

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 mars 2012  
Par Melle Tiphane Richart**

---

**L'ostéoporose post-ménopausique :  
Physiopathologie et Prise en charge**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Thierry Dine, Professeur de pharmacie clinique, Praticien hospitalier au CH d'Haubourdin

**Assesseur :**

Bernard Gressier, Professeur de Pharmacologie, Praticien hospitalier au CH d'Armentières

**Membres extérieurs :**

Elisabeth Bertoux, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à Wasquehal  
Alexandre Mallet, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à Roubaix



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2  
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laquesse - B.P. 83 - 59006 LILLE

**Université Lille 2 – Droit et Santé**

|                      |                                     |
|----------------------|-------------------------------------|
| Président :          | Professeur Christian SERGHERAERT    |
| Vice- présidents :   | Professeur Véronique DEMARS         |
|                      | Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ |
|                      | Professeur Régis MATRAN             |
|                      | Professeur Salem KACET              |
|                      | Professeur Paul FRIMAT              |
|                      | Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE   |
|                      | Professeur Patrick PELAYO           |
|                      | Madame Claire DAVAL                 |
|                      | Madame Irène LAUTIER                |
|                      | Monsieur Larbi AIT-HENNANI          |
|                      | Monsieur Rémy PAMART                |
| Secrétaire général : | Monsieur Pierre-Marie ROBERT        |

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

|                                         |                              |
|-----------------------------------------|------------------------------|
| Doyen :                                 | Professeur Luc DUBREUIL      |
| Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur : | Professeur Damien CUNY       |
| Assesseurs :                            | Mme Nadine ROGER             |
|                                         | Professeur Philippe CHAVATTE |
| Chef des services administratifs :      | Monsieur André GENY          |

## Liste des Professeurs des Universités :

| Civ. | NOM                | Prénom          | Laboratoire                         |
|------|--------------------|-----------------|-------------------------------------|
| M.   | ALIOUAT            | El Moukhtar     | Parasitologie                       |
| Mme  | AZAROUAL           | Nathalie        | Physique                            |
| M.   | BAILLEUL           | François        | Pharmacognosie                      |
| M.   | BERTHELOT          | Pascal          | Chimie Thérapeutique 1              |
| M.   | BROUSSEAU          | Thierry         | Biochimie                           |
| Mme  | CAPRON             | Monique         | Immunologie                         |
| M.   | CAZIN              | Jean-Louis      | Pharmacologie – Pharmacie clinique  |
| M.   | CHAVATTE           | Philippe        | Chimie Thérapeutique                |
| M.   | COURTECUISSÉ       | Régis           | Sciences végétales et fongiques     |
| M.   | CUNY               | Damien          | Sciences végétales et fongiques     |
| Mlle | DELBAERE           | Stéphanie       | Physique                            |
| M.   | DEPREZ             | Benoît          | Chimie Générale                     |
| Mme  | DEPREZ             | Rebecca         | Chimie Générale                     |
| M.   | DUPONT             | Frédéric        | Sciences végétales et fongiques     |
| M.   | DURIEZ             | Patrick         | Physiologie                         |
| Mlle | GAYOT              | Anne            | Pharmacotechnie Industrielle        |
| M.   | GESQUIERE          | Jean-Claude     | Chimie Organique                    |
| M.   | GOOSSENS           | Jean François   | Chimie Analytique                   |
| Mme  | GRAS               | Hélène          | Chimie Thérapeutique 3              |
| M.   | IMBENOTTE          | Michel          | Toxicologie                         |
| M.   | LEMDANI            | Mohamed         | Biomathématiques                    |
| Mme  | LESTAVEL           | Sophie          | Biologie Cellulaire                 |
| M.   | LUC                | Gerald          | Physiologie                         |
| Mme  | MELNYK             | Patricia        | Chimie Générale                     |
| Mme  | MUHR – TAILLEUX    | Anne            | Biochimie                           |
| Mme  | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane          | Biologie Cellulaire                 |
| Mme  | PERROY – MAILLOLS  | Anne Catherine  | Droit et déontologie pharmaceutique |
| Mlle | ROMOND             | Marie Bénédicte | Bactériologie                       |

|     |          |         |                                     |
|-----|----------|---------|-------------------------------------|
| Mme | SAHPAZ   | Sevser  | Pharmacognosie                      |
| M.  | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie Industrielle        |
| M.  | STAELS   | Bart    | Biologie Cellulaire                 |
| M   | TARTAR   | André   | Chimie Organique                    |
| M.  | VACCHER  | Claude  | Chimie Analytique                   |
| M.  | VION     | Daniel  | Droit et déontologie pharmaceutique |

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM        | Prénom    | Laboratoire                          |
|------|------------|-----------|--------------------------------------|
| M    | BRUNET     | Claude    | Pharmacologie                        |
| M.   | DINE       | Thierry   | Pharmacie clinique                   |
| M.   | DUBREUIL   | Luc       | Bactériologie et Virologie Cliniques |
| M.   | DUTHILLEUL | Patrick   | Hématologie                          |
| M.   | GAMOT      | André     | Chimie Analytique                    |
| M.   | GRESSIER   | Bernard   | Pharmacologie                        |
| M.   | LHERMITTE  | Michel    | Toxicologie                          |
| M.   | LUYCKX     | Michel    | Pharmacie clinique                   |
| M.   | ODOU       | Pascal    | Pharmacie Galénique                  |
| M.   | DEPREUX    | Patrick   | Chimie Organique (ICPAL)             |
| M.   | BONTE      | Jean-Paul | Chimie Analytique et (ICPAL)         |

### Liste des Maitres de Conférences

| Civ. | NOM        | Prénom       | Laboratoire            |
|------|------------|--------------|------------------------|
| Mme  | AGOURIDAS  | Laurence     | Chimie Générale        |
| Mme  | ALIOUAT    | Cécile Marie | Parasitologie          |
| Mme  | AUMERCIER  | Pierrette    | Biochimie              |
| Mme  | BANTUBUNGI | Kadiombo     | Biologie cellulaire    |
| Mme  | BARTHELEMY | Christine    | Pharmacie Galénique    |
| M.   | BEGHYN     | Terence      | Chimie Thérapeutique 3 |

|       |             |              |                                 |
|-------|-------------|--------------|---------------------------------|
| Mme   | BEHRA       | Josette      | Bactériologie                   |
| M.    | BERTHET     | Jérôme       | Physique                        |
| M.    | BERTIN      | Benjamin     | Immunologie                     |
| M.    | BLANCHEMAIN | Nicolas      | Pharmacotechnie industrielle    |
| M.    | BOCHU       | Christophe   | Physique                        |
| M.    | BOUTILLON   | Christophe   | Chimie Organique                |
| M.    | BRIAND      | Olivier      | Biochimie                       |
| Mme   | CACHERA     | Claude       | Biochimie                       |
| M.    | CARATO      | Pascal       | Chimie Thérapeutique 2          |
| M.    | CARNOY      | Christophe   | Immunologie                     |
| Mme   | CARON       | Sandrine     | Biologie cellulaire             |
| Mlle  | CHABÉ       | Magali       | Parasitologie                   |
| Mlle  | CHARTON     | Julie        | Chimie Organique                |
| M     | CHEVALIER   | Dany         | Toxicologie                     |
| M.    | COCHELARD   | Dominique    | Biomathématiques                |
| Mlle  | DANEL       | Cécile       | Chimie Analytique               |
| M.    | DE FOUCAULT | Bruno        | Sciences végétales et fongiques |
| Mme   | DEMANCHE    | Christine    | Parasitologie                   |
| Mlle  | DEMARQUILLY | Catherine    | Biomathématiques                |
| Melle | DUMONT      | Julie        | Biologie cellulaire             |
| M.    | FARCE       | Amaury       | Chimie Thérapeutique 2          |
| Mlle  | FLAMENT     | Marie-Pierre | Pharmacotechnie Industrielle    |
| Mlle  | FLIPO       | Marion       | Chimie Organique                |
| Mme   | FOULON      | Catherine    | Chimie Analytique               |
| Melle | GARAT       | Anne         | Toxicologie                     |
| M.    | GELEZ       | Philippe     | Biomathématiques                |
| M.    | GERVOIS     | Philippe     | Biochimie                       |
| Mme   | GOFFARD     | Anne         | Virologie                       |
| Mme   | GRAVE       | Béatrice     | Toxicologie                     |
| Mme   | GROSS       | Barbara      | Biochimie                       |
| Mme   | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie                     |
| Mme   | HELLEBOID   | Audrey       | Physiologie                     |

|       |               |                  |                                     |
|-------|---------------|------------------|-------------------------------------|
| M.    | HENNEBELLE    | Thierry          | Pharmacognosie                      |
| M.    | HERMANN       | Emmanuel         | Immunologie                         |
| M.    | KAMBIA        | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie                       |
| M.    | KARROUT       | Youness          | Pharmacotechnie Industrielle        |
| Mlle  | LALLOYER      | Fanny            | Biochimie                           |
| M.    | LEBEGUE       | Nicolas          | Chimie thérapeutique 1              |
| Mme   | LIPKA         | Emmanuelle       | Chimie Analytique                   |
| Mme   | LORIN-LECOEUR | Marie            | Chimie Analytique                   |
| Mme   | MARTIN        | Françoise        | Physiologie                         |
| M.    | MOREAU        | Pierre Arthur    | Sciences végétales et fongiques     |
| Melle | MUSCHERT      | Susanne          | Pharmacotechnie industrielle        |
| Mme   | NEUT          | Christel         | Bactériologie                       |
| Mme   | PINÇON        | Claire           | Biomathématiques                    |
| M.    | PIVA          | Frank            | Pharmacie Galénique                 |
| M.    | POMMERY       | Jean             | Toxicologie                         |
| Mme   | POMMERY       | Nicole           | Toxicologie                         |
| M.    | RAVAUX        | Pierre           | Biomathématiques                    |
| Mme   | ROGER         | Nadine           | Immunologie                         |
| M.    | ROUMY         | Vincent          | Pharmacognosie                      |
| M.    | SERGHERAERT   | Eric             | Droit et déontologie pharmaceutique |
| Mme   | SIEPMANN      | Florence         | Pharmacotechnie Industrielle        |
| Mlle  | SINGER        | Elisabeth        | Bactériologie                       |
| M.    | TAGZIRT       | Madjid           | Hématologie                         |
| Mme   | THUILLIER     | Pascale          | Hématologie                         |
| Mme   | VANHOUTTE     | Geneviève        | Biochimie                           |
| Mme   | VITSE         | Annie            | Parasitologie                       |
| M.    | WILLAND       | Nicolas          | Chimie organique                    |
| M.    | YOUS          | Saïd             | Chimie Thérapeutique 1              |
| <hr/> |               |                  |                                     |
| M.    | FURMAN        | Christophe       | Pharmacobiochimie (ICPAL)           |
| Mme   | GOOSSENS      | Laurence         | Chimie Organique (ICPAL)            |
| M.    | MILLET        | Régis            | Chimie Thérapeutique (ICPAL)        |

## Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM      | Prénom          | Laboratoire        |
|------|----------|-----------------|--------------------|
| Mme  | BALDUYCK | Malika          | Biochimie          |
| M.   | DECAUDIN | Bertrand        | Pharmacie Clinique |
| Mme  | ODOU     | Marie Françoise | Bactériologie      |

## Professeurs Agrégés

| Civ. | NOM        | Prénom  | Laboratoire                         |
|------|------------|---------|-------------------------------------|
| Mme  | MAYES      | Martine | Anglais                             |
| M.   | MORGENROTH | Thomas  | Droit et déontologie pharmaceutique |

## Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM      | Prénom    | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais     |
| Mlle | FAUQUANT | Soline    | Anglais     |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais     |

## Professeurs Associé - mi-temps

| Civ. | NOM    | Prénom | Laboratoire                         |
|------|--------|--------|-------------------------------------|
| M.   | ABADIE | Eric   | Droit et déontologie pharmaceutique |

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM     | Prénom       | Laboratoire        |
|------|---------|--------------|--------------------|
| Mme  | BERTOUX | Elisabeth    | Pharmacie Clinique |
| M.   | CAZALET | Jean Bernard | Pharmacie Clinique |
| M.   | CREN    | Yves         | Biomathématiques   |

|    |          |           |                                          |   |
|----|----------|-----------|------------------------------------------|---|
|    |          |           | Information Médicale                     |   |
| M. | FIEVET   | Pierre    | Biomathématiques<br>Information Médicale |   |
| M. | FRIMAT   | Bruno     | Pharmacie Clinique                       |   |
| M. | WATRELOS | Michel    | Droit et déontologie pharmaceutique      |   |
| M. | ZANETTI  | Sébastien | Biomathématiques<br>Pharmacie virtuelle  | - |

## AHU

| Civ. | NOM    | Prénom  | Laboratoire         |
|------|--------|---------|---------------------|
| M.   | LANNOY | Damien  | Pharmacie Galénique |
| M.   | SIMON  | Nicolas | Pharmacie Galénique |



## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## REMERCIEMENTS

A Mr Dine,

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ce jury. Recevez ce travail en témoignage de mon profond respect.

A Mr Gressier,

Vous me faites l'honneur et le plaisir de faire parti du jury de cette thèse. Je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apportée lors de la préparation de cette thèse, mais également tout au long de mon parcours universitaire par la qualité de vos enseignements. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A Mme Bertoux,

En m'accueillant dans votre officine pour mon stage de 6<sup>ème</sup> année vous m'avez permis de profiter de vos connaissances professionnelles et vous avez pris le temps de me transmettre votre savoir. Merci de m'avoir appris à être le pharmacien que je suis. Je suis très touchée de vous compter aujourd'hui parmi les membres de mon jury.

A Alexandre,

C'est avec beaucoup de plaisir que je te compte parmi les membres de mon jury de thèse. Je n'ai pas eu la chance de partager mes années de faculté avec toi (j'aurai pourtant adoré) alors j'aurai au moins eu le plaisir de les clôturer à tes côtés.

## SOMMAIRE

|                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                                  | <b>16</b> |
| <b>Partie I OSTÉOPOROSE : PHYSIOPATHOLOGIE</b>                             |           |
| <b>I DÉFINITION .....</b>                                                  | <b>17</b> |
| <b>II ÉPIDÉMIOLOGIE .....</b>                                              | <b>18</b> |
| <b>III Structure osseuse .....</b>                                         | <b>19</b> |
| <b>A. De quoi sont faits nos os ? .....</b>                                | <b>19</b> |
| 1) Une charpente et des tuiles .....                                       | 19        |
| 2) Os trabéculaire et os cortical .....                                    | 19        |
| <b>B. À quoi sert le squelette ? .....</b>                                 | <b>20</b> |
| <b>IV LES DEUX TYPES D'OSTÉOPOROSE .....</b>                               | <b>20</b> |
| <b>A. L'ostéoporose primitive .....</b>                                    | <b>21</b> |
| 1) L'ostéoporose primitive de type 1 = Ostéoporose post ménopausique ..... | 21        |
| 2) L'ostéoporose primitive de type 2 = Ostéoporose sénile .....            | 21        |
| <b>B. L'ostéoporose secondaire .....</b>                                   | <b>22</b> |
| 1) Les endocrinopathies .....                                              | 22        |
| 2) Les ostéoporoses iatrogènes .....                                       | 22        |
| 3) L'ostéoporose masculine .....                                           | 23        |
| 4) L'immobilisation prolongée .....                                        | 23        |
| 5) Les ostéoporoses génétiques .....                                       | 24        |
| 6) La mastocytose osseuse .....                                            | 24        |
| <b>V LES FACTEURS DE RISQUE .....</b>                                      | <b>24</b> |
| <b>A. Les facteurs de risques incontrôlables de l'ostéoporose .....</b>    | <b>25</b> |
| 1) Âge et sexe .....                                                       | 25        |
| 2) Facteurs génétiques .....                                               | 25        |
| 3) Taux d'œstrogènes .....                                                 | 26        |
| 4) Taille et poids .....                                                   | 26        |
| 5) Maladies endocriniennes .....                                           | 26        |
| <b>B. Les facteurs de risque contrôlables de l'ostéoporose .....</b>       | <b>26</b> |
| 1) Sédentarité et absence d'activité physique .....                        | 26        |
| 2) Alcool et tabac .....                                                   | 27        |
| 3) Prise de médicaments .....                                              | 27        |
| 4) Facteurs nutritionnels .....                                            | 27        |
| <b>VI PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>                                           | <b>27</b> |
| <b>A. Généralités.....</b>                                                 | <b>27</b> |
| 1) Qu'est ce que le remodelage osseux ? .....                              | 27        |
| 2) Comment varie la masse osseuse ? .....                                  | 28        |
| <b>B. Les cellules osseuses .....</b>                                      | <b>29</b> |
| 1) Les ostéoclastes .....                                                  | 30        |
| a) Morphologie .....                                                       | 30        |
| b) Origine .....                                                           | 31        |
| c) Mode d'action .....                                                     | 32        |
| 2) Les ostéoblastes .....                                                  | 33        |
| a) Morphologie .....                                                       | 33        |
| b) Origine .....                                                           | 34        |
| c) Mode d'action .....                                                     | 35        |
| 3) Les cellules bordantes .....                                            | 36        |
| 4) Les ostéocytes .....                                                    | 36        |
| <b>C. Collaboration entre ostéoclastes et ostéoblastes .....</b>           | <b>37</b> |
| 1) Les systèmes de collaboration .....                                     | 37        |
| a) M-CSF.....                                                              | 37        |
| b) IL6.....                                                                | 37        |

|                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| c) Système Rank .....                                                                   | 38        |
| d) OPG .....                                                                            | 38        |
| 2) La collaboration .....                                                               | 39        |
| a) Action pro-ostéoclastique .....                                                      | 39        |
| b) Action pro-ostéoblastique .....                                                      | 39        |
| <b>D. Régulation du remodelage osseux .....</b>                                         | <b>41</b> |
| 1) Les hormones sexuelles = Les œstrogènes .....                                        | 41        |
| 2) Les hormones régulant le calcium .....                                               | 42        |
| a) La calcitonine = hormone hypo calcémiant .....                                       | 42        |
| 1. Synthèse .....                                                                       | 42        |
| 2. Structure .....                                                                      | 42        |
| 3. Actions .....                                                                        | 42        |
| b) La parathormone = PTH .....                                                          | 43        |
| 1. Synthèse .....                                                                       | 43        |
| 2. Structure .....                                                                      | 43        |
| 3. Sécrétion .....                                                                      | 43        |
| 4. Actions .....                                                                        | 44        |
| ➤ Au niveau du rein .....                                                               | 44        |
| ➤ Au niveau de l'os : .....                                                             | 44        |
| c) La vitamine D .....                                                                  | 45        |
| 1. Où trouve-t-on la vitamine D ? .....                                                 | 46        |
| 2. Quel est le rôle de la vitamine D ? .....                                            | 48        |
| 3. Quelles sont les unités utilisées ? .....                                            | 48        |
| 4. Dosage(s) de la vitamine D .....                                                     | 48        |
| ➤ Faut il doser la 25(OH) vitamine D ou la 1,25(OH) <sub>2</sub> vitamine D ? .....     | 49        |
| ➤ Faut il doser la 25(OH) vitamine D2 ou la 25(OH) vitamine D3 ? .....                  | 49        |
| 5. Quelles sont les valeurs de référence d'un taux sanguin en 25(OH) vitamine D ? ..... | 49        |
| 6. Quels suppléments utiliser ? .....                                                   | 51        |
| 7. Recommandations pour une supplémentation en vitamine D .....                         | 51        |
| 3) Les facteurs de croissance et cytokines .....                                        | 52        |
| <b>E. Le remodelage osseux .....</b>                                                    | <b>53</b> |
| 1) Phase d'activation .....                                                             | 54        |
| 2) Phase de résorption du tissu osseux .....                                            | 55        |
| 3) Phase d'inversion .....                                                              | 56        |
| 4) Phase de formation de tissu osseux .....                                             | 56        |
| 5) Cas pratique : l'ostéoporose .....                                                   | 58        |
| a) Les facteurs endocriniens .....                                                      | 58        |
| b) Les facteurs locaux .....                                                            | 58        |
| <b>VII SYMPTÔMES DE L'OSTÉOPOROSE .....</b>                                             | <b>59</b> |
| <b>A. Les fractures du poignet .....</b>                                                | <b>60</b> |
| 1) Généralités .....                                                                    | 60        |
| 2) Le traitement des fractures du poignet .....                                         | 60        |
| 3) Les effets à long terme des fractures du poignet .....                               | 61        |
| <b>B. Les fractures de la colonne vertébrale .....</b>                                  | <b>61</b> |
| 1) Généralités .....                                                                    | 61        |
| 2) Les effets à long terme des fractures de la colonne .....                            | 62        |
| a) La douleur .....                                                                     | 62        |
| b) Le raccourcissement du corps .....                                                   | 63        |
| c) L'incurvation de la colonne .....                                                    | 63        |
| <b>C. Les fractures de la hanche .....</b>                                              | <b>64</b> |
| 1) Généralités .....                                                                    | 64        |
| 2) Les effets à long terme des fractures de la hanche .....                             | 64        |
| <b>VIII DIAGNOSTIC .....</b>                                                            | <b>65</b> |
| <b>A. Interrogatoire et examen clinique .....</b>                                       | <b>65</b> |
| <b>B. Mesure de la densité minérale osseuse .....</b>                                   | <b>66</b> |
| 1) Dans quels cas pratiquer une ostéodensitométrie osseuse ? .....                      | 66        |
| 2) Principe .....                                                                       | 66        |
| 3) Comment se déroule l'examen .....                                                    | 67        |
| 4) Techniques de mesure .....                                                           | 68        |
|                                                                                         | 11        |

|           |                                                                                                                                |           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| a)        | L'absorptiométrie monophotonique à rayons X (SXA = single X-ray absorptiometry)                                                | 69        |
| b)        | L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA= dual X-ray absorptiometry)                                                    | 68        |
| c)        | La tomodensitométrie quantitative (= QCT quantitative computed tomography)                                                     | 70        |
| d)        | Les ultrasons                                                                                                                  | 70        |
| 5)        | Mode d'expression des résultats                                                                                                | 71        |
| 6)        | Interprétation des résultats : LE T SCORE                                                                                      | 71        |
| 7)        | Indications                                                                                                                    | 72        |
| a)        | Dans la population générale, quels que soient l'âge et le sexe :                                                               | 73        |
| 1.        | En cas de signes d'ostéoporose :                                                                                               | 73        |
| 2.        | En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose :                                                   | 73        |
| b)        | Chez la femme ménopausée                                                                                                       | 73        |
| <b>C.</b> | <b>Apport de la biologie</b>                                                                                                   | <b>74</b> |
| 1)        | Marqueurs de la formation osseuse                                                                                              | 74        |
| a)        | Phosphatase alcaline sérique totale et isoenzyme osseux                                                                        | 74        |
| b)        | Ostéocalcine                                                                                                                   | 74        |
| c)        | Peptide d'extension du pro collagène I                                                                                         | 74        |
| 2)        | Marqueurs de la résorption osseuse                                                                                             | 75        |
| a)        | Calcium et hydroxyproline urinaire                                                                                             | 75        |
| b)        | Phosphatase acide plasmatique résistante à l'acide tartrique                                                                   | 75        |
| c)        | Pyridinoline urinaire                                                                                                          | 75        |
| <b>D.</b> | <b>L'OUTIL FRAX</b>                                                                                                            | <b>76</b> |
|           | <b>L'outil FRAX développé par l'OMS permet de calculer la probabilité de survenue d'une fracture dans les dix ans à venir.</b> | <b>76</b> |

## Parie II OSTÉOPOROSE : PRISE EN CHARGE

|           |                                                                           |           |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I</b>  | <b>LES TRAITEMENTS</b>                                                    | <b>78</b> |
| <b>A.</b> | <b>Traitements non pharmacologiques = Mesures générales de prévention</b> | <b>78</b> |
| 1)        | L'exercice physique                                                       | 78        |
| a)        | Exercices aérobiques avec mise en charge                                  | 78        |
| b)        | Exercices aérobiques à impact élevé                                       | 79        |
| c)        | La natation et le cyclisme                                                | 79        |
| 2)        | L'alimentation                                                            | 79        |
| a)        | Rôle essentiel de l'alimentation                                          | 79        |
| 1.        | Manger sain et équilibré                                                  | 79        |
| 2.        | Éviter les régimes spécifiques                                            | 80        |
| b)        | La santé des os passe par l'alimentation                                  | 80        |
| 1.        | L'importance du calcium                                                   | 80        |
| ➤         | Les besoins calciques recommandés                                         | 80        |
| ➤         | Enrichir son alimentation en calcium                                      | 81        |
| ➤         | Limiter les fuites urinaires de calcium                                   | 82        |
| 2.        | La vitamine D, l'alliée du calcium                                        | 82        |
| ➤         | Le soleil :                                                               | 82        |
| ➤         | L'alimentation :                                                          | 83        |
| 3.        | Les aliments d'origine végétale                                           | 83        |
| 3)        | Lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme                                 | 83        |
| 4)        | Maintien d'un poids et d'un IMC normaux                                   | 84        |
| 5)        | Prévention des chutes                                                     | 84        |
| a)        | Correction de l'acuité visuelle                                           | 84        |
| b)        | Avancer d'un pas sûr                                                      | 84        |
| c)        | Aménagement du logement                                                   | 84        |
| d)        | Vigilance face à certaines substances                                     | 85        |
| 6)        | Protecteurs de hanche                                                     | 85        |
| <b>B.</b> | <b>Traitements pharmacologiques</b>                                       | <b>85</b> |
| 1)        | Supplémentation en calcium et vitamine D                                  | 85        |
| a)        | Supplémentation en calcium                                                | 85        |
| b)        | Supplémentation en Vitamine D                                             | 86        |
| c)        | Stratégie thérapeutique                                                   | 87        |
| 2)        | Modification du métabolisme osseux en faveur de la formation              | 87        |
| a)        | Ranélate de strontium = Protelos*                                         | 87        |

|    |                                                                              |     |
|----|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1. | Mécanisme d'action .....                                                     | 87  |
| 2. | Indications .....                                                            | 88  |
| 3. | Posologie .....                                                              | 89  |
| 4. | Modalités de prise .....                                                     | 89  |
| 5. | Efficacité .....                                                             | 89  |
| ➤  | L'étude SOTI.....                                                            | 89  |
| ➤  | L'étude TROPOS .....                                                         | 91  |
| 6. | Effets indésirables .....                                                    | 93  |
| 7. | La polémique .....                                                           | 93  |
| b) | Analogues hormonaux.....                                                     | 94  |
| 1. | Modulateur sélectif de l'activation des récepteurs œstrogéniques = SERM..... | 93  |
| ➤  | Spécialités .....                                                            | 94  |
| ➤  | Structure .....                                                              | 95  |
| ➤  | Mode d'action .....                                                          | 95  |
| ➤  | Indication .....                                                             | 95  |
| ➤  | Posologie .....                                                              | 95  |
| ➤  | Effets indésirables .....                                                    | 96  |
| ➤  | Précaution d'emploi .....                                                    | 96  |
| ➤  | Efficacité du raloxifène : Etude MORE .....                                  | 96  |
| ➤  | Efficacité du Bazédoxifène .....                                             | 97  |
| 2. | Analogue de la parathormone = Forstéo* .....                                 | 98  |
| ➤  | Spécialités .....                                                            | 98  |
| ➤  | Mécanisme d'action .....                                                     | 99  |
| ➤  | Indications .....                                                            | 99  |
| ➤  | Posologie .....                                                              | 99  |
| ➤  | Effets indésirables .....                                                    | 100 |
| ➤  | Efficacité .....                                                             | 100 |
| 3) | Réduction de la résorption osseuse .....                                     | 101 |
| a) | Calcitonine .....                                                            | 101 |
| 1. | Définition .....                                                             | 101 |
| 2. | Sécrétion .....                                                              | 101 |
| 3. | Effets .....                                                                 | 102 |
| 4. | Indications .....                                                            | 102 |
| 5. | Posologie .....                                                              | 102 |
| 6. | Précautions d'emploi .....                                                   | 102 |
| 7. | Effets indésirables .....                                                    | 103 |
| 8. | Contre indication .....                                                      | 103 |
| b) | Biphosphonates.....                                                          | 103 |
| 1. | Structure .....                                                              | 103 |
| 2. | Mode d'action .....                                                          | 104 |
| 3. | Indications .....                                                            | 105 |
| 4. | Pharmacocinétique .....                                                      | 105 |
| 5. | Modalité de prise .....                                                      | 105 |
| 6. | Principaux effets indésirables .....                                         | 106 |
| 7. | Contre-indications absolues .....                                            | 106 |
| 8. | Les différentes molécules disponibles .....                                  | 107 |
| ➤  | L'etidronate.....                                                            | 107 |
| ➤  | L'alendronate .....                                                          | 108 |
| ➤  | Le risédronate .....                                                         | 109 |
| ➤  | Ibandronate.....                                                             | 110 |
| ➤  | Acide zolédronique .....                                                     | 111 |
| 9. | Que faire en cas d'oubli ? .....                                             | 113 |
| ➤  | Les biphosphonates à prise hebdomadaire .....                                | 113 |
| ➤  | Les biphosphonates à prise mensuelle .....                                   | 114 |
| ➤  | Les biphosphonates injectables .....                                         | 114 |
| 4) | Les traitements hormonaux substitutifs.....                                  | 114 |
| a) | Principe .....                                                               | 114 |
| b) | Spécialités .....                                                            | 115 |
| 1. | Les œstrogènes .....                                                         | 115 |
| ➤  | Patchs œstrogéniques et gels : Estradiol 17 bêta.....                        | 115 |
| ➤  | œstrogènes par voie orale .....                                              | 115 |
| 2. | Association œstro-progéstative .....                                         | 116 |

|           |                                                                                  |            |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.        | Progestérone.....                                                                | 116        |
| ➤         | Progestatifs avec action œstrogénique.....                                       | 116        |
| ➤         | Progestatifs par voie orale.....                                                 | 116        |
| ➤         | Progestatif par voie injectable.....                                             | 117        |
| ➤         | Progestatif par voie locale.....                                                 | 117        |
| ➤         | Progestatifs de synthèse.....                                                    | 117        |
| c)        | La controverse.....                                                              | 117        |
| d)        | Etude Women's Health Initiative.....                                             | 118        |
| 1.        | Plan expérimental :.....                                                         | 118        |
| 2.        | Cadre.....                                                                       | 118        |
| 3.        | Participants.....                                                                | 118        |
| 4.        | Intervention.....                                                                | 118        |
| 5.        | Principaux critères de jugement.....                                             | 118        |
| 6.        | Principaux résultats.....                                                        | 118        |
| 7.        | Conclusion.....                                                                  | 119        |
| e)        | Evolution de l'emploi des THS en France.....                                     | 119        |
| 1.        | Jusqu'en 2002 ; la progression régulière.....                                    | 119        |
| 2.        | 3 décembre 2003 : les nouvelles recommandations de l'Afssaps.....                | 119        |
| 3.        | 2003-2007 : La chute.....                                                        | 120        |
| 5)        | Les nouveaux médicaments.....                                                    | 121        |
| a)        | Prolia* = denozumab.....                                                         | 121        |
| 1.        | Introduction.....                                                                | 121        |
| 2.        | La découverte de l'OPG et du RANK Ligand.....                                    | 121        |
| 3.        | Mécanisme d'action.....                                                          | 122        |
| 4.        | Implication OPG/RANK Ligand dans l'ostéoporose.....                              | 123        |
| 5.        | Inhibiteur du Rank ligand = DENOZUMAB.....                                       | 123        |
| 6.        | Indications.....                                                                 | 124        |
| ➤         | Denozumab = Prolia*.....                                                         | 124        |
| ➤         | Denozumab = Xgeva*.....                                                          | 124        |
| 7.        | Posologie.....                                                                   | 125        |
| 8.        | Effets indésirables et contre-indications.....                                   | 125        |
| ➤         | Les contres-indications.....                                                     | 125        |
| ➤         | Les effets indésirables.....                                                     | 125        |
| 9.        | Efficacité : L'étude Freedom.....                                                | 126        |
| ➤         | Objectif.....                                                                    | 126        |
| ➤         | Méthode.....                                                                     | 126        |
| ➤         | Résultats.....                                                                   | 126        |
| 10.       | Denosumab versus alendronate.....                                                | 127        |
| ➤         | Objectifs.....                                                                   | 127        |
| ➤         | Méthode.....                                                                     | 128        |
| ➤         | Résultats.....                                                                   | 128        |
| b)        | Odanacatib.....                                                                  | 128        |
| 1.        | La cathepsine.....                                                               | 128        |
| 2.        | Mécanisme d'action.....                                                          | 128        |
| 3.        | Efficacité.....                                                                  | 128        |
| <b>C.</b> | <b>La phytothérapie.....</b>                                                     | <b>129</b> |
| 1)        | La prêle des champs (Equisetum Arvense).....                                     | 129        |
| 2)        | La luzerne (Medicago sativa).....                                                | 130        |
| 3)        | L'ortie (Urtica dioica et Urtica urens).....                                     | 130        |
| 4)        | Le bambou épineux (Bambusa arundinacea).....                                     | 130        |
| <b>D.</b> | <b>Stratégies thérapeutiques.....</b>                                            | <b>131</b> |
| 1)        | Chez les patientes ménopausées avec fracture.....                                | 131        |
| a)        | T score ≤ -2,5 (ostéoporose).....                                                | 131        |
| b)        | 2,5 < T score ≤ -1 (ostéopénie).....                                             | 131        |
| c)        | T score > -1.....                                                                | 131        |
| 2)        | Chez les patientes ménopausées sans fracture.....                                | 133        |
| a)        | Femmes ménopausées de 50 à 60 ans.....                                           | 133        |
| b)        | Femmes de 60 à 80 ans.....                                                       | 133        |
| c)        | Femmes après 80 ans.....                                                         | 134        |
| 3)        | Cas de l'ostéoporose cortisonique.....                                           | 136        |
| a)        | Femme ménopausée avec antécédent de fracture par fragilité osseuse.....          | 136        |
| b)        | Femme ménopausée sans antécédent de fracture, femme non ménopausée et homme..... | 136        |

|                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| c) Femme ou homme à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale..... | 136 |
| 4) Durée du traitement.....                                                                                    | 136 |

|                                                                        |            |
|------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>II OSTÉOPOROSE : VERS UNE EDUCATION THÉRAPEUTIQUE CODIFIÉE.....</b> | <b>137</b> |
| <b>A. Education thérapeutique : les étapes .....</b>                   | <b>137</b> |
| 1) Première étape : le diagnostic éducatif .....                       | 137        |
| 2) Deuxième étape : les consultations éducatives personnalisées .....  | 137        |
| <b>B. Cas de l'ostéoporose ; Réduire le risque de fractures .....</b>  | <b>138</b> |
| 1) La diététique .....                                                 | 138        |
| 2) L'activité physique .....                                           | 138        |
| 3) La prévention de chutes .....                                       | 139        |
| 4) L'observance au traitement .....                                    | 139        |
| <b>C. Le rôle du pharmacien .....</b>                                  | <b>139</b> |
| 1) Sensibilisation et information du public .....                      | 140        |
| 2) Le bon usage du médicament .....                                    | 140        |

# INTRODUCTION

Fragilité ou os fracturés, dos courbé et raccourcissement de taille... autant de signes de déclin du corps qui nous sont familiers et que nous considérons souvent comme faisant partie du vieillissement normal. Alors qu'en réalité, ils constituent les symptômes d'une maladie : l'ostéoporose.

Le mot ostéoporose est synonyme de la porosité ou de l'amincissement des os, peu importe la cause du problème. La perte osseuse due au vieillissement est un phénomène universel. Elle prend cependant la forme d'une maladie lorsque la masse osseuse diminue jusqu'à atteindre un seuil où il y a un risque de fracture.

L'ostéoporose non traitée progresse inévitablement et figure d'ailleurs parmi les causes principales de souffrance, de handicap et de mortalité chez les personnes âgées. Heureusement, cette pathologie suscite aujourd'hui de plus en plus l'intérêt non seulement des professionnels de santé, mais aussi du grand public. En outre, le corps médical a réalisé des percées importantes dans le domaine du diagnostic et du traitement de cette maladie.

Cette thèse abordera l'histoire de cette pathologie, l'épidémiologie, les facteurs de risque ainsi que les différentes étiologies et les différents types d'ostéoporose existants. Par la suite, nous nous concentrerons sur l'ostéoporose post ménopausique en abordant la physiopathologie ainsi que les différents traitements existants.

L'objectif de cette thèse est également de présenter les nouveaux médicaments qui apparaîtront bientôt dans nos officines mais aussi l'intérêt de l'éducation thérapeutique et le rôle du pharmacien dans la prise en charge de cette pathologie.

### I DÉFINITION (1, 46)

Jean Louis Petit, chirurgien français et directeur de L'Académie Royale de chirurgie, découvre l'ostéoporose en 1705. Cette maladie est décrite pour la première fois dans son traité des maladies des os. A cette époque, il la nomma : « ostéomalacie ».

Le mot « ostéoporose » apparaît vers 1820 avec l'anatomo-pathologiste J.G. Lobstein. Il crée le terme « ostéoporose » à partir des racines grecques *osteon* (os) et *poros* (passage), ce qui signifie littéralement « os poreux ». Cette maladie nouvelle de l'os, véritable « désossification » est le résultat d'observations qu'il fait au cours de ses autopsies. Cette découverte est importante car elle corrige l'hypothèse précédente de Jean Louis Petit selon laquelle cette maladie était une décalcification de l'os.

J.G Lobstein publie en 1829 un traité où il est question pour la première fois de façon explicite et précise d'ostéoporose.

En 1832, le terme ostéoporose est introduit officiellement dans le dictionnaire de la langue française.

C'est à partir de 1980 avec la densitométrie, que l'ostéoporose rentre dans sa période dite « densitométrique », la plus active et la plus prometteuse en terme de découverte et de connaissance de la maladie. En effet, la maladie peut enfin être diagnostiquée bien avant d'éventuelles complications et donc donner lieu à un traitement préventif.

Auparavant, on ne pouvait que constater les fractures et une augmentation de la transparence osseuse sur des radiographies classiques. Ces dernières ne détectent en effet une diminution de la masse osseuse que si elle atteint au moins 30 %.

En 1991, une réunion d'experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé une définition de cette affection, universellement adoptée depuis : « l'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration micro architecturale du tissu osseux conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et à une augmentation conséquente du risque de fracture ».

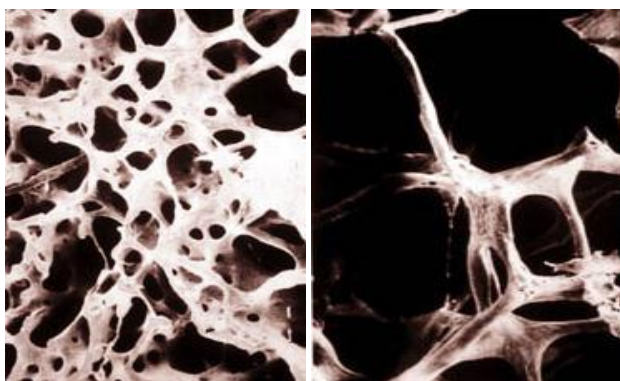


Figure 1 Travées osseuses d'un sujet sain et d'un sujet ostéoporotique (46)

## II ÉPIDÉMIOLOGIE (4, 55, 61)

Avec l'augmentation de 30 ans de l'espérance de vie pour la femme en un siècle, l'ostéoporose est devenue un véritable problème de santé publique.

Pathologie à prédominance féminine (7 femmes pour 1 homme), l'ostéoporose concernerait, en France 10% des femmes à 50 ans, 20% à 60 ans et atteindrait 40% à 75 ans. Au total, la prévalence de l'ostéoporose concernerait 30 à 40% des femmes ménopausées, soit près de 3 millions de françaises.

| Fractures                          | Femmes |
|------------------------------------|--------|
| Extrémité proximale du fémur %     | 17,5%  |
| Vertèbres %                        | 15,6%  |
| Poignet %                          | 16,0%  |
| Au moins une des trois fractures % | 39,7%  |

Tableau 1 Estimation en % du risque pour une femme de 50 ans d'avoir une fracture avant la fin de sa vie (4)

Les trois sites les plus fréquemment concernés par les fractures sont le col du fémur, les vertèbres et le poignet mais d'autres fractures (humérus, os de la jambe, bassin, sacrum, côtes...) ne sont pas rares. On estime qu'en France 50 000 fractures du col du fémur, 40 000 fractures du poignet et 100 000 fractures vertébrales surviennent annuellement après des traumatismes peu violents.

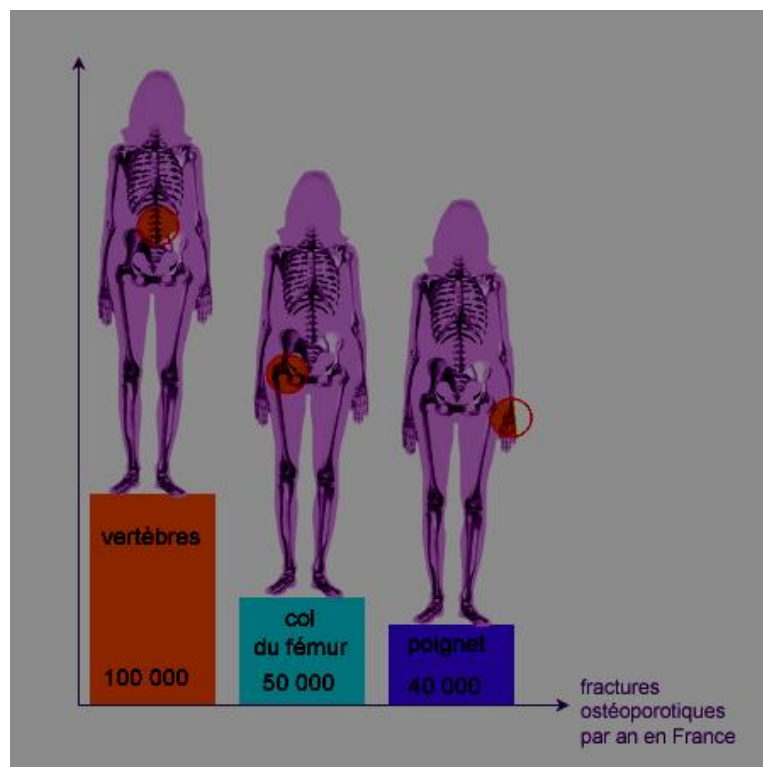


Figure 2 Nombre de fractures ostéoporotiques par an en France (4)

L'ostéoporose, par sa fréquence, constitue donc un important enjeu de santé du fait des conséquences potentiellement graves des fractures. En effet, le risque de décès ou d'incapacité et de perte d'autonomie après une fracture du col du fémur est important, surtout chez les personnes âgées ; il est dû, non seulement à l'acte chirurgical et à ses complications mais aussi aux conséquences de la perte d'autonomie lors de la mise en institution.

Les chutes chez les personnes âgées sont fréquentes. La Direction Générale de la Santé estime que plus d'une personne âgée de plus de 65 ans sur 5 ferait une chute par an (sans que celle-ci provoque pour autant une fracture). Chaque année, parmi les personnes de plus de 75 ans, 91 000 font un séjour hospitalier à cause d'une fracture du fémur ou des membres supérieurs, parmi lesquelles 80 % subissent une intervention chirurgicale.

Le coût global de l'ostéoporose dans la situation démographique actuelle est en France de l'ordre de 1 milliard d'euros par an. Mais les estimations financières ne doivent pas faire oublier le « coût humain » de l'ostéoporose, c'est à dire des années de douleurs pénibles, de déformations, de réduction de la taille et d'altération de la qualité de vie.

### III Structure osseuse

#### A. De quoi sont faits nos os ? (21, 40)

##### 1) Une charpente et des tuiles (40)

L'os est comme un canevas, constitué d'une trame de protéines (principalement du collagène), sur laquelle se déposent des cristaux de calcium. Prenons l'exemple d'une toiture : il est fait d'une charpente (équivalent de la trame protéique) sur laquelle sont posées des tuiles (les cristaux de calcium). Même si ces tuiles sont d'excellente qualité et en nombre suffisant, la toiture sera défectueuse si la charpente est mangée par les termites. C'est exactement ce qui est observé dans l'ostéoporose ; un défaut de la trame protéique avec perturbations secondaires de l'agencement des cristaux de calcium.

##### 2) Os trabéculaire et os cortical (21, 40)

La nature du tissu osseux varie au sein d'une même pièce osseuse.

- **L'os cortical (ou os compact)**, très dense et résistant, est surtout retrouvé à la périphérie des os longs (fémur par exemple) et en moindre quantité autour des os plats (crâne, sternum) et des os courts (vertèbres). Il constitue 80% de la masse totale de notre squelette. L'épaisseur de la corticale des os longs, assez stable chez l'homme, diminue franchement chez la femme à partir de la ménopause. Cette perte osseuse corticale est le principal facteur prédisposant à la fracture du col du fémur.

- **L'os trabéculaire (ou os spongieux)**, beaucoup plus fragile que l'os cortical, est constitué par un réseau de fines travées reliées entre elles, un peu comme un nid d'abeille. Entre les travées se trouve la moelle osseuse, productrice des cellules sanguines. L'os trabéculaire est principalement retrouvé dans la partie centrale des os plats et des vertèbres, ainsi que dans les extrémités des os longs. On estime la perte d'os trabéculaire à près de 50% entre 20 et 80 ans chez la femme, pour « seulement » 25% des hommes.



Figure 3 Os compact et os trabéculaire (40)

## B. À quoi sert le squelette ? (40)

Il possède quatre fonctions :

- **La fonction mécanique** est évidente : le squelette constitue la charpente de l'organisme sur laquelle vont se fixer tendons et muscles, dont la sollicitation va être à l'origine du mouvement.
- **La fonction protectrice** du squelette est aussi évidente : protection du cœur et des poumons au sein de la cage thoracique, ou protection de la moelle épinière au sein de la colonne vertébrale.
- **La fonction de production des cellules sanguines** est déjà moins connue. La moelle osseuse, contenue au sein de la plupart de nos 206 pièces osseuses, produit en effet de façon ininterrompue les trois types de cellules circulant dans notre sang, globules rouges, globules blancs et plaquettes.
- **La fonction métabolique** est la plus subtile : le squelette peut être assimilé à un réservoir de calcium pour l'organisme, permettant, par le biais d'une régulation hormonale très fine, le maintien d'un taux optimal de calcium dans le sang et dans l'ensemble de nos cellules, au bon fonctionnement desquelles il est indispensable.

## IV LES DEUX TYPES D'OSTÉOPOROSE (4, 7, 20, 27 28)

On distingue deux grands types d'ostéoporose :

- L'ostéoporose primitive (type I et II)
- L'ostéoporose secondaire.

L'ostéoporose de type I, liée essentiellement à la carence œstrogénique survient après la ménopause. L'ostéoporose de type II est liée au vieillissement et aux effets de la carence calcique et vitaminique D.

L'ostéoporose peut aussi être induite par certaines pathologies ; c'est l'ostéoporose secondaire.

## A. L'ostéoporose primitive (4, 7, 20, 28)

### 1) L'ostéoporose primitive de type 1 = Ostéoporose post ménopausique (4, 7, 20, 28)

L'ostéoporose de type I se développe généralement chez les femmes après la ménopause lorsque la quantité d'œstrogènes dans le corps diminue fortement.

La ménopause marque l'interruption de la production d'œstrogènes par les ovaires. Or, les œstrogènes sécrétés dès la puberté agissent sur l'os en stimulant la formation et le maintien de la masse osseuse. Avec la réduction de la concentration d'œstrogènes en circulation, on observe une perte rapide de la masse osseuse qui résulte de l'accentuation et du déséquilibre du remodelage osseux, la résorption devenant plus importante que la formation.

