

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 10 Février 2017
Par Mr. Thomas BAR

OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE : PRISE EN CHARGE ACTUELLE ET L'AVENIR

Membres du jury :

Président : Thierry DINE, Professeur de Pharmacie Clinique

Assesseur : Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie

Membre extérieur : Romain PARAYE, Pharmacien Biologiste

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.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie

M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et

			Molécules
--	--	--	-----------

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL

Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
----	------------	--------	-------------

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

REMERCIEMENTS

Cette thèse d'exercice est le fruit de plus de trois années de travail dans l'unité ostéoporose du Laboratoire Lilly. Au sein de cette équipe, je tiens tout particulièrement à remercier :

- Sandrine MESTRE, qui m'a permis de rejoindre l'équipe, mais aussi d'exprimer ma personnalité dans mon travail
- Laila MLIH, pour son sourire et son aide au quotidien
- Carole MOLLA, (AKA maitre Capello) une vraie bouffée d'oxygène au quotidien, et une alliée indéfectible
- Laurent BARAILLE, pour son expertise médicale et pigpongiste
- Benoit HAMONOU, un collègue et ami des premiers jours, toujours présent pour détendre l'atmosphère
- Et tous les collègues avec qui j'ai chaque jour la chance de travailler dans des conditions idéales !

Je tiens également à remercier :

- Les potes de la fac, en espérant que les derniers retardataires trouveront le temps de finir leur thèse (Spéciale dédicace à Aymeric...)
- Les potes de Cambrai, parce que les bêtises sont loin d'être terminées, et que la trentaine n'y aura rien changé
- Mes parents, qui n'auront eu de cesse de me rappeler que je devais passer ma thèse
- Et Natalie, pour tout, tout simplement

Enfin je tiens à remercier chaleureusement le Professeur GRESSIER, le Professeur DINE et Mr PARAYE pour leur conseils, leur soutien et leur participation à cette thèse.

Table des matières

Remerciements	8
I. INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE	10
II. REMODELAGE OSSEUX ET OSTEOPOROSE	11
A. LE REMODELAGE OSSEUX.....	11
B. L’OSTEOPOROSE.....	19
III. LES FRACTURES DE FRAGILITE	23
A. DEFINITION (28).....	23
B. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	23
C. FRACTURES SEVERES ?	24
D. UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE.	25
E. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE L’OSTEOPOROSE, ET PREVENTION DU RISQUE FRACTURAIRE	27
IV. LES THERAPEUTIQUES DISPONIBLES EN FRANCE	33
A. LE RALOXIFENE: modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes ou SERM.....	33
B. LE RANELATE DE STRONTIUM : agent découplant.....	36
C. LES BIPHOSPHONATES : agents anti-résorbeurs	40
D. LE DENOSUMAB: premier agent anti-RANK Ligand.....	51
E. LE TERIPARATIDE: premier ostéoformateur.....	55
V. AVENIR DE LA PRISE EN CHARGE DE L’OSTEOPOROSE.	58
A. Les RESEAUX DE SANTE: un système de soins pour éviter la récurrence fracturaire	58
B. OPTIMISATION DE L’ADHERENCE DES PATIENTES AUX TRAITEMENTS	62
C. OPTIMISATION DE L’UTILISATION DES THERAPEUTIQUES ACTUELLEMENT DISPONIBLES.....	64
D. LES TRAITEMENTS D’AVENIR DE L’OSTEOPOROSE.....	74
VI. CONCLUSION.....	84
VII. BIBLIOGRAPHIE	86

I. INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE

L'ostéoporose est une atteinte de la quantité et de la qualité osseuse, une maladie silencieuse dont le seul signe visible est la survenue d'une fracture dite de fragilité. Ces fractures sont un véritable enjeu de santé publique puisqu'elles touchent chaque année près de 400 000 personnes en France, et sont associées à une majoration de la mortalité dans les années qui suivent la fracture. Elles représentent également plus de 165 000 hospitalisations par an, et un coût annuel de 4,8 milliards d'euros pour la société.

Sociétés savantes et autorités de santé ont édité des recommandations de prise en charge dont l'objectif est de prévenir la survenue de nouvelles fractures. Ces recommandations s'appuient sur le dépistage des patients à risque, le diagnostic de la fragilité osseuse, et la mise en place d'un traitement adapté. De plus, les cliniciens disposent actuellement de différentes molécules dont les données d'efficacité et de sécurité confortent leur utilisation dans la prévention de la survenue de nouvelles fractures, permettant de réduire de 50% en moyenne le risque fracturaire.

Longtemps délaissée par les praticiens, et diabolisée par certains médias grand public, la prise en charge de l'ostéoporose fracturaire reste aujourd'hui un problème de taille : suite à une fracture de fragilité prise en charge en milieu hospitalier, moins de 20% des patients bénéficient des tests diagnostiques nécessaires ou d'un traitement anti ostéoporotique approprié.

Face à ce constat, la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie vient de remettre l'ostéoporose au cœur des discussions, pour lutter plus activement contre ces fractures dont le nombre va croître de près de 20% d'ici à 2020, et avec elles, les dépenses de santé publique.

Des solutions existent ou seront bientôt disponibles pour prévenir plus efficacement la survenue de nouvelles fractures.

Parmi elles, on trouve la mobilisation des différents professionnels de santé impliqués dans le parcours du patient fracturé, afin de l'identifier et de le prendre en charge dès la première fracture.

Une autre solution consisterait en une meilleure information des patients, dont la mauvaise observance met en péril l'efficacité du traitement, et augmente par voie de conséquence le risque fracturaire.

Les traitements actuellement disponibles ont fait la preuve de leur efficacité, mais leur utilisation séquentielle ou combinée pourrait accroître leur efficacité.

Enfin, de nouveaux mécanismes d'action sont en cours d'étude, et de nouvelles molécules pourraient voir le jour dans les années à venir.

A travers cette revue de la littérature, nous allons étudier la problématique posée, et évaluer les différentes alternatives à disposition pour envisager une meilleure prise en charge des patients souffrant de fracture de fragilité.

II. REMODELAGE OSSEUX ET OSTEOPOROSE

A. LE REMODELAGE OSSEUX

Le remodelage osseux est un processus physiologique par lequel l'os est renouvelé, pour maintenir son intégrité et sa capacité à résister aux contraintes mécaniques normales. Ce processus est constant, et permet de remplacer l'os « ancien » par de l'os nouvellement formé, prévenant ainsi l'accumulation de micro-dommages osseux à l'origine d'une perte de solidité osseuse (1). **Le remodelage osseux intervient également pour assurer l'homéostasie minérale du corps.**

Le pic de masse osseuse est la quantité d'os acquise à l'âge adulte. Cette acquisition de masse osseuse (2) :

- débute in utero et se prolonge dans l'enfance, l'adolescence et chez l'adulte jeune,
- atteint un pic en général à l'âge de 25-30 ans
- de 30 à 45-50 ans, en l'absence de maladie ou de prise de traitements provoquant une perte osseuse, la masse osseuse reste stable.
- à partir de 50 ans, il se produit une perte osseuse progressive, pour les 2 sexes.

Chez la femme, la période de la ménopause s'accompagne d'une perte osseuse accélérée du fait d'une carence en œstrogène. A distance de la ménopause, le corps s'est adapté, la perte osseuse ralentit, et devient comparable dans les deux sexes.

Il faut également signaler que l'acquisition de masse osseuse dépend de facteurs génétiques familiaux (pour 70%) et est également influencée par l'activité physique et les apports alimentaires calciques au cours de l'enfance et de l'adolescence

1. LES GRANDS TYPES CELLULAIRES IMPLIQUES DANS LE REMODELAGE OSSEUX (3):

a. Les ostéoclastes

Les ostéoclastes sont des cellules spécialisées, issues de la différenciation de cellules hématopoïétiques, sous l'impulsion de 2 facteurs (4) :

- Le **macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)**, facteur indispensable à la prolifération et à la survie des précurseurs ostéoclastiques
- Le **Receptor Activator of Nuclear factor KappaB Ligand (RANK-L)**, une cytokine produite par les ostéoblastes et les Lymphocytes T activées. Elle va permettre aux précurseurs ostéoclastiques stimulés par le M-CSF de devenir des ostéoclastes.

Les ostéoclastes expriment à leur surface de nombreux récepteurs, notamment des récepteurs au **RANK**, au **CSF-1**, au **TNF α** , aux **estrogènes** ou à certaines chemokines, qui vont permettre de réguler leur activation. Ils sont ainsi présents dans l'organisme sous 2 états fonctionnels (5):

- le premier est un **état mobile**, qui permet à l'ostéoclaste de se déplacer vers le site de résorption, notamment sous l'impulsion de la **chemokine MCP-1**.
- Le second **correspond à un état actif de résorption de la matrice osseuse** suite à la fixation du **RANK-L** par le récepteur RANK (6).

Les ostéoclastes sécrètent également certains ligands, notamment la **Sphingosine 1-phosphate (S1P)**, qui va favoriser la migration des ostéoblastes, améliorer leur survie, et augmenter leur production de RANK-L.

Il existe ainsi une **costimulation entre les ostéoblastes et les ostéoclastes (4)**

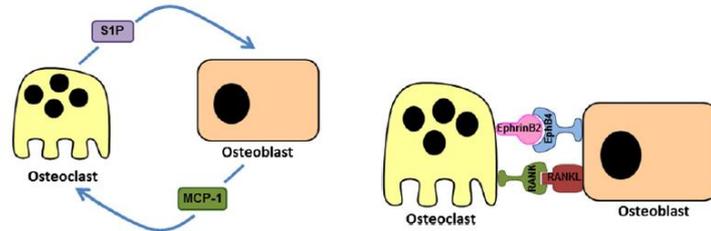


Figure 1 : Exemples de costimulation entre ostéoblastes et ostéoclastes, via la S1P ou le système RANK/RANK-Ligand (4)

b. Les ostéoblastes

Les ostéoblastes sont issus de cellules souches mésenchymateuses, suite à l'activation de certaines voies de signalisation (4)

- **La voie Wnt** : Wnt est un ligand qui va fixer LRP5/6, un récepteur transmembranaire présent sur les ostéoblastes. Wnt, associé à LRP5/6, permet de bloquer la phosphorylation de la β -caténine par le complexe GSK 3-axine-APC. La β -caténine reste ainsi libre d'activer les gènes permettant la différenciation, l'activation et la survie des ostéoblastes, et donc de l'ostéoformation.

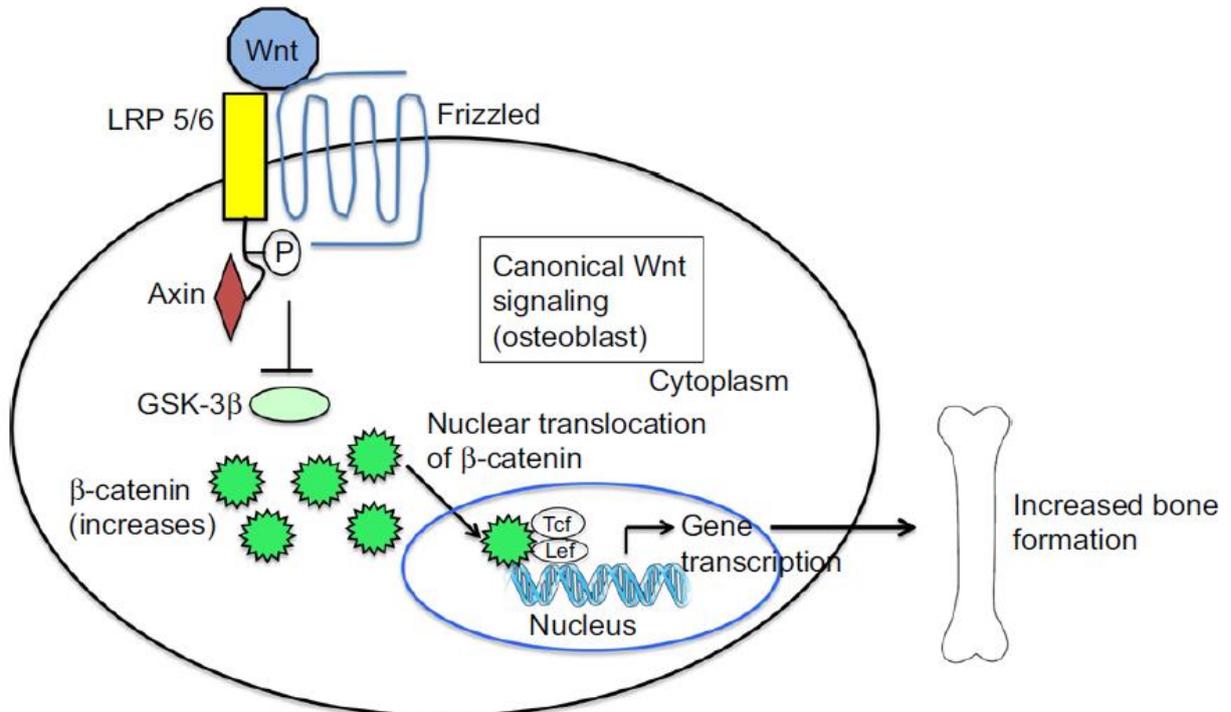


Figure 2 : La voie Wnt, son impact sur l'ostéoblaste et la formation osseuse (8)

- **La voie TGF-β:** le *Transforming Growth Factor Beta* est un facteur indispensable au développement des précurseurs des ostéoblastes, et à leur engagement dans la lignée ostéoblastique.

Les ostéoblastes sont des cellules spécialisées, et sont les seules cellules responsables de la formation osseuse. Au sein des lacunes de résorption, dont la forme représente à elle seule une stimulation, ils vont sécréter du **collagène de type 1**, composant indispensable de la matrice osseuse, ainsi que d'autres protéines non collagéniques telles que l'**ostéocalcine** ou la **phosphatase alcaline**, indispensables au phénomène de minéralisation osseuse.

Ils expriment à leur surface de nombreux récepteurs, notamment le récepteur à

- **la Parathormone et à la PTHrP** (Parathyroid hormone related peptide), qui vont augmenter le nombre d'ostéoblastes actifs, ainsi que leur survie (9)
- **au S1P**, qui va augmenter la migration et la survie des ostéoblastes (4)
- **au calcitriol**, qui stimule la différenciation des ostéoblastes
- **au TNFα, qui va inhiber l'activité ostéoblastique**

Les ostéoblastes vont également agir en tant que **chefs d'orchestre du phénomène de résorption**. Ils sont ainsi à l'origine de la production de nombreux facteurs impliqués dans la régulation du remodelage osseux :

- La **chemokine MCP-1** (monocyte chemoattractant protein-1), qui vont permettre de recruter les ostéoclastes sur le site de résorption (10)
- L'**ostéocalcine** et le **collagène 1**, qui, une fois relâchés après la résorption vont avoir une action chemo-attractive vis-à-vis des ostéoclastes (4)
- Les **cytokines CSF -1, RANK-Ligand**, qui vont favoriser la différenciation ostéoclastique, et la résorption osseuse (6).
- Et l'**ostéoprotégérine** (OPG), agissant ainsi comme une cytokine anti-résorptive (6).

c. Les ostéocytes

Les ostéocytes sont d'anciens ostéoblastes figés dans la matrice osseuse suite au processus de formation, et jouant un rôle de coordinateur dans le remodelage osseux. Ils sont isolés les uns des autres, mais sont connectés via des extensions appelées filopodes. Ils interagissent entre eux, mais aussi avec les ostéoblastes et les ostéoclastes à la surface des os. **Ce réseau connecté permet de détecter les contraintes mécaniques que l'os subit, ainsi que les micro-dommages qui s'accumulent suite à ces contraintes** (12). Les ostéocytes sont également sensibles à d'autres éléments, notamment une **déficiencia en œstrogène**, ou certains traitements (type corticoïdes) qui peuvent être à l'origine de leur mort cellulaire (13). Les ostéocytes sont notamment à l'origine de la sécrétion de

- **TGF- β** (Transforming Growth Factor) un facteur qui inhibe l'ostéoclastogénèse (14),
- la **sclérostine**, un inhibiteur de la formation osseuse
- et de **RANK ligand**, qui va favoriser la résorption osseuse (4)

d. Les Lymphocytes

Les Lymphocytes B et T, cellules impliquées dans la réponse du système immunitaire, sont également impliqués dans le processus de remodelage osseux, en produisant **certaines cytokines pro-**

inflammatoires, telles que l'IL-1, IL-6, IL-7 et TNF α (15) (16). Ces cytokines peuvent induire une augmentation de la production de **RANK-L**, et ainsi activer la résorption osseuse (4). Les Lymphocytes T produisent également du RANK-L, alors que Lymphocytes B vont produire de l'**OPG**.

2. LES FACTEURS REGULANT LE REMODELAGE OSSEUX

a. Le système RANK/RANK-ligand/OPG au cœur du processus de remodelage :

- **Le RANK-L** est une cytokine qui va fixer le **récepteur RANK**, et **favoriser la résorption osseuse**. Elle est produite par les ostéoblastes, les ostéocytes et les Lymphocytes T activées. Le RANK-ligand agit en synergie avec le **CSF-1** (6) qui favorise la prolifération et la survie des précurseurs ostéoclastiques, et renforce la motricité des ostéoclastes matures (17).
- **L'ostéoprotégérine** est une glycoprotéine soluble, produite par les ostéoblastes et les lymphocytes B qui a pour objectif de **réguler l'activité de résorption** : l'OPG peut fixer le RANK-L empêchant sa fixation au récepteur RANK, et agissant ainsi comme une cytokine anti-résorptive (6).

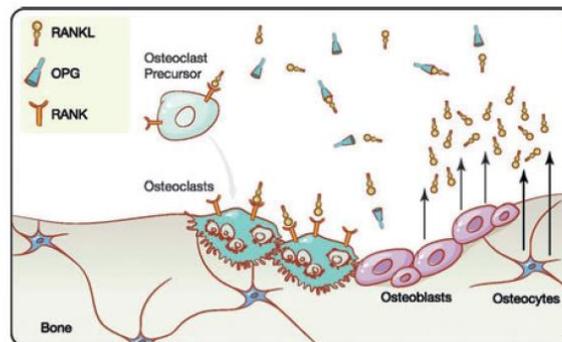


Figure 3 : Le système RANK/RANK-ligand/OPG (18)

b. Les œstrogènes

Les œstrogènes vont agir sur l'os afin de maintenir le volume osseux. Pour se faire, les estrogènes vont réguler la différenciation et l'activité des lymphocytes T, en empêchant l'action de l'**IL-7**. Ce système de rétrocontrôle négatif réduit la production de **TNF α** par les lymphocytes, limitant l'activité ostéoclastique (19). Les **œstrogènes** permettent ainsi d'équilibrer la vitesse physiologique du remodelage et de maintenir l'équilibre entre l'activité des ostéoblastes et celles des ostéoclastes, assurant ainsi le maintien du capital osseux(20).

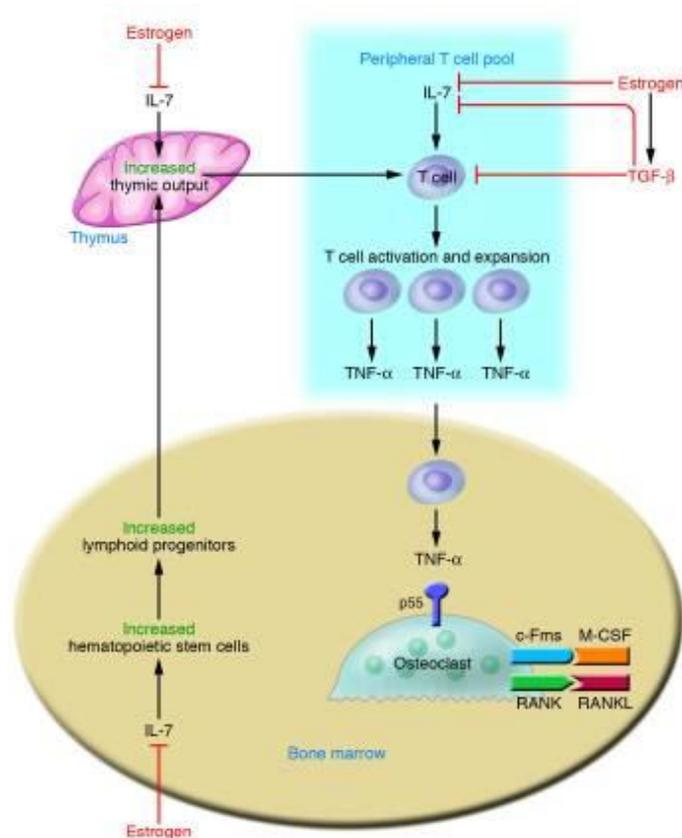


Figure 4 : Action des œstrogènes dans la régulation de l'activité ostéoclastique, via suppression de la production de TNF α par les Lymphocytes T (19)

c. Le calcium et le contrôle de l'homéostasie calcique

Le calcium est un élément essentiel du corps humain, présent dans le corps à 99% sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$), dans les os et les dents où il participe notamment à la résistance du tissu osseux.

Egalement présent sous forme libre dans les milieux intra et extracellulaires, il joue un rôle de messenger à l'origine de nombreux processus physiologiques, en fonction des cellules spécifiques avec lesquelles il interagit sur :

- La vasoconstriction ou vasodilatation, au niveau des tissus vasculaires
- La contraction musculaire
- La neurotransmission synaptique
- La transduction intracellulaire de certains messages
- La sécrétion d'hormone

Le maintien d'un niveau constant de calcium ionisé circulant est indispensable pour maintenir le bon fonctionnement du corps humain. Cette homéostasie est assurée par un système endocrine, impliquant essentiellement **la calcitonine, le calcitriol et la PTH.**

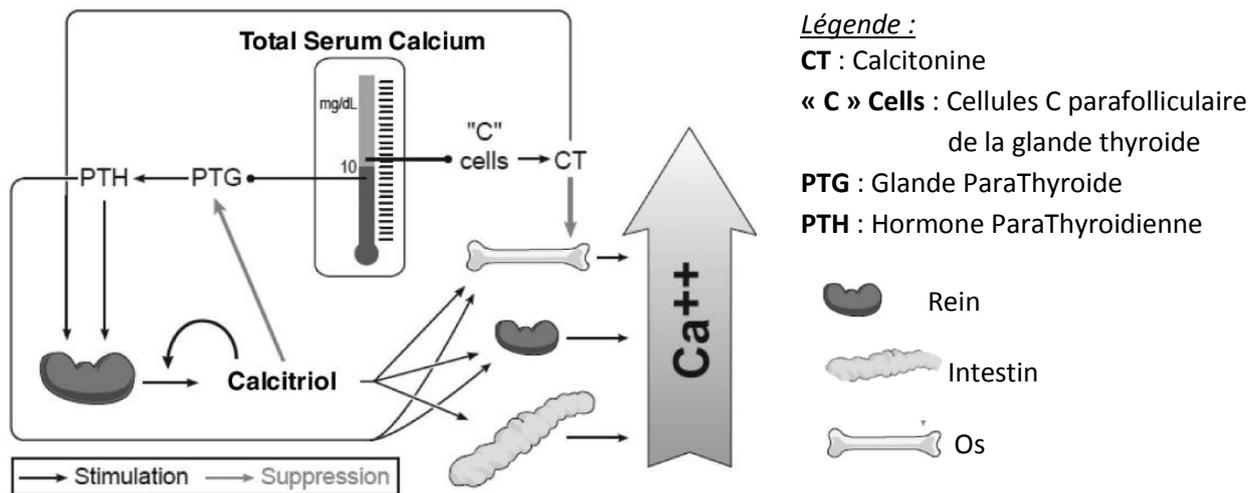


Figure 5 : Retro contrôle endocrine visant à maintenir l'homéostasie calcique

En cas d'augmentation des concentrations sériques de calcium, les cellules C parafolliculaire de la glande thyroïde vont induire une production de **calcitonine qui va bloquer la résorption osseuse**, et ainsi réduire les taux de calcium circulants.

En cas de diminution des concentrations de calcium inférieures à 30 ng/mL (75 nmol/L) (21), les récepteurs calciques de la glande parathyroïde induisent une sécrétion de **PTH, l'hormone parathyroïdienne**. Cette hormone calciotropique endocrine va avoir un effet **hypercalcémiant** en agissant à la fois aux niveaux (20):

- **osseux : la PTH stimule la résorption**, en activant une cascade de signalisation à l'origine d'une libération de cytokines ostéoclastogéniques (CSF-1 et RANK-Ligand) par les ostéoblastes, favorisant le recrutement et la différenciation des pré-ostéoclastes, et l'activation des ostéoclastes matures (22). Ce mécanisme explique le rôle majeur des ostéoblastes, dans l'initiation de la résorption osseuse.
- **intestinal : la PTH favorise la recapture de calcium**,
- **rénal : la PTH limite l'excrétion urinaire** de calcium, et **favorise la production de calcitriol**.

Le calcitriol, forme active de la Vitamine D ou la 1,25 dihydroxy vitamine D, est impliquée dans le maintien des concentrations sériques en calcium et en phosphore pour assurer une minéralisation passive de la matrice osseuse (1). **Elle est hypercalcémiante**.

Pour se faire, le calcitriol :

- **contrôle la synthèse de la parathormone (PTH)** (23) : une carence en vitamine D entraîne une augmentation de la synthèse de PTH. Elle agit également en tant que retro contrôle négatif pour stopper la production de PTH, lorsque les concentrations calciques sont revenues à la normale
- **favorise l'absorption intestinale du calcium** en assurant l'ouverture des canaux calciques intestinaux, et en permettant la formation de protéines qui fixent le calcium au niveau intestinal (23).L'absorption de calcium est maximale, de l'ordre de 65 %, pour un taux de 25(OH)D supérieur à 32 ng/mL (80 nmol/L) (24).

- **stimule la différenciation des ostéoblastes**, et la production de cytokines, notamment le RANK-L, ce qui favorise la résorption (1)

3. LES 6 ETAPES DU REMODELAGE (1)

Ostéoblastes et ostéoclastes sont les deux types cellulaires directement impliqués dans les processus de résorption et de formation osseuse en formant un complexe appelé *Bone Multicellular Unit* (BMU). Ce complexe a pour objectif de remplacer l'os « endommagé », par de l'os nouveau, au cours d'un processus en 6 étapes.

a. La phase d'activation

Première étape du remodelage, l'activation consiste en la détection d'un signal de remodelage.

L'un de ces signaux peut être une **contrainte mécanique** engendrant une atteinte de la structure osseuse, à l'origine d'une apoptose localisée d'ostéocytes. Ces ostéocytes ne produisant plus de TGF- β , on assiste alors à la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes actifs multi nucléés (14).

Une **diminution des concentrations sériques en calcium** peut également être un autre signal de remodelage, à l'origine d'une sécrétion de parathormone qui va favoriser la libération de RANK-Ligand et de CSF-1 par les ostéoblastes, et favoriser la maturation des pré-ostéoclastes (22)

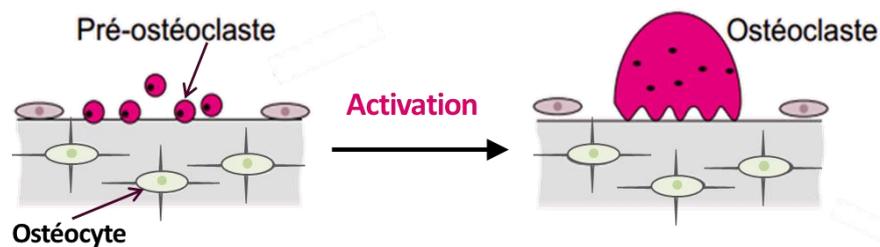


Figure 6 : L'activation des ostéoclastes

b. La phase de résorption

Durant cette phase les ostéoclastes vont dégrader la matrice osseuse ancienne et former une lacune de résorption. Cette dégradation s'accompagne par la libération de produits de dégradation, tels que du **collagène** (principal constituant de la matrice organique) et des **minéraux**, qui deviennent à leur tour des signaux d'activation pour le recrutement d'ostéoclastes. Ce processus dure environ 2 à 4 semaines et se termine par l'apoptose des ostéoclastes (4).

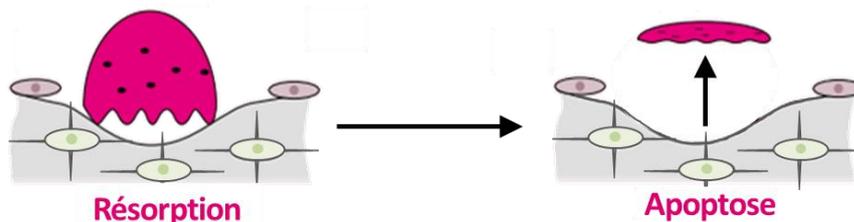


Figure 7 : La résorption osseuse

c. La phase d'inversion ou réversion

Cette phase est caractérisée par la présence dans la lacune de résorption de cellules mononucléées tels que des monocytes qui une fois activées vont **préparer la matrice osseuse en la débarrassant des débris cellulaires d'ostéocytes**. On trouve également dans la lacune des pré-ostéoblastes en cours de recrutement et d'activation. Cette phase dure entre 4 et 5 semaines, et marque la transition d'activité de résorption vers une activité de formation osseuse, au sein de la BMU.

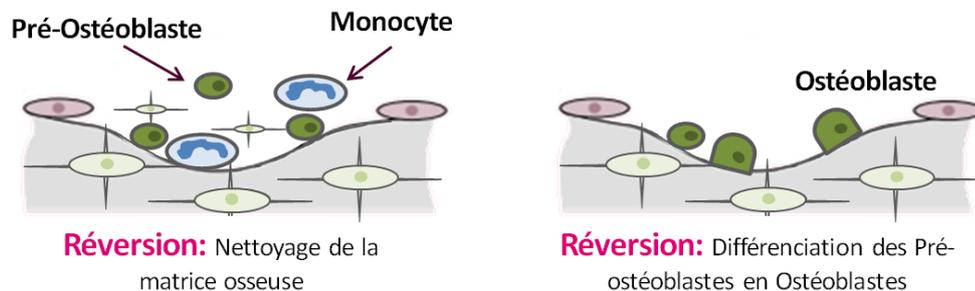


Figure 8 : La phase d'inversion du remodelage osseux

d. La phase de formation

Durant cette phase, **les ostéoblastes vont combler les lacunes créées par les ostéoclastes avec de l'os nouveau**, en synthétisant une nouvelle matrice organique non minéralisée, appelée tissu ostéoïde, qui compose 20 à 40 % des os. Cette matrice se compose principalement de collagène de type I, mais aussi de protéines non collagéniques (protéoglycanes et protéines glycosylées) et des lipides (25).

