou os spongieux est situé au niveau des épiphyses de l'os. Il est constitué de lamelles formant une trame irrégulière de minces colonnes de tissu osseux appelées trabécules. Les espaces entre les trabécules sont remplis de moelle hématopoïétique où se forment les hématies. L'os spongieux est moins abondant que l'os compact. Il est friable mais résiste très bien à l'écrasement. Les trabécules sont recouvertes de cellules bordantes : ce sont des ostéoblastes au repos.

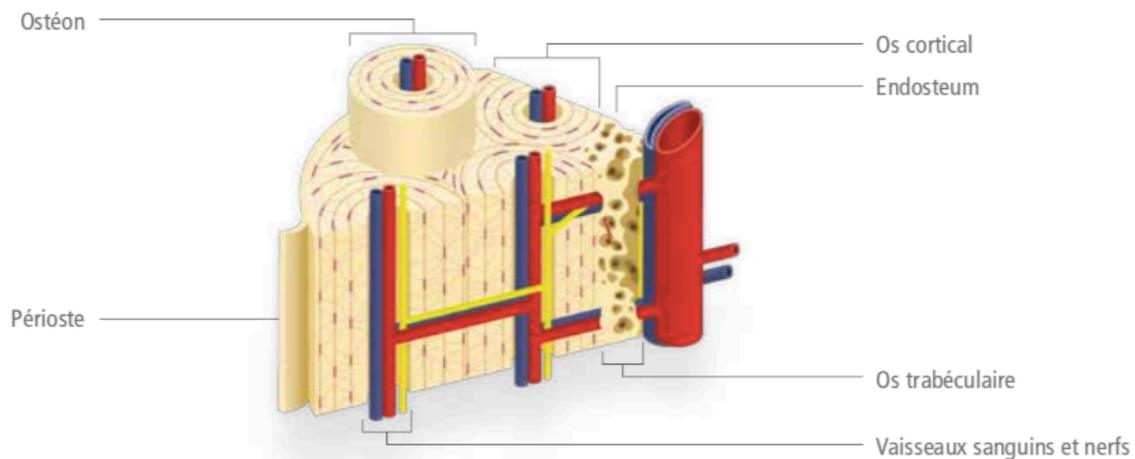


Figure 2 : Structure du tissu osseux (11)

1.3.1.2 Les cellules osseuses

Les cellules osseuses assurent les différentes étapes du remodelage osseux. Il en existe quatre types : les ostéoblastes, les ostéoclastes, les ostéocytes et les cellules bordantes.

1.3.1.2.1 Les ostéoblastes

Les ostéoblastes ont une origine mésenchymateuse. Ce sont des cellules ostéoformatrices cubiques situées à la surface externe et interne du tissu osseux en croissance. Elles sont reliées entre elles et avec les ostéocytes par des jonctions communicantes.

Les ostéoblastes synthétisent la matrice osseuse (ou matrice ostéoïde) constituée de collagène de type 1 et de protéines non collagéniques. Ils sont également responsable de la minéralisation osseuse primaire et secondaire, grâce à certaines enzymes dont la phosphatase alcaline osseuse (PAL).

La formation osseuse est ainsi dépendante du nombre d'ostéoblastes différenciés. La différenciation ostéoblastique est sous le contrôle de facteurs de transcription, d'interactions cellulaires et matricielles et de facteurs systémiques et locaux. Parmi ces derniers il faut citer : l'hormone parathyroïdienne (PTH), les œstrogènes, la progestérone, les androgènes, la 1,25-dihydrocholécalférol (métabolite actif de la vitamine D) et l'hormone de croissance (GH).

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

Le devenir des ostéoblastes peut se faire selon trois voies :

- transformation en ostéocytes en s'entourant complètement de MEC
- mise au repos sous la forme de cellules bordantes tapissant les surfaces osseuses
- mort par apoptose.

1.3.1.2.2 Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont des cellules d'origine hématopoïétique. Ce sont des cellules multinuclées, volumineuses et riches en enzymes lysosomales. Elles sont responsables de la résorption de la matrice osseuse et de la libération dans le sang des fragments de collagène et de calcium osseux.

Le pôle basal des ostéoblastes présente une membrane plissée appelée bordure en brosse au contact de laquelle la matrice est résorbée.

La résorption débute par l'adhérence de l'ostéoclaste sur la travée osseuse avec constitution d'une poche hermétique entre membrane plissée et os dans laquelle l'ostéoclaste relargue des ions H^+ grâce à une pompe à protons. La phase minérale du tissu osseux est ainsi dissoute et la matrice collagénique digérée sous l'effet d'enzymes lysosomiales libérées par exocytose (cathepsines et métalloprotéases). L'os résorbé laisse peu à peu la place à une lacune de résorption, également appelée lacune de Howship. Le pH acide de cette lacune favorise l'activité des enzymes.

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

La durée de vie moyenne d'un ostéoclaste humain est de quinze jours. Il entre ensuite en apoptose.

1.3.1.2.3 Les ostéocytes

Les ostéocytes proviennent de la maturation de certains ostéoblastes emmurés dans le tissu osseux. Ils possèdent de nombreux prolongements cytoplasmiques qui leur permettent d'établir des contacts avec les autres ostéocytes et les cellules bordantes situées sur la surface osseuse, assurant ainsi la transmission de diverses informations chimiques (ions, hormones) et mécaniques (mouvement de fluides, déformations) par le biais de jonctions communicantes intercellulaires. Ils interviennent ainsi essentiellement dans les échanges entre les cellules et le microenvironnement.

Ces cellules sont également capables de synthétiser certaines molécules notamment la sclérostine, puissant agent inhibiteur de la formation osseuse.

1.3.1.2.4 Les cellules bordantes

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

Les cellules bordantes sont une source de cellules ostéoblastiques de réserve. Elles sont capables de se transformer en ostéoblastes pour les besoins tissulaires, sous l'action de certains stimuli comme par exemple sous l'action de la PTH.

1.3.1.3 La matrice extra-cellulaire (MEC)

La MEC est constituée d'une phase organique et d'une phase minérale.

1.3.1.3.1 La phase organique

La phase organique aussi appelée tissu ostéoïde, est une matrice composée à 90% de collagène de type 1 et d'une faible part de protéines non collagéniques. Elle sera minéralisée dans un second temps.

Les protéines non collagéniques (PNC) constituent 10% du tissu organique de l'os. Elles peuvent être classées en trois groupes :

- Les PNC osseuses proprement dites, quantitativement les plus importantes, qui font partie intégrante de la matrice osseuse. Certaines sont spécifiques du tissu osseux comme l'ostéocalcine, dont la concentration dans le sang circulant est utilisée comme indice de formation osseuse.
- Les protéines plasmatiques comme l' α 2-HS glycoprotéine et l'albumine, qui sont synthétisées dans d'autres organes et adsorbées par l'os.
- Les facteurs de croissance, dont le transforming growth factor β (TGF- β) ou des IGF.

Les PNC participent à l'organisation macromoléculaire du tissu osseux et interviennent également dans de nombreux processus encore mal connus de la physiologie osseuse (mécanismes de la minéralisation, chimiotactisme cellulaire, phénomènes de remodelage osseux).

1.3.1.3.2 La phase minérale

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

1.3.2 Le remodelage osseux

a) Principe

Le processus de remodelage osseux permet d'assurer l'homéostasie phospho-calcique, d'adapter le squelette à son environnement mécanique et de réparer des dommages osseux créés.

Le remodelage a lieu dans une structure définie appelée BMU (Basal Multicellular Unit), unité multi-cellulaire de base au sein de laquelle agissent les ostéoclastes qui résorbent l'os ancien puis les ostéoblastes qui apposent une matrice ostéoïde qui se minéralisera. Le couplage entre ces deux événements constitue la base du concept du remodelage. Chez l'adulte, le nombre de BMU actives à un instant donné est d'environ 1 million.

Le remodelage osseux se déroule en plusieurs étapes. Il débute par une phase d'activation des ostéoclastes, vient ensuite une phase de résorption osseuse, puis une phase de transition et enfin la formation et à la minéralisation d'une nouvelle matrice osseuse.

Une séquence de remodelage osseux dure 4 à 6 mois.

1.3.2.1 Les différentes phases du remodelage osseux

1.3.2.1.1 Phase d'activation

Le remodelage commence par une activation des cellules bordantes qui recouvrent la surface osseuse. Ces cellules se rétractent sous l'action de facteurs ostéorésorbants (hormone parathyroïdienne ou PTH, vitamine D3 et prostaglandine E2), dégradent la couche collagénique sous-jacente et attirent par chimiotactisme les pré-ostéoclastes sur la zone osseuse ainsi exposée.

Les ostéoclastes proviennent de la fusion de ces pré-ostéoclastes. Cette différenciation des précurseurs ostéoclastiques en préostéoclastes puis en ostéoclastes dépend principalement de trois molécules : l'Osteoclast Differentiating Factor (ODF), l'ostéoprotégérine (OPG) et *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B* (RANK).

RANK-L est un ligand membranaire produit par les ostéoblastes qui se lie à son récepteur RANK présent sur la surface des précurseurs ostéoclastiques permettant ainsi leur différenciation en ostéoclastes actifs.

L'ostéoprotégérine (OPG) agit à l'inverse comme un antagoniste de RANK-L. La production de RANK-L et de l'OPG par les cellules ostéoblastiques est sous la dépendance d'hormones comme les oestrogènes et de cytokines comme l'interleukine 6 (IL-6).

L'ODF, situé dans la membrane plasmique des ostéoblastes, peut se lier à l'OPG ou à RANK. La liaison ODF/RANK stimule la différenciation ostéoclastique tandis que la liaison ODF/OPG l'inhibe.

1.3.2.1.2 Phase de résorption

Chaque ostéoclaste devenu actif se fixe à la matrice sur le lieu de résorption. Une fois attaché à la matrice osseuse, l'ostéoclaste crée un environnement acide qui permet la dissolution de la phase minérale. La lacune de résorption ainsi créée est appelée lacune de Howship.

Cette phase dure environ 30 jours.

1.3.2.1.3 Phase d'inversion

La phase d'inversion correspond au remplacement des ostéoclastes ayant fini de creuser une lacune et mourant par apoptose, par des macrophages qui lissent le fond de la lacune.

Les précurseurs ostéoblastiques sont attirés sur le site osseux grâce à de nombreux facteurs, parmi eux la sphingosine 1-phosphate (S1P), le *platelet derived growth factor beta* (PDGF), le TGF β régulés par les ostéoclastes eux-mêmes. La différenciation et l'activation des ostéoblastes est également régulée par une voie de signalisation importante : la voie Wnt/ β -caténine. La liaison de Wnt avec son récepteur à la surface des ostéoblastes va permettre la translocation de la β -caténine et l'activation de la transcription des gènes responsables de l'activation des ostéoblastes.

1.3.2.1.4 Phase de formation

La phase de formation comporte deux étapes : la production de MEC par les ostéoblastes puis la minéralisation de cette MEC.

La production de MEC débute par la prolifération des cellules ostéoprogénitrices au fond de la lacune de Howship, appelée ligne cimentante. Les ostéoblastes synthétisent alors les constituants de la matrice protéique non encore minéralisée, appelée matrice ostéoïde.

Plusieurs hormones stimulent la production de matrice osseuse, comme les œstrogènes, les androgènes et la vitamine D. C'est aussi le cas de certains facteurs de croissance sécrétés par les

ostéoblastes, stockés dans la matrice osseuse, puis relargués sous forme active lors de la résorption : fibroblast growth factor 2 (FGF2), TGF β , IGF (dont la synthèse est stimulée par l'hormone de croissance GH) et les BMP (Bone Morphogenetic Protein). Les BMP ont une place importante dans l'ostéogénèse du fait de leurs effets sur le recrutement, la prolifération et la différenciation des ostéoblastes et de leurs précurseurs.

Au contraire, l'interleukine 1 (IL1) et le *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) inhibent la formation osseuse.

Au bout de 10 à 15 jours, le tissu ostéoïde se minéralise par l'apposition de cristaux d'hydroxyapatite dans les espaces interfibrillaires.

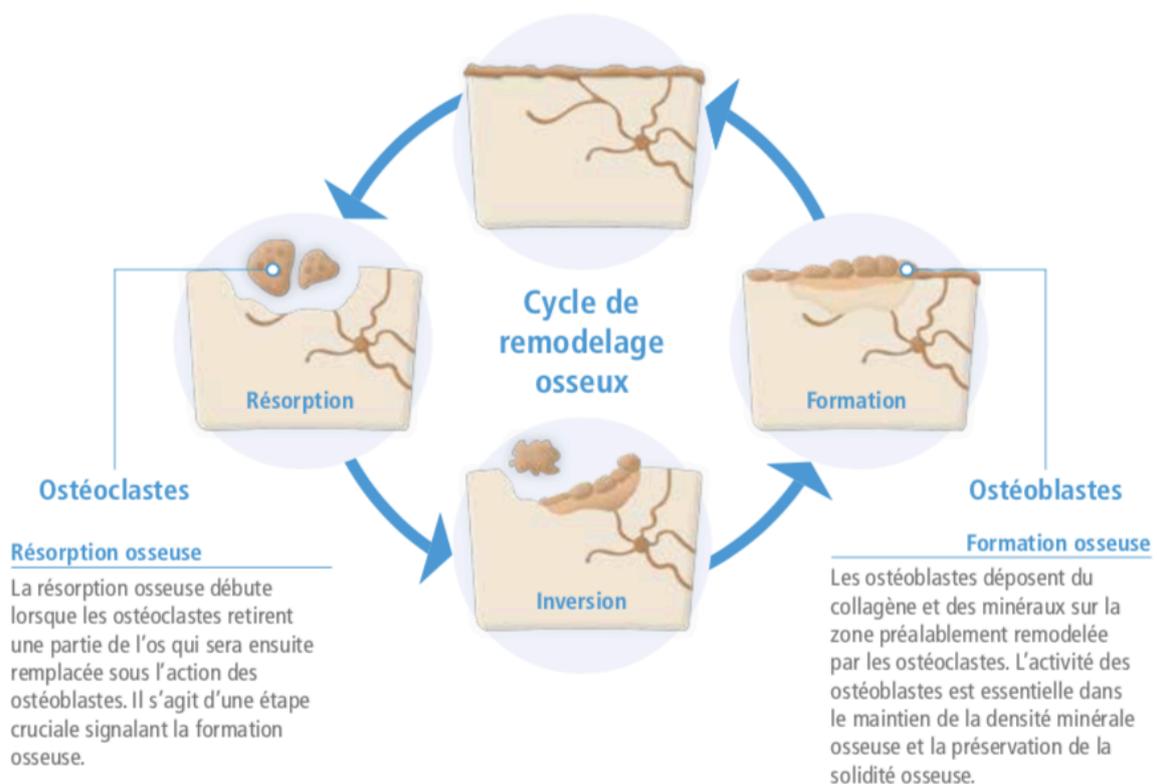


Figure 3 : Cycle de remodelage osseux (11)

1.3.3 Evolution de la masse osseuse

1.3.3.1 La croissance osseuse

La masse osseuse varie au cours de la vie. La croissance osseuse se fait jusqu'à l'âge de 18 à 25 ans selon les individus, pour atteindre un pic de masse osseuse vers l'âge de 30 ans.

La croissance osseuse se fait aussi bien en longueur (au niveau des lignes épiphysaires) qu'en

épaisseur, par apposition d'une matrice osseuse par les ostéoblastes. La multiplication cellulaire est sous la dépendance d'hormones : les androgènes, les oestrogènes et la GH.