Elle survient essentiellement entre l'âge de 50 et 75 ans, et est six fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

L'ostéoporose post ménopausique touche préférentiellement l'os trabéculaire. Elle est donc responsable de fractures au niveau des vertèbres et du poignet.

### 2) L'ostéoporose primitive de type 2 = Ostéoporose sénile (4, 7, 20, 28)

L'ostéoporose primitive sénile est deux fois plus fréquente chez la femme de moins de 70 ans que chez l'homme du même âge. De plus, elle atteint la moitié des femmes et le quart des hommes de plus de 70 ans. Elle évolue de façon plus progressive que la précédente et concerne toutes les zones osseuses.

L'ostéoporose sénile survient lorsque les processus de résorption et de formation de l'os ne sont plus coordonnés, la dégradation osseuse est plus importante que la formation osseuse. (Cela se produit avec l'âge chez tout le monde à des degrés divers.)

Elle affecte l'os trabéculaire et cortical, entraînant souvent des fractures du col du fémur, des vertèbres, du tibia proximal et du bassin. Elle peut résulter de la réduction, liée à l'âge, de la synthèse de la vitamine D ou de la résistance à l'activité de la D. Chez les femmes âgées, les types I et II se produisent souvent ensemble.

## B. L'ostéoporose secondaire (20, 27)

Par définition, l'ostéoporose est dite secondaire lorsque la perte osseuse est due à un « problème » autre que la ménopause ou l'âge.

L'ostéoporose secondaire a des étiologies diverses :

### 1) Les endocrinopathies (20, 27)

Il semble que les endocrinopathies soient des causes plus fréquentes d'ostéoporose qu'on ne le pensait.

Exemples d'endocrinopathies ayant des conséquences sur le métabolisme osseux :

- Hypercorticisme spontané (maladie de Cushing).
- L'hyperthyroïdie provoque une ostéoporose par hyper remodelage osseux.
- L'hyperparathyroïdie provoque également une perte osseuse par accentuation de la résorption
- L'hypogonadisme (par exemple syndrome de Klinefelter chez l'homme) ; anorexie mentale chez la femme.

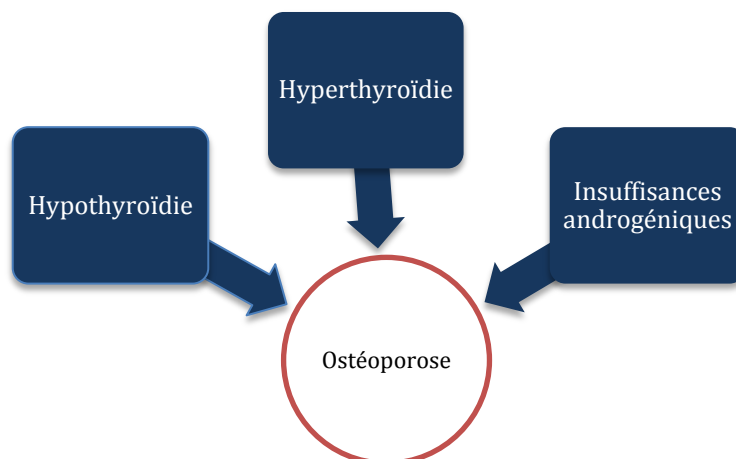
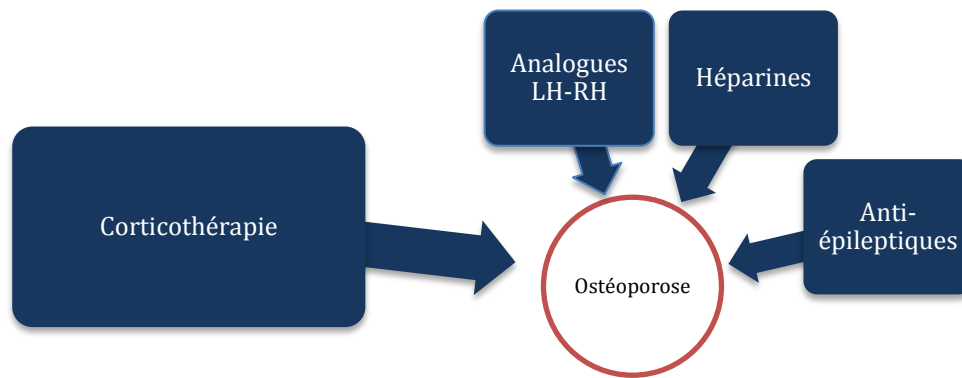


Figure 4 L'ostéoporose des maladies endocriniennes (4)

### 2) Les ostéoporoses iatrogènes (20, 27)

Les ostéoporoses iatrogènes sont :

- Essentiellement dues à la corticothérapie au long cours,
- Accessoirement dues à l'héparinothérapie prolongée, les agonistes LHRH (cancer de la prostate), les inhibiteurs de l'aromatase (cancer du sein), et certains anti-épileptiques.



**Figure 5 Les ostéoporoses iatrogènes (4)**

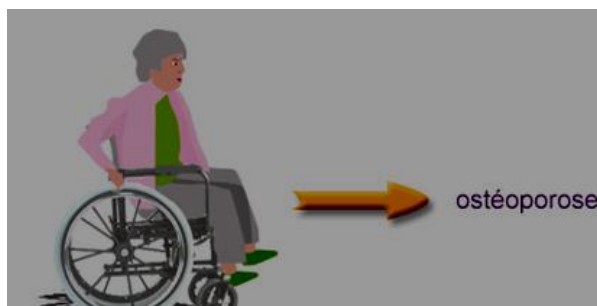
L'utilisation thérapeutique des corticoïdes depuis plus de 50 ans a été très vite associée à la découverte d'ostéoporose. On estime en effet que 20 à 50 % des patients recevant un traitement cortisonique au long cours ont une complication fracturaire vertébrale et que le risque de fracture de col du fémur est multiplié par 2 dans cette population. On estime que dans les pays développés 0,5 % de la population reçoit un traitement cortisonique au long cours, ce qui donnerait pour la France 250 000 à 300 000 personnes exposées au risque d'ostéoporose.

### 3) L'ostéoporose masculine (20, 27)

Chez l'homme, l'ostéoporose secondaire représente plus de 50 % des cas, la seconde étiologie étant l'âge, alors que chez la femme le pourcentage des ostéoporoses secondaires est beaucoup plus faible, environ 10 %.

### 4) L'immobilisation prolongée (20, 27)

L'immobilisation complète s'accompagne d'une accélération de la résorption osseuse très rapide, la perte osseuse pouvant varier de 1 à 10 % en un mois. Elle est liée à l'absence de contrainte mécanique, comparable à ce que l'on observe en apesanteur dans les vols spatiaux. Cette ostéoporose est responsable de très nombreuses fractures chez les patients immobilisés, en particulier les hémiplegiques et paraplégiques.



**Figure 6 L'ostéoporose d'immobilisation (4)**

## 5) Les ostéoporoses génétiques (20, 27)

Les ostéoporoses génétiques sont essentiellement représentées par la maladie de Lobstein ou maladie des os de verre dans laquelle l'ostéogénèse imparfaite est due à une anomalie du collagène osseux. Cela engendre des fractures à répétition dès le plus jeune âge.

## 6) La mastocytose osseuse (20, 27)

C'est une pathologie due à une prolifération de mastocytes dans la moelle osseuse. Cette maladie rare est responsable d'ostéopénie dans sa forme déminéralisante. Le diagnostic en est le plus souvent dermatologique (urticaire pigmentaire). La maladie est parfois découverte lors de biopsies osseuses devant une ostéoporose inhabituelle.

# V LES FACTEURS DE RISQUE (47, 48, 50)

Nous le développerons plus tard dans cette thèse mais l'ostéoporose est définie par une DMO (densité minérale osseuse)  $< -2,5$  T score. Ce seuil diagnostique n'est pas un seuil thérapeutique. Il faut, avant de décider de traiter ou non par un médicament, évaluer le risque personnel de fracture de la patiente pour une période à venir de 10 ans environ.

Différents facteurs de risque d'ostéoporose autres que la DMO (et certains indépendants de la DMO) ont été identifiés par de nombreuses études épidémiologique. Ils sont détaillés dans le prochain paragraphe. N'oublions pas que d'une part, les traitements anti-ostéoporotique ne réduisent le risque relatif de fracture que de moitié environ, et que d'autre part, ils sont prescrits pour une durée limitée (bien que déjà longue).

On sait par exemple que pour une même valeur de DMO, le risque de fractures augmente très significativement avec l'âge ce qui s'explique par une altération progressive de l'architecture osseuse avec l'âge qui ne peut pas être identifiée par la mesure de la DMO, et une aggravation du risque de chute avec l'âge et donc du risque de fractures périphériques.

| Facilement contrôlables                        | Difficilement contrôlables            | Incontrôlables                                  |
|------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Alcool/Tabac                                   | Chutes                                | Sexe féminin/Âge                                |
| Carences d'apport en calcium et/ou vitamines D | Maladies et traitements ostéopéniants | Ethnie (race blanche)                           |
| Ensoleillement insuffisant                     | Déficit en œstrogènes                 | Faible indice de masse corporelle               |
| Activité physique insuffisante                 | DMO faible                            | Antécédent maternel de fracture du col          |
|                                                |                                       | Antécédent personnel de fracture ostéoporotique |

Tableau 2 Les principaux facteurs de risque d'ostéoporose et de fractures (40)

## A. Les facteurs de risques incontrôlables de l'ostéoporose (47, 48, 50)

Certains facteurs de risque sont tout simplement hors du contrôle de l'individu et ne peuvent pas être changés. Même dans ce cas, il est utile de savoir si ces facteurs de risque sont présents afin que les techniques de prévention ou de traitement puissent être administrées dès que possible.

### 1) Âge et sexe (47, 48, 50)

La survenue de l'ostéoporose est tout d'abord liée au sexe et à l'âge. Si un homme sur huit est touché après la cinquantaine, à cet âge, une femme sur trois en souffre déjà. Cette proportion augmente avec les années puisqu'une femme sur deux est concernée après 75 ans.

Première explication : l'allongement de l'espérance de vie. Cela permet d'affirmer que l'on assistera dans les années qui viennent à une véritable "épidémie d'ostéoporose ».

Ensuite, les femmes sont particulièrement touchées en raison de la diminution de la sécrétion d'œstrogènes à la ménopause. Durant les 5 premières années qui suivent l'arrêt des règles, on estime que les femmes perdent 5 à 15 % de densité osseuse, puis 2 % par an ensuite. D'autres facteurs gynécologiques peuvent être retenus : une puberté tardive ou une ménopause précoce. En effet les femmes qui subissent la ménopause à un âge précoce (45 ans ou plus jeunes) sont plus à risque, parce que leur niveau d'œstrogènes sera abaissé plus rapidement.

### 2) Facteurs génétiques (47, 48, 50)

Bien qu'il soit difficile d'assurer dans l'état actuel des connaissances qu'il existe un facteur génétique « pur », le capital osseux d'une personne est souvent déterminé par l'hérédité. Plus sa structure osseuse est légère, plus elle est susceptible de développer une ostéoporose. Les antécédents familiaux de fractures sont l'un des indices recherchés par un médecin face à un soupçon d'ostéoporose.

Récemment, une prédisposition familiale a pu être mise en évidence. Les frères et sœurs des personnes souffrant d'ostéoporose ont six fois plus de risque d'avoir une faible densité osseuse que la population générale.

La recherche a également montré que les femmes de race blanche et asiatique sont plus susceptibles de développer l'ostéoporose. En outre, les fractures de la hanche se produisent deux fois plus souvent chez les femmes de race blanche que chez les femmes d'origine africaine. Cependant, les femmes de couleur qui se fracturent la hanche ont un taux de mortalité plus élevé.

### 3) Taux d'œstrogènes (47, 48, 50)

La baisse des œstrogènes survenant au cours de la ménopause entraîne une augmentation de la vitesse du remodelage osseux à l'origine de la perte osseuse conduisant à l'ostéoporose.

### 4) Taille et poids (47, 48, 50)

- Les personnes minces présentent un risque supérieur de présenter une ostéoporose en raison d'un manque de tissu musculaire. Les tissus musculaires jouent un rôle de protection de la structure osseuse.
- Une minceur excessive constitue un facteur de risque, à cause de l'absence de tissu graisseux. Le tissu graisseux est en effet capable de produire des œstrogènes.

### 5) Maladies endocriniennes (47, 48, 50)

Certaines maladies endocriniennes, comme l'hyperthyroïdie, peuvent représenter un facteur de risque d'ostéoporose.

## B. Les facteurs de risque contrôlables de l'ostéoporose (47, 48, 50)

Bien que les facteurs de risque d'ostéoporose ci-dessus soient en grande partie hors du contrôle de l'individu, il en existe certains qui peuvent être contrôlés ou diminués pour réduire le risque de l'ostéoporose. Ces facteurs de risque modifiables sont énumérés ci-dessous.

### 1) Sédentarité et absence d'activité physique (47, 48, 50)

L'ostéoporose n'a jamais été aussi fréquente qu'actuellement dans nos sociétés et pour cause : la sédentarité affaiblit jour après jour notre squelette. En effet, l'os est un tissu vivant qui réagit aux forces auxquelles il est soumis. Normalement, au cours des activités de la vie quotidienne, comme la marche, les flexions, les étirements et l'exercice, l'os est soumis à des efforts mécaniques auxquels il réagit en se restructurant pour s'adapter et devenir plus résistant.

La diminution de l'exercice a pour effet de réduire les forces exercées sur le squelette, les os finissent par s'affaiblir. Le manque complet d'activité ou l'immobilisation due à un plâtre en cas de fracture (cf Ostéoporose d'immobilisation), par exemple, peut rapidement entraîner une perte osseuse.

## 2) Alcool et tabac (47, 48, 50)

Une consommation importante d'alcool et de café aggrave le risque d'ostéoporose.

Les fumeurs présentent également un risque supérieur de développer une ostéoporose par rapport aux personnes qui ne fument pas. Le tabagisme peut influencer de plusieurs manières l'augmentation de la perte osseuse. Le tabagisme peut influencer les concentrations hormonales et/ou peut interférer avec l'absorption de calcium.

## 3) Prise de médicaments (47, 48, 50)

La consommation de certains médicaments, à fortes doses, peut empêcher l'organisme d'absorber normalement le calcium et entraîner une perte osseuse. Ces médicaments sont, notamment, la cortisone/les corticostéroïdes, les anticoagulants, les suppléments thyroïdiens et certains médicaments anti convulsivants.

## 4) Facteurs nutritionnels (47, 48, 50)

Notre alimentation joue également un rôle important dans la bonne santé de nos os. Ceux-ci sont tout particulièrement friands de calcium et de vitamine D, deux éléments trop peu présents dans l'alimentation moderne pour nous défendre contre l'ostéoporose.

# VI PHYSIOPATHOLOGIE

## A. Généralités

### 1) Qu'est ce que le remodelage osseux ? (17, 20, 21, 57)

L'une des caractéristiques physiologiques du tissu osseux est qu'il se renouvelle continuellement tout en maintenant sa masse constante grâce à un processus complexe et dynamique appelé remodelage osseux.

En premier lieu, le remodelage osseux permet à l'os d'exercer un rôle de banque minérale et en particulier de calcium. Ainsi, suivant les besoins, le squelette libère ou incorpore du calcium permettant de maintenir une concentration constante de cet élément dans le sang et le liquide extra cellulaire. D'autre part le remodelage renouvelle le tissu osseux et donne la possibilité à l'os de maintenir une structure lui permettant de remplir ses fonctions mécaniques, statiques et dynamiques.

Le remodelage osseux est régulé par des interactions complexes entre les hormones systémiques, les facteurs de croissance dont la synthèse se fait au niveau local et les cellules osseuses. Ce remodelage est basé sur l'activité synchronisée de deux groupes de cellules, les ostéoclastes responsables de la résorption osseuse et les ostéoblastes responsables de la formation osseuse.

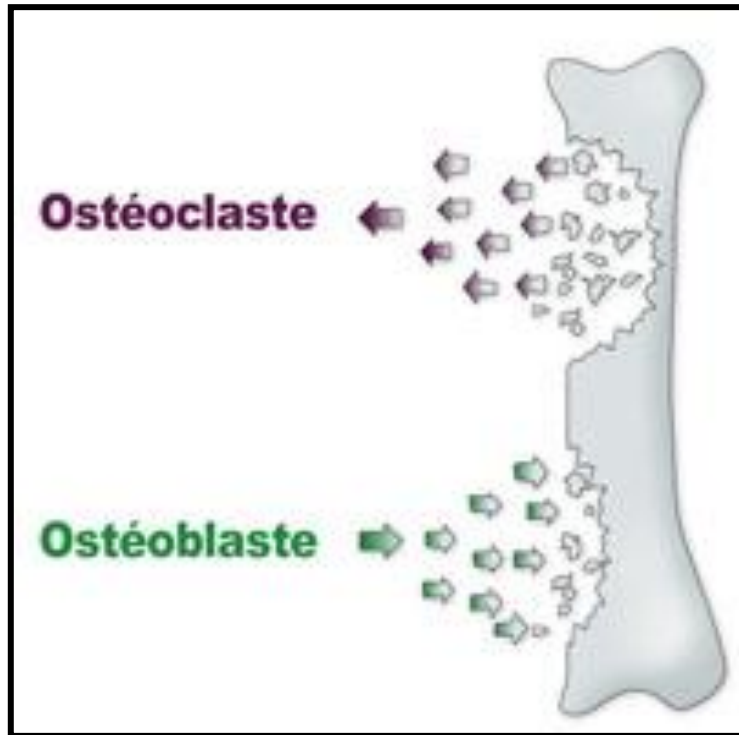


Figure 7 Equilibre entre ostéoclastes et ostéoblastes (17)

Dans un premier temps, les ostéoclastes arrivent et creusent de véritables « trous » appelés lacunes dans l'os : c'est la phase de résorption.

Ensuite, arrivent les ostéoblastes au fond des lacunes creusées précédemment. Ces cellules vont alors combler avec des protéines les trous formés constituant la phase de formation.

Si un déséquilibre apparaît entre ces deux phénomènes, les os peuvent devenir fragiles.

## 2) Comment varie la masse osseuse ? (20, 46)

Au cours de la vie, la masse osseuse est l'objet de trois grandes phases :

- **Phase de croissance** de la naissance jusqu'à l'âge de 20 ans environ. Pendant cette période, la formation prévaut sur la résorption et constitue ainsi le capital osseux de base.

Ce capital osseux se constitue progressivement, jusqu'à une quantité maximale, le pic de masse osseuse. Cette évolution dépend de nombreux facteurs : génétiques, relatifs au poids et à la pratique d'exercice physique pendant l'enfance et l'adolescence, nutritionnels (quantité de calcium, vitamine D et protéines de l'alimentation) et toxiques (prise de médicaments délétères pour l'os, consommation d'alcool, de drogues et de tabac). Plus le pic de masse osseuse sera faible, plus les chances de développer une ostéoporose seront grandes.

- **Phase en plateau** ; le capital osseux reste stable car les phases de destruction et de formation osseuse s'équilibrent vers l'âge de 25 ans, et ce jusqu'à 45-50 ans.

- **Phase de perte osseuse** correspond à une perte progressive de la masse osseuse normale, inévitable et inexorable due à l'âge.

En effet, la destruction prend le dessus sur la formation et le capital osseux diminue. Les os deviennent moins denses et moins solides. Cette diminution de la masse est régulière, et d'environ 0,5 % à 1 % par an. Mais pour les femmes, au moment de la ménopause, une accélération plus importante de la perte osseuse se produit : 3 à 5 % pendant 2 à 3 ans, puis 1 à 2 % pendant les 5 à 10 ans suivants.

Une perte osseuse excessive aboutit à l'ostéoporose. La perte est dépendante du niveau initial de densité osseuse (capital osseux) et de la vitesse de la perte (facteurs de risque accélérant la perte osseuse).

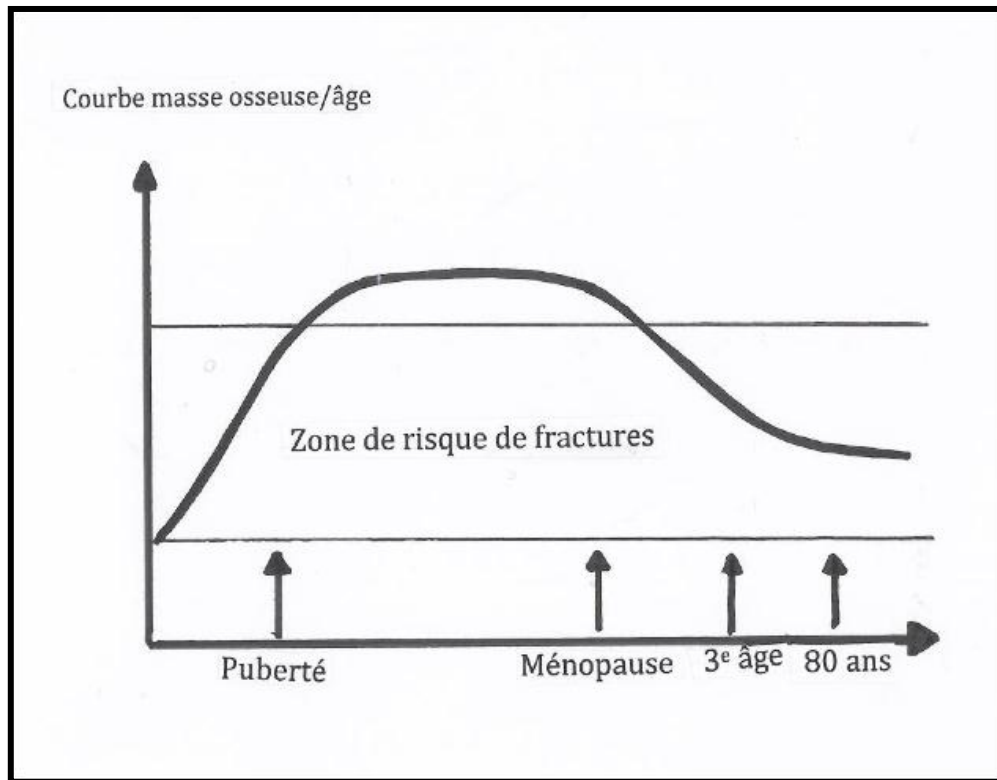


Figure 8 Evolution de la masse osseuse en fonction de l'âge (46)

## B. Les cellules osseuses

Le tissu osseux contient 4 types de cellules osseuses.

Les cellules bordantes, les ostéoblastes et les ostéocytes sont les cellules ostéoformatrices. Les ostéoclastes sont ostéo-résorbants.

Les ostéoblastes, les ostéoclastes et les cellules bordantes de l'os se trouvent à la surface des plages de tissu osseux, alors que les ostéocytes sont situés à l'intérieur de la matrice osseuse.

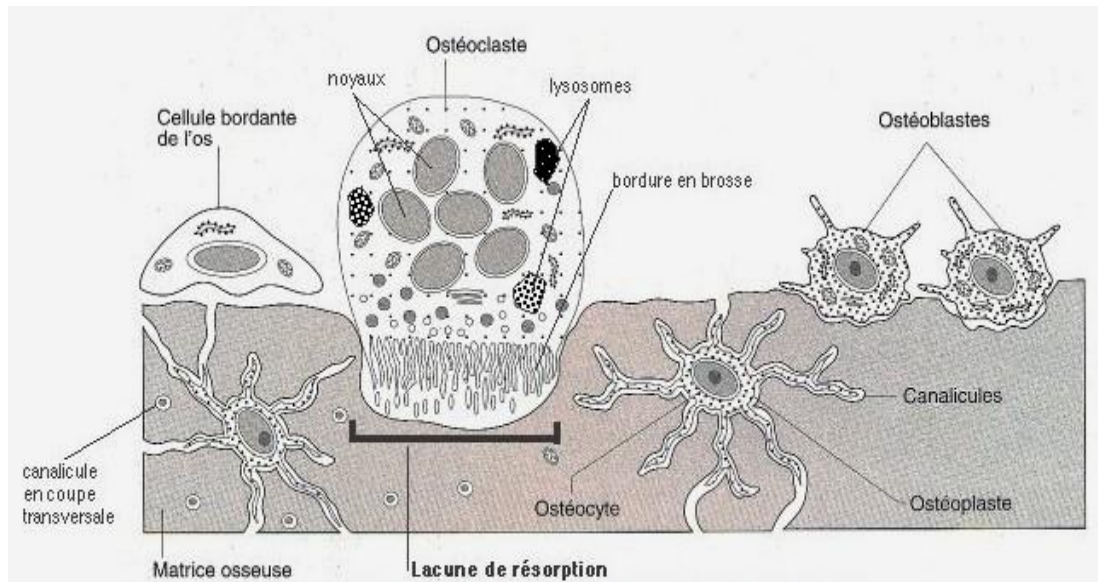


Figure 9 Les quatre types de cellules dans l'os (44)

## 1) Les ostéoclastes (17, 22, 30, 44, 54, 57, 70)

### a) Morphologie (43, 54)

L'ostéoclaste différencié est une cellule volumineuse multi nucléée, pouvant atteindre 100  $\mu\text{m}$  de diamètre. Il renferme 10 à 15 noyaux disposés en périphérie de la cellule, chacun étant associé à un appareil de Golgi.

Le cytoplasme renferme de nombreuses mitochondries, un réticulum granulaire et des vacuoles de tailles variables. A proximité de la bordure, il est riche en lysosomes qui contiennent de grandes quantités de phosphatase acide tartrique résistante.

La morphologie des ostéoclastes se caractérise par une bordure en brosse formée par des extensions "en doigts" de la membrane cytoplasmique. La fonction de la bordure en brosse est la destruction de l'os.

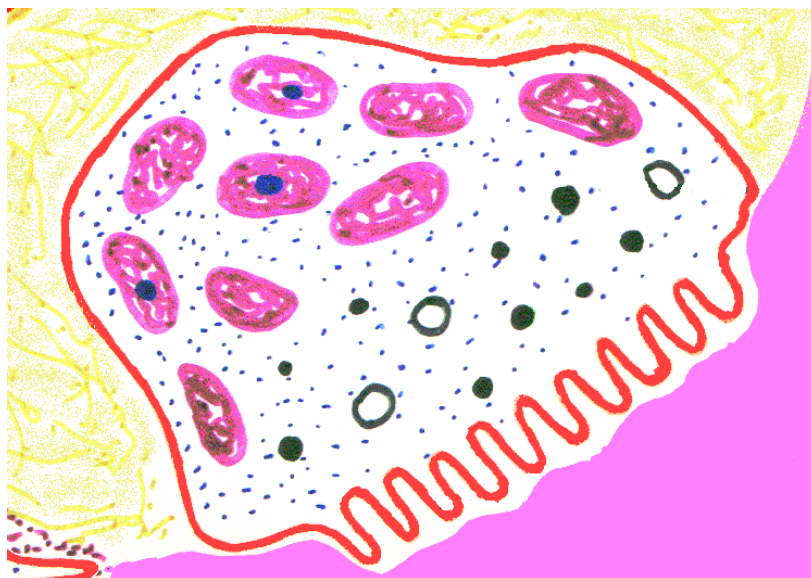


Figure 10 Schéma d'un ostéoclaste (54)

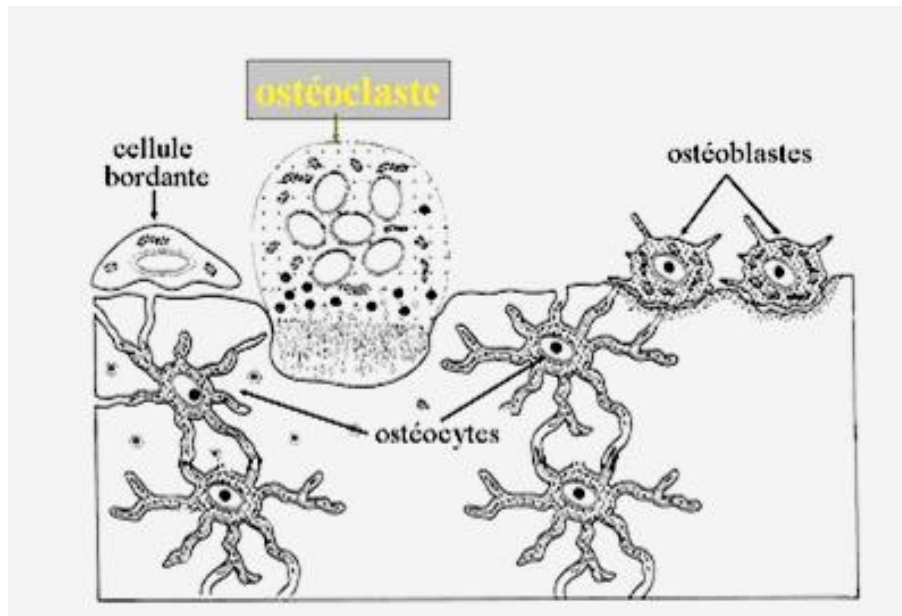


Figure 11 L'ostéoclaste dans le tissu osseux (44)

b) *Origine (22, 30, 57, 70)*

Les précurseurs des ostéoclastes sont des cellules souches hématopoïétiques de la lignée monocyte/macrophage avec le CFU-GM comme premier précurseur identifié. La différenciation des précurseurs en ostéoclastes est initiée puis reste sous le contrôle des cellules ostéoblastiques.

Les ostéoblastes, sous l'action de PTH et Vitamine D vont sécréter du M-CSF.

Le M-CSF va stimuler la différenciation et la prolifération des ostéoclastes.

Cette différenciation sera complétée par des contacts de cellule à cellule (ostéoblaste/ostéoclaste) grâce au système Rank Ligand. (Système abordé et expliqué ultérieurement)

D'autres facteurs interviennent sur la différenciation des ostéoclastes : des cytokines, des hormones systémiques ou des facteurs de croissance. Les pré-ostéoclastes fusionnent pour donner les ostéoclastes qui parviennent sur le site du remodelage osseux par la circulation.

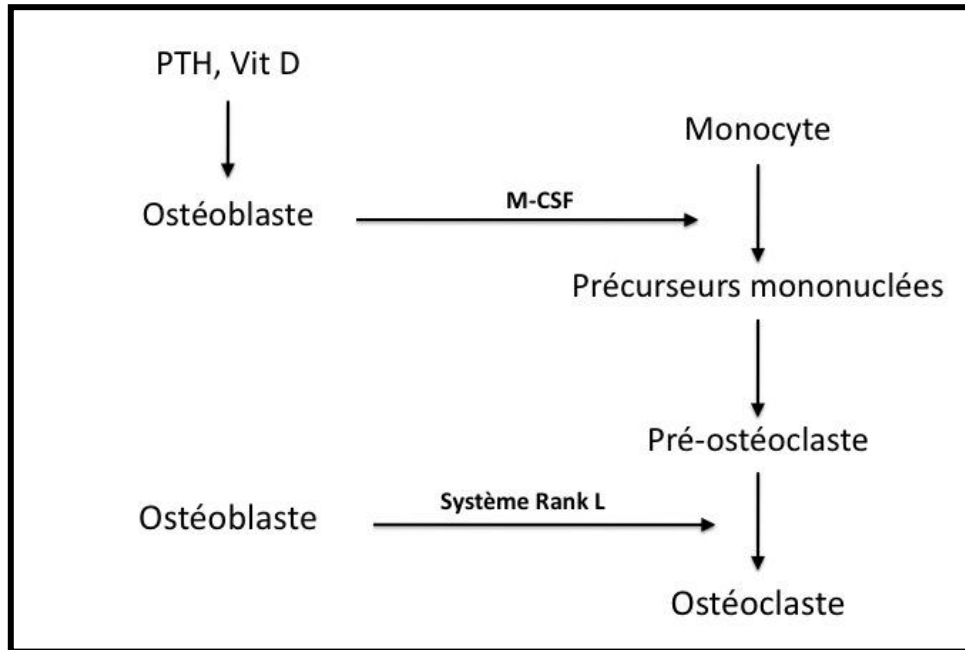


Figure 12 La lignée ostéoclastique (70)

c) *Mode d'action (17, 20)*

L'ostéoclast possède un équipement enzymatique important qui permet l'acidification et la dissolution de la phase minérale de la matrice osseuse ; des ions  $H^+$  sont produits par une anhydrase carbonique intra-cytoplasmique et excrétés dans la chambre de résorption par une pompe à protons. Parallèlement des enzymes lysosomales sont sécrétées (phosphatases acides, cathepsine K, métalloprotéases) qui assurent la dissolution de la phase organique de la matrice osseuse, aboutissant à une lacune de résorption (= lacune de howship).

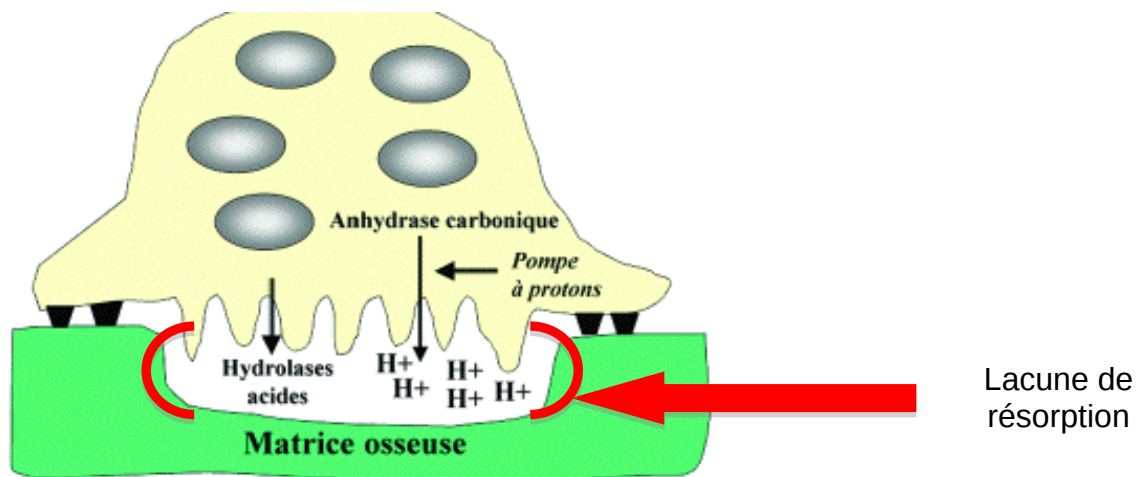


Figure 13 Mode d'action de l'ostéoclaste (17)

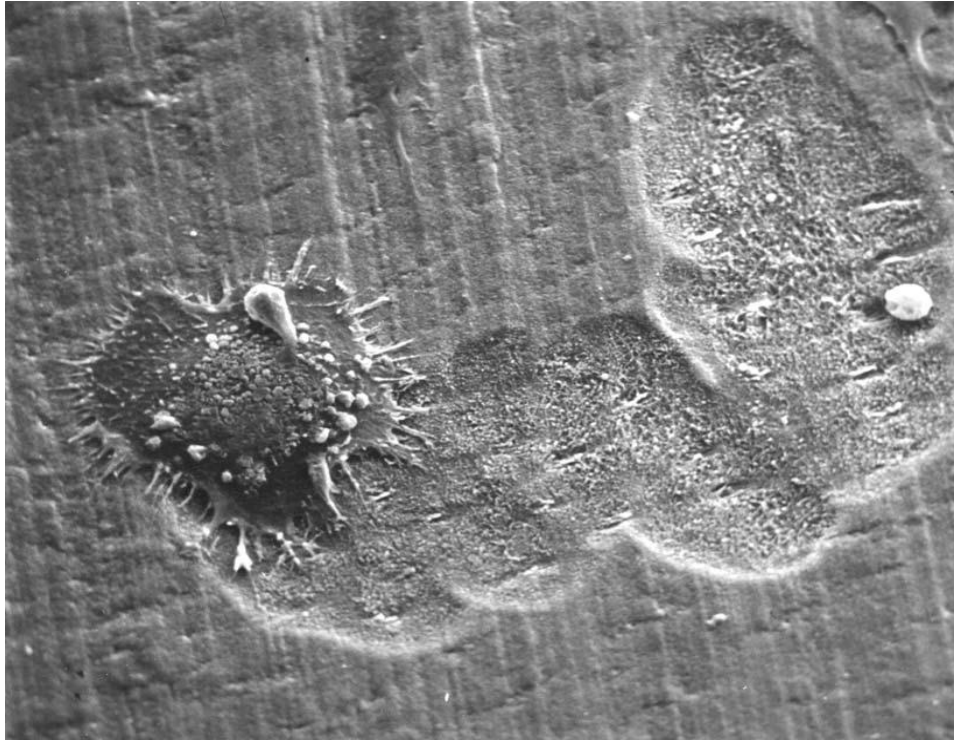


Figure 14 Microscopie électronique à balayage ; ostéoclaste en culture sur une tranche d'os (30)

## 2) Les ostéoblastes (30, 54, 57)

Ces cellules mononucléées, disposées en couches monocellulaires sur les surfaces osseuses, ont pour fonction d'élaborer un os nouveau après l'action des ostéoclastes. Il faut 100 à 1000 ostéoblastes pour reconstituer le volume d'os résorbé par un ostéoclaste.

### a) *Morphologie (30, 54)*

Leur corps cellulaire, polyédrique, porte de nombreuses expansions cytoplasmiques.

Le cytoplasme, très basophile, renferme un réticulum endoplasmique granulaire développé et de nombreux ribosomes libres. L'appareil de Golgi est volumineux. Les mitochondries sont nombreuses. Elles stockent le calcium et les phosphates, et renferment, dans leur compartiment interne, des granules denses de phosphate tricalcique  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ .

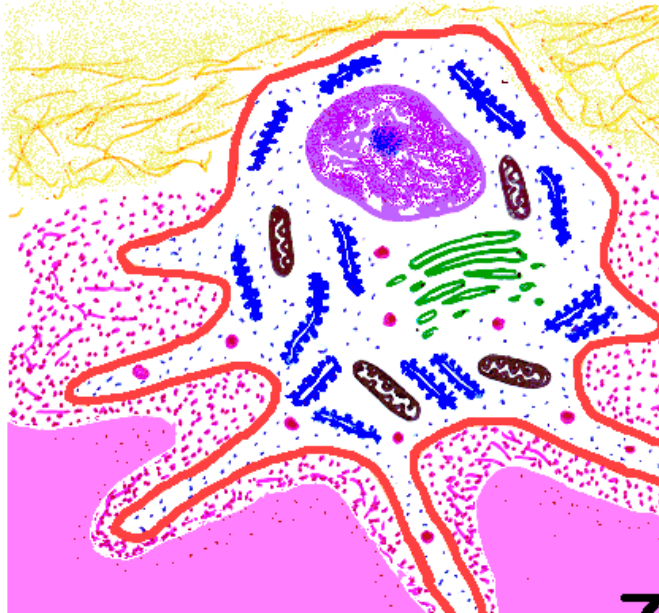


Figure 15 Schéma d'un ostéoblaste (54)

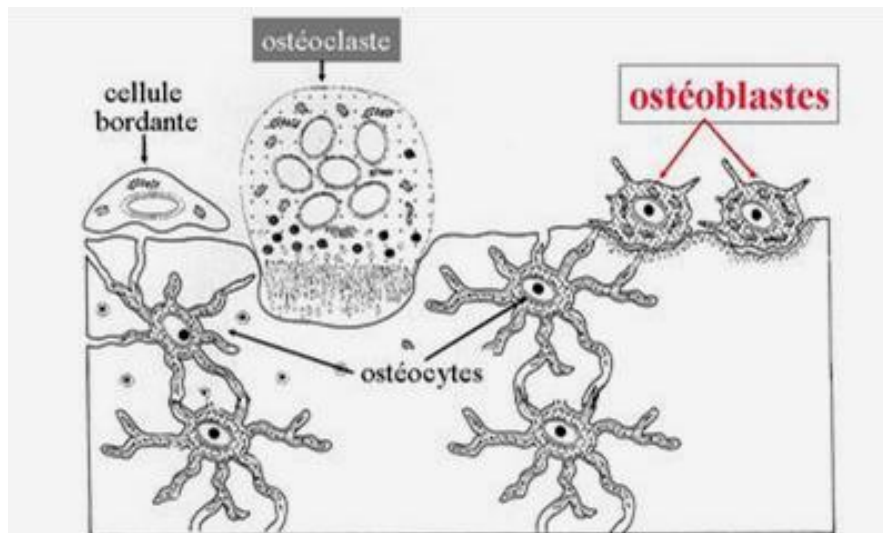


Figure 16 L'ostéoblaste dans le tissu osseux (44)

#### b) Origine (57)

Les précurseurs ostéoblastiques proviennent de la prolifération de clones de cellules pluripotentes qui peuvent se différencier, en adipocytes, en chondrocytes ou en myoblastes, selon l'expression de facteurs de transcription spécifiques.

L'ostéogénèse débute par la prolifération des cellules ostéoprogénitrices. Après arrêt de la multiplication cellulaire, la différenciation en ostéoblastes est conduite par des processus complexes orchestrés par des interactions entre cellules, entre cellules et matrice, et par des facteurs hormonaux ou locaux. Les pré-ostéoblastes parviennent à la matrice osseuse par migration.

Tout au long de leur maturation, les ostéoblastes expriment progressivement les gènes de la cellule fonctionnelle différenciée.

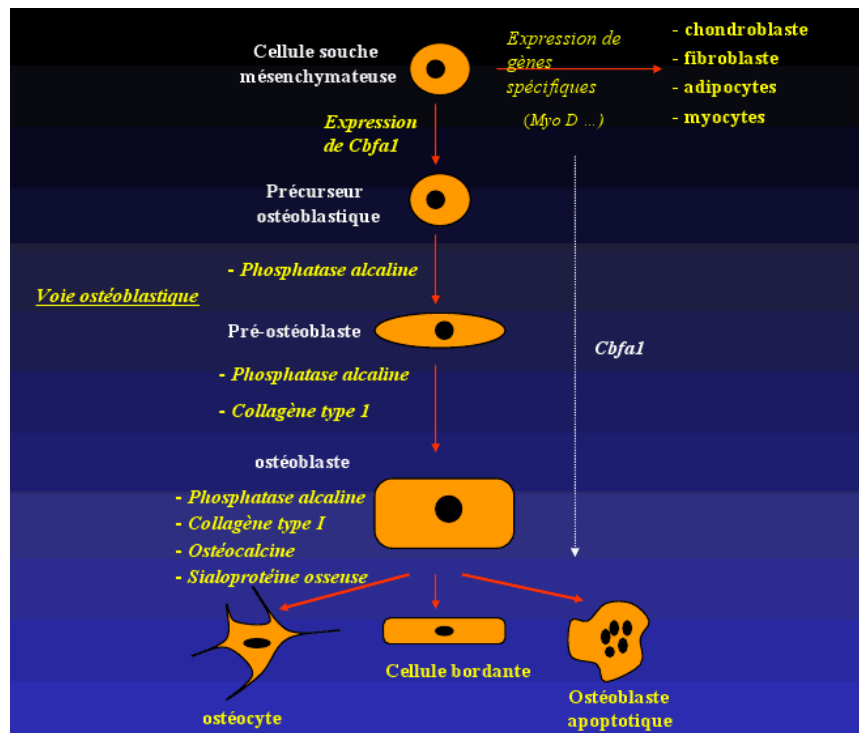


Figure 17 Processus de différenciation ostéoblastique (57)

### c) Mode d'action (57)

La fonction principale de l'ostéoblaste est de synthétiser et de minéraliser la matrice osseuse au cours de la croissance du squelette, du renouvellement de la matrice osseuse chez l'adulte et de la réparation osseuse tout au long de la vie.

La principale molécule synthétisée par les ostéoblastes est le collagène de type I.

Cette protéine est d'abord sécrétée sous forme d'un précurseur, le pro-collagène, qui possède des peptides d'extension N et C terminaux clivés par protéolyse dans le milieu extracellulaire.

- Les molécules de collagène de type I forment des triples hélices qui liées entre elles par des ponts pyridinolines s'assemblent en fibrilles.
- Ces fibrilles s'agencent en faisceaux.
- De nombreuses autres protéines incluses dans la matrice osseuse sont synthétisées par les ostéoblastes : l'ostéocalcine et l'ostéopontine qui représentent 50 % des protéines non collagéniques de l'os, des molécules d'adhésion qui interagissent avec les intégrines, des protéoglycanes et des facteurs de croissance.

Les ostéoblastes sécrètent d'abord la matrice organique, structurée par les fibres de collagène où les protéines non collagéniques sont intriquées. Les ostéoblastes matures contrôlent ensuite la minéralisation de la matrice par dépôts de cristaux d'hydroxyapatite en régulant les concentrations locales en calcium et en phosphate. Le calcium et les phosphates du milieu extracellulaire sont transférés au site de minéralisation par transport actif ou passif dans l'ostéoblaste.

Les ostéoblastes expriment de grandes quantités de phosphatase alcaline osseuse qui est un facteur important pour la minéralisation. Une déficience génétique en

phosphatase alcaline chez la souris induit, en effet, un défaut de minéralisation osseuse. Le volume de l'os est déterminé uniquement par la sécrétion de la matrice ostéoïde et la densité osseuse par la minéralisation.

### 3) Les cellules bordantes (30, 44, 54)

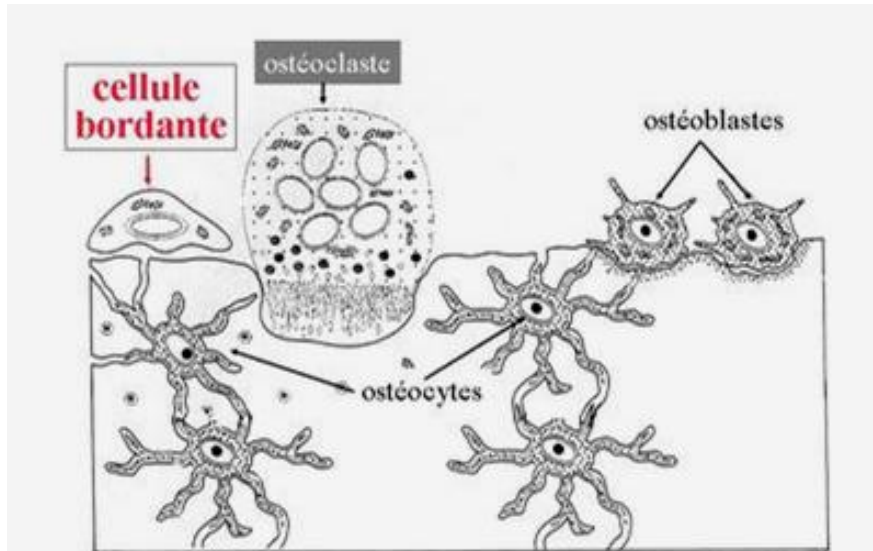


Figure 18 Les cellules bordantes dans le tissu osseux (44)

Une autre partie des ostéoblastes qui ont accompli leur fonction d'ostéogénèse se transforme en cellules bordantes. Ce sont des cellules plates et allongées qui se trouvent à la surface de l'os à l'état quiescent.

Les cellules bordantes sont alignées sur une couche de matrice osseuse non minéralisée. Il a été proposé l'hypothèse que ce seraient les cellules bordantes qui enverraient un signal aux pré-ostéoclastes pour signaler leur localisation dans l'os. Les cellules bordantes, agissant sur un signal des ostéocytes, seraient capables de déterminer le besoin de remodelage en un lieu et un temps spécifiques.