Au terme de cette étape d'environ 4 mois (1), 50 à 70% des ostéoblastes meurent par apoptose. Les autres deviennent des ostéocytes ou des cellules bordantes (9).

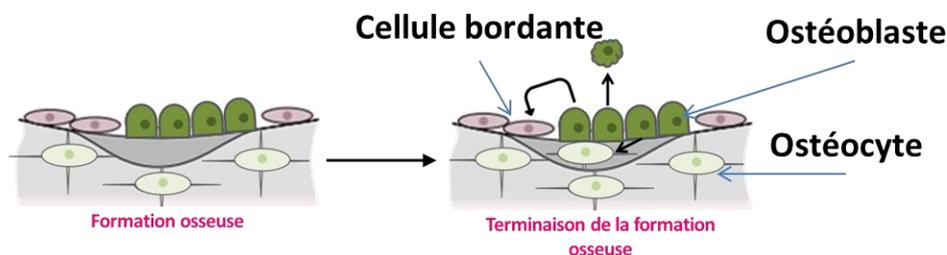


Figure 9: La formation osseuse

e. La phase de minéralisation

Cette phase correspond à la minéralisation du tissu ostéoïde, avec l'incorporation au sein de cette matrice de cristaux d'hydroxyapatite $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Cette phase débute par une phase rapide appelée minéralisation primaire, puis une phase de minéralisation secondaire continue intervient. Cette étape confère à l'os sa résistance aux chocs, en plus de sa résistance à l'étirement.

f. La phase de quiescence :

Au terme du remodelage osseux, l'os est en phase de quiescence, il ne subit ni résorption ni formation osseuse. Sa surface est entièrement tapissée d'une couche de cellules bordantes. Celles-ci sont susceptibles, si elles sont sollicitées, de redevenir des ostéoblastes.

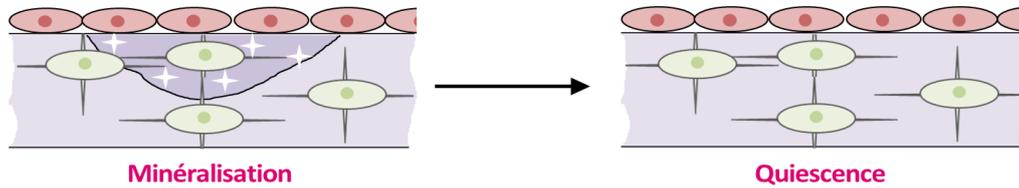


Figure 10: La terminaison du remodelage osseux

B. L'OSTÉOPOROSE

1. DEFINITION DENSITOMETRIQUE DE L'OSTÉOPOROSE

En 1991, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décrit l'ostéoporose comme un processus pathologique provoquant une diminution de la Densité Minérale Osseuse (DMO), une composante contribuant à la résistance osseuse (26).

La DMO se mesure par ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayons-X (DXA) (27). Cet examen permet de détecter l'ostéoporose avant l'événement fracturaire (2) : plus la masse osseuse est basse, plus le risque fracturaire augmente. La mesure est réalisée au niveau lombaire et fémoral et est exprimée en g/cm². (28) Chez les femmes ménopausées, le résultat s'interprète en T score, ce qui correspond à la différence entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique des femmes jeunes aux mêmes sites osseux, et s'exprime en unités d'écart-type.

Selon l'OMS (26) :

- un patient ayant un T-score supérieur à -1 DS (Déviation standard) est considéré comme normal
- un patient ayant un T-score compris entre -2,5 DS et -1 DS inclus, est considéré comme ostéopénique.
- **un patient ayant un T-score inférieur ou égal à -2,5 DS est considéré comme ostéoporotique**
- un patient ayant un T-score inférieur ou égal à -2,5 DS, associé à une ou plusieurs fractures est considéré comme atteint d'ostéoporose sévère.

Cependant, la DMO n'est pas un critère diagnostique absolu : elle permet de juger du risque de fracture d'un individu donné(2), mais ne reflète pas la qualité osseuse, plus difficile à évaluer, mais dont l'importance n'est plus à démontrer dans l'apparition de fracture : en effet, de nombreuses fractures dites de fragilité surviennent chez des patients ostéopéniques.

2. NOUVELLE DEFINITION DE L'OSTÉOPOROSE

En 2001, Le *National Institute of Health* (NIH) décrit l'ostéoporose comme une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse, responsable d'une augmentation de la fragilité osseuse et d'un risque accru de fractures (29). Cette définition plus globale intègre les **2 composantes de la résistance osseuse** :

- la quantité osseuse ou DMO

- **et la qualité osseuse**, qui repose sur de multiples éléments (3) :
 - l'architecture osseuse (macroarchitecture de la pièce osseuse et microarchitecture des travées entre elles),
 - le cristal d'hydroxyapatite (= phase minérale),
 - la qualité et la maturation du collagène,
 - les cellules osseuses,
 - et le renouvellement osseux régulier grâce au remodelage.

Chacun de ces éléments peut être à l'origine d'une fragilité osseuse et mener à une fracture.

3. DIFFERENTES ETIOLOGIES DE L'OSTEOPOROSE

On peut distinguer l'ostéoporose liée à l'âge et l'ostéoporose induite par certaines pathologies ou certains traitements (30).

L'ostéoporose primaire ou liée à l'âge est la plus fréquente. Elle est deux à trois fois plus fréquente chez la femme, en raison de l'arrêt de la production d'œstrogènes qui accompagne la ménopause, typiquement chez les femmes entre l'âge de 45 à 55 ans.

Elle survient également chez les hommes, mais plus tard dans la vie.

A noter que dans la littérature, l'ostéoporose primaire est parfois divisée en deux groupes de patients, en fonction essentiellement de leur âge, et de leurs facteurs de risque (20) :

- **Ostéoporose de type I : « post ménopausique » chez la femme et « idiopathique » chez l'homme** : des patients entre 50 et 70 ans, chez qui l'ostéoporose affecte essentiellement l'os trabéculaire, menant à des fractures d'os à forte composante trabéculaire comme le poignet ou les vertèbres.
- **Ostéoporose de type II : « sénile »**, chez des patients âgés de plus de 70 ans, avec une atteinte à la fois corticale et trabéculaire à l'origine notamment des fractures de hanche

L'ostéoporose peut également être induite par certaines pathologies (31) :

- Hypogonadisme,
- Maladies inflammatoires : entérocolites, rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies),
- Endocrinopathies : hyperthyroïdie, hypercorticisme, diabète...,
- Malabsorptions : maladie coeliaque...,
- Hépatopathies : cirrhose biliaire, hépatites chroniques, hémochromatose,
- Pathologies pulmonaires chroniques, telles que les BPCO...,
- Transplantations,
- Maladies génétiques (ostéogenèse imparfaite...)

Elle peut aussi être induite par certains traitements (31), notamment :

- Les corticoïdes par voie générale,
- Les agonistes de la GNRH,
- Les inhibiteurs de l'aromatase,
- Autres : antiépileptiques, antidépresseurs, inhibiteurs de la pompe à protons...

4. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTEOPOROSE POST MENOPAUSIQUE

De nombreux types cellulaires expriment en leur surface des récepteurs aux œstrogènes : ostéoclastes, ostéoblastes et ostéocytes, mais aussi les cellules stromales de la moelle osseuse, à l'origine notamment des précurseurs des ostéoclastes, lymphocytes T, lymphocytes B et autres cellules impliquées dans l'inflammation (19).

La ménopause est liée à une déficience en œstrogène à l'origine d'une activation des Lymphocytes T et d'une libération de cytokines pro inflammatoires.

L'IL-7 massivement libérée, va induire une inhibition de la différenciation et de l'activité des ostéoblastes, couplée à un effet pro apoptotique (16). L'IL-7 va également induire une augmentation de la production de **TNF α** par les Lymphocytes T, ainsi qu'une augmentation de la libération d'**IL-1**. (32) (15). Ces cytokines induisent une augmentation rapide et importante de la résorption osseuse, en augmentant le recrutement, la différenciation et l'activation des ostéoclastes, associées à un effet anti apoptotique.

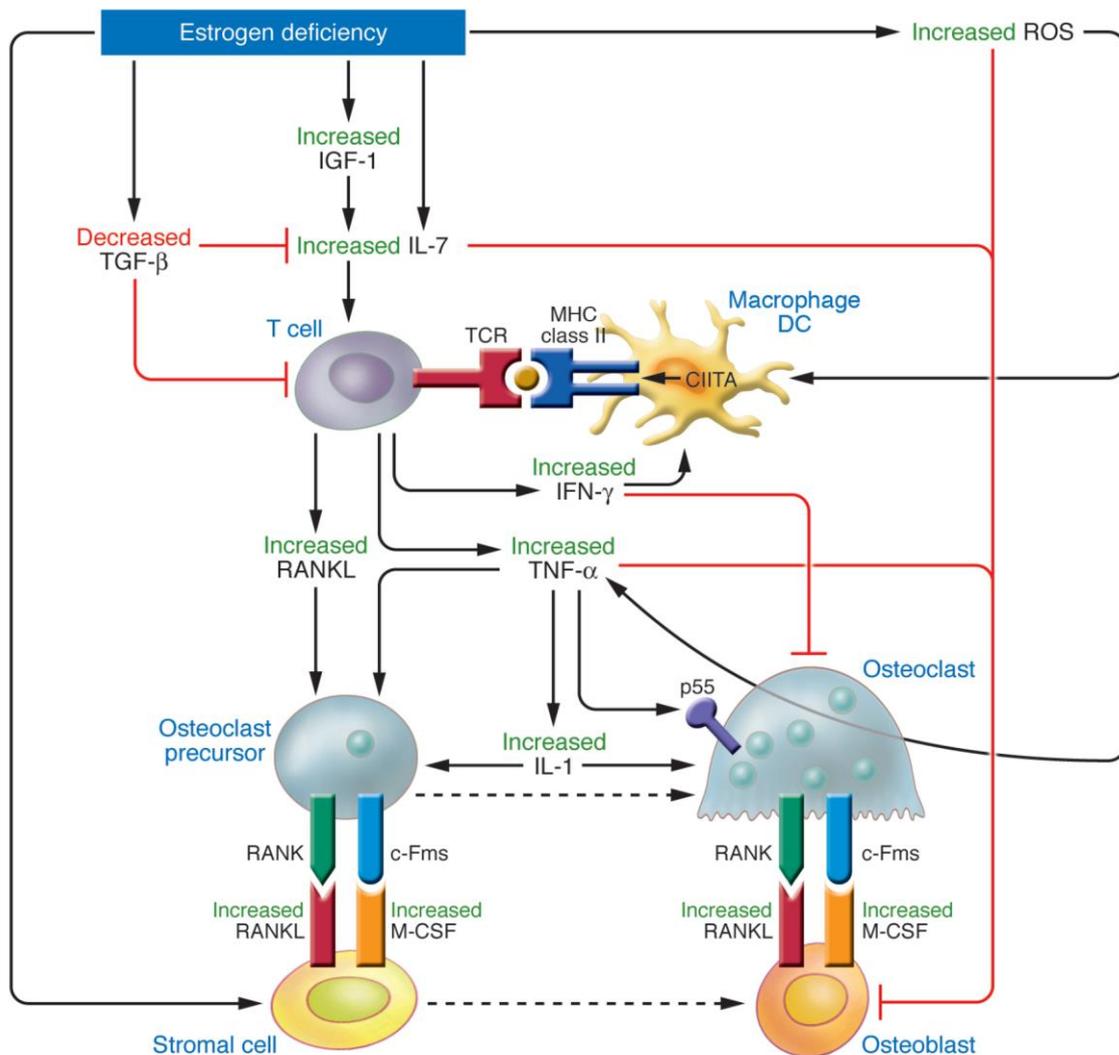


Figure 11 : Représentation schématique des principaux mécanismes impliqués dans l'augmentation de la perte osseuse suite à la ménopause (19).

L'augmentation de l'activité des ostéoclastes couplée à la réduction de l'activité des ostéoblastes engendre un déséquilibre de la balance formation/résorption osseuse en faveur de la résorption, marquée par une diminution de :

- la quantité osseuse, expliquant la définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose
- la qualité ou microarchitecture osseuse, caractérisée notamment par
 - une diminution du volume trabéculaire et cortical
 - un amincissement et une réduction du nombre de travées osseuses (33)
 - une augmentation des perforations trabéculaires osseuses.

Cette augmentation massive de la résorption est à l'origine d'une diminution de la résistance osseuse, et par conséquent d'une augmentation du risque de fracture chez ces patients.

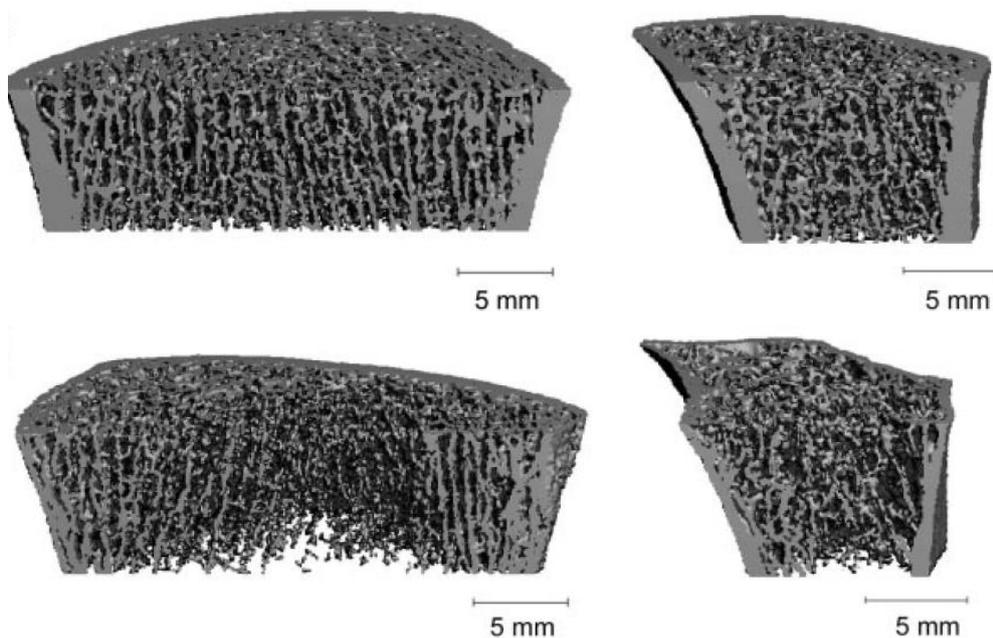


Figure 12 Images représentatives de tibia (gauche) et de radius (droite) chez des patientes pré-ménopausées (haut) et ménopausées ostéoporotiques sévères (bas) réalisées par HR-pQCT (34)

5. FACTEURS DE RISQUE D'OSTÉOPOROSE

Il existe de multiples facteurs de risques d'ostéoporose, certains innés, d'autres non (2) :

- Antécédent familial au premier degré de fracture de hanche,
- Antécédent personnel de fracture par fragilité,
- Age et index de masse corporel (IMC) bas ($< 19 \text{ kg/m}^2$),
- Ménopause précoce (< 40 ans),
- Corticothérapie ancienne ou en cours ($> 7,5 \text{ mg/j}$ pendant 3 mois),
- Tabagisme actif et consommation d'alcool élevée (> 3 unités/j),
- Notion de polyarthrite rhumatoïde et de rhumatisme inflammatoire chronique,
- Dysthyroïdie,
- Prise d'anti-aromatase pour un cancer du sein, castration pour un cancer de la prostate.

III. LES FRACTURES DE FRAGILITE

A. DEFINITION (29)

Une fracture survient lorsque l'intensité du traumatisme dépasse la résistance biomécanique osseuse. Le traumatisme peut être très intense (haute énergie cinétique) et générer une fracture chez un sujet jeune en bonne santé (typiquement accident de la voie publique).

Dans un certain nombre de cas, **le traumatisme est de faible intensité mais suffit à engendrer une fracture : ce sont les fractures de fragilité de type ostéoporotique**. Elles surviennent généralement à la suite d'une chute de sa propre hauteur, et sont souvent la manifestation « visible » de l'ostéoporose, une maladie parfois décrite comme silencieuse, ou asymptomatique.

B. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Selon l'IOF (*International Osteoporosis Foundation*), à travers le monde (35) :

- Une fracture ostéoporotique se produit toutes les 3 secondes, ce qui représente presque 25 000 fractures par jour, soit 9 millions par an, dont
 - 1,6 million sont des fractures de la hanche,
 - 1,7 million du poignet,
 - 700 000 de l'humérus
 - 1,4 million sont des fractures vertébrales diagnostiquées.
- A partir de 50 ans, une femme sur trois et un homme sur cinq subiront une fracture ostéoporotique au cours du reste de leur vie.
- Pour les femmes, ce risque est plus élevé que les risques combinés de cancer du sein, de l'ovaire et de l'utérus.
- Les personnes ayant subi une fracture ostéoporotique en subiront une autre, et le risque de nouvelles fractures s'accroît de manière exponentielle à chaque nouvelle fracture.

En France, on estime que près de **4 millions de femmes et 800 000 hommes seraient atteints d'ostéoporose** (36), et que chaque année environ **377 000 fractures de fragilité ont lieu** (37)

- 74 000 fractures de hanche
- 56 000 fractures vertébrales diagnostiquées
- 56 000 fractures du poignet
- 191 000 autres types de fractures, incluant notamment le pelvis, les côtes, l'humérus, le tibia

1. La fracture du poignet

Survenant dès le début de la ménopause, autour de l'âge de 50 ans, la fracture de Pouteau-Colles doit être perçue comme **un signe d'appel de l'ostéoporose** et justifierait donc une intervention visant à prévenir d'autres fractures (38) (39)

En effet, la fracture du poignet est prédictive de nouvelle fracture, et est associée à un risque de fracture (40) :

- de hanche multiplié par 1,4 chez la femme, et 2,7 chez l'homme
- vertébrale multiplié par 5,2 chez la femme et 10,7 chez l'homme

2. La fracture vertébrale

La fracture vertébrale est une **fracture dite « silencieuse »**, puisqu'elle serait asymptomatique dans 2 cas sur 3. Son diagnostic en est de ce fait difficile : selon la HAS, **seules 35% des patientes avec fracture vertébrale serait cliniquement diagnostiquées, soit environ 160 000 femmes** (41).

Elles surviennent essentiellement entre 60 et 80 ans (42), et sont prédictives d'autres fractures, en augmentant notamment le risque de fracture du poignet, de la hanche (43), mais surtout d'autres fractures vertébrales (44) :

- de 3,2 fois après la première fracture vertébrale
- de 9,8 fois après 2 fractures vertébrales
- de 23,3 fois après 3 fractures vertébrales et plus

Cette véritable cascade fracturaire est d'autant plus importante dans l'année qui suit la fracture : 19,2 % des femmes feront une nouvelle fracture vertébrale dans l'année qui suit une première fracture vertébrale (45). A noter que les fractures vertébrales sont celles qui causent la diminution la plus importante de la qualité de vie des patients sur le long terme, (46).

3. La fracture de hanche

La fracture de hanche est la fracture qui survient le plus tard dans l'histoire de la maladie. La moyenne d'âge de survenue est de 81 ans en France (47). La fracture de hanche est également prédictive d'autres fractures de fragilité, multipliant en moyenne par 2 le risque d'une nouvelle fracture, tous types confondus (43). **La fracture de hanche est aujourd'hui la plus coûteuse, puisqu'elle représenterait à elle seule près de 60% du coût de la prise en charge de l'ostéoporose** (37).

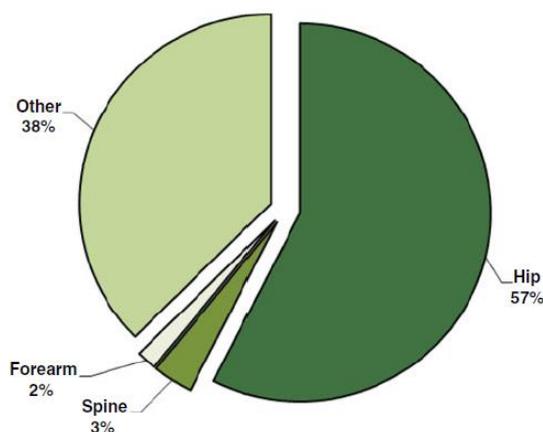


Figure 13 : Pourcentage des dépenses de santé liées aux différents sites fracturaires (37)
(Uniquement coûts directs, n'inclus pas les coûts liés à la prévention)

C'est aussi la fracture ayant le plus fort impact sur la mobilité et la qualité de vie des patients, à court terme (46).

C. FRACTURES SEVERES ?

Si la morbi-mortalité des fractures de hanche est largement démontrée et connue des praticiens (perte d'autonomie, marche assistée, handicap au long cours, décès) (48), elle ne résume pas à elle seule la

gravité de l'ostéoporose. En 2009, une étude a évalué sur une période de 18 ans la mortalité après une fracture ostéoporotique, quelle que soit sa localisation, chez des femmes et des hommes de plus de 60 ans. **Les résultats montrent que d'autres fractures dites majeures (pelvis, fémur distal, tibia proximal, 3 côtes, humérus proximal) et les fractures vertébrales, entraînent également une augmentation de la mortalité dans les 5 à 10 ans (49).**

Ces résultats ont amené le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) et la section os de la Société Française de Rhumatologie (SFR), associés à d'autres sociétés savantes, à publier des avis d'experts sur la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique, et à définir **la notion de fractures sévères : fractures ostéoporotiques associées à une augmentation significative de la morbidité et de la mortalité (27)**. Les fractures sévères sont donc un indicateur incontournable de la gravité de l'ostéoporose, mais également une puissante incitation à proposer un traitement pharmacologique aux patientes.

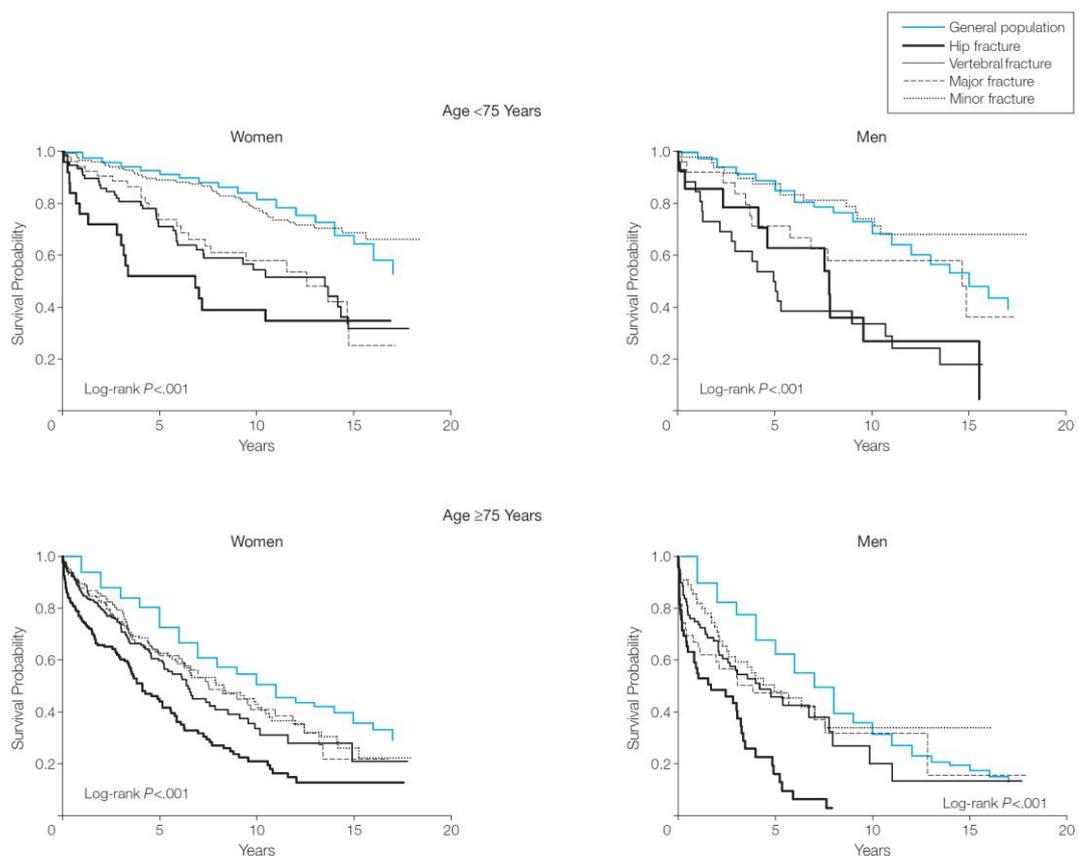


Figure 14 : Evaluation de la survie chez les femmes et les hommes atteints de fractures (n = 952) et dans la population générale en fonction du type de fractures (courbes de Kaplan-Meier) (49)

D. UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE.

Selon l'IOF, les fractures de fragilité représenteraient un coût considérable à l'échelle mondiale, de **32 milliards d'euros par an en Europe** et 20 milliards rien qu'aux États-Unis (35).

En France, le coût de l'ostéoporose est estimé chaque année à environ **4,8 Milliards d'euros** (37) :

- 3,2 milliards d'euros liés à la prise en charge des fractures survenues au cours de l'année
- 1,3 milliards liés à la prise en charge des fractures survenues au cours des années précédentes
- Et seulement 346 millions d'euros liés à la prévention pharmacologique des fractures

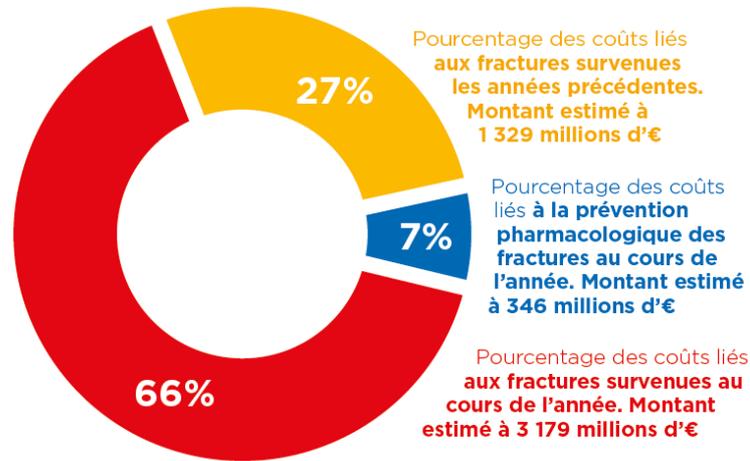


Figure 15 : Répartition des dépenses de santé impliqués dans la prise en charge des fracture de fragilité sen France, au cours de l'année 2010 (D'après SVEDBOM et al.) (37)

Cet impact majeur pour la société n'est pas prêt de se réduire, puisque **le nombre de fractures de fragilité devrait grimper de plus de 18 % d'ici à 2020** (51).

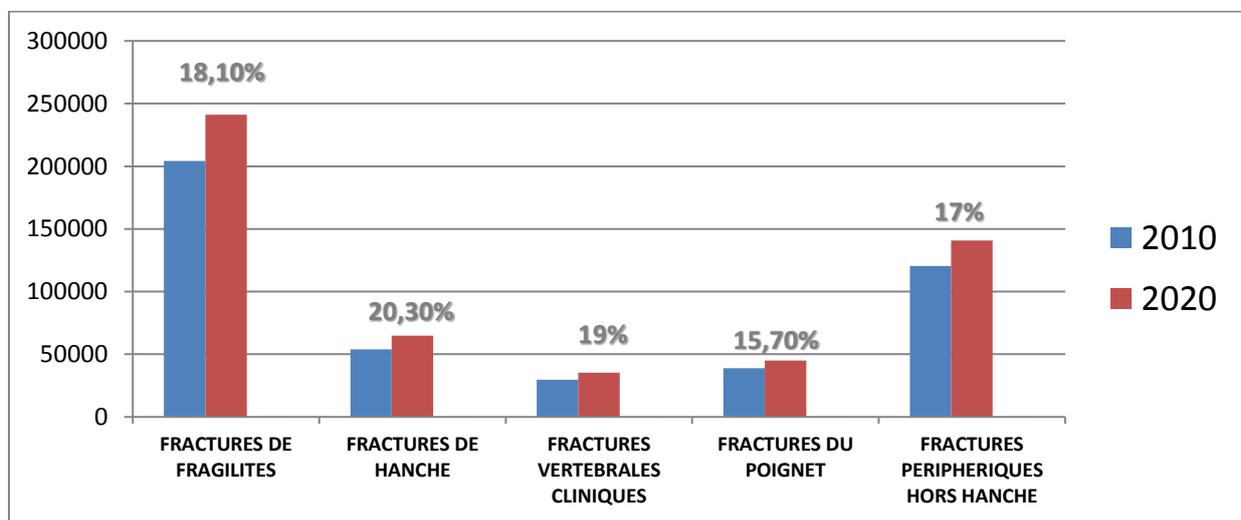


Figure 16 : Estimation du nombre de fractures ostéoporotiques en 2020 en France, chez les femmes atteintes d'ostéoporose post ménopausique (D'après SVEDBOM et al.) (37)

Pour faire face à cet enjeu de santé publique, le gouvernement a mis en place en 2004, une loi de santé publique qui a fixé comme objectif de réduire de 10 % l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur avant 2008 (52). Une analyse de l'évolution des fractures de hanche en France

entre 2002 et 2008 a montré une augmentation du nombre absolu de fractures de hanche (+ 0,2% chez les femmes et + 13% chez les hommes) qui, du fait de l'augmentation de la population, se traduit par (53):

- une réduction de 8% de leur incidence chez la femme d'âge ≥ 40 ans,
- et une augmentation de 4% de leur incidence chez l'homme d'âge ≥ 40 ans.

Les résultats ainsi obtenus étaient en dessous des objectifs fixés en 2004.