Le taux d'hormones sexuelles va s'accroître de manière progressive à la puberté, stimulant la GH et entraînant une poussée de croissance. En début de puberté les taux d'hormones sexuelles sont bas, ils stimulent la croissance sans entrainer la maturation des cartilages de conjugaison. En fin de puberté les taux sont plus élevés. Il y a alors arrêt de la croissance et maturation des cartilages.

A la naissance la consistance osseuse est là même chez les hommes et les femmes. C'est à la puberté que la différence se fait. En effet les hommes sont soumis à une phase de croissance pré-pubertaire plus longue que les femmes ce qui donne une croissance en longueur et en épaisseur plus importante. Chez les hommes, la croissance de l'os cortical se fait par apposition périostée alors que chez les femmes elle se fait par l'endoste. Cette différence confère aux hommes une meilleure résistance aux efforts mécaniques.

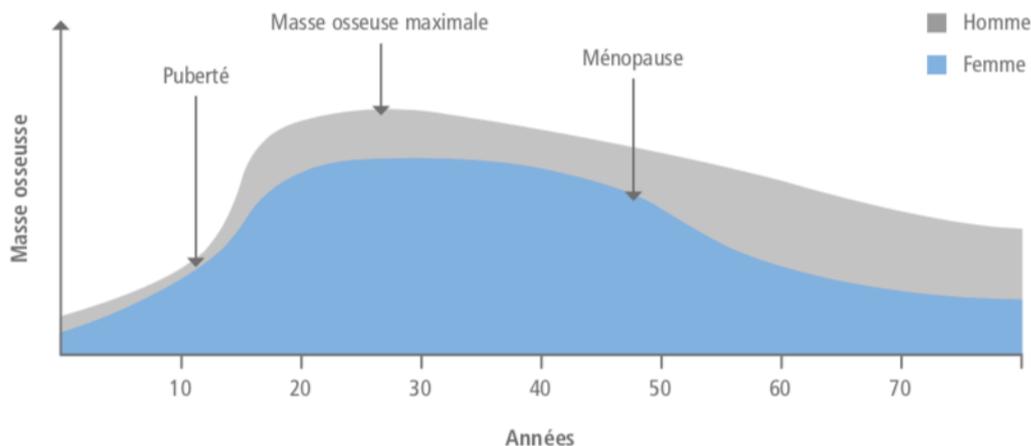


Figure 4 : Evolution de la masse osseuse chez l'Homme (11)

1.3.3.2 Le pic de masse osseuse

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

Plusieurs facteurs influencent le pic de masse osseuse. Parmi eux on compte l'hérédité, la vitamine D, le calcium, les hormones sexuelles, et les forces mécaniques (exercice physique et poids corporel). Selon plusieurs études le facteur le plus important semble être la génétique. (12)

1.3.3.3 Le vieillissement osseux

Un juste équilibre entre la résorption et la formation osseuse assure le maintien de la masse osseuse au cours de la vie. Cette homéostasie se dégrade cependant au cours du vieillissement.

Avec l'âge, l'épaisseur des unités structurales élémentaires diminue alors que la profondeur des lacunes de résorption ne change pas. Cette perte osseuse diffère selon le sexe et le type d'os considéré.

Chez la femme, la chute du taux d'œstrogènes lors de la ménopause induit une accélération de la perte osseuse élémentaire (la moitié de la perte osseuse s'effectue dans les 10 ans suivant la ménopause). Chez l'homme, la diminution des androgènes est plus progressive et conduit à une perte osseuse moins importante. De plus, le vieillissement de l'intestin, les modifications du mode de vie, de l'alimentation induisent une carence en calcium et en vitamine D (qui permet l'absorption digestive du calcium). Cette carence calcique entraîne une augmentation de la sécrétion de parathormone qui augmente la résorption osseuse.

Ces processus vont conduire à un amincissement et à une perforation des travées osseuses et donc à la détérioration de la micro-architecture osseuse.

Cette transformation architecturale de l'os et la fragilisation qui en résulte conduit à l'ostéoporose.

1.3.4 Les facteurs du remodelage osseux

Comme vu précédemment, le renouvellement du tissu osseux est un mécanisme cellulaire soumis à l'influence de facteurs exogènes et endogènes.

Les facteurs du remodelage osseux sont résumés ci-dessous.

Les facteurs de formation osseuse sont :

- le calcium
- la vitamine D
- les stéroïdes sexuels, les androgènes et les œstrogènes.
- le TGF- β , facteur de croissance ostéoblastique. Il diminue la prolifération des précurseurs ostéoclastiques et induit l'apoptose des ostéoclastes.
- l'ostéoprotégérine (OPG), qui est un puissant inhibiteur ostéoclastique l'IGF-1

Les facteurs de résorption osseuse sont :

- la vitamine D
- la PTH
- les cytokines telles le $TNF\alpha$, IL-6, IL-11, IL-1, IL-13, IL-17
- l'ODF : osteoclast differentiation factor qui se lie au récepteur RANK

La vitamine D apparaît ici comme un facteur de formation et de résorption osseuse. En effet, La vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes. Cependant, elle agit également sur la formation osseuse, de manière indirecte, en permettant l'absorption du calcium par l'intestin mais également en favorisant le turn-over osseux faisant suite à la résorption.

Le remodelage osseux est sous l'influence de ces nombreux facteurs hormonaux, mais aussi de facteurs locaux et de contraintes mécaniques.

1.4 Physiopathologie de l'ostéoporose

L'ostéoporose peut être primitive ou secondaire.

1.4.1 Les ostéoporoses primitives

Les ostéoporoses dites primitives, sont les ostéoporoses post-ménopausiques, ostéoporoses séniles et ostéoporoses juvéniles idiopathiques.

1.4.1.1 L'ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose post-ménopausique est la forme la plus fréquente. Elle survient chez la femme autour de la ménopause. La chute du taux d'oestrogènes entraînée par la défaillance de la fonction ovarienne entraîne une diminution de l'interleukine et d'autres cytokines à l'origine d'une augmentation de l'activité ostéoclastique. Ainsi l'os devient plus sensible à l'effet de résorption par la parathormone.

Il en résulte un déséquilibre de la balance formation/résorption. La résorption osseuse s'accélère, entraînant l'amincissement des corticales et des travées osseuses, ainsi que la perforation des travées et la diminution de leurs connexions. Cette destruction de l'os spongieux s'observe particulièrement au niveau des vertèbres et du fémur. Ces mécanismes expliquent la baisse de la DMO

et l'altération de la microarchitecture corticale et trabéculaire à l'origine des douleurs, de tassements vertébraux et de fractures.

Cette forme d'ostéoporose survient en général chez la femme, toutefois l'homme peut également en être atteint du fait d'une carence en testostérone qui a la même action sur la résorption osseuse.

1.4.1.2 **L'ostéoporose sénile**

Cette forme clinique d'ostéoporose apparaît vers l'âge de 70 ans. Il s'agit d'une manifestation du vieillissement osseux liée à une augmentation de l'activité des ostéoclastes et donc de la résorption osseuse.

D'autres facteurs sont mis en cause dans la survenue de l'ostéoporose sénile:

- Une altération du métabolisme vitamino-calcique du fait de la dégradation de la fonction rénale, de la diminution de l'exposition solaire des sujets âgés, d'une diminution d'absorption de la vitamine D,
- Une inactivité physique va provoquer une diminution de la production d'IGF-1, ce qui va également réduire la formation osseuse,
- L'hypocalcémie et l'hypovitaminose D favorisent de manière indirecte la résorption osseuse.

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

1.4.1.3 **L'ostéoporose juvénile idiopathique**

L'ostéoporose juvénile idiopathique débute en général en période prépubertaire, entre 8 à 12 ans. Elle touche les deux sexes de façon confondue. L'étiologie est inconnue.

1.4.2 **Les ostéoporoses secondaires**

L'ostéoporose d'origine secondaire ne représente que 5% des cas mais est à l'origine de 20% des fractures ostéoporotiques c'est pourquoi une enquête étiologique doit toujours être réalisée. Parmi les nombreuses causes d'ostéoporoses secondaires, trois semblent majeures : l'ostéoporose iatrogène, l'immobilisation et l'hypogonadisme.

1.4.2.1 L'ostéoporose iatrogène

1.4.2.1.1 **Ostéoporose cortisonique**

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

Les corticoïdes agissent sur l'os à plusieurs niveaux.

D'abord, ils diminuent la formation osseuse par une action directe sur les ostéoblastes en induisant leur apoptose. D'autre part, ils stimulent la résorption osseuse par différents mécanismes : ils vont, modifier le rapport entre l'OPG et le RANK-L en faveur du RANK-L qui stimule la formation et de l'activation de l'ostéoclaste. De plus, les GC, entraînent une diminution de la synthèse des hormones sexuelles et par conséquent une augmentation de la résorption osseuse. Enfin, les corticoïdes contribuent à l'ostéoporose en créant un déficit calcique par une diminution de l'absorption intestinale et une augmentation de l'excrétion rénale de ce dernier.

L'effet des GC dépend de la dose, de la durée, de l'âge et du terrain du patient. Les personnes jeunes sont plus sensibles aux GC et la perte osseuse est, chez elles, plus rapide et plus importante que chez les sujets âgés.

La perte osseuse est très rapide au début du traitement. Elle peut atteindre 20% du pic de masse osseuse durant les six premiers mois de traitement.

1.4.2.1.2 **Héparinothérapie**

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

1.4.2.1.3 **Anticonvulsivants**

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

1.4.2.1.4 Autres médicaments

D'autres médicaments peuvent provoquer des ostéoporoses iatrogènes, c'est le cas du lithium, des analogues de la LH-RH, des inhibiteurs de l'aromatase, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou encore certains antirétroviraux.

1.4.2.2 L'ostéoporose d'immobilisation

L'ostéoporose d'immobilisation est surtout décrite chez les sujets présentant une invalidité sévère comme une paraplégie ou hémiplégié. La perte osseuse est considérable en quelques semaines chez ces patients. Elle est moindre chez les sujets jeunes immobilisés par des fractures.

1.4.2.3 L'ostéoporose endocrinienne

La plupart des désordres endocriniens s'accompagnent de remaniements de l'appareil ostéo-articulaire. Ainsi une ostéoporose est fréquente en cas d'hypercorticisme, d'hyperthyroïdie, d'hyperparathyroïdie ou d'hypoandrogénisme.

1.4.2.4 D'autres causes

La polyarthrite rhumatoïde et les rhumatismes inflammatoires peuvent s'accompagner d'ostéoporose. Les facteurs en causes sont multiples : corticothérapie, immobilisation prolongée ou encore effets directs de la maladie auto-immune sur les cellules osseuses par l'intermédiaire de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

Une forte consommation d'alcool est aussi une cause d'ostéoporose secondaire, l'alcool exerçant un effet toxique direct sur les ostéoblastes.

1.5 Diagnostic de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie silencieuse : il n'y a pas de signes cliniques spécifiques de la maladie. Elle doit être évoquée en présence de facteurs de risque cliniques, lors de la survenue d'une fracture non traumatique ou devant la découverte d'une diminution de la DMO.

Il convient donc de mener un interrogatoire précis permettant de déceler les facteurs de risque d'ostéoporose et de prévenir d'éventuelles complications.

1.5.1 Outils de prédiction du risque de fracture

1.5.1.1 Antécédent personnel de fracture

L'antécédent de fracture, sur n'importe quel site, est le risque le plus important de nouvelle fracture. De nombreuses études ont montré une augmentation du risque de fracture de la hanche, de la colonne vertébrale et d'autres fractures chez des patients ayant déjà présenté une fracture cliniquement diagnostiquée ou chez lesquels une radiographie révélait une fracture vertébrale. (13)

Les patients ayant des antécédents de fracture doivent donc faire l'objet d'une évaluation plus poussée du risque d'ostéoporose et de fracture.

Une évaluation morphologique à la recherche de fractures vertébrales par radiographies standards du rachis dorso-lombaire ou VFA (Vertebral Fracture Assessment) (non inscrit à la nomenclature des actes médicaux, et par conséquent non remboursé) réalisée par les appareils d'absorptiométrie biphotonique à rayons-X, est indiquée chez la femme ménopausée en cas de rachialgies ou si l'un des critères suivants est présent :

- perte de taille de plus de 4 cm (mesure de la taille comparée à la taille rapportée à l'âge de 20 ans),
- perte de taille prospective de plus de 2 cm (mesure répétée de la taille au cours du suivi),
- antécédent de fracture vertébrale et maladies chroniques traités par des molécules pouvant induire une ostéoporose (GRIO).

1.5.1.2 Mesure de la DMO

L'ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayons-X (DXA) est la technique de référence pour mesurer la densité minérale osseuse (DMO). La résistance osseuse est fortement liée à la DMO.

Les avantages de cet examen sont qu'il est non invasif, rapide à réaliser avec une faible irradiation nécessaire, une bonne fiabilité des résultats et une bonne reproductibilité. Cette mesure doit être effectuée à deux sites différents, habituellement le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur. Il n'est pas rare de trouver des résultats de densitométrie osseuse différents selon les localisations. Le résultat retenu sera alors le plus bas des deux sites mesurés.

La densité osseuse s'exprime en g/cm². Les résultats s'interprètent en T-score ou en Z-score.

Le T-score est la différence entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse moyenne des femmes jeunes de la même origine ethnique au même site osseux. Il s'exprime en unités d'écart-type. L'OMS a proposé une définition densitométrique de l'ostéoporose :

- T-score > -1 : densité normale

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

Le Z-score est le nombre d'écarts types entre la valeur du patient et la valeur moyenne des adultes de même sexe et de même âge.

La mesure de la DMO est remboursée sous conditions depuis le 1er juillet 2006 (Annexe 1).

Bien qu'étant un examen complémentaire de référence dans le diagnostic de l'ostéoporose, l'ostéodensitométrie présente des limites. En effet, dans une étude, il a démontré que près de 50 % des patients présentant une maladie ostéoporotique (fractures, facteurs de risques...) ne présentaient pas systématiquement d'ostéoporose à l'ostéodensitométrie (T-score $<$ - 2,5) (14, 15, 16, 17).

Ainsi, il est important de rechercher d'autres signes de l'ostéoporose et d'utiliser d'autres outils disponibles.

1.5.2 Evaluation du risque de chutes

Les facteurs de risque de chutes sont des facteurs déterminants dans la survenue de fractures non vertébrales chez les sujets les plus âgés ou fragiles (18).

Des recommandations sur les modalités de dépistage des sujets à risque de chute ont été élaborées par l'HAS en 2005. Les facteurs prédisposant au risque de chute sont nombreux. Il faut distinguer les facteurs intrinsèques des facteurs extrinsèques.

Les facteurs intrinsèques sont :

- l'âge (plus de 80 ans),
- des antécédents de chute dans l'année précédente,
- troubles locomoteurs et neuromusculaires : diminution de la force musculaire des membres inférieurs, préhension manuelle réduite, difficultés à la marche, troubles de l'équilibre,
- baisse de l'acuité visuelle,
- baisse de l'audition,
- prise de psychotropes,
- polymédication (au-delà de 4 lignes de traitement),
- pathologies spécifiques : maladie de Parkinson, démences, dépression, séquelles d'accident vasculaire cérébral, carence en vitamine D.

Les facteurs extrinsèques sont :

- consommation d'alcool,
- sédentarité,
- malnutrition,
- facteurs environnementaux : habitat mal adapté (escaliers, tapis), utilisation ou non utilisation d'une aide à la marche, environnement public (trottoirs irréguliers, surfaces glissantes), mauvaise utilisation ou non utilisation d'une canne,
- facteurs socioéconomiques : éducation, revenu, logement, intégration sociale.