### 4) Les ostéocytes (30, 41, 44, 54)

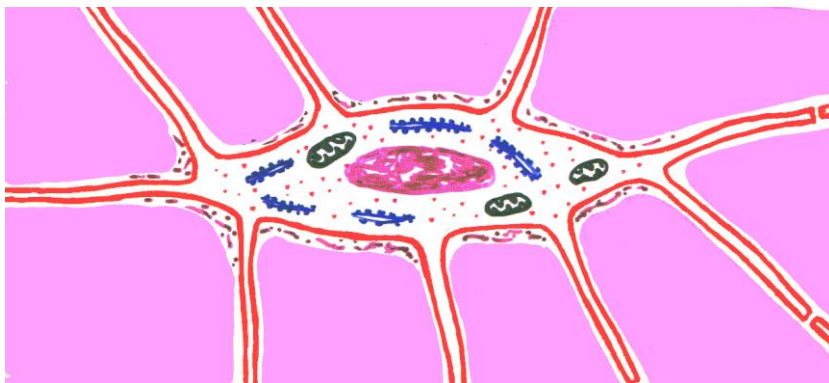


Figure 19 Schéma d'un ostéocyte (54)

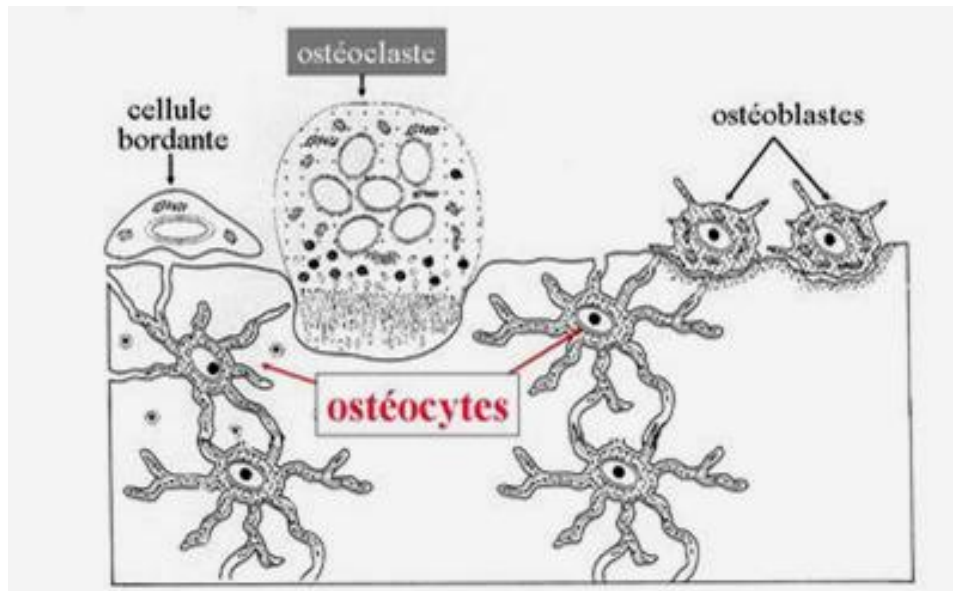


Figure 20 L'ostéocyte dans le tissu osseux (44)

L'ostéocyte est issue de l'ostéoblaste. Il se situe dans le tissu osseux à la différence de l'ostéoblaste, situé dans la matrice minéralisée. Il est logé dans des cavités creusées dans la matrice : l'ostéoplaste.

C'est une cellule fusiforme, aplatie, au noyau condensé et central. Son cytoplasme est acidophile, et ses contours irréguliers. Elle possède des prolongements qui lui permettent de communiquer avec d'autres ostéocytes grâce à des jonctions communicantes. Elle est moins active que l'ostéoblaste mais participe au maintien de la matrice extracellulaire en élaborant ses constituants, ou en la détruisant.

## C. Collaboration entre ostéoclastes et ostéoblastes (32, 70, 71, 72)

### 1) Les systèmes de collaboration (32, 70, 71, 72)

La coordination entre ostéoblastes et ostéoclastes est indispensable au maintien d'un bilan équilibré du remodelage osseux. L'ostéoblaste dispose d'une série de substances capables d'influencer la lignée des ostéoclastes.

#### a) *M-CSF*

La cytokine M-CSF, produite par l'ostéoblaste stimule la prolifération des précurseurs des ostéoclastes.

#### b) *IL6*

L'IL6 a un rôle sur la maturation des ostéoclastes.

### c) Système Rank

Les interactions entre RANK Ligand (RANKL) et RANK ont un rôle fondamental dans la physiologie du tissu osseux.

- Le Rank Ligand est une molécule membranaire exprimée par les ostéoblastes.
- Rank, récepteur membranaire, est exprimé par les ostéoclastes

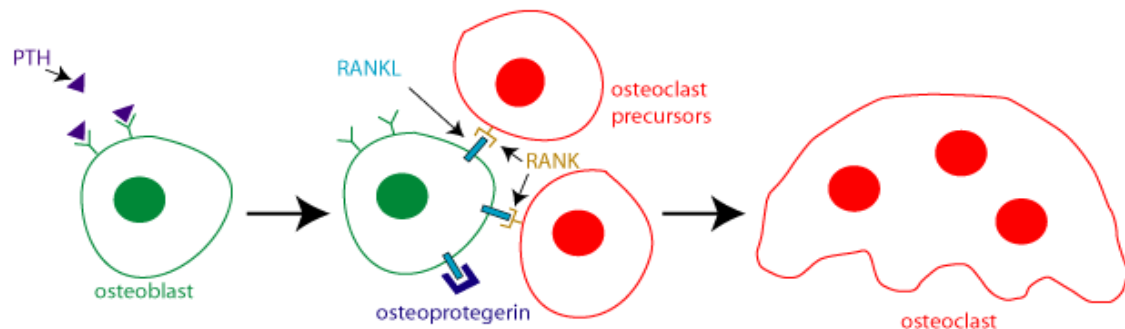


Figure 21 Système RANK-RANKL (3)

Le RANKL, exprimé par les ostéoblastes, se fixe au récepteur RANK situé sur les précurseurs des ostéoclastes entraînant de ce fait leur processus de différenciation afin qu'ils deviennent matures. Après cette liaison, les ostéoclastes en préfusion arrivent à maturité et se transforment en ostéoclastes multinucléés.

### d) OPG

Bien qu'il soit exprimé à la surface des ostéoblastes, le RANKL peut être bloqué par l'osteoprotégérine (OPG) fabriquée par les ostéoblastes. L'OPG est l'équivalent d'un récepteur soluble et agit comme un récepteur "piège" qui lie RANKL et bloque ainsi les interactions entre RANKL et RANK et donc la différenciation et l'activation des ostéoclastes.

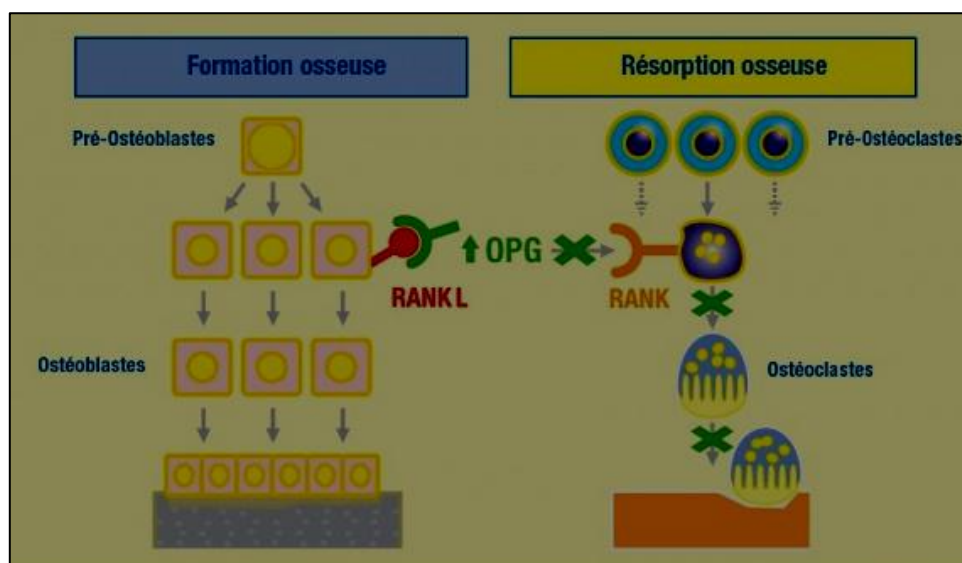


Figure 22 Rôle de l'OPG dans le remodelage osseux (3)

## 2) La collaboration (32, 70, 71, 72)

### a) *Action pro-ostéoclastique*

- Sous l'influence de cytokines inflammatoires (IL1, IL11 et TNF alpha) et de l'hormone parathyroïdienne (PTH), les ostéoblastes secrètent du M-CSF et de l'IL6. Cela active la différenciation et la maturation des ostéoclastes.
- Le système Rank (= interaction ostéoclaste/ostéoblaste) va induire la fusion des cellules uni-nucléées en cellules pluri-nucléées, leur différenciation et leur activation en ostéoclastes actifs.
- La PTH va faire chuter le quotient OPG/Rank Ligand en bloquant la production d'OPG et en stimulant l'expression de Rank Ligand. Cela renforce davantage l'activation ostéoclastogénique.

### b) *Action pro-ostéoblastique*

- Les œstrogènes quand à eux diminuent la résorption de l'os en inhibant l'expression du gène de l'IL 6 (cf « régulation du remodelage osseux : les œstrogènes »). De plus, ils stimulent les ostéoblastes pour permettre une plus grande production d'OPG et donc augmenter le quotient OPG/Rank Ligand. Ce mécanisme empêche la dégradation des os car tous les ligands Rank Ligand sont occupés. Les précurseurs ostéoclastiques ne peuvent donc pas être activés.

De plus, les œstrogènes favorisent l'apoptose des ostéoclastes.

- Après la résorption osseuse, des composants de la matrice osseuse, tels que des facteurs de croissance sont libérés dans l'environnement osseux. Ces facteurs de croissance participent au recrutement de nouveaux ostéoblastes en surface osseuse. Il pourrait donc être le facteur de couplage, le médiateur entre la fin de la résorption et l'initiation de la formation.
- La calcitonine est une hormone qui agit directement sur les ostéoclastes. Elle a une action anti-résorption en inhibant la fonctionnalité des ostéoclastes et en accélérant leur apoptose.

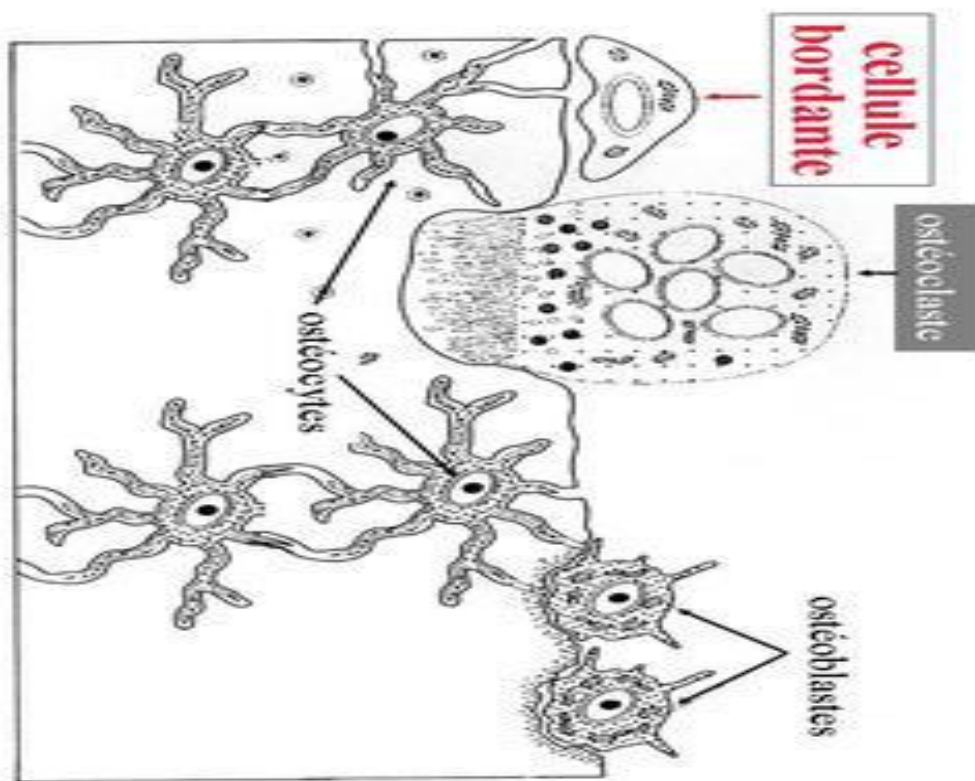


Figure 23 Schéma des coordinations entre ostéoclastes et ostéoblastes (70)

## D. Régulation du remodelage osseux

Trois types de contrôle s'exercent sur l'os:

- 1 - Les hormones sexuelles (œstrogènes)
- 2 - Les hormones régulant le calcium (calcitonine, PTH, Vitamine D)
- 3 - Les facteurs de croissance et cytokines (M-CSF, IGF-1, TGF  $\beta$ ...)

### 1) Les hormones sexuelles = Les œstrogènes (52, 57)

L'importance des œstrogènes dans le maintien de l'homéostasie calcique chez la femme ménopausée fut pour la première fois abordée par Fuller Albright il y a plus de 60 ans.

De nombreux auteurs ont prouvé que le niveau d'œstrogènes le plus bas chez une femme ménopausée était associé à la densité minérale osseuse la plus faible et à une probabilité de fracture la plus importante. De plus, une étude a montré que les hommes atteints d'ostéoporose présentaient une concentration en œstradiol plus faible que des hommes ayant une masse osseuse dans la norme.

Les œstrogènes seraient avant tout des inhibiteurs de la résorption osseuse. Les événements moléculaires liant les œstrogènes à l'état ostéoporotique ne sont pas encore bien définis. Chez certains animaux, le déficit en œstrogène est associé à une augmentation marquée de la synthèse d'IL 6 à partir des cellules du stroma et des ostéoblastes. En effet, les œstrogènes réguleraient l'activité de transcription du promoteur d'IL 6 mais inhiberaient également la réponse associée à l'action de l'IL 1 ou du TNF $\alpha$ .

Les œstrogènes agissent par l'intermédiaire de récepteurs appartenant au groupe des récepteurs nucléaires, ils sont au nombre de deux : ER (estrogen Receptors)  $\alpha$  et  $\beta$ . Les ostéoclastes et les ostéoblastes expriment ces récepteurs œstrogéniques.

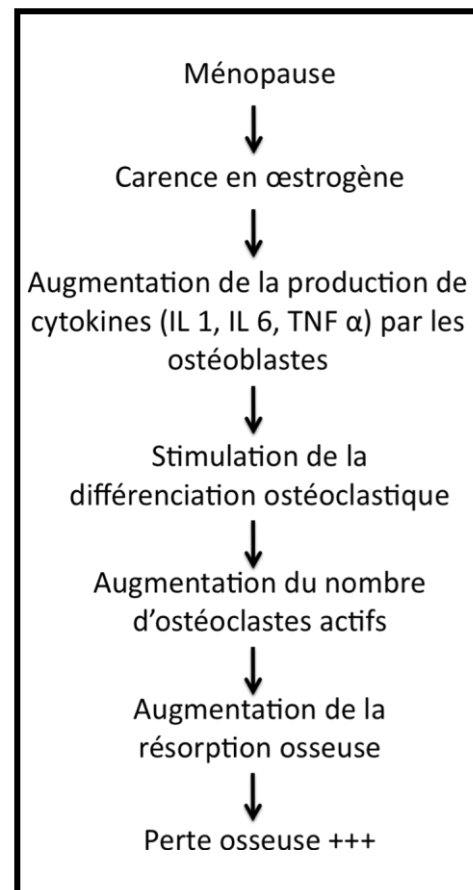


Figure 24 Action des œstrogènes (53)

Le mécanisme qui semble le plus important est donc l'inhibition par les œstrogènes de la synthèse par les ostéoblastes de cytokines (IL6, IL 1, TNF $\alpha$ ) impliquées dans l'activation et la différenciation des ostéoclastes.

Une carence en œstrogène va donc augmenter le nombre d'ostéoclastes et leur activité : ils sont capables de perforer les travées osseuses : une hyper résorption suit la carence en œstrogène.

## 2) Les hormones régulant le calcium

a) *La calcitonine = hormone hypo calcémiante (3, 52, 53,54, 57)*

### 1. Synthèse (3, 57)

La calcitonine est une hormone sécrétée par les cellules para folliculaires de la thyroïde. Bien qu'il soit parfaitement démontré que la calcitonine réduit les concentrations de calcium libre, son importance réelle dans la régulation de la calcémie n'est pas bien établie.

### 2. Structure (3, 57)

La calcitonine est une hormone polypeptidique constituée de 32 acides aminés, comportant un cycle réalisé par un pont disulfure entre les molécules de cystéine situées en position 1 et position 7.

### 3. Actions (3, 54, 57)

C'est l'une des rares hormones qui agit directement sur les ostéoclastes. La calcitonine a une action anti-résorption en inhibant la fonctionnalité des ostéoclastes et en accélérant leur apoptose.

La calcitonine augmente l'excrétion urinaire de calcium, de phosphore, de sodium et de potassium, par action sur l'épithélium des tubes rénaux.

Sa production est donc activée lorsque les taux de calcium et phosphore sont trop élevés.

La calcitonine a une action inverse à celle de la PTH.

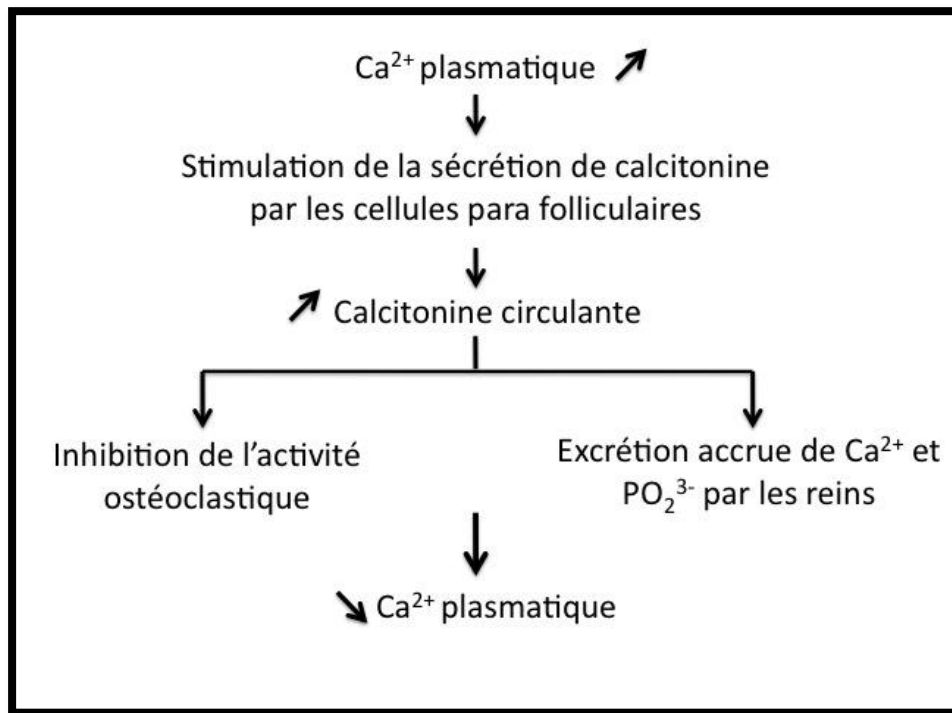


Figure 25 Action de la calcitonine (53)

b) La parathormone = PTH (29, 52, 53, 57, 58)

### 1. Synthèse (52)

La PTH est synthétisée par les cellules principales des parathyroïdes.

### 2. Structure (29)

C'est une protéine constituée de 84 acides aminés. Elle est produite sous forme de prépro-PTH (115 acides aminés), pour donner la pro-PTH puis la PTH par clivages enzymatiques successifs de séquences d'acides aminés.

Elle est stockée sous sa forme finale dans des granules sécrétoires des cellules des glandes parathyroïdes. Un dernier clivage se fait lors de libération dans la circulation, donnant ainsi d'une part la PTH et d'autre part un fragment biologiquement inactif.

### 3. Sécrétion (29, 58)

Les cellules parathyroïdiennes synthétisent continuellement la PTH et la stockent dans des vésicules de stockage. Les variations de la calcémie ionisée sont détectées par une protéine à 7 fragments transmembranaires, le récepteur sensible au calcium (CaSR), présent à la surface des cellules parathyroïdiennes.

Lorsque la calcémie ionisée s'élève au-dessus de son point d'équilibre, le CaSR est activé, ce qui induit la dégradation de la PTH dans les vésicules de stockage et la sécrétion par les parathyroïdes de fragments de PTH sans activité hypercalcémiant

(ces fragments ne contiennent pas les acides aminés de la partie N-terminale de la PTH native).

Au contraire, la baisse de la calcémie ionisée entraîne une inactivation du CaSR et la sécrétion de PTH intacte, ce qui va permettre à la calcémie ionisée de remonter.

#### 4. Actions (57)

Le rôle principal de la PTH est de maintenir l'homéostasie du calcium en mobilisant le calcium osseux et en augmentant son absorption. Son action s'exerce sur les os, les reins et indirectement sur l'intestin

##### ➤ Au niveau du rein

- Stimulation de la transformation de la vitamine D en 1,25-dihydroxycholécalférol, induisant une augmentation de l'absorption intestinale de calcium.
- Elle augmente la réabsorption du calcium filtré.
- Elle augmente l'excrétion du phosphate.

##### ➤ Au niveau de l'os :

La PTH favorise la résorption osseuse par la stimulation de la différenciation des ostéoclastes et de leur prolifération. Effectivement, la PTH agit sur les cellules ostéoblastiques qui vont exprimer les facteurs locaux de différenciation des ostéoclastes.

En effet, la PTH induit la libération de facteurs solubles comme M-CSF (par l'ostéoblaste) qui agit sur une cellule souche pour aboutir à un pré-ostéoclaste puis aux ostéoclastes actifs.

L'action de la PTH sur l'os diffère selon son mode d'administration. L'augmentation de la résorption s'observe in-vitro et chez l'animal lors de la perfusion en continu de PTH. Par contre, l'exposition intermittente d'ostéoblastes à la PTH augmente leur différenciation. Chez l'homme, le traitement par injection journalière de PTH, pendant 12 mois, augmente significativement la densité minérale osseuse du rachis.

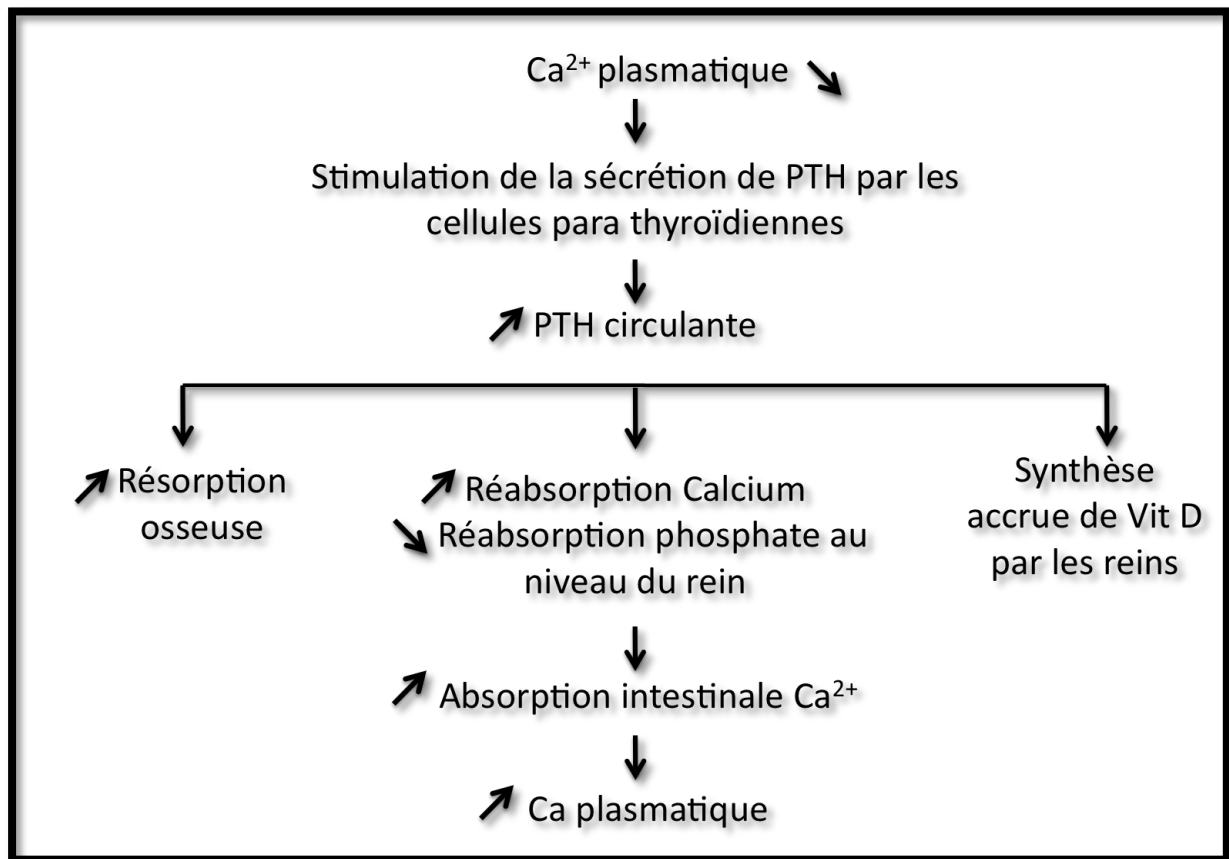


Figure 26 Mode d'action de la PTH (53)

c) *La vitamine D (25, 42, 58, 69)*

De structure stéroïdienne, la Vitamine D peut être synthétisée par l'organisme (Vitamine D<sub>3</sub>) ou apportée par l'alimentation (Vitamine D<sub>2</sub>).

C'est une hormone impliquée dans l'homéostasie du calcium et du phosphate et le maintien de l'intégrité du squelette. La principale action de la vitamine D est de stimuler l'absorption intestinale du calcium et du phosphate. Au niveau de l'os, la vitamine D active la différenciation et la maturation des ostéoblastes, en présence de PTH.

On le sait donc, la vitamine D est bonne pour les os ; mais on lui prête aussi des vertus protectrices contre les infections, certains cancers et même le diabète...Qu'en est il concrètement ?

1. Où trouve-t-on la vitamine D ? (25, 30, 42, 69)

La vitamine D encore appelée calciférol se présente sous 2 formes :

- La vitamine D<sub>2</sub> (appelée ergocalciférol) est appelée couramment vitamine D végétale. On la trouve dans certains aliments d'origine végétale comme par exemple dans les champignons, dans les levures et les céréales.

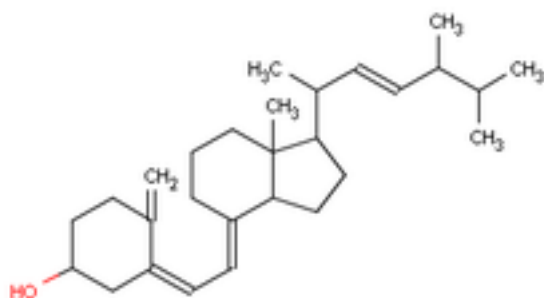


Figure 27 La vitamine D<sub>2</sub> (42)

- La vitamine D<sub>3</sub> (appelée cholécalciférol), synthétisée par la peau à partir d'un dérivé du cholestérol (sous l'influence des UVB) mais aussi apportée par une alimentation d'origine animale (huiles de foie de poisson, poisson demi gras, lait, beurre, fromage...).

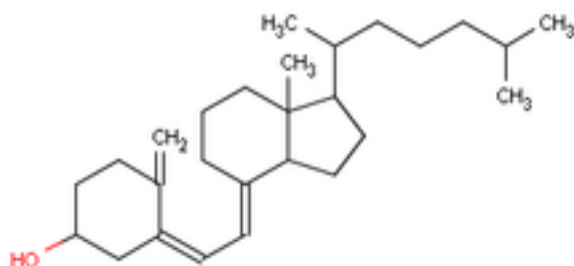


Figure 28 La vitamine D<sub>3</sub> (42)

Dans le foie humain, les vitamines D sont hydroxylées en 25(OH) vitamine D ou calcidiol puis de nouveau hydroxylée dans le rein pour donner l'hormone active, la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D ou calcitriol (sous forme 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> (ergocalcitriol) et 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub> (cholécaltitriol).

L'hydroxylation hépatique n'est pas régulée c'est-à-dire que plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25(OH) vitamine D formée est grande. En revanche, hormis certaines pathologies (sarcoïdose par exemple), l'hydroxylation rénale est régulée et stimulée principalement par la parathormone (PTH), par une hypophosphatémie ou de faibles apports alimentaires en calcium.

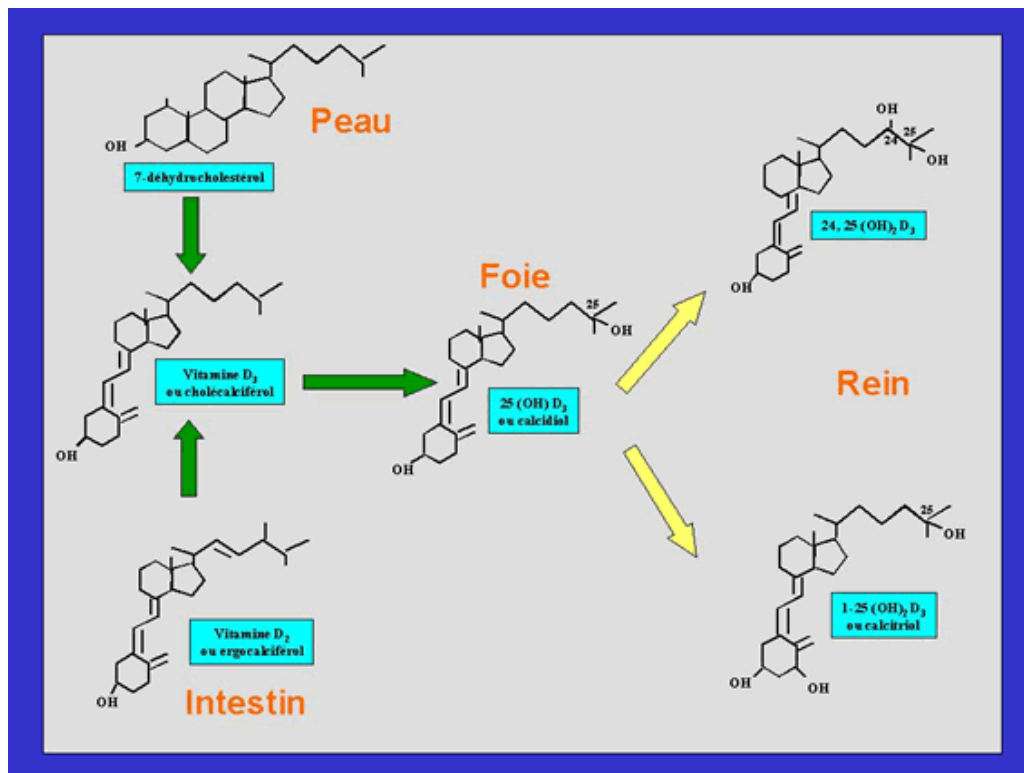


Figure 29 Les réactions chimiques concernant la vitamine D (42)

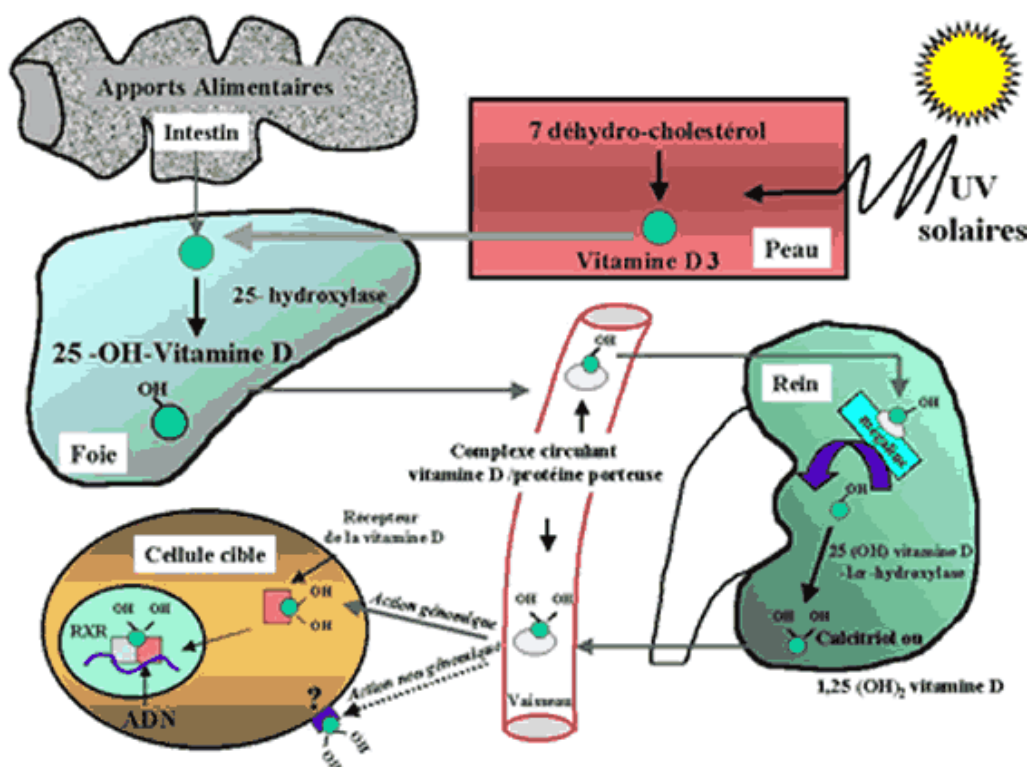


Figure 30 La vitamine D dans l'organisme (42)

## 2. Quel est le rôle de la vitamine D ? (69)

En favorisant l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et en stimulant la minéralisation osseuse, la vitamine D joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Un déficit en vitamine D a pour conséquence des troubles de croissance chez l'enfant (rachitisme) et une augmentation du risque de fractures chez l'adulte (ostéomalacie). Plus les taux plasmatiques sont bas, plus la PTH est élevée, avec risque d'hyperparathyroïdie secondaire pouvant aggraver une ostéoporose.

On sait aujourd'hui que la vitamine D se fixe sur un récepteur spécifique distribué de manière ubiquitaire dans l'organisme. Outre sa fonction dans le métabolisme osseux, il semble que la vitamine D joue également un rôle sur la performance musculaire et la coordination neuromusculaire

Ainsi, plusieurs études ont montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorait les performances musculaires des sujets âgés carencés (facilité à se lever, amélioration de la vitesse de déplacement ...) et réduisait le risque relatif de chutes ; d'autres études d'observation ont montré que les sujets qui avaient les plus forts apports en et/ou les plus fortes concentrations de 25(OH) vitamine D, avaient un risque relatif de cancers (surtout colorectaux mais aussi prostate, pancréas, poumon...) significativement plus faible que les sujets qui avaient des faibles apports de vitamine D et/ou des concentrations de 25(OH) vitamine D basses. Le système immunitaire semble également impacté par le taux sanguin de vitamine D : celle-ci stimulerait l'immunité innée et au contraire inhiberait l'immunité acquise ; de nombreuses études épidémiologiques montrent une relation entre une plus grande fréquence de certaines maladies auto-immunes, diabète de type 1, sclérose en plaques ou encore polyarthrite rhumatoïde et, soit de faibles apports de vitamine D, soit des concentrations basses de 25(OH) vitamine D. Enfin, plusieurs observations rapportent une association entre risque cardiovasculaire et concentrations basses de 25(OH) vitamine D, mais la relation de causalité n'est pas définitivement établie.

## 3. Quelles sont les unités utilisées ? (25)

La concentration sérique de vitamine D peut être exprimée soit en ng/ml (ou µg/l) soit en nmol/l. L'équation d'équivalence est la suivante :

$$A \text{ [ng/ml ou } \mu\text{g/l]} \times 2,496 = b \text{ [nmol/l]}$$

La teneur en vitamine D présente dans les préparations pharmaceutiques ou dans les aliments peut être exprimée en UI ou en µg soit  $1\mu\text{g} = 40 \text{ UI}$ .

## 4. Dosage de la vitamine D (25, 58, 69)

Le dosage de la vitamine D est essentiel pour déterminer le statut vitaminique d'un individu et la dose éventuelle de vitamine D nécessaire pour corriger une hypovitaminose.

➤ **Faut-il doser la 25(OH) vitamine D ou la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D ?**

Un déficit modéré en vitamine D entraîne une diminution de l'absorption intestinale du calcium et une tendance à l'hypocalcémie ; celle-ci est compensée par une élévation de la PTH, cette hyperparathyroïdie secondaire entraînant une augmentation de la concentration sérique de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D.

Par conséquent, dans une insuffisance en vitamine D, la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D sérique peut être normale, élevée, ou basse. Sa mesure n'est donc pas appropriée pour évaluer le statut vitaminique D de l'organisme, et c'est bien la 25(OH) vitamine D qui doit être dosée pour savoir si un patient a ou non une insuffisance en vitamine. Le dosage de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D ne devrait être prescrit (en dehors de l'insuffisance rénale) qu'en 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention dans le cadre d'un bilan extensif du métabolisme phosphocalcique et dans certaines indications (hypercalciurie et PTH basse évoquant une granulomatose, rachitisme vitamino-résistants pseudo-carentiels ou encore diabète phosphaté primitif).

➤ **Faut-il doser la 25(OH) vitamine D<sub>2</sub> ou la 25(OH) vitamine D<sub>3</sub> ?**

En réalité les études effectuées sur la vitamine D ont été la plupart du temps basées sur le test de la 25(OH) vitamine D<sub>2</sub> et de la 25(OH) vitamine D<sub>3</sub>. On détermine ainsi la quantité de 25(OH) vitamine D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> dans le sérum du patient, c'est à dire la 25(OH) vitamine D totale.

L'intérêt de ce test et de prendre en compte toutes les formes de vitamine D après hydroxylation en 25 par le foie et notamment celle qui résulte de la ration alimentaire y compris les suppléments en D<sub>2</sub>, et celle qui résulte de la production par la peau après exposition solaire y compris les suppléments en D<sub>3</sub>.

Il est donc essentiel de savoir quel test est effectué, si ce test prend en compte les deux formes de vitamine D ou bien une seule, dans le cas d'un doute il peut être intéressant de doser par spectrométrie de masse la vitamine D<sub>2</sub> et la vitamine D<sub>3</sub> séparément.

5. Quelles sont les valeurs de référence d'un taux sanguin en 25(OH) vitamine D ? (25, 69)

Pour établir les valeurs de référence d'un paramètre biologique, on le mesure généralement chez un grand nombre de sujets en bonne santé, et on calcule un intervalle de référence (soit 95 % de la population). Cependant, dans le cas du dosage 25(OH) vitamine D, les valeurs de référence dépendent de la latitude, de la saison, de l'âge ou encore de la pigmentation de la peau.

C'est pour cela qu'il a plutôt été proposé de définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25(OH) vitamine D en dessous desquelles il peut exister des effets délétères pour la santé et notamment pour l'os.

Cependant, de nombreux experts ont montré que les valeurs de référence de 25(OH) vitamine D sont inadaptées (trop basses) et que les supplémentations recommandées sont insuffisantes, ce qui a amené une nouvelle approche pour l'établissement de ces valeurs de référence.

En effet, voici les différentes approches utilisées pour définir les concentrations de 25(OH) vitamine D associées à un statut vitaminique D optimal et par conséquent pour définir l'insuffisance en vitamine D. On peut les séparer en plusieurs catégories:

1. *Etude de la relation entre les concentrations sériques de 25(OH) vitamine D et de PTH* (ou entre les variations des concentrations de PTH et celles des concentrations de 25(OH) vitamine D) dans des populations apparemment en bonne santé. Il s'agit ici de définir la concentration de 25(OH) vitamine D au-dessous de laquelle il peut exister une hyperparathyroïdie secondaire.

2. *Evaluation des concentrations de 25(OH) vitamine D pour lesquelles l'absorption intestinale du calcium est optimale.*

3. *Etude de la relation entre les concentrations de 25(OH) vitamine D et la fréquence de certaines maladies.*

4. *L'étude des concentrations moyennes de 25(OH) vitamine D atteintes (quand on les a !) dans les études d'intervention* qui ont montré des effets positifs de la vitamine D sur la réduction du risque de fractures, la réduction du risque de chutes, la réduction du risque de cancer, la réduction du risque de chute des dents et la réduction de la pression artérielle.

Les résultats (même variés) de ces quatre différentes approches sont cohérents avec la proposition faite en 2005 par 5 des 6 experts réunis dans une table ronde, de définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25(OH) vitamine D < 30 ng/mL .

Les deux conséquences principales de cette nouvelle définition du seuil d'insuffisance en vitamine D sont :

1) *L'insuffisance en vitamine D est très fréquente* : à des latitudes > 40° (l'Europe par exemple) et suivant les populations testées et la période de l'année, 50 à presque 100% des individus ne recevant pas de supplémentation ont une concentration sérique de 25(OH) vitamine D <30 ng/mL. Parmi 1 569 adultes français en bonne santé, près de 15% présentaient des valeurs de vitamine D sérique inférieures au seuil de 30 nmol/l (12 ng/ml). L'étude DHEage, réalisée en France, a relevé un taux de 25(OH) vitamine D inférieur à 30 nmol/l chez 59,6% des sujets hommes et femmes, âgés de 60 à 79 ans.

2) Malgré leur récente révision par l'Institute of Medicine, les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la vitamine D (600 U/J pour les sujets de moins de 70 ans et 800 U/J pour ceux de plus de 70 ans) sont insuffisants pour atteindre cette cible minimale de 30 ng/mL de 25(OH) vitamine D et il faut donc envisager des doses plus importantes.

En effet, ces doses sont établies pour un taux optimal de 20 ng/mL. *Il est légitime alors de se poser la question d'un éventuel surdosage.* La vitamine D est en effet potentiellement toxique. Un excès de vitamine D a pour conséquence une augmentation de l'absorption intestinale du calcium. La tendance hypercalcémique qui en résulte freine la sécrétion de PTH ce qui augmentera la calciurie avec des risques rénaux potentiels (lithiase, néphrocalcinose). L'étape suivante sera caractérisée par une hypercalcémie, parfois très sévère, surtout si la fonction rénale est altérée. Cette situation est néanmoins rare. Les différentes revues de la littérature concernant les cas d'intoxications à la vitamine D n'ont jamais montré de signes d'intoxication pour des concentrations de 25(OH) vitamine D < 150 ng/mL. Plusieurs études ont par ailleurs démontré que des doses journalières de vitamine D

largement supérieures aux ANC (plus de 4000 UI/j) sont sans conséquence sur la calciurie ou la calcémie. Cependant, une étude récemment publiée a montré un risque plus important de chutes, surtout au premier trimestre, chez des patientes âgées ayant reçu une dose massive (500.000 UI en une prise) de vitamine D, par rapport au placebo.

*Les valeurs de référence de la 25(OH) vitamine D doivent donc définir le statut vitaminique D optimal.* Dans les laboratoires, on les appelle *valeurs «souhaitables»*. Elles sont de 30 à 80 ng/mL (soit 75 à 200 nmol/L). La limite supérieure a été choisie arbitrairement pour être suffisamment éloignée de la zone de toxicité potentielle.

## 6. Quels suppléments utiliser ? (30)

En dehors de l'huile de foie de morue, on trouve en France cinq types de suppléments par voie orale :

- Ceux qui contiennent de la vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol) : Sterogyl\*, Uvesterol\*.
- Ceux qui contiennent de la vitamine D<sub>3</sub> (cholécalfiérol) : Vitamine D3 Bon\*, Uvédose\*, Zyma D\*.
- Ceux qui contiennent de la 25(OH) vitamine D<sub>3</sub> (calcifédiol) : Dédrogyl\*
- Ceux qui contiennent de la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub> (calcitriol) : Rocaltrol\*
- Ceux qui contiennent de la vitamine D<sub>3</sub> hydroxylée en position 1 (alfacalcidiol) : Un-Alfa\*

Il a longtemps été admis que l'efficacité des vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> en tant que supplémentation était la même. Cependant l'étude de Trang et al. a montré que la vitamine D<sub>3</sub> est plus efficace pour augmenter la concentration de 25(OH) vitamine D. Ceci est dû, entre autres, à son métabolisme plus long. Ce débat n'est pas encore terminé.

## 7. Recommandations pour une supplémentation en vitamine D (69)

Une supplémentation en vitamine D peut se faire sur une base quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle. Elle s'effectue en fonction des taux de départ observés chez le patient :

- Si la 25(OH) vitamine D est < 20 ng/mL, on partira d'une dose de charge de 100.000 UI et puis 25.000 UI par semaine ou 100.000 UI par mois pour arriver à une dose totale de 400.000 UI.

- Si les taux de départ sont < 30 ng/mL, la dose de charge reste la même, mais la dose totale sera de 200.000 UI. Ensuite, les taux doivent être maintenus au-dessus de 30 ng/mL avec des doses quotidiennes de 800 à 2000 UI/jour (ou équivalent mensuel).

Le contrôle des taux peut raisonnablement s'envisager après 3 mois, avant la prise de la dose. Ensuite, un contrôle annuel afin de vérifier la bonne observance du patient peut s'envisager.

### 3) Les facteurs de croissance et cytokines (57, 71)

L'activité de formation osseuse est régulée par des facteurs de croissance et plus accessoirement par les cytokines. Les facteurs les plus importants sont ceux produits par les ostéoblastes et qui s'incorporent dans la matrice osseuse, c'est-à-dire les IGF, le TGF- $\beta$ , les BMP, et les FGF. Ces facteurs de croissance indispensables à la différenciation et la survie des cellules osseuses vont activer l'expression par les ostéoblastes de plusieurs cytokines.

#### Le M-CSF :

La cytokine M-CSF est produite par les ostéoblastes en réponse en partie à la PTH et la vitamine D. Elle induit la prolifération et la différenciation des précurseurs ostéoclastiques, augmentant ainsi la survie des ostéoclastes matures.

#### L'IGF-1 :

L'IGF-1 active la prolifération ostéoblastique et la synthèse de collagène de type I in vitro et la formation osseuse in vivo.

Les IGF sont stockés en grande quantité dans la matrice osseuse. Les IGF-I et - II stimulent la prolifération des ostéoblastes et augmentent leur synthèse de collagène de type I.

#### TGF $\beta$ :

Le TGF  $\beta$  est un facteur local fondamental dans le contrôle de l'ostéogénèse. TGF  $\beta$  stimule la formation osseuse, la prolifération des pré-ostéoblastes ainsi que la production de collagène de type I et de l'ostéopontine. TGF  $\beta$  inhibe la dégradation de la matrice en inhibant l'activité de la collagénase, possède un effet anti-apoptotique sur les ostéoblastes. En dehors de ses effets anaboliques, TGF  $\beta$  contrôle la différenciation ostéoclastique en augmentant la production de l'OPG par les ostéoblastes.

#### Les BMPs (bone morphogenetic proteins) :

Les BMPs ont des propriétés ostéo-inductives in vivo. Les BMPs appartiennent à la famille des polypeptides TGF  $\beta$ . Elles sont produites par les ostéoblastes et jouent un rôle fondamental dans le contrôle de la formation osseuse.

Les BMPs ont pour fonction d'induire la différenciation des ostéoblastes, ce qui provoque l'accroissement du nombre d'ostéoblastes matures et l'augmentation de leur fonctionnalité. Dans l'os, l'une des plus importantes BMPs est la BMP-2 qui active un facteur de transcription spécifique des ostéoblastes : le Cbfa1. Ce facteur Cbfa1 va alors activer des gènes spécifiques responsables de l'expression de protéines spécifiques de la matrice osseuse telles que l'ostéonectine, le collagène de type I. La BMP-4 induit l'expression des gènes de l'ostéocalcine de la phosphatase alcaline et de la minéralisation en activant le facteur de transcription Dlx5.