Cependant, au cours des 10 dernières années, peu d'action ont été mises en place afin de favoriser le dépistage, le diagnostic et la prise en charge de patients souffrant d'ostéoporose

En 2015, la direction de la Caisse Nationale D'assurance Maladie (CNAM) semble vouloir optimiser la prise en charge de l'ostéoporose, dans le cadre du Projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) 2016 (54) : dans ce projet visant à réduire de 715 millions d'euros les dépenses de l'assurance maladie en 2016, la prévention et détection de l'ostéoporose lors des interventions de chirurgie orthopédique sont citées, pour permettre un gain de 2,7 millions d'euros en 2016, et 12,6 millions en 3 ans. Les enjeux budgétaires de cette prévention sont d'autant plus importants que :

- En 2013, 165 000 personnes ont été hospitalisées suite à une fracture de fragilité, un chiffre qui a augmenté de 10% en 2 ans
- Ces hospitalisations représentent un coût de 1,1 milliards d'euros à elles seules.

Des enjeux budgétaires conséquents, qui pourraient être à l'origine d'un regain d'intérêt pour la prise en charge de ces patients fracturés.

E. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE L'OSTEOPOROSE, ET PREVENTION DU RISQUE FRACTURAIRE

L'objectif de la prise en charge de l'ostéoporose est de prévenir la survenue de fractures (27).

1. REGLES HYGIENO DIETETIQUES

L'ostéoporose est une maladie multifactorielle. Certains facteurs de risque d'ostéoporose tels que l'âge, le sexe, ou les antécédents familiaux d'ostéoporose ne sont pas modifiables. D'autres facteurs de risque peuvent quant à eux être limités, grâce à la mise en place et au suivi de règles d'hygiène de vie. Ces règles hygiéno-diététiques sont complémentaires aux traitements pharmacologiques et s'inscrivent dans le cadre d'une prise en charge globale du patient. Elles doivent être appliquées dès le début de la prise en charge et poursuivies même après l'arrêt du traitement médicamenteux (2).

L'une des premières règles est de restaurer une alimentation équilibrée. Un faible poids et un faible **indice de masse corporelle (IMC)** sont des facteurs de risque d'ostéoporose et de fracture ostéoporotique. Chez les personnes à risque d'amaigrissement, de carence alimentaire ou d'inactivité physique, comme les personnes âgées, des mesures hygiéno-diététiques sont à encourager.

Une carence calcique est également un important facteur de risque d'ostéoporose. **Les apports calciques du patient âgé** sont donc à évaluer: les apports quotidiens recommandés correspondent à trois produits laitiers par jour. De façons plus précises, chez les femmes ménopausées âgées de plus de 50 ans, les apports quotidiens optimaux doivent être de 1200 mg (27). Il est conseillé de privilégier les apports alimentaires (produits laitiers et eaux minérales riches en calcium), mais une supplémentation en calcium est à mettre en place en cas de carence. Les principales sources alimentaires de calcium sont

les produits laitiers, tels que le fromage Emmental, le fromage «bleu», le yaourt et le lait écrémé ou entier. Pour les faibles consommateurs ou intolérants aux produits laitiers, d'autres aliments sont également d'importantes sources de calcium :

- Les légumes feuillus, tels que le brocoli, le chou, ou encore les épinards
- Les noisettes, noix, arachides et amandes
- Certains poissons tels que le saumon ou les fruits de mer
- Les céréales et les légumes apportent non seulement du calcium mais a aussi d'autres nutriments comme du fer, ou du magnésium..

A noter qu'il existe un outil de calcul en ligne mis à disposition du sur le site du GRIO (<http://www.grio.org/calcul-apport-calcique-quotidien.php>), permettant d'évaluer ses apports calciques.

L'évaluation des **apports en vitamine D** sont également à suivre afin de préserver le capital osseux. Les carences en vitamine D sont plus fréquentes que les carences calciques chez les sujets âgés, tout particulièrement en cas d'une faible exposition solaire. 90% de la vitamine D étant fabriquée par la peau sous l'effet de l'exposition au soleil, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande 30 minutes environ d'exposition quotidienne du visage et des bras au soleil pour garantir une synthèse adéquate de vitamine D. A l'exception de certains poissons gras (morue, hareng), la vitamine D est difficile à trouver dans l'alimentation. Il est donc recommandé de doser la vitamine D afin d'évaluer le taux de 25-(OH)-vitamine D, et si besoin d'apporter une supplémentation adaptée au besoin du patient (27). Cette recommandation s'applique aux patients nécessitant un traitement anti-ostéoporotique. En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il faut mettre en place une phase d'initiation qui dépend des taux initiaux de Vitamine D, dans l'objectif d'atteindre un taux supérieur à 30ng/mL. Le traitement d'entretien est de 800 à 1200UI/jour tous les deux à trois mois.

Le maintien d'une activité physique régulière est également un facteur clé, permettant un ralentissement de la perte osseuse, une diminution du risque de chute et donc de fracture par augmentation de la musculature, amélioration de la coordination et amélioration de la fonction de l'équilibre (55). L'OMS recommande pour les personnes âgées de pratiquer 150 minutes d'activité physique par semaine. En pratique, 30 minutes par jour de sport de charge comme la marche, l'aérobic ou encore le tai-chi permettent d'entretenir et de renforcer le tonus musculaire, mais également stimuler la formation osseuse. Ces exercices permettent également d'entretenir l'équilibre et de diminuer le risque de chute et de fracture.

Il est important de rappeler que toutes les activités physiques ne sont pas adaptés aux patients ostéoporotiques, ou aux patients ayant déjà subi une fracture, du fait de l'impact qu'elle pourrait engendrer sur des os fragilisés. C'est notamment d'exercices de renforcement abdominal trop intense, qui pourraient induire des fractures vertébrales. C'est également le cas d'exercice de rotation rapide comme le golf.

La prévention des chutes est également un facteur déterminant pour réduire le risque de survenue de fracture chez les sujets les plus âgés, c'est pourquoi il est recommandé :

- de rechercher un antécédent de chute dans l'année précédente ;
- en l'absence de chute de :
 - rechercher des facteurs de risque,

- réaliser quelques tests simples lors de la consultation parmi les suivants : test « get up and go », test de l'appui unipodal, test de la poussée sternale.

Pour prévenir les chutes, quelques règles sont à suivre (56) :

- chaussage adapté (en extérieur comme à domicile),
- adaptation ergonomique du lieu de vie (douche à préférer à une baignoire, plain-pied si possible, débarrasser le sol des tapis, fils électriques...),
- sevrer ou diminuer lorsque c'est possible les traitements inducteurs de chutes : hypotenseurs, hypnotiques, opiacés, neuroleptiques,
- correction visuelle.

Enfin, Le tabagisme et l'alcoolisme ont démontré une action délétère sur l'os, à l'origine d'une diminution de la DMO. L'un des effets du sevrage tabagique et de la maîtrise de la consommation d'alcool est la réduction du risque d'ostéoporose. Il est donc recommandé **d'arrêter le tabac et de limiter la consommation d'alcool**: le tabac est un facteur de risque d'ostéoporose, et une consommation d'alcool supérieure à 2 unités d'alcool par jour augmente le risque de fracture (56).

2. EVALUATION DU RISQUE FRACTURAIRE

Un traitement préventif des fractures liées à l'ostéoporose n'est indiqué que devant un risque fracturaire élevé (57) (27). Celui-ci est estimé surtout à partir :

- de la mesure de DMO
- des antécédents personnels de fracture,
- de l'âge,
- des facteurs de risque de chute,

Devant une **DMO** inférieure à la normale (T-score inférieur ou égal à - 2,5), un bilan biologique est nécessaire pour rechercher une affection maligne, endocrinienne ou métabolique. Au moindre signe suspect d'ostéoporose secondaire, d'autres examens peuvent s'avérer nécessaires, et mener à la mise en place d'un traitement spécifique.

Un antécédent personnel de fracture de faible traumatisme est le facteur de risque le plus important de nouvelle fracture. En effet, comme montré précédemment, une fracture est prédictive d'une autre fracture quel que soit le site de la première (43).

A noter que, du fait de son caractère silencieux, la fracture vertébrale est sous-estimée mais est pourtant un facteur de risque essentiel d'autres fractures vertébrales et périphériques.

Le dépistage des fractures vertébrales commence par la mesure annuelle de la taille et la recherche de rachialgies. Ainsi, une évaluation morphologique à la recherche de fractures vertébrales par radiographie est indiquée chez la femme ménopausée en cas (27)

- douleur vertébrale aiguë
- diminution de taille inexpliquée (perte de taille prospective ≥ 2 cm ou ≥ 4 cm vs taille historique)
- modification de la courbure rachidienne d'apparition récente
- antécédent de fracture vertébrale
- maladies chroniques avec risque important de fracture vertébrale (par exemple polyarthrite rhumatoïde)

La radiographie standard (du rachis dorsal et/ou lombaire face et profil) reste toutefois l'examen de référence pour le diagnostic des fractures vertébrales (27) (57).

Les facteurs de risque de chute sont également à prendre en compte dans l'évaluation du risque de fracture, notamment (27) :

- baisse de l'acuité visuelle,
- baisse de la force musculaire,
- troubles de l'équilibre,
- maladies neurologiques comme la maladie de parkinson,
- traitements hypotenseurs et hypnotiques comme les benzodiazépines...

Chez la femme ménopausée, il existe également **d'autres facteurs de risque** (57) :

- IMC < 19 ;
- ménopause avant 40 ans ;
- fracture du col fémoral chez un parent du premier degré.

3. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE : QUAND FAUT-IL TRAITER ?

Sur la question de la prise en charge, ils existent en France deux paradigmes: l'avis de la Haute Autorité de Santé, basé sur les fiches de bon usage des médicaments disponibles, et les avis d'experts du GRIO, qui prennent en compte les dernières données de la littérature.

Même si ces deux avis **identifient la présence d'une fracture de fragilité comme un facteur déterminant dans la prise en charge**, plusieurs différences notables existent, et vont influencer la prise en charge :

- **la notion de fracture sévère**, prise en compte par le GRIO
- **l'évaluation individuelle du risque calculé par le FRAX**, recommandé par le GRIO, lorsque l'indication de traiter n'est pas évidente
- **la mesure systématique de la DMO**, la notion d'ostéopénie, et le seuil thérapeutique de T-score

A noter que quelle que soit la prise en charge envisagée, celle-ci s'inscrit dans le long terme. Il est donc primordial de réévaluer le risque fracturaire du patient avant tout changement de traitement

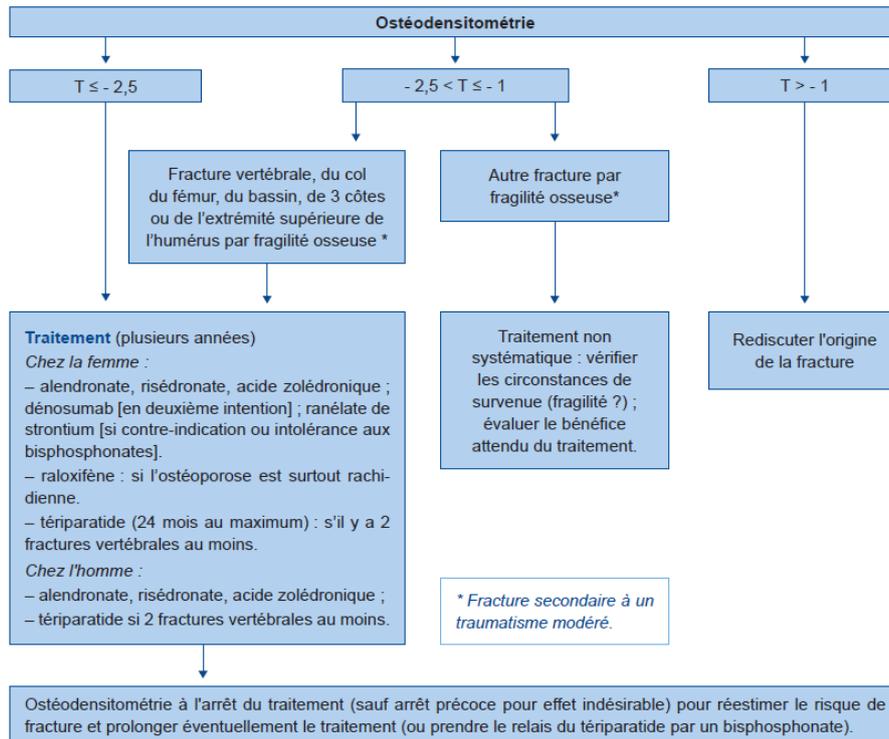
a. Bon usage du médicament défini par la HAS (57)

Selon la HAS, la prise en charge est avant tout guidée par :

1° La présence d'une fracture évocatrice d'ostéoporose

2° la DMO, avec 3 « zones » de T-score : patient ostéoporotique, ostéopénique ou présentant une DMO normale.

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



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

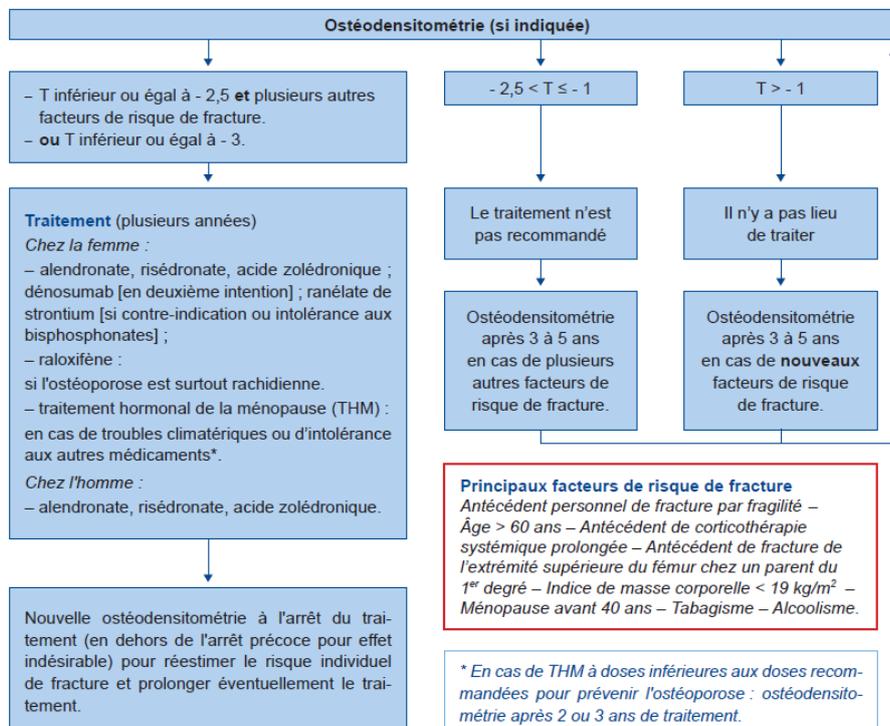


Figure 17 : Algorithme de bon usage des médicaments défini par la HAS (57)

b. Avis du GRIO (27)

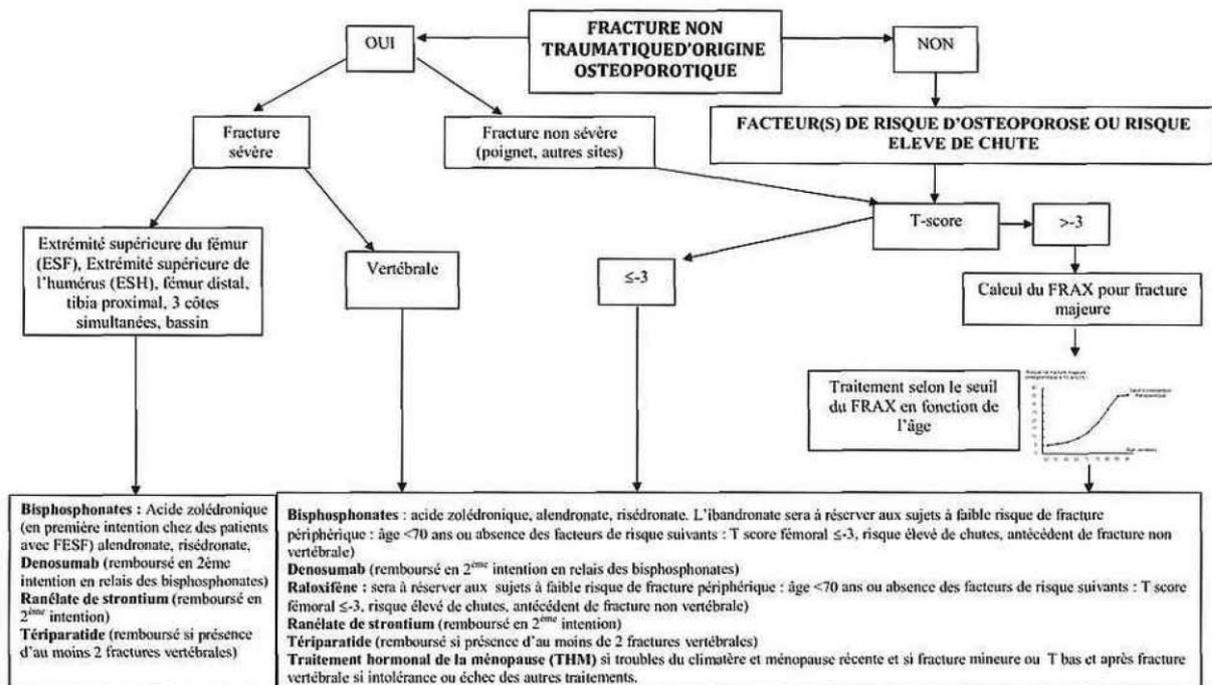


Figure 18 : Algorithme de prise en charge défini par le GRIO (27)

La prise en charge est avant tout guidée par :

1° La présence d'une fracture non traumatique d'origine ostéoporotique :

En cas de **fracture sévère** (extrémité supérieure du fémur, ou extrémité supérieure de l'humérus, ou vertèbre, ou fémur distal, ou bassin, ou tibia proximal ou de 3 côtes simultanées) **il est recommandé de mettre en place un traitement quel que soit le résultat de la densité minérale osseuse.**

2° la présence de facteur de risque

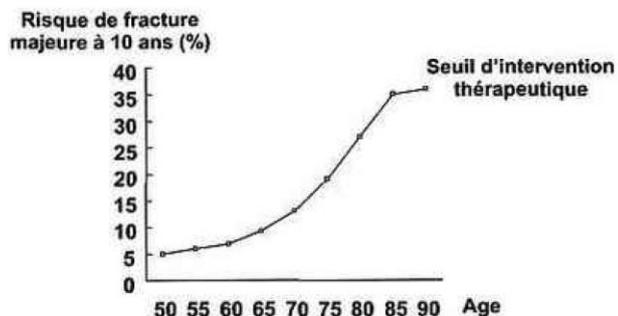
En cas de fracture non sévère ou en l'absence de fracture, le traitement sera envisagé en fonction du T-score et du risque de fracture individuel calculé par le FRAX®

- si le T-score ≤ -3 : un traitement est recommandé (grade A).
- si le T-score > -3 : un traitement sera envisagé en fonction du résultat du FRAX® de la patiente, reporté à la courbe de référence pour décider d'introduire ou non le traitement.

Figure 19 : Seuil d'intervention en fonction de la valeur du FRAX® pour fracture majeure ostéoporotique, selon l'âge, en France (27)

Si le résultat du FRAX® de la patiente est supérieur à celui des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture, l'initiation d'un traitement est alors recommandée.

Ainsi, la notion d'ostéopénie n'existe plus, et le seuil thérapeutique de DMO est identifié à -3



IV. LES THERAPEUTIQUES DISPONIBLES EN FRANCE

4 grandes classes thérapeutiques se distinguent, en fonction de leur mécanisme d'action :

- modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes
- agents anti-résorbeurs
- agent découplant, ou d'action mixte
- agent ostéoformateur

A noter que, tout comme la dernière réévaluation des médicaments de l'ostéoporose par la HAS, nous ne traiterons pas du Traitement Hormonal Substitutif (THS) seul, dont la prescription dans la prise en charge de l'ostéoporose post ménopausique est actuellement limitée aux patientes répondant mal ou ne tolérant pas les autres traitements indiqués après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel (57)

A. LE RALOXIFENE: modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes ou SERM

1. Mécanisme d'action

Le Raloxifène EVISTA® est le premier modulateur de l'activation des récepteurs intra nucléaires aux œstrogènes (ER) (61). Les récepteurs aux estrogènes sont pourvus d'au moins deux domaines de fixation de ligand différents : un pour les estrogènes, tout particulièrement l'œstradiol, un autre pour fixer le raloxifène. La fixation de l'un ou l'autre de ces ligands engendre une modification de la configuration spatiale de ER, qui pourra fixer différentes séquences spécifiques de l'ADN, et ainsi participer à la synthèse de protéines. Le raloxifène va ainsi monopoliser ER, empêchant sa fixation à une séquence spécifique de l'ADN appelée ERE (*Estrogène Responding Element*), au profit d'une autre séquence RRE (*Raloxifène Responsive Element*). La conséquence de cette **fixation est l'activation de gènes à l'origine de la production de protéines responsables de l'effet agoniste aux estrogènes sur les tissus non reproductifs, imitant ainsi l'effet protecteur des œstrogènes sur l'os (62).**

D'autre part, **le complexe « Raloxifene – ER » est également à l'origine d'une diminution de la production d'IL-6 et de TNF α ,** engendrant une diminution de l'activité ostéoclastique, favorisant ainsi une réduction de la résorption osseuse pouvant atteindre 50% (63).

Enfin, **l'activation de RRE serait capable d'augmenter la production de TGF- β 3,** diminuant ainsi le nombre d'ostéoclastes, ainsi que leur capacité de résorption (64).

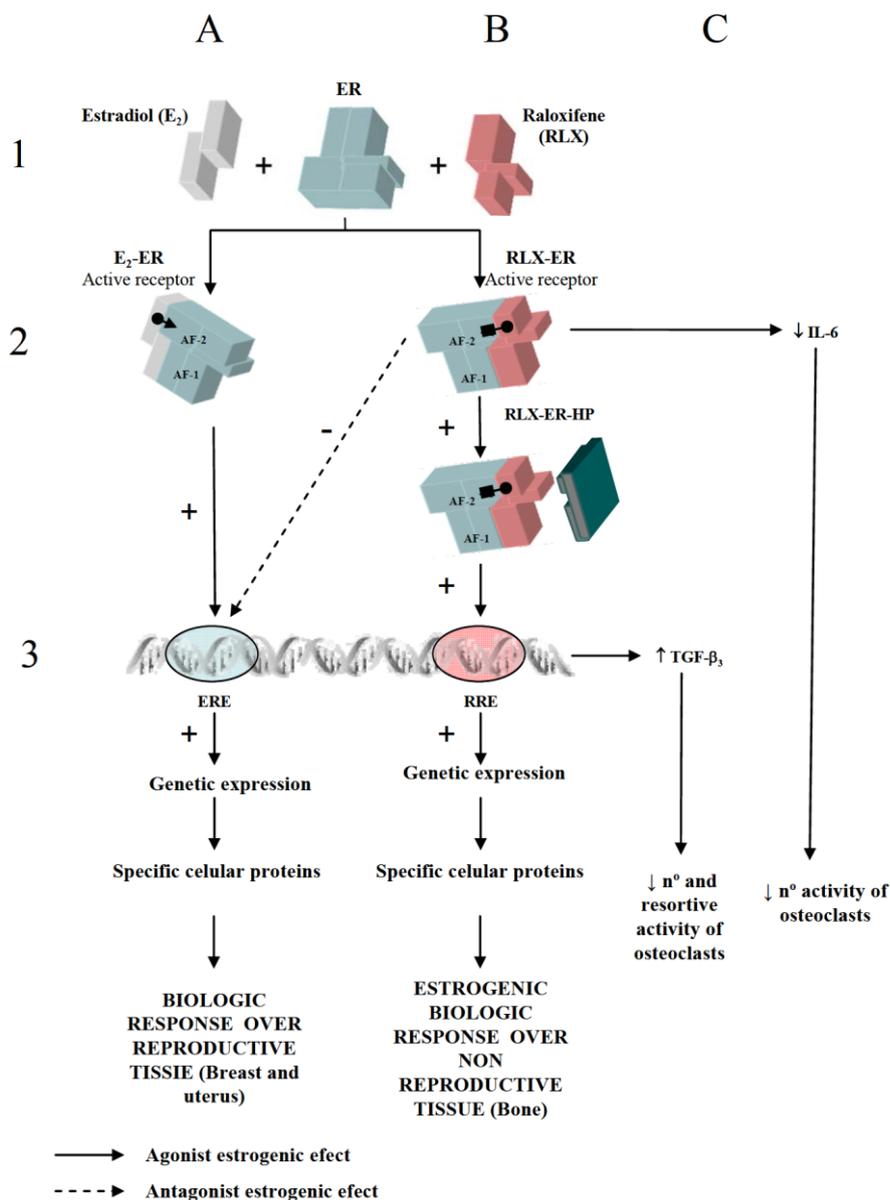


Figure 20 : Mécanisme d'action du raloxifène (65)

Ces différents effets ont été confirmés par des études menées chez des femmes atteintes d'ostéoporose post ménopausique, qui ont montré une diminution de l'accélération de la résorption osseuse, à court et long terme, préservant ainsi la quantité et la qualité osseuse, à l'origine d'une amélioration de la résistance osseuse (66) (67).

2. Données d'efficacité anti fracturaire et de tolérance de l'étude pivot

L'étude pivotale **MORE** (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*) a permis au Raloxifène de fournir la preuve de son efficacité dans **la réduction du risque de fracture** vertébrale, chez des femmes atteintes d'ostéoporose post ménopausique (66). Cette étude multicentrique, en double aveugle

randomisée versus placebo a inclus pour 3 ans 7705 femmes, dont la moyenne d'âge était de 67 ans, et présentant un T-score fémoral < -2,5.

La prise de raloxifène, 60mg/j pendant 3 ans a permis de **réduire significativement le risque relatif de nouvelle fracture vertébrale, en présence ou non de fractures pré existantes** :

- Globalement, 10,1% des patientes du groupe placebo se sont fracturées au cours de l'étude, contre 6,6% des patientes traitées par raloxifène 60mg/j.
- pour les patients présentant un antécédent de fracture, on observe une **réduction de 30%** versus placebo du risque fracturaire
- pour les patients sans antécédent de fracture, on observe une **réduction de 50%** versus placebo du risque fracturaire

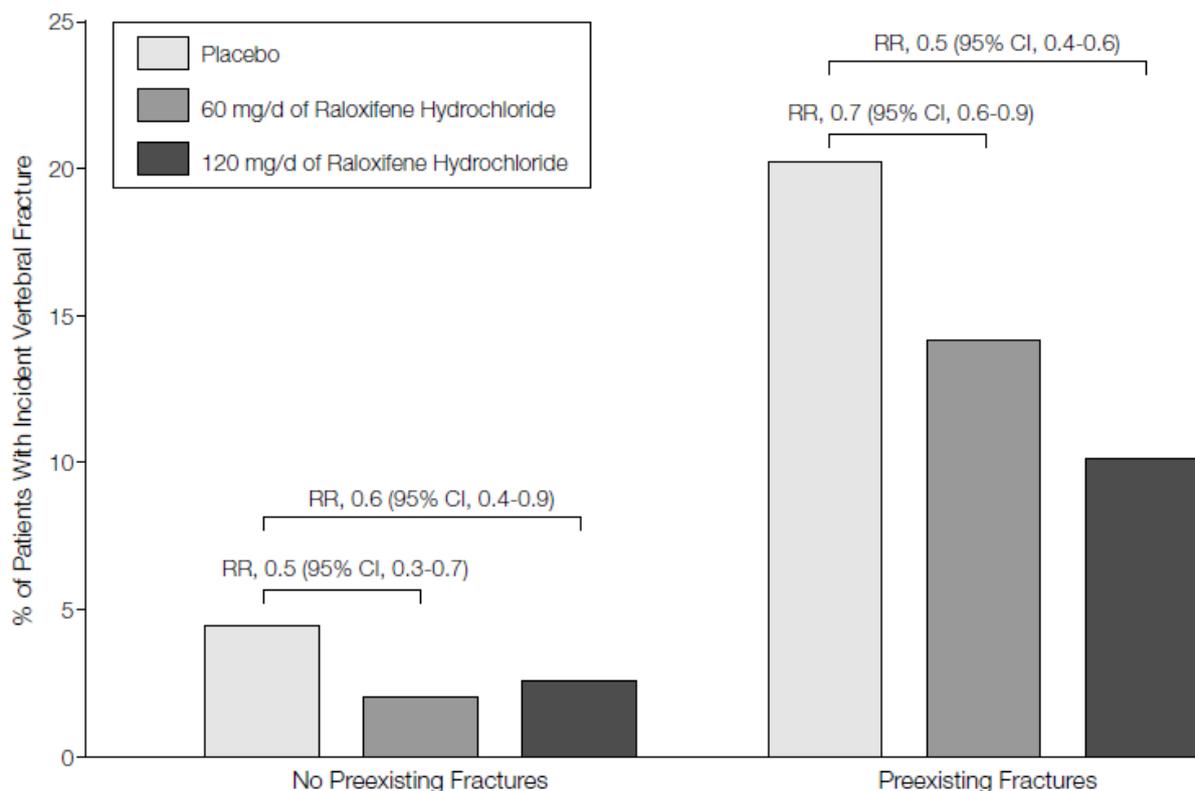


Figure 21 : Réduction du risque de nouvelle fracture vertébrale, en fonction des antécédents de fractures (66)

A noter que concernant la réduction du risque fracturaire non vertébral, 12 sites ont été analysés et seule la cheville a permis d'atteindre une réduction statistiquement significative.

D'autres données existent concernant l'efficacité périphérique du raloxifène, suite à une analyse post hoc de l'étude MORE. Cependant, dans cette sous analyse, les résultats étaient non significatifs, et ne permettent pas de démontrer l'efficacité du raloxifène sur les fractures périphériques, tout particulièrement sur la hanche (68).

3. Données d'utilisation au long terme.

Dans l'étude CORE (69) (*Continuing Outcomes Relevant to Evista*), étude d'extension de l'étude MORE, l'effet du raloxifène a été évalué sur l'apparition de cancer du sein, au cours des 4 années suivant

l'étude MORE. **L'évaluation du risque de survenue de nouvelles fractures non vertébrales était un objectif secondaire de cette étude d'extension**, chez 4011 femmes, 1289 sous placebo et 2722 sous raloxifène pendant 8 années.