Il est difficile d'envisager une analyse et une prise en charge des facteurs de risque de chute chez tous les sujets âgés. Il est recommandé par la HAS, mais aussi par d'autres sociétés savantes, de faire un repérage des personnes âgées à risque par des tests et questions simples. En pratique, un antécédent de chute quelles qu'en soient les conditions et d'autant plus qu'il est récent (dans les 3 à 6 derniers mois en particulier) ou une peur de tomber réduisant l'autonomie fonctionnelle doivent inciter à proposer une évaluation des causes de déséquilibre, éventuellement via une consultation gériatrique spécialisée. En cas de doute, la présence de troubles de l'équilibre dynamique, authentifiée par un Timed up and go test supérieur à 14 secondes ou d'équilibre statique (temps d'appui unipodal supérieur à 5 secondes, difficulté à garder l'équilibre en cas de poussée sternale par exemple) confirmera la nécessité d'un bilan étiologique et d'une prise en charge adaptée.

1.5.3 Les outils d'évaluation du risque de fracture pour le spécialiste

Ces outils peuvent être utiles à tous les médecins qui connaissent la prise en charge de la pathologie osseuse et l'interprétation des résultats de ces outils.

1.5.3.1 L'outil Fracture Risk Assessment tool : FRAX®

Le FRAX® (Fracture Risk Assessment tool) est un outil validé par l'OMS qui permet de calculer le risque fracturaire des patients. Cet outil développé en 2008 par John Kanis et son équipe est consultable gratuitement sur internet (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12>).

L'identification des sujets à risque de fracture repose sur une évaluation multifactorielle qui comprend la mesure de la DMO et l'évaluation de facteurs de risque clinique associés au risque de fracture. (19) Ces différents facteurs de risque sont (19) :

- l'âge. En effet, la perte osseuse débute vers l'âge de 30-35 ans, puis le risque de fracture augmente avec l'âge, pour s'élever à plus de 30% après 75 ans ;
- l'origine caucasienne. Les personnes blanches sont plus atteintes que les populations noires ou asiatiques ;
- la ménopause avant 40 ans ;
- une aménorrhée primaire ou secondaire ;
- un antécédent familial de fracture par fragilité osseuse ;
- un antécédent personnel de fracture ;
- un faible poids ;
- des troubles de l'acuité visuelle ;
- des troubles neuromusculaires ;
- une immobilisation très prolongée ;
- le tabagisme ;
- une corticothérapie ;
- un faible apport calcique ;
- une carence en vitamine D ;
- une consommation excessive d'alcool.

Le seuil densitométrique de l'ostéoporose étant un T-score $< -2,5$, il reste néanmoins insuffisant pour prédire le risque de fracture. Ainsi, il faut prendre en compte les autres facteurs de risque de fracture.

Le résultat est une probabilité à dix ans de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et des fractures dites « majeures » regroupant celles de l'extrémité supérieure du fémur, de l'humérus, du poignet ainsi que les fractures vertébrales.

Les études montrent que le calcul du FRAX® n'est pas utile chez les sujets pour lesquels l'indication de traiter est évidente comme l'antécédent de fracture sévère ou un T-score inférieur ou égal à -3 . Il est aussi montré que le seuil d'intervention choisi dépend de l'âge : pour un âge donné, la valeur seuil de FRAX® à partir de laquelle il est proposé de débiter un traitement anti-ostéoporotique correspond au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà eu une fracture (20, 21, 22, 23,24).

Le FRAX® est une aide pour les professionnels de santé dans le choix de la conduite à tenir dans la prise en charge des patients. Il fait partie intégrante de l'actualisation du GRIO de 2018 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique (19).

Le FRAX® présente également des limites (sensibilité des résultats, variabilité selon les différentes ethnies ou pathologies ...) (25).

1.5.3.2 **Le TBS**

Le *Trabecular bone score* (TBS) est un paramètre de texture osseuse mesuré automatiquement sur les données d'ostéodensitométrie de la colonne lombaire. Il est corrélé avec des paramètres de micro-architecture osseuse et donne des informations complémentaires à la DMO. Il s'agit d'un logiciel informatique qui s'installe sur le densitomètre. Il permet de ré-analyser les images pour étudier la qualité de l'os et sa microarchitecture.

Les études cliniques montrent que le TBS est plus bas chez les patients qui ont des fractures de fragilité et ceci indépendamment des résultats de DMO et des facteurs de risque cliniques.

La prédiction du risque de fracture par la combinaison de la DMO et du TBS est meilleure que la mesure de DMO seule au rachis lombaire. Il permet d'améliorer la prédiction du risque fracturaire en complément de la DMO et/ou du FRAX.

1.5.3.3 **Les marqueurs du remodelage osseux**

La destruction et la synthèse d'os libèrent des produits appelés marqueurs osseux, ils se retrouvent dans le sang puis dans les urines. Des dosages urinaires et sanguins permettent de quantifier ces marqueurs et d'en déduire la vitesse du remodelage osseux.

Certains marqueurs sont spécifiques de la formation (ostéocalcine produite par les ostéoblastes et l'ostéonectine, phosphatase alcaline osseuse, peptides d'extension du procollagène I) et d'autres de la résorption osseuse (peptides de dégradation : désoxypyridinoline et le cross-link télopeptide du collagène de type I).

La combinaison de plusieurs marqueurs entre eux ou avec d'autres facteurs de risque pourrait améliorer la fiabilité de prédiction de la fragilité osseuse.

Des études récentes d'experts ont jugé insuffisantes les preuves de l'intérêt des marqueurs pour la prédiction du risque de fracture en pratique clinique (26). Leur utilisation n'est donc pas recommandée en routine mais leur utilisation peut aider les spécialistes à décider d'un traitement dans des situations difficiles.

Par ailleurs, ils sont utiles pour le suivi de traitement inhibiteurs de la résorption osseuse.

1.5.4 **La radiologie**

Les examens d'imagerie permettent d'éliminer d'autres causes de fragilité osseuse, c'est à dire d'établir un diagnostic différentiel.

La radiographie standard permet de faire le diagnostic de la plupart des fractures ostéoporotiques de manière rapide et peu onéreuse.

Au cours d'une radiographie de la colonne vertébrale, plusieurs éléments peuvent être trouvés en faveur d'une origine ostéoporotique de la fracture vertébrale (27) :

- fracture située sous la cinquième vertèbre thoracique,
- absence d'ostéolyse («signe du puzzle» : la corticale de la vertèbre fracturée peut être suivie sur toute la longueur),
- respect du mur vertébral postérieur et de l'arc postérieur (en particulier des pédicules).

Aucun de ces signes n'est spécifique et le diagnostic de fractures vertébrale est difficile à réaliser. Ainsi, en cas de doute, un scanner ou une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peuvent confirmer l'absence de signe de lésions d'une autre origine.

1.5.5 **Biologie**

Il n'existe aucun consensus sur le bilan biologique initial à réaliser systématiquement en cas de suspicion d'ostéoporose. Les examens biologiques permettent surtout d'éliminer des diagnostics différentiels et de trouver des causes d'ostéoporoses secondaires.

1.5.5.1 **Recherche d'une ostéopathie maligne (myélome, métastases)**

Il convient est tout d'abord d'éliminer tout autre cause d'ostéolyse. Dans ce but, sont souvent réalisés les examens suivants : numération formule sanguine (NFS), plaquettes, électrophorèse des protéines, vitesse de sédimentation (VS), C-réactive protéine (CRP), calcémie, phosphorémie, créatininémie avec calcul de la clairance (par la formule de Cockroft ou MDRD), 25(OH)D3, calciurie et créatininurie des 24h (27).

1.5.5.2 **Recherche d'une ostéoporose secondaire**

Il convient ensuite de rechercher des causes d'ostéoporose secondaire en réalisant les dosages suivants : hormone parathyroïdienne (PTH) (hyperparathyroïdie), thyroïdostimuline (TSH) (hyperthyroïdie ou surdosage en hormone thyroïdienne lors d'un traitement), cortisolurie des 24h

(hypercorticisme), coefficient de saturation de la transferrine (hémochromatose), testostérone plasmatique chez l'homme (hypogonadisme).

1.5.6 **Diagnostic différentiel**

Devant la découverte d'une ostéoporose densitométrique (diminution de la DMO) ou d'une fracture d'allure ostéoporotique, il faut d'abord éliminer tout autre diagnostic différentiel possible grâce à un interrogatoire et un examen clinique approfondis, ainsi que la réalisation d'examens complémentaires (biologie, examens d'imagerie ...)

Les principaux diagnostics différentiels de l'ostéoporose sont :

- une ostéopathie déminéralisante maligne (myélome multiple qui peut présenter une forme décalcifiante diffuse se confondant donc avec la maladie ostéoporotique, métastase vertébrale souvent associée à une altération de l'état général, des douleurs inflammatoires),
- un trouble de la minéralisation osseuse comme l'ostéomalacie (carence en vitamine D, hypocalcémie, hypophosphatémie, hypocalciurie).

2 **TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DE L'OSTÉOPOROSE**

L'objectif des traitements médicamenteux de l'ostéoporose est de prévenir la survenue de fractures. Deux catégories de médicaments sont à distinguer :

- les inhibiteurs de la résorption osseuse ou traitements anti-résorptifs (bisphosphonates, modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMs), denosumab),
- un traitement ostéoformateur (le tériparatide, analogue de la PTH),

2.1 **Les inhibiteurs de la résorption osseuse**

2.1.1 **Les biphosphonates**

2.1.1.1 **Généralités**

Les biphosphonates sont des analogues synthétiques du pyrophosphate qui se lie à l'hydroxyapatite sur les sites de remodelage osseux actifs. En ce qui concerne leurs structures, ils sont

reliés par un lien non hydrolysable P-C-P et sont formés de 2 chaînes, l'une participe à la liaison avec l'os et l'autre à l'activité pharmacologique. (28)

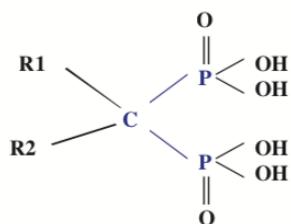


Figure 5 : Structure générale des biphosphonates

Les biphosphonates commercialisés aujourd'hui et indiqués dans le traitement de l'ostéoporose sont :

- acide alendronique
- acide risédronique
- acide ibendronique
- acide zolédronique (29)

Molécule	Spécialités	Présentation
acide alendronique	Adavance 70mg	4 ou 12 comprimés 70mg
	Fosamax 70 mg	4 comprimés 70mg
	Steovess 70 mg	4 ou 12 ou 24 comprimés 70 mg effervescents
	Fosavance 70 mg	4 comprimés 70mg
	Fosamax 10 mg	28 comprimés 10 mg
acide risédronique	Actonel 75 mg	2 ou 6 comprimés 75 mg
	Actonel 35 mg	4 ou 12 comprimés pelliculés 35 mg 4 ou 12 comprimés gastro-résistants 35 mg
	Actonelcombi	4 ou 12 packs 35 mg (+ calcium 1000mg + cholecalciférol 880 UI) 163 mg de K+/sac
	Actonel 5 mg	28 comprimés de 5 mg
acide ibendronique	Bondronat	Flacon de 2mg/2ml ou 6mg/6ml
	Bonviva	1 ou 3 comprimés 150 mg
acide zolédronique	Aclasta	Flacon 5mg/100ml
	Zometa	Flacon 4mg/100ml

Figure 6 : Les biphosphonates indiqués dans l'ostéoporose commercialisés en France en 2019

2.1.1.2 Mécanisme d'action

Les biphosphonates ont un effet anti-ostéoclastique. Ils réduisent la résorption osseuse par les ostéoblastes et entraînent un gain progressif de masse osseuse.

2.1.1.3 Pharmacocinétique

L'absorption orale des biphosphonates est très faible (0,7%) et peut être perturbée par l'assimilation conjointe ou rapprochée d'aliments ou d'ions divalents. Ils ne subissent pas de biotransformations. La fixation sur le tissu osseux est de 30 à 40% et le reste est éliminé par voie urinaire sous forme inchangée.

2.1.1.4 Indications thérapeutiques

Les indications des biphosphonates sont résumées dans le tableau suivant :

Molécule	Spécialités	Indications et posologies
acide alendronique	Adrovanse 70mg	Ostéoporose ménopausique : 70 mg par semaine en 1 prise
	Fosamax 70 mg	
	Steovess 70 mg	
	Fosavance 70 mg	
	Fosamax 10 mg	Ostéoporose ménopausique et ostéoporose masculine : 10 mg par jour en 1 prise
acide risédronique	Actonel 75 mg	Ostéoporose ménopausique : 75 mg par jour, 2 jours consécutifs par mois
	Actonel 35 mg	Ostéoporose ménopausique : 35 mg par semaine en 1 prise
	Actonelcombi	Ostéoporose ménopausique : 35 mg par semaine en 1 prise
	Actonel 5 mg	Ostéoporose ménopausique : 5 mg par jour en 1 prise Prévention de la perte osseuse induite par corticothérapie : 5 mg par jour en 1 prise
acide ibendronique	Bondronat	Hypercalcémies malignes Métastases osseuses
	Bonviva	Ostéoporose ménopausique : 150 mg/mois en 1 prise
acide zolédronique	Aclasta	Hypercalcémies malignes, maladie de Paget, ostéoporose post-ménopausique, ostéoporose masculine, ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours Aclasta : 5 mg en perfusion IV unique Zometa : 4 mg en IV toutes les 3 à 4 semaines
	Zometa	

Figure 7 : Les biphosphonates commercialisés en France en 2019 et leurs posologies

L'ibandronate (Bonviva®) n'est pas remboursé par la sécurité sociale française en raison d'un Service Médical Rendu (SMR) insuffisant. Son efficacité a été démontrée sur des fractures vertébrales mais pas sur les fractures du col du fémur. De plus, il existe d'autres biphosphonates comme l'acide alendronique, risédronique et zolédronique ayant prouvé leur efficacité et leur effet préventif sur les fractures vertébrales et périphériques, y compris celles du col du fémur.

D'autres biphosphonates existent (acide pamidronique, acide clodronique, acide toludronique). Ils ne sont cependant pas indiqués dans la prise en charge de l'ostéoporose et ont comme indications les hypocalcémies malignes, les ostéolyses malignes et les myélomes avec lésions osseuses (29).

2.1.1.5 **Effets indésirables**

Les effets indésirables fréquemment observés après la prise de biphosphonates sont des troubles digestifs traduits par des douleurs abdominales, nausées, dyspepsie, constipation, diarrhées et des ulcérations oesophagiennes. Afin de prévenir ces effets, il convient de prendre ces médicaments avec un grand verre d'eau, debout ou en position assise, et de ne pas s'allonger immédiatement après la prise.

Plus rarement, des douleurs musculaires et articulaires, céphalées, troubles oculaires et réactions cutanées allergiques sont rapportées. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Des cas d'ostéonécroses de la mâchoire sous traitement par biphosphonates sont observés, le plus souvent à l'occasion d'extraction dentaire chez des cancéreux sous chimiothérapie, radiothérapie ou corticothérapie. Il est conseillé de faire un bilan dentaire avant instauration du traitement et d'éviter des soins dentaires invasifs pendant le traitement. Ces cas sont rares.