#### Cytokines :

Les cytokines IL6 et IL11 jouent un rôle important dans le remodelage osseux. Ces deux cytokines ont des effets inverses.

IL-6 active la résorption osseuse en stimulant l'expression par les cellules ostéoblastiques de facteurs qui déclenchent la différenciation et la prolifération des ostéoclastes. IL-6 agit aussi directement sur les précurseurs ostéoclastiques pour activer leur différenciation en ostéoclastes.

Elle est en temps normal inhibée par les œstrogènes mais la carence oestrogénique due à la ménopause empêche cette inhibition. Un traitement substitutif par œstrogènes provoque une diminution en IL-6 circulante et un gain de masse osseuse.

A l'inverse d'IL-6, IL-11 stimulerait la formation d'ostéoblastes à partir des cellules souches mésenchymateuses du stroma médullaire. L'action d'IL-11 sur les os s'effectue en augmentant l'action de BMP-2 sur les cellules osseuse, donc en stimulant la différenciation et la prolifération des ostéoblastes.

Conclusion : Les phénomènes d'accrétion et de résorption sont à la base du remaniement osseux. Ce remodelage permanent possède donc une régulation hormonale (PTH, calcitonine et vitamine D) et non hormonale (cytokines).

## E. Le remodelage osseux (22, 27, 30, 62)

Le tissu osseux est en constant renouvellement. Ce remodelage permanent, dans lequel s'intriquent la résorption et la formation de tissu osseux, s'effectue grâce à des unités fonctionnelles de remodelage où les ostéoclastes et ostéoblastes sont étroitement associés.

L'os est ainsi formé de millions d'unités fonctionnelles de remodelage, mobiles et progressant dans le tissu osseux. Les activités métaboliques de ces 2 populations cellulaires sont couplées dans l'espace et dans le temps. Un cycle de remodelage dure environ 3 mois chez l'adulte, la phase de formation étant plus longue que celle de résorption (15 jours de destruction et 6 semaines de formation).

Ce remodelage suit un cycle défini qui débute par une **phase d'activation** caractérisée par la différenciation des ostéoclastes suivie d'une **phase de résorption** de la matrice osseuse par ces ostéoclastes différenciés. Vient ensuite la **phase d'inversion** ; les ostéoclastes se détachent de la matrice résorbée et les précurseurs des ostéoblastes se différencient en pré-ostéoblastes puis en ostéoblastes. Ces ostéoblastes sont capables de synthétiser une nouvelle matrice osseuse comblant ainsi la lacune de résorption formée par les ostéoclastes. C'est la **phase de formation**.

Le passage de la phase d'activation des ostéoclastes puis de l'inversion du système vers l'activation des ostéoblastes s'exerce par le relargage, lors de la résorption de facteurs de croissance stockés dans la matrice osseuse qui vont stimuler les ostéoblastes, les faire proliférer et combler les lacunes par l'apport d'une matrice nouvellement formée.

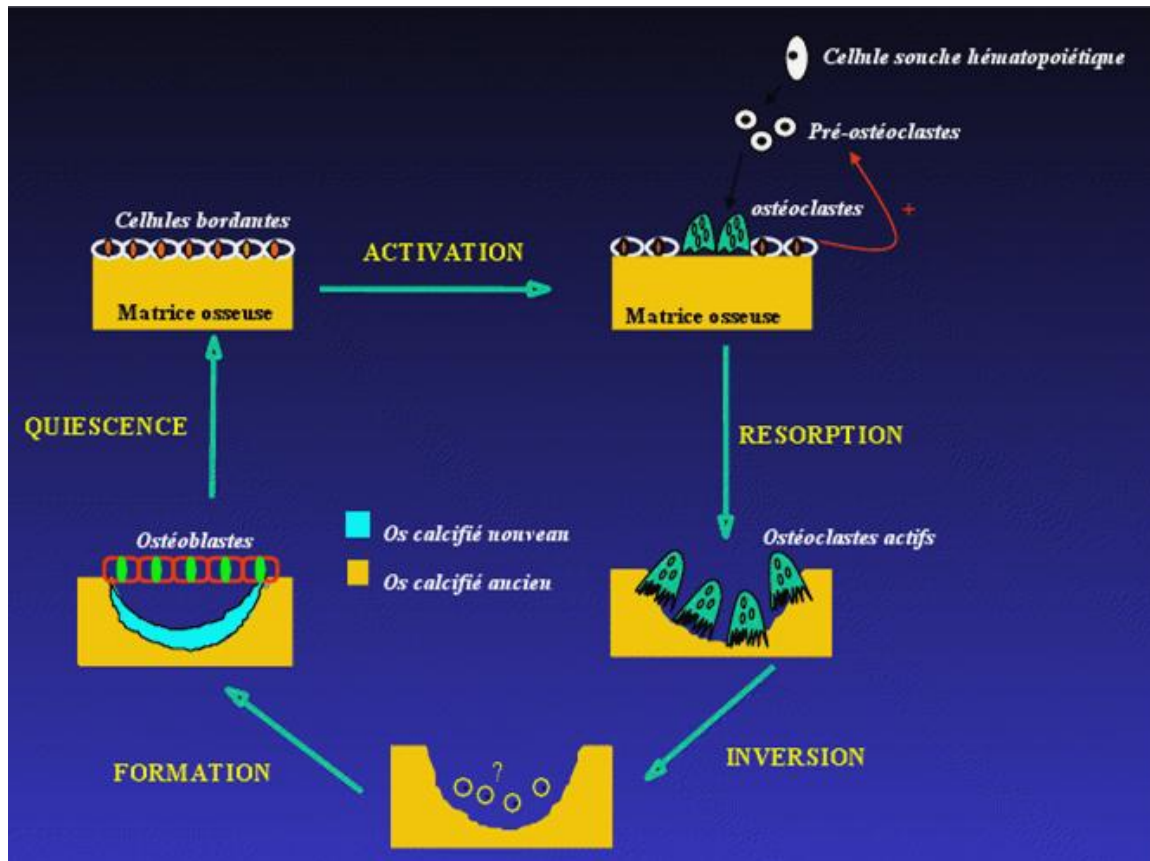


Figure 31 Les différentes séquences du remodelage osseux (62)

### 1) Phase d'activation (22, 62)

La surface osseuse est normalement recouverte de cellules bordantes qui empêchent l'accès des ostéoclastes à la matrice osseuse. Sous l'action de facteurs ostéo-résorbants (PTH, vitamine D), les cellules bordantes se rétractent et libèrent l'accès aux ostéoclastes qui peuvent adhérer à la matrice osseuse.

L'afflux des ostéoclastes est favorisé par la prolifération de leurs précurseurs médullaires sous l'effet de plusieurs molécules, notamment du M-CSF mais aussi du système RANK. Les ostéoblastes sont également indispensables à la mise en place du programme de différenciation des précurseurs ostéoclastiques en pré-ostéoclastes puis en ostéoclastes et enfin en ostéoclastes actifs.

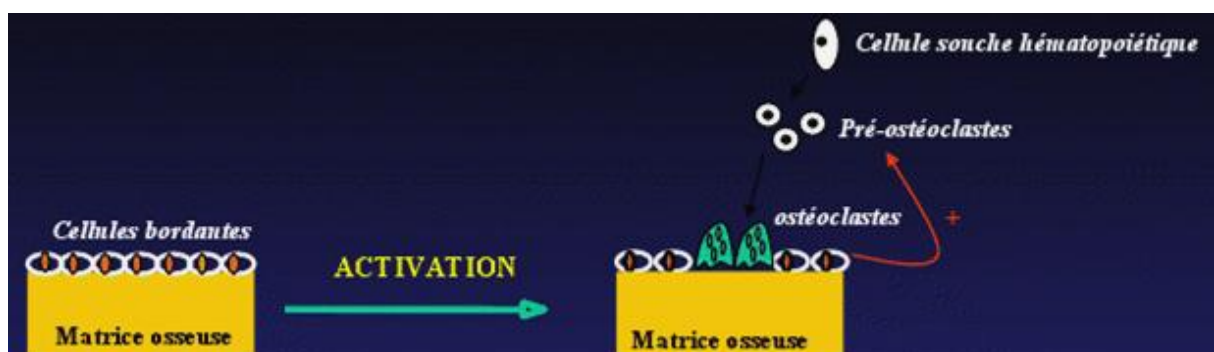


Figure 32 Phase d'activation (62)

## 2) Phase de résorption du tissu osseux (22, 62)

Chaque ostéoclaste devenu actif se fixe à la matrice sur le lieu de résorption et la phase de résorption de la matrice commence. Elle s'effectue en deux étapes successives :

**A) Fixation de l'ostéoclaste** à la matrice sous-jacente et délimitation d'un compartiment extra-cellulaire nommé chambre de résorption. Les prolongements de la membrane plasmique délimitant cette zone sont nommés podosomes.

Chaque podosome est fait d'une chaîne de molécules de la MEC (= Matrice Extra Cellulaire) (ostéopontine, sialoprotéines osseuses, thrombospondine, vitronectine et collagène I), de molécules transmembranaires (intégrines), puis de molécules intracytoplasmiques (taline, vinculine, etc.) liées aux faisceaux de filaments d'actine du cytosquelette de l'ostéoclaste disposés perpendiculairement à la surface cellulaire et entre lesquels se logent des invaginations tubulaires de la membrane plasmique.

La juxtaposition de plusieurs ostéoclastes en activité délimitant chacun une chambre de résorption permet d'identifier des zones de résorption osseuse nommées lacunes de Howship.

**B) Résorption osseuse :** cette phase nécessite une dissolution de la phase minérale par acidification de la chambre de digestion puis une dégradation de la phase organique sous l'action d'enzymes protéolytiques lysosomales. L'acidification est liée à l'activation d'une pompe à proton, localisée au niveau de la bordure en brosse de l'ostéoclaste, l'anhydrase carbonique type II. Dans un deuxième temps, des enzymes lysosomiales sont déversées dans la chambre de digestion et voient leur activité induite par l'acidification.

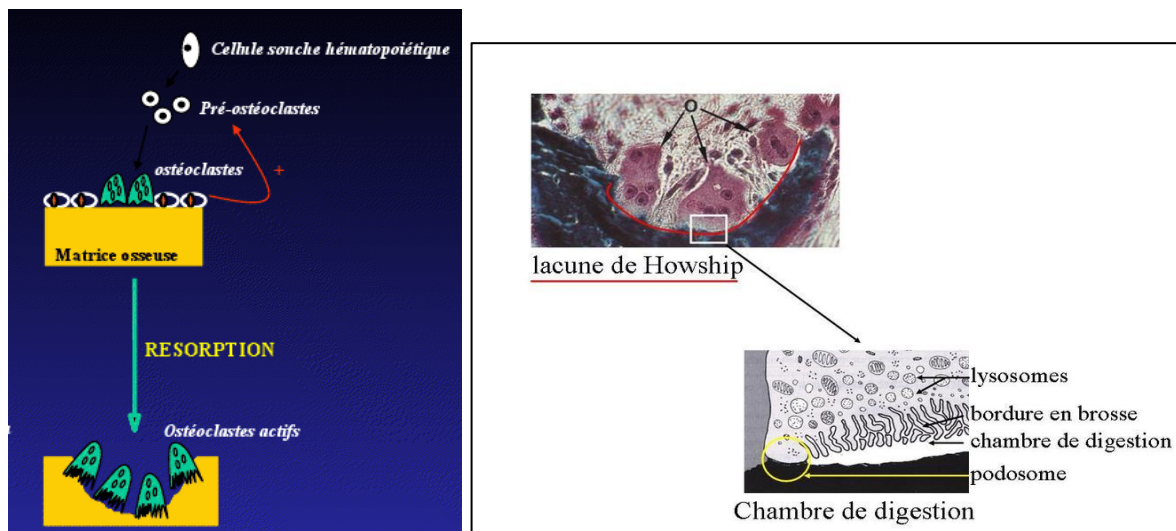


Figure 33 Phase de résorption et lacune de résorption (30)

### 3) Phase d'inversion (22, 62)

Cette phase de résorption est ensuite suivie d'une phase d'inversion qui correspond au remplacement des ostéoclastes par des cellules mononucléées de type macrophagique qui vont tapisser le fond de la lacune de résorption. C'est au cours de la phase d'inversion que s'effectue et se transmet le signal inducteur de la formation osseuse.

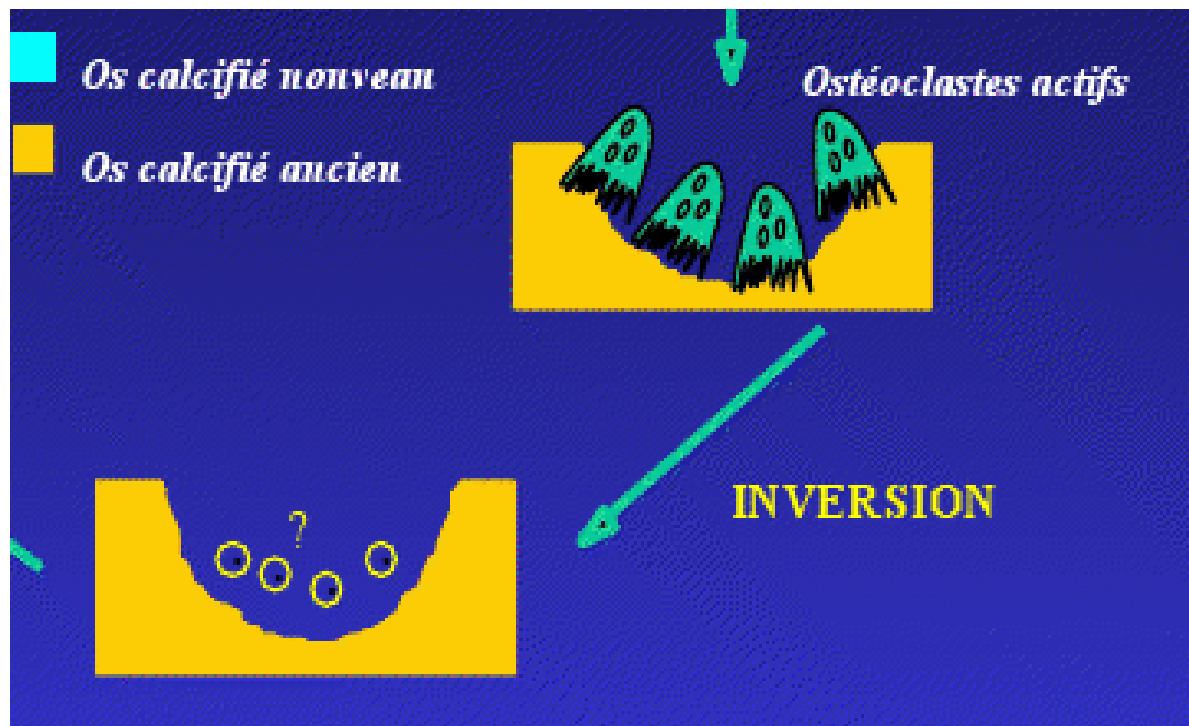


Figure 34 Phase d'inversion (62)

### 4) Phase de formation de tissu osseux (22, 62)

Après la résorption osseuse provoquée par l'induction des ostéoclastes, des composants de la matrice osseuse, tels que le facteur de croissance transformant TGF  $\beta$ , le facteur de croissance insuline-like (IGF-I), le collagène, l'ostéocalcine et d'autres composés minéraux et protéines, sont libérés dans l'environnement osseux. Ces facteurs de croissance participent au recrutement de nouveaux ostéoblastes en surface osseuse, ce qui permet de débiter la synthèse de collagène et la minéralisation.

La phase de formation osseuse est caractérisée par la différenciation et le recrutement des ostéoblastes au fond de la lacune et comporte 2 temps, au cours desquels les ostéoblastes jouent le rôle majeur :

- 1) la production de MEC par les ostéoblastes
- 2) la minéralisation de cette MEC.

La production de MEC est liée à la prolifération et à l'activation des ostéoblastes

Quand la résorption osseuse est terminée, les cellules ostéoprogénitrices présentes à la surface de la matrice érodée, au fond de la lacune se divisent et se différencient

en ostéoblastes. Ces ostéoblastes synthétisent une nouvelle MEC non encore minéralisée (substance pré-osseuse ou tissu ostéoïde) qui comble la lacune.

Plusieurs hormones, notamment les œstrogènes, les androgènes et la vitamine D stimulent la production de matrice osseuse. De nombreux facteurs de croissance sécrétés par les ostéoblastes, stockés dans la matrice osseuse, puis relargués sous forme active lors de la résorption, agissent dans le même sens : FGF2, TGF $\beta$ , IGF et les BMP (Bone Morphogenetic Protein).

Les BMP jouent un rôle essentiel dans l'ostéogénèse par des effets combinés sur le recrutement, la prolifération et la différenciation des ostéoblastes et de leurs précurseurs.

La minéralisation se fait, dans un deuxième temps, au niveau du front de minéralisation, à la jonction entre tissu ostéoïde et tissu minéralisé.

La phosphatase alcaline, enzyme synthétisée par les ostéoblastes, hydrolyse les esters phosphoriques inhibiteurs de la minéralisation. Les ostéoblastes produisent des vésicules matricielles, réservoirs de phosphatases alcalines et d'ions, qui, déversées dans le milieu extracellulaire initieraient la minéralisation du tissu ostéoïde en favorisant les concentrations locales en ions calcium et phosphates.

L'ostéocalcine augmente la concentration locale de calcium extra-cellulaire et le fixe sur le tissu ostéoïde. La vitamine D3 joue un rôle important en favorisant l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur l'os. La carence en vitamine D3 entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH qui provoque une déminéralisation des os qui s'appauvrissent en calcium et en phosphore (rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte).

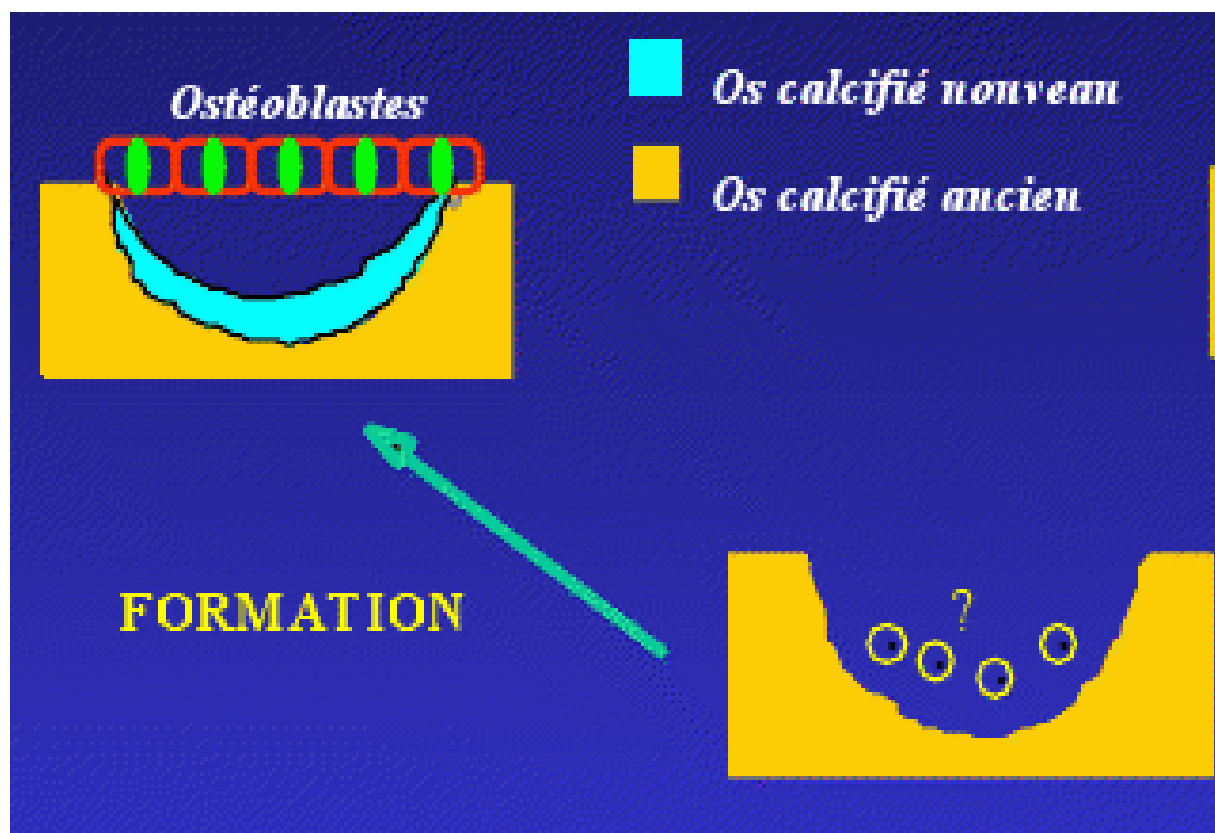


Figure 35 Phase de formation (62)

## 5) Cas pratique : l'ostéoporose (27)

Au cours du vieillissement et de manière exagérée lors de l'ostéoporose, la balance osseuse devient négative. Les mécanismes sont différents en fonction des enveloppes osseuses.

L'activité ostéoclastique augmente plus que l'activité ostéoblastique. L'augmentation du turn-over osseux est responsable de perforation des travées de l'os spongieux entraînant une fragilité osseuse.

Les facteurs qui entrent en jeu sont les facteurs endocriniens et des facteurs locaux.

### *a) Les facteurs endocriniens (27)*

Avec le vieillissement, la balance calcique se négative : ceci est due à l'altération de la fonction rénale, la diminution de la vitamine D par carence d'apport et de synthèse et la diminution des apports calciques. Tout ceci provoque une augmentation du taux de PTH.

La PTH va donc mobiliser le calcium osseux pour maintenir la calcémie. En cas d'apport exogène de calcium et de vitamine D, une diminution du taux de PTH va survenir.

La carence en œstrogène est aussi responsable d'un accroissement de la résorption osseuse, d'une diminution de la réabsorption tubulaire du calcium.

Les femmes ménopausées ont donc par définition, un déficit en œstrogène, et de façon fréquente en calcium et vitamine D.

### *b) Les facteurs locaux (27)*

Ils sont les intermédiaires de l'action des facteurs endocriniens:

L'augmentation de la PTH augmente la résorption en stimulant la synthèse par les ostéoblastes de facteurs capables d'augmenter la résorption tels que l'IL6.

Ils sont aussi l'intermédiaire de l'action des œstrogènes au niveau du tissu osseux. Une carence en œstrogène libère des facteurs de croissance capables de stimuler la résorption et augmente la production de cytokines.

Tous ces facteurs vont augmenter la production d'IL1 et d'IL6.

Les facteurs locaux sont aussi impliqués dans la diminution de synthèse ostéoblastique. Ils contribuent à l'amincissement des travées et à la perte osseuse du vieillissement ; les ostéoblastes des sujets âgés répondent moins bien aux différents facteurs de croissance que les ostéoblastes des sujets jeunes.

## VII SYMPTÔMES DE L'OSTÉOPOROSE

L'ostéoporose est asymptomatique ; elle ne s'accompagne de symptômes qu'en cas de fractures. Il est donc important de réaliser que la perte osseuse elle-même ne provoque ni douleur, ni aucun autre symptôme.

Parmi les fractures de l'ostéoporose, trois sites privilégiés se partagent le podium : le poignet, la colonne vertébrale et l'extrémité supérieure du fémur. D'autres sites fracturaires figurent également au « tableau d'honneur » : extrémité supérieure de l'humérus, côtes, bassin.

On estime qu'une fracture est ostéoporotique lorsqu'elle survient, chez une personne de plus de 50 ans, quasi spontanément ou pour un traumatisme mineur, dont l'importance est inférieure ou égale à celle d'une chute de sa hauteur.

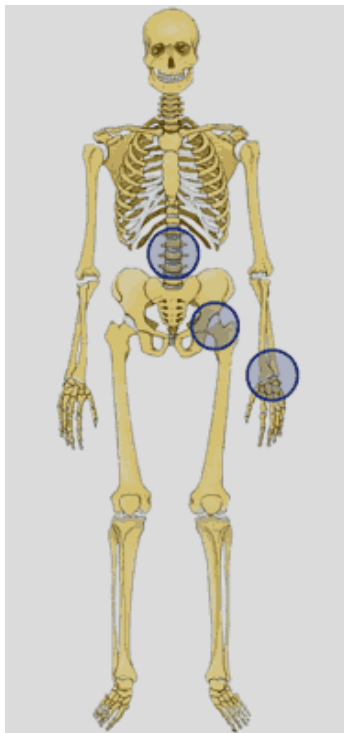


Figure 36 Les 3 grands sites de fractures (6)

## A. Les fractures du poignet (1, 6, 19, 40)

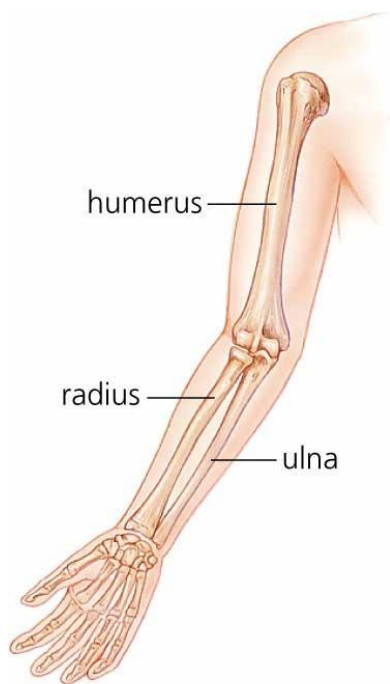
### 1) Généralités (1, 6, 19, 40)

Connu aussi sous le nom de Pouteau-Colles (nom donné en l'honneur des chirurgiens français et irlandais qui en ont fait les premiers la description), ce type de fracture concerne le plus souvent les femmes âgées entre 50 et 70 ans. Il s'agit en fait d'une fracture inférieure du radius. En général, il se produit lorsqu'une personne en position debout tombe vers l'avant et tend les bras pour atterrir sur les mains et amortir ainsi sa chute. La plupart des fractures de Pouteau-Colles consistent en une lésion du radius.

### 2) Le traitement des fractures du poignet (1, 19, 40)

Le diagnostic de la fracture de Pouteau-Colles n'est pas un problème : le poignet est douloureux, gonflé et inutilisable. Les radiographies du poignet de face et de profil viendront facilement confirmer l'évidence, en montrant le trait de fracture et l'importance du déplacement.

Leur traitement nécessite parfois une hospitalisation. Comme les fragments d'un radius fracturé sont fréquemment déplacés, il faut les ramener à leur position originale avant la pose d'un plâtre destiné à immobiliser le poignet pour permettre à ces fragments de se souder. Le patient porte ordinairement le plâtre pendant quatre à six semaines, période au cours de laquelle il ne peut utiliser son bras que de manière très limitée.



Carlyn Iverson

**Figure 37 Le radius (6)**

### 3) Les effets à long terme des fractures du poignet (1, 19, 40)

Le pronostic vital de cette fracture est excellent mais le pronostic fonctionnel l'est bien moins.

Bien que la majorité des gens victimes d'une fracture du poignet finissent par s'en remettre totalement, plusieurs problèmes peuvent surgir au cours du processus de guérison. Parfois la réunion des fragments de l'os fracturé est imparfaite, avec pour résultat une déformation apparente du poignet. Environ le tiers des femmes ayant subi une fracture de Pouteau-Colles souffrent par la suite d'un syndrome appelé algodystrophie, provoquant douleur, sensibilité au toucher, enflure et raideur au niveau de la main et pouvant perturber la circulation sanguine vers cette région. Les symptômes de douleur et de raideur persistent souvent et peuvent durer plusieurs années.

## B. Les fractures de la colonne vertébrale (1, 2, 6, 19)

### 1) Généralités (1, 6, 19)

Les fractures de la colonne vertébrale diffèrent des autres types de fractures ostéoporotiques car il ne s'agit pas de lésions osseuses, mais de déformations de vertèbres. Les vertèbres d'une colonne normale ressemblent à des briques ou à une pile de boîtes. Une perte osseuse due à l'ostéoporose occasionne éventuellement un affaissement vertébral par compression de la partie postérieure, médiane ou antérieure d'une ou de plusieurs vertèbres, ou encore par écrasement d'au moins deux de ces parties.

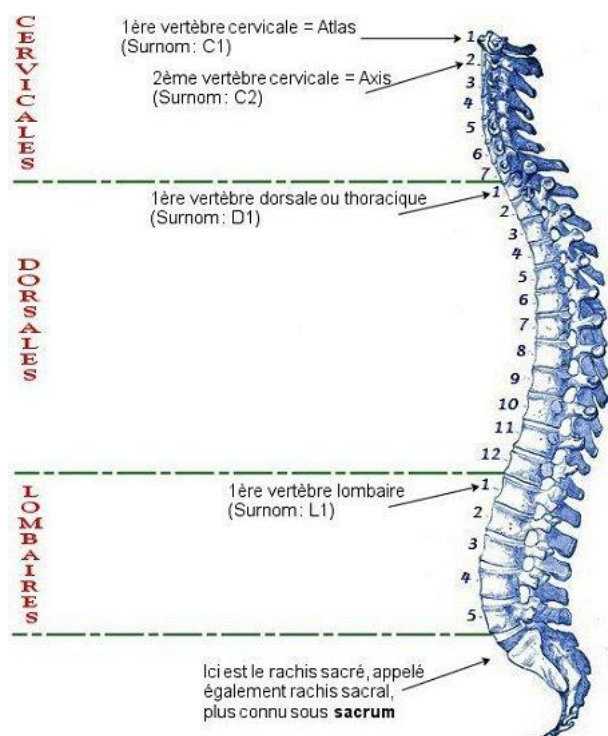


Figure 38 La colonne vertébrale (6)

La colonne vertébrale se divise en trois régions, cervicale, dorsale et lombaire, comptant respectivement 7, 12 et 5 vertèbres. Seules les vertèbres dorsales et lombaires subissent habituellement une déformation ostéoporotique, probablement parce qu'elles doivent supporter un poids plus grand que les vertèbres cervicales. Les vertèbres les plus souvent endommagées par l'ostéoporose se trouvent au milieu et au bas de la région vertébrale dorsale ainsi qu'au haut de la région lombaire.

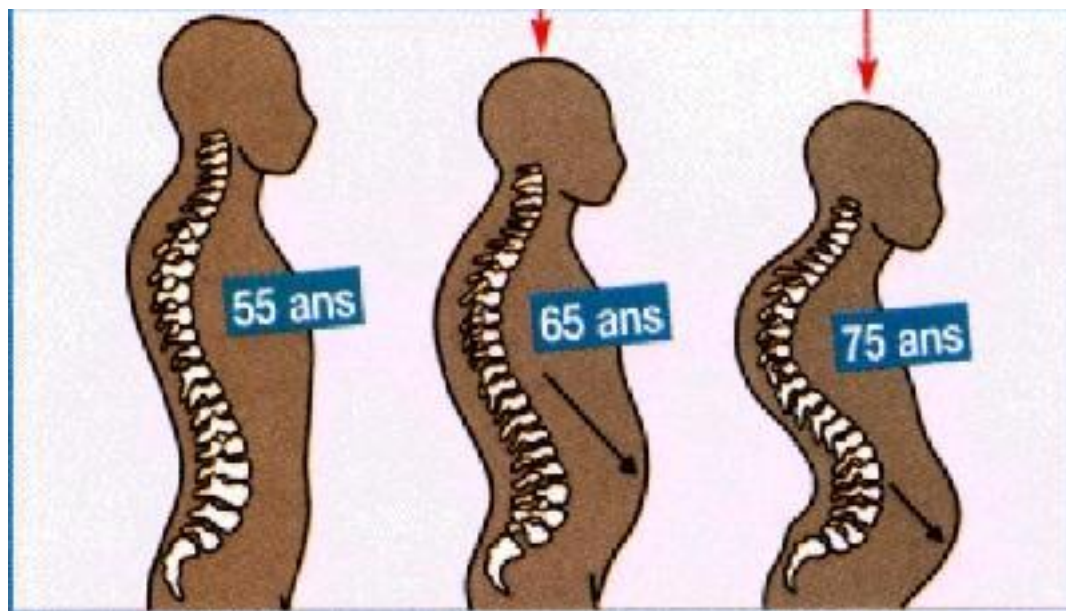


Figure 39 Déformation de la colonne vertébrale (6)

Bien qu'elles puissent se produire lors de chutes, la plupart des fractures de la colonne vertébrale surviennent spontanément ou lorsqu'un malade tousse, se lève ou se penche ou encore effectue un mouvement de rotation.

## 2) Les effets à long terme des fractures de la colonne (1, 2, 19)

### a) *La douleur (1, 19)*

Les douleurs causées par les fractures de la colonne varient beaucoup d'un patient à l'autre. Jusqu'aux deux tiers des malades éprouvent peu de douleur ou n'en ressentent pas du tout alors que d'autres souffrent beaucoup, différence que l'on ne s'explique pas.

La douleur se manifeste généralement dans le dos, au niveau des vertèbres atteintes, et se repend fréquemment tout autour du corps jusqu'à l'avant selon un cercle horizontal. Il s'agit souvent d'une douleur extrêmement forte qui peut persister ainsi pendant des jours et même des semaines. Dans la plupart des cas, on observe une atténuation de ces symptômes s'étalant sur des mois, voire des années. Certains patients sont ainsi délivrés de toute douleur au bout de seulement quelques mois alors que d'autres peuvent endurer un inconfort ou un mal chronique.

b) *Le raccourcissement du corps (1, 4, 19)*

Les fractures de la colonne vertébrale peuvent engendrer des symptômes pénibles autres que la douleur. Par exemple, la déformation de plusieurs vertèbres entraînent chez nombre de malades un raccourcissement notable du corps d'un ou deux pouces et même plus. Ce processus s'étend ordinairement sur plus d'une année.

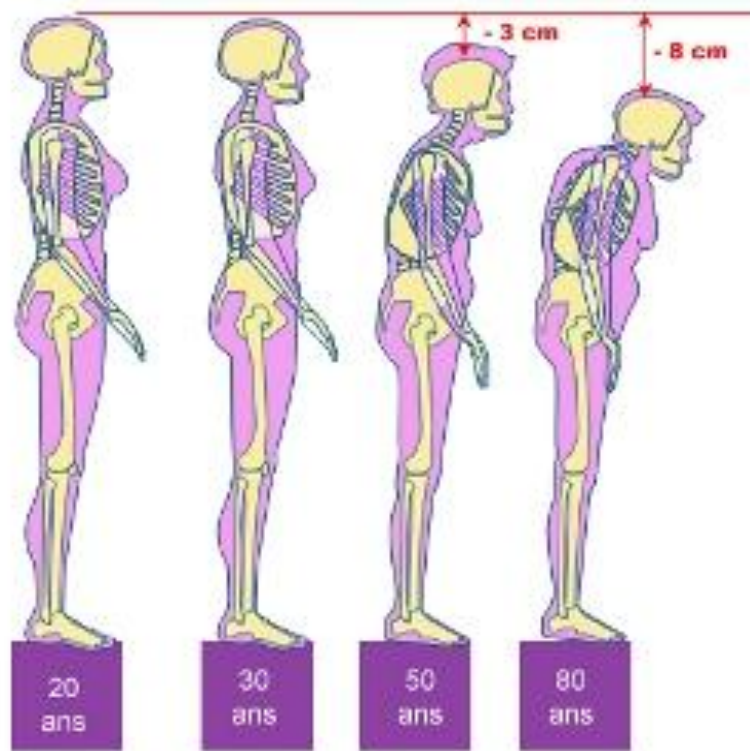


Figure 40 Raccourcissement du corps provoquée par l'ostéoporose (4)

c) *L'incurvation de la colonne (1, 2, 19)*

La perte de grandeur s'accompagne souvent d'une incurvation de la colonne vertébrale entraînant un arrondissement du dos nommé « bosse de sorcière ». Il résulte de cette déformation un abaissement de la poitrine et de l'abdomen au point où celui-ci forme une saillie, un élargissement du tour de taille et l'apparition de plis horizontaux sur la peau s'étendant sur toute la largeur des abdominaux.

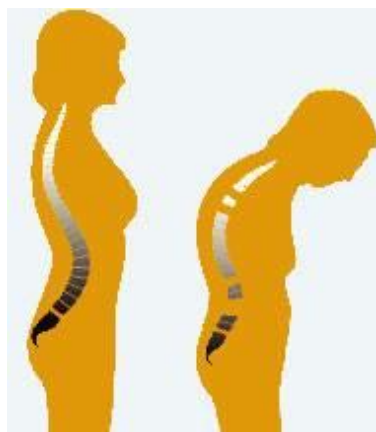


Figure 41 Incurvation de la colonne provoquée par l'ostéoporose (2)

## C. Les fractures de la hanche (1, 4, 6, 19, 40)

### 1) Généralités (1, 6, 19)

Il s'agit d'une fracture survenant au niveau de la tête du fémur, l'os de la cuisse. Elles se produisent le plus souvent chez les personnes très âgées. Comme ces personnes ont tendance à marcher en se penchant légèrement vers l'avant ou le côté, elles sont particulièrement à risque de tomber sur la hanche et éventuellement de se la fracturer. D'autant plus que, souvent, elles ne réussiront pas à se protéger en se servant de leurs bras pour amortir la chute. Presque toutes les fractures ostéoporotiques de la hanche sont le résultat de chutes de personnes au départ en position debout.

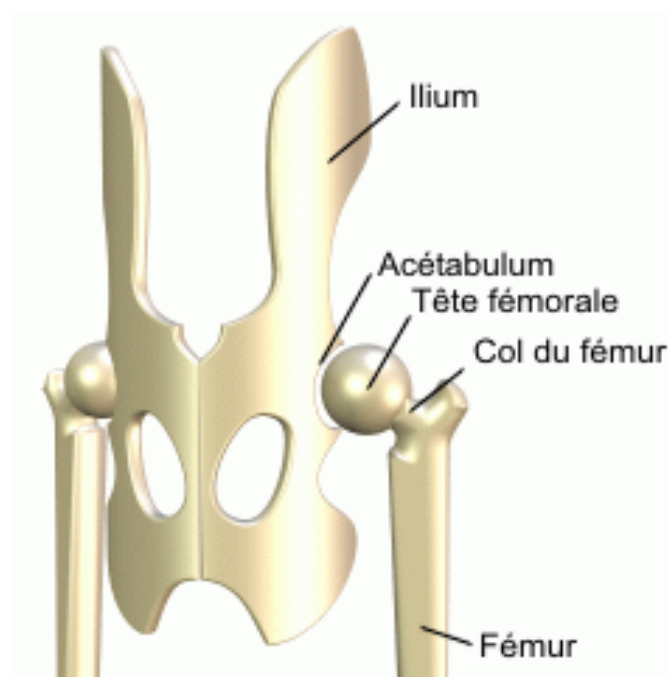


Figure 42 La hanche (6)

### 2) Les effets à long terme des fractures de la hanche (1, 4, 40)

De 20 à 25 % des patients subissant une fracture de la hanche meurent dans les six mois qui suivent l'accident. Pour les « rescapés », c'est le pronostic fonctionnel qui est en jeu : en effet, elle est la source d'une perte de l'autonomie fonctionnelle dans un nombre élevé de cas (50%), et est à l'origine d'entrée en établissement gériatrique dans l'année qui suit la fracture pour environ la moitié des patients. Bref, les fractures de la hanche entraînent des conséquences dévastatrices pour le patient, de même que pour sa famille et ses amis.

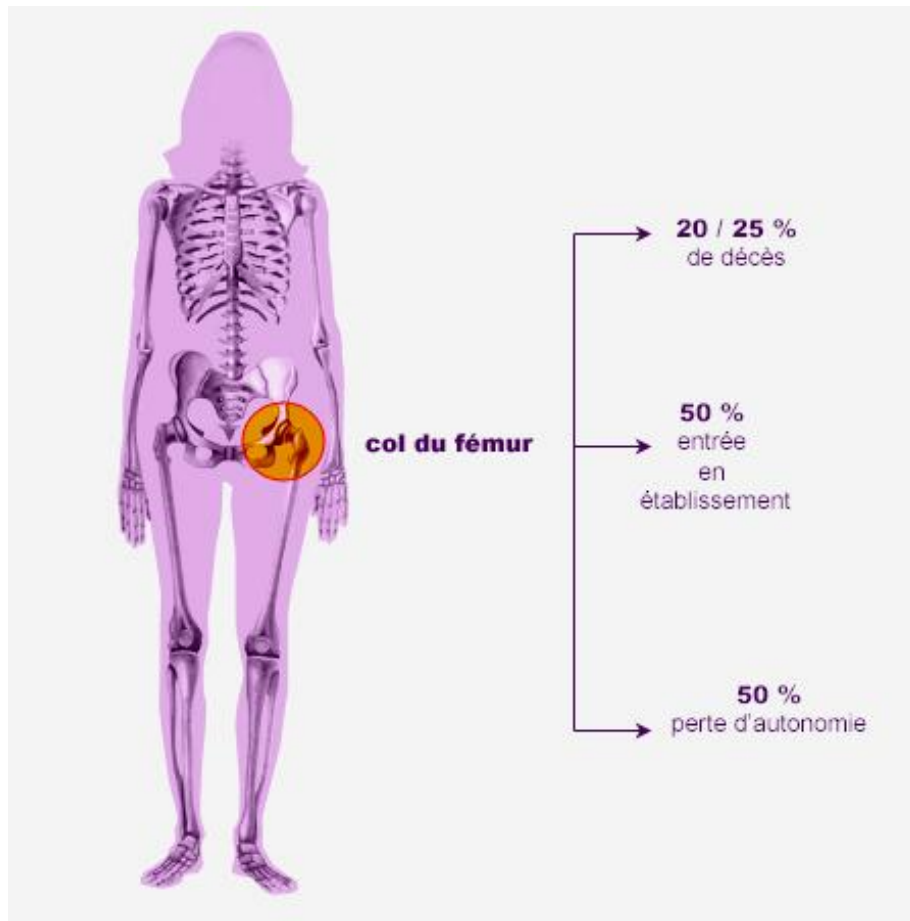


Figure 43 Conséquences d'une fracture du col du fémur (4)

## VIII DIAGNOSTIC

L'ostéoporose étant une maladie évitable, l'établissement d'un diagnostic précoce revêt une grande importance. En pratique, il s'agit de déterminer si une personne a une densité osseuse suffisamment faible pour causer des fractures et cela avant leur survenue.

### A. Interrogatoire et examen clinique (40, 49)

Un interrogatoire soigneux permet de rechercher des symptômes évocateurs et, surtout de préciser les éventuels facteurs de risque de la maladie. Parmi ceux-ci, il faut particulièrement rechercher les antécédents familiaux d'ostéoporose, les antécédents personnels de fractures ou de douleurs rachidiennes aiguës, d'immobilisation prolongée ou d'hyperthyroïdie. Il précisera l'âge de la ménopause, la ration calcique alimentaire, le degré d'exposition à la lumière naturelle, la consommation d'alcool et de tabac, la prise de corticoïdes, de traitements thyroïdiens ou de sédatifs.

L'examen clinique tient également une place essentielle dans la recherche d'anomalies cliniques. On recherchera une perte de taille inexpliquée (supérieure à 3 cm), des déformations du rachis : en particulier une cyphose dorsale, témoins de tassements vertébraux étagés et multiples.

## B. Mesure de la densité minérale osseuse (7, 20, 34, 35, 37, 40, 58)

L'Ostéodensitométrie Osseuse plus communément appelée Densité Osseuse et plus scientifiquement Absorptiométrie Mono ou Bi-photonique est un examen médical qui permet de mesurer la densité de l'os, c'est-à-dire son contenu minéral, afin de déterminer ou de prévenir l'ostéoporose.

Pour se faire, les régions les plus sensibles et accessibles du corps humain vont être analysées, soit la colonne lombaire, la hanche et le poignet.

Si le diagnostic de fracture ne fait appel qu'à la simple lecture d'une radiographie, l'objectif des mesures de densité minérale consiste à établir un diagnostic précoce d'ostéoporose avant la survenue d'une fracture. Par conséquent, il est nécessaire de définir un mode d'expression des résultats, de déterminer précisément chez quels sujets doit être pratiquée la mesure de la masse osseuse, de choisir la technique et le site de mesure les plus appropriés et d'apprécier la nécessité de répéter ou non les mesures au cours du temps.

### 1) Dans quels cas pratiquer une ostéodensitométrie osseuse ? (40)

Le recours à cet examen s'inscrit dans deux démarches très différentes :

- Une démarche de « **prévention secondaire** » : il y a déjà eu au moins une fracture, et il faut tout faire pour en éviter d'autres.
- Une démarche de « **prévention primaire** », de loin la plus intéressante et heureusement la plus fréquente, où la densitométrie osseuse permet le dépistage de la maladie ostéoporotique avant qu'elle ne « parle », c'est à dire avant la survenue de fractures.

Certains facteurs de risque peuvent amener le médecin à proposer un dépistage de l'ostéoporose : la ménopause, l'âge (plus de 55 ans), les antécédents familiaux, la prise prolongée de médicaments à base de cortisone, le mode de vie (absence d'activité physique, tabagisme, alcoolisme) ou la maigreur, par exemple.

### 2) Principe (20, 34, 35, 37)

L'ostéodensitométrie peut se définir comme la mesure de la masse ou de la densité minérale d'une pièce osseuse. Il s'agit d'une avancée majeure qui permet d'apprécier de façon non invasive et fiable une diminution de la masse osseuse, si souvent évoquée dans les comptes rendus radiographiques sur des critères tout à fait subjectifs, mais aujourd'hui parfaitement mesurable.

Le principe de toutes les mesures de densitométrie est l'application d'une loi physique simple : *« Lorsqu'un faisceau d'énergie traverse un solide, une certaine quantité de cette énergie est absorbée. Cette absorption par le corps solide est d'autant plus grande que sa densité est élevée ».*

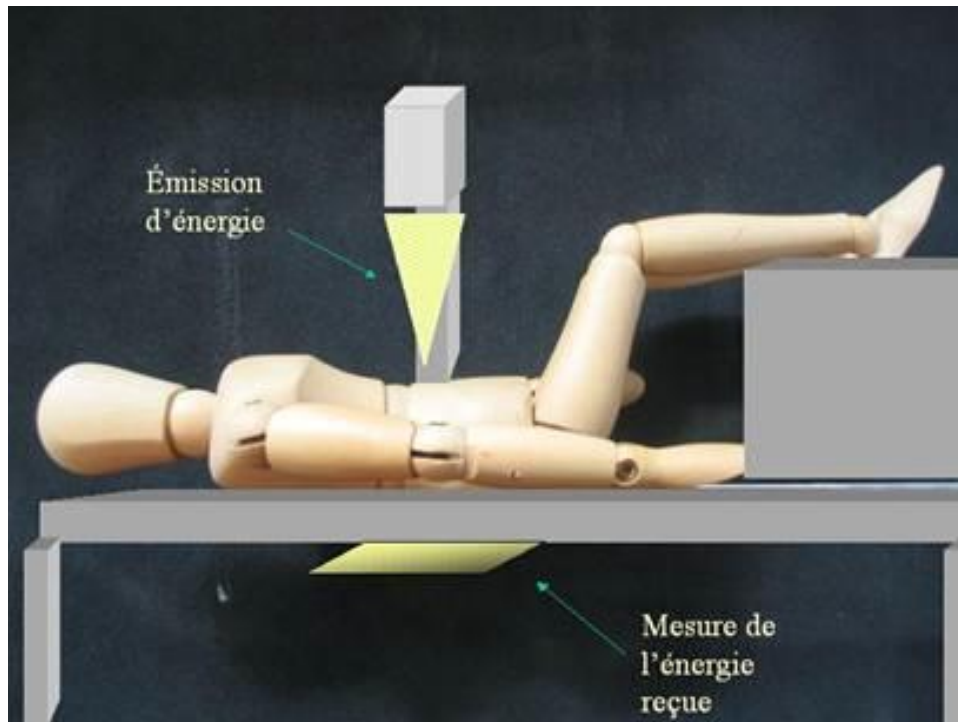


Figure 44 Principe de l'ostéodensitométrie (34)

Dans le cas de l'ostéodensitométrie, la méthode consiste donc à quantifier l'atténuation d'un faisceau de photons après la traversée d'un os selon la formule :

$$I = I_0 e^{-(\mu/r)m}$$

$I_0$  : Intensité du faisceau incident

$I$  : Intensité du faisceau transmis

$m$  : masse du milieu traversée par un faisceau X de section  $1 \text{ cm}^2$

$\mu/r$  : coefficient d'atténuation massique

$r$  densité du milieu

En utilisant deux faisceaux de photons d'énergies différentes calculées en fonction des coefficients  $\mu/r$  correspondant respectivement au tissu osseux calcifié (hydroxyapatite) et aux tissus « mous », on peut évaluer pour chacun d'eux le paramètre  $m$ . Pour l'os cette valeur est appelée la densité minérale (DMO) exprimée en  $\text{g/cm}^2$ .