L'incidence de fracture non vertébrale a été similaire dans les deux groupes (22,9% dans le groupe placebo et 22,8% dans le groupe raloxifène). **Ces résultats suggèrent que, malgré des limitations à l'évaluation du risque fracturaire dans l'étude CORE, le raloxifène n'a pas démontré son efficacité pour réduire le risque de fracture non vertébrale.**

4. Données de tolérance

La balance bénéfice risque du Raloxifène est bonne, avec une faible incidence de survenue d'effet indésirable. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des symptômes vasomoteurs, des crampes dans les jambes, et des œdèmes périphériques, mais leur incidence était inférieure à 10% des patients traités (61).

5. Indication, prix et remboursement

Le raloxifène est indiqué et remboursé dans « la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique **pour réduire le risque de fracture vertébrale**, chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans, sans facteur de risque thrombo-embolique veineux et dont la carence calcique aura été supplémentée.» (57)

A noter qu'à l'origine, l'indication du raloxifène précisait qu'une réduction des fractures vertébrales, mais non des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, a été démontrée (61). Cette précision est également faite dans la dernière fiche du bon usage du médicament, publiée en 2014 (57)

Le coût de traitement journalier de l'Evista®/Optruma® est de 0,88 € (boîte de 28) ou 0,82 € (boîte de 84) (57).

6. Rythme et voie d'administration

Une prise par voie orale, par jour

B. LE RANELATE DE STRONTIUM : AGENT DECOUPLANT

1. Mécanisme d'action

Le strontium est un atome dont le noyau fait approximativement la même taille que le noyau d'un atome de Calcium. De ce fait, le corps peut facilement l'assimiler à du Calcium, et l'incorporer dans des structures riches en calcium, comme les os ou les dents. Des modèles in vitro ont permis de montrer que le ranélate de strontium peut ainsi agir en tant **qu'agoniste des récepteurs au calcium CaSR** (*Calcium Sensing Receptor*) présents sur les ostéoblastes, favorisant leur prolifération et la formation osseuse. D'autre part, le ranélate de strontium serait également à l'origine d'une **augmentation de l'expression de l'OPG, et d'une diminution de l'expression de RANKL par les ostéoblastes**, menant à une diminution de l'ostéoclastogénèse. Ces 2 actions vont ainsi agir de façon contraire au mécanisme physiologique du remodelage, en favorisant la formation et en bloquant la résorption, de façon simultanée (70).

2. Données d'efficacité anti fracturaire et de tolérance des 2 études pivotales

L'étude pivot SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*) est une étude randomisée en double aveugle vs placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du ranélate de strontium sur la prévention de nouvelle fracture vertébrale, sur une période de 3 ans de traitement. 1649 femmes atteintes d'ostéoporose post ménopausique ont été randomisées, 821 dans le groupe placebo, 828 dans le groupe ranélate de strontium. Ces patientes étaient en moyenne âgées de 69 ans, 33% d'entre elles présentaient des fractures non vertébrales prévalentes, et en moyenne 2,2 fractures vertébrales prévalentes.

Après 3 ans, le ranélate de strontium a **significativement réduit de**

- **41% le risque relatif de nouvelle fracture vertébrale:** risque de fracture de 32,8% parmi les femmes sous placebo contre 20,8% des femmes sous ranélate de strontium.

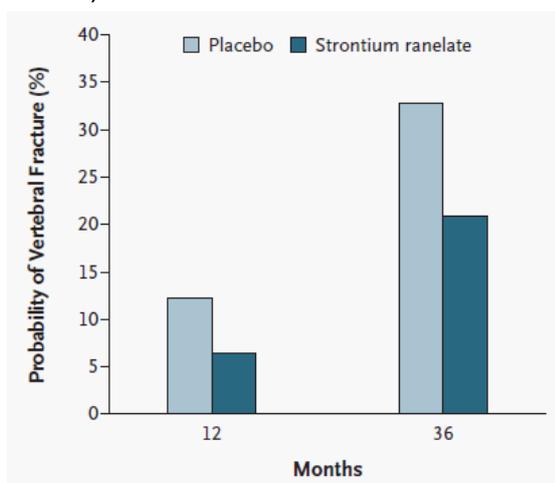


Figure 22 : Proportion de patients présentant une fracture vertébrale (71) :

- **34% le risque relatif de fracture vertébrale multiple:** 9,8% des femmes sous placebo ont présenté plus d'une fracture vertébrale contre 6,4% des femmes sous ranélate de strontium.

De plus, le ranélate de strontium a également permis d'augmenter de façon significative la DMO lombaire(+14,4%), à la tête de fémur(+8,3%) et à la hanche totale (+9,8%) des patientes traitées, par rapport au placebo.

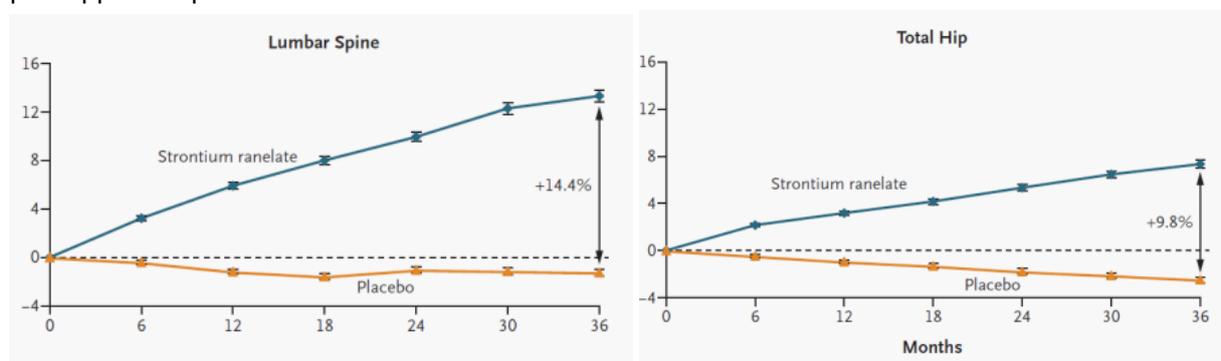


Figure 23 : évolution de la densité minérale osseuse au rachis, et la hanche totale des patientes traitées par ranélate de strontium ou placebo (71)

Il a également été observé une augmentation du marqueur de la formation (phosphatase alcaline) et une diminution du marqueur de la résorption (CTx), comparé au placebo.

Enfin, l'incidence globale d'effets indésirables était similaire dans les différents groupes, tout comme l'incidence d'effets indésirables graves (71).

L'étude pivot TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*) est une étude randomisée en double aveugle vs placebo dont l'objectif était d'évaluer **l'efficacité du ranélate de strontium sur la prévention de fractures non vertébrales**, sur une période de 3 à 5 ans. **5091 femmes atteintes d'ostéoporose post ménopausique ont été randomisées**, 2537 dans le groupe placebo, 2554 dans le groupe ranélate de strontium. Ces patientes étaient en moyenne âgées de 77 ans, 55% d'entre elles présentaient des fractures ostéoporotiques prévalentes.

Après 3 ans, le ranélate de strontium a :

- **significativement réduit de 16% le risque relatif de fracture périphérique, tous sites confondus**: risque de fracture de 12,9% des femmes sous placebo contre 11,2% des femmes sous ranélate de strontium.
- induit une diminution de 15% de survenue des fractures de hanche, mais ce résultat n'était pas significatif versus placebo.
- démontré une réduction de **39% de survenue de fracture vertébrale, chez les patientes ne présentant pas de fracture vertébrale prévalente**.
- démontré une réduction de **36% du risque de fracture de hanche, chez les femmes à haut risque de fracture de hanche** (déterminé en fonction de leur âge et de leur T-score)

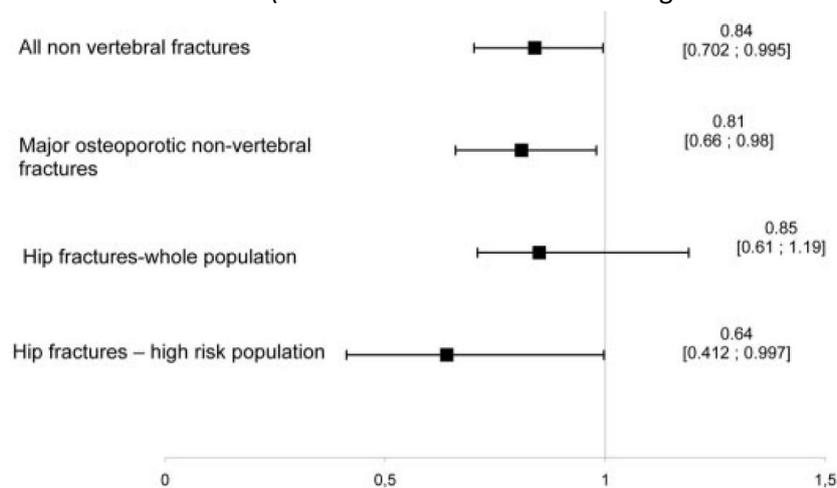


Figure 24 : Evaluation de la réduction du risque de fracture à différents sites (72)

De plus, le ranélate de strontium a également permis d'augmenter de façon significative la DMO à la tête de fémur(+8,2%) et à la hanche totale (+9,8%) des patientes traitées, par rapport au placebo.

Enfin, l'incidence globale d'effet indésirable était similaire dans les différents groupes, tout comme l'incidence d'effets indésirables graves (72).

3. Données d'utilisation au long terme (73)

Les patientes des études TROPOS et SOTI ont été incluses dans une étude de suivi en ouvert d'une période de 5 ans, permettant ainsi de mesurer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du ranélate de strontium en prise quotidienne sur une période totale de 10 ans. L'objectif principal en termes d'efficacité était la mesure de la **DMO lombaire, qui a augmenté en moyenne de 34,5% par rapport à la baseline**, sur la période de suivi. A noter que les DMO à la tête fémorale et à la hanche totale ont atteint un plateau après 7 années de traitement, respectivement +10,7 et +11,7% versus baseline. Cette étude a également permis de fournir des données d'efficacité anti fracturaire indirectes, puisqu'il n'y avait pas de comparaison vs placebo. Ainsi, l'efficacité vertébrale et non vertébrale observée après 10 années de traitement ne diffère pas de celle observée après 5 années de traitement. **Ces résultats suggèrent que le ranélate de strontium ne perd pas d'efficacité anti fracturaire dans le temps.** L'étude de suivi au long terme semble associée à un bon profil de tolérance et de sécurité d'utilisation au cours des 10 années.

4. Données de tolérance (74)

Le suivi des données de pharmacovigilance avait conduit en 2011 la HAS à réduire le niveau de service médical rendu du ranélate de strontium, en raison des risques de survenue de

- **syndrome DRESS** (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) : réaction d'hypersensibilité grave caractérisée par un rash pouvant être associée à de la fièvre, des adénopathies, une hyperéosinophilie et à une atteinte d'un ou plusieurs des organes suivants : foie, rein, poumons. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu.
- et **d'événements thromboemboliques veineux** : thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire

Le périmètre de remboursement avait également été réduit au traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à **risque élevé de fracture ayant une contre-indication ou une intolérance aux biphosphonates**, n'ayant pas d'antécédent d'événement thrombo-embolique veineux ou d'autres facteurs de risque d'événement thrombo-embolique veineux notamment un âge supérieur à 80 ans.

En 2013, **une augmentation du risque d'infarctus du myocarde** a été détectée à partir des données des essais cliniques, et a conduit à l'ajout de nouvelles contre-indications au RCP pour les patients présentant une pathologie cardiovasculaire artérielle, et les précautions d'emploi ont été renforcées chez les patients présentant des facteurs de risques d'événements cardiovasculaires.

5. Indication, prix et remboursement

L'indication de Protelos a donc été revue, **en second intention**, suite à la parution de ces nouvelles données de tolérance : *« Traitement de l'ostéoporose sévère chez la femme ménopausée et chez l'homme adulte à risque élevé de fracture, pour lesquels les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose ne peuvent être utilisées, par exemple en raison de contre-indications ou d'intolérance. Chez la femme ménopausée, PROTELOS réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. La décision de prescrire du ranélate de strontium doit reposer sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient »* (74).

Le coût de traitement journalier du Protelos® est de 1,21 € (1/jour) (57)

La Commission de la Transparence, dans son avis du 9 juillet 2014, a donné un avis défavorable au maintien de l'inscription de PROTELOS sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (ville) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (hôpital) dans et aux posologies de l'AMM. Le Journal Officiel publié le 21 Janvier 2015 confirme les arrêtés de radiation de PROTELOS de ces deux listes. PROTELOS n'est plus remboursé depuis le 1er mars 2015 (75).

6. Rythme et voie d'administration (74)

La posologie recommandée du ranélate de strontium est d'un sachet de 2 g en une seule prise quotidienne par voie orale.

C. LES BIPHOSPHONATES : AGENTS ANTI-RESORBEURS

Les biphosphonates (BP) sont des dérivés stables de pyrophosphates inorganiques (PPI), qui ont comme les PPI, une forte affinité pour l'os, tout particulièrement pour les cristaux d'hydroxyapatites présents en abondance au niveau des zones de résorption osseuse active.

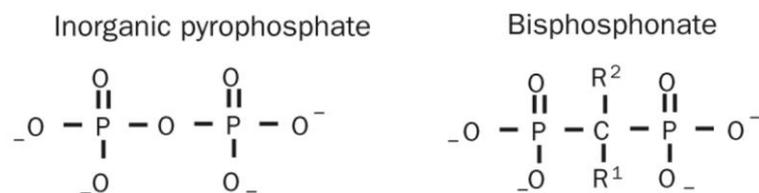


Figure 25 : Structure atomique des différents types de biphosphonates (76)

Les biphosphonates actuellement disponibles sur le marché diffèrent entre eux notamment par la composition des parties R1 et R2. Ils ont cependant en commun un groupement hydroxyl fixé au carbone central en R1, et qui permet la fixation au calcium : en fixant ainsi simultanément un cristal d'hydroxyapatite et un calcium, les BP sont des molécules avec un tropisme extrêmement élevé pour l'os (77). **La partie R2 joue quant à elle un rôle important dans la capacité antirésorptive des différentes molécules**, notamment en cas de présence d'un groupe nitrogène (pour les BP de 2^{ème} et 3^{ème} génération) (76).

1. Mécanisme d'action

Les biphosphonates ont de multiples actions sur les ostéoclastes: lors de la dégradation de la matrice minérale par l'ostéoclaste, celui-ci va endocytter les BP qu'elle contient.

- **Les biphosphonates de première génération, n'ayant pas d'atome d'azote**, vont être métabolisés en un analogue de l'ATP non hydrolysable (AppCp) (78), qui vont s'accumuler dans l'ostéoclaste, et induire **une cytotoxicité pour les ostéoclastes** (79).
- **Les biphosphonates de 2^{ème} et 3^{ème} générations contiennent quant à eux un groupement nitrogène**. Ils induiront l'inhibition de la farnesyl pyrophosphate synthase (76) (FPPS), une enzyme impliquée dans la voie de signalisation mevalonate/cholesterol, responsable de la synthèse de différents stérols indispensables à la formation des membranes des ostéoclastes, et notamment de la bordure en brosse. **Cette inhibition entraîne l'apoptose des ostéoclastes** (80)

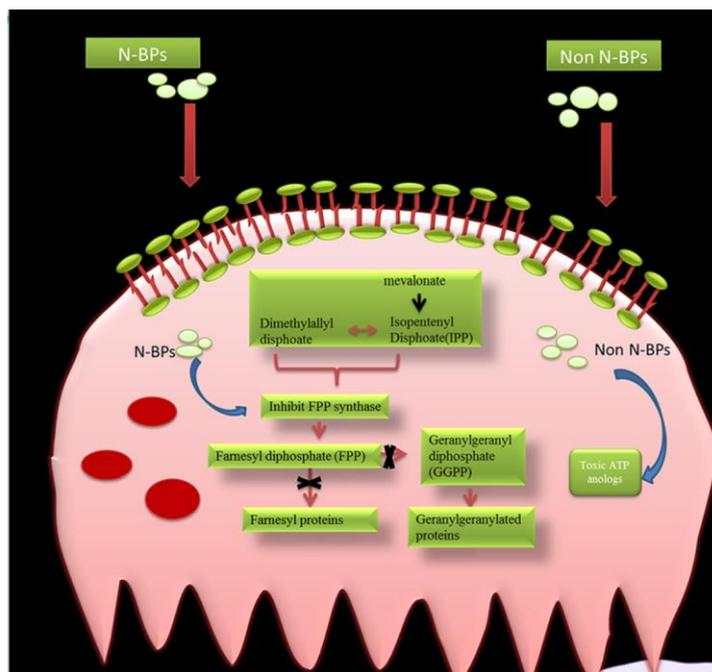


Figure 26 : Mécanisme d'action des biphosphonates sur les ostéoclastes, d'après Xu et al. Journal of Translational Medicine 2013 (81)

Plus récemment, il a été découvert que les biphosphonates agissent également sur les ostéoblastes et les ostéocytes. Tout d'abord, les BP induiraient un contrôle négatif sur la voie RANK : ils inhiberaient la production de RANK-L par les ostéoblastes (82), et augmenteraient leur production d'OPG (83), induisant une inhibition indirecte de la résorption osseuse.

D'autre part, l'augmentation de la production d'OPG par les ostéoblastes serait associée à une diminution de la production de Marcophage CSF (M-CSF), ce qui entraînerait une diminution de l'ostéoclastogénèse.

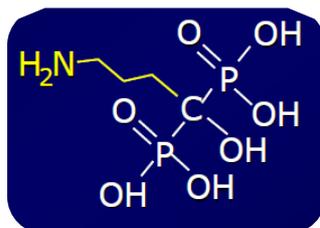
Enfin, les BP pourraient également limiter l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes en activant une cascade de phosphorylation inhibant notamment les protéines BAD et C/EBPβ aux propriétés pro apoptotiques (84).

2. 3 biphosphonates actuellement disponibles sur le marché français

La HAS considère qu'actuellement, seuls 3 BP présentent un niveau de Service Médical Rendu suffisant, au regard des thérapies disponibles, et justifient donc d'une prise en charge par la collectivité :

L'ACIDE ALENDRONIQUE

Fosamax®, Fosavance®
et Adavance®



LE RISEDRONATE

Actonel®



L'ACIDE ZOLEDRONIQUE

Aclasta®

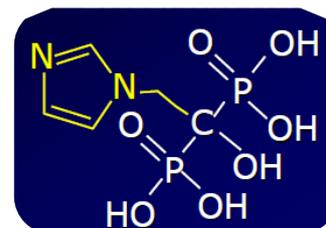


Figure 27 : Structures chimiques des 3 biphosphonates disponibles sur le marché français

Ces 3 produits présentent un groupement azote, et **ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et de hanche** chez les patientes à risque élevé de fracture, et sont remboursables dans cette indication (57).

Ces 3 BP se distinguent par :

- leurs données d'efficacité à court et long terme
- d'autres indications (ostéoporose cortico induite, ostéoporose masculine, ou certains cancers)
- leurs données de tolérance et leurs précautions d'emploi
- leur rythme et leur voie d'administration. A noter qu'un BP oral doit être pris à jeun et au moins 30 minutes avant le repas, debout ou assis (sans se recoucher ensuite) et avec un grand verre d'eau plate peu minéralisée (eau du robinet par exemple), pour réduire le risque de lésion œsophagienne (57)

3. Effets indésirables de la classe des biphosphonates

Les BP ont certains effets indésirables «de classe», qui ne remettent pas en cause leur rapport bénéfice risque, mais qu'il faut absolument prendre en compte :

- **La survenue d'irritation gastro intestinale** est la raison principale d'arrêt du traitement par les patients (85).
- **La survenue d'ostéonécrose de la mâchoire** : chez des patients ayant un traitement en cours par BP, ou ayant suivi un BP par le passé, et présentant une nécrose osseuse visible de la région maxillo-faciale, présente depuis au moins 8 semaines, sans antécédents de radiothérapie de la mâchoire (81). Identifié au début des années 2000, le mécanisme d'action reste encore incertain, mais une composante infectieuse semble importante. **Ces cas restent tout de même rares, et semblent plus fréquents en cas d'utilisation de BP intraveineux.**
C'est pour limiter ce risque que la HAS recommande d'effectuer un bilan bucco-dentaire avant tout instauration d'un BP, suivi des soins nécessaires. Ce bilan devra être répété au moins une fois par an pendant toute la durée du traitement (57).
- **La survenue de fracture atypique du fémur** : en 2008, le groupe de travail Pharmacovigilance du CHMP a identifié un effet commun à tous les biphosphonates, marqué par une augmentation du risque de fracture de contrainte atypique du fémur, qui survenait sous l'effet d'un traumatisme léger ou en l'absence de traumatisme. Le CHMP pense qu'il existe un lien avec le mode d'action des biphosphonates, qui pourrait entraîner un retard dans la réparation des fractures de contrainte. Cela a conduit à l'ajout d'une mise en garde dans les informations des BP (86), et à la mise en place de recommandations aux prescripteurs par l'ANSM(87):
 - informer leurs patients du risque de survenue de fractures atypiques rares du fémur
 - examiner les deux membres inférieurs si une fracture atypique est suspectée
 - réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement, particulièrement après cinq années ou plus d'utilisation

4. L'ACIDE ALENDRONIQUE ou Alendronate

a. Données d'efficacité anti-fracturaire et de tolérance de l'étude pivot:

L'étude pivotale FIT (*Fracture Intervention Trial*), avait pour objectif de démontrer **l'efficacité de l'alendronate sur la réduction du risque de fracture**, chez les femmes ménopausées avec une faible DMO (88).

Le critère principal de l'étude était la réduction du risque de nouvelle fracture vertébrale morphométrique, défini par une perte d'au moins 20% (et au moins 4 mm) de taille pour une vertèbre entre l'évaluation à baseline et l'évaluation à 3 ans. A noter que les fractures vertébrales *morphométriques* se distinguent des fractures vertébrales *cliniques*, identifiées du fait de la survenue de douleurs lombaires.

Cette étude randomisée, double aveugle versus placebo a impliqué 2027 femmes atteintes d'ostéoporose post ménopausique, 1005 dans le bras placebo, et 1022 dans le bras alendronate (5 mg/j sur les deux premières années, puis 10 mg/j à partir de 2 ans). L'âge moyen était de 71 ans, et elles présentaient toutes une fracture vertébrale ou plus (environ 30% d'entre elles présentaient plus d'une fracture vertébrale)

Après 3 ans d'étude, l'alendronate a **significativement réduit de :**

- **47% le risque relatif de fracture vertébrale morphométrique** : 15% des femmes sous placebo se sont fracturées, contre 8% des femmes sous alendronate. A noter que le risque de fracture vertébrale multiple a également été réduit : 4,9% des femmes dans le groupe placebo contre 0,5% dans le groupe alendronate
- **55% le risque relatif de fracture vertébrale clinique** : 5% des femmes dans le groupe placebo contre 2,3% dans le groupe alendronate
- **38% le risque relatif de fracture, tous sites confondus** (18,2% des femmes dans le groupe placebo contre 13,6% dans le groupe alendronate), mais n'a pas permis de réduire significativement le risque de survenu de fracture non vertébrale.
- **51% le risque relatif de fracture de hanche, et de 48% le risque de fracture du poignet**

L'alendronate a également significativement augmenté la DMO **comparé aux patientes sous placebo**, avec une différence de 4,1% au fémur distal, 4,7% à la hanche totale, 6,2% au niveau vertébral

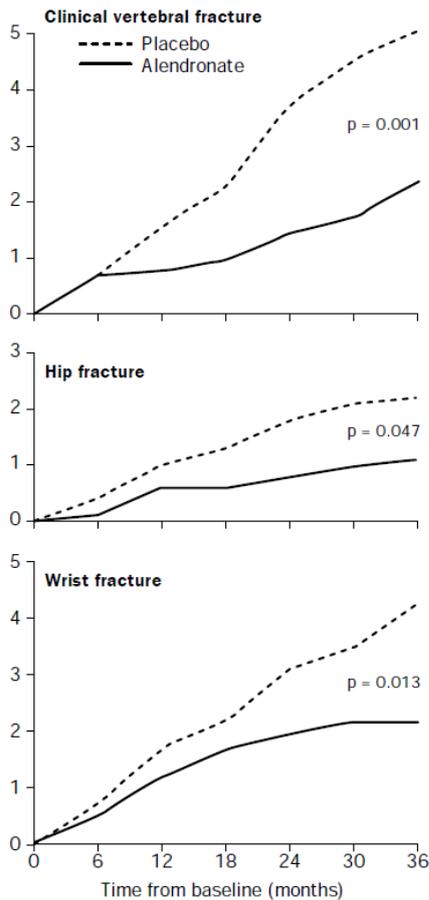


Figure 28 : Proportion de femme avec fracture vertébrale clinique, fracture du poignet ou fracture de hanche, dans le groupe placebo et dans le groupe alendronate

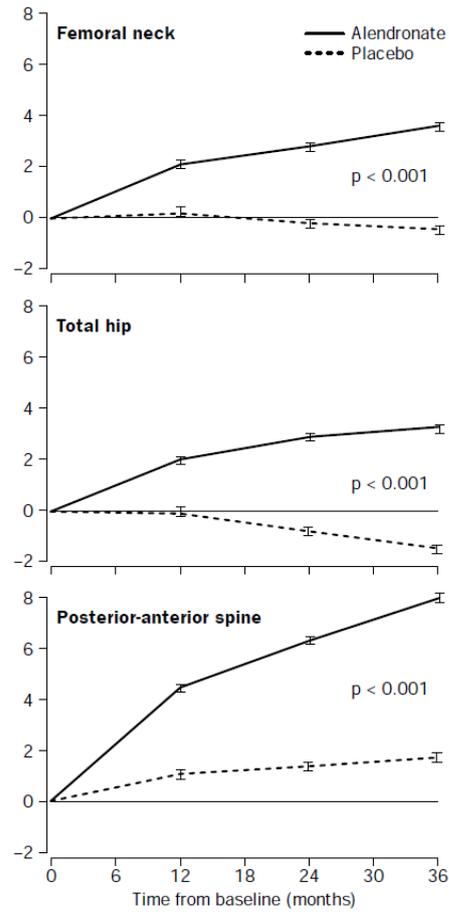


Figure 29 : Variation de la DMO à la tête fémorale, à la hanche et au rachis dans le groupe placebo et dans le groupe alendronate

Dans cette étude, il n'y a pas eu de différence notable dans la survenue d'effets indésirables entre les 2 groupes.

b. Données d'utilisation au long terme.

L'étude FLEX (*Fracture Intervention Trial Long-term Extension*), l'étude d'extension de l'étude FIT, a permis d'évaluer l'intérêt de l'utilisation au long terme de l'alendronate, en comparant l'effet entre un traitement arrêté après 5 ans, et un traitement prolongé sur 10 années.

A l'issue de cette étude :

- Le risque cumulé de fracture non vertébrale n'était pas significativement différent entre le groupe ayant continué pendant 10 ans (19%) et le groupe ayant arrêté après 5 ans (18,9%).
- Le risque de fracture vertébrale clinique était significativement inférieur pour les patientes qui ont continué le traitement : 5,3% des patientes qui ont arrêté à 3 ans se sont fracturées contre 2,4% des patientes étant restées sous alendronate.
- Le risque de fracture vertébrale morphométrique n'était pas significativement inférieur pour les patientes qui ont continué le traitement : 11,3% des patientes qui ont arrêté à 3 ans se sont fracturées contre 9,8% des patientes étant restées sous alendronate

Ces résultats suggèrent que, dans la plupart des cas, l'arrêt du BP après 5 ans n'a pas augmenté le risque de fracture. Cependant, pour les femmes ayant un risque élevé de fracture vertébrale, un bénéfice pourrait être observé suite à la continuation du traitement (89).

c. Rythme et voie d'administration (57):

Fosamax® 10 mg et ses génériques doivent être pris **quotidiennement**, un comprimé par voie orale, pour un coût de traitement journalier de 1,13€ pour le princeps, et de 0,69€ pour les Génériques.

Fosamax® 70 mg et ses génériques doivent être pris **une fois par semaine**, par voie orale, pour un coût de traitement journalier compris entre 0,73 et 0,68€ pour le princeps (en fonction du conditionnement), et compris entre 0,49 et 0,53€ pour les Génériques.

Pour permettre une absorption adéquate de l'alendronate (90) :

- il doit être pris au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, boissons ou médicaments de la journée (incluant les antiacides, les médicaments contenant du calcium et les vitamines) seulement avec un grand verre d'eau (pas d'eau minérale).
- Les autres boissons (y compris l'eau minérale), les aliments ou certains médicaments risquent de diminuer l'absorption de l'alendronate.

Pour réduire le risque d'irritation oesophagienne (90) et les effets indésirables associés l'alendronate doit être pris strictement au lever, avec un grand verre d'eau du robinet (minimum 200 ml). De plus, les patientes ne doivent pas

- croquer le comprimé ni le laisser se dissoudre dans leur bouche en raison du risque potentiel d'ulcérations oropharyngées.
- s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise, et attendre jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée qui devront être pris au moins 30 minutes après la prise du comprimé avant de s'allonger
- prendre son traitement au coucher ou avant le lever.

d. Combinaison (57):

Il existe également une combinaison appelée Fosavance® entre l'alendronate 70 mg et une supplémentation en vitamine D3 2 800 ou 5 600 UI: une prise par semaine pour un coût de traitement journalier compris entre 0,56 et 0,62€.

5. LE RISEDRONATE

a. Données d'efficacité anti fracturaire et de tolérance de l'étude pivot:

L'étude pivotale VERT (*Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy*), avait pour objectif de d'évaluer l'efficacité et la sécurité du risédronate, dans la prévention des fractures vertébrales et périphériques, chez les femmes ostéoporotiques (91).

Le critère principal de l'étude était la réduction du risque de fracture à 3 ans.

Cette étude randomisée, double aveugle versus placebo a impliquée 2458 femmes atteintes d'ostéoporose post ménopausique, 820 dans le groupe placebo, 817 dans le groupe risédronate 2,5mg/j

et 821 dans le groupe 5mg/j. L'âge moyen était de 69 ans, et environ 80% des patientes présentaient au moins une fracture vertébrale ou plus (en moyenne, 2,5 fractures vertébrales)

Après 1 an, le groupe 2,5 mg a été arrêté.