Des fractures atypiques du fémur sont aussi notifiées lors de l'utilisation des biphosphonates. Elles se distinguent des fractures du fémur classiques par leur localisation (entre la partie inférieure du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne) et leurs caractéristiques radiologiques (fractures transverses ou obliques courtes, souvent bilatérales). Elles surviennent spontanément ou après un traumatisme minime. Pour prévenir ce risque il faut informer les patients de la possibilité de survenue de ces fractures et procéder à une réévaluation régulière de la nécessité de poursuivre le traitement. En cas de signes pouvant faire évoquer une fracture (douleur, gêne dans la cuisse ou faiblesse à la marche) le patient devra consulter son médecin.

2.1.1.6 **Contre-indications**

Les biphosphonates sont contre-indiqués dans les maladies de l'œsophage qui retardent le transit œsophagien. Ils sont également contre-indiqués chez les patients dans l'incapacité à se tenir debout ou assis en position verticale pendant trente minutes, en raison du risque d'ulcérations œsophagiennes.

2.1.1.7 **Bon usage des biphosphonates**

Chez les patients devant recevoir un bisphosphonate il convient de rappeler les points suivants:

- Il est recommandé d'effectuer un bilan bucco-dentaire préalable, suivi des soins nécessaires, en raison du risque exceptionnel d'ostéonécrose de la mâchoire. Ce bilan devra être reconduit une fois par an pendant toute la durée du traitement.
- Un bisphosphonate par voie orale doit être pris à jeun et au moins trente minutes avant le repas, debout ou assis (sans se recoucher ensuite) et avec un grand verre d'eau plate peu minéralisée (de l'eau du robinet convient), afin d'éviter des lésions œsophagiennes.

2.1.2 **Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (SERM)**

2.1.2.1 **Généralités**

Les modulateurs des récepteurs aux oestrogènes (SERM) sont classés en deux groupes : d'une part les dérivés du triphényléthylène avec le tamoxifène comme chef de file et d'autre part les dérivés du benzothithiophène avec le raloxifène comme chef de file.

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

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

2.1.2.2 **Mécanisme d'action**

Les SERM sont des molécules qui se lient aux récepteurs des oestrogènes et induisent ainsi un effet oestrogénique ou anti-oestrogénique. (30) Il existe deux isoformes du récepteur aux oestrogènes une α et une β dont la répartition tissulaire est variable : le sein et l'utérus sont riches en récepteur α alors qu'au niveau des os il y a plus de récepteurs β .

Le tamoxifène, chef de file historique des SERMS est utilisé depuis des années dans le traitement du cancer du sein et de ses récives. Le tamoxifène se fixe sur les récepteurs aux œstrogènes (RE). Il a alors une action antagoniste au niveau du sein et de l'utérus et une action agoniste au niveau des os (effet anti-ostéoporotique) et du profil lipidique (diminution du cholestérol total).

Le raloxifène lorsqu'il se fixe sur le récepteur aux œstrogènes, va provoquer un changement de conformation de celui-ci et modifier les voies d'activation de la transcription génique. L'existence de certains facteurs de transcription activateur ou inhibiteur qui interagissent avec le RE expliquerait l'action variable des SERMS sur les cellules cibles.

2.1.2.3 **Pharmacocinétique**

Les SERMS sont rapidement absorbés après administration orale. Pratiquement 60% de la dose est absorbée. Ils se fixent fortement aux protéines plasmatiques (99%).

Le raloxifène est métabolisé par glucuronoconjugaison lors du premier passage hépatique. Les concentrations de raloxifène sont maintenues par le cycle entéro-hépatique ce qui permet d'obtenir une demi-vie plasmatique de 28 heures.

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

2.1.2.4 **Indications**

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

Le tamoxifène lui est utilisé dans le traitement du cancer du sein, il ne possède pas d'indication dans le traitement de l'ostéoporose.

2.1.2.5 **Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus souvent rapportés après administration de raloxifène sont l'augmentation du risque d'accidents thrombo-emboliques veineux, des bouffées de chaleur dues à une vasodilatation, des crampes musculaires et des oedèmes périphériques.

Pour prévenir le risque d'accidents thrombo-emboliques veineux, le traitement sera interrompu en cas d'immobilisation prolongée du patient.

2.1.2.6 **Contre-indications**

Le raloxifène est contre indiqué du fait de son action sur les récepteurs des œstrogènes au niveau du sein et de l'endomètre chez les femmes ayant eu un cancer du sein ou de l'endomètre. Il est contre indiquée chez les insuffisants hépatiques du fait de son fort métabolisme hépatique. Il est également contre indiqué chez les patients ayant des antécédents thrombo-emboliques.

2.1.3 **Le denosumab**

2.1.3.1 **Généralités**

En France, le dénosumab est commercialisé dans les spécialités Prolia® et Xgeva®.

2.1.3.2 **Mécanisme d'action**

Le denosumab est un anticorps monoclonal humain inhibant de manière sélective l'activation du récepteur RANK présent à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Il réduit ainsi la résorption osseuse et le risque de fracture.

2.1.3.3 **Pharmacocinétique**

Le denosumab présente une disponibilité de 78% par voie sous cutanée, sa concentration sérique maximale est atteinte au 10ème jour, sa demie vie est de 26 jours. Il est dégradé en peptides et acides aminés.

2.1.3.4 **Indications**

Le Prolia® est indiqué dans l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez les hommes à risque élevé de fractures. Une injection sous cutanée d'une seringue de 60 mg est indiquée tous les 6 mois.

Le Xgeva® n'est pas indiqué dans l'ostéoporose mais dans la prévention des complications osseuses chez les patients adultes atteints de tumeurs solides avec métastases osseuses.

2.1.3.5 **Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des dyspnées, infections urinaires et des voies respiratoires supérieures, sciatique, cataracte, constipation, éruption cutanée, et douleurs des membres dues à des hypocalcémies sévères et hypophosphatémie. Plus rarement, des ostéonécroses de la mâchoire et des fractures fémorales atypiques, sont observées.

2.1.3.6 **Contre-indications**

Compte tenu des effets indésirables fréquents du denosumab, il est important d'avoir un apport adapté en vitamine D et calcium au cours du traitement. Un dosage de la calcémie et sa correction si nécessaire devra être réalisé avant tout traitement puis dans les 2 semaines suivant l'injection.

Un examen dentaire préalable au traitement sera également réalisé pour prévenir les risques d'ostéonécrose de la mâchoire.

2.2 **Le tériparatide : stimulant de l'ostéoformation**

2.2.1 **Généralités**

La parathormone (PTH) est une hormone de 34 aminoacides dont la partie N-terminale (1-34) est la partie active. Elle maintient l'homéostasie phospho-calcique. Lorsque l'organisme est en hypocalcémie il y a augmentation de PTH, ce qui entraîne une mobilisation du calcium osseux, une diminution de l'élimination urinaire et une augmentation de la synthèse de la vitamine D au niveau rénal.

Le tériparatide est le fragment 1-34 recombinant humain de la parathormone. En France cette molécule est commercialisée sous le nom de Forsteo® et de Movymia®.

Le Movymia® est un biosimilaire du Forsteo®. C'est le premier biosimilaire commercialisé en France pour le traitement de l'ostéoporose.

2.2.2 **Mécanisme d'action**

La PTH agit sur les voies de signalisation des ostéoblastes et des cellules bordant la surface osseuse possédant des récepteurs à la PTH. La liaison de l'hormone avec son récepteur va induire la prolifération des cellules ostéoblastiques.

La PTH agit également sur la production d'IGF-1 et sur celle du TGF- β , facteurs de croissance des ostéoblastes.

Enfin, la PTH administrée de façon intermittente entraîne une modification rapide mais transitoire de l'expression d'ostéoprotégérine et de RANK-L ce qui limite l'effet stimulant sur la résorption osseuse.

Des études ont montré que l'administration quotidienne de PTH stimule la formation osseuse à la surface de l'os trabéculaire et corticale par stimulation préférentielle de l'activité ostéoblastique par rapport à celle ostéoclastique. Cela améliore la micro-architecture du squelette, provoque une augmentation de la masse osseuse. Le risque fracturaire diminue alors. À l'inverse une administration continue provoque une stimulation de la résorption osseuse entraînant une fragilisation du squelette. (31)

2.2.3 **Pharmacocinétique**

La demi-vie plasmatique est d'environ une heure après l'injection sous cutanée. L'élimination du tériparatide est hépatique et rénale.

2.2.4 **Indications**

Les indications thérapeutiques du tériparatide sont le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque de fracture comprenant l'ostéoporose post-ménopausique et masculine ainsi que le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fractures recevant une corticothérapie au long cours par voie générale. L'administration se fait quotidiennement à la dose de 20 μg .

L'étude princeps est celle de Neer et son équipe. Il s'agit d'un essai international prospectif multicentrique chez la femme ostéoporotique avec un antécédent de fracture vertébrale. 1637 femmes ont reçu soit 20 ou 40 $\mu\text{g}/\text{j}$ de PTH soit un placebo durant 18 mois. L'étude a montré une augmentation de la DMO fémorale et lombaire et une diminution du risque de fracture global. Cet effet protecteur est observé dès la première année de traitement et il perdure après l'arrêt du traitement (32).

2.2.5 **Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables du tériparatide sont des nausées, des céphalées, des vertiges, des crampes et une hypercalcémie. Des dyspnées et des troubles thoraciques sont aussi fréquemment observés.

2.2.6 Contre-indications

Du fait de son mécanisme d'action, le tériparatide est contre indiqué chez les patientes ayant reçu une radiothérapie à fenêtre osseuse, les maladies osseuses à risque de développement d'ostéosarcomes comme la maladie de Paget et chez les patients présentant une hypercalcémie.

Dans une étude menée chez quinze sujets sains recevant quotidiennement de la digoxine jusqu'à atteinte de l'état d'équilibre, une dose unique de tériparatide n'a pas modifié les effets cardiaques de la digoxine (33). Cependant, des notifications de cas sporadiques suggèrent que l'hypercalcémie transitoire provoquée par le tériparatide peut prédisposer les patients à la toxicité des digitaliques. La prescription de tériparatide sera donc évitée chez des patients traités par des digitaliques.

2.3 Les pistes en cours de développement : les inhibiteurs de la cathepsine K

La cathepsine K est une enzyme fortement exprimée dans les ostéoclastes. Elle est la principale enzyme responsable de la dégradation du collagène osseux. Non spécifique des os, elle est également exprimée dans le cœur, les poumons et le foie.

Chez l'homme deux inhibiteurs de la cathepsine K ont démontré leur activité pharmacodynamique basée sur la réduction des marqueurs de la résorption osseuse, l'augmentation de la DMO et la diminution du risque fracturaire (34, 35). Ces molécules sont l'odanacatib et le balicatib.

Le développement du balicatib a été arrêté du fait d'effets indésirables cutanés importants et d'une spécificité moindre pour la cathepsine K.

L'odanacatib a démontré une activité anti résorptive et une spécificité pour la cathepsine K plus importante.

Une étude de phase II menée sur deux ans chez 399 femmes ménopausées, recevant une fois par semaine soit une dose de 3 à 50 mg d'odanacatib soit un placebo, a montré une augmentation de la DMO dose dépendante sous odanacatib. Au bout de deux ans de traitement, les marqueurs de la résorption osseuse sont diminués par rapport au groupe placebo (36). Une étude de phase III est actuellement en cours. L'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral sous odanacatib a conduit le laboratoire Merck à décider d'interrompre le développement et la mise sur le marché de ce traitement (37).

Des études sur d'autres inhibiteurs de la cathepsine K sont en cours (38).

3 PRISE EN CHARGE DES PATIENTS : STRATEGIES THERAPEUTIQUES ET NOUVELLES RECOMMANDATIONS

3.1 Prévention

3.1.1 Activité Physique

La prévention de l'ostéoporose comprend essentiellement des mesures hygiéno-diététiques visant, dans les deux premières décennies de la vie, à obtenir la constitution d'une masse osseuse aussi importante que possible, puis, à lutter contre les facteurs de risque de perte osseuse modifiables.

L'exercice physique est le premier facteur à avoir une action positive sur la DMO (39). Chez l'enfant et l'adolescent, il joue un rôle prépondérant dans l'établissement du pic de masse osseuse. Puis, chez la femme ménopausée, l'exercice ralentit la diminution de la masse osseuse. Enfin, chez le sujet âgé, en plus du bénéfice pour la masse osseuse, l'exercice entretient la musculature et l'équilibre et diminue le risque de chute et de fracture.

Lorsque l'on fait de l'exercice, les os sont soumis à des contraintes du fait de notre poids. Les muscles qui se contractent pour mobiliser notre corps tirent au niveau de leurs attaches osseuses, ce qui renforce les os.

La densité osseuse augmente donc en réponse à l'activité physique et au stress mécanique. La contraction musculaire et la gravité exercent une force compressive sur l'os qui va, en réponse de l'augmentation de la charge, augmenter sa masse et sa densité. L'absence de stimulation mécanique provoque une perte osseuse notamment par l'augmentation de la résorption osseuse sans augmentation de la formation osseuse.

L'activité physique à privilégier est l'exercice avec mise en charge, c'est à dire, les activités où il faut courir et sauter, comme le football, le basket-ball, le volley-ball ou les sports de raquette (tennis, squash...). Toutes les activités en charge ne renforcent pas les os de la même manière : la marche est moins efficace que la course à pied ou les activités qui demandent de sauter. Mais certaines activités en décharge, comme la musculation, peuvent également renforcer le squelette à condition d'effectuer des contractions musculaires importantes.

Ainsi, l'activité physique augmente le gain de masse osseuse au cours de la croissance et contribue à préserver le capital osseux à l'âge adulte. À l'inverse, l'immobilisation ou l'alitement prolongé induisent une perte osseuse.

L'acquisition de la masse osseuse est optimisée si l'activité physique est corrélée à de bons apports nutritionnels (calcium, vitamine D, protéines).

3.1.2 Calcium

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

En 2001, les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) estimaient les besoins nutritionnels en calcium par une approche factorielle. Le besoin net d'entretien, correspondant aux pertes urinaires, fécales et sudorales, est égal à 260 mg/j pour un homme adulte. Une absorption fractionnaire de 38 % a été retenue, conduisant à un besoin nutritionnel moyen de 690 mg/j et une référence populationnelle de 900 mg/j. Les études montrent qu'au cours du vieillissement, notamment après la ménopause chez la femme et après 65 ans chez l'homme, l'absorption intestinale du calcium diminue. Les besoins en calcium augmentent alors, passant de 1000 mg à 1200 mg par jour (40, 41).

En 2011, l'Institute Of Medicine (IOM) a estimé un besoin moyen en calcium en s'appuyant sur un ensemble d'études de bilan. Entre 19 et 50 ans, un bilan nul est obtenu pour un apport de 740 mg/j, arrondi à 800 mg/j pour le besoin moyen. La référence populationnelle a été fixée à 1000 mg/j. L'IOM a estimé qu'après 50 ans, le besoin moyen n'était pas modifié chez les hommes mais a proposé d'augmenter la recommandation de 200 mg/j pour la population féminine, pour limiter la baisse de densité minérale osseuse (42).

C'est pourquoi une supplémentation semble nécessaire dans cette tranche de population.

L'OMS a alors proposé deux jeux de besoins et de recommandations d'apport calcique pour tenir compte de la variabilité des contextes nutritionnels (43). Les valeurs les plus hautes correspondent aux recommandations pour la population occidentale, tandis que les valeurs basses sont destinées aux populations ayant de faibles apports en protéines animales (moins de 40 g/j) et donc en protéines de façon générale, et dont les pertes urinaires en calcium sont de ce fait plus faibles.