### 3) Comment se déroule l'examen (40)

Cet examen, réalisé en position allongée, est indolore, ne nécessite aucune préparation ou injection, et dure environ 10 à 15 minutes.

En pratique, le patient est allongé sur une table de radiologie. Ses jambes sont supportées sur une boîte coussinée pour aplanir la région pelvienne et le rachis lombaire. Un générateur de photons situé sous la table, passe lentement sous le rachis lombaire. Une caméra à rayon gamma ou rayon X, située au-dessus de la table, suit la trajectoire du générateur. Les régions analysées systématiquement sont

le col fémoral et le rachis lombaire. Les résultats sont fournis au médecin sous la forme d'une " photographie " (peu précise) en noir et blanc, parfois colorisée, des os mesurés et surtout de données chiffrées permettant d'apprécier les valeurs de densité minérale osseuse (DMO) du patient.

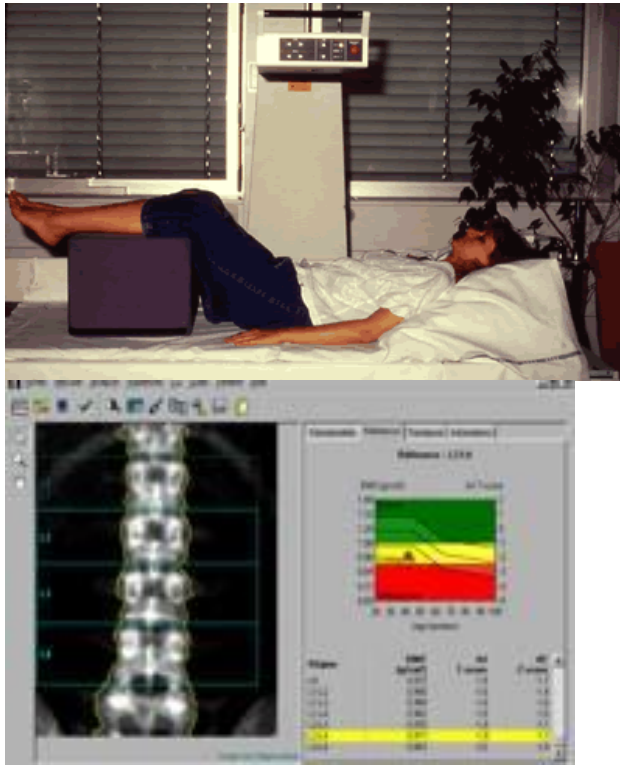


Figure 45 L'examen densitométrique (40)

#### 4) Techniques de mesure (7, 20, 34, 35, 37, 58)

Dans l'idéal, une technique de mesure de la masse et/ou de la densité et de l'architecture osseuse devrait :

- Etre fiable, rapide, peu irradiante ;
- Avoir une exactitude permettant d'établir avec précision le diagnostic (l'exactitude définit la capacité d'une technique à reconnaître une population en terme de risque fracturaire. Selon la technique et le site de mesure, l'exactitude moyenne varie entre 85% et 99%) ;
- Avoir une bonne reproductibilité (capacité à donner des résultats identiques lors de mesures répétées d'un même sujet) afin de permettre un suivi thérapeutique correct ;
- Permettre la prédiction d'un risque fracturaire afin d'envisager un traitement adapté.

Aucune des techniques ci-dessous ne répond totalement à ces critères idéaux. On peut cependant noter d'ores et déjà que l'absorptiométrie biphotonique à rayons X est actuellement la méthode de référence du fait de ses performances remarquables et de ses nombreux avantages.

a) *L'absorptiométrie monophotonique à rayons X (SXA = single X-ray absorptiometry) (34, 35, 36, 58)*

L'absorptiométrie osseuse monophotonique à rayons X a succédé à l'absorptiométrie monophotonique qui utilisait dans les années 60 une source isotopique d'iode.

Avantages :

- Les performances techniques sont excellentes : exactitude supérieure à 90%, reproductibilité bonne notamment pour les appareils récents ;
- Elle a pour elle, sa facilité d'emploi, un faible cout et une irradiation modérée.

Limites :

- Cette technique ne permet d'explorer que des os superficiels, comme l'extrémité inférieure du radius ;
- La masse minérale de ces os n'est pas totalement représentative de l'état du squelette profond (vertèbres, fémur).

b) *L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA= dual X-ray absorptiometry) (7, 34, 35, 58)*

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X a succédé à la DPA (Absorptiométrie biphotonique ou dual photon absorptiometry) qui utilisait une source de Gadolinium 153 produisant des photons avec deux niveaux d'énergie différents. La présence de tissus mous (graisse, masse musculaire, intestins et athérosclérose lorsqu'il s'agit du rachis) en quantité extrêmement variable autour des os mesurés limite l'emploi de la technique précédemment citée. L'utilisation d'un rayonnement gamma à deux énergies différentes corrige en partie ces difficultés.

Un progrès a été obtenu avec le remplacement en 1988 de la source de gadolinium par un tube à rayons X dont le flux photonique est plus élevé.

Avantages :

- Le faisceau photonique est doté d'une meilleure résolution spatiale;
- Le temps d'examen est beaucoup plus court ;
- La dose d'irradiation est très faible (50 fois inférieure à celle d'une radiographie pulmonaire) ;
- La reproductibilité est bonne;
- L'exactitude est supérieure à 95% ;
- Elle permet d'analyser les principaux sites à risques d'ostéoporose (rachis lombaire, extrémité supérieure du fémur, extrémité inférieure du radius) ;
- Il s'agit incontestablement aujourd'hui de la technique de référence validée par de nombreux travaux prospectifs.

### Limites :

- L'interprétation des résultats lombaires doit tenir compte de la présence de calcifications aortiques et des modifications arthrosiques qui peuvent surestimer les résultats ;
- Les appareils ne sont pas standardisés.

### *c) La tomodensitométrie quantitative (= QCT quantitative computed tomography) (7, 20, 34, 35, 58)*

Elle consiste en l'utilisation d'un tomodensitomètre (scanner) classique équipé d'un organe d'étalonnage. Les mesures s'effectuent généralement au niveau vertébral par rapport à des valeurs de référence calculées en fonction de l'âge du sujet.

### Avantages :

- Il apparaît que le QCT est plus sensible que l'absorptiométrie biphotonique pour la détection de l'ostéoporose. De plus, cette mesure est la seule capable de fournir une véritable densité, exprimée en unité de volume.

### Limites :

- Son coût est élevé ;
- L'irradiation produite est très nettement supérieure à la DXA ;
- Le reproductibilité est moins bonne ;
- Les valeurs normales de référence sont mal établies.

Pour toutes ces raisons, la mesure de la DMO par QCT ne doit pas être utilisée en dehors des centres de recherche.

### *d) Les ultrasons (20, 35, 37)*

Plusieurs appareils mesurant l'atténuation et la vitesse de propagation des ultrasons à travers le tissu osseux (mesures principalement effectuées au calcaneum ou aux phalanges) sont maintenant commercialisés. Les mesures sont simples avec ces appareils transportables et il n'y a pas d'irradiation.

Certains résultats obtenus avec ces machines sont intéressants, mais il n'existe pas à l'heure actuelle de définition de l'ostéoporose basée sur ces mesures ultrasonores.

La mesure ultrasonore renseigne non seulement sur la masse osseuse mais aussi sur l'architecture et l'élasticité de l'os. Les mesures sont réalisées au niveau du calcaneum mais également de la rotule, des phalanges et du tibia.

La vitesse du son mesure la densité de l'os et son élasticité. L'atténuation ultrasonore reflète la densité de l'os mais également son architecture.

Plusieurs études montrent des corrélations significatives entre les paramètres ultrasonores et les densités minérales osseuses, ainsi qu'une bonne discrimination entre population normale et population ostéoporotique. Des mesures

ultrasonographiques du calcaneum réalisées dans l'étude d'une cohorte prospective de femmes âgées prédisent le risque de fracture aussi bien que l'absorptiométrie biphotonique à rayons X de la hanche.

#### Avantages :

- Il s'agit d'une technique prometteuse, non invasive, non irradiante et peu coûteuse ;
- Les études ont montré une assez bonne corrélation entre les mesures et la DXA.

#### Limites :

- Les appareils ne sont pas standardisés ;
- On ne connaît pas la capacité des ultrasons à suivre l'évolution thérapeutique d'une patiente présentant une ostéoporose. Leur place par rapport à la DXA n'est pas déterminée.

Au total, l'utilisation des ultrasons comme instrument de suivi thérapeutique n'est pas actuellement validée.

### 5) Mode d'expression des résultats (20)

Le mode d'expression d'un résultat est le gramme par  $\text{cm}^2$ , caractérisant la « densité minérale osseuse » ou DMO. On mesure la quantité d'hydroxyapatite par unité de surface de projection osseuse. Celle-ci dépend à la fois de la quantité de matrice osseuse présente et de son degré de minéralisation. Cette « densité » surfacique contrairement à une vraie densité par unité de volume, est en partie dépendante du diamètre antéropostérieure de l'os. Ceci a pour conséquence de surestimer la DMO chez les sujets ayant de grosses vertèbres et de le sous-estimer dans le cas contraire.

### 6) Interprétation des résultats : LE T SCORE (20, 37)

Chaque fabricant d'appareil doit établir des valeurs de référence « normales » correspondant au site analysé à l'âge, au sexe, aux caractères ethniques du sujet.

Pour tenter de standardiser l'expression des résultats donnés par différents appareils on exprime les résultats en fonction des écarts à la moyenne des valeurs de référence correspondant aux caractéristiques du sujet indiquées ci-dessus.

On définit ainsi le Z score et le T score.

**Z score :** Il s'agit de l'écart entre la mesure correspondant au patient  $mp$  et à la valeur moyenne  $mr$  rapportée à l'écart-type  $s$  de la distribution de la population de référence, la distribution étant « normale », c'est-à-dire gaussienne.

$Z \text{ score} : (mp - mr) / s$

La valeur de référence  $mr$  est donnée en fonction de l'âge du sujet. La distribution de la population de référence est supposée identique à tous les âges, ce qui est approximativement exact.

Le Z score est utile pour l'interprétation des résultats chez les femmes non ménopausées, et chez les enfants. Dans les autres populations, le Z score n'est pas utilisé.

**T score** : il diffère du Z score par la définition de la population de référence. Celle-ci est constituée d'adultes jeunes (20-30 ans), de même sexe, présentant un maximum de masse osseuse. Cet indice apprécie donc la diminution de la densité osseuse.

L'OMS a proposé de classer l'échelle des diminutions de la densité osseuse en quatre niveaux :

Niveau 1 : *densité osseuse « normale »*, la DMO diffère de moins d'un écart-type de la moyenne de référence (T score supérieur à -1)

Niveau 2 : *ostéopénie* T score compris entre -1 et -2,5

Niveau 3 : *ostéoporose*, T score inférieur à -2,5

Niveau 4 : *ostéoporose sévère* : ostéoporose avec fracture.

La définition de ces seuils repose sur des bases théoriques et épidémiologiques. En effet, la probabilité pour une femme non ménopausée d'avoir une densité abaissée de plus de 2,5 écart-types par rapport à la moyenne est de 0,7 % ; par ailleurs, en utilisant un seuil de - 2,5, indépendamment de l'âge, on retrouve environ 40 % des femmes ménopausées, ce qui correspond à la réalité de l'épidémiologie de la maladie.

Il faut souligner que ces valeurs diagnostiques ne sont pas des seuils de décision thérapeutique, mais que la découverte d'une densité osseuse basse doit obligatoirement conduire à une enquête étiologique.

## 7) Indications (7, 35)

Devant un tableau clinique évocateur d'ostéoporose, la démarche diagnostique comporte d'abord la recherche par l'interrogatoire et l'examen clinique de facteurs de risques de l'ostéoporose ou de ses complications. De plus, préalablement à la mesure de la DMO, on préconise de rechercher une maladie responsable d'une ostéoporose secondaire justifiant la réalisation d'examens complémentaires appropriés et l'instauration d'un traitement adapté. Une cause tumorale ou traumatique de fracture doit être également recherchée.

Une ostéodensitométrie peut ensuite être demandée, si l'on se trouve devant une indication reconnue de mesure de la DMO (*cf ci-après*).

En effet, si le diagnostic d'ostéoporose nécessite la réalisation d'une mesure de la DMO, la distribution des valeurs de DMO observée chez les sujets fracturés et celle observée chez des témoins appariés se recouvrent largement, ce qui montre que d'autres facteurs que la DMO jouent un rôle dans la survenue des fractures ostéoporotiques. C'est la raison pour laquelle les indications de l'ostéodensitométrie sont posées en fonction de l'existence de facteurs de risque d'ostéoporose.

Il est important de souligner que pour chacune de ces indications, une ostéodensitométrie n'est indiquée que si le résultat de l'examen peut *a priori* conduire ensuite à une modification thérapeutique de la prise en charge du patient.

Les indications retenues par la HAS dans son avis du 21 juin 2006, pour lesquelles le Service attendu de l'ostéodensitométrie a été estimé suffisant et son amélioration importante, peuvent être regroupées en deux catégories :

- a) indications valables quel que soit l'âge ou le sexe (population générale)
- b) indications supplémentaires spécifiques à la femme ménopausée.

a) *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 et du rachis cervical).

2. En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose :

- lors d'une corticothérapie systémique prescrite pour une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone (il est préférable de faire l'examen au début) ;
- antécédent documenté de : hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogénèse imparfaite ou hypogonadisme prolongé.

b) *Chez la femme ménopausée*

- antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré ;
- indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup> ;
- ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ;
- antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.

## C. Apport de la biologie (15, 20, 30, 35)

Une évaluation du remodelage osseux peut être proposée par des moyens non invasifs comme le dosage de marqueurs sensibles et spécifiques reflétant la formation osseuse et sa résorption.

### 1) Marqueurs de la formation osseuse (15, 20, 35)

#### a) *Phosphatase alcaline sérique totale et isoenzyme osseux (15, 20, 35)*

La phosphatase alcaline (PAL) est une enzyme synthétisée notamment par les ostéoblastes. Au niveau du tissu osseux, son rôle biologique n'est pas encore clairement établi, mais il semblerait qu'elle joue un rôle prépondérant dans les processus de minéralisation osseuse.

L'ALP est une isoenzyme, localisée à l'extérieur de la membrane cellulaire, lieu probable de son action.

L'activité phosphatase alcaline sérique est utilisée en pratique courante mais manque de sensibilité en raison de son manque de spécificité osseuse. La moitié de l'activité totale provient du tissu osseux et l'autre essentiellement du foie, mais également des intestins, ce qui explique son augmentation en période post-prandiale.

Le dosage de l'isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline sérique par des méthodes immunologiques est nettement plus sensible dans l'ostéoporose. Ce dosage radio-immunologique est disponible en routine clinique (Ostase\*).

#### b) *Ostéocalcine (20, 35)*

L'ostéocalcine est une protéine non collagénique spécifique du tissu osseux.

Elle est synthétisée par les ostéoblastes et incorporée dans la matrice osseuse extra-articulaire mais pas dans sa totalité. Ainsi, une partie de cette molécule se trouve dans la circulation sous une forme libre où elle peut être dosée en radio-immunologie (RIA). L'ostéocalcine est un reflet spécifique de la formation osseuse.

#### c) *Peptide d'extension du pro collagène I (20, 30)*

Lorsqu'un ostéoblaste est en activité il produit une molécule de collagène de type I qui va être incorporée dans la masse osseuse. Il libère en même temps deux peptides d'extension : l'un aminoterminal, l'autre carboxyterminal. Ces molécules sont le reflet de la synthèse du collagène osseux de type I. On pourrait donc doser ces marqueurs de la formation osseuse : ceci est possible à nouveau par des dosages immunologiques. Malheureusement, ce dosage manque de sensibilité. Par ailleurs, ces peptides reflètent la synthèse du collagène pas uniquement dans l'os mais aussi au niveau d'autres tissus.

## 2) Marqueurs de la résorption osseuse (35)

### a) *Calcium et hydroxyproline urinaire (35)*

Le calcium urinaire, dosé le matin à jeun et corrigé en fonction de l'excrétion de créatinine, permet d'évaluer la résorption osseuse. C'est un moyen économique mais qui manque de sensibilité, notamment pour détecter les faibles variations du remodelage osseux au cours de l'ostéoporose.

L'hydroxyproline représente 13% environ des acides aminés du collagène. Pendant la dégradation du collagène l'hydroxyproline libre est libérée et ne peut pas être réutilisée pour la synthèse : elle est donc le témoin de la dégradation des différentes formes de collagène. L'hydroxyproline à jeun est un marqueur plus performant mais manque aussi de spécificité et de sensibilité. Elle n'est pas spécifique du collagène osseux ni de l'ensemble des collagènes.

### b) *Phosphatase acide plasmatique résistante à l'acide tartrique (35)*

La phosphatase acide est une enzyme présente dans l'os mais aussi dans d'autres tissus. Elle est sécrétée par le tissu osseux et conserve son activité après action de l'acide tartrique, ce qui la différencie de l'isoenzyme d'origine prostatique. Malgré cette particularité, ce marqueur manque de spécificité du fait d'une contribution plaquettaire. La mise au point de dosages radio-immunologiques de l'isoenzyme osseuse permettra de valider son intérêt comme marqueur de la résorption osseuse de l'ostéoporose.

### c) *Pyridinoline urinaire (35)*

La pyridinoline et la déoxypyridinoline sont des molécules de pontage stabilisant les chaînes de collagène dans la matrice osseuse extracellulaire. La pyridinoline est retrouvée dans l'os et le cartilage alors que la déoxypyridinoline est retrouvée uniquement dans l'os. Ces molécules sont libérées dans la circulation lors de la résorption osseuse et sont éliminées dans les urines soit sous forme libre (40 %), soit sous forme peptidique (60 %).

Les techniques immunoenzymatiques ont permis son utilisation en pratique clinique. Ces dosages mesurent soit l'excrétion urinaire libre de la pyridinoline (Pyrilink<sup>\*</sup> et Pylilink-D<sup>\*</sup>), soit l'excrétion urinaire des peptides associés à la pyridinoline (Crosslaps<sup>\*</sup>).

## D. L'OUTIL FRAX (2, 8)

Jusqu'à présent, les médecins s'appuyaient sur l'examen clinique et sur les valeurs de l'ostéodensitométrie pour prendre la décision de traiter contre l'ostéoporose une personne à risque élevé, pendant au moins 5 ans, voire à vie. Ils disposent désormais d'un nouvel outil.

L'outil FRAX développé par l'OMS permet de calculer la probabilité de survenue d'une fracture dans les dix ans à venir.

Il est basé sur des modèles individuels de patients qui intègrent les risques associés avec des facteurs de risques cliniques : l'âge, le sexe, le poids et la taille (indice de masse corporelle), les antécédents personnels de fracture (spontanée ou liée à un très faible traumatisme), les antécédents de fracture de la hanche chez un des parents, le tabagisme actuel, la consommation d'alcool (trois verres par jour ou plus), la prise de glucocorticoïdes, l'existence d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une autre ostéoporose secondaire et la densité minérale osseuse. Cette dernière donnée n'est pas obligatoire.

Quant à la question : à partir de quel niveau de risque doit-on mettre en place un traitement ? L'OMS ne donne pas de grille décisionnelle, laissant chaque pays définir sa stratégie selon ses spécificités.

Certains pays ont déjà déterminé une valeur seuil à partir duquel un traitement est préconisé. En France, un tel seuil thérapeutique n'a pas été défini, mais les prochaines recommandations de prise en charge de l'ostéoporose, publiées conjointement par le Société française de rhumatologie et le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO), devraient préconiser l'utilisation de cet outil. L'objectif est d'aider les médecins dans l'identification des patientes à risque mais aussi dans la décision de traiter dans certains cas limites.

En parallèles, des études de cohorte ont été lancées en France pour déterminer si l'outil FRAX prédit correctement la survenue de fractures. Certains résultats présentés lors du congrès de la SFR suggèrent que l'outil tel qu'il est paramétré actuellement sous évalue le risque de fracture.

## Outil de Calcul

Veuillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO



Votre pays : **Belgique**
Nom/Identité : 
A propos des facteurs de risques <sup>i</sup>

**Questionnaire :**

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

Âge : 
Date de Naissance : A  M  J

2. Sexe

☐ Masculin
☒ Féminin

3. Poids (kg)

4. taille (cm)

5. Fracture Précédente

☒ Non
☐ Oui

6. Parents ayant eu une fracture de la hanche

☒ Non
☐ Oui

7. Actuellement Fumeur

☒ Non
☐ Oui

8. Glucocorticoïdes

☒ Non
☐ Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde

☒ Non
☐ Oui

10. Ostéoporose secondaire

☒ Non
☐ Oui

11. Alcool 3 unités ou plus par jour

☒ Non
☐ Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm<sup>2</sup>)

Hologic 
T-score : **-0.6**

Effacer
Calculer

**BMI 27.5**

The ten year probability of fracture (%)

**avec DMO**

|                    |     |
|--------------------|-----|
| Major osteoporotic | 4.5 |
| Hip fracture       | 0.2 |

Figure 46 Outil de calcul FRAX (2)

Mis au point par l'université de Sheffield sous l'égide de l'OMS, FRAX calcule une probabilité de fracture à 10 ans. Par exemple, ici la patiente de 52 ans ayant une T score égal à -0,6 présente un risque de fracture de la hanche de 0,2% à 10 ans.

### I LES TRAITEMENTS

#### A. Traitements non pharmacologiques = Mesures générales de prévention

Le renouvellement du tissu osseux se produit tout au long de la vie. La maladie n'est donc pas irrémédiable et peut être prévenue en prenant soin de suivre une hygiène de vie correcte.

##### 1) L'exercice physique (7, 19, 20)

L'activité physique, qu'elle soit spontanée ou sous forme d'exercices, contribue très largement à préserver la masse osseuse. Ainsi elle prévient l'ostéoporose, sans oublier tous ses autres bénéfices tant sur le plan physique (cardiovasculaire, respiratoire...) que moral.

Les effets de l'exercice physique ont été longtemps discutés, mais il est aujourd'hui vérifié par des études chez l'animal et chez l'homme, qu'un accroissement de la masse osseuse est obtenu par un entraînement physique régulier.

En effet, l'exercice physique pendant la petite enfance (0-12ans) assure un pic de densité osseuse plus élevé entre 20 et 30 ans. Un pic de densité osseuse plus élevé a également été retrouvé chez les adolescents (13-17ans) et les jeunes adultes (21-28 ans) dont le niveau d'activité était élevé comparé aux groupes témoins d'un âge comparable au niveau d'activité bas.

On dispose aussi de fort nombreuses études qui démontrent que les femmes qui ont pratiqué toute leur vie un exercice physique ont des os en bien meilleur état que les autres.

Le programme d'exercices idéal pour les gens atteints d'ostéoporose combine plusieurs types d'exercices. Les exercices avec mise en charge et les exercices de musculation contribuent à la formation osseuse. Les exercices d'équilibre et de souplesse sont aussi importants dans la prise en charge de l'ostéoporose.

##### a) *Exercices aérobiques avec mise en charge (19, 20)*

Les personnes atteintes d'ostéoporose sont souvent informées de l'importance de faire des exercices avec mise en charge comme la marche, la course à pied. Les exercices avec mise en charge sont des exercices effectués en position debout, de sorte que la force de gravité s'exerce sur l'ensemble du squelette. L'exercice stimule la formation osseuse; par conséquent, plus l'impact d'un exercice est élevé, plus la formation osseuse est stimulée.

Exemple d'exercice : marche, course à pied, monter les escalier, ski de fond, danse.

*b) Exercices aérobiques à impact élevé (19, 20)*

Les exercices à impact élevé comme le tennis exercent une plus grande force sur les os que les exercices à faible impact. Cependant, ces exercices peuvent être durs pour les articulations, et les mouvements rapides peuvent accroître le risque de fracture.

Les gens atteints d'ostéoporose doivent être prudents et choisir des exercices sécuritaires. Les flexions vers l'avant ne sont pas recommandées, car elles exercent une pression inutile sur la colonne vertébrale. Les torsions de la colonne vertébrale et la levée de poids très lourds sont également à éviter.

*c) La natation et le cyclisme (19, 20)*

La natation et le cyclisme sont de bons exercices aérobiques, mais comme le poids du corps est soutenu par l'eau ou par le vélo, les bienfaits sur le plan de la formation osseuse sont moindres que ceux provenant d'exercices aérobiques avec mise en charge.

## 2) L'alimentation (7, 18, 40, 64, 68)

*a) Rôle essentiel de l'alimentation (18, 68)*

L'alimentation est un facteur essentiel de prévention et de prise en charge de l'ostéoporose. Il est dès lors nécessaire de comprendre ce qu'est une alimentation équilibrée et comment y parvenir.

### 1. Manger sain et équilibré (18, 68)

Définissons tout d'abord ce qu'est une alimentation équilibrée. Une alimentation équilibrée doit permettre d'assurer tous les besoins de notre organisme en glucides, en lipides, en protides ainsi qu'en vitamines, en minéraux et en oligo-éléments. A l'heure actuelle, notre alimentation se compose essentiellement de viandes, de poissons et de céréales. Même si les viandes contiennent des protéines animales essentielles pour l'organisme, elles contiennent aussi beaucoup de graisses, en particulier des graisses saturées, responsables du mauvais cholestérol et de maladies cardio-vasculaires. Les poissons en revanche contiennent des graisses insaturées qui ont un effet bénéfique pour l'organisme.

Avoir une alimentation saine et équilibrée ne signifie pas uniquement limiter la consommation de graisses. Cela signifie également privilégier les vitamines et minéraux ainsi que les fibres essentiels pour l'organisme. Outre leur teneur élevée en potassium, les fruits et légumes contiennent des vitamines anti oxydantes telles que la vitamine C et E, des minéraux tels que le calcium et le magnésium ainsi que des fibres, qui favorisent le transit intestinal.

## 2. Éviter les régimes spécifiques (18, 68)

Être végétarien signifie ne manger que des produits d'origine végétale ainsi que, dans certains cas, des produits animaux comme les laitages, les œufs et le poisson. Un régime végétalien exclut lui, tous les produits d'origine animale : il ne permet pas la consommation de produits laitiers, de viande, d'œufs ou de poisson. Ce régime est très dangereux car il prive l'organisme des acides aminés essentiels et de la vitamine D que contiennent la viande et le poisson, mais aussi du calcium provenant des produits laitiers. Il peut, à long terme, entraîner de l'ostéoporose. Les fruits, les légumes et les céréales permettent de compléter les apports en acides aminés mais ne peuvent à eux seuls couvrir tous les besoins.

### *b) La santé des os passe par l'alimentation (7, 18, 40, 64, 68)*

Une alimentation équilibrée, avec des apports suffisants en calcium, en vitamine D et en protéines, contribue à maintenir le squelette en bonne santé et à prévenir l'ostéoporose.

#### 1. L'importance du calcium

La formation des os est conditionnée par un apport alimentaire suffisant en calcium. Il est important de consommer suffisamment de calcium afin que l'organisme ne doive pas puiser dans ses réserves, principalement dans les os, pour maintenir un taux de calcium stable dans le sang.

#### ➤ Les besoins calciques recommandés (7, 40, 64)

À tout âge, notre squelette a besoin de calcium. Les besoins sont accrus pendant l'enfance et l'adolescence, mais aussi pendant la grossesse pour répondre aux besoins du fœtus, et à la ménopause.

Au delà de 30 ans, le réservoir de calcium osseux se vide inexorablement, surtout après la ménopause chez la femme, pour atteindre une valeur critique en deçà de laquelle les risques de tassements vertébraux ou de fractures sont accrus. Durant cette deuxième partie de la vie, l'organisme ne peut plus assurer une fixation nette du calcium ingéré car les flux osseux de calcium s'annulent.

Pour couvrir nos besoins quotidiens en calcium, faute de savoir le fabriquer, nous devons le puiser dans notre alimentation. Cet approvisionnement du squelette en calcium et d'autant plus important que les os constituent le « réservoir » de calcium pour le reste de l'organisme : 99% du calcium corporel est stocké dans l'os. En cas d'apports alimentaires insuffisants, l'organisme puise le calcium nécessaire à son bon fonctionnement dans ce stock mais au détriment de l'os entraînant une perte osseuse.

Une carence vitamino-calcique est donc un important facteur de risque d'ostéoporose.

Certaines études montrent qu'avec 1500 mg de calcium par jour, on pourrait éviter la perte osseuse dans les vertèbres entre 30 et 42 ans.

| Groupes d'âges                   | Besoins calciques quotidiens (mg) |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| Nourrisson 0-6 mois              | 400                               |
| Nourrisson 6-12 mois             | 600                               |
| Enfant 1-5 ans                   | 800                               |
| Enfant 6-10 ans                  | 800-1200                          |
| Adolescent/Adulte jeune 11-24ans | 1200-1500                         |
| Homme 25-65 ans                  | 1000                              |
| Après 65 ans                     | 1500                              |
| Femme 25-50 ans                  | 1000                              |
| Femme enceinte ou allaitante     | 1200-1500                         |

Tableau 3 Besoins calciques recommandés par tranche d'âge (40)

➤ Enrichir son alimentation en calcium (40)

L'apport quotidien en calcium est trop souvent inférieur à ce qu'il devrait être, c'est-à-dire environ 1 000 à 1 200 mg par jour. Au niveau européen, la France se situe dans le bas du tableau avec 700 à 800 mg par jour en moyenne.

Il faut donc boire du lait, manger yaourts et fromages frais à chaque repas car seuls les produits laitiers apportent suffisamment de calcium.

Les amandes et autres graines, ainsi que les fruits séchés, sont également des sources de calcium.

De plus, il faut privilégier des eaux riches en calcium peu salées.

| Eaux minérales | Quantité de calcium par litre |
|----------------|-------------------------------|
| Hépar          | 555 mg                        |
| Contrex        | 486 mg                        |
| Vittel         | 202 mg                        |
| Salvevat       | 253 mg                        |
| Perrier        | 147 mg                        |

Tableau 4 Contenu en calcium de quelques eaux minérales (40)

➤ Limiter les fuites urinaires de calcium (40)

Manger des aliments riches en calcium est important, mais encore faut-il que ce calcium soit bien absorbé par l'intestin et ne soit pas éliminé dans les urines.

Les oxalates (des substances contenues dans la betterave, la rhubarbe, les épinards, l'oseille, etc.) et les tannins du thé réduisent l'absorption du calcium. Il faut donc éviter de consommer ces aliments en même temps que des produits laitiers. Le sodium présent dans le sel de cuisine inhiberait l'action de la vitamine D et pourrait également diminuer l'assimilation du calcium.

De plus, certains aliments favorisent l'élimination du calcium dans les urines : la caféine (café, thé, chocolat, cola), l'excès de protéines (viandes, poissons, etc.), l'acide phosphorique, une substance présente dans les sodas et d'autres aliments industriels (vérifier sur l'étiquette), les phytates, des substances contenues dans les produits à base de farines qui n'ont pas subi de fermentation (pains sans levain, par exemple) et dans le son, et pour finir, l'alcool.

2. La vitamine D, l'alliée du calcium (18, 40)

La vitamine D n'est pas une vitamine au sens propre du terme puisque seuls 10% des besoins sont couverts par l'alimentation. Parmi les aliments riches en vitamine D figurent par exemple le jaune d'œuf, les poissons gras, le fromage ou le beurre. Les 90% restants sont fabriqués par la peau sous l'impulsion des rayons du soleil.

La fonction principale de la vitamine D est de réguler le taux sanguin de calcium et de phosphore en augmentant l'absorption du calcium par l'intestin et en réduisant son élimination dans les urines. Elle participe également à la fixation du calcium dans les os et à son retrait des os, si l'organisme en a besoin.

|                          |                   |
|--------------------------|-------------------|
| Nourrisson               | 100 UI / J        |
| Enfant - Adulte          | 100 à 400 UI / j  |
| Grossesse et allaitement | 800 UI / j        |
| Sujet âgé                | 800 à 1000 UI / j |

Tableau 5 Besoins vitaminiques D en fonctions de l'âge (40)

➤ Le soleil :

Une heure de soleil par jour en été, tête et bras nus, suffit à l'organisme pour stocker la vitamine D pendant un an. Inutile donc de s'exposer plusieurs heures ! Une activité extérieure normale pendant la belle saison permet de prévenir les carences en vitamine D. Or, avec le vieillissement notre capacité de production diminue, on se méfie davantage du soleil et les activités extérieures tendent à être moins fréquentes. Si l'exposition n'est pas possible ou insuffisante, le médecin peut prescrire de la vitamine D en hiver.

➤ L'alimentation :

Les aliments qui contiennent de la vitamine D sont surtout les poissons gras, le jaune d'œuf, le beurre et les margarines.

|               |                |
|---------------|----------------|
| Anguille      | 4400 UI / 100g |
| Beurre        | 80 UI / 100g   |
| Crème         | 40 UI / 100g   |
| Hareng        | 1000 UI / 100g |
| Jaune d'œuf   | 200 UI / 100g  |
| Lait de vache | 8 UI / 100g    |
| Thon          | 1000 UI / 100g |

Tableau 6 Quelques exemples d'aliments les plus riches en vitamine D (40)

### 3. Les aliments d'origine végétale (18)

Contrairement aux idées reçues, les aliments d'origine végétale tels que les légumes et les fruits contiennent du calcium même si les apports sont plus faibles que pour les produits laitiers. Ils contiennent également des fibres alimentaires qui, absorbées en quantités raisonnables, favorisent le transit intestinal.

Beaucoup de fruits et de légumes sont alcalinisants et aident de ce fait à préserver l'équilibre acide-base. Certains renferment également des substances qui miment l'action des œstrogènes, semblant être favorables pour les os. Les principales sources de phyto-œstrogènes sont les légumineuses, en premier lieu le soja, et les algues. Les antioxydants présents dans les fruits et légumes, dont les poly phénols, sont eux aussi un atout. Ils permettent de réduire les inflammations de l'os et donc de lutter contre l'ostéoporose.

### 3) Lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme (8)

Le tabagisme et l'alcoolisme sont corrélés à une diminution de la DMO. De plus, le tabac augmente indirectement le risque d'ostéoporose ; les fumeuses ont un indice de masse corporelle (IMC) plus bas, elles pratiquent moins d'activités physiques et leur ménopause est plus précoce.

Néanmoins, 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.

#### 4) Maintien d'un poids et d'un IMC normaux (8)

Un faible poids et un faible IMC sont aussi corrélés à un risque accru d'ostéoporose et de fracture ostéoporotique.

Néanmoins, pour ces facteurs, les seuils de risque de fracture ne sont pas connus. L'un des effets d'un retour à un poids ou à un IMC normal est la réduction du risque d'ostéoporose.

Le surpoids n'est pas bénéfique pour la santé. Mais en matière d'ostéoporose, l'obésité représente plutôt un facteur protecteur et le sous poids un facteur de risque. Attention donc à ne pas descendre en dessous d'un indice de masse corporelle (IMC) de 19.

De plus, il faut limiter au maximum les régimes intempestifs. En effet, les régimes restrictifs ne sont pas faits pour être suivis sur le long terme. Ils permettent de perdre rapidement du poids, mais se traduisent ensuite souvent par une reprise des kilos perdus, voire davantage... C'est ce que l'on appelle l'effet "yoyo". Or à chaque régime, on perd de la graisse, mais aussi du muscle et un peu de masse osseuse. Et plus on perd rapidement du poids, plus la perte de masse osseuse est rapide et importante. Une alimentation équilibrée et des apports suffisants en calcium sont donc indispensables, même en cas de régime.

#### 5) Prévention des chutes (8, 18)

Chez les personnes atteintes d'ostéoporose, même un choc léger peut être à l'origine d'une fracture. Il est donc indispensable de protéger ses os fragilisés en supprimant tous les facteurs de risque de chutes. Ces facteurs sont omniprésents mais peuvent facilement être corrigés.

##### *a) Correction de l'acuité visuelle*

Age et baisse de la vision vont souvent de paire, tout comme la baisse de la vision et risque de chute. Pour éviter de tomber, il est important de faire surveiller sa vision régulièrement.

##### *b) Avancer d'un pas sûr*

Au placard les chaussures à talons aiguilles. Mieux vaut préférer les chaussures plates ou à petits talons, qui sont confortables et offrent un bon appui. Pour aider à la marche, une canne peut être proposée.

##### *c) Aménagement du logement*

Il est important de dégager les lieux de passage de tous objets susceptibles de provoquer des chutes (comme les rallonges électriques, les tapis glissants mal fixés, les plantes, etc). Quant au sol, il est indispensable de bannir les matériaux lisses

comme le carrelage ou les parquets cirés, sur lesquels il y a un risque de dérapage. Un bon éclairage est aussi essentiel. De plus, bon nombre de chutes ont lieu dans les escaliers ; Il faut donc veiller à ce qu'ils soient les plus sûrs possibles en y installant des rampes par exemple.

#### *d) Vigilance face à certaines substances*

Certains médicaments sont connus pour altérer la vigilance. Il faut donc éviter au maximum la consommation. L'alcool est lui aussi un pourvoyeur de chutes. De plus, il est néfaste pour les os.

### **6) Protecteurs de hanche (4, 28)**

Les protecteurs de hanche sont des coques rigides ou semi-rigides, garnies de mousse antichoc et maintenues en place par des sous-vêtements spécialement adaptés.

Ils sont d'une grande efficacité dans la prévention de la fracture de hanche avec une diminution de près de 70% du risque fracturaire.

En pratique, le caractère encombrant, inesthétique et inconfortable de ces protecteurs en limite l'utilisation, et par conséquent l'efficacité. Certains de ces dispositifs sont pris en charge par l'Assurance maladie dans la prévention des fractures du col du fémur chez les personnes âgées séjournant en institution (maisons de retraite et service de soins de longue durée).

## **B. Traitements pharmacologiques**

### **1) Supplémentation en calcium et vitamine D (28, 31, 49)**

Une carence vitamino-calcique est un important facteur de risque d'ostéoporose. Un supplément calcique doit donc être prescrit lorsque le régime alimentaire apporte moins de 700 mg/j environ. Il peut être de 500 ou 1000 mg/j, suivant le degré d'insuffisance calcique. Un supplément vitaminique D de 400 ou 800 UI doit également être prescrit en cas de déficit de l'exposition au soleil, en particulier l'hiver et chez les sujets âgés.

#### *a) Supplémentation en calcium (28, 31)*

Les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 900 à 1500 mg de calcium. L'apport insuffisant de calcium diminue la quantité de calcium absorbé, augmente le taux de parathormone sérique et peut aggraver la perte osseuse. Le bénéfice de l'association calcium-vitamine D comme traitement de l'ostéoporose n'a pu être montré qu'au sein de populations âgées de plus de 80 ans, en particulier chez les femmes âgées en institution et carencées. Cette association réduit le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur dans cette population. Les principaux

effets indésirables sont des réactions cutanées (à type de prurit, urticaire et éruptions érythémateuses), des troubles digestifs (diarrhées, constipation, nausées, flatulences) et une hypercalcémie en cas de traitement prolongée à fortes doses.

Les apports calciques se font à distance de la prise des biphosphonates (risque de chélation avec diminution de l'absorption de la molécule et de l'ion) et de la prise de ranélate de strontium (diminution de la biodisponibilité).

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Calcium</b>                                    | Ostram 0,6g pdre p susp buv<br>Ostram 1,2g pdre p susp buv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Calcium + levure</b>                           | Calciforte 500mg sol buv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Calcium carbonate</b>                          | Cacit 1000mg cp eff<br>Cacit 500mg cp eff<br>Calcidose 500mg pdre p susp buv<br>Calciprat 1000mg cp à sucer<br>Calciprat 500mg cp à sucer<br>Calcium Mylan 500mg cp à croquer/sucer<br>Calcium Teva 500mg cp à sucer<br>Calperos 500mg cp à sucer sec<br>Calprimum 500mg cp enr croquer<br>Caltrate 500mg cp à sucer<br>Caltrate 600mg cp pellic<br>Densical 600mg cp à sucer<br>Fixical 500mg cp à sucer/sucer<br>Orocal 500mg cp à sucer<br>Osteocal 500mg cp à sucer<br>Perical 1000mg cp à sucer |
| <b>Calcium carbonate + calcium gluconolactate</b> | Calcium Sandoz 500mg cp eff<br>Calcium Sandoz 500mg pdre p susp buv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Tableau 7 Spécialités à base de calcium (31)

#### *b) Supplémentation en Vitamine D (28, 31)*

Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce sur l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et le phosphore, et sur le squelette, dont elle favorise la minéralisation. L'apport journalier de vitamine D doit être de 800 UI. Elle est administrée soit quotidiennement à la dose adaptée, soit en dose plus élevée plusieurs fois par an. Elle doit être associée à un apport de calcium.

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Calcium carbonate + colécalciférol</b>         | Cacit Vit D3 1000mg/880UI glé eff<br>Cacit Vit D3 500mg/440UI cp à croquer/sucer<br>Calcidose Vit D pdre p susp buv<br>Calciprat Vit D3 1000mg/800UI cp à sucer<br>Calciprat Vit D3 500mg/400UI cp à sucer<br>Calcium Vit D3 Biogaran 500mg/400UI cp à sucer<br>Calcium Vit D3 EG 500mg/400UI cp à croquer/sucer<br>Calcium Vit D3 GNR 500mg/400UI cp à croquer/sucer<br>Calcium Vit D3 Mylan 500mg/400UI cp à croquer/sucer<br>Calcium Vit D3 Ranbaxy 500mg/400UI cp à croquer/sucer<br>Calcium Vit D3 Ratiopharm 500mg/400UI cp à croquer/sucer<br>Calcium Vit D3 Sandoz 500mg/400UI cp à croquer/sucer<br>Calcium Vit D3 Teva 500mg/400UI cp à croquer/sucer<br>Calcos Vit D3 cp à croquer/sucer<br>Calperos D3 cp à sucer<br>Caltrate Vit D3 500mg/400UI cp à sucer<br>Caltrate Vit D3 600mg/400UI cp pellic<br>Densical Vit D3 cp à croquer/sucer<br>Eptavit 1000mg/880UI cp eff<br>Fixical Vit D3 1000mg/800UI cp à sucer<br>Fixical Vit D3 500mg/400UI cp à croquer/sucer<br>Ideos cp à croquer<br>Metocalcium cp à croquer<br>Orocal Vit D3 500mg/400UI cp à sucer<br>Orocal Vit D3 500mg/200UI cp à sucer<br>Osseans Vit D3 500mg/400UI cp à croquer/sucer<br>Osteocal D3 500mg/400UI cp à sucer<br>Ostram D3 1200mg/800UI sachet |
| <b>Calcium carbonate + cholécalciférol+levure</b> | Calciforte Vit D3 cp à croquer/sucer/dispersible<br>Forcical Vit D3 cp à croquer/sucer/dispersible                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Calcium phosphate+cholécalciférol</b>          | Orocal Vit D3 1200mg/800UI pdre p susp buvable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Tableau 8 Spécialités à base de calcium et de vitamine D (31)

### c) Stratégie thérapeutique (49)

Étant donné que tous les essais cliniques de médicaments anti ostéoporotiques ayant fait preuve de leur efficacité anti-fracturaire ont été réalisés avec une supplémentation en calcium et vitamine D, leur instauration devra comporter la prise systématique de calcium et de vitamine D ou l'évaluation précise et répétée des apports en calcium et vitamine D.

## 2) Modification du métabolisme osseux en faveur de la formation

### a) Ranélate de strontium = Protelos\*

#### 1. Mécanisme d'action (7, 28, 33,59)

Protelos\* possède un mécanisme d'action unique découplant résorption et formation osseuse, qui se traduit cliniquement par un large spectre d'efficacité, tant en termes

de sites fracturaires où son efficacité a été démontrée que de populations pouvant bénéficier de son action.

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

Protelos\* agit à la fois en augmentant la formation osseuse (augmentation de la réplication des pré-ostéoblastes, augmentation de l'activité de synthèse des ostéoblastes) et en réduisant la résorption osseuse (inhibition de la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes, réduction de l'activité de résorption des ostéoclastes).

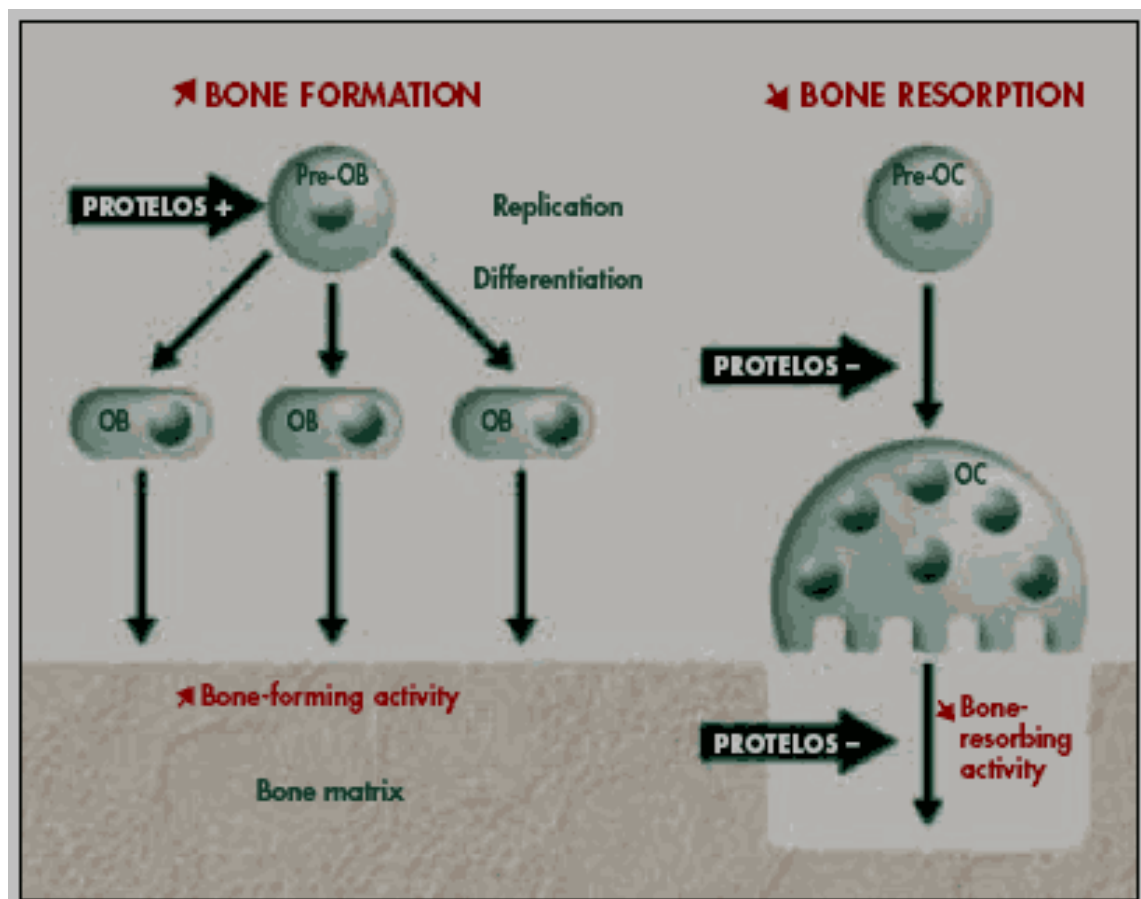


Figure 47 Mode d'action du Protelos\* (59)

## 2. Indications (7, 28, 30)

- Chez les femmes âgées de moins de 80 ans, Protelos\* a une efficacité sur la survenue des fractures vertébrales et non vertébrales du même ordre que celle des biphosphonates. Semblant provoquer plus d'événements veineux thromboemboliques mais mieux toléré sur le plan digestif et rénal, il constitue une alternative à ceux-ci.