Après 3 ans, risedronate 5mg/j a **significativement réduit de**

- **41% le risque relatif de nouvelle fracture vertébrale** ($p=0,003$) : 16,3% des femmes sous placebo se sont fracturées, contre 11,3% des femmes sous risedronate. A noter que le risque de fracture vertébrale était réduit de 65% au cours de la première année de traitement.
- **39% le risque relatif de fracture non vertébrale** ($p=0,02$) : 8,4% des femmes sous placebo se sont fracturées, contre 5,2% des femmes sous risedronate.

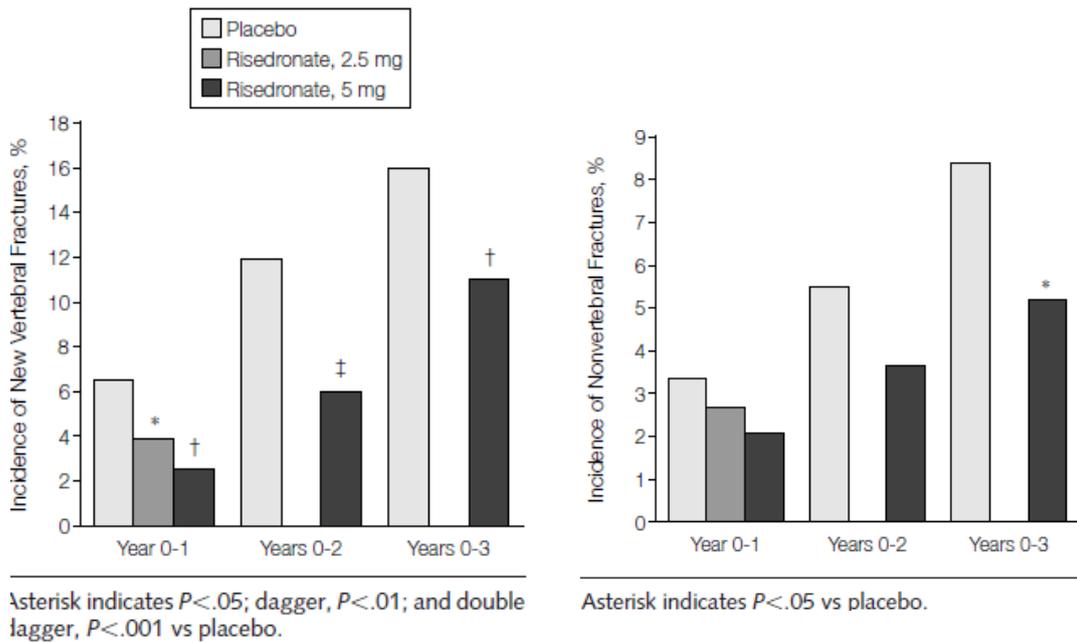


Figure 30 : Incidence des fractures vertébrales et non vertébrales, en fonction des différents groupes de traitement

Le risédronate a également significativement augmenté la DMO comparé aux patientes sous placebo, avec une différence de 2,8% à la tête fémorale et 4,3% au niveau vertébral

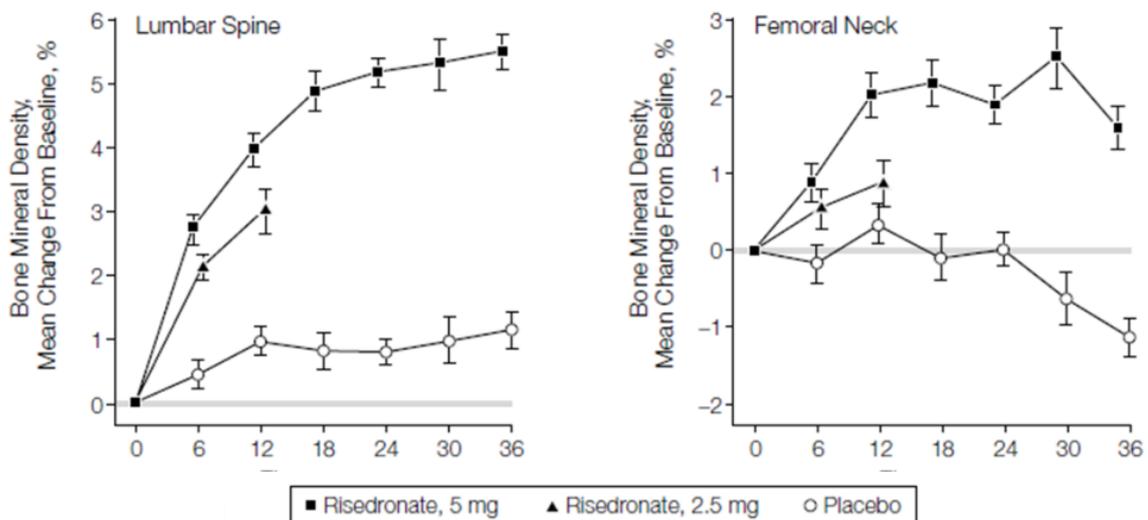


Figure 31 : Variation de la DMO au rachis et à la tête fémorale dans les différents groupes de traitement

Dans cette étude, l'incidence globale d'effets indésirables était similaire dans les différents groupes, tout comme l'incidence d'effets indésirables graves.

b. Données d'utilisation au long terme.

Une étude d'extension, menée sur une période de 7 ans a permis de mesurer **l'efficacité sur le long terme sur la survenue de fracture vertébrale et non vertébrale** (92). 136 patientes initialement intégrées dans l'étude pivotale ont été suivies et ont complété l'étude. A noter que cette étude de suivi se décompose en 2 phases : une phase de deux années supplémentaires, où le double aveugle a été maintenu, et 2 années supplémentaires, où toutes les patientes étaient sous risédronate.

A l'issue de cette étude :

- **l'incidence de nouvelle fracture vertébrale radiographique était la même dans les deux groupes** : 3,8%/an, 5 femmes de chaque groupe ayant subies au moins une nouvelle fracture
- **l'incidence de nouvelle fracture vertébrale était la même au cours des 3 périodes de l'étude**, pour le groupe risédronate, indiquant qu'il n'y a pas de perte d'efficacité du traitement dans le temps
- **L'incidence de fracture non vertébrale n'était pas statistiquement différente** entre les 2 groupes : 6 patientes se sont fracturées dans le bras placebo, contre 5 dans le bras risédronate
- Il n'y a **pas eu de nouveaux effets indésirables** identifiés

Ces résultats semblent confirmer qu'après 7 années d'utilisation, le risédronate n'a pas perdu d'efficacité anti fracturaire.

c. Rythme et voie d'administration (57):

Actonel® 5mg et ses génériques doivent être pris **quotidiennement**, un comprimé par voie orale, pour un coût de traitement journalier de 0,77 € pour le princeps, 0,59 € pour les Génériques.

Actonel® 35mg ses génériques doivent être pris **une fois par semaine**, par voie orale, pour un coût de traitement journalier compris entre 0,84 et 0,90€ pour le princeps (en fonction du conditionnement), et compris entre 0,59 et 0,55€ pour les Génériques.

Actonel® 75mg ses génériques doivent être pris **deux jours consécutifs par mois**, par voie orale, pour un coût de traitement journalier compris entre 0,90 et 0,96€ pour le princeps (en fonction du conditionnement), et compris entre 0,59 et 0,63€ pour les Génériques.

Le comprimé de risédronate doit être pris (93)

- le même jour chaque semaine
- avec un verre d'eau plate au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée, avant d'autres médicaments ou boissons (autre que de l'eau).
- sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche
- en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (120 ml) pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac.

d. Combinaison (57)

Il existe également une « combinaison de conditionnement » entre le risédronate 35mg, et une supplémentation calcium/vitamine D3 1 000 mg/880 UI : L' ACTONELCOMBI®, une prise par semaine pour les comprimés de risédronate, une prise par jour, les 6 jours suivants de la même semaine pour les sachets de calcium/vitamine D3. Le coût de traitement journalier est compris entre 0,87 et 0,89€ en fonction du conditionnement.

6. L'ACIDE ZOLEDRONIQUE

a. Données d'efficacité anti fracturaire et de tolérance de l'étude pivot (94):

L'étude pivotale HORIZON (*Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly*), avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du zoledronate sur la prévention de nouvelles fractures vertébrales et de hanche (critère principal de l'étude), ainsi que la sécurité du traitement sur une période de 3 ans.

Cette étude randomisée, double aveugle versus placebo a impliqué 7736 femmes atteintes d'ostéoporose post ménopausique, 3861 dans le groupe placebo, 3875 dans le groupe zoledronate. L'âge moyen était de 73 ans, environ 36% des patientes ne présentaient pas de fracture vertébrale, 28% en présentaient 1 et 36% en présentaient 2 et plus.

Après 3 ans, l'acide zoledronique a **significativement réduit de**

- **70% le risque relatif de nouvelle fracture vertébrale morphométrique:** 10,9% des femmes sous placebo se sont fracturées, contre 3,3% des femmes sous zoledronate

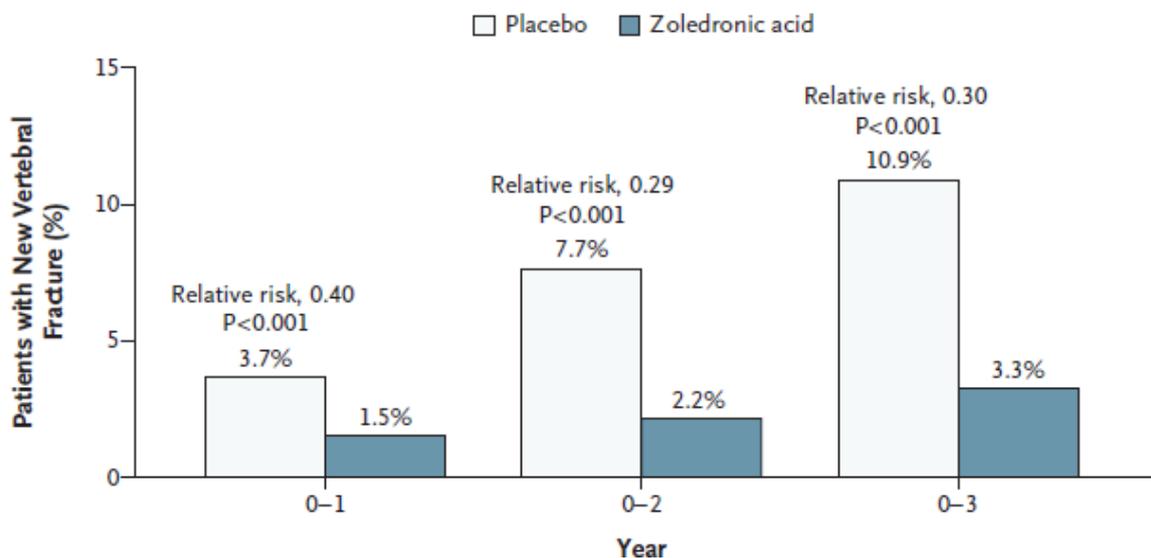


Figure 32 : Evaluation du risque relatif de nouvelle fracture vertébrale morphométrique

- **41% le risque relatif de fracture de hanche:** 2,5% des femmes sous placebo se sont fracturées, contre 1,4% des femmes sous zoledronate.

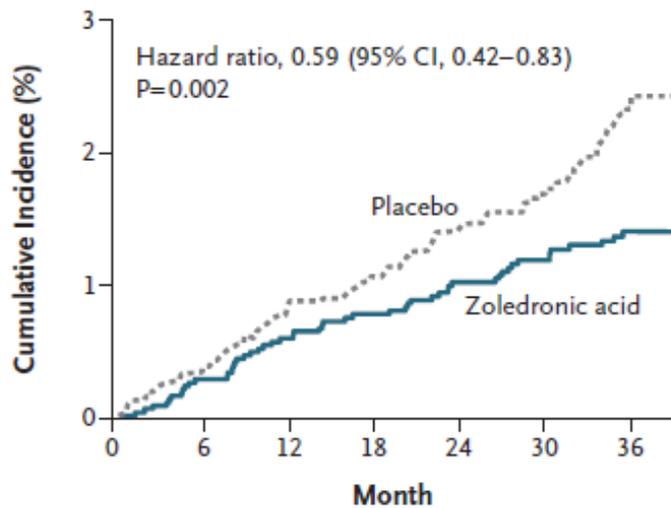


Figure 33 : Evaluation de l'incidence des fractures de hanche

- 25% le risque relatif de fracture non vertébrale

L'acide zolédronique a également significativement augmenté la DMO comparé aux patientes sous placebo, de plus de 6% à la hanche totale et au rachis.

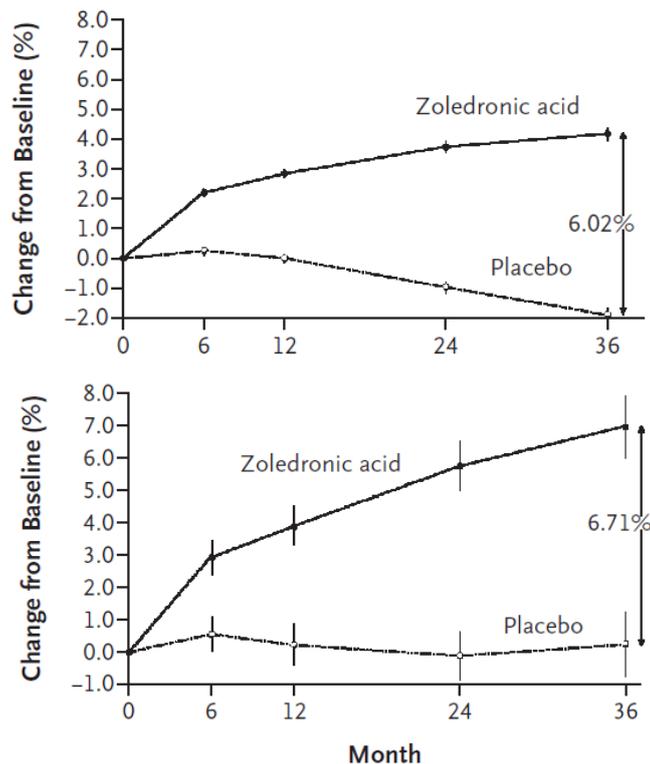


Figure 34 : Evolution de la DMO au cours du temps, à la hanche totale et au rachis, en fonction des traitements

Dans cette étude, le nombre de patientes décédées, ayant subies des effets indésirables graves ou ayant dû arrêter leur traitement suite à un effet indésirable grave n'était pas statistiquement différent entre les 2 groupes. Cependant, le nombre de patient présentant des effets indésirables étaient

significativement plus élevé (95.5% vs. 93.9%) dans le groupe acide zoledronique, notamment dû à un plus grand nombre de réaction au site d'injection.

De plus, le nombre de patient présentant l'un des 5 effets indésirables les plus fréquemment rencontrés après la première injection était significativement plus important dans le groupe zoledronate, mais leur nombre a diminué de façon importante après plusieurs injections.

b. Données d'utilisation au long terme (95)

L'étude HORIZON PFT (*Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce yearly Pivotal Fracture Trial*) est l'étude d'extension de l'étude HORIZON. **Elle avait pour objectif d'évaluer l'intérêt de l'utilisation au long terme du zoledronate**, en comparant l'effet entre un traitement arrêté après 3 ans (n = 617), et un traitement suivi sur 6 années (n = 616). A noter que le design de cette étude est similaire, mais plus court, que celui de l'étude d'extension pour l'alendronate.

A l'issu de cette étude :

- **Le risque de fracture vertébrale morphométrique était significativement réduit** dans le groupe ayant bénéficié de zoledronate pendant 6 ans, par rapport au groupe n'ayant été que 3 ans sous traitement : 3% de patientes se sont fracturées dans le groupe 6 ans, contre 6,2% dans le groupe 3 ans (p= 0,035).
- **il n'y avait pas de différence significative pour les autres fractures :**
 - Concernant les **fractures non vertébrales** : 8,2% de patientes se sont fracturées dans le groupe 6 ans, contre 7,6% dans le groupe 3 ans.
 - Concernant les **fractures de hanche** : 1,3% de patientes se sont fracturées dans le groupe 6 ans, contre 1,4% dans le groupe 3 ans.
- **Le nombre de patient avec un ou plusieurs effets indésirables était similaire dans les 2 groupes**, et il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant le nombre de décès, ou d'effets indésirables graves.

Il est important de noter que l'incidence des fractures morphométrique fut ainsi réduit dans le groupe traité pendant 6 années, mais également traité uniquement pendant les 3 premières années, suggérant un bénéfice résiduel maintenu après la fin du traitement.

c. Rythme et voie d'administration (57):

Aclasta® 5 mg I.V. et ses génériques doivent être administrés en une perfusion intraveineuse par an, durant 15 minutes au moins

Chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré, il est recommandé de réaliser l'administration d'ACLASTA deux semaines ou plus après l'intervention sur la fracture (96).

Le coût de traitement journalier est de 0,98€ pour le princeps, et de 0,44€ pour les Génériques, a cela vient s'ajouter le coût de l'acte infirmier lié à l'injection.

D. LE DENOSUMAB: PREMIER AGENT ANTI-RANK LIGAND

Le Dénosumab Prolia® est un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique et de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif du cancer de la prostate (97). C'est le dernier traitement commercialisé en France en 2014 dans la prise en charge de l'ostéoporose, après un remboursement retardé pendant près de 3 ans.

1. Mécanisme d'action (98)

Tout comme les biphosphonates, le dénosumab va induire une puissante action anti résorptive, mais le mécanisme à l'origine de cette inhibition est bien différent, et correspond à une nouvelle approche dans la prise en charge de l'ostéoporose: **le dénosumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG2, avec une forte affinité pour le RANK-Ligand**. Cette association va empêcher la fixation du RANK-L sur son récepteur, à la surface des ostéoclastes et leurs précurseurs, à l'origine **d'une inhibition de leur différenciation, leur activation et même leur survie**. Cette inhibition des ostéoclastes est ainsi à l'origine de l'action anti résorptive du dénosumab.

A noter que, contrairement aux biphosphonates qui ont la capacité à fixer la matrice osseuse, et être internalisé par les ostéoclastes, le dénosumab reste dans le milieu extracellulaire, et ne s'associe pas à la matrice osseuse, expliquant ainsi son caractère réversible (99).

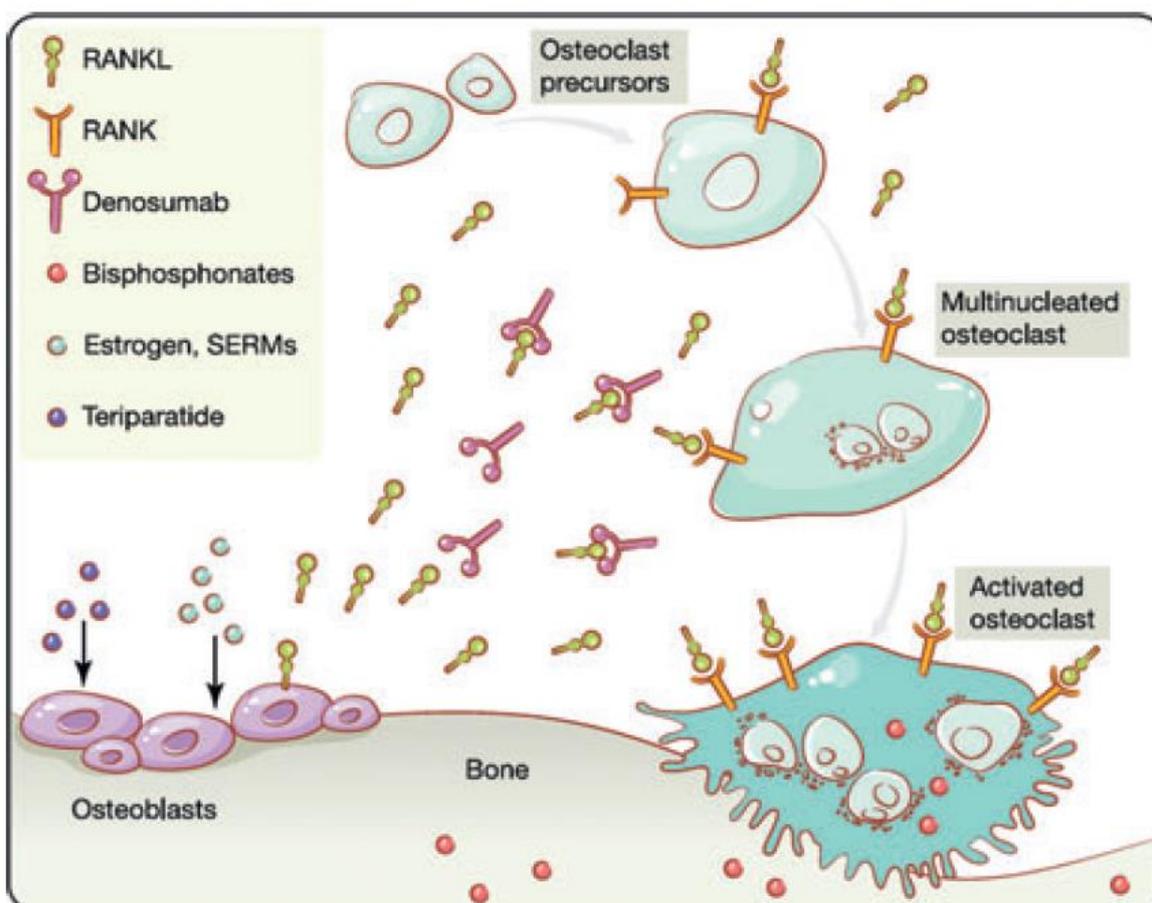


Figure 35 : Mécanisme d'action du dénosumab (18)

2. Données d'efficacité anti fracturaire et de tolérance de l'étude pivot (98)

L'étude pivotale **FREEDOM** (*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months*) est une étude internationale dont l'objectif était d'évaluer l'**efficacité du denosumab sur la prévention de nouvelle fracture vertébrale** (critère principal), **fracture non vertébrale et fracture de hanche** (critères secondaires de l'étude), ainsi que la sécurité du traitement sur une période de 3 ans. Cette étude randomisée, double aveugle versus placebo a impliquée **7868 femmes atteintes d'ostéoporose post ménopausique**, 3935 dans le groupe placebo, 3933 dans le groupe denosumab. L'âge moyen de ces patientes était de 72 ans, 53% d'entre elles présentaient un antécédent de fracture, notamment 39% de fractures non vertébrales et environ 24% de patientes présentant une fracture vertébrale.

Après 3 ans, le denosumab a **significativement réduit de**

- **68% le risque relatif de nouvelle fracture vertébrale** : 7,2% des femmes sous placebo se sont fracturées, contre 2,3% des femmes sous denosumab.

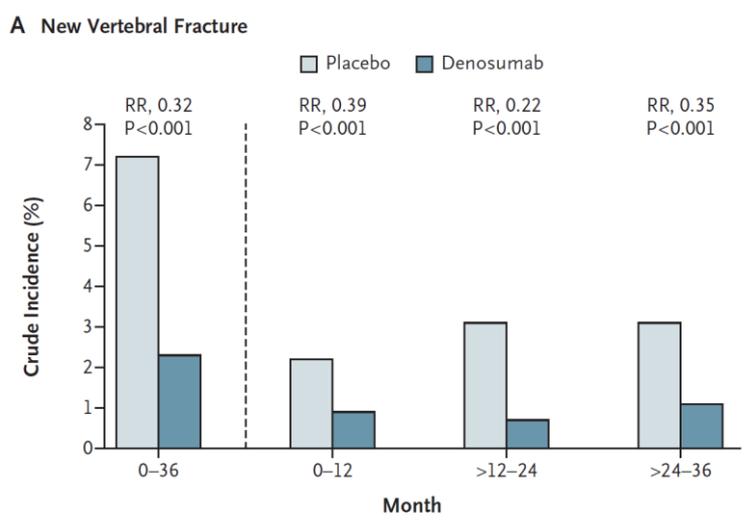


Figure 36 : Incidence de nouvelle fracture vertébrale sous dénosumab vs placebo.

- **40% le risque relatif de fracture de hanche** : 1,2% des femmes sous placebo se sont fracturées, contre 0,7% des femmes sous denosumab.
- **20% le risque relatif de fracture non vertébrale**

Le dénosumab a également significativement augmenté la DMO de **9,2% au rachis** et **6% à la hanche totale**, comparé aux patientes sous placebo.

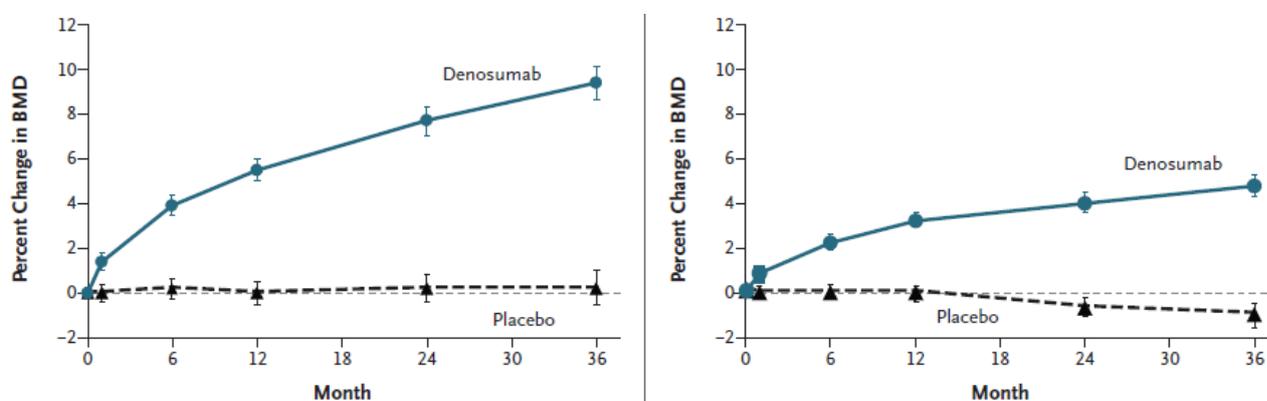


Figure 32 : Evolution de la DMO au cours du temps, au rachis et à la hanche totale, en fonction des traitements

Dans cette étude, l'incidence globale d'effet indésirable était similaire dans les différents groupes, tout comme l'incidence d'effets indésirables graves.

3. Données d'utilisation au long terme (100).

L'extension de l'étude FREEDOM a pour objectif de déterminer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du **denosumab**, sur une période allant jusqu'à 10 ans. Cette étude multicentrique en ouvert a inclus 4550 femmes. Les résultats à 6 mois montre que:

- **L'incidence de nouvelle fracture vertébrale a été identique à 3 ans et à 6 ans (3,5%)** et inférieure à l'incidence observée chez les patientes du groupe placebo à la fin de la 3^{ème} année (7,2%)
- **L'incidence des fractures non vertébrales a diminué au cours des 3 années d'extension, passant de 6,5% à 5,6%**, là où l'incidence des patientes sous placebo était de 8%
- **Au cours des 3 premières années de la phase d'extension, l'incidence d'effets indésirables quels qu'ils soient était similaire ou inférieure à celle rapportée au cours de l'étude FREEDOM.**

Les données présentées par Bone HG *et al.*(Abstract LB-1157) à l'ASBMR 2015 montrent que 80 % patients entrées dans l'étude d'extension ont été suivis 10 ans et ont obtenu un gain continu de (DMO) par rapport à l'inclusion avec un gain au rachis lombaire de 21,6 % et de 9,1 % à la hanche totale.

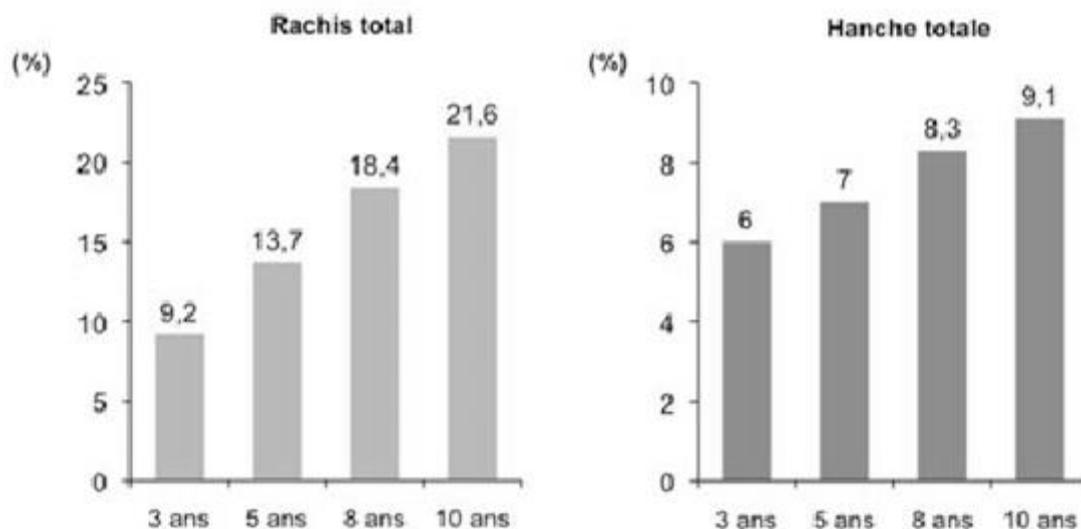


Figure 37 : Variations de la DMO par rapport à l'inclusion chez les patients traités en continu par dénosumab (d'après par Bone HG *et al.*(Abstract LB-1157))

Les taux annuels de fractures vertébrales et non vertébrales restent bas comparables, à ceux des années précédentes. La tolérance globale est bonne. Ces résultats semblent confirmer que l'utilisation du dénosumab au long court permet un maintien de l'efficacité anti fracturaire.

4. Données de tolérance

Le dénosumab a un plan de gestion de risque (PGR) qui intègre notamment la surveillance des risques d'infections cutanées, d'hypocalcémie, de cancers, et d'ostéonécrose de la mâchoire (97).