D'après les données de la table de composition nutritionnelles de l'ANSES (CIQUAL), les aliments les plus riches en calcium sont les produits laitiers, les légumineuses et fruits à coque, les produits céréaliers, les fruits de mer et certains légumes verts comme les choux, les épinards et les

brocolis. Le calcium est aussi présent dans les eaux minérales notamment les eaux Hépar, Contrex, ou Courmayeur. Il convient cependant de faire attention aux eaux riches en sel : l'élimination urinaire de sel entraîne conjointement l'élimination urinaire de calcium.

Il faut également d'être attentif aux protéines consommées, notamment animales, qui favorisent l'élimination urinaire du calcium. Le sel et le café en trop grande quantité entraînent aussi une fuite urinaire du calcium. Enfin, tous les aliments riches en fibres, comme les céréales ou le son gênent l'absorption du calcium des produits laitiers lorsqu'ils sont pris ensemble.

D'après les données de l'étude INCA2, les plus gros contributeurs aux apports calciques de la population adulte française sont les produits laitiers (42,7 %), que l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) recommande de consommer trois fois par jour (lait, yaourts, fromages...). Ensuite, viennent les eaux (10,3 %), les pains et produits de panification (5,5 %) ainsi que les légumes (5,2 %).

Dans la majorité des cas, jusqu'à 55 ans environ, une simple adaptation de l'alimentation suffit aux apports optimaux de calcium. Cependant, après 55 ans, il apparait que 75% des femmes ont une consommation de calcium inférieure aux deux tiers des apports journaliers recommandés (44). Face à cela, le CHU d'Amiens a mis au point un test et un outil de calcul destinés à évaluer sa consommation alimentaire quotidienne de calcium et d'estimer ses besoins. Cet outil est disponible sur le site du GRIO : www.grio.org (espace grand public : "Connaissez-vous vos apports calciques journaliers ?").

De nombreuses études sur l'intérêt d'une supplémentation calcique ont été faites, donnant parfois des résultats contradictoires.

L'efficacité de la supplémentation calcique seule, dans le but de prévenir les fractures ostéoporotiques n'est pas démontrée.

Au final la supplémentation n'est pas forcément un gage de majoration du capital osseux mais toute carence est extrêmement délétère. C'est pourquoi la correction des déficiences éventuelles en calcium doit précéder ou accompagner toute thérapeutique en matière d'ostéoporose. Il faut toutefois rester prudent sur l'utilisation systématique de ce traitement car quelques études ont montré une augmentation du risque cardiovasculaire avec une supplémentation en calcium (45, 46, 47, 49). Cette augmentation des risques cardiovasculaires a été rapportée essentiellement chez les sujets dont l'apport calcique alimentaire spontané était déjà suffisant (48). La supplémentation en calcium peut aussi être à l'origine de certains effets secondaires tels que de la constipation ou des calculs rénaux.

Il convient donc, pour chaque patient, d'analyser la balance bénéfico-risque et ajuster l'éventuelle supplémentation aux besoins propres de l'individu en fonction de son âge, de son sexe et de ses apports alimentaires.

3.1.3 Vitamine D

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

En France, les besoins en vitamine D ont été estimés à partir des apports quotidiens minimaux de vitamine D nécessaires pour prévenir une carence clinique ou biologique en vitamine D, soit 10 à 15 µg (400-600 UI) par jour. Le marqueur biologique du statut en vitamine D utilisé est la concentration en 25-hydroxy-cholécalciférol (25-OH-D3), qui constitue la forme de réserve de la vitamine D. Le seuil biologique correspondant à une carence est fixé à 30 nmol/L, mais il n'existe cependant pas de seuil correspondant à un statut optimal.

En 2001, la discussion sur la fixation de l'ANC a en effet essentiellement porté sur la détermination de la quantité de vitamine D devant être apportée par l'alimentation, dans la mesure où une exposition solaire satisfaisante suffirait théoriquement à couvrir les besoins. Il a été considéré que la position précédente (Dupin et al. 1992) proposant la valeur de 10 µg/j (afin de couvrir les besoins des individus ne s'exposant pas au soleil) pouvait être excessive pour les sujets ayant une exposition solaire « suffisante » voire importante ; de ce fait, la valeur de 5 µg/j a finalement été proposée.

L'IOM a estimé que les mesures de 25-OH-D3 sérique sont un bon reflet de l'apport alimentaire et de la synthèse cutanée car elles permettent d'étudier les relations entre la consommation ou l'exposition solaire et les pathologies (IOM 2011). L'institut a donc déterminé la concentration seuil en 25-OH-D3 à partir de laquelle les fonctions biologiques de la vitamine D sont correctement assurées puis il a estimé l'apport alimentaire qui permet d'atteindre cette valeur seuil.

L'IOM a considéré que la fonction principale de la vitamine D chez l'adulte était le maintien d'une densité minérale osseuse et que l'absorption intestinale de calcium était maximale pour des concentrations en 25-OH-D3 comprises entre 30 et 50 nmol/L. L'IOM a retenu une concentration médiane de 40 nmol/L de 25-OH-D3 comme valeur cible pour la fixation du BNM et observé que

cette concentration pouvait être atteinte pour un apport de 10 µg/j, sur la base d'études d'observation faisant le lien entre l'apport en vitamine D et la concentration plasmatique en 25-OH-D3 chez des populations ayant une exposition solaire minimale (Scandinavie, Antarctique). La référence pour une population peu exposée au soleil a été fixée comme l'apport nécessaire pour atteindre la borne supérieure de l'intervalle de la concentration cible de 25-OH-D3, soit 50 nmol/L. Cette référence populationnelle est de 15 µg/j.

L'OMS a estimé l'apport alimentaire nécessaire pour maintenir une concentration plasmatique de 25-OH-D3 supérieure à 27 nmol/L, permettant de conserver une bonne santé osseuse selon des tranches d'âge différentes (avant et après 50 ans).

Une diminution de la production de vitamine D est observée au cours du vieillissement. Elle est aggravée par une exposition solaire moindre et le vieillissement des cellules rénales. En effet, associées à un abaissement du taux de substrat aboutit à une diminution de synthèse de la forme active. L'ensemble de ces altérations est responsable d'une altération de l'absorption du calcium entraînant une hypocalcémie et donc une augmentation de la parathormone qui favorise la résorption osseuse.

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

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

Les aliments assurant un apport de vitamine D sont peu nombreux : certains poissons gras, jaune d'œuf, beurre, fromages, foies d'animaux. L'alimentation seule ne peut pas suffire aux apports nécessaires en vitamine D.

Selon les études, une supplémentation semble être très efficace pour corriger le statut vitaminique de la personne âgée et préserver le capital osseux. (50) Cette supplémentation se fera en prévention chez des sujets de plus de 65 ans sans détermination du statut initial.

Cependant, chez des patients ostéoporotiques ou à risque de fractures, il est nécessaire de connaître la valeur sérique de départ afin d'adapter le schéma thérapeutique.

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

Quelques données récentes suggèrent qu'il faudrait privilégier l'utilisation de doses journalières modérées de vitamine D plutôt que de fortes doses administrées de façon intermittente chez les sujets ostéoporotiques. Cependant, la prise quotidienne d'une dose de vitamine D est aujourd'hui difficile en France en raison de l'inexistence de forme pharmaceutique adaptée.

Le GRIO recommande donc, dans une mise au point parue en février 2019, de maintenir une administration intermittente de vitamine D en choisissant les posologies les moins élevées parmi celles disponibles et les intervalles les plus courts possibles. Il est ainsi proposé, après dosage du taux initial de 25OHD (définissant le taux de vitamine D), d'instaurer un schéma thérapeutique de :

- 50000UI par semaine pendant 8 semaines chez les patients dont la concentration en 25OHD est inférieure à 20 ng/mL
- 50000 UI par semaine pendant 4 semaines chez ceux dont la concentration en 25OHD est entre 20 et 30 ng/mL.

Cette période de recharge rapide pourra ensuite être suivie par un traitement au long cours de 50000 UI par mois dont l'efficacité devra être vérifiée au bout de 3 à 6 mois par un dosage de 25OHD et un réajustement de la posologie pourra être réalisé (52).

3.1.4 **Un poids normal et constant**

Un faible poids et un faible indice de masse corporelle (IMC) sont aussi liés à un risque accru d'ostéoporose. Chez les personnes à risque d'amaigrissement ou d'inactivité physique, notamment chez les personnes âgées, des mesures hygiéno-diététiques doivent être encouragées.

3.1.5 **L'alcool et le tabac**

Le tabagisme et l'alcoolisme sont corrélés à une diminution de la DMO. Pour ces facteurs, les seuils de risque de fracture ne sont pas connus. L'un des effets du sevrage tabagique et de la maîtrise de la consommation d'alcool est la réduction du risque d'ostéoporose (53).

3.1.6 **Sevrage des médicaments non indispensables**

Les médicaments hypnotiques ou les opiacés, induisant somnolence et accroissant le risque de chute sont à supprimer s'ils ne sont pas indispensables (57). Les glucocorticoïdes par voie orale sont à éviter. Dans le cas où ces derniers ne peuvent être suspendus, la dose minimale efficace devra être recherchée (19).

3.1.7 Le traitement hormonal de la ménopause : une prévention chez les femmes ?

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) vise à lutter contre les conséquences de l'arrêt des sécrétions hormonales ovariennes à la ménopause. Les hormones de substitution ont des structures moléculaires proches des hormones naturelles, permettant des effets biologiques similaires.

Les oestrogènes ont un effet sur l'ostéoporose du fait d'une action inhibitrice indirecte sur les ostéoclastes ralentissant le remodelage osseux et permettant de préserver le capital osseux ainsi que la structure micro architecturale de l'os.

Le traitement hormonal de la ménopause est indiqué chez les femmes de plus de cinquante ans et récemment ménopausées :

- Présentant des troubles du climatère suffisamment gênants pour altérer leur qualité de vie (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, arthralgies, myalgies, sécheresse vaginale, baisse de la libido, anxiété, déprime, insomnie, asthénie),
- Souffrant d'ostéoporose, uniquement en présence d'un risque élevé de fractures et si la patiente présente des troubles climatériques suffisamment gênants ou lorsque la patiente présente une intolérance à un autre traitement de l'ostéoporose.

Le THM n'est pas indiqué chez les femmes de plus de soixante ans en raison de l'augmentation du risque cardiovasculaire.

La mise en place d'un traitement hormonal substitutif doit faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice/risque individuel au moins une fois par an.

Les principales molécules utilisées sont des œstrogènes naturels ou des œstrogènes de synthèse et des progestatifs naturels.

Les données épidémiologiques sur la perte osseuse post-ménopausique évaluée par ostéodensitométrie montrent que la perte est surtout importante dans les 3 à 5 ans qui suivent la ménopause. Le THM corrige cette perte osseuse (54). A l'arrêt du THM, une perte osseuse analogue à celle que l'on aurait observée au moment de la ménopause est constatée.

Le THM a fait la preuve de son efficacité en prévention des fractures. L'étude WHI montre qu'il existe une réduction du risque de toute fracture confondue à tous les âges y compris entre 50 et 59 ans. La réduction est significative de 33% à la hanche, de 35% aux vertèbres et de 29% aux poignets. L'étude WHI a été réalisée chez 16 608 femmes suivies 5,2 ans. Au-delà de 5 ans, l'épargne fracturaire n'est pas connue et l'on discutera donc la poursuite du THM au cas par cas (55). Le bras de l'étude WHI qui compare des traitements oestrogéniques seuls à des traitements oestrogéno-progestatifs, montre une efficacité qui perdure au-delà de 5 ans pour les traitements oestrogéniques seuls.

Ces traitements n'ont cependant pas d'effets rémanents, les bénéfices disparaissent dès arrêt du traitement (56).

3.2 Stratégies thérapeutiques

3.2.1 Quand traiter ?

La décision de proposer un traitement anti-ostéoporotique est prise en fonction de l'antécédent personnel de fracture, de son type, de son ancienneté, de l'âge, des antécédents du patient en particulier les facteurs de risque de chute et du résultat de la mesure de la densité minérale osseuse (DMO).

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

3.2.2 Quel traitement ?

3.2.2.1 Recommandations en cas de fracture

3.2.2.1.1 En cas de fracture sévère

Une fracture est dite sévère lorsqu'elle est associée à un excès de mortalité. Ce sont les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), de l'extrémité supérieure de l'humérus (FESH), des vertèbres, du pelvis, du bassin ou sacrum, de la diaphyse fémorale et du fémur distal, des 3 côtes simultanées et du tibia proximal (58, 59).

En cas de fracture sévère, la réalisation d'une ostéodensitométrie est recommandée avant toute décision thérapeutique. Dans ce cas, un traitement est recommandé quel que soit l'âge si le T score est inférieur ou égal à -1.

En cas de T-score > -1, l'avis d'un spécialiste de pathologie osseuse et l'usage d'outils de prédiction (FRAX, TBS, marqueurs du remodelage osseux) seront recommandés.

En cas de fracture sévère hors fracture vertébrale les traitements remboursés sont :

- acide alendronique (alendronate) 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j),
- acide risédronique (risédronate) 35 mg hebdomadaire ou 75 mg 1 comprimé 2 jours de suite 1 fois par mois (ou 5 mg/j),

- acide zolédronique (zolédronate) 5 mg 1 perfusion une fois par an,
- denosumab 60 mg 1 injection SC tous les 6 mois, remboursé en relais des bisphosphonates.

En cas de fractures vertébrales, les traitements remboursés sont :

- acide alendronique (alendronate) 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j),
- acide risédronique (risédronate) 35 mg hebdomadaire ou 75 mg 1 comprimé 2 jours de suite 1 fois par mois (ou 5 mg/j),
- acide zolédronique (zolédronate) 5 mg 1 perfusion une fois par an,
- denosumab 60mg 1 injection SC tous les 6 mois, remboursé en relais des bisphosphonates,
- raloxifène (60 mg/j), remboursé jusqu'à 70 ans
- tériparatide 20 ug/j remboursé avec au moins 2 fractures vertébrales,
- Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) entre 50 et 60 ans si troubles du climatère.

3.2.2.1.2 En cas de fracture non sévère

Les fractures dites non sévères sont des fractures fréquentes, comme par exemple celles des os de l'avant-bras, qui ne sont pas associées à un excès de mortalité. Elles peuvent tout de même être révélatrices d'une ostéoporose et sont associées au risque de re fracture, en particulier sévère (60).

La réalisation d'une ostéodensitométrie est recommandée avant toute décision thérapeutique. Un traitement est recommandé si le T-score est inférieur ou égal à -2 à au moins un des sites (rachis, fémur). En cas de T-score > -2 et < -1, l'avis d'un spécialiste de pathologie osseuse et l'usage d'outils de prédiction (FRAX, TBS, marqueurs du remodelage osseux), peut être recommandé. En cas de T-score > -1, le traitement n'est pas recommandé (19).

Lorsqu'un traitement est indiqué, les possibilités thérapeutiques sont les suivantes :

- acide alendronique (alendronate) 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j),
- acide risédronique (risédronate) 35 mg hebdomadaire ou 75 mg 1 comprimé 2 jours de suite 1 fois par mois (ou 5 mg/j),
- acide zolédronique (zolédronate) 5 mg 1 perfusion une fois par an,
- denosumab 60 mg 1 injection SC tous les 6 mois, remboursé en relais des bisphosphonates
- raloxifène (60 mg/j),
- Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) entre 50 et 60 ans en présence de troubles du climatère.

L'usage du raloxifène est à réserver aux patientes avec un risque de fracture périphérique peu élevé : âge inférieur à 70 ans, risque de chute faible, n'ayant pas d'antécédent de fracture périphérique.