- Chez les femmes de plus de 80 ans, Protelos\* a démontré, en revanche, un bénéfice en terme de réduction des fractures vertébrales et de hanche : il constitue un apport par rapport aux biphosphonates.

### 3. Posologie (7, 28, 30)

La dose quotidienne recommandée est d'un sachet de 2 g en une seule prise par voie orale.

En raison de la nature de la pathologie concernée, Protelos\* est destiné à être utilisé de façon chronique.

### 4. Modalités de prise (28, 30)

Protelos\* doit être administré à distance des repas du fait de la diminution de l'absorption du ranélate de strontium par les aliments, le lait et ses produits dérivés. Par ailleurs, étant donné sa lente absorption, Protelos\* doit être pris au moment du coucher et de préférence au moins deux heures après le dîner.

Les granulés contenus dans le sachet doivent être mis en suspension dans un verre d'eau. Bien que des études d'utilisation aient montré la stabilité de la suspension de protelos\* pendant 24 heures, celle-ci doit être bue immédiatement après sa préparation.

Les patientes traitées doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

### 5. Efficacité (7, 33)

Le programme d'évaluation de l'efficacité anti-fracturaire de Protelos\* comportait deux études de phase III contrôlées *versus* placebo : l'étude SOTI et l'étude TROPOS.

#### ➤ L'étude SOTI

- Objectif

Démontrer l'efficacité et la tolérance de PROTELOS (n=828) par rapport au PLACEBO (n=821), chez des femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique avec au moins une fracture vertébrale et âgées en moyenne de 70 ans.

|                    | Groupe Protelos | Groupe Placebo |
|--------------------|-----------------|----------------|
| Nombre de patients | 828             | 821            |

Tableau 9 Nombre de patients dans l'étude SOTI (33)

- Méthodologie

Essai randomisé, en double aveugle, multicentrique.

- Critères d'inclusion : femmes ménopausées depuis au moins 5 ans, avec une DMO lombaire inférieure ou égale à 0,840 g/cm<sup>2</sup> (T-score < -2,4) et au moins un tassement vertébral ostéoporotique.

- Critères de non inclusion : maladies ou traitements affectant le métabolisme phospho-calcique ou osseux.
- Critère de jugement principal : nombre de patientes avec de nouvelles fractures vertébrales constatées par un examen radiologique annuel.
- Critères de jugement secondaires : nombre de patientes avec de nouvelles fractures vertébrales cliniques, nouvelles fractures non-vertébrales, variation de la taille debout, qualité de vie (échelle spécifique QUALIOST et échelle générique (SF-36), variation de DMO lombaire et fémorale, marqueurs biochimiques du remodelage osseux.
- Le traitement (2 g/j) a été administré soit en une prise le soir au coucher (87% des patientes), soit en deux prises quotidiennes (13%), au choix des patientes.

Toutes les patientes ont reçu un supplément en calcium et/ou en vitamine D dont les posologies avaient été déterminées individuellement en fonction d'un éventuel déficit.

- L'analyse principale des résultats a été faite à 3 ans dans la population en intention de traiter.

#### • Résultats

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes :  
 T-score lombaire = -3,6  
 Age moyen de 69,7 ans  
 Nombre moyen de fractures vertébrales par patientes de 2,2.

Des radiographies rachidiennes ont été disponibles à la fin de l'étude pour 87 % des femmes incluses. L'analyse des fractures vertébrales a porté sur 723 patientes du groupe PLACEBO et 719 du groupe PROTELOS.

Le tableau suivant synthétise les résultats portant sur le critère de jugement principal:

| <b>Etude SOTI : nombre de patientes avec nouvelles fractures vertébrales</b> | <b>Placebo<br/>(n=723)</b> | <b>Protelos<br/>(n=719)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>Patientes avec nouvelle fracture vertébrale à 3 ans (radiologique)</b>    | 222<br>(32,8%)             | 139<br>(20,9%)              |
| <b>Patientes avec nouvelle fracture vertébrale la 1<sup>ère</sup> année</b>  | 85<br>(12,2%)              | 44<br>(6,4%)                |
| <b>Patientes avec nouvelle fracture vertébrale à 3 ans (clinique)</b>        | 117<br>(17,4%)             | 75<br>(11,3%)               |

Tableau 10 Résultats de l'étude SOTI (33)

A 3 ans, une réduction significative de 41% du nombre de patientes avec nouvelles fractures vertébrales a été observée dans le groupe PROTELOS par rapport au groupe PLACEBO. La réduction du risque absolu a été de 11,9% et le nombre de patients à traiter pour éviter un événement fracturaire de 9.

- Résultats sur des critères secondaires

- Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes PROTELOS et PLACEBO pour le nombre de patientes avec au moins une nouvelle fracture non vertébrale.
- La perte de taille a été significativement moindre dans le groupe PROTELOS (- 7 mm) que dans le groupe PLACEBO (- 9 mm).
- L'évaluation de la qualité de vie a montré le bénéfice de PROTELOS tant sur l'échelle spécifique QUALIOST que sur le score de perception de santé générale de l'échelle SF-36.
- La DMO moyenne (non ajustée) a augmenté de 14,4% au rachis lombaire et de 8.3% à l'extrémité supérieure du fémur dans le groupe PROTELOS par rapport au groupe PLACEBO.
- Comparativement au placebo, les marqueurs biochimiques de la formation osseuse ont augmenté et ceux de la résorption osseuse ont diminué.

➤ L'étude TROPOS

- Objectif

Démontrer l'efficacité et la tolérance de PROTELOS (n= 2554) par rapport au PLACEBO (n= 2537), chez des femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique.

|                           | Groupe Protelos | Groupe Placebo |
|---------------------------|-----------------|----------------|
| <b>Nombre de patients</b> | 2554            | 2537           |

Tableau 11 Nombre de patientes dans l'étude TROPOS (33)

- Méthodologie

Essai randomisé, en double aveugle, multicentrique, conduit simultanément et dans les mêmes centres que SOTI.

- Critères d'inclusion : femmes ménopausées depuis au moins 5 ans, avec une DMO fémorale inférieure ou égale à 0,600g/cm<sup>2</sup>, âgées de plus de 70 ans avec un facteur de risque.
- Critères de non inclusion : maladies ou traitement affectant le métabolisme phospho-calcique ou osseux.
- Critère de jugement principal : nombre de patientes avec nouvelles fractures non vertébrales documentées.
- Critères de jugement secondaires : nombre de patientes avec nouvelles fractures non vertébrales par site, vertébrales radiologiques et cliniques, variation de la taille debout, qualité de vie (échelle SF-36), variation de DMO, marqueurs biochimiques du remodelage osseux.
- Le traitement (2g/j) a été administré soit en une prise le soir au coucher (90% des malades), soit en deux prises quotidiennes (10%) au choix des patientes.

Toutes les patientes ont reçu un supplément en calcium et/ou en vitamine D dont les posologies avaient été déterminées individuellement en fonction d'un éventuel déficit.

- L'analyse principale des résultats a été faite à 3 ans dans la population en intention de traiter.

- Résultats

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes :

T-score fémoral = -3,1

Age moyen de 76,8 ans

54,8% des patientes avaient eu une fracture ostéoporotique prévalente (vertébrale et/ou non vertébrale).

Des données sur les fractures non-vertébrales ont été disponibles chez 4932 patientes (96,8% de la population incluse). Les résultats pour les fractures vertébrales ont été disponibles chez 3 640 patientes (71,5% de la population incluse).

A 3 ans, une réduction de 16% du nombre de patientes avec nouvelles fractures non vertébrales a été observée dans le groupe PROTELOS par rapport au groupe PLACEBO. La réduction du risque absolu a été de 1,8% et le nombre de patients à traiter pour éviter un événement fracturaire de 58. Cette étude a montré une réduction de 39% du nombre de patientes avec nouvelles fractures vertébrales dans le groupe PROTELOS par rapport au groupe PLACEBO. La réduction du risque absolu a été de 7,5% et le nombre de patients à traiter pour éviter un événement fracturaire de 13.

| <b>Etude TROPOS : nombre de patientes avec nouvelles fractures non vertébrales</b> | <b>Placebo<br/>(n=2453)</b> | <b>Protelos<br/>(n=2479)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Nouvelle fracture non vertébrale à 3 ans</b>                                    | 276<br>(12,8%)              | 233<br>(11,0%)               |

Tableau 12 Résultats de l'étude TROPOS (33)

| <b>Etude TROPOS : nombre de patientes avec nouvelles fractures vertébrales</b> | <b>Placebo<br/>(n=1823)</b> | <b>Protelos<br/>(n=1817)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Nouvelles fractures vertébrales à 3 ans</b>                                 | 321<br>(20,0%)              | 202<br>(12,5%)               |

Tableau 13 Résultats de l'étude TROPOS (33)

### **Analyse des données regroupées des études SOTI-TROPOS :**

Une analyse des données regroupées des études SOTI et TROPOS était prévue dans les protocoles. Cette analyse confirme les résultats de l'étude SOTI en ce qui concerne les fractures vertébrales, soit une réduction du risque relatif d'environ 41%.

## 6. Effets indésirables (30, 33)

Protelos\* a été étudié dans des essais cliniques ayant inclus près de 8000 patientes.

La sécurité d'emploi à long terme a été évaluée dans les études de phase III chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, traitées jusqu'à 56 mois soit par 2 g/jour de Protelos\* (n=3 352) soit par un placebo (n=3 317).

L'incidence globale des événements indésirables n'a pas été différente de celle du placebo et ces événements ont été généralement légers et transitoires. Les plus fréquents ont été des nausées et des épisodes de diarrhées, habituellement rapportées en début de traitement sans différence notable par la suite entre les deux groupes.

L'incidence annuelle d'événements veineux thromboemboliques observée sur 4 ans a été d'approximativement 0,7% avec un risque relatif de 1,42 chez les patientes traitées par Protelos\* par rapport au placebo.

Des troubles du système nerveux ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez les patients traitées par ranélate de strontium, comparativement au placebo : troubles de la conscience (2,5% vs. 2,0%), perte de mémoire (2,4% vs. 1,9%) et crises convulsives (0,3% vs. 0,1%).

## 7. La polémique (43)

Le Protelos\*, médicament des laboratoires Servier se trouve au cœur d'une nouvelle polémique.

Le Protelos\* a reçu son autorisation de mise sur le marché de l'Agence européenne des médicaments (EMA) en 2004 et, est commercialisé en France depuis 2006.

Mais dès 2007, l'EMA lance en urgence une alerte après le signalement de 16 cas de réactions allergiques graves appelées syndrome Dress, dont deux mortels. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, à la demande de son homologue européen, fait ajouter une mise en garde dans les caractéristiques du produit et la notice, et fait prévenir les médecins.

Les investigations se poursuivent jusqu'à la publication d'un rapport d'inspection de l'Afssaps sur le système de pharmacovigilance de Servier en 2010. L'agence relève une application déficiente des règles de déclaration des effets secondaires, Servier ayant omis de signaler aux autorités des cas graves survenus depuis la commercialisation et susceptibles de remettre en cause l'autorisation du médicament.

En mai dernier, la Haute autorité de santé a recommandé de ne l'utiliser qu'en cas d'échec d'un autre traitement et pas chez les femmes de plus de 80 ans.

Le directeur général de l'Afssaps, le Pr Dominique Maraninchi, a, par ailleurs indiqué que le Protelos\* restait à ce jour «sous surveillance très attentive».

Le syndrome Dress (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) se caractérise par une éruption cutanée pouvant être associée à de la fièvre, des

ganglions, une augmentation de certains globules blancs et une atteinte d'un ou plusieurs organes : foie, rein ou poumons. Les manifestations cliniques surviennent généralement entre la 3e et la 6e semaine après le début du traitement.

L'Afssaps recommande aux patientes sous Protelos\* qui verraient apparaître une éruption cutanée d'arrêter immédiatement leur traitement et de consulter aussitôt un médecin. Si en revanche aucun effet indésirable n'est constaté, il faut le poursuivre. Il n'est pas possible de savoir qui est prédisposé à ces complications.

Selon l'Afssaps, le nombre de patients traités avec du Protelos\* chaque année dans l'Union européenne est estimé à 570.000.

*b) Analogues hormonaux*

**1. Modulateur sélectif de l'activation des récepteurs œstrogéniques = SERM (30, 31, 45, 61)**

Le Bazédoxifène et le Raloxifène appartiennent à la famille des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes ou SERM. Ces modulateurs ont une affinité chimique avec les œstrogènes. Ils ont été modifiés dans un souci de conserver les effets bénéfiques tout en réduisant les effets secondaires associés aux œstrogènes.

Les SERM représentent une classe médicamenteuse très prometteuse dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique.

➤ **Spécialités (30, 31)**

Cette classe médicamenteuse comprend deux molécules:

Le Raloxifène: Evista\*et Optruma\*

Le Bazédoxifène : Conbriza\*

Le Raloxifène a obtenu son AMM le 5 août 1998. Le bazédoxifène l'a obtenu le 17 avril 2009.

|                     |          |                    |
|---------------------|----------|--------------------|
| <b>Raloxifène</b>   | Evista   | 28 ou 84 cp. 60 mg |
|                     | Optruma  | 28 ou 84 cp. 60 mg |
| <b>Bazédoxifène</b> | Conbriza | 28 cp. 20 mg       |

**Tableau 14 Les Modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes (31)**

➤ Structure (14, 45)

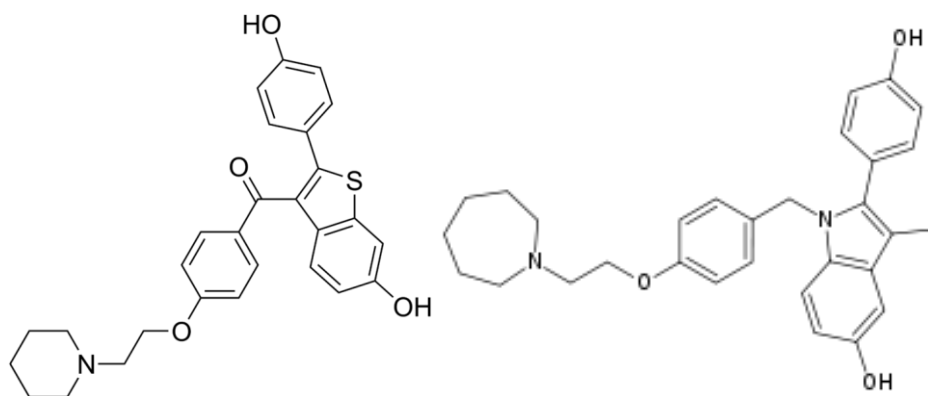


Figure 48 Structure du Raloxifène (45) Figure 49 Structure du Bazédoxifène (14)

➤ Mode d'action (45)

En tant que modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes, ils possèdent des activités agonistes ou antagonistes sélectives sur les tissus sensibles aux œstrogènes. Ils agissent comme un agoniste sur l'os, partiellement sur le métabolisme du cholestérol, mais pas sur l'utérus ou le sein.

L'action anti-œstrogène de ces deux molécules sur le tissu mammaire se traduit par une réduction très significative du risque de cancer du sein : après quatre ans de traitement par Evista\*, le risque de cancer du sein diminue en effet de 75% par rapport aux femmes n'en prenant pas.

Les effets biologiques résultent d'une liaison haute affinité aux récepteurs aux œstrogènes et d'une régulation de l'expression génique. Cette liaison entraîne des expressions différentes des nombreux gènes régulés par les œstrogènes dans différents tissus.

➤ Indication (30)

Les SERM sont indiqués dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

➤ Posologie (30)

La posologie est d'un comprimé par jour, avant, pendant ou après les repas, à n'importe quelle heure de la journée. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les femmes âgées. Une supplémentation calcique et en vitamine D est généralement recommandée chez les femmes ayant un apport alimentaire faible.

➤ Effets indésirables (30)

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont : bouffées de chaleurs, crampes dans les jambes, syndrome grippal, œdème périphérique.

➤ Précaution d'emploi (30)

Il est conseillé d'interrompre le traitement en cas d'affection nécessitant une immobilisation prolongée car le risque thrombo-embolique est accru.

➤ Efficacité du raloxifène : Etude MORE (61)

- Objectif

Il s'agit d'une étude multicentrique (180 centres) de 36 mois réalisée dans 25 pays, randomisée, en double aveugle, qui a porté sur 7705 femmes ménopausées, âgées de 31 à 80 ans (âge moyen = 66,5ans) avec une ancienneté moyenne de ménopause de 19 ans et présentant une ostéoporose définie par un T score fémoral ou vertébrale inférieur ou égal à -2,5.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du raloxifène dans le traitement de l'ostéoporose, qu'elle soit densitométrique ou avérée avec fractures.

Les effets extra osseux du raloxifène sur le sein, l'utérus, les événements cardiovasculaires, les marqueurs biologiques du risque cardiovasculaire ont été évalués en tant qu'objectif secondaire.

- Méthodologie

Les patientes ont été randomisées en trois groupes recevant soit un placebo, soit 60mg par jour ou 120mg par jour de raloxifène et un apport quotidien de 500mg de calcium et de 400 à 800 UI de vitamine D3.

L'étude est partagée en 2 sous groupes : MORE 1 chez les femmes ostéoporotiques sans fracture vertébrale à l'entrée dans l'étude et MORE 2 chez les femmes avec fractures vertébrales à l'entrée dans l'étude.

|                    | Groupe placebo | Groupe Raloxifène 60mg | Groupe Raloxifène 120mg |
|--------------------|----------------|------------------------|-------------------------|
| Nombre de patients | 2576           | 2557                   | 2572                    |

Tableau 15 Nombre de patients dans chaque groupe (61)

- Résultats

Dans l'étude MORE, le raloxifène augmente significativement la densité osseuse.

Après 36 mois de traitement, il réduit significativement l'incidence des fractures vertébrales. 7,4% des femmes ont eu au moins une nouvelle fracture : 231/2292

femmes (10,1%) dans le groupe placebo, 148/2259 (6,6%) dans le groupe raloxifène 60 mg, 124/2277 (5,4%) dans le groupe raloxifène 120 mg.

|                                                 | Groupe Placebo        | Groupe raloxifène 60mg | Groupe raloxifène 120mg |
|-------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| <b>Nombres de femmes avec nouvelle fracture</b> | 231 / 2292<br>(10,1%) | 148 / 2259<br>(6,6%)   | 124 / 2277<br>(5,4%)    |

Tableau 16 Résultats de l'étude MORE (61)

La différence entre les deux posologies n'est significative que dans le groupe avec fractures vertébrales prévalentes.

#### ➤ Efficacité du Bazédoxifène (14)

L'efficacité du bazédoxifène a été établie dans deux essais de phase 3 multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo et traitement de référence : un essai de traitement de l'ostéoporose d'une durée de 3 ans et un essai de prévention de l'ostéoporose d'une durée de 2 ans.

##### • Méthodologie

Dans l'étude de traitement de l'ostéoporose, 7492 femmes ménopausées (âge moyen de 66 ans ; allant de 50 à 85 ans et délai moyen depuis la ménopause de 19,5 années) ont reçu du bazédoxifène (20 ou 40 mg par jour), du raloxifène (60 mg par jour) ou un placebo afin d'évaluer l'incidence de nouvelles fractures vertébrales sur 3 ans (étude pivot de 3 ans). L'étude pivot de 3 ans a été prolongée pour 2 ans supplémentaires, soit une durée totale de traitement allant jusqu'à 5 ans (étude de 5 ans), avec maintien de l'étude en aveugle.

Un total de 3 146 patientes a poursuivi la phase d'extension de 2 ans.

|                           | Groupe placebo | Groupe Bazédoxifène 20mg | Groupe Bazédoxifène 40/20mg |
|---------------------------|----------------|--------------------------|-----------------------------|
| <b>Nombre de patients</b> | 1058           | 1047                     | 1041                        |

Tableau 17 Nombre de patientes dans chaque groupe (14)

La posologie de 40 mg de bazédoxifène a été diminuée à une posologie de 20 mg après environ 4 ans. Le groupe traité par raloxifène n'a pas poursuivi la phase d'extension de 2 ans. Tous les sujets devaient recevoir un apport de base de 1200 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D par jour.

Cette étude incluait majoritairement des sujets de type caucasien (87,3 %) qui présentaient soit une ostéoporose sans fracture vertébrale à l'inclusion (T-score de la DMO au rachis lombaire ou au col fémoral entre -2,5 et -4,0), soit une ostéoporose avec au moins une légère fracture vertébrale à l'inclusion. Les T-scores au rachis lombaire et au col fémoral moyens initiaux étaient respectivement de -2,4 et -1,7.

- Résultats

Après 3 ans de traitement par bazédoxifène 20 mg et raloxifène 60 mg, il a été observé une réduction significative de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales par rapport au groupe placebo. La réduction de l'incidence des fractures vertébrales était similaire dans les groupes traités par bazédoxifène et par raloxifène. L'effet du traitement était similaire chez les patientes avec et sans fractures vertébrales à l'inclusion.

|                                                                       | Groupe<br>Bazédoxifène 20mg | Groupe Placebo | Réduction du<br>risque absolu |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------------|
| <b>Nombre total de<br/>sujets à l'inclusion</b>                       | n = 1724                    | n = 1741       |                               |
| <b>Nombre de sujets<br/>avec une nouvelle<br/>fracture vertébrale</b> | 35 (2,34%)                  | 59 (4,07%)     | 1,73%                         |
| <b>Sujets sans fracture<br/>à l'inclusion</b>                         | n = 757                     | n = 760        |                               |
| <b>Nombre de sujets<br/>avec ≥ 1 nouvelle<br/>fracture vertébrale</b> | 13 (1,98%)                  | 20 (3,13%)     | 1,15%                         |
| <b>Sujets avec ≥ 1<br/>fracture à l'inclusion</b>                     | n = 967                     | n = 981        |                               |
| <b>Nombre de sujets<br/>avec ≥ 1 nouvelle<br/>fracture vertébrale</b> | 22 (2,63%)                  | 39 (4,80%)     | 2,17%                         |

Tableau 18 Effet du bazédoxifène sur le risque de fractures vertébrales après 3 ans de traitement (14)

Après 5 ans de traitement, l'incidence des nouvelles fractures vertébrales est restée plus faible dans le groupe traité par bazédoxifène 20 mg (4,49 %) comparé au groupe traité par placebo (6,85 %) avec une réduction du risque relatif de 36 % (p=0,014).

L'incidence des fractures non-vertébrales liées à l'ostéoporose était similaire dans les groupes traités par bazédoxifène 20 mg (5,68 %), par raloxifène 60 mg (5,87 %) et par placebo (6,26 %).

## 2. Analogue de la parathormone = Forstéo\* (30, 65, 66)

### ➤ Spécialités (30)

Cette classe médicamenteuse comprend une seule spécialité : le tériparatide (Forstéo\*)

➤ Mécanisme d'action (30)

La parathormone (PTH), hormone endogène de 84 acides aminés, est le principal régulateur du métabolisme phospho-calcique au niveau osseux et rénal.

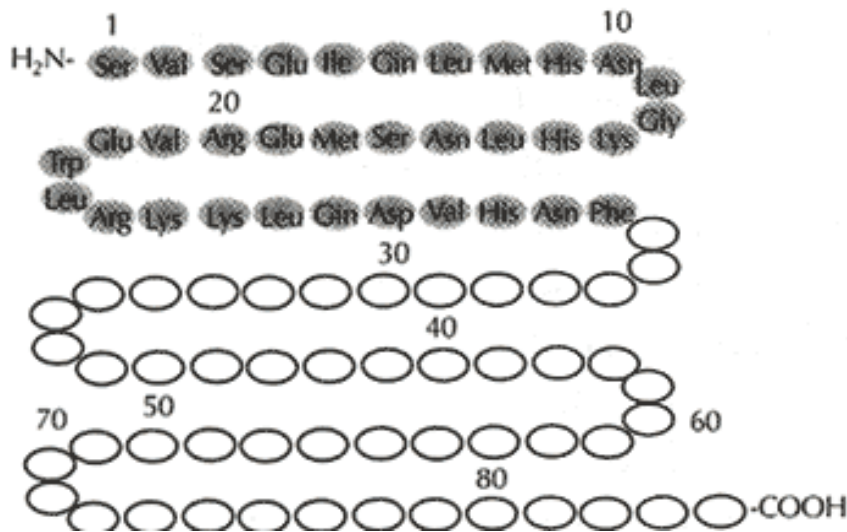


Figure 50 Structure de la PTH (29)

Administrée à haute dose en continu, la PTH a une action hypercalcémiante qui entraîne une dégradation osseuse. En revanche, administrée en discontinu, à raison de 20 µg/jour en sous-cutané, elle a une action inverse et stimule le remodelage osseux, en stimulant d'avantage les ostéoblastes que les ostéoclastes.

Forstéo\* est une hormone polypeptidique recombinante synthétique composée de 34 des 84 acides aminés normalement présents dans la parathormone.

Forstéo\* est produite par une méthode appelée la «technologie de l'ADN recombinant» : l'hormone est fabriquée par une bactérie qui a reçu un gène (ADN) la rendant capable de produire cette hormone. Forstéo\* remplace l'hormone naturelle.

Forstéo\* stimule semble-t-il les ostéoblastes qui accélèrent la formation de l'os. Chez l'humain, l'effet anabolisant de la tériparatide peut amener une augmentation de la masse squelettique, une accélération de la formation et de la résorption osseuse et l'accroissement de la solidité osseuse.

➤ Indications (30)

Forstéo\* est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture et dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

➤ Posologie (30, 65, 66)

La posologie recommandée de Forstéo\* est de 20 microgrammes administrés une fois par jour, par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen.

La durée totale maximale de traitement avec Forstéo\* doit être de 24 mois. Ce traitement de 24 mois ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient.

Les patients doivent être supplémentés en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

➤ Effets indésirables (30, 65, 66)

Dans les essais cliniques, Forstéo\* est bien toléré en règle générale. Dans deux essais cliniques de phase III, l'usage de Forstéo\* est associé à une fréquence accrue d'étourdissements et de crampes aux jambes. Parmi les autres effets indésirables rencontrés avec Forstéo\*, mentionnons les nausées, les céphalées, l'asthénie, l'hypertension, la syncope, la dyspepsie, la constipation, les vomissements, l'arthralgie, la dépression, l'insomnie, la rhinite, la toux, la dyspnée et l'éruption cutanée.

➤ Efficacité (61)

Forstéo\* a fait l'objet de trois études principales. L'une d'elle (étude PIVOT) incluant 1637 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose (âge moyen: 69 ans et demi), comparait Forstéo\* à un placebo pendant 19 mois en moyenne. Un supplément en calcium (1.000 mg par jour) et en vitamine D (au moins 400 UI par jour) a été fourni à toutes les patientes.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le nombre de nouvelles fractures vertébrales à la fin de l'étude, bien que l'étude ait également porté sur les fractures non vertébrales. Les patients étaient traités pendant 23 mois au maximum.

A l'inclusion, 90% des patientes avaient au moins une fracture vertébrale et en moyenne un T score à -2,6. Pour une période de traitement allant jusqu'à 24 mois, les résultats démontrent une réduction fracturaire statistiquement significative.

|                                                      | <b>Placebo<br/>(N=544) (%)</b> | <b>Forstéo<br/>(N=541) (%)</b> |
|------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| <b>Nouvelles fracture vertébrale</b>                 | 14,3                           | 5,0                            |
| <b>Fractures vertébrales multiples</b>               | 4,9                            | 1,1                            |
| <b>Fractures périphériques par fragilité osseuse</b> | 5,5                            | 2,6                            |

Tableau 19 Incidence des fractures chez les femmes post ménopausiques (61)

Après 19 mois de traitement (durée médiane) la densité minérale osseuse a augmenté au niveau du rachis lombaire et de la hanche totale respectivement de 9 % et 4 % par rapport au placebo.

Prise en charge post traitement : suite à l'arrêt de traitement par Forstéo\*, 1 262 femmes ménopausées de l'étude pivot ont participé à une étude de suivi. L'objectif

principal de cette étude était de recueillir des données de sécurité sur Forstéo\*. Durant cette période d'observation, d'autres traitements contre l'ostéoporose étaient autorisés et une évaluation complémentaire des fractures vertébrales a été réalisée.

Au cours d'une période d'une durée médiane de 18 mois après l'arrêt de Forstéo\*, une réduction de 41 % du nombre de patientes avec au moins une nouvelle fracture vertébrale par rapport au placebo a été observée.

### 3) Réduction de la résorption osseuse

#### a) *Calcitonine (3, 30, 42)*

La calcitonine est une hormone naturelle qui, jusqu'à une période récente, n'a pas eu beaucoup d'usage clinique. Depuis que l'on a découvert que la calcitonine de source marine (saumon et anguille) était beaucoup plus puissante que la calcitonine humaine, de vastes recherches cliniques ont été entreprises pour évaluer ses bienfaits pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

##### 1. Définition (3, 42)

La calcitonine est une hormone hypocalcémiante et hypophosphorémiante. C'est un polypeptidique constituée de 32 acides aminés comportant un cycle réalisé par un pont disulfure entre les molécules de cystéine situées en 1 et 7.

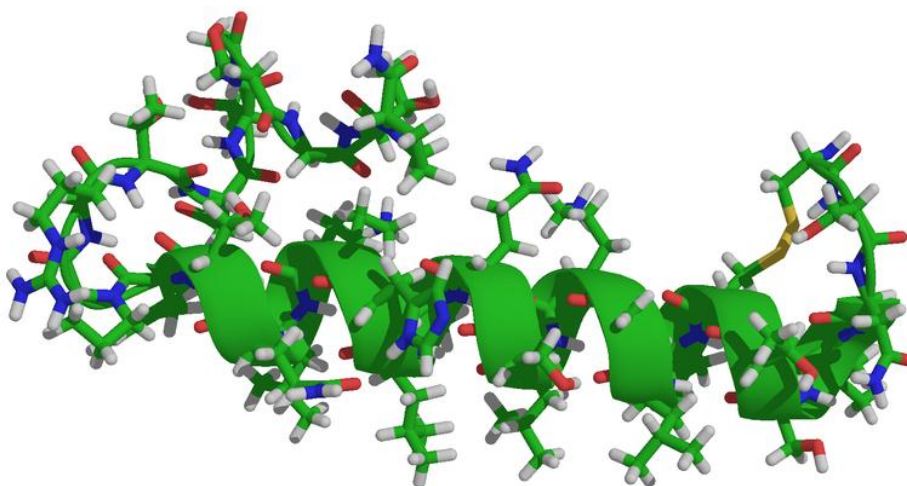


Figure 51 schéma de la calcitonine (3)

##### 2. Sécrétion (3, 42)

La calcitonine est sécrétée par les cellules parafolliculaires C de la glande thyroïde.

Sa sécrétion est essentiellement régulée par la calcémie et plus précisément la fraction ionisée,  $\text{Ca}^{2+}$  : l'augmentation de la calcémie l'augmente et sa diminution la

réduit. Le calcium extracellulaire agit par l'intermédiaire de récepteurs au calcium appelés CaSR (calcium sensing receptors).

### 3. Effets (3, 42)

- La calcitonine inhibe la résorption osseuse par action directe sur les ostéoclastes. Du fait de la diminution de la résorption osseuse, la calcitonine provoque une hypocalcémie (diminution de la libération de calcium par l'os).
- La calcitonine augmente l'élimination urinaire de calcium, de phosphate et de sodium, mais cet effet reste accessoire par rapport à l'effet osseux.
- La calcitonine a un effet vasodilatateur, à l'origine des bouffées de chaleur observées après son injection, et un effet antalgique.

### 4. Indications (30)

La calcitonine peut être utilisée pour réduire l'ostéolyse de la maladie de Paget et éventuellement de l'ostéoporose (syndrome fracturaire au cours du tassement vertébral ostéoporotique aigu). Par son effet antalgique, la calcitonine réduit généralement les manifestations douloureuses liées aux atteintes osseuses.

La calcitonine peut aussi réduire les hypercalcémies et les hyperphosphatémies. Les hypercalcémies se voient au cours de l'hyperparathyroïdisme, de l'intoxication par la vitamine D<sub>2</sub> et surtout au cours de l'ostéolyse tumorale. Mais les bisphosphonates semblent plus appropriés pour traiter les hypercalcémies.

### 5. Posologie (30)

En cas d'ostéoporose post ménopausique avec tassement des vertèbres, la calcitonine est proposée à condition que le fluor soit contre-indiqué ou mal toléré. Dans ce cas, une injection de 50 unités internationales par jour pendant 5 jours toutes les trois semaines, associée à une prise de 1 g et demi de phosphore avec une surveillance biologique et radiologique régulière semble dans certains cas apporter quelques résultats mais est controversée selon les équipes médicales.

En cas d'hypercalcémie grave d'origine maligne secondaire à une élévation trop importante de l'hormone parathyroïde dans le sang ou due à un surdosage de vitamine D, on administre en injections sous-cutanées ou par voie intramusculaire à la dose de 5 à 10 unités internationales par kilo et par jour (0,5 à 4 mg par jour de calcitonine humaine synthétique) en deux à quatre injections quotidiennes de calcitonine.

### 6. Précautions d'emploi (30)

La calcitonine ne doit pas être administrée sans confirmation biologique de l'hyperthyroïdie (élévation du taux des hormones thyroïdiennes dans le sang). Toute apparition d'hyperthermie (fièvre), d'angine ou autres infections nécessite une

surveillance biologique (pratique immédiate d'un hémogramme : dosage des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes).

## 7. Effets indésirables (30)

Les effets indésirables les plus fréquents apparaissent durant ou peu après l'administration parentérale : troubles digestifs, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, troubles vasomoteurs, rougeur du visage etc. Des allergies à la calcitonine, surtout de type animal, sont possibles mais exceptionnelles.

## 8. Contre indication (30)

La calcitonine est contre indiquée en cas d'hypocalcémie.

### b) *Biphosphonates*

Les représentants de cette famille sont familiers maintenant aux praticiens et leur prescription est largement rependue ; ceci d'autant plus que leur efficacité sur la réduction des fractures est prouvée et obtenue après seulement quelques mois de traitement. Leur tolérance par rapport à d'autres médicaments est bonne mais l'adhérence des patients, améliorée par l'arrivée des formulations hebdomadaires, reste encore insuffisante. Enfin, le choix entre les différentes molécules disponibles en terme de réduction de fractures, n'est pas toujours aisé.

### 1. Structure (26)

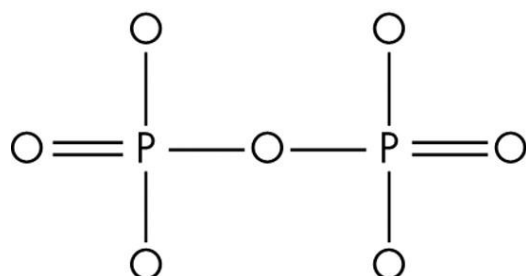
Les biphosphonates sont des analogues synthétiques du pyrophosphate. La stabilité de la molécule est conférée par un atome de carbone (remplaçant l'oxygène du pyrophosphate) relié à deux phosphates.

Le remplacement de l'oxygène par un carbone leur confère une résistance à l'hydrolyse enzymatique et permet l'utilisation thérapeutique des biphosphonates par voie orale. Cette structure est responsable de leur liaison de forte affinité au cristal d'hydroxyapatite, dont ils inhibent la croissance et la dissolution.

Les propriétés de chaque molécule dépendent de deux chaînes latérales liées au carbone :

- R1, qui détermine la puissance d'attachement à la matrice osseuse
- R2, qui influence la puissance d'inhibition ostéoclastique des molécules.

## Pyrophosphate



## Bisphosphonate

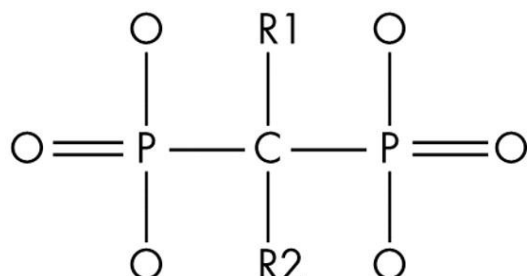


Figure 52 Structure générale d'un pyrophosphate inorganique et d'un biphosphonate (26)

## 2. Mode d'action (26)

Ce sont des composés pharmacologiques inhibant l'activité des ostéoclastes. Ils ramènent ainsi le remodelage du tissu osseux au niveau de celui d'une femme avant sa ménopause tout en améliorant la balance entre résorption et formation osseuse.

Captés par les cristaux d'apatite, ils sont libérés localement par la résorption ostéoclastiques et inhibent à la fois l'activité des ostéoclastes présents et le recrutement de nouveaux ostéoclastes.

L'inhibition de la phase ostéoclastique dans les foyers de remodelage osseux conduit à un ralentissement global de ce dernier avec arrêt presque total du processus de résorption. Cela protège ainsi les travées de la perforation par les ostéoclastes, et permet l'augmentation du degré moyen de minéralisation du tissu osseux par prolongation de la phase de minéralisation secondaires des unités structurales élémentaires de l'os. Cette augmentation du degré de minéralisation explique l'essentiel de l'élévation de la densité minérale osseuse observée sous traitement.

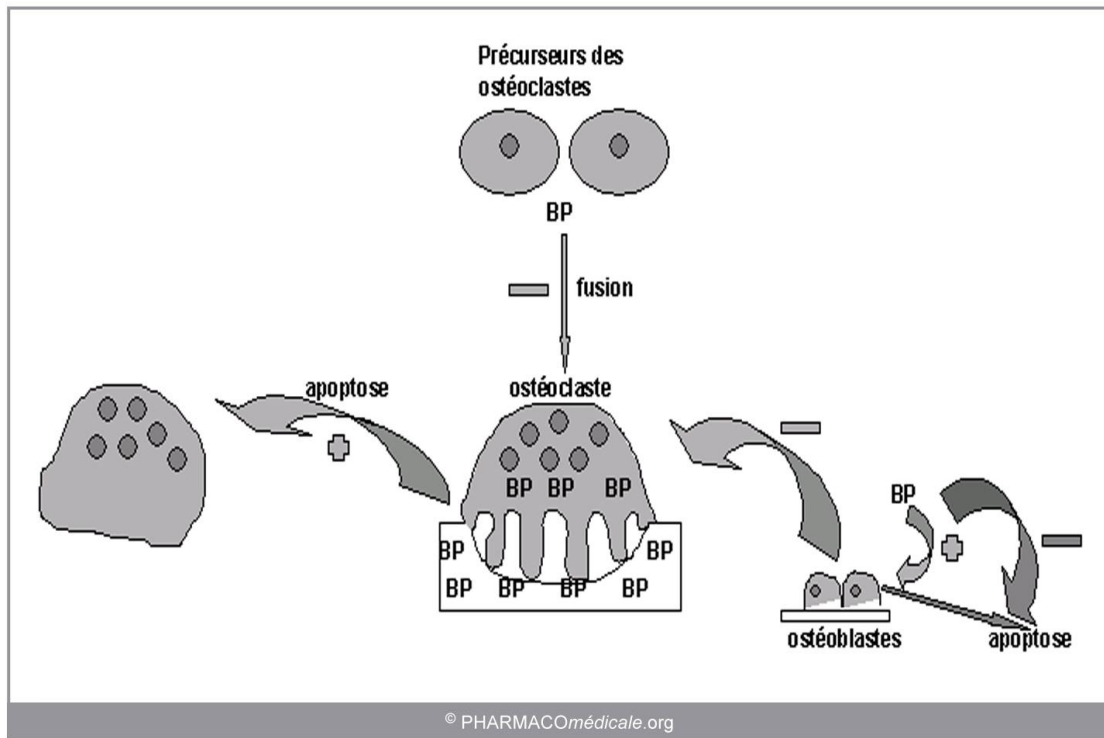


Figure 53 Mode d'action des biphosphonates (26)

### 3. Indications (10, 28, 30, 31)

- Traitement de l'ostéoporose post ménopausique.
- Traitement de l'ostéoporose masculine
- Prévention de l'ostéoporose post ménopausique chez la femme à risque élevé
- Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique chez l'homme ou la femme à risque élevé de fracture.

### 4. Pharmacocinétique (9, 10, 28, 30, 31)

Les biphosphonates traversent mal la barrière digestive et leur absorption intestinale est faible. La biodisponibilité d'une dose orale est de l'ordre de 0,5% à 1%. Cette biodisponibilité devient nulle en présence d'aliments, de boissons (autres que de l'eau peu minéralisée) ou de certains médicaments contenant des cations polyvalents (tels que le calcium, le fer, le magnésium et l'aluminium).

### 5. Modalité de prise (9, 10, 28, 30, 31)

Le produit doit donc être administré à jeun, au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner avec un verre d'eau peu minéralisée, donc sans café, ni lait, ni jus de fruit et sans prise concomitante de calcium ou de fer.

Pour améliorer la tolérance digestive, il est demandé au patient de ne pas demeurer alité après la prise du médicament. De plus le patient ne devra pas sucer, croquer ou mâcher le comprimé en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.

Un traitement par biphosphonates s'accompagne toujours de l'administration de calcium et (le plus souvent) de vitamine D. Le calcium sera pris de préférence à un autre moment de la journée pour ne pas perturber la biodisponibilité du biphosphonate.

## 6. Principaux effets indésirables (9, 10, 30, 31)

- Irritations ou ulcérations œsophagiennes. Elles nécessitent le respect de consignes précises : le volume d'eau accompagnant la prise doit être important (180 à 240 ml), celle-ci ne doit jamais se faire en position allongée et il faut rester debout ou assis au moins 30 minutes après la prise.
- Un contact direct avec la muqueuse buccale peut provoquer des lésions ulcérées douloureuses ou hémorragiques quelques jours à plusieurs mois après le début du traitement. Les comprimés ne doivent jamais être maintenus dans la bouche ni, surtout, être sucés ou croqués.
- La première administration d'ibandronate (Bonviva\*) peut induire des manifestations pseudo-grippales d'intensité légère à modérée, cédant rapidement à la poursuite du traitement.
- Céphalées.
- Douleurs ostéoarticulaires et musculaires (crampes).
- Ostéonécrose de la mâchoire. Des ostéonécroses invalidantes ont été rapportées chez des patients souffrant d'ostéolyse maligne et traités par biphosphonates à haute dose et au long cours. Au cours de l'ostéoporose, cet effet indésirable n'existe pas avec la même acuité mais a été signalé en particulier avec l'acide alendronique.

## 7. Contre-indications absolues

- Impossibilité de respecter les modalités de prise.
- Insuffisance rénale sévère.
- Maladie de l'œsophage (formes orales).
- Hypocalcémie (sauf étidronate).
- Grossesse (risédronate) et allaitement (risédronate et étidronate).
- Ostéomalacie patente (étidronate).

## 8. Les différentes molécules disponibles

On distingue :

### - les bisphosphonates oraux à administration hebdomadaire :

Les biphosphonates à prise hebdomadaire (Fosance\*, Adrovanse\*, Actonel combi\*) doivent être pris le même jour chaque semaine.

Dans le cas particulier d'Actonel combi\*, la prise du comprimé de biphosphonate est suivie les six autres jours de la semaine par la prise d'un sachet de calcium-Vitamine D3. Les patientes ne doivent jamais prendre le comprimé et le sachet le même jour.

### - les bisphosphonates oraux à administration mensuelle :

Les biphosphonates à prise mensuelle (Bonviva 150mg\*, Actonel 75mg\*) doivent être pris à la même date chaque mois.

### - les bisphosphonates injectables

Les biphosphonates injectables (Bonviva 3mg/ml\*, Aclasta\*) sont administrés uniquement par voie intraveineuse.

- L'etidronate (Didronel\*), administré selon un schéma séquentiel (14 jours puis arrêt de 2 mois 1/2), ne favorise pas une bonne observance. Il n'est indiqué qu'en prévention secondaire.

|                                                          |                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alendronate</b>                                       | Acide alendronique 10 mg cp<br>Acide alendronique 70 mg cp<br>Fosamax 10 mg cp<br>Fosamax 70 mg cp                           |
| <b>Alendronate + cholecalciférol</b>                     | Adrovanse 70 mg / 2800 UI cp<br>Adrovanse 70 mg / 5600 UI cp<br>Fosavance 70 mg / 2800 UI cp<br>Fosavance 70 mg / 5600 UI cp |
| <b>Risédronate</b>                                       | Actonel 35 mg cp<br>Actonel 5 mg cp<br>Actonel 75 mg cp                                                                      |
| <b>Risédronate + calcium carbonate + cholécalciférol</b> | Actonel combi 35 mg + 1000 mg / 880 UI cp / glé eff                                                                          |
| <b>Etidronate</b>                                        | Didronel 400 mg cp<br>Etidronate de sodium 400 mg cp                                                                         |
| <b>Acide Ibandronique</b>                                | Bonviva 150 mg cp<br>Bonviva 3 mg / 3 ml sol inj                                                                             |
| <b>Acide zolédronique</b>                                | Aclasta 5 mg sol p perf                                                                                                      |

Tableau 20 Les biphosphonates (28)

### ➤ L'etidronate

Il a longtemps été le seul biphosphonate indiqué en France dans le traitement de l'ostéoporose vertébrale fracturaire. En fait, le seul vrai mérite du Didronel\* est d'avoir permis d'entrouvrir la porte de la classe des biphosphonates. Car, à dire vrai, ce produit n'a jamais fait la preuve d'une grande activité anti-ostéoporotique. Cette

molécule n'est plus recommandée dans la prise en charge pharmacologique de l'ostéoporose.

- Spécialités (30)

Etidronate : Didronel\* 400mg cp

Etidronate de sodium\* 400mg cp

- Indications (30)

- Traitement curatif de l'ostéoporose post ménopausique avec au moins un tassement vertébral.

- Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent-prednisone.

- Posologie (30)

Il s'administre de façon cyclique : 400mg par jour, 14 jours par trimestre, à prendre à distance des repas ; suivi d'une cure de 2 mois et demi de calcium et, éventuellement de vitamine D.

- Efficacité (61)

L'efficacité antifracturaire de ce biphosphonate de première génération, utilisé en administration cyclique demeure controversée. Administré pendant 2 ans chez les femmes ostéoporotiques, il a réduit l'incidence de nouveaux tassements vertébraux mais cet effet n'était plus significatif après 3 ans d'administration. Il n'a pas réduit le risque de fractures non vertébrales. Il est actuellement supplanté par l'alendronate et le risedronate.

➤ L'alendronate

Disponible en France depuis 1997, le Fosamax\* a constitué une percée majeure dans le traitement préventif et curatif de l'ostéoporose post ménopausique.

- Spécialités (30)

Alendronate : Acide alendronique\* 10mg cp

Acide alendronique\* 70mg cp

Fosamax\* 10mg cp

Fosamax\* 70mg cp

Alendronate + cholécalférol

Adrovanse\* 70mg / 2800 UI cp

Adrovanse\* 70mg / 5600 UI cp

Fosavance\* 70 / 2800 UI cp

## Fosavance\* 70 / 5600 UI cp

- Posologie (30)

La posologie recommandée est de 1 comprimé à 10mg, une fois par jour ou de 1 comprimé à 70mg une fois par semaine.