Le profil de sécurité du dénosumab a récemment été actualisé dans le cadre d'une procédure d'évaluation européenne des données de Pharmacovigilance. Ainsi les professionnels de santé amenés à utiliser cette spécialité ont été informés par le laboratoire :

- **Du risque de fracture fémorale atypique**, afin que ceux-ci (101):
 - informent leurs patients du risque de survenue de fractures atypiques rares du fémur
 - examinent les deux membres inférieurs si une fracture atypique est suspectée
 - envisagent l'arrêt du traitement en cas de suspicion de fracture fémorale atypique.
- **Du besoin de minimiser le risque d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM)** au cours du traitement (102), afin que ceux-ci :
 - évaluent les facteurs de risque d'ONM chez tous les patients avant l'initiation du traitement. Si des facteurs de risques existent, un examen dentaire et des soins préventifs seront alors recommandés
 - informent les patients sur l'importance de maintenir une bonne hygiène buccale, de faire des bilans dentaires réguliers et de signaler immédiatement tout symptôme buccal pendant leur traitement.

Ce risque est similaire à celui observé avec les biphosphonates.

- **Minimiser le risque d'hypocalcémies** au cours du traitement (102), afin que ceux-ci :
 - contrôlent la calcémie des patients avant et après chaque injection, mais aussi en cas de symptômes laissant penser à une hypocalcémie
 - informent leurs patients sur la nécessité de signaler tout symptôme pouvant faire suspecter une hypocalcémie.

Enfin, il existe un risque infectieux (urinaire et des voies respiratoires supérieures) et un risque allergique (éruption cutanée) similaire à celui observé avec les biphosphonates (57).

5. Indication, Prix et Remboursement (97)

Le dénosumab est indiqué dans **le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. Le dénosumab réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche.**

Selon la HAS, le dénosumab est **un traitement de seconde intention**, dont le remboursement ne sera assuré qu'en relais d'un traitement par biphosphonates (57).

Le coût de traitement journalier du dénosumab est de 1,14 €, a cela vient s'ajouter le coût de l'acte infirmier.

6. Rythme et voie d'administration (97):

Le dénosumab est disponible dans un stylo pré rempli jetable 60 mg administrée en dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou l'arrière du bras.

E. LE TERIPARATIDE: PREMIER OSTEOFORMATEUR

1. Mécanisme d'action

La PTH est une hormone dont l'action varie en fonction de son mode d'administration. En continue, elle stimule la résorption osseuse en favorisant le recrutement et la différenciation des pré-ostéoclastes, et l'activation des ostéoclastes matures (22).

Présente de façon pulsatile, elle permet d'augmenter l'apposition d'os nouvellement formé à la surface de l'os trabéculaire et cortical, en stimulant préférentiellement l'activité ostéoblastique par rapport à l'activité ostéoclastique (103). Pour se faire, la PTH agit

- de façon directe sur la lignée ostéoblastique en favorisant la prolifération de précurseurs ostéoblastiques, leur différenciation en ostéoblastes, et réduit l'apoptose des ostéoblastes (104).
- façon indirecte, en favorisant l'inhibition de la sclérostine, et favorise donc l'activation de la voie Wnt (105).

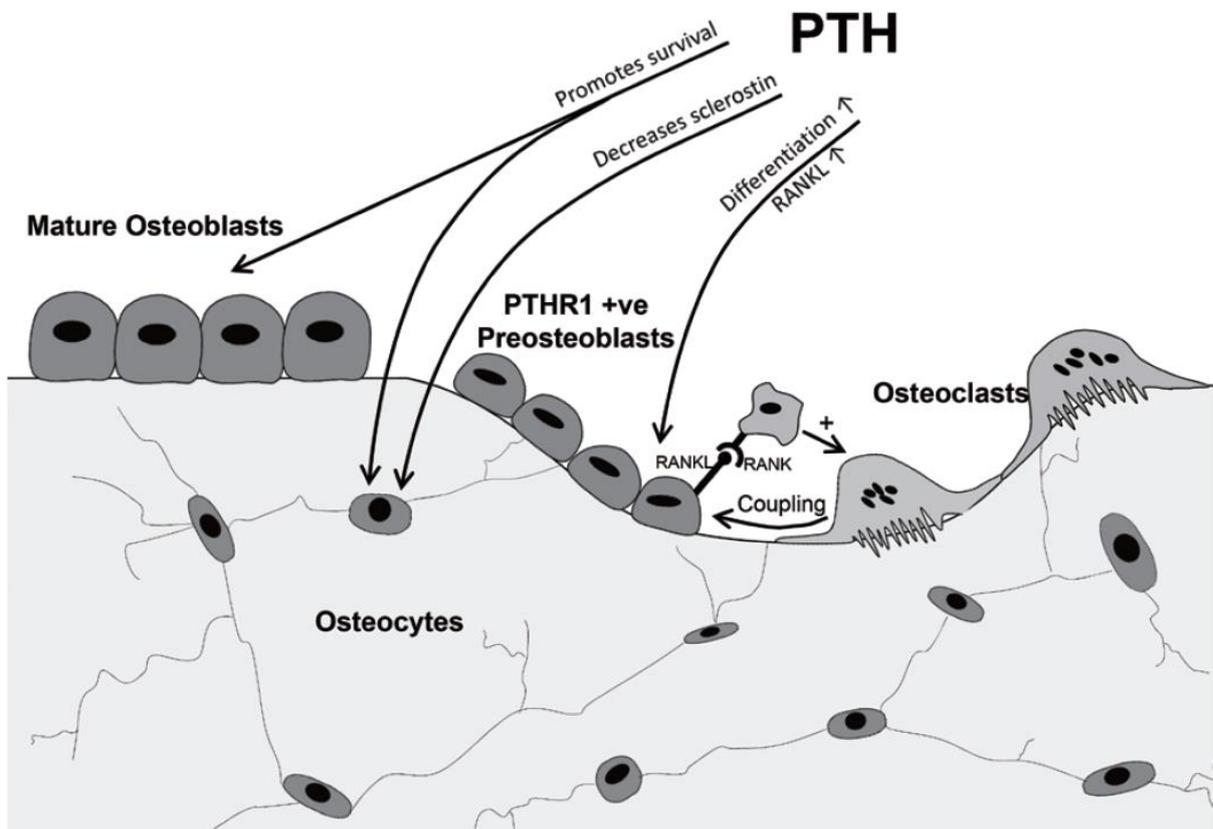


Figure 38 : Effets anaboliques de la PTH sur le remodelage osseux (106)

Le tériparatide FORSTEO® est un produit de biotechnologie, produit sur E. coli par la technique de l'ADN recombinant. Il correspond à la séquence active des 34 premiers acides aminés de l'extrémité aminotermine de la parathormone humaine endogène (103).

2. Données d'efficacité anti fracturaire et de tolérance de l'étude pivot (107)

L'étude pivotale FPT (*Fracture Prevention Trial*) est une étude internationale dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du téraparatide sur la prévention de nouvelle fracture vertébrale (critère principal), fracture vertébrale multiple et fracture non vertébrale (critères secondaires de l'étude), ainsi que la sécurité du traitement sur une période de 18 mois.

Cette étude randomisée, double aveugle versus placebo a impliqué **1637 femmes atteintes d'ostéoporose post ménopausique** notamment 544 dans le groupe placebo, 541 dans le groupe téraparatide 20µg. Pour ces patientes, l'âge moyen était de 69 ans, et elles présentaient en moyenne 2,3 fractures vertébrales

Après 18 mois, les patientes traitées par téraparatide ont significativement réduit de

- **65% le risque relatif de nouvelle fracture vertébrale**: 14,3% des femmes sous placebo se sont fracturées, contre 5% des femmes sous téraparatide.
- **77% le risque relatif de fractures vertébrales multiples** : 4,9% des femmes sous placebo se sont fracturées, contre 1,1% des femmes sous téraparatide.
- **53% le risque relatif de fracture périphérique, tous sites confondus** : 3,9% des femmes sous placebo se sont fracturées, contre 1,5% des femmes sous téraparatide.

A noter que, du fait de la taille de l'étude, il n'a pas été possible d'atteindre le nombre de fracture de hanche requis pour atteindre la significativité statistique. Le téraparatide n'a donc pas démontré son efficacité sur la hanche seule

Dans cette étude, l'incidence globale d'effet indésirable était similaire dans les différents groupes, tout comme l'incidence d'effets indésirables graves.

De plus, 51 patientes de l'étude FTP ont réalisé des biopsies pairées, avant et après traitement par téraparatide. Ces biopsies, réalisées au niveau de la crête iliaque, ont permis de juger de l'effet physiologique du téraparatide sur l'os cortical et trabéculaire, et ainsi montrer qu'en plus d'augmenter la DMO, le téraparatide permet de reconstruire un os de qualité, favorisant une augmentation de l'épaisseur corticale, une augmentation du volume et de la connectivité trabéculaire, et une amélioration de la microarchitecture globale de l'os trabéculaire, confirmant son action anabolique (108).

A noter que le téraparatide, en stimulant le remodelage intra-cortical est peut être à l'origine d'une augmentation de la porosité corticale en début de traitement. Toutefois, Cette augmentation de la porosité corticale ne semble pas associée à une réduction de la résistance mécanique osseuse, probablement compensée par une augmentation de l'épaisseur corticale (109).

3. Données d'utilisation au long terme

L'utilisation du téraparatide étant limitée à 24 mois, il n'existe pas de données d'utilisation au long terme. L'étude Lindsay a toutefois montré un maintien de l'efficacité anti fracturaire du téraparatide 18 mois après l'arrêt du traitement, quel que soit le traitement instauré en suivi (110).

4. Données de tolérance (103)

La balance bénéfice risque du téraparatide est bonne, avec une faible incidence de survenue d'effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par téraparatide sont les nausées, douleurs dans les membres, céphalées et sensations vertigineuses.

La durée totale maximale de traitement ne doit pas dépasser 24 mois, et ne peut être renouvelé au cours de la vie du patient. Cette spécificité du tériparatide provient du fait que des études chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration de plus de 2 ans de tériparatide, à des doses pouvant aller jusqu'à 80 fois la dose normale. Un ostéosarcome est une tumeur maligne osseuse caractérisé par le développement anarchique de cellules produisant de la matrice osseuse. L'étiologie de cette maladie est encore peu connue, notamment due à une faible incidence (1,7 cas par million pour les personnes entre 25 et 59 ans, et 4.2 cas par million pour les personnes de plus de 60 ans), mais elle a été observée en association avec la maladie de Paget, ou après irradiations des tissus osseux. Ces observations précliniques sont donc à l'origine de contre-indications à l'utilisation du tériparatide :

- Maladies métaboliques osseuses, dont la maladie de Paget
- Elévation inexplicée des phosphatases alcalines, signe potentiel de cancer
- Antécédent de radiothérapie du squelette par méthode conventionnelle ou par implant,
- patients atteints de tumeurs osseuses malignes ou de métastases osseuses

L'étude Osteosarcoma Surveillance Study a donc été initiée dès 2003, et pour une durée de 15 ans afin d'évaluer le risque potentiel associé à l'utilisation du tériparatide. Ce suivi de pharmacovigilance est en cours, mais les données obtenues après 7 années de commercialisation, montre que plus d'un million de patients ont été traités à travers le monde, et qu'aucun cas d'ostéosarcome n'a été identifié chez les patients précédemment traités par tériparatide (111).

5. Indication, prix et remboursement (103)

Le tériparatide est indiqué chez les adultes, **dans le traitement de l'ostéoporose chez les patientes ménopausées ostéoporotiques à risque élevé de fracture.** Chez ces patientes, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.

Le coût journalier du tériparatide est de 12,20 €.

Le remboursement du tériparatide est limité 18 mois, chez des patientes présentant au moins deux fractures vertébrales.

6. Rythme et voie d'administration (103)

Le tériparatide se présente sous la forme d'un stylo injectable, permettant une injection sous cutanée par jour pendant 28 jours. A noter que la durée maximale de traitement est de 24 mois, mais que son remboursement est limité à 18 mois en France. A l'arrêt du traitement, le relais pourra être pris par un autre antirésorbeur (27).

V. AVENIR DE LA PRISE EN CHARGE DE L'OSTEOPOROSE.

La prise en charge de l'ostéoporose reste un enjeu de santé publique qui a besoin d'être adressé. S'il existe actuellement plusieurs thérapeutiques efficaces pour prévenir les fractures ou la récurrence fracturaire chez les patientes ostéoporotiques, la prise en charge pourrait bénéficier d'amélioration :

- soit par la mise en place **d'un système de soins plus performant**, pour prendre en charge les patients fracturés, et ainsi éviter la récurrence fracturaire.
- Soit par l'optimisation de **l'observance des patients**
- soit par une **meilleure utilisation des thérapeutiques actuelles**, et la mise en place de séquence thérapeutiques, en combinaison afin d'induire une synergie d'action
- soit par le **développement de nouvelles molécules**, faisant intervenir de nouvelles voies de signalisation, et un mécanisme d'action différent

A. LES RESEAUX DE SANTE: UN SYSTEME DE SOINS POUR EVITER LA RECIDIVE FRACTURAIRE

Les fractures ostéoporotiques de fragilité représentent un véritable enjeu de santé publique. Elles sont à l'origine d'une altération importante de la qualité de vie des patients, mais sont également associées à une réduction de l'espérance de vie des patients (27). A l'échelle de la société, la prise en charge des fractures représente un coût de 4,8 milliards d'euros par an, alors que seulement 350 millions d'euros sont utilisés dans un but de prévention pharmacologique (37).

Un montant relativement faible, associé à un chiffre important : **seule 1 patiente sur 5 reçoit un traitement anti-ostéoporotique suite à une fracture de fragilité en France** (112). Malgré l'existence de recommandations et de traitements disponibles, la plupart des patientes ayant souffert d'une fracture de fragilité ne sont pas diagnostiquées comme « ostéoporotiques », et ne sont pas correctement prises en charge.

Ainsi, on constate dans le rapport de la CNAM de Juillet 2015 que (54) :

- **52% des patients n'ont pas consulté leur médecin traitant dans le mois** suivant la sortie des établissements de médecine chirurgie obstétrique (MCO)
- **le taux de réalisation d'ostéodensitométrie est inférieur à 10% dans l'année suivant l'hospitalisation**
- **le taux d'instauration de traitement spécifique sont faibles, 15% pour MCO et 17% pour les personnes passant par une unité de soins de suite et de réadaptation**

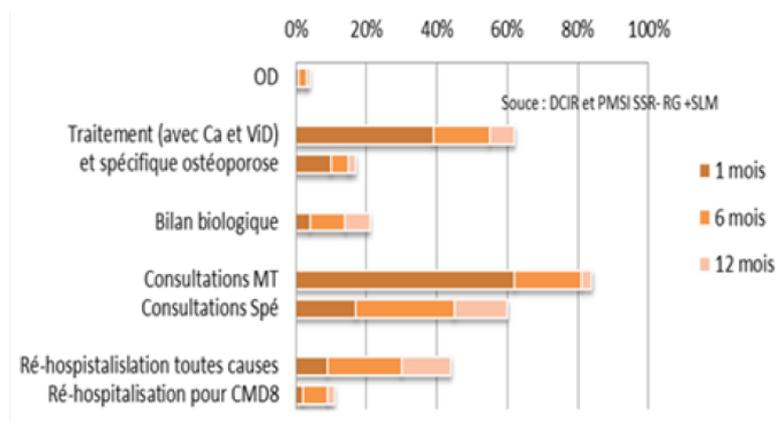


Figure 39 : Parcours de soins en sortie d'hospitalisation, des personnes passant par une unité de soins de suite et de réadaptation (54)

Source : Atih (PMSI MCO) et Cnamts (Sniiram), traitements Cnamts. Champ : régime général - France entière

Ces données montrent bien que la prise en charge de ces patientes peut être améliorée en France **en commençant par l'identification des personnes à risque de fractures ou de refacturent.**

1. Une prise en charge pluridisciplinaire centrée sur le parcours du patient

Selon la Direction Générale de l'Offre de Soins, la coordination des soins est définie comme **une action conjointe des professionnels de santé et des structures de soins, en vue d'organiser la meilleure prise en charge des patients en situation complexe**, en terme d'orientation dans le système, de programmation des étapes diagnostiques et thérapeutiques, et d'organisation du suivi. Elle s'intègre dans le parcours de soins et a pour objectif de **faire bénéficier le patient de la bonne réponse** (médicale, médico-sociale, sociale), **au bon moment, et dans les meilleures conditions** (114).

Cette démarche n'est pas propre à l'ostéoporose, mais fait écho à l'initiative de l'IOF « Capture the Fracture », destinée à favoriser l'implémentation de **réseaux de santé ou Fracture Liaison Service (FLS)**: ce modèle de soins est centré autour d'un coordinateur, qui favorise le travail cross-fonctionnel des différents acteurs de santé autour des patients fracturés : rhumatologues, gériatres, rééducateurs fonctionnels, chirurgiens orthopédistes, radiologues, médecins généralistes... Ce type de structure se développe actuellement en Europe dans certains établissements de soins qui traitent les patients avec des fractures de fragilité. Elles **permettent d'améliorer la prévention des nouvelles fractures**, et à terme, la santé des patients présentant des fractures de fragilité. Les 3 objectifs principaux de ces structures sont **l'identification, la prise en charge et le suivi des patients ayant des fractures de fragilité** (35).

2. Une amélioration de la prise en charge prouvée en Europe.

L'exemple le plus connu, mais aussi l'un des plus réussi correspond à filière du *Glasgow Western Infirmary* en Écosse. Mis en place en 1999, ce FLS avait pour objectif de veiller à ce que tous les patients âgés de plus de 50 ans présentant une fracture de fragilité bénéficient d'un dépistage du risque de nouvelle fracture et d'une prise en charge en cas de besoin. La collaboration des chirurgiens

orthopédistes et des médecins généralistes a permis d'établir une prise en charge standardisée pour ces patients.

Cette structure a permis, au cours des 18 premiers mois de fonctionnement **d'améliorer le dépistage de l'ostéoporose : 100 % des patients présentant une fracture de fragilité se sont vus proposer un examen** pour évaluer le risque de fracture, soit près de 4 600 patients avec des fractures de fragilité. Une **densitométrie a été proposée à environ 75 % des patients fracturés** (115).

8 années après la mise en place de cette structure, plus de 11 000 patients ont ainsi été identifiés, **80% d'entre eux ont été pris en charge, et diagnostiqués comme ostéoporotiques**. Les 20% restant n'ont pas souhaité donner suite à leur prise en charge. Parmi les 80% de patients identifiés, **près de 60% des patients ont bénéficié d'un traitement anti-ostéoporotique**, soit plus de 6 700 patients (116).

Cette étude a également permis de déterminer si **cette approche était « coût efficace »**, sur la base d'une cohorte hypothétique de 1000 patients. Parmi eux, 686 ont reçu un traitement, contre 193 en dehors du FLS. **18 fractures supplémentaires ont été répertoriées dans la cohorte de « prise en charge classique », par rapport à la cohorte FLS, dont 11 fractures de hanche**. Le total des dépenses engendrées par :

- **le FLS fut estimé à 390 000£**: 98 000 £ d'exams et de frais diagnostiques, et 292 000£ de prévention médicamenteuse.
- **une prise en charge classique fut estimée à 99 000£**: 14 000£ d'exams et de frais diagnostiques, et 85 000£ de prévention médicamenteuse.
- les 18 fractures survenues dans cette cohorte de 1000 patients : 312 000 £.

En prenant en compte les dépenses engendrées par les 18 fractures supplémentaires survenues dans le groupe ayant bénéficié d'une prise en charge classique, on obtient un total de 411 000£, soit 21 000£ de plus que le coût d'un FLS. Cette économie importante associée à une diminution du nombre de fractures de fragilité et aux hospitalisations engendrées confirme que l'approche de soins coordonnée permet de prévenir les fractures, tout en restant coût efficace (116).

3. Une amélioration de la prise en charge prouvée en France.

Il existe en France plusieurs réseaux de santé, mais rares sont ceux qui ont publié leurs résultats. 2 réseaux importants ont tout de même publié des résultats intéressants: les filières du CHU d'Amiens et de l'hôpital St Antoine à Paris.

Le réseau de santé du CHU d'Amiens, a publié en 2014 les premiers résultats obtenus, suite à l'instauration d'une structure adaptée, entre Janvier 2010 et Décembre 2011. Une infirmière du réseau de santé a permis d'identifier les patients entrant dans l'hôpital avec une fracture de faible traumatisme, tout particulièrement dans les services des urgences et d'orthopédie. Parmi ces patients, 335 ont accepté de participer à cette étude observationnelle. Dans cette étude, 90% des patients ont été pris en charge afin de diagnostiquer leur risque d'ostéoporose, et un traitement a été instauré chez 75% des patients pour lesquels il était nécessaire. De plus, la persistance des patients étaient de 74% à 12 mois, et 67% à 18 mois, ce qui est supérieur à la moyenne dans l'ostéoporose. **Ainsi, la mise en place de ce réseau de santé a permis d'améliorer la prise en charge des patients. Il est toutefois intéressant de noter qu'au sein de ce réseau de santé, aucune fracture vertébrale n'a été détectée ou**

diagnostiquée, ce qui pousse les membres de ce réseau à s'interroger sur le besoin de mettre en place de nouveaux moyens permettant une meilleure recherche des fractures vertébrales (117).

Le réseau de santé de l'hôpital St Joseph a été créé en 2004. La première étape a consisté en la réalisation d'un état des lieux de la prise en charge au sein de l'établissement: parmi les femmes de plus de 45 ans hospitalisées pour une fracture du poignet, 29% ont bénéficié d'une prescription d'ostéodensitométrie et 16 % ont reçu un traitement pour la fragilité osseuse.

La seconde étape de la mise en place de ce réseau de santé fut la mise en place d'un plan d'action spécifique impliquant la création d'un poste de rhumatologue au sein du service d'orthopédie. La formation des infirmières des services impliquées a également permis d'améliorer la prise en charge des patients. Ainsi, entre 2004 et 2005 :

- 92 % des patients avec fracture du poignet se sont vus prescrire une ostéodensitométrie, contre 31% précédemment.
- 53,6 % des patients présentant une fracture de l'extrémité supérieure de l'humérus se sont vus prescrire un traitement spécifique, contre 17,8 % avant la mise en place de la structure.

Une amélioration importante de l'identification des patients à risque, et de la prise en charge médicamenteuse a ainsi été obtenue.

Toutefois, les patientes non hospitalisées, prises en charge en ambulatoire par le service d'accueil des urgences n'ont pu bénéficier de cette structure, et ont donc échappé à cette prise en charge optimisée. Ce constat a mené à la troisième étape de la mise en place de ce réseau de santé, et l'implication du service d'accueil des urgences dans la démarche. Ainsi, entre Janvier 2006 et Décembre 2008, on a pu assister à une augmentation du pourcentage d'ostéodensitométries prescrites,

- pour les fractures du poignet, passant de 54% à 87%
- et les fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus, passant de 38% à 71%

La prise en charge médicamenteuse a elle aussi augmenté:

- pour les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, passant de 8% à 53%
- et les fractures du rachis, passant de 40% à 77%

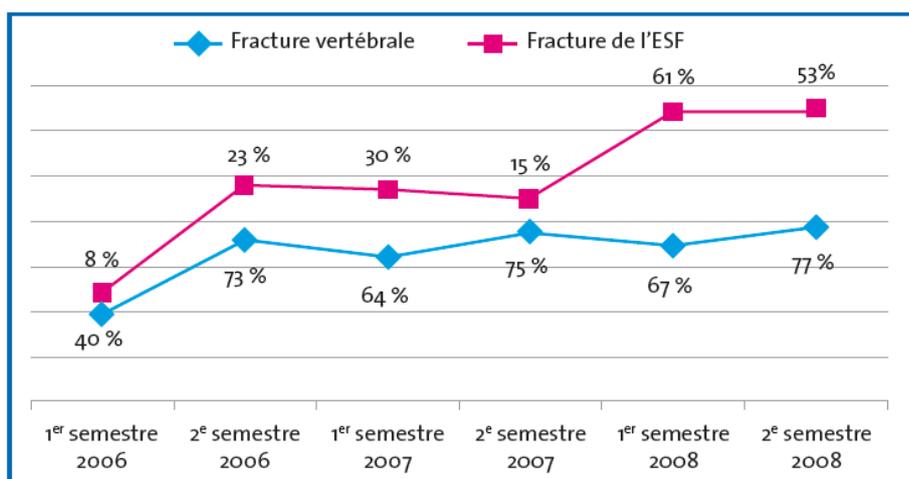


Figure 40 : Evolution du pourcentage de traitements de fond prescrits, pour les fractures de l'ESF et les fractures vertébrales, entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2008 (118).

Ainsi, l'implication d'une équipe cross fonctionnelle étendue, et la collaboration entre le service d'orthopédie, des urgences et de rhumatologie a permis une amélioration importante de l'identification des patients à risque, et de leur prise en charge médicamenteuse (118).

Le GRIO est actuellement en train de recenser les réseaux de santé actifs en France, afin de permettre de faire connaître ces initiatives locales, permettre le partage d'expérience, mais aussi soutenir les réseaux débutants.

B. OPTIMISATION DE L'ADHERENCE DES PATIENTES AUX TRAITEMENTS

L'adhérence des patients souffrant de pathologies chroniques est une véritable problématique dans le cadre de la prise en charge des patients au long court, quelle que soit la pathologie ou sa sévérité. Le suivi rigoureux de la prescription médicamenteuse correspond à l'adhérence au traitement, et se compose de l'observance et de la persistance :

- **l'observance** correspond à la capacité d'un patient à suivre avec précision la quantité et la fréquence de médicament prescrit par son médecin.
- **la persistance** correspond à la capacité d'un patient à suivre son traitement durant la durée indiquée par le médecin.

L'observance des pathologies asymptomatiques telles que l'hypertension, ou l'ostéoporose est particulièrement complexe, puisqu'elles ne sont pas associées à des symptômes soulagés par la prise du médicament, à l'origine d'un questionnement du patient sur la nécessité de prendre son traitement (119).

1. Données disponibles

Différentes études ont ainsi permis d'évaluer l'adhérence des patients ostéoporotiques à leur traitement. Les résultats varient en fonction des thérapeutiques, mais dans l'ensemble, les résultats sont peu satisfaisants. Ainsi, dans une étude américaine réalisée chez plus de 18 000 patientes a permis de montrer que quel que soit le traitement (différents biphosphonates, raloxifène ou THS) (120):

- **L'observance à 1 an était de 30%, et de 16% à 3 ans**
- **La persistance à 1 an était de 53%, et de 23% à 3 ans**
- **La non-adhérence des patients à 12 mois était d'environ 75%**

En France, les données ne sont pas plus rassurantes. Une étude menée entre 2007 et 2008, a permis d'évaluer la persistance de 2419 patientes ostéoporotiques prises en charge pendant 1 an (121) :

- 11.9% des patientes étaient sous biphosphonates à prise mensuelle
- 53.7% des patientes étaient sous biphosphonates à prise hebdomadaire
- 34.4% des patientes étaient sous biphosphonates à prise quotidienne
- 21.7% des patients étaient sous ranélate de strontium en prise quotidienne
- Et 12.2% des patients étaient sous raloxifène en prise quotidienne

Il est intéressant de noter que dans cette étude, un suivi régulier des patients, associé aux dosages des marqueurs étaient associés à une meilleure persistance.

Cette étude ne présente pas de données françaises de vraie vie pour le dénosmuab ou le tériparatide, toutefois, pour ce dernier qui est commercialisé depuis 10 ans en France, une étude observationnelle

récente a permis de montrer que la durée médiane de traitement sous téraparatide était de 17,4 mois, conformément aux critères de remboursement du produit. Plus de 75% des patientes étaient toujours sous traitement à 1 an, et 64% étaient toujours sous traitement à 17 mois (122).

2. Conséquences de la faible adhérence des patients aux traitements anti-ostéoporotiques

La non adhérence des patients au traitement est un véritable problème, car elle est associée à une perte de chance pour le patient. Ainsi, différentes études (119) ont permis de montrer **qu'une bonne compliance peut être associée à**

- **un meilleur gain densitométrique, pouvant atteindre 55% par an**
- **une diminution du risque de survenue de fracture, pouvant atteindre 20% au niveau périphérique, et 37% sur le risque de fracture de hanche seule**

Cette non adhérence a également un impact important en terme de coût pour la société. Une analyse basée sur un modèle de Markov préexistant permettant d'évaluer les conséquences de la non observance sur 10 ans, a permis d'envisager les coûts engendrés par les fractures de vertèbres, de hanche ou de poignet dans 3 situations différentes :

- **L'absence de traitement** : situation réalisée à partir des données des études observationnelles françaises.
- **Persistance des patientes traitées par biphosphonates oraux dans les conditions actuelles « de vraie vie »** : situation réalisée à partir des bases de données publiées
- **Persistance idéale des patientes traitées par biphosphonates oraux**: situation réalisée à partir de l'analyse des résultats des études cliniques, au cours desquelles le suivi des patientes est beaucoup plus important que dans la vraie vie.

30 000 simulations ont été réalisées pour les 3 situations, et ont permis de confirmer qu'une prise en charge (idéale ou non) était à l'origine d'une diminution de la survenue d'évènement fracturaire, mais également d'une diminution des coûts de prise en charge par personne :

- **En cas de non traitement, 20 701 fractures se sont produites**, chez 14 258 femmes, associées à un coût moyen de prise en charge sur 10 ans de **7 239 euros**
- **En cas de traitement en situation de vraie vie, 16 711 fractures se sont produites**, chez 12 331 femmes, associées à un coût moyen de prise en charge sur 10 ans de **6 711 euros**
- **En cas « persistance idéale », 12 378 fractures se sont produites**, chez 9 752 femmes, associées à un coût moyen de prise en charge sur 10 ans de **6 134 euros**

Une extrapolation de ces résultats permet d'évaluer à 30 millions d'euros par ans le coût engendré par la non observance des patients.

3. Comment optimiser l'observance des patients ?

Parmi les causes d'une mauvaise adhérence des patients, on note notamment (119) :

- **Un manque de discussion entre le médecin et son patient, ainsi qu'une mauvaise information des patients sur la maladie.** Il est important de comprendre que, bien souvent, les patients fracturés pensent qu'une fois la fracture prise en charge, le problème est résolu. L'origine

ostéoporotique de la fracture n'est pas comprise, donc la nécessité de la prendre en charge n'est pas comprise.