3.2.2.2 **Recommandations en l'absence de fracture**

Il est recommandé de rechercher une ostéoporose par ostéodensitométrie chez les femmes ménopausées ayant des facteurs de risque d'ostéoporose. Dans ce cas, l'ostéodensitométrie est remboursée.

Comme les chutes et l'ostéoporose sont deux facteurs de risque de fracture, il est recommandé de rechercher une ostéoporose par ostéodensitométrie chez les sujets âgés à risque de chute (61).

Les indications thérapeutiques, dépendent du T score. Un traitement est recommandé si le T-score est inférieur ou égal à -3 à au moins un des sites (rachis, fémur). En cas de T-score > -3 et ≤ -2 , l'avis d'un spécialiste de pathologie osseuse et l'usage d'outils de prédiction (FRAX, TBS, marqueurs du remodelage osseux), peut être recommandé. En cas de T-score > -2 ; le traitement n'est pas recommandé.

Lorsqu'un traitement est indiqué, les possibilités thérapeutiques sont les mêmes que celles décrites en cas de fractures non sévères (19) :

- acide alendronique (alendronate) 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j),
- acide risédronique (risédronate) 35 mg hebdomadaire ou 75 mg 1 comprimé 2 jours de suite 1 fois par mois (ou 5 mg/j),
- acide zolédronique (zolédronate) 5 mg 1 perfusion une fois par an,
- denosumab 60 mg 1 injection SC tous les 6 mois, remboursé en relais des bisphosphonates
- raloxifène (60 mg/j),
- Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) entre 50 et 60 ans en présence de troubles du climatère.

3.2.2.3 **Durée des traitements**

Les accords professionnels s'accordent à dire que la durée du traitement dépend :

- de l'âge,
- de l'évolution de la densitométrie osseuse sous traitement,
- de la tolérance osseuse et générale du traitement,
- de la survenue de fracture sous traitement.

Les traitements ont prouvé leur efficacité anti-fracturaire dans des études contrôlées de 3 à 5 ans et de 18 mois pour le tériparatide. Des études sont disponibles pour envisager si besoin des traitements plus prolongés : 10 ans pour l'alendronate (62, 63), 7 ans pour le risédronate (64), 8 ans pour le raloxifène (65), 9 ans pour l'acide zolédronique (66) et 10 ans pour le dénosumab (67). La méthodologie de ces études ne permet pas de parler d'efficacité à long terme des traitements (en raison de l'absence de groupe contrôle) mais permet de vérifier la tolérance à long terme.

Une réévaluation après l'arrêt du traitement est recommandée après 2 ans.

3.2.3 **Le suivi**

3.2.3.1 **Clinique**

Le suivi clinique comporte le recueil des événements fracturaires, la recherche de nouveaux facteurs de risque ou maladies inductrices d'ostéoporose, l'évaluation du risque de chutes (chutes récentes, facteurs de risque de chutes), la tolérance et l'observance des traitements.

La mesure de la taille est particulièrement importante. En effet, les fractures vertébrales sont responsables d'une diminution de la taille. La réduction de la taille doit être mesurée une fois par an chez les sujets ostéoporotiques et est un signe d'alerte non spécifique de pathologie rachidienne (68).

Les traitements de l'ostéoporose, comme ceux de toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'adhésion optimale et plusieurs études ont montré la moindre efficacité des traitements en cas de mauvaise adhésion (69). Le suivi de l'adhésion et de l'observance aux traitements est donc un point important du suivi.

Les patientes traitées pour ostéoporose doivent être informées du risque très faible d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture atypique fémorale sous traitement par bisphosphonates et denosumab. Il est recommandé d'effectuer les éventuels soins dentaires nécessaires au début du traitement. En cas de risque élevé de fracture à court terme comme après une fracture sévère, l'évaluation dentaire ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement. Le suivi bucco-dentaire sous traitement est identique à celui recommandé dans la population générale, au minimum une fois par an. Il est possible d'effectuer des avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique. La prise de bisphosphonate ou denosumab pour une ostéoporose n'est pas une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire.

3.2.3.2 Densitométrie osseuse

Une mesure de la DMO peut être réalisée dans les 2 à 3 ans après le début du traitement et à chaque fois qu'est envisagée une modification du traitement. L'objectif est de vérifier l'absence de perte osseuse, définie par une diminution de plus de 0,03 g/cm² de DMO (70). L'arrêt précoce d'un traitement pour cause d'effet indésirable justifie également la réalisation d'une mesure de DMO.

La mesure de la DMO permet d'évaluer la réponse osseuse aux traitements. Des études récentes montrent qu'avec l'acide zolédronique, la part attribuable au gain en DMO à la hanche totale dans la réduction du risque de fracture est de 40 à 61 % (71). Avec le dénosumab l'effet anti-fracturaire à 3 ans est expliqué à plus de 50 % pour les fractures vertébrales, et à 72 % pour les fractures non vertébrales, par l'augmentation de la densité osseuse aux mêmes sites (72).

La mesure de la DMO, en fin de traitement, est aussi un élément qui permet d'évaluer le risque de fracture dans les années qui suivent. La mesure de DMO fémorale après 5 ans de traitement par alendronate ou 3 ans de traitement par acide zolédronique, permet d'évaluer le risque de fracture pour les années suivantes (73, 74). Ainsi les femmes ayant un T score inférieur à - 2,5 à la hanche après 3 ans de traitement par l'acide zolédronique, après 5 ans d'alendronate ou après 4 ans de denosumab, ont un bénéfice à poursuivre le traitement (75).

Les durées d'une première séquence thérapeutique pourraient ainsi évoluer : les décisions sont aujourd'hui arbitraires et reposent sur la preuve d'efficacité obtenue lors des essais contre placebo (18 mois pour le tériparatide, 3 ans pour l'acide zolédronique et le dénosumab et 5 ans pour les autres traitements).

3.2.3.3 Biologie

Lorsqu'un traitement inhibant la résorption osseuse est recommandé, un dosage d'un marqueur de la résorption osseuse (CTX sériques) peut être réalisé trois à douze mois après le début du traitement. La valeur mesurée doit être dans la plage des valeurs normales des femmes non-ménopausées pour signifier l'effet pharmacologique du traitement. En cas de marqueurs de la résorption osseuse élevés, il convient de revoir avec la patiente les conditions de prise du traitement, et si l'adhésion semble adéquate, d'envisager un changement de traitement.

4 ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE

Le pharmacien a un rôle essentiel à jouer auprès de ses patients à risque d'ostéoporose. En effet, au contact direct avec les patients, il occupe une place de choix pour intervenir efficacement dans l'information, la prévention, le dépistage et le traitement de cette pathologie au travers de conseils hygiéno- diététiques, en participant à la recherche des facteurs de risque, à la recherche des symptômes précurseurs de l'ostéoporose, par ses conseils de bon usage des traitements anti-ostéoporotiques et le suivi des éventuels effets indésirables et de la tolérance des traitements. Le pharmacien a également un rôle essentiel à jouer dans l'éducation thérapeutique des patientes (ETP) à risques d'ostéoporose.

4.1 Sensibiliser et informer

L'ostéoporose n'est pas considérée comme une pathologie grave par les patientes. Selon l'étude longitudinale de cohorte GLOW (Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women) (76) sept femmes sur dix ayant au moins deux facteurs de risque d'ostéoporose ne sont pas conscientes de leur pathologie et des risques associés.

L'ostéoporose est également insuffisamment diagnostiquée et traitée par les médecins et ce même dans les situations où l'ostéoporose s'est déjà traduit cliniquement. Ainsi, seules 20 % des femmes ayant eu des fractures ostéoporotiques sont prises en charge et traitées pour l'ostéoporose suite à ces fractures (76).

L'ostéoporose est donc un enjeu de santé publique à l'impact sous-estimé et méconnu des patients. Pourtant des moyens diagnostic et de dépistages existent, une prévention est possible et des traitements efficaces sont disponibles.

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'information et la sensibilisation. Il peut s'y impliquer notamment en :

- participant aux campagnes de santé publique de sensibilisation et d'information,
- transmettant des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention, sur la maladie, en ayant le souci de délivrer un message adapté et accessible au public,
- relayant les campagnes de dépistage.

La remise de brochures d'information aux patients ou l'utilisation d'affiches au sein de l'officine peuvent être très utiles pour renforcer le message. Le pharmacien peut s'en procurer sur le site du Cespharm (figures 8 et 9).



Figure 8 : Affiche du Cespharm



Le NOUVEAU Test Rapide du Risque d'Ostéoporose de l'IOF





19 questions simples pour vous aider à évaluer votre statut osseux

Ce que vous ne pouvez pas changer

• Vos antécédents familiaux

1. A-t-on diagnostiqué de l'ostéoporose chez votre père ou votre mère ; ou l'un d'eux s'est-il fracturé le col du fémur à la suite d'un choc ou d'une chute sans gravité ? oui non

2. Un de vos parents est-il voué ? oui non

• Vos facteurs cliniques personnels
Ceux-ci sont des facteurs de risque fixes avec lesquels on est né ou qu'on ne peut pas changer. Mais cela ne veut pas dire qu'ils doivent être ignorés. Il est important de se rendre compte des risques fixes afin de prendre les mesures nécessaires à la réduction de la perte osseuse.

3. Avez-vous 40 ans ou plus ? oui non

4. Vous êtes-vous fracturé un os à la suite d'un choc ou d'une chute sans gravité ? oui non

5. Tombez-vous fréquemment (plus d'une fois par an) ou craignez-vous de tomber parce que vous vous sentez frêle ? oui non

6. Votre taille a-t-elle diminué de plus de 3 cm après l'âge de 40 ans ? oui non

7. Êtes-vous trop maigre (votre IMC est-il inférieur à 19 kg/m²) ? (voir "Comment calculer votre IMC") oui non

8. Avez-vous pris des corticoïdes (cortisone, prednisone, etc.) pendant plus de 3 mois consécutifs (les corticoïdes sont souvent prescrits dans les cas d'asthme, polyarthrite rhumatoïde et certaines maladies inflammatoires) ? oui non

9. Souffrez-vous de polyarthrite rhumatoïde ? oui non

10. Souffrez-vous d'hyperthyroïdie ou d'hyperparathyroïdie ? oui non

Pour les femmes:

11. Pour les femmes de plus de 45 ans : Votre ménopause a-t-elle commencé avant l'âge de 45 ans ? oui non

12. Vos règles se sont-elles interrompues pendant 12 mois consécutifs ou plus (pour une autre raison que la grossesse, la ménopause, ou une hystérectomie) ? oui non

13. Avez-vous subi une ablation des ovaires avant l'âge de 50 ans, sans prendre de traitement hormonal substitutif ? oui non

Pour les hommes:

14. Avez-vous souffert d'impuissance, d'un manque de libido ou d'autres symptômes liés à un faible taux sanguin de testostérone ? oui non

Ce que vous pouvez changer

• Votre style de vie
Facteurs de risque modifiables qui surviennent principalement en raison des choix de régime ou de style de vie.

15. Buvez-vous régulièrement de l'alcool au-delà des limites raisonnables (plus de 2 unités d'alcool par jour) ? (voir "Comment estimer votre consommation d'alcool") oui non

16. Fumez-vous, ou avez-vous régulièrement fumé des cigarettes ? oui non

17. Est-ce que votre niveau d'activité physique est inférieur à 30 minutes par jour (ménage, jardinage, marche, footing, etc.) ? oui non

18. Évitez-vous, ou êtes-vous allergique au lait ou aux produits laitiers, sans prendre un supplément de calcium ? oui non

19. Passez-vous moins de 10 minutes par jour à l'extérieur (en exposant une partie de votre corps au soleil), sans prendre un supplément de vitamine D ? oui non

Comprendre vos réponses :

Si vous avez répondu "oui" à l'une des questions, cela ne signifie pas que vous souffrez d'ostéoporose. Les réponses positives indiquent simplement que vous avez des facteurs de risque cliniquement prouvés qui peuvent conduire à l'ostéoporose et/ou à des fractures.

Nous vous recommandons de montrer ce test à votre médecin qui décidera si une densitométrie osseuse s'avère nécessaire, et qui vous informera des éventuels traitements disponibles.

Même si vous avez peu ou pas de facteurs de risque, nous vous recommandons de discuter de la santé de vos os avec votre médecin et de surveiller vos risques. Nous vous suggérons également de discuter d'ostéoporose avec votre famille et vos amis et de les encourager à faire ce test.

Vous trouverez de plus amples informations et la possibilité de calculer votre IMC sur :

www.grio.org
www.iofbonehealth.org

Figure 9 : Brochure du Cespharm 1

Comment calculer votre Indice de Masse Corporelle (IMC) ?

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

Interprétation de l'IMC :

Maigreur = inférieur à 18,5
Corpulence normale = 18,5 à 24,9
Surpoids = 25 à 29,9
Obésité = 30 ou supérieur

Formule de l'IMC :

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

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

Comment estimer votre consommation d'alcool ?

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

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

Qu'est-ce que l'ostéoporose ?

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



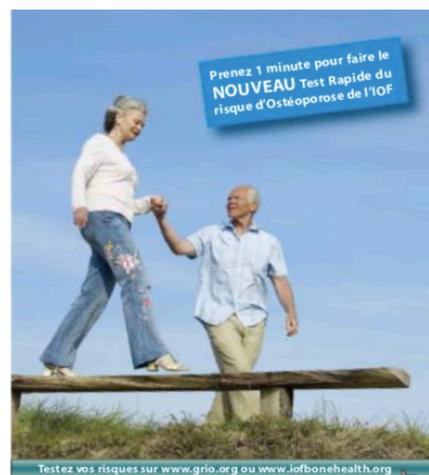
Quelques faits importants :

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

1. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA (1997) World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 7:407-413. 2. Cooper C, Campion G, Melton LJ, 3rd (1992) Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 2:285-289. 3. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et al. (1997) Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease Osteoporos Int* 7:399-406. 4. Cooper C, Atkinson EJ, Orwoll ES, et al. (1992) Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 7:221-227. 5. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. (2001) Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *J Am Med Assoc* 285:320-323.

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

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



Courez-vous un risque d'ostéoporose ?

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

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

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



Figure 10 : Brochure du Cespharm 2

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

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

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

Cette association met à disposition des patients plusieurs outils pour informer et sensibiliser à l'ostéoporose, notamment un numéro de téléphone (ALLO OSTÉOPOROSE : 0 810 43 03 43), une application gratuite pour Smartphone (Le Voleur d'os) et un site internet.

Le Voleur d'Os, est une application, en libre accès, décline plusieurs rubriques :

- la première fournit diverses informations sur la maladie : définition de l'ostéoporose, traitement, réflexes à acquérir,
- la deuxième propose un questionnaire développé par le comité scientifique du GRIIO, en partenariat avec l'AFLAR, sur les facteurs de risques,
- la troisième rubrique comprend une liste de conseils pour limiter les risques de fracture : activité physique pour garder une tonicité musculaire, choix d'une alimentation riche en calcium et vitamine D, idées de recettes, exposition au soleil...

Le site internet www.tout-sur-osteoporose.fr informe sur l'ostéoporose. Il est recommandé par l'AFLAR et a été primé aux Entretiens de Bichat 2014. Il permet aux patients de tester leur risque d'ostéoporose grâce au test rapide de l'IOF et possède un simulateur permettant aux patients d'évaluer les risques de chutes au sein des différentes pièces de leur logement.

4.2 Dépistage

Le pharmacien peut exercer un rôle central dans la prévention de l'ostéoporose et son dépistage. Du fait du contact fréquent avec ses patients et de leur connaissance, le pharmacien peut repérer les personnes à risques, délivrer des conseils de prévention, les inciter au dépistage et les orienter vers une consultation médicale.