- Indications (30)

- Traitement de l'ostéoporose post ménopausique. L'acide alendronique réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

- Traitement de l'ostéoporose masculine

- Durée de traitement (30)

Compte tenu des données actuelles, la durée de traitement par alendronate devrait être d'au moins 4 ans. Au-delà, la décision de prolonger le traitement repose sur une réévaluation individuelle du risque fracturaire.

- Efficacité (61)

Plusieurs études en double insu contre placebo montrent l'efficacité de l'alendronate oral à la posologie de 10 mg/jour sur la densité minérale osseuse. En trois ans, on obtient un gain de 9% à la colonne lombaire, 8% au trochanter et de 6% au col fémoral. L'essentiel du gain est obtenu pendant les deux premières années de traitement, mais le gain reste significatif la troisième année de traitement.

### ➤ Le risédronate

Disponible en France depuis quatre ans, il est commercialisé sous trois dosages.

- Spécialités (30)

Risédrone : Actonel\* 35mg cp

Actonel\* 5mg cp

Actonel\* 75mg cp

Risédrone + Calcium carbonate + Cholecalciférol

Actonel combi\* 35mg + 1000mg / 880 UI cp

- Indications (30)

- Traitement de l'ostéoporose post ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.

- Traitement de l'ostéoporose post ménopausique avérée pour réduire le risque de fractures de hanche.

- Posologie (30)

Actonel\* peut s'administrer en une prise quotidienne (dosage à 5mg) ou en une prise hebdomadaire (dosage en 35mg). Il peut également s'administrer à raison d'un comprimé à 75mg par voie orale, 2 jours consécutifs par mois (dosage à 75mg)

- Durée de traitement (30)

Compte tenu des données actuelles, la durée de traitement par Actonel\* devrait être d'au moins 4 ans. Au-delà, la décision de prolonger le traitement repose sur une réévaluation individuelle du risque fracturaire.

- Efficacité (61)

L'efficacité antifracturaire de l'Actonel\* a été désormais bien démontrée par trois essais contrôlés. Administrés pendant 3 ans à la dose quotidienne de 5mg chez les femmes ostéoporotiques ayant déjà présentée un tassement vertébral, Actonel\* a réduit le risque de nouvelle fracture vertébrale de 41% dans une étude et de 49% dans l'autre et a fait croître la densité minérale osseuse lombaire d'environ 6%.

➤ Ibandronate

L'ibandronate (Bonviva\*) a été le premier bisphosphonate indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique, dont la prise par voie orale est mensuelle. Une forme injectable par voie IV est également disponible.

- Spécialités (30)

Acide Ibandronique : Bonviva\* 150mg cp

Bonviva\* 3mg / 3ml sol inj

- Posologie (30)

Bonviva\* par voie orale doit être pris à la dose de 150mg une fois par mois à date fixe.

Bonviva\* injectable est administrée à raison de 3mg en une injection intraveineuse, en 15 à 30 secondes, tous les trois mois.

- Indication (30)

Bonviva\* est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.

L'efficacité sur les fractures du col du fémur n'a pas été établie.

- Effets indésirables (30)

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont : brûlures d'estomac, diarrhée, douleurs abdominales, digestion difficile, nausées.

Des symptômes pseudo grippaux transitoires ont été rapportés, habituellement lors de la première administration. Ces symptômes ont généralement été de courte durée,

d'intensité légère à modérée et ont disparu lors de la poursuite du traitement sans nécessiter de mesures particulières. Le syndrome pseudo grippal inclut des effets tels que myalgies, arthralgies, fièvre, frissons, fatigue, nausées, perte d'appétit ou douleurs osseuses.

- Contre indication (30)

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas d'hypocalcémie

- Efficacité (63)

L'étude pivot BONE, réalisée pendant 3 ans chez 2929 patientes souffrant d'ostéoporose post ménopausique avait permis de montrer l'efficacité de l'acide ibandronique 2,5 mg/jour :

- Réduction de 62% du risque de fractures vertébrales.
- Aucune efficacité n'a été démontrée sur les fractures non vertébrales.

- Déremboursement

Toutes les spécialités contenant de l'acide Ibandronique sont déremboursées depuis le 01 décembre 2011.

#### ➤ Acide zolédronique

Ce nouveau traitement, en formulation annuelle, a fait la preuve de son efficacité sur les fractures vertébrales et non vertébrales, dont la hanche de manière spécifique.

- Spécialité (30)

Acide zolédronique : Aclasta\* 5 mg sol p perf

- Posologie (30, 60)

Son administration annuelle s'effectuera par perfusion IV d'au moins 15minutes au domicile du patient et sous la surveillance d'une infirmière libérale. Les patients doivent être correctement hydratés avant l'administration d'Aclasta\*. Cela est particulièrement important pour les patients âgés et les patients qui reçoivent un traitement diurétique.

- Indication (30)

Aclasta\* est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures.

- Efficacité (7, 60)

Objectif : Déterminer l'efficacité d'une administration intraveineuse annuelle de 5 mg d'acide zolédronique sur trois années d'affilée en termes de risque de fracture chez des femmes en post ménopause présentant une ostéoporose.

Population étudiée : \* Critères d'inclusion : T score  $\leq$  2,5 au niveau du col fémoral (72% des participantes) avec ou sans fractures vertébrales ou T score  $\leq$  1,5

au niveau du col fémoral avec au moins deux fractures vertébrales mineures radiologiques ou une modérément importante.

\* Participantes : 7 765 femmes âgées de 65 à 89 ans (moyenne de 73 ans) ; 63% présentent une fracture à l'inclusion.

Protocole :

- Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo.
- Administration intraveineuse (sur 15 minutes) de 5 mg d'acide zolédronique (n=3 889) ou d'un placebo (n=3 876) aux mois 0, 12 et 24 ainsi que de 1 000 à 1 500 mg de calcium et 400 à 1 200 UI de vitamine D par jour.

|                           | Groupe Acide zolédronique | Groupe Placebo |
|---------------------------|---------------------------|----------------|
| <b>Nombre de patients</b> | 3889                      | 3876           |

Tableau 21 Nombre de patientes dans chaque groupe (60)

Suivi : contact téléphonique trimestriel durant trois ans et consultation à l'hôpital aux mois 6, 12, 24 et 36.

Mesures des résultats :

- Critère primaire : nombre de fractures vertébrales (diminution de la hauteur vertébrale d'au moins 20% versus hauteur initiale) pour la strate 1 et fracture de la hanche dans les deux strates.
- Critères secondaires : nombre de fractures non vertébrales, fractures avec traduction clinique, fractures vertébrales cliniques, modification de la densité minérale osseuse au niveau de la hanche totale, du col fémoral et de la colonne lombaire et marqueurs du catabolisme osseux.

Résultats :

| Type de fracture                       | Acide zolédronique (%) | Placebo (%) |
|----------------------------------------|------------------------|-------------|
| <b>Fracture vertébrale</b>             | 92 (3,3%)              | 310 (10,9%) |
| <b>Fracture fémorale</b>               | 52 (1,4%)              | 88 (2,5%)   |
| <b>Fracture non vertébrale</b>         | 292 (8,0%)             | 388 (10,7%) |
| <b>Toute fracture clinique</b>         | 308 (8,4%)             | 456 (12,8%) |
| <b>Fracture vertébrale clinique</b>    | 19 (0,5%)              | 84 (2,6%)   |
| <b>Fractures multiples vertébrales</b> | 7 (0,2%)               | 66 (2,3%)   |

Tableau 22 Nombre de patientes présentant une fracture (60)

Conclusion : Cette étude montre qu'une administration intraveineuse annuelle de 5 mg d'acide zolédronique durant trois années consécutives chez des femmes en post ménopause présentant une ostéoporose apporte une réduction du risque de fractures, principalement des vertèbres. Les effets indésirables possibles,

particulièrement une fibrillation auriculaire, invitent à la plus grande prudence. Il n'est pas possible de préciser pour quels groupes spécifiques de femmes, l'avantage serait significatif. Un rapport coût-efficacité favorable reste à montrer ainsi que la faisabilité de cette administration étant donné qu'une hospitalisation est nécessaire. La prise en charge actuellement recommandée de l'ostéoporose de la femme ménopausée reste d'actualité.

- Effets indésirables

Deux études de non-infériorité, contrôlées versus acide risédronique (30 mg/j pendant 60 jours), randomisées, en double-aveugle, permettent d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'acide zolédronique 5 mg en perfusion unique de 15 minutes, dans le traitement de la maladie de Paget.

Ont été inclus des patients âgés de 30 ans et plus (172 dans l'étude 2304 et 176 dans l'étude 2305), atteints de la maladie de Paget confirmée par radiographie, scintigraphie osseuse, scanner ou IRM et présentant un taux de phosphatases alcalines totales égal ou supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale. Les patients ne devaient pas avoir de déficit en vitamine D.

Les patients ont reçu :

- soit 5 mg d'acide zolédronique en perfusion unique pendant 15 minutes et un placebo per os pendant 60 jours
- soit du risédronate 30 mg/j per os pendant 60 jours et une perfusion unique de placebo ;

Les patients ont également reçu 1g de calcium par jour et 400 à 1000 UI de vitamine D par jour.

Les effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe acide zolédronique que dans le groupe acide risédronique (82% versus 77%) particulièrement pendant les trois premiers jours suivants l'administration (53,7% versus 25%). Il s'agissait pour l'essentiel de : syndrome pseudo-grippal, fièvre, céphalées, nausées, douleurs osseuses, myalgies et arthralgies. Ces manifestations ont disparu spontanément en 2 à 4 jours.

Cependant, après les 3 premiers jours de traitement, la fréquence des événements indésirables a été plus importante dans le groupe acide risédronique (73,3%) que dans le groupe acide zolédronique (66,1%).

## 9. Que faire en cas d'oubli ? (30)

### ➤ Les biphosphonates à prise hebdomadaire

En cas d'oubli, les patientes doivent prendre le comprimé le lendemain matin du jour où elle s'en aperçoivent. Elle ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour et doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement.

➤ Les biphosphonates à prise mensuelle

En cas d'oubli de la prise mensuelle (1 comprimé de Bonviva\*, 1 comprimé 2 jours de suite pour actonel\*), la patiente doit prendre son comprimé le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté, sauf si l'intervalle avant la prise suivante est de moins d'une semaine. Elle reviendra ensuite à son rythme mensuel d'administration, à la date initialement prévue.

Si l'intervalle avant la prise suivante est de moins d'une semaine, la patiente attendra la date de la prise suivante puis poursuivra son rythme mensuel d'administration, à la date prévue.

➤ Les biphosphonates injectables

En cas d'oubli de Bonviva\*, l'injection doit être pratiquée dès que possible. Les injections suivantes devront ensuite être planifiées tous les trois mois à compter de la date de la dernière injection.

#### 4) Les traitements hormonaux substitutifs

a) *Principe (12, 16)*

Les traitements hormonaux substitutifs, qui combinent souvent des œstrogènes et de la progestérone, compensent la carence œstrogénique de la ménopause. Ils sont prescrits pour atténuer les troubles climatériques tels que les bouffées de chaleur ou les troubles de l'humeur, dont sont victimes de nombreuses femmes à la ménopause. Toutefois ces médicaments se sont aussi avérés efficaces dans la réduction du risque de fractures. On dispose actuellement de données cliniques suffisantes pour affirmer que la prise d'œstrogènes ou d'un traitement œstro-progestatif prévient la perte osseuse. Il semble même entraîner un gain de masse osseuse chez la femme aux alentours de la ménopause.

b) Spécialités (31)

1. Les œstrogènes

➤ Patchs œstrogéniques et gels : Estradiol 17 bêta

|                                                                                                                                                                   |                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ESTREVA gel</b><br><b>OESTRODOSE</b><br><b>OESTROGEL</b><br><b>Estradiol</b>                                                                                   | Estreva = délivre 0,5mg par pression<br>Oestrodose = délivre 0,75mg par pression<br>Oestrogel = délivre 1,5mg par réglette |
| <b>DELIDOSE</b><br><b>Estradiol</b>                                                                                                                               | 28 sachets de gel à 0,5mg/0,5g ou 1mg/1g                                                                                   |
| <b>DERMESTRIL Septem</b><br><b>FEMSEPT</b><br><b>THAÏS SEPT</b><br><b>Estradiol</b>                                                                               | 4 patchs délivrant 25µg/24h, 50µg/24h, 75µg/24h ou 100µg/24h                                                               |
| <b>CLIMARA</b><br><b>Estradiol</b>                                                                                                                                | 4 patchs délivrant 50µg/24h                                                                                                |
| <b>ESTRAPATCH</b><br><b>estradiol</b>                                                                                                                             | 4 patchs délivrant : 40µg/24h ou 80µg/24h                                                                                  |
| <b>DERMESTRIL</b><br><b>ESTRADERM TTS</b><br><b>EsSTRADIOL G Gam</b><br><b>MENORET</b><br><b>OESCLIM</b><br><b>THAÏS</b><br><b>VIVELLEDOT</b><br><b>Estradiol</b> | 8 patchs délivrant 25µg/24h, 37,5µg/24h, 50µg/24h, 75µg/24h ou 100µg/24h                                                   |

Tableau 23 Patchs œstrogéniques et gels (31)

➤ œstrogènes par voie orale

|                                                                                                                |                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ESTREVA</b><br><b>ESTROFEM</b><br><b>OROMONE</b><br><b>PROGYNOVA</b><br><b>PROVAMES</b><br><b>Estradiol</b> | 28 cp. séc. 1,5mg<br>28 cp. 1mg ou 2mg<br>28 cp. 1mg ou 2mg<br>20 cp. 1mg ou 2mg<br>28 cp. 1mg ou 2mg |
| <b>PHYSIOGINE 1 mg</b><br><b>Estriol</b>                                                                       | 30 cp. séc. 1mg                                                                                       |
| <b>Ethinyl-oestradiol</b>                                                                                      | 15 cp. séc. 50µg                                                                                      |

Tableau 24 œstrogènes par voie orale (31)

## 2. Association œstro-progèstative

|                                                 |                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CLIMENE</b>                                  | Estradiol 2mg + Cyprotèrone 1mg<br>11 cp. (œstrogènes) + 10 cp. (association)                                            |
| <b>CLIMODIENE</b>                               | Estradiol 2mg + Dienogest 2mg<br>28 cp. (association)                                                                    |
| <b>ANGELIQ</b>                                  | Estradiol 1mg + Drospirénone 2mg<br>28 cp. (association)                                                                 |
| <b>CLIMASTON</b>                                | Estradiol 1mg + Dydrogestérone 5mg<br>14 cp. (œstrogène) + 14 cp. (association)                                          |
| <b>AVADENE</b><br>1mg/0,025 ou<br>2mg/0,050     | Estradiol 1 ou 2mg + Gestodène 0,025 ou 0,050mg<br>16 cp. (œstrogène) + 12 cp. (association)                             |
| <b>FEMSEPT COMBI</b>                            | 2 patchs délivrant 50 µg d'estradiol / 24h + 2 patchs délivrant 50 µg d'estradiol / 24h avec 10 µg/24h de lévonorgestrel |
| <b>FEMSEPTEVO</b>                               | 4 patchs délivrant 50 µg d'estradiol / 24h + 10 µg/24h de lévonorgestrel                                                 |
| <b>DUOVA</b><br>1mg/2,5 ou<br>1mg/5 ou<br>2mg/5 | Estradiol 1 ou 2mg + Médroxyprogestérone 2,5 ou 5mg<br>28 cp. (association)                                              |
| <b>NAEMIS</b>                                   | Estradiol 1,5mg + Nomégestrol 3,75mg<br>10 cp. (œstrogène) + 14 cp. (association)                                        |
| <b>ACTIVELLE</b>                                | Estradiol 1mg + Noréthistérone 0,5mg<br>28 cp. (association)                                                             |
| <b>KLIOGEST</b>                                 | Estradiol 2mg + Noréthistérone 1mg<br>28 cp. (association)                                                               |
| <b>NOVOFEMME</b>                                | Estradiol 1mg + Noréthistérone 1mg<br>12 cp. (œstrogène) + 16 cp. (association)                                          |
| <b>TRISEQUENS</b>                               | Estradiol 2mg + Noréthistérone 1mg<br>12 cp. (œstrogène) + 10 cp. (association) + 6 cp. (œstrogène)                      |

Tableau 25 Association œstro-progèstative (31)

## 3. Progestérone

### ➤ Progestatifs avec action œstrogénique

|                          |              |
|--------------------------|--------------|
| <b>Livial = Tibolone</b> | 28 cp. 2,5mg |
|--------------------------|--------------|

Tableau 26 Progestatifs avec action œstrogénique (31)

### ➤ Progestatifs par voie orale

|                                                                                                    |                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DUPHASTON</b><br>Dydrogestérone                                                                 | 10 cp. séc. 10mg                                                                        |
| <b>UTROGESTAN</b><br>Progestérone micronisée<br><b>ESTIMA</b><br><b>EVAPAUSE</b><br><b>MENAELE</b> | 30 caps molle orales ou vaginales à 100mg<br>15 caps molles orales ou vaginales à 200mg |

Tableau 27 Progestatifs par voie orale (31)

➤ Progestatif par voie injectable

|                                                                               |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>PROGESTERONE Retard</b><br><b>Caproate</b><br><b>d'hydroxyprogestérone</b> | 3 amp. 1 ml = 250mg<br>3 amp. 2 ml = 500mg |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|

Tableau 28 Progestatif par voie injectable (31)

➤ Progestatif par voie locale

|                                                |                                                                       |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>PROGESTOGEL</b><br><b>Progestérone à 1%</b> | Tube de 80g avec une réglette pour mesurer la dose<br>(2,5g / mesure) |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|

Tableau 29 Progestatif par voie locale (31)

➤ Progestatifs de synthèse

Dérivés de la 17 $\alpha$ -hydroxyprogestérone

|                                        |                                         |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>LUTERAN</b><br><b>Chlormadinone</b> | 10 cp. 2mg<br>10 cp. 5mg<br>12 cp. 10mg |
| <b>ANDROCUR</b><br><b>Cyprotérone</b>  | 20 cp. 50mg                             |

Tableau 30 Dérivés de la 17  $\alpha$ -hydroxyprogestérone (31)

Dérivés de la 17-méthylprogestérone

|                                        |            |
|----------------------------------------|------------|
| <b>COLPRONE</b><br><b>Médrogestone</b> | 20 cp. 5mg |
|----------------------------------------|------------|

Tableau 31 Dérivés de la 17-méthylprogestérone (31)

Dérivés de la 19-norprogestérone

|                                          |                                                    |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>LUTENYL</b><br><b>Nomegestrol</b>     | 14 cp. 3,75mg<br>10 cp. séc. 5mg                   |
| <b>SURGESTONE</b><br><b>Promégestone</b> | 12 cp. 0,125mg<br>12 cp. 0,250mg<br>12 cp. 0,500mg |

Tableau 32 Dérivés de la 19-norprogestérone (31)

Dérivés de la 19-nortestostérone

|                                         |            |
|-----------------------------------------|------------|
| <b>ORGAMETRIL</b><br><b>Lynestrénol</b> | 30 cp. 5mg |
|-----------------------------------------|------------|

Tableau 33 Dérivés de la 19-nortestostérone (31)

c) *La controverse (12)*

Jusqu'en 2002, le THS a été largement proposé et prescrit par les praticiens français, en particulier en prévention de l'ostéoporose. Publiés en juillet 2002 puis en août 2003, les résultats de deux grandes études, l'une américaine, la Women's Health Initiative (WHI) et l'autre britannique, la Million Women Study (MWS), ont remis en

question le rapport bénéfices-risques favorable du THS, en retrouvant une augmentation des risques mammaires et cardiovasculaires sous traitement. À la suite de ces publications, les autorités de santé européennes et françaises ont émis de nouvelles recommandations encadrant et restreignant l'emploi du THS avec une restriction drastique de ses indications dans la prévention de l'ostéoporose. Ces nouvelles recommandations font l'objet de controverses et posent de nouveaux problèmes au praticien.

d) *Etude Women's Health Initiative (12)*

1. Plan expérimental :

Il s'agissait d'un essai comparatif randomisé (assignation secrète), en insu (cliniciens, participants, collecteurs des données, évaluateurs des résultats et comité de pilotage)\* contre placebo, avec un suivi moyen de 5,6 ans.

2. Cadre

Cet essai s'est réalisé dans 40 centres cliniques américains.

3. Participants

16 608 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans (âge moyen : 63,3 ans).

Critères d'exclusion : antécédents d'hystérectomie et de cancer du sein, ou espérance de vie inférieure à 3 ans. Les données de suivi ont été disponibles pour 15 931 femmes (95,9%).

4. Intervention

Les femmes ont été assignées à recevoir, soit un comprimé par jour d'œstrogène d'origine équine (0,625 mg) et d'acétate de médroxyprogestérone (2,5 mg) (n = 8 506), soit un placebo (n = 8 102).

5. Principaux critères de jugement

Incidence du cancer du sein (total, invasif et in situ) et des anomalies mammographiques.

6. Principaux résultats

L'analyse a été faite en intention de traiter. L'incidence des cancers du sein dans leur ensemble et celle des cancers du sein invasifs ont été plus élevées sous THS que sous placebo ; l'incidence des cancers in situ n'a pas augmenté (Tableau).

L'accroissement de l'incidence des cancers invasifs sous THS a été observé dans presque toutes les catégories de risque. Les tumeurs invasives étaient plus volumineuses (en moyenne 1,7 cm vs 1,5 cm ;  $p = 0,04$ ) et ont été diagnostiquées à un stade plus avancé (stade régional ou métastatique vs local, 25% vs 16%,  $p = 0,04$ ) dans le groupe THS que dans le groupe placebo. Le pourcentage d'anomalies mammographiques a également été supérieur sous THS. La différence a été observée à 1 an (9,4% vs 5,4%) et s'est maintenue tout au long de l'étude (31,5% vs 21,2% sur la totalité de la période d'étude).

| Résultats                   | THS | Placebo |
|-----------------------------|-----|---------|
| <b>Ensemble des cancers</b> | 245 | 185     |
| <b>Cancers invasifs</b>     | 199 | 150     |
| <b>Cancers in situ</b>      | 47  | 37      |

Tableau 34 Comparaison de l'incidence des cancers du sein sous THS versus placebo après un suivi moyen de 5,6 ans (12)

## 7. Conclusion

Chez les femmes ménopausées, le traitement hormonal substitutif œstroprogestatif augmente le risque de cancer du sein dans son ensemble, de cancer du sein invasif et d'anomalies mammographiques.

### e) *Evolution de l'emploi des THS en France (12)*

#### 1. Jusqu'en 2002 ; la progression régulière

Entre 1980 et 2002, le nombre de femmes traitées par THS a régulièrement augmenté et a été multiplié par 6 en 20 ans pour atteindre un maximum en 2001-2002. En 2002, un peu plus de 2 000 000 de Françaises suivaient un traitement hormonal substitutif. Elles représentaient alors environ 20 % de l'ensemble des femmes ménopausées ou plutôt près de 2 femmes sur 5 entre 50 et 65 ans car le nombre de femmes traitées après 65 ans restait très limité.

#### 2. 3 décembre 2003 : les nouvelles recommandations de l'Afssaps

Les publications en juillet 2002 puis en août 2003 de deux grandes études, l'une américaine, la Women's Health Initiative (WHI), et l'autre britannique, la Million Women Study (MWS), remettant en question le rapport bénéfice-risque favorable du THS, ont conduit L'EMEA, agence européenne du médicament et l'AFSSAPS à émettre le 3 décembre 2003 de nouvelles recommandations encadrant et restreignant l'emploi du THS. Ces recommandations sont toujours en vigueur

aujourd'hui et régulièrement rappelées par l'AFSSAPS, la dernière fois en février 2008.

1. Le THS ne doit pas être prescrit ou renouvelé de façon systématique.
2. Le THS n'est pas recommandé chez les femmes qui n'ont pas de symptômes.
3. Le THS peut être prescrit en cas de troubles climatériques gênants, en particulier les bouffées de chaleur, retentissant sur la qualité de vie.
4. La patiente traitée doit être informée et volontaire.
5. Le THS doit être prescrit ou renouvelé à la dose minimale efficace.
6. La durée du traitement doit être limitée à la durée des troubles gênants.
7. Il faut réévaluer régulièrement, au moins chaque année, l'intérêt de la poursuite du traitement.
8. En prévention de l'ostéoporose chez les femmes à haut risque fracturaire, le THS ne peut plus être prescrit en première intention, mais seulement si les autres traitements indiqués dans ce cas sont mal tolérés\*.

### 3. 2003-2007 : La chute

En 2002, 23 200 000 boîtes de traitements hormonaux de la ménopause ont été vendues, 19 800 000 en 2003, 12 800 000 en 2004, 10 100 000 en 2005, 9 200 000 en 2006 et 8 800 000 en 2007, soit une diminution de 62 % en 5 années. La baisse a été particulièrement importante en 2004 (moins 35 %), l'année qui a suivi les nouvelles recommandations de l'AFSSAPS.

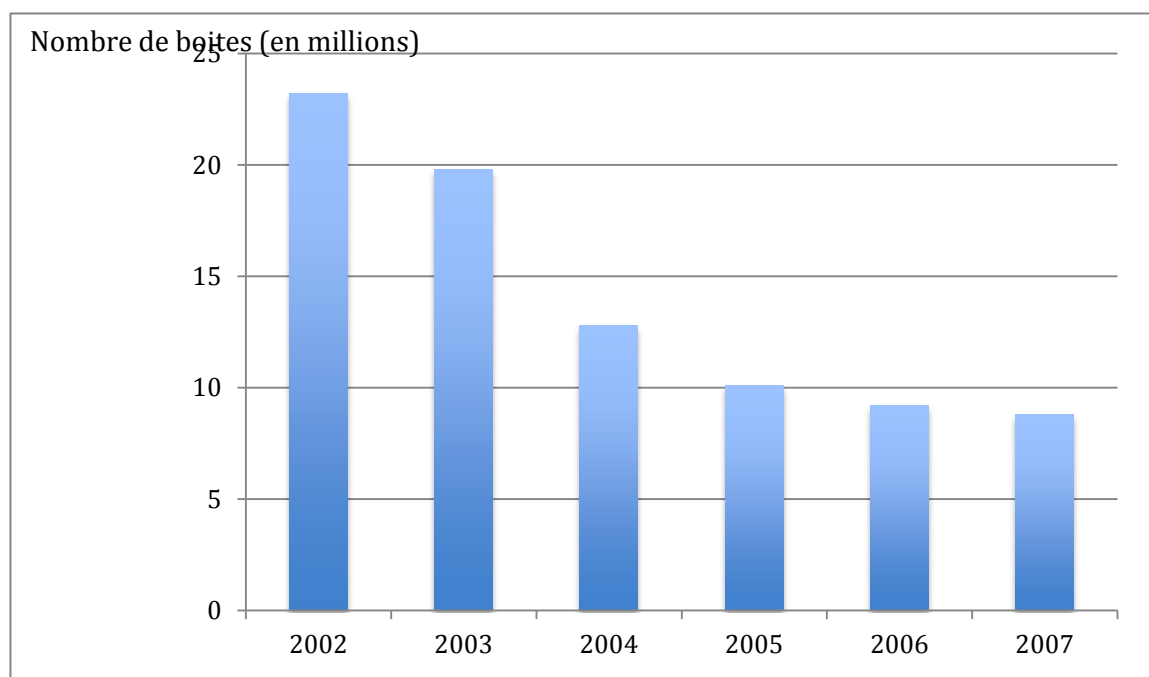


Figure 54 Evolution des ventes de THS en France depuis 2002 (12)

## 5) Les nouveaux médicaments

Plusieurs molécules sont actuellement en phase d'essai clinique comme traitement de l'ostéoporose. Elles reposent sur une meilleure connaissance des mécanismes de résorption et de construction osseuse. En première ligne, le denosumab qui limite la résorption osseuse.

a) *Prolia*\* = denosumab

### 1. Introduction (38)

Pour remplir ses missions, l'os a besoin d'un système de régulation capable de répondre aux variations des stimuli physiques (augmentation ou diminution de la charge) et des signaux hormonaux (par exemple, augmentation de la parathormone en cas de menace d'hypocalcémie) en adaptant ses activités de synthèse et de résorption aux différentes situations.

Ces processus sont gérés par l'interaction étroite et complexe des ostéoclastes et des ostéoblastes. Chez les jeunes adultes en bonne santé, l'activité ostéoclastique et l'activité ostéoblastique sont en équilibre: l'ancienne substance osseuse résorbée et éliminée est remplacée en permanence par de la nouvelle.

La quantité nette de tissu osseux reste toutefois constante. Dans l'ostéoporose, le déséquilibre entre résorption et synthèse de l'os induit une perte de masse osseuse avec destruction de sa microarchitecture.

La coordination des processus du turnover est assurée par un système de communication très finement réglé entre les différentes populations de cellules. La recherche biologique portant sur les signaux de couplage des ostéoclastes et des ostéoblastes a occupé de nombreux groupes de chercheurs durant des décennies. Il a notamment été montré que de nombreuses substances messagères, dont des hormones, des cytokines, des stéroïdes et des facteurs de croissance, influencent directement ou indirectement les processus du turnover de l'os. Les récepteurs correspondants n'ont cependant pas été trouvés sur les ostéoclastes, mais bien sur les ostéoblastes. Ces observations et quelques autres impliquent que les interactions entre les ostéoblastes et les ostéoclastes sont coordonnées par les premiers, et que le facteur de couplage se situe à la surface des ostéoblastes ou est sécrété par eux.

Ce n'est qu'il y a une dizaine d'années qu'on a pu mieux comprendre certains aspects spécifiques de ce mécanisme de couplage. Partant de perspectives scientifiques différentes, quatre groupes travaillant de façon complètement indépendante ont apporté des contributions essentielles à la découverte du système de couplage connu aujourd'hui sous le nom de «voie de l'activateur du récepteur du ligand NF- $\kappa$ B (RANK/RANK Ligand) ostéoprotégérine (OPG)»

### 2. La découverte de l'OPG et du RANK Ligand (23, 38)

Le rôle essentiel de la voie RANK/RANK Ligand/OPG dans le développement et la bonne santé du squelette osseux est clairement apparu dans une série d'études chez des animaux transgéniques. Les souris OPG-knockout (dont le gène codant

pour l'OPG a été détruit ou inactivé, ce qui se traduit par une carence en OPG) présentaient une ostéopénie sévère et étaient victimes de fractures.

Les souris élevées spécialement avec une absence génétiquement déterminée de RANK et de RANK Ligand présentaient à l'inverse une très forte densité osseuse. Des observations semblables ont été rapportées chez des souris qui avaient un excès d'OPG à la suite de l'introduction d'un gène d'OPG supplémentaire. Ces essais chez la souris ont montré que le rapport OPG/RANK est décisif pour l'activité ostéoclastique.

Différents modulateurs du métabolisme osseux développent leur action en modifiant l'équilibre entre l'OPG et le RANK Ligand.

### 3. Mécanisme d'action (23, 38, 39)

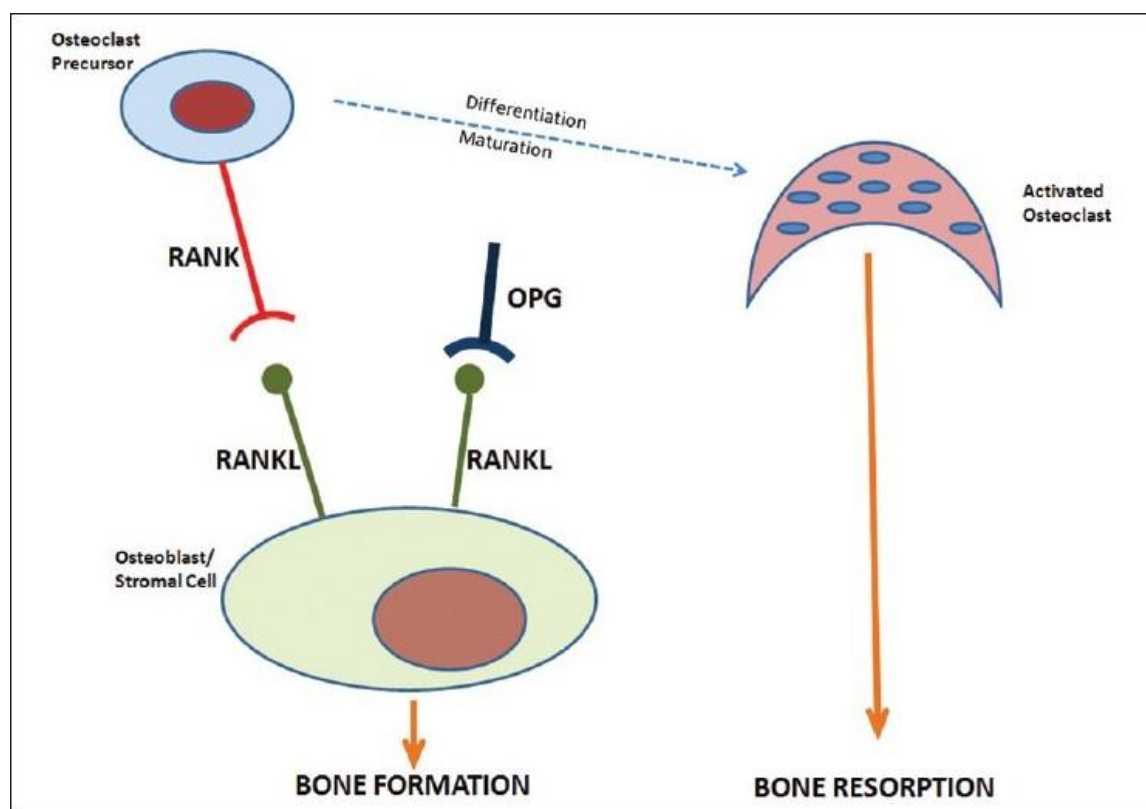


Figure 55 Mode d'action du dénozumab (38)

L'interaction entre le RANK Ligand et le RANK est indispensable à la différenciation des ostéoclastes à partir des cellules précurseurs, ainsi qu'à la prolifération et à l'activation des ostéoclastes matures. L'OPG raccourcit la survie des ostéoclastes par le blocage du RANK Ligand qui inhibe pour sa part leur apoptose (mort cellulaire).

**LE RANK LIGAND :** Cette protéine transmembranaire est exprimée, sous forme clivable, par les ostéoblastes et leurs précurseurs. La liaison de RANK Ligand à son récepteur RANK exprimée par les ostéoclastes et leurs précurseurs active de multiples voies de signalisation conduisant à l'augmentation de l'activité du facteur de transcription NFκB, puis à l'expression de gènes impliqués dans la différenciation, l'activité et la survie de l'ostéoclaste.

L'OPG : L'ostéoprotégérine est une molécule soluble produite par les ostéoblastes et les cellules stromales, qui se lie au RANK Ligand et antagonise sa liaison à RANK. La liaison OPG/RANK Ligand inhibe ainsi la différenciation ostéoclastique ainsi que l'activité et la survie des ostéoclastes.

L'ostéoblaste joue ainsi un rôle essentiel dans le contrôle de l'ostéoclastogénèse et du remodelage osseux en modulant l'équilibre OPG/RANK Ligand.

#### 4. Implication OPG/RANK Ligand dans l'ostéoporose (23, 39, 67)

L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la masse osseuse et de la qualité osseuse, aboutissant à une fragilisation du tissu osseux et à une augmentation du risque fracturaire. Les mécanismes impliqués dans la perte osseuse avec l'âge et la ménopause sont maintenant mieux connus. La capacité de remplacement de la matrice osseuse par les ostéoblastes diminue avec l'âge, ce qui induit un déficit de dépôt de matrice et un amincissement des travées osseuses. La déficience en œstrogènes à la ménopause induit une accélération rapide et importante du remodelage osseux : le nombre de sites résorption augmente, ce qui amplifie le déficit entre résorption et formation osseuse.

Plusieurs mécanismes moléculaires, tels que l'augmentation de la production locale de cytokines ont été impliqués dans l'accélération du remodelage osseux et de la perte osseuse en cas de carence œstrogénique. Un déséquilibre du système OPG/RANK Ligand pourrait également jouer un rôle important dans l'augmentation du remodelage osseux dans l'ostéoporose post-ménopausique. In vivo, l'ovariectomie chez la souris augmente les taux circulants de RANK Ligand. De façon intéressante, il a été observé que les taux de RANK Ligand produits par les cellules stromales sont plus élevés chez les femmes ménopausées par rapport aux femmes en pré-ménopause ou ménopausées recevant un traitement hormonal substitutif. Enfin, l'expression de RANK Ligand est inversement corrélée avec les taux d'œstrogènes circulants et positivement corrélée avec les marqueurs de résorption osseuse dans l'ostéoporose. Enfin, l'augmentation de l'expression de RANK Ligand semble être impliquée dans l'augmentation de la résorption osseuse chez la femme au moment de la ménopause.

Ces observations mettent en évidence le rôle essentiel du déséquilibre entre OPG et RANK Ligand dans l'augmentation de la résorption osseuse consécutive à la déficience en œstrogènes chez la femme ménopausée

#### 5. Inhibiteur du Rank ligand = DENOZUMAB (38, 67)

Un anticorps monoclonal IgG2-anti-RANK Ligand entièrement humain a été spécialement développé pour les essais cliniques. Cet anticorps, baptisé récemment dénozumab, se lie avec une forte affinité au RANK Ligand et inhibe l'interaction de ce dernier avec le RANK. Contrairement à l'OPG, le dénozumab ne se fixe pas sur les autres représentants de la famille des facteurs de nécrose tumorale (TNF) et permet donc une inhibition hautement spécifique de l'activité du RANK Ligand. L'utilisation d'un anticorps en lieu et place de l'OPG pour l'inhibition du RANK Ligand exclut d'autre part le risque d'immunosensibilisation à l'OPG. Enfin, la pharmacocinétique du dénozumab autorise des intervalles de temps relativement longs entre les administrations.

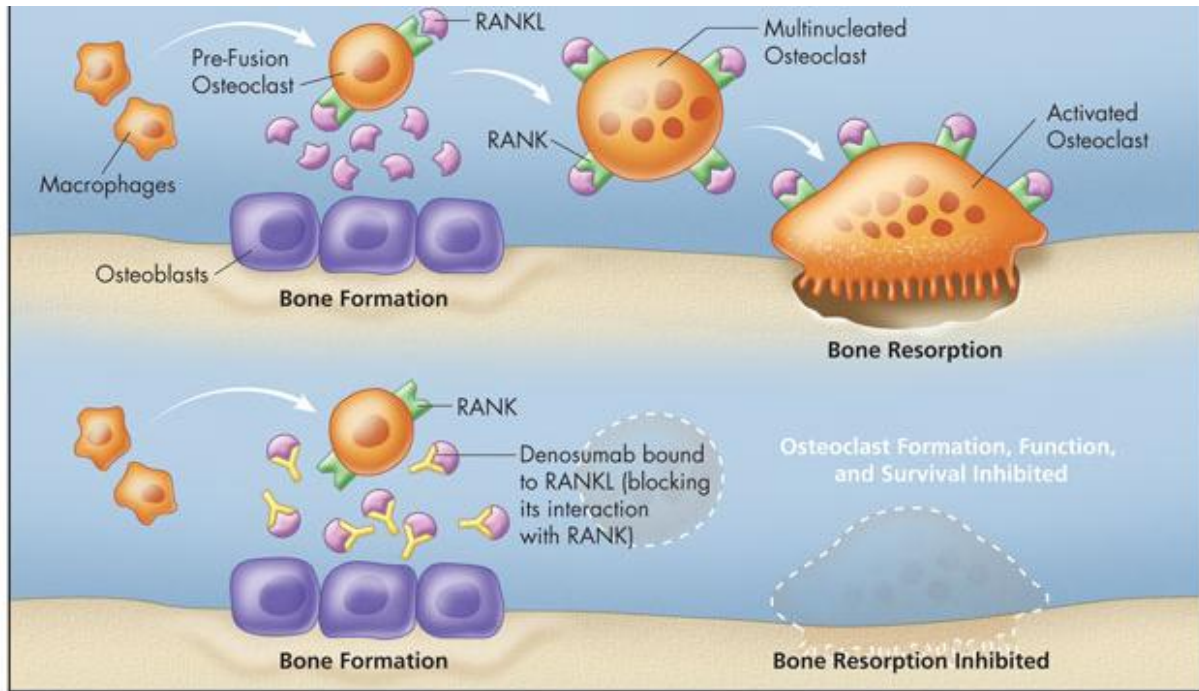


Figure 56 Mécanisme d'action du dénozumab (38)

## 6. Indications (28)

- Dénozumab = Prolia\*

Dénozumab est indiqué pour le traitement des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose à haut risque de fracture, défini comme un antécédent de fracture ostéoporotique, ou plusieurs facteurs de risque de fracture, ou les patients qui ont échoué ou sont intolérants aux autres traitements contre l'ostéoporose disponibles. Dans cette indication dénozumab est commercialisé sous la dénomination Prolia\*.

- Dénozumab = Xgeva\*

L'Agence européenne du médicament (EMA) a émis un avis positif le 19 Mai 2011 pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour Xgeva\* (dénozumab) des laboratoires Amgen Europe B.V. dans l'indication "prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse) chez les patients adultes présentant des tumeurs solides avec métastases osseuses". Un plan de gestion de risques sera mis en place dans le cadre de la mise sur le marché, notamment pour surveiller les effets indésirables du type ostéonécrose de la mâchoire.

Cependant, en l'absence de besoin clairement établi d'une mise à disposition précoce de ce médicament pour des patients sans alternative thérapeutique, la commission d'AMM a émis un avis défavorable à la mise à disposition précoce de Xgeva\* (dénozumab) dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte. Toutefois, elle n'est pas opposée à l'octroi d'ATU nominatives, notamment en cas d'allergie avérée aux traitements disponibles, sous réserve d'une évaluation au cas par cas et de la mise en place d'un suivi renforcé des patients

traités portant notamment sur les risques d'ostéonécrose de la mâchoire.

## 7. Posologie (28)

Prolia\* est fourni comme une solution pour administration sous-cutanée. La dose initiale recommandée est de 60 mg administrée en une seule injection sous-cutanée une fois tous les 6 mois. Prolia\* doit être administré par injection sous-cutanée dans le bras, la cuisse ou l'abdomen.

## 8. Effets indésirables et contre-indications (28)

### ➤ Les contres-indications

Les seules contre-indications du Prolia\* sont :

- L'hypocalcémie, d'où l'importance d'un apport adéquat en calcium et vitamine D ;
- L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

### ➤ Les effets indésirables

La tolérance du Prolia\* a été évaluée chez 10 534 patientes au cours d'essais cliniques, comprenant des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique et des patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif.

Les effets indésirables relevés sont :

- Hypocalcémie : chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, une diminution de la calcémie a été observée chez 0,05% des patientes.
- Infections cutanées : l'incidence globale des infections cutanées a été presque identique dans les groupes placebo et Prolia\* (1,2% avec le placebo, 1,5% avec le Prolia\*). Des infections cutanées (principalement cellulite infectieuse) nécessitant une hospitalisation ont été rapportées chez 0,1% des patientes recevant le placebo contre 0,4% des patientes recevant Prolia\*.
- Ostéonécrose de la mâchoire : Au cours des essais cliniques menés dans le cadre du traitement de l'ostéoporose post ménopausique, de rares cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportées chez les patients recevant 60mg de dénosumab tous les 6 mois.

En revanche, le cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportées chez des patients atteints de cancer avancé et traités par une dose mensuelle de 120mg de dénosumab.

## 9. Efficacité : L'étude Freedom (63)

### ➤ Objectif

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'incidence des nouvelles fractures vertébrales sur radiographies sur 36 mois.

### ➤ Méthode

L'étude FREEDOM est un essai thérapeutique randomisé en double aveugle de trois ans comparant l'efficacité du dénozumab (60mg en sous-cutané tous les 6 mois) à un placebo dans la prévention des fractures chez 7808 femmes ménopausées ostéoporotiques, âgées en moyenne de 72,3 ans dont le T score était entre -4 et -2,5.

|                           | Placebo | Prolia* |
|---------------------------|---------|---------|
| <b>Nombre de patients</b> | 3902    | 3906    |

Tableau 35 Nombre de patientes dans chaque groupe (63)

### ➤ Résultats

- Le risque de nouvelles fractures vertébrales (critère principal) a diminué de 68 %, passant de 7,2 % dans le groupe placebo à 2,3 % sous dénozumab ( $p < 0,001$ ).
- Le risque de fractures de la hanche a diminué de 40 %, passant de 1,2 % dans le groupe placebo à 0,7 % ( $p = 0,04$ ).
- Le risque de fractures non vertébrales a diminué de 20 %, passant de 8 % (placebo) à 6,5 % sous dénozumab ( $p = 0,01$ ).

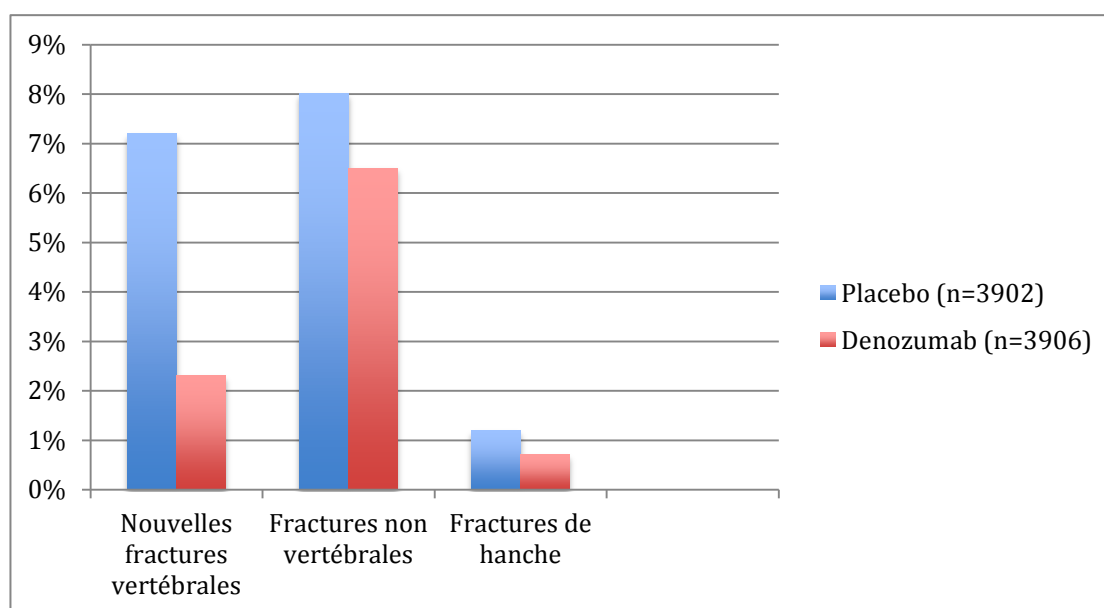


Figure 57 Effet du dénozumab sur le risque fracturaire après 36 mois (63)

|                                        | Critères d'évaluation                                                                                                                                                                                                                    | Résultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Critère d'évaluation principal</b>  | Déterminer si le dénozumab peut réduire le nombre de nouvelles fractures vertébrales à 36 mois                                                                                                                                           | - A 36 mois, l'incidence des nouvelles fractures vertébrales était réduite de 68% dans le groupe dénozumab par rapport au groupe placebo                                                                                                                                                                                       |
| <b>Critère d'évaluation secondaire</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer l'effet de dénozumab sur le temps jusqu'à la première fracture non vertébrale</li> <li>- Evaluer l'effet de dénozumab sur le temps jusqu'à la première fracture de la hanche</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- A 36 mois, l'incidence des fractures non vertébrales était réduite de 20% dans le groupe dénozumab par rapport au groupe placebo</li> <li>- A 36 mois, l'incidence des fractures de la hanche était réduite de 40% dans le groupe dénozumab par rapport au groupe placebo.</li> </ul> |

**Tableau 36 Résultats de l'étude Freedom (63)**

Globalement, chez les patientes traitées par le dénozumab, le risque de nouvelles fractures a été réduit, par rapport au placebo de 68% pour les fractures vertébrales, de 40% pour les fractures de hanche et de 20% pour les fractures non vertébrales.