- **Le caractère asymptomatique de l'ostéoporose.** L'observance des patients n'est en effet pas récompensée par une diminution visible des symptômes
- **Les effets indésirables associés aux traitements.** La tolérance des traitements anti ostéoporotiques n'est pas sans problème pour le patient, d'autant que le risque de survenu de ces effets n'est pas toujours abordé par le médecin au cours l'initiation du traitement.
- **Les craintes et croyances personnelles.** En effet, l'ostéoporose bénéficie ces dernières années d'une mauvaise image auprès des média et du grand public, ce qui pousse certains patients à questionner le rapport bénéfice risque de leur traitement, considérant parfois que le traitement est plus dangereux que la maladie elle-même.
- **La prise en charge de patients âgés, poly médiqués.**

Un suivi optimisé et une éducation thérapeutique adaptée dans le cadre d'un réseau de santé ont fait leur preuve pour améliorer l'adhérence des patients. Ainsi, la filière de Saint-Etienne a publié des données montrant que, parmi 155 patientes sélectionnées appartenant à la filière (123) :

- 90,3% d'entre eux ont initié un traitement
- **80% des patientes étaient toujours sous traitement après 1 an**
- A l'issu du suivi sur plus de 2 ans, 68% des patientes étaient toujours sous traitement, et parmi elles, près de 90% déclarent suivre précisément la posologie demandée.

Cette étude souligne ainsi l'importance de l'éducation initiale des patients, dans le cadre d'un réseau de santé : en effet, le suivi de ces patients n'était pas effectué par le FLS, mais par le médecin généraliste.

C. OPTIMISATION DE L'UTILISATION DES THERAPEUTIQUES ACTUELLEMENT DISPONIBLES

1. Mise en place de séquences thérapeutiques

En l'absence de larges études comparatives sur l'efficacité anti-fracturaire des traitements actuellement disponibles, le choix de l'instauration d'un traitement ostéoporotique repose essentiellement sur l'expérience du praticien en terme d'efficacité, de tolérance mais aussi d'observance avec l'un ou l'autre de ces médicaments, dans le respect des critères de remboursement de chaque molécule.

D'autre part, la prise en charge de l'ostéoporose s'inscrit sur le long terme. A ce jour, les traitements disponibles ont fait la preuve de leur efficacité anti fracturaire sur des études contrôlées allant jusqu'à 5 ans. Les études de suivis qui ont pu être mise en place sur certaines molécules ne permettent pas de conclure avec un niveau de preuve suffisant de l'intérêt de l'utilisation prolongée de l'une ou l'autre des molécules. Toutefois, ces études permettent de conclure sur une bonne tolérance générale au long court (27).

Ainsi, l'indication de la poursuite d'un traitement au-delà de 5 ans doit être réévaluée, et peut être interrompue si la patiente ne présente pas :

- de fracture sous traitement ;

- de nouveaux facteurs de risque ;
- de diminution significative de la DMO ;
- et en cas de fracture ostéoporotique sévère, un T-score fémoral de fin de traitement supérieur à -2,5

Si la poursuite du traitement doit être envisagée, elle n'implique pas nécessairement la poursuite du même traitement (27).

Il existe ainsi plusieurs alternatives, en fonction des différents modes d'action des molécules disponibles. A noter que la plupart des études de switch ci-dessous ne permettent pas de juger de l'efficacité anti-fracturaire de ces séquences, les critères de jugement étant le plus souvent l'évolution de la densité minérale osseuse et des marqueurs de formation/résorption suite à la mise en place du nouveau traitement.

a. Changement d'inhibiteur de la résorption osseuse

Un manque d'observance, ou l'apparition d'effets indésirables peuvent être à l'origine d'un échec thérapeutique sous biphosphonate. En effet, différentes analyses de l'observance et de la persistance des patients traités par biphosphonates oraux peuvent varier de 18% à 78% 1 an après l'instauration du traitement (124). Dans ce cas, l'instauration d'un biphosphonate IV peut favoriser l'observance des patients. Dans une étude faisant intervenir 497 patientes traitées, 146 sont passées sous biphosphonates IV. L'observance à 3 ans des patients n'ayant pas changé de traitement était de 45%, alors que ceux ayant changé de traitement était de 65%. A noter que les patients ayant dû changer de traitement pour cause d'effets indésirables ont parfois également rencontré ces problèmes de tolérance avec le second traitement, ce qui fut une cause d'un nouvel arrêt du traitement (125). **Ainsi, le switch entre biphosphonates peut améliorer, dans certains cas, l'observance des patients.**

b. Passage d'un biphosphonate au ranélate de strontium

Une étude prospective a permis de mettre en évidence l'effet du ranélate de strontium chez des patientes pré traitées par un biphosphonate pendant plus d'un an, mais ayant dû arrêter le traitement en raison d'une absence de réponse, ou à la survenue d'effets indésirables. 1 an après l'instauration du ranélate de strontium, une augmentation significative de la DMO lombaire et à la hanche totale a été observée en faveur du groupe qui n'avait pas été pré traité par biphosphonate. **Ces données suggèrent que la séquence biphosphonate suivi du ranélate de strontium a un impact négatif sur l'os dans les 6 mois à 2 ans après l'instauration du ranélate de strontium. L'inhibition rémanente du remodelage osseux des biphosphonates semble bloquer la fixation du ranélate de strontium dans l'os** (126).

c. Passage d'un biphosphonate au raloxifène

Une étude a permis de suivre chez 99 femmes atteintes d'ostéoporose post ménopausique l'effet du switch de l'alendronate au raloxifène, comparé à des patientes restées sous biphosphonate ou passés sous placebo. L'évaluation de la DMO a permis de montrer que 2 ans après le switch, l'évolution de la DMO lombaire du bras switch était inférieure à celle du bras biphosphonate, mais supérieure à celle du bras placebo. Au niveau de la hanche, l'évolution de la DMO du bras raloxifène était statistiquement inférieure à celle du bras biphosphonate, et quasi identique à celle du bras placebo.

Ainsi le switch d'un biphosphonate vers le raloxifène serait à l'origine d'une perte de DMO, et donc d'une perte d'efficacité anti-fracturaire, comparée à la prise continue de biphosphonate. (127).

d. Passage d'un biphosphonate au denosumab

L'étude **STAND** est une étude randomisée en double aveugle incluant 504 femmes ménopausées ostéoporotiques ayant reçues plus de 6 mois d'alendronate. 253 patientes ont été switchées vers denosumab, alors que les 251 patientes restantes continueront l'alendronate, sur une période d'un an. L'évolution de la DMO lombaire, au fémur et au radius a été mesurée, et a montré une augmentation significativement supérieure pour le bras denosumab. De plus, une réduction plus importante du remodelage osseux a été rapportée chez les patientes sous denosumab, suite à l'évaluation des CTx sériques.

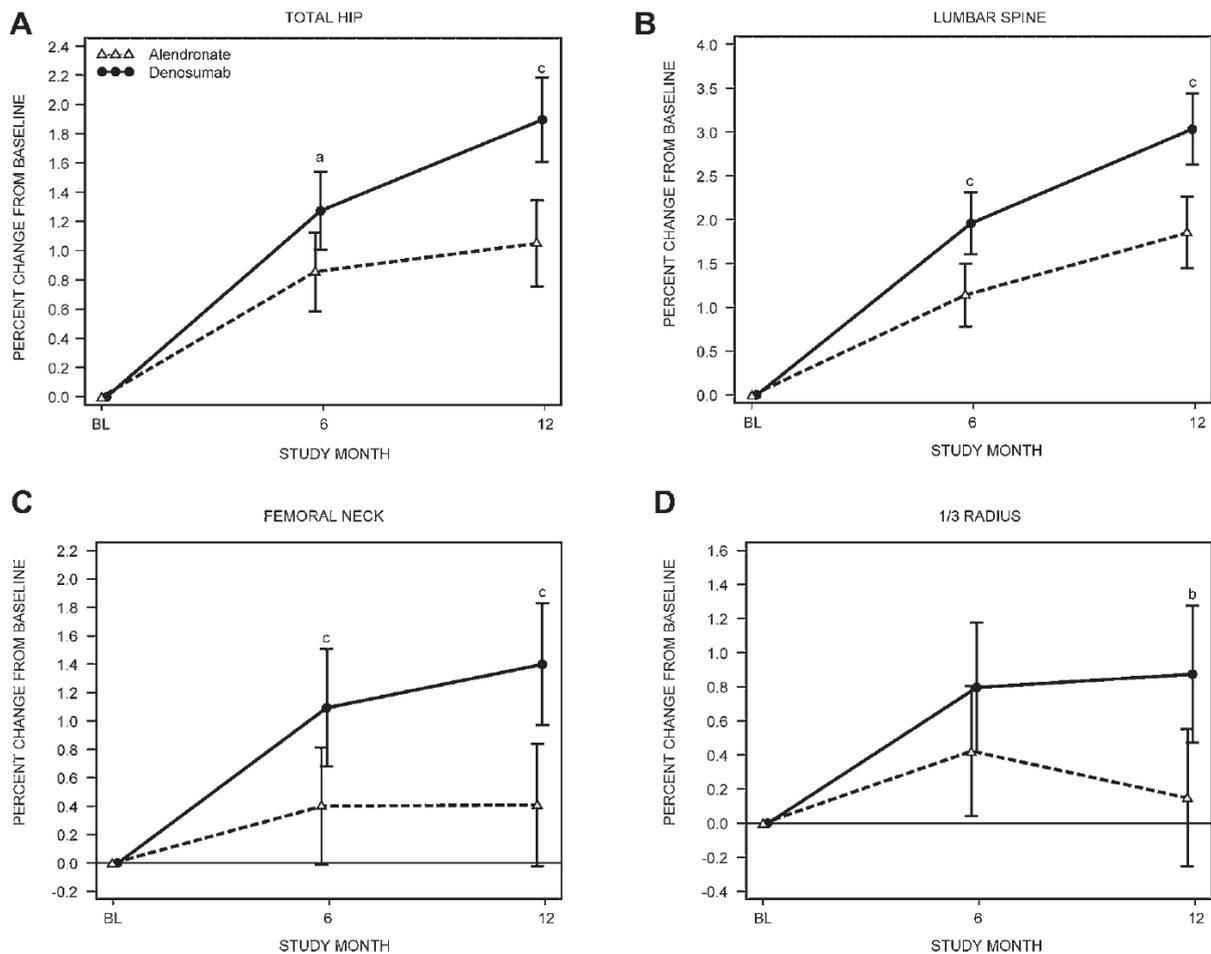


Figure 41 : Evolution de la DMO après 12 mois de traitement par alendronate ou denosumab, sur la hanche totale (A) les lombaires(B), l'extrémité supérieure du fémur(C) ou le radius (D)

Ainsi, le passage de l'alendronate au dénosumab semble induire une augmentation de la densité minérale osseuse sur l'ensemble du squelette, ainsi qu'une diminution plus importante du remodelage osseux (128).

e. Passage d'un biphosphonate au dénosumab

Une étude récente, dont les premiers résultats ont été présentés à l'ASBMR 2015 par Miller PD et al., (abstract SU 0340), avait pour objectif de de comparer le denosumab à l'acide zolédronique chez des patients déjà traités par biphosphonates oraux. Dans cette étude de 12 mois multicentrique, 643

femmes âgés en moyenne de 69,7 ans et ayant reçu plus de 2 ans de BPs oraux (6,4 ans en moyenne), ont été randomisées pour recevoir le denosumab 60 mg ou l'acide zolédronique. Le critère principal était l'évolution par rapport à l'inclusion de la DMO au rachis, et a permis de montrer un gain significatif dans le groupe denosumab comparativement à l'acide zolédronique (3,2 % vs 1,1 %). **Ainsi, chez des femmes ostéoporotiques déjà traitées par biphosphonates, la rotation de traitement pour le denosumab est associée à un gain de DMO plus important qu'avec l'acide zolédronique.**

f. Passage d'un biphosphonate au téraparatide

L'étude **EUROFORS** (*European Study of Forsteo*) a permis de suivre l'évolution de la DMO après l'instauration du téraparatide chez des patientes pré traitées par différents biphosphonates pendant plus d'un an. **Une augmentation des marqueurs de la formation a été observée, ainsi qu'une augmentation des DMO lombaires et au niveau de la hanche à 2 ans.** Cette augmentation atteint les 10% au niveau lombaire et 3% à la hanche à 2 ans pour les patients traités par étidronate.

Il est intéressant de noter que dans cette étude, un groupe de patients était naïf de traitement avant la mise en place du téraparatide, permettant de juger ainsi d'un éventuel impact de la présence de biphosphonate avant l'instauration du téraparatide: ainsi chez les patients naïfs de traitement, on observe une augmentation de la DMO lombaire de 13,1% et 3,8% à la hanche totale. **Il semble donc que le passage au téraparatide induise un effet positif sur la DMO et le remodelage osseux, que le patient soit pré traité par un antirésorbeur ou non.** Toutefois, un décalage est observé quant à l'amplitude de l'effet mesuré sur la DMO, et varie en fonction du biphosphonate utilisé (129).

Une étude autre randomisée en double aveugle a permis d'évaluer l'impact de l'instauration du risédronate versus le téraparatide, sur l'évolution de douleurs dorsales associées à une fracture vertébrale (critère principale), ainsi que l'incidence des fractures vertébrales, chez 710 femmes ménopausées ostéoporotiques dont 74% étaient pré-traitées par biphosphonate pendant 3 ans en moyenne. Cette étude n'a pas permis de démontrer de différence sur le nombre de patients rapportant une diminution de leurs douleurs dorsales. **Cependant, Il a été observé une différence significative en terme de réduction de l'incidence de fractures vertébrales** (4% sous téraparatide vs 9% sous risédronate, après 18 mois). **Ces résultats suggèrent donc un bénéfice anti-fracturaire du switch vers le téraparatide** (130).

g. Passage du téraparatide à un biphosphonate

L'étude de suivi de l'étude **FPT** (*Fracture Prevention Trial*) a permis d'évaluer l'efficacité anti-fracturaire du téraparatide, au cours des 18 mois suivant son arrêt. Dans cette période de suivi, 42% des femmes ayant fait parties du groupe placebo lors de l'essai pivot ont reçu des biphosphonates contre 36% des patientes ayant reçu du téraparatide

Cette étude a notamment permis de suivre l'évolution de la DMO en fonction de l'utilisation ou non d'un biphosphonate en suivi. **Les résultats montrent une diminution de la DMO chez les patientes ne bénéficiant pas d'un biphosphonate en suivi,** mais leur DMO reste toutefois supérieure aux patientes étant sous placebo dans l'étude pivot. **De plus, les patientes bénéficiant d'un biphosphonate suite à l'arrêt du téraparatide présente une augmentation de la DMO qui continue au cours des 18 mois de suivi,** atteignant un gain de près de 14% des DMO en 36 mois, versus 8% pour les patients sous placebo dans l'étude pivot et bénéficiant ensuite d'un biphosphonate (110).

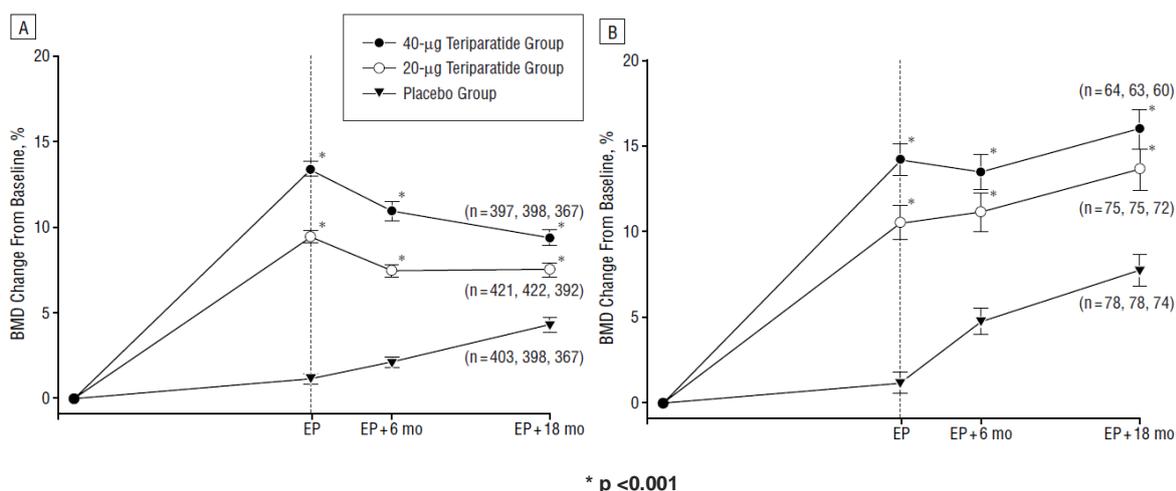


Figure 42 : Evolution de la DMO lombaire 36 mois après le début de l'étude NEER, chez toutes les patientes (A), chez les patients ayant bénéficiés de bisphosphonates après l'arrêt de de l'étude pivot (B), et , les patientes n'ayant pas bénéficiés d'un traitement à l'arrêt de l'étude pivot.

On observe également une diminution significative du risque fracturaire de 41% dans le groupe de patients traités par téréparatide puis bisphosphonates pendant 18 mois, vs patients sous placebo puis bisphosphonates.

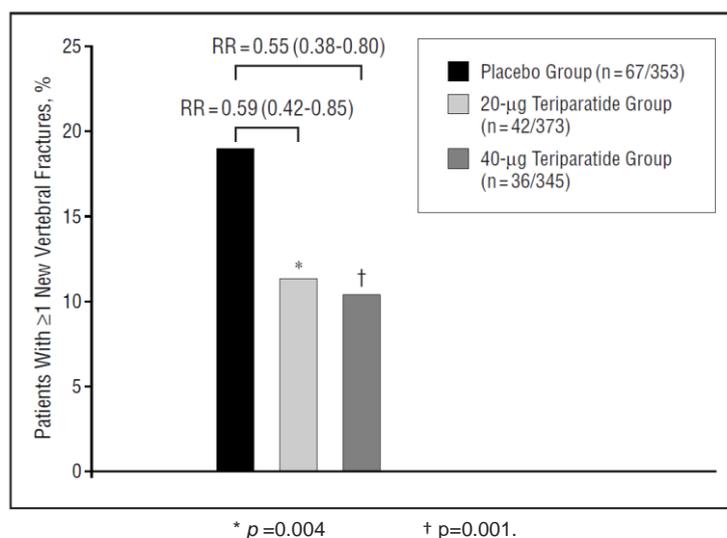


Figure 43 : Nombre de patients présentant une nouvelle fracture vertébrale au cours de l'étude de suivi, 18 mois après l'arrêt du téréparatide.

L'analyse des différentes études de séquences incluant le téréparatide explique que la séquence téréparatide suivie d'un anti résorbeur soit à l'heure actuelle recommandée par les autorités de santé et le GRIO (57) (27).

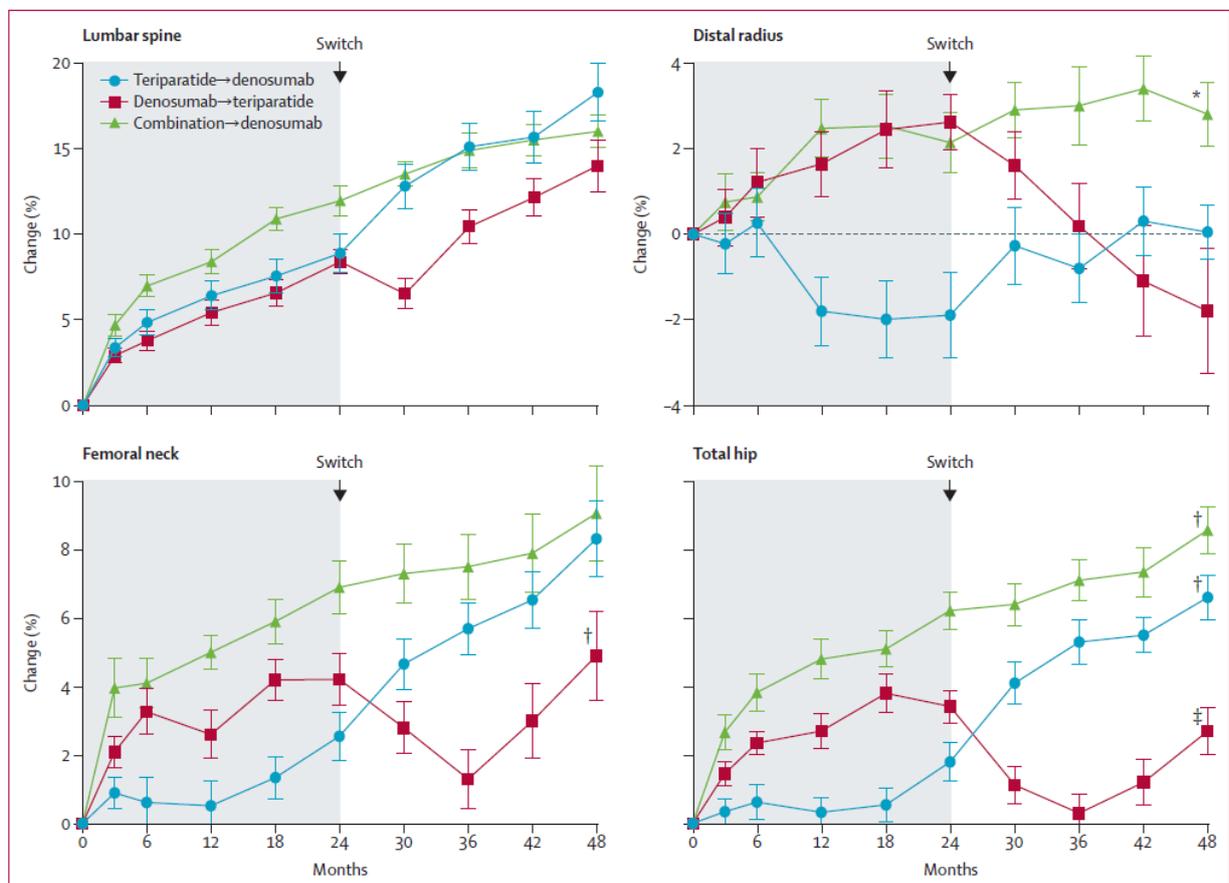
h. Passage du téréparatide au dénosumab, ou du dénosumab au téréparatide

Les données de l'étude DATA SWITCH (131), sur les séquences dénosumab suivi du téréparatide, et téréparatide suivi du dénosumab. Cette étude a inclu 94 femmes ostéoporotiques à haut risque fracturaire ayant participé à l'étude DATA. Les femmes initialement traitées par le dénosumab pendant

2 ans ont switché pour le téraparatide, celles traitées par téraparatide ou par association ont poursuivi le dénosumab seul. L'objet de cette étude était d'évaluer les effets densitométriques, 2 ans après le passage du dénosumab au téraparatide ou du téraparatide au dénosumab.

2 ans après le switch, on observe que :

- **Au rachis, la séquence téraparatide suivi de dénosumab permet d'obtenir un gain de DMO de près de 18% vs baseline**, contre environ 14% pour la séquence dénosumab puis téraparatide.
- **Au niveau de l'extrémité supérieure du fémur ou de la hanche, les résultats sont tout à fait différents. On observe :**
 - **une perte de DMO massive lors du switch du dénosumab vers le téraparatide.** Il faut alors 2 années de téraparatide pour revenir au niveau de DMO acquis par dénosumab (environ 4% de DMO vs baseline, 48 mois après le début de l'étude)
 - **Un gain important de DMO lors du switch du téraparatide vers le dénosumab**, permettant un gain de 9 à 10% de DMO versus baseline, 48 mois après le début de l'étude.



†p<0.05 versus both other groups. * p<0.01 versus both other groups. ‡ p <0.0005 versus both other groups.

Figure 44 : Evolution moyenne de la DMO des 3 bras de l'étude DAT SWITCH, au niveau lombaire, radius, hanche totale et extrémité supérieure du fémur.

Cette étude montre que chez les femmes initialement traitées par téraparatide, le denosumab permet d'empêcher la dégradation de l'os nouvellement formé suite à la séquence par téraparatide, et permet de continuer l'augmentation de DMO au rachis, au col fémoral et à la hanche totale. A contrario, l'utilisation du téraparatide immédiatement après le denosumab ne semble pas conseillée puisqu'elle ne

prévient pas complètement la perte osseuse survenant après arrêt du denosumab, particulièrement au niveau fémoral.

Ces nouvelles données confortent les recommandations du GRIO et de la HAS selon lesquelles la séquence tériparatide suivie d'un anti résorbeur reste actuellement la seule séquence à privilégier.
(57) (27)

2. Association de différents traitements

L'utilisation en association de deux molécules ayant des mécanismes d'action différents, dans le but d'obtenir une synergie d'action n'est pas une nouveauté en soi: les associations thérapeutiques sont ainsi nombreuses dans la prise en charge de pathologies chroniques, notamment en cardiologie ou diabétologie. Ce principe existe également dans l'ostéoporose. Outre l'association d'un biphosphonate oral à du calcium et/ou à de la vitamine D, qui a pour objectif de limiter le nombre de prise de médicament plus que de potentialiser l'efficacité des deux molécules, d'autres associations sont envisagées. En effet, les anti-résorbeurs sont efficaces de par leur action inhibitrice du remodelage. Une action couplée, qui permet de réduire le remodelage osseux (effet positif recherché), mais induit également une diminution de la formation osseuse. De façon opposée, le tériparatide va potentialiser la formation osseuse, de façon couplée avec une augmentation de la résorption osseuse, le tout avec une balance en faveur de la formation osseuse. L'association de ces 2 mécanismes d'action pourrait induire une véritable synergie dans le but d'améliorer la résistance osseuse, et ainsi de réduire le risque fracturaire, comparé à chacun des traitements pris séparément.

A ce jour, il n'existe pas d'étude suffisamment importante permettant de juger de l'efficacité anti fracturaire de l'une ou l'autre de ces associations. Les études qui seront présentées ci-dessous permettent essentiellement de juger sur des critères secondaires d'efficacité (DMO et marqueurs du remodelage osseux). **En l'absence de données d'efficacité anti fracturaires et pour des raisons évidentes de coûts de traitement, il n'existe pas de recommandation claire quant à l'utilisation en combinaison des différents traitements disponibles.**

a. Association d'un THS et d'un biphosphonate

L'association du risédronate et d'un traitement hormonal substitutif a été étudiée, pendant 1 an, en double aveugle versus placebo, chez 524 femmes ostéoporotiques ménopausées. Deux groupes ont ainsi été étudiés : THS seul, et THS associé au risédronate.

A l'issue de cette étude, **la DMO lombaire était significativement augmentée dans les 2 groupes, mais sans différence significative en faveur de l'un d'entre eux** : 4.6% pour le groupe THS, 5.2% pour le groupe combinaison.

Les deux groupes ont également induit **une augmentation significative de la DMO aux différents sites périphériques** : au niveau fémoral et du radius distal, la différence était significativement supérieure pour le groupe combinaison (1.8% vs 2.7%, et 0.4% vs 0.7% respectivement). De plus, l'association a également permis d'avoir une diminution plus importante des marqueurs du remodelage osseux.

Ainsi, l'association de ces deux traitements semble avoir un effet positif sur la DMO périphérique, mais qui reste faible en comparaison des autres thérapeutiques disponibles (132).

L'association de l'alendronate et d'un traitement hormonal substitutif a également été étudiée : une étude d'une durée de 3 ans, randomisée en double aveugle versus placebo, chez 524 femmes ostéoporotiques ménopausées. 4 groupes ont ainsi été étudiés : placebo, THS seul, alendronate seul, et association de l'alendronate et du THS. A l'issue de cette étude, **les DMO lombaire et fémoral du groupe combinaison étaient significativement plus augmentées** que dans les groupes monothérapie et placebo : +5,9 % à la hanche totale, et environ 11% aux différents sites de mesures vertébrales. **L'association de ces deux traitements semble avoir un effet positif sur la DMO, mais même si celui-ci reste limité** (133).

b. Association d'un THS et d'un agent anabolique

Une étude de faible ampleur a permis d'évaluer l'impact de l'association du tériparatide et du THS, vs THS seul, pendant 3 ans. Pour les patients sous THS seul, les marqueurs et la DMO sont restés stables. Pour les patients bénéficiant de l'association, les marqueurs de formation et de remodelage ont fortement augmentés. De plus, les DMO lombaire et à la hanche total ont augmenté. **Ces résultats semblent indiqués que l'association au THS ne limite pas l'action anabolique du tériparatide** (134).

c. Association du raloxifène et d'un biphosphonate

L'association de l'alendronate au raloxifène a été étudiée dans une étude randomisée en double aveugle, chez 331 femmes ostéoporotiques ménopausées, sur une durée d'un an. 4 groupes ont ainsi été étudiés : placebo, alendronate seul, raloxifène seul, et l'association de l'alendronate et du raloxifène.

A l'issue de cette étude, **la DMO lombaire du groupe combinaison n'était pas significativement plus élevée** que dans le groupe alendronate seul, tous deux supérieurs à l'augmentation obtenue sous raloxifène seul: 5,3% vs 4,3% vs 2,1% respectivement.

Toutefois, **la DMO fémorale du groupe combinaison était significativement plus élevée** que dans celle des groupes monothérapie : 3,7% vs 2,7% pour le groupe alendronate et 1,7% pour le groupe raloxifène. Les autres points de mesure au niveau de la hanche n'ont pas mis en évidence de différences significatives. **Ainsi, l'association de ces deux traitements semble ne pas avoir d'effet majeur sur la DMO comparée aux traitements pris séparément** (135).

d. Association du raloxifène et d'un agent anabolique

L'association du raloxifène au tériparatide a été évaluée dans une étude randomisée en double aveugle, chez 137 femmes ostéoporotiques ménopausées, sur une durée de 6 mois. 2 groupes ont ainsi été étudiés : tériparatide seul, et l'association tériparatide et raloxifène. A l'issue des 6 mois, l'évolution des marqueurs de la formation (P1NP) n'a pas montré de différence significative, mais une réduction des marqueurs de la résorption pour le groupe combinaison a été observée. Même si les DMO lombaire et fémorale étaient augmentées versus baseline, seule la DMO fémorale du groupe combinaison était significativement supérieure à celle du groupe tériparatide seul (+2,3%). **Des études plus longues sont nécessaires pour confirmer cette synergie d'action, et notamment l'impact sur la réduction du risque fracturaire** (136).

e. Association d'un biphosphonate et d'un agent anabolique

Du fait de leurs mécanismes d'action différents, et potentiellement complémentaires, plusieurs études ont tenté de démontrer l'intérêt de l'association du téraparatide et d'un biphosphonate.