4.2.1 Prévention de l'ostéoporose

La prévention de l'ostéoporose passe par de nombreux éléments abordés précédemment dans ce travail. En tant que professionnel de santé, le pharmacien doit être le relai des règles hygiéno-diététiques adaptées (apports alimentaires calciques et vitaminiques, activité physique, arrêt du tabac...).

A l'officine, il est facile de questionner les patients sur leurs habitudes alimentaires afin de savoir si leur consommation quotidienne de calcium correspond aux apports recommandés. Il est possible de se faire une idée des apports en calcium à l'aide des trois questions suivantes :

- Consommez-vous des produits laitiers ? Lesquels ? Combien par jour ?
- Mangez-vous des légumes verts ?
- Buvez-vous de l'eau minérale riche en calcium ?

La réponse des patients à la première question conditionne la nécessité ou non de poursuivre l'interrogatoire. En effet, si le patient consomme moins de trois produits laitiers par jour, il est

probable que l'apport provenant des autres sources alimentaires ne permette pas de combler ses besoins quotidiens en calcium.

En cas de doute sur les apports en calcium alimentaires, il faut proposer aux patients d'établir un bilan plus précis en remplissant le questionnaire en ligne du GRIO qui porte sur l'ensemble des aliments et boissons contenant du calcium. (Annexe 2) Les patients pourront télécharger les résultats, qui serviront de base au pharmacien pour les informer sur les moyens d'enrichir leur alimentation en calcium en vue de prévenir l'ostéoporose. Dans un premier temps, il vaut mieux privilégier les apports calciques alimentaires plutôt que les suppléments calciques car ces derniers sont rarement pris correctement par les patients du fait de leur goût désagréable et de la consistance crayeuse des comprimés à sucer.

De la même manière, une estimation de la couverture des besoins en vitamine D peut être réalisée au comptoir par des questions simples :

- Sortez vous tous les jours de chez vous ? Combien de temps ?
- Quand il fait beau, sortez vous facilement les bras nus ?
- Mangez vous du poisson ? Combien de fois par semaine ? Quels types de poissons ?

D'une manière générale toutes les personnes qui ne s'exposent pas au soleil sont à risque de carence.

Le pharmacien dispose aujourd'hui par le biais des bilans de médications, de la possibilité d'optimiser les traitements médicamenteux des patients les plus âgés polymédiqués. Il peut ainsi être particulièrement attentif aux corticothérapies au long cours et à leurs risques ainsi, qu'à tous traitements non nécessaires potentiellement à risque de chutes pour un patient à risque d'ostéoporose (hypnotiques, opiacés...).

Face à des patients à risque, le pharmacien peut également faire quelques rappels sur les bonnes positions et gestes à adopter au quotidien :

- éviter les efforts brutaux comme le port d'une charge lourde,
- adopter les bons gestes pour soulever un objet lourd ou ramasser un objet à terre : plier les genoux le dos droit et non penché en avant, tout en s'abaissant, et se relever à la force des jambes, en tenant l'objet le plus près possible du corps,
- préférer le chariot pour faire les courses plutôt que les sacs portés à bout de bras,
- varier les positions et adapter des attitudes convenables : la position assise impose plus de contraintes que la position debout, couchée ou que la marche.

L'application de ces mesures n'est pas suffisante en elle-même. Dans le but de limiter la perte osseuse, ces mesures doivent être accompagnées d'une activité physique régulière.

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé privilégié pour participer au dépistage de patients souffrant d'ostéoporose, du fait de sa proximité avec le patient à l'officine. Quelques questions peuvent être posées au patient, au comptoir, pour se faire une idée de sa situation par rapport au risque d'ostéoporose :

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

En fonction du résultat, le pharmacien pourra conseiller au patient d'évoquer cet éventuel problème d'ostéoporose avec son médecin, qui pourra évaluer son indice FRAX® et éventuellement prescrire une ostéodensitométrie.

4.2.2 **Prévention des chutes**

En cas d'ostéoporose, une chute banale, peut entraîner une fracture si le patient présente une fragilité osseuse. Il est donc important de prévenir le risque de chute chez les patients ostéoporotiques, notamment les patients les plus âgés. Plusieurs conseils peuvent être donnés aux patients pour faire diminuer ce risque de chute.

4.2.2.1 **Activité physique et rééducation**

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

Certaines organisations à buts non lucratifs participent au développement de projets éducatifs intéressants dans ce cadre, comme Sikana. Cette association réalise de courtes vidéos, validées par un rhumatologue et un kinésithérapeute, dont le contenu permet aux patients de faire des exercices physiques adaptés à leur âge, ou encore d'apprendre à se relever en toute sécurité suite à une chute.

La prise en charge des troubles de l'équilibre et de la marche doit se faire dès que nécessaire par l'utilisation de cannes de marche ou de déambulateur et le port de chaussures orthopédiques ou de semelles antidérapantes.

D'une manière générale, il est préférable de porter des chaussures fermées, tenant bien le pied, à talon bas avec une semelle large, favorisant la stabilité du pas.

4.2.2.2 **Aménagement du domicile**

L'habitat doit être adapté et aménagé si nécessaire. Il convient de :

- veiller au bon éclairage de toutes les parties de l'habitation,
- être vigilant dans la salle de bain et les toilettes, où surviennent la plupart des chutes : ne pas hésiter pas à faire installer des barres d'appui, mettre des revêtements de sol antidérapants dans la baignoire ou la douche,
- installer des rampes dans les escaliers,
- prévoir les éventuels levers nocturnes : éclairage accessible, absence d'obstacle sur le trajet des toilettes,
- enlever les tapis et les descentes de lit pour éviter de glisser dessus, ou de les fixer,
- fixer les fils électriques au mur ou bien les mettre dans des gouttières pour éviter de se prendre les pieds dedans,
- passer de la position couchée à la position debout de façon progressive afin de limiter la survenue d'épisodes d'hypotension orthostatique.

4.2.2.3 **Correction de la vue**

La correction des troubles visuels est primordiale pour éviter les chutes. Tout trouble de la vue peut entraîner une chute. Il faut donc conseiller aux patients de faire contrôler régulièrement leur vue.

4.2.2.4 Repérer les médicaments à risques

Certains médicaments favorisent les chutes : antihypertenseurs, antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques. Ils peuvent favoriser une hypotension, provoquer un étourdissement ou diminuer la vigilance. L'utilisation de ces médicaments doit être systématiquement reconsidérée en particulier chez les personnes les plus âgées qui sont naturellement les plus fragiles.

Les bilans de médication, peuvent être une occasion de repérer et trouver des alternatives, en dialogue avec le médecin, à certains médicaments accroissant le risque de chutes.

4.3 Le bon usage du médicament

Le pharmacien est garant de la sécurité d'emploi des médicaments. Il convient donc, à chaque délivrance de rappeler les règles de bon usage des médicaments délivrés. Pour ce faire, il est intéressant d'avoir à disposition à l'officine de petits schémas simples illustrant les règles principales de bon usage des biphosphonates.



Figure 11 : Schémas de bon usage des biphosphonates proposés par Ma Formation Officinale

4.4 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique (ETP) fait partie du parcours de soins du patient atteint de maladie chronique, depuis la loi Hôpital Santé Patient Territoire (HPST) de 2009. Elle a pour but d'aider le patient à mieux connaître sa pathologie, ses conséquences, ses traitements et son suivi afin d'améliorer sa prise en charge globale. Le pharmacien, au même titre que les autres professionnels de santé, a pleinement sa place dans les programmes d'ETP.

4.4.1 Une pathologie éligible aux programmes d'ETP

La prévention de l'ostéoporose et des fractures qui lui sont dues est un enjeu de santé publique en raison de leurs lourdes conséquences en termes de morbi-mortalité et de coût. La prise en charge de l'ostéoporose reste cependant insuffisante (80).

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

L'ostéoporose est une maladie silencieuse lors de son développement, elle n'est pas considérée par les patientes comme une maladie grave avant qu'un diagnostic ne soit clairement posé. Les patients n'ont ainsi pas conscience des risques accrus de fractures qu'ils encourent.

De plus, de nombreux patients ne font pas le lien entre l'ostéoporose et les fractures en résultant, ces fractures étant attribuées aux chutes et non à la fragilité osseuse (81).

Le terme de fracture par fragilité n'est pas évocateur chez les patients et peut même chez certaines personnes âgées être perçu comme des fractures relevant uniquement de la vieillesse ou de la fatalité. (82)

L'étude GLOW a montré que près de 69% des femmes ayant déjà subi une fracture pensent paradoxalement qu'elles ont un risque de nouvelle fracture identique ou plus faible que les femmes du même âge indemne de fracture (76).

Néanmoins, la perception semble changer lorsque le diagnostic d'ostéoporose a été posé de manière claire. 92 % perçoivent le risque de fracture et de perte d'autonomie. La prise de conscience augmente avec l'âge et les conséquences graves de l'ostéoporose sont donc alors connues mais les causes de l'ostéoporose, l'efficacité des traitements et l'intérêt de l'activité physique moins bien maîtrisés (83).

Les représentations concernant les traitements sont dominées par la crainte des effets indésirables (76).

En septembre 2016, deux enquêtes destinées aux patients ont été mises en ligne par l'AFLAR. Environ 400 personnes ont répondu à cette enquête de façon anonyme en février 2017. Il s'agit de

personnes toutes concernées directement par l'ostéoporose. 54% des patients considèrent que l'ostéoporose impacte leur moral et 44% déclarent qu'elle a une influence sur l'image qu'ils ont d'eux-mêmes (84).

4.4.1.2 Une mauvaise observance des traitements de l'ostéoporose

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

Des études montrent que moins de 15% des patients ostéoporotiques prennent bien leur traitement par biphosphonates sur la durée minimale de prescription de 4 ans (85). L'adhésion au traitement par le patient est pourtant essentielle au succès thérapeutique. Un taux d'observance de 80 % est jugé être un taux d'observance satisfaisant.

Différents facteurs sont susceptibles d'expliquer la mauvaise observance des traitements de l'ostéoporose. Des facteurs liés à la maladie sont à prendre en compte :

- le caractère asymptomatique de l'ostéoporose non fracturaire, qui fait considérer aux patients qu'elle n'a pas d'impact sur la qualité de vie tant que les événements fracturaires sont absents,
- la survenue d'une fracture alors que le patient est traité fait percevoir le traitement comme inefficace.

Des facteurs liés aux médicaments utilisés sont aussi à avoir à l'esprit :

- les schémas thérapeutiques ou mode d'administration du traitement contraignant (contrainte de la prise à jeun des biphosphonates, difficulté à ne pas oublier la prise hebdomadaire),
- la survenue d'effets indésirables, notamment digestifs.

Enfin, des facteurs liés aux patients non convaincus du bénéfice du traitement car non perceptible dans l'immédiat, n'ayant pas une perception de la gravité de leur maladie ou de leurs facteurs de risques, ayant peur des effets indésirables possibles...

4.4.2 Des études encourageant l'ETP dans l'ostéoporose

L'ETP et l'information du patient sont parfois confondues, mais il est important d'établir la distinction.

Des études montrent que les sessions d'ETP entraînent une amélioration des scores de connaissance sur l'ostéoporose et un accroissement de l'adhésion aux exercices physiques. Ainsi, un suivi personnalisé, assuré par un professionnel de santé, médecin, infirmière ou une équipe pluridisciplinaire, qui soutient la patiente, l'éduque sur la maladie et sa prise en charge, et l'encourage à prendre correctement son traitement à long terme. Les données récentes montrent qu'un programme d'amélioration de l'adhésion au traitement de l'ostéoporose peut être efficace si le patient s'y implique activement (77, 78, 79).

Les autres méthodes testées, plus proches de l'information que de l'ETP à proprement parler, comme la remise de documents, les conseils délivrés par courrier et téléphone ou le suivi par des paramètres intermédiaires (marqueurs du remodelage osseux) ont un effet moins important sur la persistance aux traitements.

Ainsi, le pharmacien a pleinement sa place dans l'accompagnement des patients atteints d'ostéoporose, par divers processus et moyens, dont l'ETP.

4.4.3 **L'ETP en pratique**

Tous les programmes d'éducation thérapeutique doivent, à ce jour, faire l'objet d'une autorisation de l'ARS, qu'ils soient conduits dans un établissement de santé, en médecine de ville, dans un réseau de santé ou dans une association. Cette autorisation est délivrée par le directeur général de l'ARS pour une durée de quatre ans. Elle pourra ensuite être renouvelée pour une durée identique sur demande du titulaire de l'autorisation.

Les programmes d'éducation thérapeutique du patient sont conformes à un cahier des charges national. Ainsi, la coordination du programme doit être assurée soit par un médecin, soit par un autre professionnel de santé, soit par un représentant d'une association de patients agréée. De plus, l'équipe impliquée dans la mise en œuvre du programme doit comporter au minimum deux professionnels de santé de professions différentes, dont un médecin si le coordonnateur ne l'est pas.

Pour mettre en œuvre l'éducation thérapeutique du patient, il est important de se former en vue d'acquérir notamment les compétences relationnelles, pédagogiques et méthodologiques nécessaires. Il existe différentes formations en ETP selon le niveau de compétences que l'on souhaite acquérir et mobiliser dans sa pratique (des diplômes universitaires et masters, des formations continues spécialisés dans l'ETP ...). L'acquisition des compétences nécessaires pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient requiert une formation d'une durée minimale de quarante heures d'enseignements théoriques et pratiques.

La coopération interprofessionnelle est donc au cœur de l'ETP, mais en est aussi la limite principale.

CONCLUSION

Les recommandations concernant la prise en charge de l'ostéoporose ont évoluées récemment à la suite de nouvelles données parues dans la littérature et aux constats de la non efficacité des soins. La prise en charge est désormais fonction de l'existence ou non d'une fracture non traumatique d'origine ostéoporotique et intègre la prévention. Cette dernière ne tient plus seulement compte du statut vitamino-calcique du patient, mais fait entrer d'autres critères en jeu, comme le maintien d'un poids normal, la pratique d'une activité physique ou encore la prévention des chutes.

Ces nouvelles recommandations sont un pas vers une prise en charge plus complète du patient, nécessaire pour réduire la morbi-mortalité et les coûts sociaux-économiques imputables à l'ostéoporose.

Le pharmacien, en sa qualité de spécialiste du médicament et grâce à la proximité qu'il a avec le patient, est en première ligne du réseau de santé. Ainsi, c'est souvent au pharmacien que le patient exprime pour la première fois des symptômes, des maux, des inquiétudes ou des questionnements.

Le pharmacien a donc une place de choix pour s'impliquer dans la prise en charge des patients. Son rôle ne doit pas s'arrêter au suivi des traitements et au bon usage des médicaments.

Aujourd'hui il convient que le pharmacien informe et sensibilise sur l'ostéoporose et ses conséquences, aide à identifier les patients à risque de fracture et concoure à améliorer l'observance des traitements notamment par l'éducation thérapeutique. De nombreux outils sont aujourd'hui disponibles pour aider le pharmacien dans ses rôles de sensibilisation, prévention et dépistage. La mise en place de programmes d'éducation thérapeutique à l'officine est à l'heure actuelle compliquée et chronophage, elle ne suscite ainsi que peu d'intérêt chez les officinaux.

Cependant, face aux enjeux économiques actuels, les pouvoirs publics s'efforcent de réduire le coût de la santé et notamment celui des médicaments. Le pharmacien, pour conserver son rôle de professionnel de santé de proximité, et ne pas être un simple distributeur de boîtes de médicaments, va devoir s'impliquer dans la prévention, l'éducation et l'ETP. A nous de faire preuve de dynamisme et de développer des actions originales.