A trois ans, le gain densitométrique était de +9,2% aux vertèbres et de +6% à la hanche avec le dénozumab par rapport au placebo.

La Commission Européenne a annoncé le 26 mai 2010 l'Autorisation de Mise sur le Marché de Prolia\*, 60mg solution injectable, dans deux indications dont le traitement de l'Ostéoporose Post-Ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. Cette autorisation européenne constitue la première homologation du produit dans le monde. Prolia\* a été autorisé dans les 27 Etats membres de l'Union européenne, ainsi qu'en Norvège, en Islande et au Liechtenstein.

Prolia\* n'est pas encore commercialisé en France, son inscription sur la liste des médicaments remboursables est en cours.

## 10. Dénozumab versus alendronate (13)

Cette étude de phase 3 est une étude multicentrique, randomisée en double aveugle. 1189 femmes ménopausées avec un T-score inférieur ou égal à 2 à la colonne vertébrales ou à la hanche totale ont participé à cette étude.

### ➤ Objectifs (13)

Cette étude a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du denosumab par rapport à l'alendronate chez les femmes ménopausées avec une faible masse osseuse.

### ➤ Méthode (13)

Les patientes ont reçu par randomisation, soit 60mg de dénosumab en sous-cutané tous les 6 mois et un placebo par voie orale toutes les semaines, soit 7mg d'alendronate par voie orale toutes les semaines et un placebo en sous-cutané tous les 6 mois.

### ➤ Résultats (13)

Au 12<sup>ème</sup> mois, le dénosumab augmente significativement la DMO à la hanche totale par rapport à l'alendronate (3,5% versus 2,6%).

De plus, des augmentations significativement plus importantes de la DMO sont observées avec le traitement par dénosumab au niveau de tous les sites mesurés au 12<sup>ème</sup> mois (cou fémoral : 2,4% versus 1,8% ; colonne vertébrale : 5,3% versus 4,2%).

#### b) *Odanacatib* (63, 64)

##### 1. La cathepsine (63, 64)

La cathepsine K est une protéase présente essentiellement dans les ostéoclastes ; elle participe à la résorption osseuse en dégradant la matrice organique. Excrétée par l'ostéoclaste, elle hydrolyse en milieu acide le collagène de type I, principal constituant de la matrice osseuse, ainsi que l'ostéopontine et l'ostéonectine.

##### 2. Mécanisme d'action (63, 64)

Odanacatib est un inhibiteur de la cathepsine K. L'inhibition de la cathepsine K est une nouvelle approche pour le traitement de l'ostéoporose. Odanacatib est actuellement en essais cliniques de phase III et est en cours d'évaluation dans une étude clinique à grande échelle pour déterminer les effets potentiels sur les fractures vertébrales, de la hanche et des fractures non vertébrales.

##### 3. Efficacité (63)

Un essai de 1 an de recherche de dose avec une extension d'un an avec le même traitement a été effectué chez des femmes ménopausées ayant une densité minérale osseuse basse afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de doses hebdomadaires de placebo, de 3, 10, 25, et 50 mg d'odanacatib. L'efficacité a été évaluée sur la DMO et sur les marqueurs du remodelage osseux.

En 24 mois, la DMO a augmenté de manière dose dépendante. Avec 50 mg/semaine d'odanacatib, les DMO du rachis lombaire et du col total ont augmenté de 5,5 % et 3,2% respectivement, alors que les DMO à ces sites sont demeurées inchangées dans le bras placebo (-0,2% et -0,9 %). Les marqueurs biochimiques du remodelage

osseux présentent des changements dose-dépendants. L'innocuité et la tolérance de l'odanacatib étaient généralement similaires à celles du placebo, sans lien avec la dose utilisée.

Conclusion : Deux ans de traitement par odanacatib hebdomadaire ont été généralement bien tolérés et ont augmenté les DMO lombaire et de la hanche totale de manière dose-dépendante chez des patientes ménopausées avec une masse osseuse basse.

## C. La phytothérapie (18)

Certaines plantes peuvent constituer une alternative naturelle intéressante dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Mais il est important de rappeler que comme tout traitement, la prise de plantes aux vertus médicinales doit être encadrée pour éviter tout surdosage ou mauvaise utilisation car « naturel » n'est pas synonyme de « sans danger ».



### 1) La prêle des champs (Equisetum Arvense)

Egalement appelée queue de cheval, cette plante vivace de la famille de Equisétacées pousse sur les sols humides et est présente partout dans le monde, sauf en Australie. La prêle des champs est dotée d'une tige fertile de 35cm de haut, surplombée d'une tige stérile d'environ 60. Elle ne possède pas de fleurs mais des épis en forme d'aiguilles. L'intérêt thérapeutique de cette plante réside dans sa teneur importante en minéraux et particulièrement en silice, qui favorise le renouvellement des tissus conjonctifs et la fixation du calcium au niveau des os. Par ailleurs, elle renferme aussi du magnésium et du potassium. Elle aurait la capacité de prévenir l'ostéoporose et de favoriser la cicatrisation des fractures.

D'un point de vue pratique, seule la tige stérile de la prêle des champs, fraîche ou séchée, est utilisée. Dans le cadre de l'ostéoporose, elle s'emploie uniquement par voie interne : sous forme de gélules renfermant de la poudre sèche ou de l'extrait sec, mais également sous forme de décoction-infusion et sous forme de jus et gouttes.



## 2) La luzerne (*Medicago sativa*)

La luzerne ou alfalfa est une plante herbacée vivace qui pousse dans les prairies, les friches et les terres cultivées. Mesurant environ 70 cm de haut, la tige de cette plante porte des fleurs allant du jaune au violet, regroupées en grappe. La luzerne est très riche en protéines mais également en vitamines, en minéraux (dont le calcium) et en oligo-éléments comme le fer, le phosphore, la silice et le magnésium, lui conférant ainsi de bonnes propriétés reminéralisantes. En outre, elle contient un œstrogène végétal, le coumestrol, qui peut présenter un intérêt dans les troubles de la ménopause et dans l'ostéoporose. La luzerne est disponible en gélules, en gouttes à diluer et en extraits liquides mais elle peut aussi se consommer en tisane.



## 3) L'ortie (*Urtica dioica* et *Urtica urens*)

Connue depuis des siècles pour ses nombreuses propriétés, notamment diurétiques et anti-inflammatoires, l'ortie possède aussi une action reminéralisante. En effet, à l'instar de la prêle des champs, elle a une teneur importante en minéraux comme le potassium, la silice et le magnésium. Ces minéraux se trouvent dans les feuilles d'ortie, qui peuvent être consommées en infusions mais sont également disponibles en gélules.



## 4) Le bambou épineux (*Bambusa arundinacea*)

Le bambou épineux est une plante vivace, à croissance rapide, de la famille des Poacées. Il est présent en Asie et est largement utilisé pour ses vertus médicinales en Inde et en Chine. Sa tige est très riche en silice, aux propriétés reminéralisantes. En France, cette plante est disponible sous forme de gélules fabriquées à partir d'exsudat de la tige de bambou.

## D. Stratégies thérapeutiques (28, 61)

Le traitement médicamenteux de l'ostéoporose vise à corriger la fragilité osseuse liée à ce trouble afin de réduire le risque de fracture. Il s'envisage différemment selon la cause de l'ostéoporose et est basé sur l'évaluation individuelle du risque de fracture, qui prend en compte non seulement la DMO mesurée par ostéodensitométrie, mais également la présence des autres facteurs de risque de fracture.

### 1) Chez les patientes ménopausées avec fracture

#### a) $T \text{ score} \leq -2,5$ (ostéoporose)

Le traitement est systématique en cas d'ostéoporose ou d'ostéopénie avec fracture vertébrale ou fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

S'il existe une seule fracture vertébrale le raloxifène, les biphosphonates ou le ranélate de strontium peuvent être proposés.

S'il existe au moins deux fractures vertébrales, le téraparatide peut également être proposé en première intention.

Chez les femmes après 80 ans, les options thérapeutiques sont : ranélate de strontium ou biphosphonates. Le téraparatde peut aussi être utilisé.

#### b) $2,5 < T \text{ score} \leq -1$ (ostéopénie)

Un traitement est indiqué en cas de fracture vertébrale ou de l'extrémité supérieure du fémur (même schéma thérapeutique que si  $T \text{ score} \leq -2,5$ )

En cas d'ostéopénie avec fractures périphériques, le traitement est le même qu'en cas d'ostéoporose si la densité minérale osseuse est basse ( $T \text{ score} \leq -2$ ), ou si les circonstances de survenue des fractures évoquent une fragilité osseuse (chute de sa hauteur), ou s'il existe au moins un facteur de risque associé, en particulier un antécédent familial de premier degré et une insuffisance pondérale.

#### c) $T \text{ score} > -1$

Il y a la recherche d'une cause métabolique ou maligne

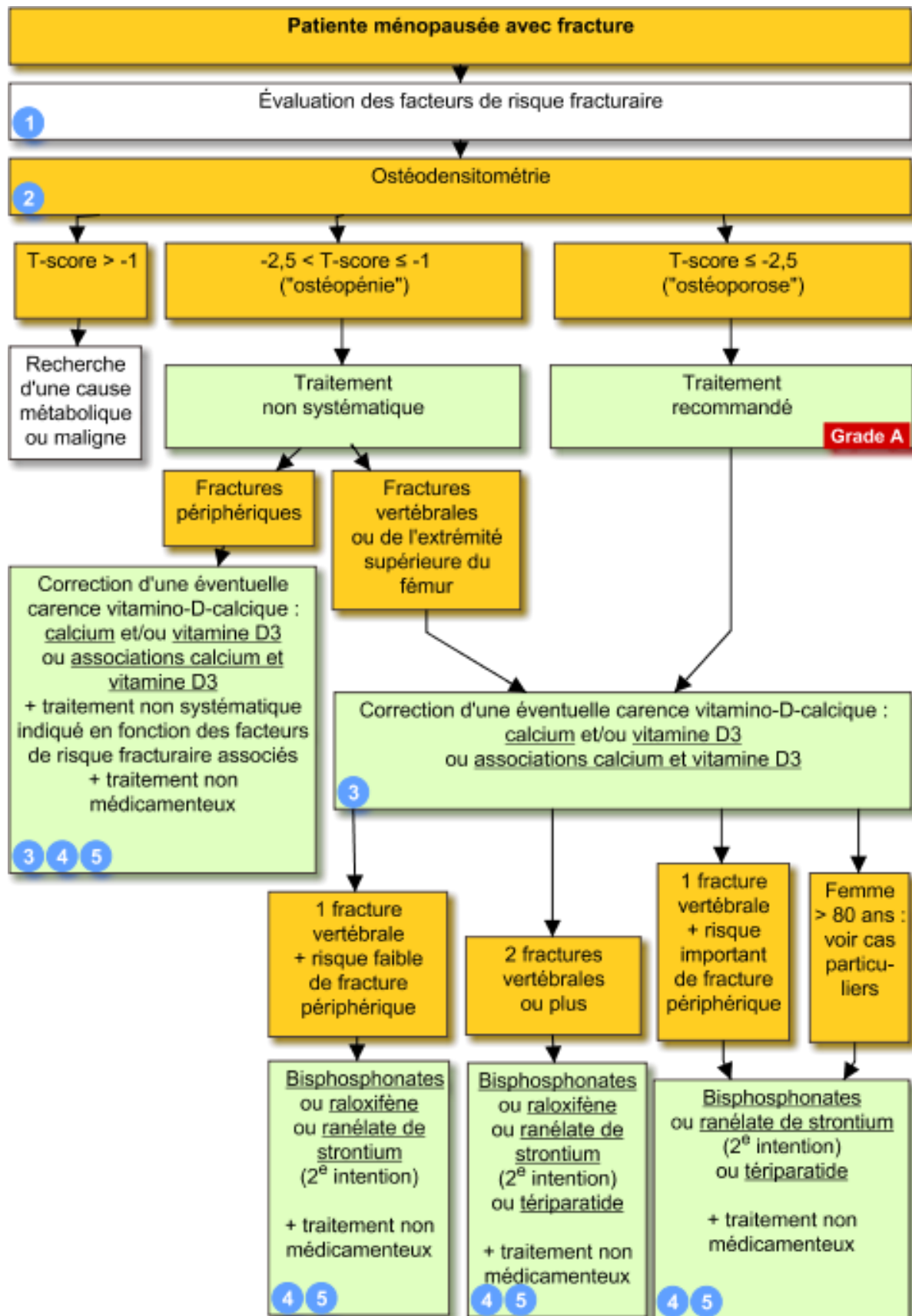


Figure 58 Arbre décisionnel chez les patientes ménopausées avec fracture (28)

## 2) Chez les patientes ménopausées sans fracture

L'objectif du traitement est de réduire le risque de première fracture dans les 5 à 10 années suivantes.

Chez les femmes ménopausées non fracturées, il est difficile d'évaluer le risque de fracture périphérique en général ; le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur dépend surtout de l'âge et du risque de chutes.

### a) Femmes ménopausées de 50 à 60 ans

Il est recommandé de rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose avant de poser l'indication d'une densitométrie.

-  $T \leq -2,5$  (ostéoporose) : un traitement peut être discuté

A cet âge le risque absolu de fracture est faible. L'indication du traitement est fonction de l'association de facteurs de risque : diminution importante de la densité osseuse ( $T < -3$ ), présence d'autres facteurs de risque de fracture.

Les possibilités thérapeutiques sont : biphosphonates, raloxifène, ranèlate de strontium, ou Traitement Hormonal Substitutif (THS).

Le THS est indiqué s'il existe des troubles climatériques, et la durée de sa prescription est fonction de ces troubles, après discussion du rapport bénéfice/risque avec la patiente. En l'absence de troubles climatériques, le THS peut être prescrit en cas d'intolérance ou inefficacité des autres traitements.

-  $-2,5 < T \leq -1$  (ostéopénie) : un traitement n'est pas recommandé

Cependant, le risque d'évolution vers une ostéoporose existe, d'autant plus que la patiente est plus jeune, a des facteurs de risque d'ostéoporose et a un  $T < -2$ . La situation peut être ré-analysée sur la base d'une deuxième densitométrie pratiquée après 3 à 5 ans. L'indication d'un traitement doit alors tenir compte de l'évaluation individuelle, du nombre de facteurs de risque associés, des effets extra osseux bénéfiques ou indésirables et des contraintes des traitements.

Dans ce cas, les possibilités thérapeutiques sont : le THS, indiqué s'il existe des troubles climatériques; le raloxifène, les bisphosphonates et le ranèlate de strontium ne sont envisagés que chez les femmes ayant plusieurs facteurs de risque de fractures associés, dont un T score  $< -2$ .

### b) Femmes de 60 à 80 ans

Il est recommandé de rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose, et d'envisager alors l'indication d'une densitométrie. La vérification d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D est indispensable ainsi qu'une information sur la nécessité d'une mobilité en charge suffisante.

-  $T \leq -2,5$  (*ostéoporose*) : un traitement doit être discuté

L'indication du traitement dépend de la densité osseuse et/ou du nombre de facteurs de risque. Un traitement est recommandé en cas de :

- \* diminution importante de la densité osseuse ( $T < -3$ ),

- \* ou  $T \leq -2,5$  associé à d'autres facteurs de risque.

Les possibilités thérapeutiques sont : biphosphonates, raloxifène, ranélate de strontium. En cas d'impossibilité ou de contre-indications de ces traitements, en accord avec l'AMM, un THS peut être discuté.

-  $-2,5 < T \leq -1$  (*ostéopénie*) : un traitement n'est pas recommandé

Le risque absolu de fracture est faible et un traitement n'est pas recommandé. La situation peut être ré-analysée sur la base d'une deuxième densitométrie pratiquée après 3 à 5 ans. Un traitement peut alors être indiqué si  $T < -2$  en présence de plusieurs autres facteurs de risque de fracture.

Dans ce cas, les possibilités thérapeutiques sont : raloxifène, biphosphonates ou ranélate de strontium.

#### c) Femmes après 80 ans

A cet âge, la carence vitamino-calcique est un facteur de risque essentiel de fracture. La correction de cette carence a démontré son efficacité chez des femmes âgées institutionnalisées.

Si la preuve de l'ostéoporose est apportée par une mesure densitométrique, les options thérapeutiques sont : ranélate de strontium ou biphosphonates.

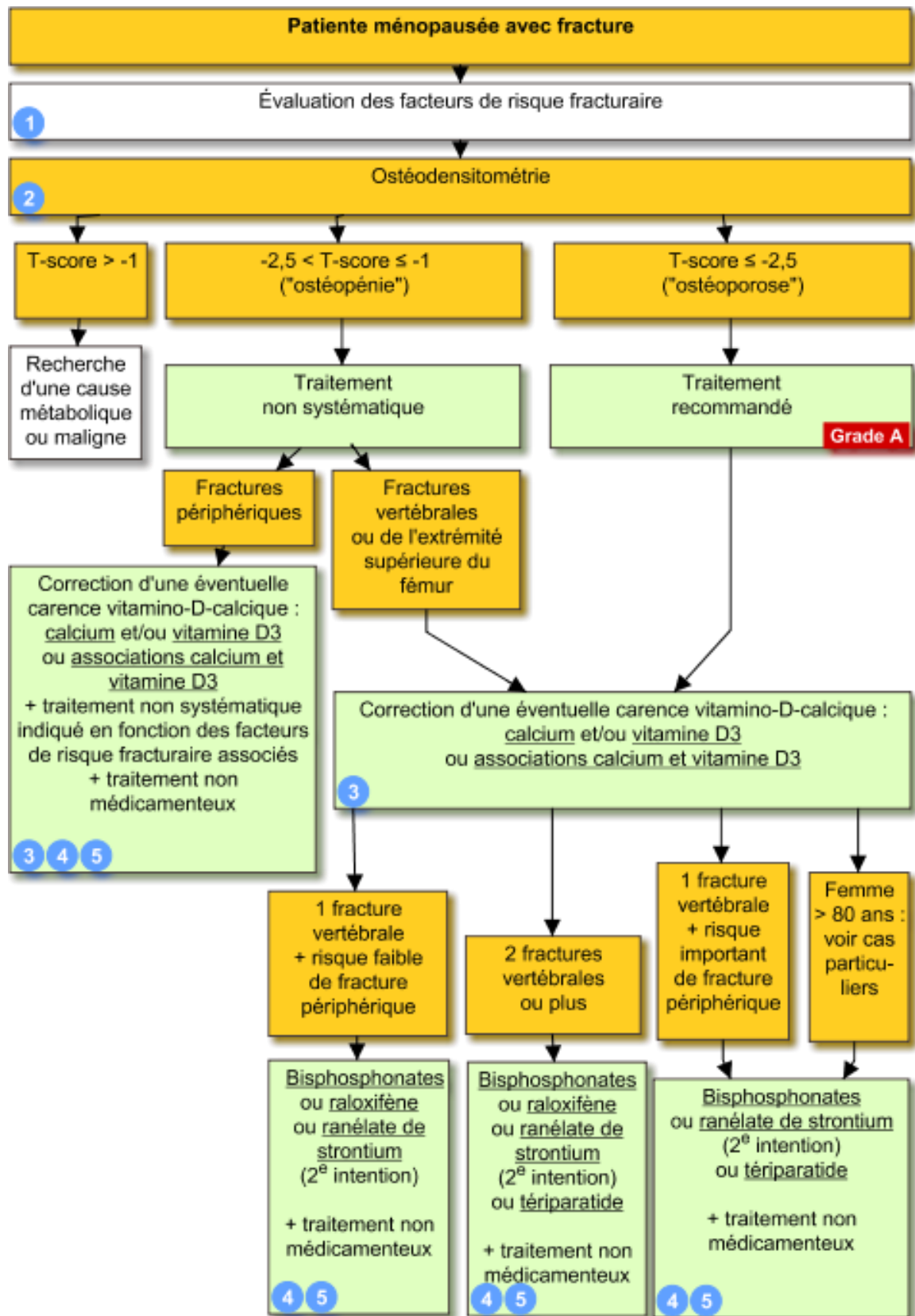


Figure 59 Arbre décisionnel chez les patientes ménopausées sans fracture (28)

### 3) Cas de l'ostéoporose cortisonique

C'est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. Sa prévention doit être systématiquement envisagée lors de l'instauration d'une corticothérapie pour plus de trois mois, quelle que soit la dose. Elle comprend des mesures générales telle que l'utilisation des corticoïdes à la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible, l'utilisation préférentielle de voies d'administration locales (infiltration, inhalation), la recherche et le traitement des facteurs de risque d'ostéoporose, notamment d'une éventuelle carence vitamino-D-calcique, la préconisation d'une activité physique, de l'arrêt du tabac et de l'alcool, et la prévention des chutes.

Il est recommandé d'envisager la prise en charge médicamenteuse de l'ostéoporose cortisonique en cas de dose  $> 7,5$  mg par jour d'équivalent prednisone prévue pour plus de trois mois ou en cours depuis plus de trois mois.

#### *a) Femme ménopausée avec antécédent de fracture par fragilité osseuse*

- biphosphonates en première intention

- traitement hormonal de la ménopause (THM) en seconde intention quand le risque fracturaire est élevé s'il existe une intolérance à un autre traitement anti ostéoporotique recommandé et après évaluation individuelle précise du rapport bénéfice / risque.

#### *b) Femme ménopausée sans antécédent de fracture, femme non ménopausée et homme*

Le résultat de la densitométrie guide l'indication :

-si T score  $\leq -1,5$  : biphosphonates

-si T score  $> -1,5$  : pas de traitement, mesures générales seules, refaire densitométrie un an plus tard si poursuite de la corticothérapie.

#### *c) Femme ou homme à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale*

Le tériparatide peut être proposé.

### 4) Durée du traitement

D'après les données disponibles sur les effets osseux et la tolérance de ces médicaments, la durée du traitement par un biphosphonate, par le raloxifène ou par le ranélate de strontium doit être d'au moins quatre ans. La durée du traitement par le tériparatide doit être de 18 mois au plus.

Le traitement ne devra être mis en route que si le patient, prévenu, estime pouvoir le suivre régulièrement durant ce laps de temps.

Pendant cette période, la survenue d'une fracture après la première année doit conduire à se poser la question de l'observance. En cas d'observance correcte, le traitement doit être interrompu et remplacé par un autre médicament pouvant appartenir à la même classe thérapeutique.

Au delà de cette période, la décision de poursuivre le traitement (ou, pour le téraparatide, de prendre le relais par un autre médicament, notamment par un biphosphonate) repose sur une réévaluation individuelle du risque de fracture.

## II OSTÉOPOROSE : VERS UNE EDUCATION THÉRAPEUTIQUE CODIFIÉE

### A. Education thérapeutique : les étapes (64)

L'éducation thérapeutique est définie par l'OMS comme un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient. Elle vise à aider le patient et son entourage à comprendre la maladie et le traitement, à mieux coopérer avec les soignants et à maintenir ou améliorer sa qualité de vie.

Quelle que soit la pathologie concernée, l'éducation thérapeutique se compose d'étapes bien définies dans lesquelles le patient doit toujours être placé « au cœur ».

#### 1) Première étape : le diagnostic éducatif (64)

Cela consiste à évaluer avec précision les besoins du patient. Dans l'ostéoporose, cette étape est menée conjointement par le médecin traitant, le rhumatologue, le gynécologue (pour les patientes les plus jeunes), le pharmacien et selon les cas, la diététicienne, le kinésithérapeute et l'ergothérapeute. Il s'agit notamment de connaître les antécédents du patient afin d'apprécier le risque fracturaire, le mode de vie (type d'alimentation, degré d'activité, environnement immédiat), les connaissances qu'il a de sa maladie (ses causes, ses conséquences possibles) et de son traitement (quel médicament, comment le prendre...), ses craintes éventuelles, son projet de vie...

#### 2) Deuxième étape : les consultations éducatives personnalisées (64)

Elles peuvent être individuelles ou se faire par ateliers d'une quinzaine de personnes. Elles mettent l'accent sur les points à améliorer et fixent avec le patient des objectifs réalisables en fonction de ses moyens et de son état de santé.

Selon le cas, elles font appel à la diététicienne qui cherchera le juste équilibre entre apports calciques suffisants et goûts du patient ; au kinésithérapeute qui peut promulguer certains exercices physiques ou proposer une rééducation adaptée après fracture ; à l'ergothérapeute qui peut se déplacer au domicile du patient dans

le cadre de la prévention des chutes. Les consultations éducatives permettent également de mesurer les progrès du patient.

## B. Cas de l'ostéoporose ; Réduire le risque de fractures (64)

La réduction du nombre de fractures est le critère principal de jugement dans l'ostéoporose. A l'heure actuelle, aucune étude n'a pu démontrer qu'un programme thérapeutique était susceptible de réduire le risque de fractures.

Les objectifs de l'éducation thérapeutique sont moins ambitieux mais néanmoins importants : mettre en œuvre des modifications de son mode de vie, maintien de l'adhésion au traitement, aide à faire face aux conséquences douloureuses et psychosociales éventuelles des complications fracturaires.

Ceci étant dit, les différents programmes d'éducation thérapeutiques menés dans l'ostéoporose s'articulent autour de quatre thématiques : la diététique, l'activité physique, la prévention des chutes et l'observance au traitement.

### 1) La diététique (64)

Elle s'intéresse essentiellement aux apports calciques, apports quotidiens qu'il conviendra de quantifier afin de dépister les patients carencés. Si tel est le cas, la consommation de produits laitiers (lait, yaourts, fromages...) sera encouragée, ces aliments étant particulièrement riches en calcium. Les quantités requises sont celles que recommande le Plan National Nutrition Santé (3 laitages par jour).

Après 65 ans, on a tendance à être davantage pointilleux dans la mesure où la quantité de calcium absorbé après un repas diminue avec l'âge. Dans ce domaine, l'aide d'une diététicienne est souvent précieuse, celle-ci peut proposer des recettes de cuisine à base de lait, ou encore conseiller telle eau minérale particulièrement riche en calcium à tous ceux qui ne sont pas de grands adeptes des produits laitiers ; dans le cas étudié, elle peut notamment réintroduire les fromages en précisant ceux qui sont à privilégier et dans quelles proportions.

Concernant la vitamine D, la supplémentation est très souvent nécessaire, la majorité des patients étant carencés, y compris ceux qui vivent dans les régions ensoleillées. Globalement la carence en calcium et en vitamine D intervient de façon modeste dans la physiopathogénie de l'ostéoporose comparée à ce qu'est la carence en œstrogènes. Néanmoins, calcium et vitamine D forment un complément non négligeable au traitement médicamenteux. L'autre aspect diététique moins connu concerne les apports en sel qu'il faudra également apprécier dans la mesure où le sel favorise l'excrétion urinaire de calcium.

### 2) L'activité physique (64)

Si elle est à promouvoir de façon certaine, elle doit être adaptée à l'âge du patient, à ses possibilités et à ses goûts, l'objectif étant que celui-ci trouve du plaisir à la faire et ait envie de continuer. On privilégiera les activités « en charge », c'est à dire avec une sollicitation mécanique, qui préserve davantage le capital osseux (marche,

jogging, volley...), plutôt que des activités dans lesquelles le corps est « porté » (vélo, natation...). A ce titre, la marche est l'activité la plus recommandée car elle est d'accès facile et conseillée également par d'autres Sociétés Savantes. Pour qu'elle soit bénéfique pour les os, elle doit se faire à un rythme assez rapide, de l'ordre de 6 à 7km/h.

### 3) La prévention de chutes (64)

Les chutes, qui ont lieu généralement à domicile, constituent la première cause d'accident chez les personnes âgées, en majorité chez les femmes. Les chutes peuvent entraîner une fracture en cas de fragilité osseuse (ostéoporose) conduisant généralement à une hospitalisation et à une immobilisation prolongée.

Le pharmacien limitera leur survenue en délivrant des conseils pour prévenir les chutes:

- adapter la tenue vestimentaire : conseiller le port de chaussures maintenant le pied et pourvues de semelles antidérapantes, proscrire les vêtements amples ou trop longs ;
- aménager l'habitat : améliorer l'éclairage, installer des rampes dans les sanitaires et un revêtement de sol antidérapant dans les zones glissantes (salle de bain...), éviter les tapis, limiter les obstacles (fils électriques...) ;
- pratiquer une activité physique régulière: marche, vélo d'appartement...,
- avoir recours à la kinésithérapie pour améliorer équilibre, souplesse et force musculaire;

Mais aussi en détectant à l'officine certains facteurs de risque de chute:

- prise de médicaments altérant la vigilance (notamment antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques) ou imposant des levers nocturnes (conseiller la prise des diurétiques le matin).

### 4) L'observance au traitement (64)

Point majeur dans le suivi d'une ostéoporose, la mauvaise observance doit être dépistée et ses causes recherchées afin de pouvoir y apporter des solutions adaptées. Le problème de l'observance est particulièrement marqué dans l'ostéoporose puisqu'on estime qu'à 6 mois, un patient sur deux a déjà arrêté son traitement.

## C. Le rôle du pharmacien (5, 49)

Le pharmacien, par sa connaissance des produits qu'il délivre, par son positionnement de généraliste du médicament, par son image de proximité et par son intervention en fin de processus est amené à être un acteur clef de l'Education Thérapeutique. Ainsi, les principales finalités de l'éducation thérapeutique du patient

et du pharmacien sont d'améliorer l'observance, de prévenir la iatrogénie et d'améliorer le suivi du patient.

C'est donc un enjeu important pour le pharmacien que de s'impliquer dans le suivi de ses patients.

## 1) Sensibilisation et information du public (5, 49)

L'ostéoporose et ses conséquences sont largement méconnues du public. Le pharmacien rappellera à ses patients :

- le caractère silencieux de la maladie, l'ostéoporose passant souvent inaperçue jusqu'à la survenue de fractures.
- l'impact physique et psychologique important de ces fractures: les fractures vertébrales entraînent une perte de taille (de plusieurs cm), une déformation en cyphose, responsable de douleurs du rachis, de problèmes respiratoires et gastro-œsophagiens, voire d'une perte de l'estime de soi liée à la dégradation de l'image corporelle.

Après une fracture du col du fémur, plus d'une personne sur deux conserve un handicap avec douleurs, appréhension à la marche, boiterie. Les gestes de la vie quotidienne deviennent difficiles, un grand nombre de patients développent un syndrome dépressif, une anxiété et restent reclus chez eux.

- les circonstances d'apparition de l'ostéoporose.
- l'existence de moyens de prévention et de traitements efficaces permettant de limiter les risques de survenue de l'ostéoporose et le risque fracturaire ; l'importance d'une prise des traitements conforme aux recommandations du médecin traitant;
- l'importance d'une bonne observance et persistance au traitement.

## 2) Le bon usage du médicament (5, 49)

L'observance thérapeutique est un défi auquel les prescripteurs sont confrontés dans la prise en charge de maladies chroniques. C'est le cas de l'ostéoporose qui demeure asymptomatique en l'absence de fracture. Tout le problème consiste donc à inciter le patient, qui ne ressent pas obligatoirement de symptômes, à prendre un traitement au long cours, dont il ne tirera pas de bénéfices immédiats et qui parfois même, induira des effets indésirables.

L'information apportée par le pharmacien sera essentielle pour l'adhésion du patient à son traitement. Lors de la dispensation, le pharmacien s'attachera à:

- rappeler la nécessité de respecter strictement les modalités de prises, notamment pour les biphosphonates.
- s'assurer de la bonne compréhension du schéma de prise (quotidien, hebdomadaire ou mensuel / per os ou injectable).
- informer sur les éventuels effets indésirables et la conduite à tenir en cas d'apparition de ces effets.

- rappeler qu'un traitement n'est efficace que s'il est pris.

## CONCLUSION

L'ostéoporose est un ennemi invisible qu'aucun signe extérieur ne permet de repérer : c'est souvent à l'occasion d'une fracture qu'on s'aperçoit de la détérioration du capital osseux, et il est alors trop tard.

Aujourd'hui une femme sur trois est menacée par cette maladie à la ménopause. En effet l'ostéoporose concernerait, en France 10% des femmes à 50 ans, 20% à 60 ans et atteindrait 40% à 75 ans.

Avec le vieillissement de la population, l'ostéoporose est donc de plus en plus fréquente. Les femmes, touchées préférentiellement, voient leur capital osseux diminuer fortement suite à la carence œstrogénique post-ménopausique. Afin de limiter les diagnostics tardifs faisant suite à des fractures, des moyens de détection précoces sont utilisés. L'ostéodensitométrie permet une optimisation de la prévention et du traitement avant une première fracture.

La prévention de l'ostéoporose doit faire partie des habitudes comportementales. Une bonne hygiène de vie est fondamentale. Elle passe par une alimentation équilibrée, l'ajout de vitamine D avec une exposition raisonnable au soleil, et par une activité physique en fonction des possibilités de chaque patient.

En cas d'échec des mesures de prévention, il existe déjà de nombreux traitements de l'ostéoporose, comme les biphosphonates, le raloxifène, les THS. Mais, la découverte du système RANK/RAKMKL/OPG a permis de mieux comprendre le remodelage osseux et de créer une nouvelle classe de médicaments : les anticorps anti-RANKL. Leur rôle est d'empêcher la liaison de RANKL à son récepteur (RANK) et ainsi d'inhiber la résorption de l'os. Un anticorps, baptisé dénozumab, a été développé pour les essais cliniques. Il devrait être commercialisé dans l'année 2011.

Toutes les conditions sont donc théoriquement réunies pour éviter que l'ostéoporose ne devienne un véritable fléau. Pourtant, les statistiques ne sont pas exaltantes : en 2050, l'incidence actuelle des fractures du col du fémur sera multipliée par trois en France.

Le pharmacien doit donc être un acteur important dans la prise en charge thérapeutique des patients. Il intervient dans le bon usage des médicaments. Il devra s'assurer de la bonne compréhension des modalités de prise des comprimés afin de limiter les effets indésirables et de ne pas compromettre la poursuite du traitement.

## BIBLIOGRAPHIE

**1) Julie E.Compston**

*Comprendre l'ostéoporose*

Les Editions Modus, 2007

**2) Site du Dr Montain**

<http://www.bernardmontain.net/>

10-09-10

**3) William-F Ganong**

*Physiologie médicale*

Les Editions De Boeck, 2005

**4) Ministère de la Santé et sports**

<http://www.sante.gouv.fr>

10-09-10

**5) Burlet N, Thomas T, Delmas P.D**

*Le pharmacien et l'ostéoporose. Fiche technique du Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française du mois d'Octobre 2007*

<http://www.ordre.pharmacien.fr/fr/jaune/index3.htm>

**6) Mazziotti G, Bilezikian J, Canalis E, Cocchi D, Giustina A.**

*New understanding and treatments for osteoporosis.*

2012, 41(1) : 58-69

**7) Haute Autorité de santé**

*Prévention Diagnostic et traitement de l'ostéoporose 2006*

Disponible sur <http://www.has-sante.fr/>

10-09-10

**8) Catherine Cormier, Janine-Sophie Giraudet, Marie-Anne Mayoux-Benhamou, Pr Christian Roux**

*Ostéoporose, guide à l'usage des patients et de leur entourage*

Les Editions Médicales, 2007

**9) L'ostéoporose**

Le Moniteur des pharmacies - Cahier de formation 2695, 2007

**10) Les Anti ostéoporotiques**

Le Moniteur des pharmacies - Cahier de formation 2810, 2009

**11) L'ostéoporose**

Magazine recherche et santé 103, 2005

**12) Ribot C**

*Traitement hormonal et ostéoporose post-ménopausique*

Revue du Rhumatisme 2006, 73 : 812-816.

**13) Brown JP**

*Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial.*

Journal of Bone and Mineral Research. 2009, 14 : 1-34

**14) Biskobing D**

*Update on bazedoxifene: A novel selective estrogen receptor modulator*

2007, 2 (3) : 299–30

**15) Machu-Prestaux N, Brazier M, Van Hoof VO, Kamel S, El Esper N, El Esper I, Desmet G, Sebert JL, Fournier A**

*Evaluation de la Phosphatase alcaline osseuse sérique au cours des affections métaboliques de l'os*

1996, 11 : 259-267

**16) Ribot Claude, Templières Florence**

*Place du traitement hormonal substitutif dans la prise en charge de l'ostéoporose post ménopausique et la prévention du risque fracturaire*

2006, 35 : 1557-63

**17) Maurice AUDRAN, Paolo INSALACO, Erick LEGRAND, Hélène LIBOUBAN, Michel Félix BASLE, Daniel CHAPPARD**

*Physiologie du tissu osseux chez l'homme*

2003, 1301 : 3-8

**18) Dr Gabrielle Crémer et Aurélie Obéré**

*L'ostéoporose*

Les Editions Alpent, 2005

**19) Expertise collective INSERM**

*Ostéoporose : Stratégie de prévention et de traitement*

Les Editions INSERM, 1998

**20) Pierre J Meunier**

*L'ostéoporose*

Les Editions Masson, 2005

**21) Pierluigi Diano**

*Le grand atlas du corps humain*

Editions Flammarion, 2006

**22) Courté I**

*Biologie du remodelage osseux*

Médecine nucléaire, Imagerie fonctionnelle et métabolique, 2004 – volume 28

**23) Liu JZ, Ji ZL, Chen SM**

*The OPG/RANKL/RANK system and bone resorption disease*

2003, 19 (6) : 655-60

**25) J. Bayard, R. Riand**

*La vitamine D*

Editions Caduceus Express, 2008

26) **Meunier PJ.**

*Apport des biphosphonates au traitement médical de l'ostéoporose, la maladie de Paget et de la dysplasie fibreuse des os* Conférences d'enseignement de la Sofrot  
2001, 78, 301-312

27) **Baron R.**

*L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption osseuse*  
2001, 17 : 1260-1269.

28) Vidal RECOS, Recommandations et Pratiques. Edition 2011.

29) **SL Greenspan, HG Bone, MP Ettinger, DA Hanley, R Lindsay, JR Zanchetta, CM Blosch, AL Mathisen, SA Morris, TB Marriott**

*Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis*  
2007, 146 ; 326-339

30) VIDAL, le dictionnaire. Edition 2011

31) Dorosz P. « Guide pratique des médicaments » Editions Maloine 2011

32) **Françoise Russo-Marie, André Peltier, Barbara S, Polla**

*L'inflammation*

Editions John libbey Eurotext, 1998

33) Haute Autorité de Santé

Commission de la transparence du 02-03-2005

Disponible sur <http://www.has-sante.fr/>

22-10-10

34) Anaes

Diagnostic de l'ostéoporose en rhumatologie chez les femmes ménopausées  
juillet 2004

<http://www.grio.org/documents/rcd-6-1263309974.pdf>

22-10-10

35) **Emmanuelle Vignot, Patrick Garnero, Pierre D. Delmas**

*Evaluation de l'ostéoporose : mesure de la masse osseuse et marqueurs biologiques*

Médecine thérapeutique, 1997 : Pages 19 à 24

36) **Ribot Claude, Trémollières Florence**

*Place du traitement hormonal substitutif dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique et la prévention du risque fracturaire*

2006, 35 : 1557-63

37) **Marius E. Kraenzlin, Markus J. Seibel, Christian Meier**

*Diagnostic et traitement de l'ostéoporose*

2006, 6 : 712-717

- 38) **Wensel TM, Iranikhah MM, Wilborn TW**  
*Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women.*  
2011, 31 (5) : 510-23
- 39) **Khosla S.**  
*The OPG/RANKL/RANK System*  
2001, 142 (12) : 5050-5055
- 40) **Patrick Gepner**  
*L'ostéoporose*  
Editions Odile Jacob, 2006
- 41) **Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, Bonewald LF, Kodama T, Wutz A, Wagner EF, Penninger JM, Takayanagi H.**  
*Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression.*  
2011, 17 (10) : 1231-4
- 42) **Patrice Fardellone, Christian Hérisson**  
*Os, activité physique et ostéoporose*  
Editions Masson, 2005
- 43) **Henry MJ, Pasco JA, Merriman EN, Zhang Y, Sanders KM, Kotowicz MA, Nicholson GC.**  
*Fracture risk score and absolute risk of fracture*  
2011, 259 (2) : 495-501
- 44) **Fattore AD, Teti A, Rucci N**  
*Bone cells and the mechanisms of bone remodelling.*  
2012, 1 ; 4 : 2302-21.
- 45) **F.A van den Brûle, M.F Kalbus, U.J Gaspard**  
*Le raloxifène : un modulateur sélectif du récepteur aux œstrogènes*  
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 1999
- 46) **Ostéoporose, la fracture osseuse du VIH**  
Le journal du sida N°210, 2009  
[http://www.arcatsante.org/JDS/article/975/Osteoporose\\_La\\_facture\\_osseuse\\_du\\_VIH](http://www.arcatsante.org/JDS/article/975/Osteoporose_La_facture_osseuse_du_VIH)  
26-11-10
- 47) **Roux C, Fardellone P, Lespessailles E**  
*Prevalence of risk factors for referring post-menopausal women for bone densitometry*  
2008, 75 (6) : 702-7
- 48) Haute Autorité de Santé 2006  
*Comment prévenir les fractures dues à l'ostéoporose ?*  
Disponible sur <http://www.has-sante.fr>  
20-11-10

**49) Dr Nansa Burlet, Pr Thierry Thomas, Pr Pierre D. Delmas**

*Le pharmacien et l'ostéoporose*

Disponible sur <http://www.cespharm.fr>

19-10-10

**50) E Drapier-Faure**

*La ménopause « précis de gynécologie et obstétrique »*

Editions Masson, 2003

**51) Jean Calop, Samuel Limat, Christine Fernandez, Roger Leverage**

*Pharmacie clinique et thérapeutique*

Editions Masson, 2008

**52) Marianne Buhler et Danièle Hassoun**

*Récepteurs hormonaux de l'os et régulation hormonale*

<http://pro.gyneweb.fr/portail/sources/congres/jta/98/osteoporose/buhler.html>

19-10-10

**53) Gillian Pocock**

*Physiologie humaine - les fondements de la médecine*

Edition Masson, 2004

**54) Chambers TJ, Fuller K. Ann N Y**

*How are osteoclasts induced to resorb bone?*

2011, 1240 (1) : 1-6

**55) Pierre D. Delmas et Mary Fraser**

*Des os solides au troisième âge – luxe ou nécessité?*

1999, 77 (5) : 416 – 422

**56) Sophie Roux**

*RANKL, RANK et l'ostéoprotégérine : un système fondamental dans la résorption osseuse*

Disponible sur <http://www.santor.net/pdf/rhumato/map/rankl-rank-osteo.pdf>

19-10-10

**57) Toppets V, Pastoret V, De Behr V, Antoine N, Dessy C, Gabriel A**

*Morphologie, croissance et remaniement du tissu osseux*

Annales de médecine vétérinaire, 2004 : Pages 1 à 13

**58) Les dosages biologiques dans l'ostéoporose**

Cahier de formation biologie médicale 39, 2007 : Pages 73 à 85

**59) Jonville-Bera AP, Autret-Leca E**

*Adverse drug reactions of ranélate de strontium in France*

2011, 40 (10) : 453-62

**60) Râkel A, Boucher A, Ste-Marie LG**

*Role of zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis.*

2011, 6 : 89-99

61) Afssaps « Traitement de l'ostéoporose post ménopausique » (janvier 2006)  
Disponible sur <http://www.has-sante.fr>  
02-10-10

62) **Christian Moussard**  
*Biologie moléculaire Biochimie des communications cellulaires*  
Editions De Boeck, 2005

63) **Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C**  
*Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis*  
2009, 361 : 756-765

64) *L'ostéoporose : rôle essentiel de la prévention*  
AIM (actualités, innovations, médecine) n°147, 2010

65) Haute Autorité de Santé « Commission de la transparence : Forsteo » (juillet 2008)  
Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_697253/forsteo](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_697253/forsteo)  
02-10-10

66) European Medicines Agency  
« Rapport européen public d'évaluation : Forsteo »  
Disponible sur <http://www.ema.europa.eu/docs/fr>  
26-11-10

67) **Lewiecki EM, Bilezikian JP**  
*Denosumab for the treatment of osteoporosis and cancer-related conditions.*  
2012, 91 (1) : 123-33

68) **Kudlacek S, Leidig-Bruckner G, Scharla SH, Pfeilschifter J, Kruse HP, Keck E, Willvonseder R.**  
*The prevention of osteoporosis*  
2001,126 (27) : 793-7

69) *La vitamine D dans tous ses états et nouvelles recommandations de prise en charge de l'ostéoporose*  
Session du 14 mai 2011 du GEMV (groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal)  
Disponible sur <http://www.gemvi.org/congres-session-56.php>  
15-10-10

70) **Claude Martin, Bruno Riou, Benoît Vallet**  
*Physiologie humaine appliquée*  
Editions Arnette, 2006

71) **Anne Gomez-Brouchet**  
*Remodelage osseux : Aspects biologiques et moléculaires*  
[http://www.slidefinder.net/r/remodelage\\_osseux\\_aspects\\_biologiques\\_moleculaires/32591736](http://www.slidefinder.net/r/remodelage_osseux_aspects_biologiques_moleculaires/32591736)  
22-10-2010

72) **Lullmann Rauch**  
*Histologie*  
Editions De Boeck, 2008

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2011/2012

**Nom : Richart**  
**Prénom : Tiphanie**

**Titre de la thèse : L'ostéoporose post-ménopausique : Physiopathologie et prise en charge**

**Mots-clés :** Ostéoblastes, Ostéoclastes, Ostéodensitométrie osseuse, Prévention, Biphosphonates, Système RANK / RANKL, Traitements

**Résumé :** L'ostéoporose est définie comme une maladie diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture.

L'ostéoporose constitue un sujet de grande actualité de par les conséquences lourdes que peuvent engendrer ses complications fracturaires, et ce tant sur le plan individuel que sur le plan socio-économique.

Le traitement de l'ostéoporose comprend la prophylaxie des fractures par action sur les facteurs de risque chez des femmes et des hommes sans maladie jusqu'alors (prévention primaire), mais aussi le dépistage et le traitement de patients ayant une ostéoporose mais n'ayant pas encore été victimes de fractures ostéoporotiques (prévention secondaire).

Chaque groupe de molécules qui existent pour le traitement de l'ostéoporose ont des mécanismes d'action différents. Les traitements standard couramment utilisés dans notre pays sont des substances qui se fixent à l'os et agissent en inhibant l'action des ostéoclastes de sorte que lorsque les ostéoclastes commencent à « détruire » l'os, ils s'incorporent à celui-ci et par leur toxicité, annulent l'activité de cette cellule.

Récemment, une nouvelle option s'est présentée. Il s'agit du Dénozumab qui agit différemment puisqu'il « piège » le ligand RANK (RANK-L), un régulateur essentiel des ostéoclastes qui protège l'os.

Une autre de ses caractéristiques est que, contrairement à d'autres médicaments qui sont administrés par voie intraveineuse ou orale, cette nouvelle option favorise l'adhésion au traitement car il est administré tous les six mois par injection sous-cutanée.

Le traitement de l'ostéoporose doit être adapté individuellement pour chaque patient, en fonction du risque de fractures, du profil d'effets indésirables et de l'efficacité documentée de ces différents médicaments.

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Thierry Dine, Professeur de Pharmacie clinique, Université de Lille 2, Praticien hospitalier au CH d'Haubourdin

**Assesseur :** Monsieur le Professeur Bernard Gressier, Professeur de Pharmacologie, Université de Lille 2, Praticien hospitalier au CH d'Armentières

**Membres extérieurs :**

Elisabeth Bertoux, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à Wasquehal

Alexandre Mallet, Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine à Roubaix