BIBLIOGRAPHIE

1. De Vernejoul M-C, Marie P. Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2008
2. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? JBMR Anniversary Classic. JBMR, Volume 7, Number 9, 1992. J Bone Miner Res. mai 2005;20(5):886-92
3. Curran D, Maravic M, Kiefer P, Tochon V, Fardellone P. Épidémiologie des fractures liées à l'ostéoporose en France : revue de la littérature. Rev Rhum. 2010 Dec;77(6):579-85.
4. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. Lancet 1996;348(9021):145-149
5. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. N Engl J Med. 1988 ;319:1701-7.
6. Milat AJ, Watson WL, Monger C, Barr M, Giffin M, Reid M. Prevalence, circumstances and consequences of falls among community-dwelling older people : results of the 2009 NSW Falls Prevention Baseline Survey. N S W Public Health Bull. 2011;22:43-8.
7. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/osteoporose>
8. Thomas T, Gabach P, Buchon D et al. Évaluation de la prise en charge avant et après hospitalisation pour fracture de fragilité en France à partir des dossiers de la SNIIRAM. Congrès SFR 2015, communication O.116.
9. Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM, Amin S. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites : a population-based cohort study. Osteoporos Int. 2013; 24:1689-9.
10. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA 2009; 301:513-21.
11. Cooper C, Ferrari S, Livre blanc sur l'ostéoporose, première édition, octobre 2017
12. R. Rizzoli, J.P. Bonjour, Le pic de masse osseuse et la prévention de l'ostéoporose, 1998
13. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures : a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res 2000; 15: 721-39.
14. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture : the OFELY study. J Bone Miner Res 2005; 20: 1813-9.
15. Schuit Sc, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women : the Rotterdam Study. Bone 2004; 34: 195-202.
16. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density threshold for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med. 2004;164:1108-12.
17. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:2787-93.
18. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture : the EPIDOS prospective study. Lancet. 1996; 348:145-9.
19. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, Debiais F, Feron JM, Gauvain JB, Guggenbuhl P, Legrand E, Lehr-Drylewicz AM, Lespessailles E, Tremollieres F, Weryha G, Cortet B, Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, Revue du rhumatisme (2018)
20. Briot K, Cortet B, Thomas T, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2012;79:304- 13.
21. Briot K, Paternotte S, Kolta S, et al. FRAX®: prediction of major osteoporotic fractures in women from the general population : the OPUS study. PLoS One. 2013; 8:e83436.

22. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD. The FRAX tool in French women : How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? *J Bone Miner Res.* 2010; 25:2101-7.
23. Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women. Sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res.* 2010;25:1002-9.
24. Couris CM, Chapurlat RD, Kanis JA, Johansson H, Delmas PD, Schott AM. FRAX® probabilities and risk of major osteoporotic fracture in France. *Osteoporos Int* 2012; 23:2321- 7.
25. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA.* 2011;305:2184-92.
26. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos int* ;22 :391-420.
27. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 5: 821-8.
28. M.C. Husson, C. Fréville, D. Dardelle (Suresnes), Albert Darque (Marseille), I. Jolivet (Paris), V. Lecante (Paris), S. Limat (Besançon), B. Sarrut (Paris). *Ostéoporose : place des biphosphonates et du SERM, Dossier du CNHIM 2004*
29. Dorosz *Guide Pratique des médicaments, D.Vital Durand, C.Le Jeune, 38ème édition, 2019*
30. Modelonde T, *Les SERM : mécanismes d'action et indications thérapeutiques, Ann. Endocrinol., 2003 ; 64, 2 : 180-182 © Masson, Paris, 2003*
31. Özer T, et al. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2019, Locally administrated single-dose teriparatide affects critical-size rabbit calvarial defects: A histological, histomorphometric and micro-CT study.
32. Neer RM1, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. *N Engl J Med.* Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. 2001 May 10;344(19):1434-41.
33. Benson CT1, Voelker JR, Teriparatide has no effect on the calcium-mediated pharmacodynamics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Jan;73(1):87-94.
34. Stone JA, McCrea JB, Witter R, Zajic S, Stoch SA, Clinical and translational pharmacology of the cathepsin K inhibitor odanacatib studied for osteoporosis. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Jun;85(6):1072-1083. doi: 10.1111/bcp.13869. Epub 2019 Mar 18.
35. Lu J, Wang M, Wang Z, Fu Z, Lu A, Zhang G. Advances in the discovery of cathepsin K inhibitors on bone resorption. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2018 Dec;33(1):890-904.
36. Bone HG1, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, Hustad CM, DaSilva C, Santora AC, Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density., *J Bone Miner Res.* 2010 May;25(5):937-47.
37. MR McClung, Odanacatib efficacy and safety in postmenopausal women with osteoporosis : 5-year data from the extension of the phase 3 long-term odanacatib fracture trial (LOFT). Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence : analysis from FREEDOM and its extension. *ASBMR 2016*
38. Lindström E, Rzoska B, Henderson I, Terelius Y, Jerling M, Edenius C, Grabowska U, Nonclinical and clinical pharmacological characterization of the potent and selective cathepsin K inhibitor **MIV-711**. *J Transl Med.* 2018 May 9;16(1):125.
39. Wilson DJ, Osteoporosis and sport. 2019 Jan;110:169-174.
40. Rousière M. *Ostéoporose. Rev Prat* 2010;60:691-701.
41. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3e édition. Paris : Tec et Doc, 2001.*
42. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2011.*

43. WHO/FAO , Vitamin and mineral requirements in human nutrition, 2004
44. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Brochure "La santé vient en mangeant. Le guide alimentaire pour tous". Document élaboré dans le cadre du Programme national nutrition-santé. www.inpes.sante.fr
45. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation : randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336:262-6.
46. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Use of calcium supplementation and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women : the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas*. 2009; 63:73-8.
47. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events : meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c3691.
48. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events : reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011
49. Tankeu AT, Ndip Agbor V, Noubiap JJ, Calcium supplementation and cardiovascular risk: A rising concern. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017
50. Bischoff-Ferrari H, Willett W, Orav E, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40–9.
51. Schott AM, Cormier C, Hans D, Favier F, Hausherr E, Dargent-Molina P, et al. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1998;8(3):247–54.
52. Jean-Claude Sourberbielle, Catherine Cormier. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques; 2019
53. HAS, Prévention de l'ostéoporose, notes de synthèse 2006
54. [No authors listed] Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA*. 1996 ;276:1389-96
55. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17; 288):321-33
56. Christian Roux, Ostéoporose et traitement hormonal substitutif, La Presse Médicale Vol 34, N° 5 - mars 2005, pp. 379-384
57. Teng Z, Zhu Y, Wu F, Zhu Y, Zhang X, Zhang C, Wang S, Zhang L. Opioids contribute to fracture risk : a meta-analysis of 8 cohort studies. *PLoS One*. 2015 ;10(6):e0128232.
58. LeBlanc ES, Hillier TA, Pedula KL, et al. Hip fracture and increased short-term but not long-term mortality in healthy older women. *Arch Intern Med*. 2011;171:1831-7
59. Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Thorneau TM, Amin S. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites : a population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2013; 24:1689-9.
60. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 1999;9:469-75.
61. Blain H, Rolland Y, Beauchet O, et al. Usefulness of bone density measurement in fallers. *Joint Bone Spine*. 2014;81:403-8.
62. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350:1189-99.
63. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment : the

- Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX) : a randomized trial. *JAMA*. 2006 ;296:2927-38.
64. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004;75:462-8.
 65. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista : breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 1;96:1751-61.
 66. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis : a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30:934-44.
 67. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis : results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; S2213-8587 : 30138-9.
 68. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley et al. The accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16:403–410.
 69. J.-Y. Reginster V. Rabenda, Observance et persistance : impact sur l'efficience des traitements de l'ostéoporose, *Rev Med Suisse* 2005, volume 1
 70. Ravaud P, Reny JL, Giraudeau B, Porcher R, Dougados M, Roux C. Individual smallest detectable difference in bone mineral density measurements. *J Bone Miner Res*. 1999;14:1449-56.
 71. Jacques RM, Boonen S, Cosman F, Reid IR, Bauer DC, Black DM, Eastell R. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg : the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012;27:1627-34.
 72. Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res*. 2012;27:687-93.
 73. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy : the FLEX study. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1126-34.
 74. Cosman F, Cauley JA, Eastell R, et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid : when is it reasonable to discontinue treatment? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4546-54
 75. Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K, et al. Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. *Osteoporos Int*. 2015;26:2763-71.
 76. Siris ES, Gehlbach S, Adachi JD, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, et al. Failure to perceive increased risk of fracture in women 55 years and older: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011 Jan;22(1):27–35.
 77. Guilera M, Fuentes M, Grifols M, Ferrer J, Badia X; OPTIMA study investigators. Does an educational leaflet improve self-reported adherence to therapy in osteoporosis? The OPTIMA study. *Osteoporos Int* 2006;17(5):664-71.
 78. Briot K, Ravaud P, Dargent-Molina P, Zylberman M, Liu-Leage S, Roux C. Persistence with teriparatide in postmenopausal osteoporosis; impact of a patient education and follow-up program: the French experience. *Osteoporos Int* 2009;20(4):625-30.
 79. Bessette L, Davison KS, Jean S, Roy S, Ste-Marie LG, Brown JP. The impact of two educational interventions on osteoporosis diagnosis and treatment after fragility fracture: a population-based randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2011;22(12):2963-72.
 80. Rousière M. L'ETP améliore-t-elle l'observance : quel bénéfice dans l'ostéoporose ? *Rev Rhum Monogr*. 2013 Jun;80(3):166–9.

81. Besser SJ, Anderson JE, Weinman J. How do osteoporosis patients perceive their illness and treatment? Implications for clinical practice. *Arch Osteoporos*. 2012;7:115–24.
82. Lespessailles E, Martailé V, Beauvais C. Besoins et objectifs éducatifs des patients atteints d'ostéoporose. *Rev Rhum Monogr*. 2013 Jun;80(3):157–61.
83. Thomas TTT, Lespessailles EEL, Lévy-Weil FFLV, Lesort SSL, Bonnelye GGB, Reach GGR, et al. Representations of osteoporosis at the time of announcement of the diagnosis — ROAD. *Bone*. 2009 Jun;44:S419.
84. AFLAR, Livre blanc de l'ostéoporose, 2017
85. Sampalis JS, Adachi JD, Rampakakis E, Vaillancourt J, Karellis A, Kindundu C. Long- term impact of adherence to oral bisphosphonates on osteoporotic fracture incidence. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2012 Jan;27(1):202–10.
86. Erny F, Auvinet A, Lin DCM, Pioger A, Haguenoer K, Tauveron P, et al. Prise en charge de l'ostéoporose après une fracture de l'avant-bras : analyse à partir d'une base de données de l'Assurance Maladie. *Rev Rhum*. 2015 Jul;82(4):253–6.

Annexe 1 : Conditions de remboursement en France de l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (Journal Officiel du 30 juin 2006 "Décision du 29 juin 2006 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie)

Pour un premier examen :

Dans la population générale, quels que soient l'âge et le sexe :

1. En cas de signes d'ostéoporose : découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident ; antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts, du rachis cervical) ;
2. En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose : lors d'une corticothérapie systémique (de préférence au début) prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone ;
3. Antécédent documenté de pathologie ou de traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-Rh]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive et ostéogénèse imparfaite ;

Chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous traitement hormonal de la ménopause à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :

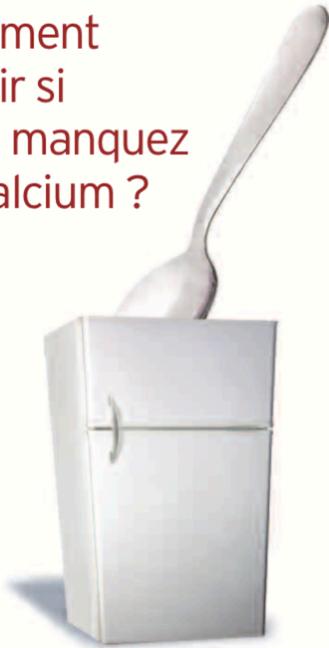
1. Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au 1er degré;
2. Indice de masse corporelle < 19 kg/m² ;
3. Ménopause avant 40 ans, quelle qu'en soit la cause ;
4. Antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose >7,5 mg/jour équivalent prednisone.

Pour un second examen :

- A l'arrêt du traitement anti-ostéoporotique, en dehors de l'arrêt précoce pour effet indésirable, chez la femme ménopausée ;
- Chez la femme ménopausée sans fracture, lorsqu'un traitement n'a pas été mis en route après une première ostéodensitométrie montrant une valeur normale ou une ostéopénie, une deuxième ostéodensitométrie peut être proposée 3 à 5 ans après la réalisation de la première en fonction de l'apparition de nouveaux facteurs de risque.

Annexe 2 : Test de calcul des apports calciques quotidiens mis au point par l'équipe scientifique du Centre hospitalier Universitaire d'Amiens et validé par le GRIO

Comment savoir si vous manquez de calcium ?



COMMENT REMPLIR LE QUESTIONNAIRE ?

Seuls les aliments riches en calcium les plus couramment consommés figurent dans ce questionnaire. Ce sont le lait, les fromages, les yaourts et les plats ou desserts à base de fromage ou de lait.

- 1 Essayez de faire une réponse « en général », en vous basant sur votre alimentation moyenne.
- 2 Pour chaque aliment proposé, 5 réponses sont possibles, mais une seule doit être entourée :

Pour ceux que vous mangez au moins une fois par jour, entourez les cases gris-bleu

Pour ceux que vous mangez moins souvent, mais au moins une fois par semaine, entourez les cases rouges

- 3 N'entourez rien pour les aliments que vous mangez peu souvent, c'est-à-dire moins d'une fois par semaine.
- 4 Pour connaître votre score, faites le total des points obtenus par colonne puis le total des colonnes.

Âge : Sexe : masculin féminin

	Vous en mangez tous les jours		Vous en mangez de temps en temps		
	2 à 3 fois par jour	1 fois par jour	5 à 6 fois par semaine	3 à 4 fois par semaine	1 à 2 fois par semaine
Lait (200ml) : un bol ou un grand verre	8	4	3	2	1
Sandwich au fromage ou quiche ou croque-monsieur ou soufflé au fromage ou plat au gratin	9	4	3	2	1
Fromage (1 part)	8	4	3	2	1
1 Yaourt	6	3	2	1	0
Fromage blanc (1 part)	4	2	1	0	0
Flan ou riz au lait ou gâteau de semoule ou glace ou crème dessert	7	3	2	1	0
TOTAL de POINTS par COLONNE	+	+	+	+	
TOTAL des COLONNES	=				

POUR COUVRIR VOS BESOINS EN CALCIUM IL VOUS FAUT AU MOINS :

VOUS ÊTES :

Un(e) adolescent(e) (10 à 18 ans) :	15 points
Une femme enceinte :	12 points
Un(e) adulte :	10 points
Une femme ménopausée :	15 points
Un homme de plus de 65 ans :	15 points

Attention,

si vous êtes dans les groupes à risque : essentiellement adolescentes et femmes ménopausées, vous pouvez manquer sérieusement de calcium si votre score est inférieur à 10 points.

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien : ils vous aideront à y remédier.

Référence : Estimation des apports calciques. Validation d'un questionnaire. Revue du praticien Médecine générale 2005 ; 19 : 972-75



MPRA - biocommunication CERIN Siren 381 207 018 0576 12066c

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.