▪ Association de l'acide zolédronique et du téraparatide

L'association de l'acide zolédronique et du téraparatide a été étudiée dans une étude randomisée en double aveugle, chez 422 femmes ostéoporotiques ménopausées, pendant 1 an. 3 groupes ont ainsi été étudiés : acide zolédronique seul, téraparatide seul, et l'association des 2 traitements.

A l'issue de cette étude, **la DMO lombaire du groupe combinaison (+7,5%) n'était pas significativement plus élevée** que celle du groupe téraparatide seul (+7,0%). Les résultats de l'acide zolédronique sur la DMO lombaire étaient toutefois plus faible (+4,4%).

La DMO fémorale du groupe combinaison (+2,3%) n'était pas significativement plus élevée que celle du groupe acide zolédronique seul (+2,2%). Les résultats sur la hanche seule du téraparatide étaient toutefois plus faibles (+1,1%).

Ainsi, la combinaison de ces deux traitements permet d'associer l'effet positif du téraparatide au niveau lombaire, et l'effet positif de l'acide zolédronique sur la hanche. Les résultats obtenus sur la hanche de cette association semblent confirmer que l'acide zolédronique empêche l'augmentation de la porosité corticale induite par le téraparatide, et donc potentiellement favoriser une meilleure résistance de l'os cortical. A noter que les marqueurs de résorption ont fortement été impactés par l'association, donnant un profil différent des 2 molécules prises indépendamment: une chute rapide due à l'acide zolédronique qui est compensée par l'action du téraparatide, permettant à 1 an d'avoir une concentration en CTX intermédiaire. Les marqueurs de la formation sont eux aussi fortement impactés : durant les 6 premiers mois, on note une augmentation double des marqueurs sous téraparatide seul, comparé à l'association. Cet effet se réduit dans le temps, mais les concentrations en P1NP du groupe combinaison ne rejoignent jamais celles du groupe téraparatide seul (137).

Les résultats de DMO ne sont pas statistiquement différents, et l'on ne peut donc pas conclure de l'existence d'une synergie d'action entre le téraparatide et l'acide zolédronique.

▪ Association de l'alendronate et de la PTH (1-84)

L'association de l'alendronate et de la PTH (1-84) a été étudiée dans une étude randomisée en double aveugle, chez 238 femmes ostéoporotiques ménopausées, pendant 1 an. 3 groupes ont ainsi été étudiés: l'alendronate seul, la PTH (1-84) seule, et l'association des 2 traitements. A l'issue de cette étude, la DMO lombaire a augmenté dans les 3 groupes, mais n'était pas significativement plus élevée dans le groupe combinaison (+6,1%) que dans le groupe PTH seul (+6,3%). La DMO fémorale du groupe combinaison (+1,9%) était inférieure à celle du groupe alendronate seul (+1,9%).

A noter que les marqueurs de résorption et de la formation montrent que l'effet anabolique du téraparatide semble atténué par l'association à l'alendronate, alors que les marqueurs de résorption ne sont que peu impactés par l'association, comparés aux résultats de l'alendronate seul.

Ainsi, et contrairement à l'association acide zoledronique-téraparatide, il y a une perte de l'efficacité « vertébrale » du téraparatide seul, et l'efficacité « à la hanche totale » de l'alendronate seule semblent également limitées dans le cadre de la combinaison. Ces résultats suggèrent que l'utilisation combinée de l'alendronate et du téraparatide impacte de façon négative l'effet anabolique du téraparatide.

f. Association d'un agent anabolique et du dénosumab

Les dernières données de combinaison thérapeutique publiées concerne l'association entre le tériparatide et le dénosumab. L'étude d'extension de la **DATA sudy** (*Denosumab and Teriparatide Administration*) est une étude randomisée, incluant 94 femmes qui ont complété les 24 mois d'étude, réparti en 3 groupes de traitement: denosumab seul, tériparatide seul, ou l'association des 2 médicaments.

A l'issue de cette étude, **l'augmentation de la DMO**

- **lombaire du groupe combinaison était significativement supérieure (+12,9%)** à celle du groupe denosumab seul (+8,3%) ou tériparatide seul (+9,5%).
- **à la tête fémorale du groupe combinaison était également significativement supérieure (+6,8%)** à celle du groupe denosumab seul (+4,1%) ou tériparatide seul (+2,8%).
- **la hanche totale du groupe combinaison était également significativement supérieure (+6,3%)** à celle du groupe denosumab seul (+3,2%) ou tériparatide seul (+2,0%).

Il est intéressant de noter que la différence acquise en terme de DMO par le groupe combinaison fut principalement acquise au cours des 12 premiers mois de traitement.

Ces résultats sont donc les premiers à suggérer une véritable synergie d'action favorisant à l'augmentation de la DMO dans les différents compartiments du corps, et ce de façon plus importante qu'avec une monothérapie (138).

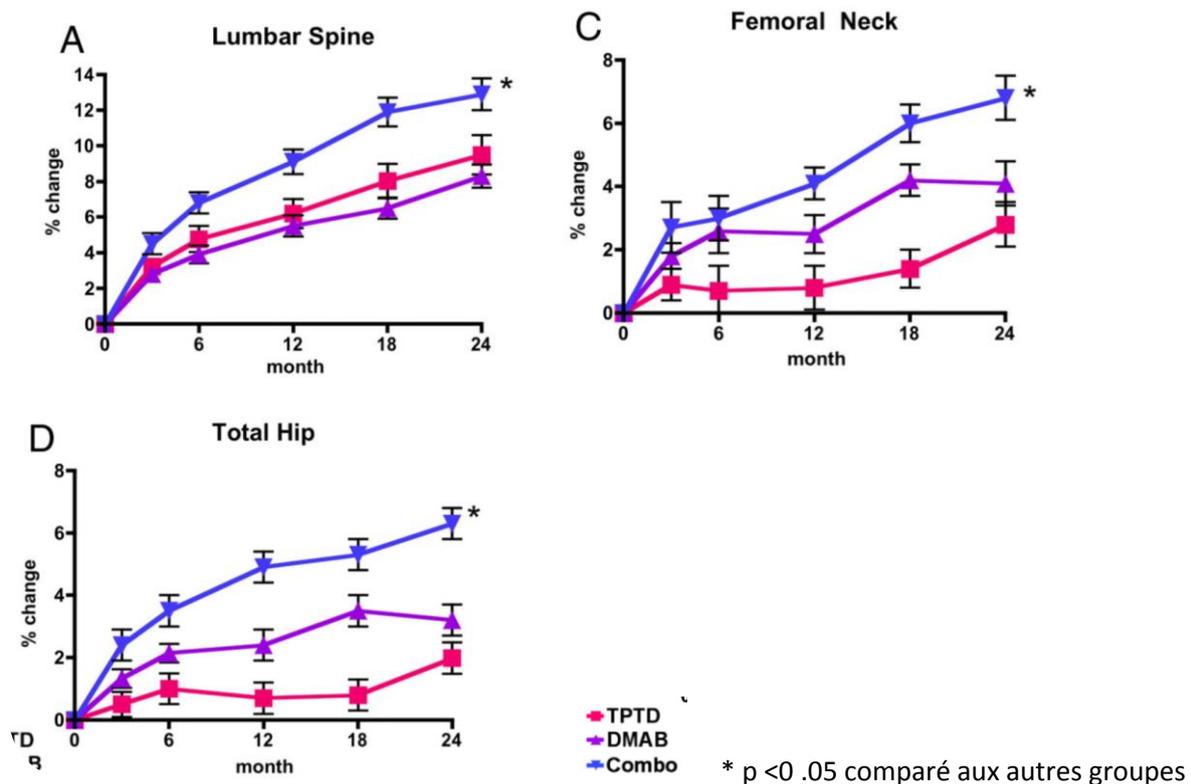


Figure 45 : Variation moyenne de la DMO à 24 mois aux différents sites, en fonction des traitements utilisés seuls ou en combinaisons (A) Rachis C) Tête fémorale D) hanche totale (138)

De plus, les résultats observés à 1 an sur les différents sites de la hanche sont plus importants que tous ceux observés avec les thérapeutiques actuellement disponibles (139).

D. LES TRAITEMENTS D'AVENIR DE L'OSTEOPOROSE

Le développement de nouveaux traitements restent d'actualité pour améliorer la prise en charge de l'ostéoporose: en effet, les traitements actuellement disponibles ne permettent pas toujours d'empêcher la survenue de fractures de fragilité, leur tolérance et parfois leur mode d'administration sont à l'origine d'un manque d'observance des patients ostéoporotiques.

Le développement de nouvelles molécules doit donc répondre à un cahier des charges complexes, où l'efficacité anti fracturaire doit être supérieure à celle des traitements actuellement disponibles, avec un bon profil de tolérance, et idéalement, une administration optimisée pour favoriser l'observance des patients.

L'amélioration des connaissances des processus physiopathologiques du remodelage osseux est à l'origine de l'identification de nouvelles voies de signalisation sur lesquelles il est envisagé d'agir pour maintenir voire accroître le capital osseux des patients.

1. Cathepsine K et Anti-cathépsine K

a. Effets biologiques de la cathepsine K.

La cathepsine K est une enzyme lysosomale, de la famille des cystéines protéases. Elle est spécifique de l'ostéoclaste, et y est la plus abondante. Elle s'accumule dans des vésicules lysosomales, localisées au niveau de la bordure en brosse des ostéoclastes, avant d'être relarguée dans la lacune de résorption. La cathepsine K va cibler et dégrader le collagène de type 1, composant majoritaire de la matrice organique osseuse, jouant ainsi un rôle majeur dans le processus de résorption osseuse (140).

b. Odanacatib : un nouveau mécanisme d'action pour inhiber la résorption osseuse

Il existe plusieurs types de cathepsines, qui assurent différentes fonctions importantes. Les lysosomes acides dans lesquelles s'accumulent les cathepsines comprennent également d'autres cathepsine (notamment B et L), dont l'inhibition fut à l'origine de l'arrêt du développement du balicatib et du relicatib, pour causes de graves effets secondaires cutanés (morpheé) et pulmonaires liées à un accumulation de collagène dans les tissus (140).

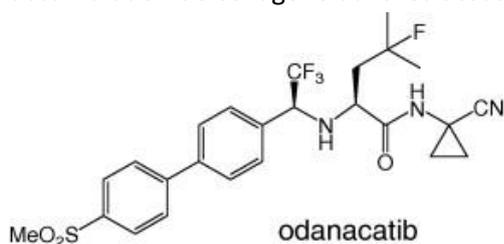


Figure 46 : Structure chimique de l'odanacatib

L'odanacatib, développée par le laboratoire Merck, est un **inhibiteur réversible sélectif de la cathepsine K**. In vitro, l'odanacatib induit une inhibition forte du relargage par l'ostéoclaste des vésicules lysosomales remplies de cathepsine K, qui s'accumulent dans l'ostéoclaste. **L'odanacatib réduit ainsi l'activité ostéoclastique, et donc la résorption osseuse** (141).

Cette inhibition n'affecte pas la différenciation ni la survie des ostéoclastes, ce qui est nouveau comparé aux thérapeutiques actuellement disponibles: l'ostéoclaste continue ainsi à activer certaines

cascades de signalisation impliquées notamment dans l'ostéoblastogénèse, en sécrétant l'OPG, le RANK-L ou encore la S1P. Ainsi, l'odanacatib permet d'inhiber de façon directe la résorption osseuse des ostéoclastes, tout en activant de façon indirecte la formation osseuse des ostéoblastes (142).

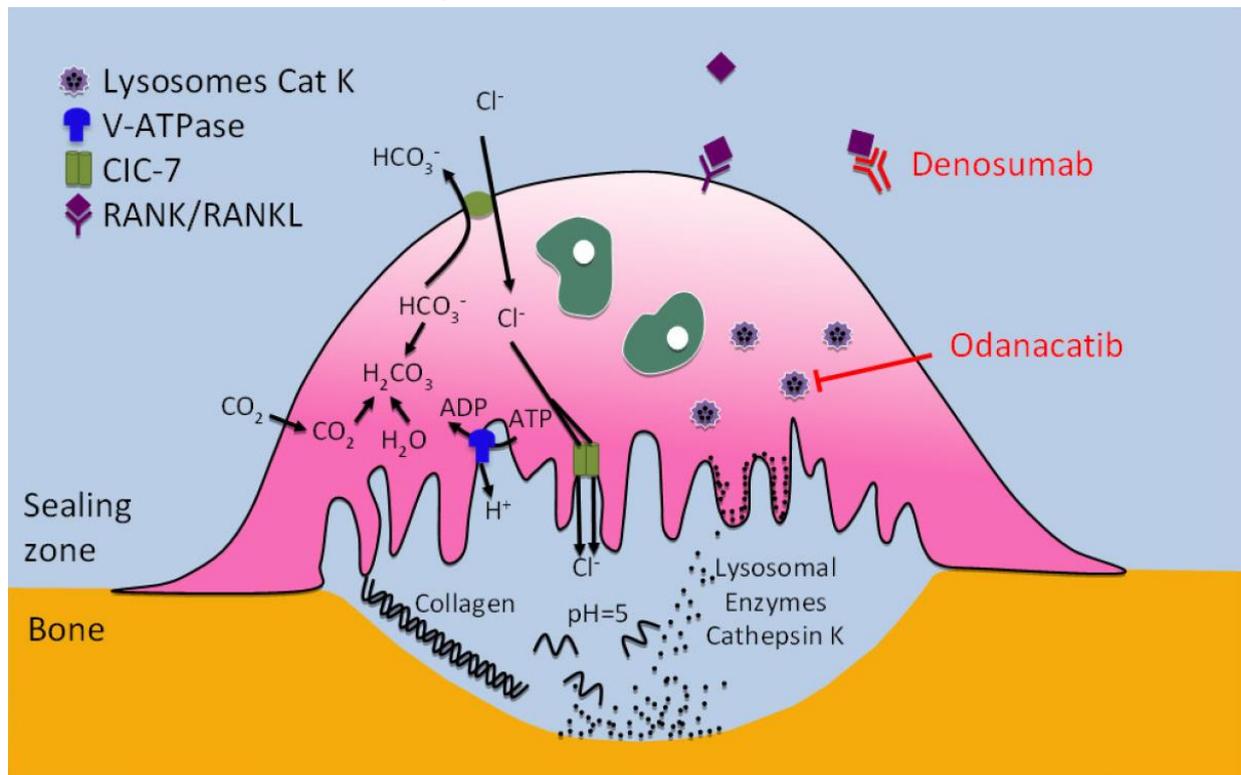


Figure 47 : Mécanisme d'action de l'odanacatib (143)

c. Odanacatib : premiers résultats cliniques

L'étude de phase 1 menée chez la femme ménopausée a permis de montrer une bonne tolérance de l'odanacatib. Cette étude a également permis de suivre l'évolution des marqueurs de la résorption osseuse, montrant une réduction de 62% des NTX et CTX sériques suite à une administration hebdomadaire, et une réduction de 81% suite à une administration quotidienne. Enfin cette étude a mis en évidence la demi-vie du produit, comprise entre 66 et 93heures, **une demi-vie compatible avec une administration hebdomadaire** (144).

L'étude de phase 2, randomisée en double aveugle contre placebo a été réalisée chez 399 femmes ménopausées avec une DMO comprise entre -2 et -3,5, sur une période de 24 mois. Plusieurs doses ont été étudiées: 3mg, 10mg, 25mg et 50mg en administration hebdomadaire par voie orale. Cette étude s'est composée d'une première phase de recherche de dose d'un an, suivi d'une phase d'extension d'un an. Le critère principal de cette étude était l'évolution de la DMO lombaire.

A l'issue des 2 années initiales de l'étude :

- la dose de 50mg a été définie comme la dose optimale de traitement (145) et a permis d'atteindre une augmentation de la DMO lombaire de 5,5%, et 3,2% au niveau de la hanche totale.
- l'évolution des marqueurs de la résorption était dose dépendante, et l'inhibition des CTX était la plus importante à la dose de 50mg.

- l'odanacatib n'a pas engendré de problème de tolérance spécifique.

Une étude d'extension de cette phase 2 a permis de suivre pendant une durée totale de 5 ans l'évolution de la DMO des patientes impliquées dans l'étude, tout particulièrement celles ayant reçu la dose de 50mg : +11,9% au rachis (vs placebo -0,4%), +8,5% à la hanche totale (vs placebo -1,8%) et +9,8% à la tête fémorale (vs placebo -1,6%). Concernant les marqueurs de la résorption, une diminution de 55% des CTX a été observée, alors que les marqueurs de formation n'ont quant à eux pas évolué au cours des 5 ans, 7,2% supérieur vs baseline (146).

Ces résultats confortent le fait que la prise d'odanacatib sur une période de 5 ans est associée à une augmentation continue de la DMO à tous les sites, ainsi qu'à un découplage du remodelage maintenu dans le temps.

L'étude LOFT (Long-term Odanacatib Fracture Trial), est une large étude de phase 3 incluant plus de 16 000 femmes ostéoporotiques ménopausées. La durée de l'étude a été guidée par la survenue d'un nombre prédéfini de 237 fractures de hanche. Une analyse intermédiaire a été réalisée après la survenue de 70 % des fractures attendues, et a mené à l'arrêt prématuré de l'étude. **Les résultats préliminaires obtenus, d'après l'abstract 1147 de McClung M et al. à l'ASMR 2014, ont montré un effet favorable de l'odanacatib sur l'incidence des fractures vertébrales et de la hanche à 5 ans:**

- Réduction significative de 54% de du risque relatif de survenue de fractures vertébrales radiographiques, et de 72% des fractures vertébrales cliniques
- Réduction significative de 47% de du risque relatif de survenue de fractures de hanche
- Réduction significative de 23% de du risque relatif de survenue de fractures périphériques
- Avec un bon profil de tolérance.

Ces résultats préliminaires semblent confirmer l'efficacité et la sécurité de l'odanacatib dans la prise en charge des patientes ostéoporotiques post ménopausiques à haut risque de fracture. Une étude d'extension pré planifiée de 2 ans est en cours.

Cependant, depuis la présentation de ces données en 2014, aucune publication n'a permis de consolider ces résultats. En Septembre 2016, Merck a finalement annoncé la fin du développement clinique de l'odanacatib, dont le profil de sécurité a révélé une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs, et notamment D'AVC.

2. Sclérostine et anti sclérostine

a. Effets biologiques de la sclérostine.

La sclérostine est une glycoprotéine inhibitrice de la formation osseuse produite par les ostéocytes, grâce au gène SOST, spécifique de l'os. Son expression est stimulée en présence de glucocorticoïdes et en cas de diabète de type 2, et est inhibée en présence d'œstrogène, de PTH ou de contraintes mécaniques (147).

La sclérostine agit sur la voie Wnt, voie majeur de la transduction du signal d'ostéof ormation, en fixant LRP5/6, empêchant l'activation de Disheveled. Discheveled ayant pour objectif de fixer le complexe GSK3, celui-ci reste alors libre au sein des ostéoblastes, et va permettre la phosphorylation de la β -

caténine, qui finira par être dégradée par le protéasome. L'absence de β -caténine induit une inhibition des gènes impliqués dans l'activation ostéoblastique. (4).

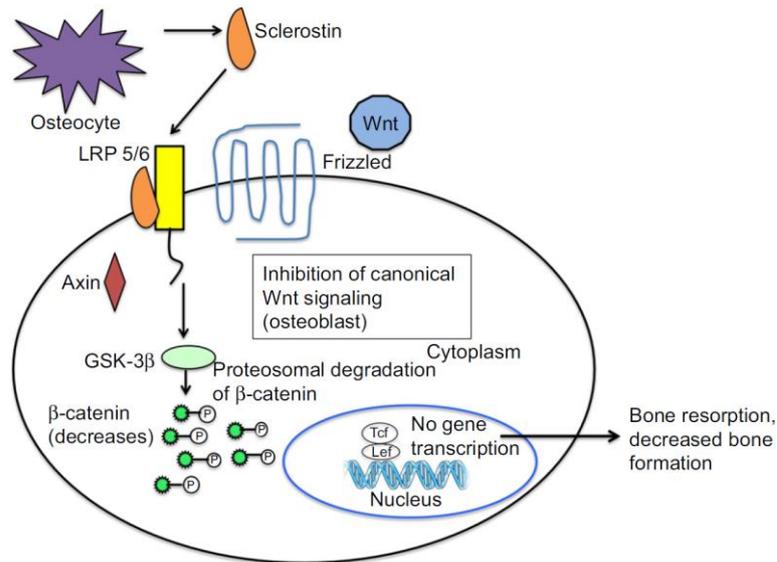


Figure 48 : Action de la sclérostine sur la voie Wnt/ β -caténine à l'origine de l'inhibition de la prolifération ostéoblastique (8)

Ainsi, en cas de contraintes mécaniques, l'inhibition de la sécrétion favorise l'ostéoformation, et donc la réparation des dommages osseux.

b. Anti-sclérostines: nouveau mécanisme d'action ostéoformateur

L'amélioration des connaissances des différentes voies de signalisation impliquées dans l'ostéoformation, et tout particulièrement la voie Wnt/LRP5 est à l'origine d'un engouement dans le développement de nouvelles molécules, dont l'objectif est de fixer la sclérostine, et ainsi de favoriser la formation osseuse.

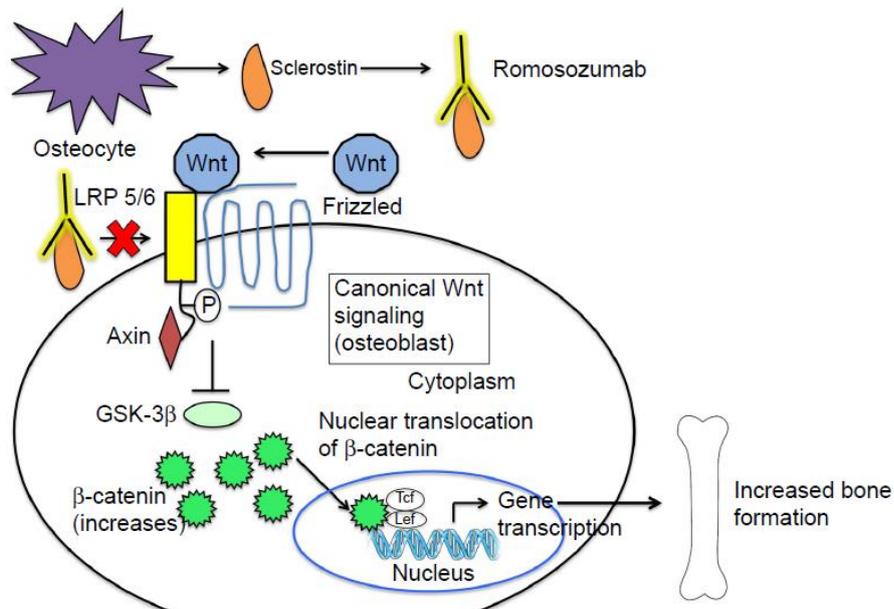


Figure 49 : Action des anti sclérostine sur la voie Wnt/ β -caténine (8)

Ainsi, un premier travail ayant pour objectif d'évaluer l'effet d'un anticorps monoclonal murin anti sclérostine (SclAbII) sur la dégradation osseuse a été mené chez des rates ovariectomisées et laissées sans traitement pendant 1 an, laissant ainsi le temps nécessaire au développement d'une perte osseuse importante due à la déficience en estrogène. Après 5 semaines d'administration de SclAbII, un effet anabolique important a été observé, caractérisé par une augmentation de la formation osseuse trabéculaire, périostale et corticale. **Cet effet anabolique a non seulement permis d'inverser la déplétion osseuse créée, mais également d'augmenter la densité et le volume osseux au-delà de celui des rates témoins, ainsi que l'épaisseur trabéculaire et corticale.** Ces améliorations de la qualité et de la quantité osseuse ont permis d'augmenter de façon significative la résistance osseuse lombaire et fémorale. Enfin, cette étude confirme le mécanisme d'action de l'anti-sclérostine: une augmentation de l'activité des ostéoblastes, marquée par une augmentation du dépôt de nouvelle matrice osseuse. **L'os nouvellement formé est associé à une augmentation du taux de minéralisation, mais qui n'affecte en rien la structure normale de l'os.** L'augmentation de la surface de minéralisation des ostéoblastes suggère que l'inhibition de la sclérostine augmente le recrutement et la survie des ostéoblastes. La surface des ostéoclastes était réduite suggérant une diminution de l'activité de résorption, et donc une absence de couplage.

Cet essai pré-clinique a permis de valider l'effet anabolique théorique d'un anticorps anti-sclérostine, et représente donc une nouvelle voie de recherche pour le développement de molécules ostéoformatrices chez l'homme (148).

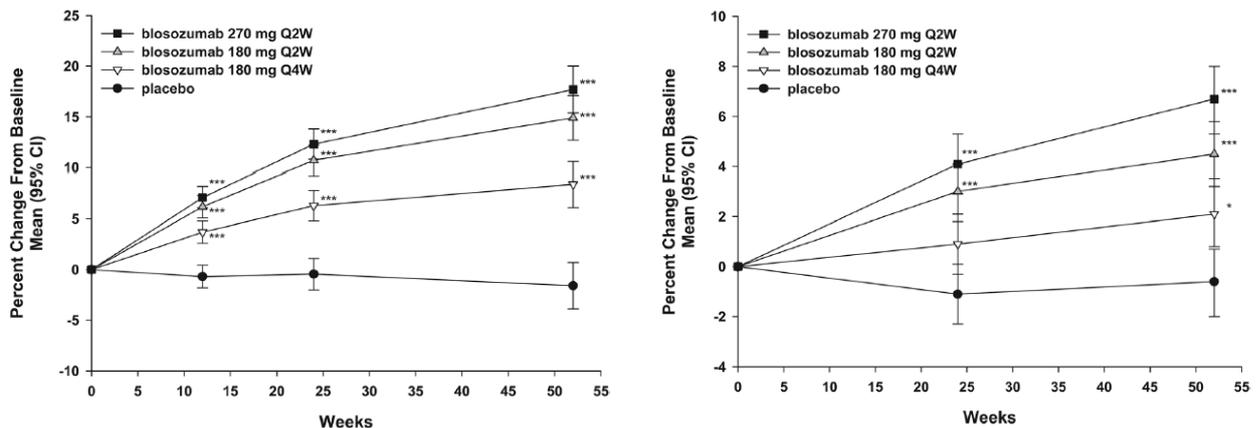
- *Blosozumab : premiers résultats cliniques*

Blosozumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-sclérostine développé par le laboratoire Lilly.

Deux études de phase 1 ont été menées chez la femme ménopausée pré traitée par alendronate : ces études avaient pour objectif d'évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et pharmacodynamique du blosozumab, suite à une injection unique (750mg en intraveineux, ou 150mg en sous cutané), ou suite à une administration toutes les 2 à 4 semaines (750mg en intraveineux, ou 270mg en sous cutané), chez 6 à 12 patients (en fonction des doses). **Le traitement était bien toléré, quelle que soit la dose, ou le rythme d'administration. Cette étude a mis en évidence l'existence d'une augmentation dose-dépendante des concentrations sériques des marqueurs de la formation, et de la sclérostine, ainsi qu'une diminution dose dépendante des CTx.** Ces effets ont tendance à s'atténuer dans le temps malgré la répétition des injections. De plus, on note également **une augmentation dose dépendante de la DMO lombaire, significative versus placebo,** comprise entre 2,52% et 7.71% selon les doses et les fréquences d'administration. A noter que l'augmentation au niveau de la hanche totale n'était significative versus placebo dans aucun des groupes. Ces résultats concordent avec le fait que le blosozumab neutralise la sclérostine et favorise une réponse anabolique, tout en diminuant la résorption osseuse. A noter que 23% des patientes du groupe mono dose et 36 % des patientes du groupe doses multiples ont produit des anticorps anti-blosozumab, mais dans des concentrations faibles, qui ne soulèvent pas d'inquiétude quant à une réponse immunogénique des patientes (149).

L'étude de phase 2, randomisée en double aveugle contre placebo a été réalisée chez 120 femmes ménopausées avec une DMO lombaire comprise entre -2 et -3,5, sur une période d'un an. Plusieurs doses ont été étudiées: 180mg en SC toutes les 4 semaines, 180mg en SC toutes les 2 semaines, 270mg en SC toutes les 2 semaines, ou placebo avec fréquence d'administration similaire. L'administration de

Blosozumab a abouti à une augmentation significative comparée au placebo, et dose dépendante de la DMO lombaire fémorale et à la hanche totale. **L'augmentation la plus importante fut observée pour la plus haute dose de traitement : un gain de +17.7% au rachis, et +6.2% à la hanche totale.** On note une augmentation des marqueurs de la formation, avec un pic à en début de traitement, pour finalement revenir à la baseline à la fin de l'année de traitement. Enfin, la tolérance était similaire à celle évaluée au cours de la phase 1. **Cette étude de phase 2 a ainsi permis de définir la dose optimale de traitement : 270mg en SC toutes les 2 semaines (150).**



*p<0.050, **p<0.010,***p<0.001 comparé au placebo

Figure 50 : Variation moyenne de la DMO à 52 semaines au rachis et hanche totale) (151)

Les résultats d'une étude de suivi de la phase 2 ont montré, au cours des 52 semaines suivant l'arrêt du blosozumab, une diminution progressive de la DMO lombaire, quelle que soit la dose étudiée. **Cette diminution permet tout de même de conserver un gain de DMO de 6,9% dans le groupe 270mg en SC toutes les 2 semaines, versus baseline (152).**

Face à la fréquence de survenue de réactions au site d'injection chez près de 40% des patients, le démarrage de la phase de 3 est décalé dans l'attente de trouver une formulation mieux tolérée.

■ Romosozumab: premiers résultats cliniques

Le romosozumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-sclérostine, développé par le laboratoire Amgen.

Deux études de phase 1 ont été menées. La première étude réalisée chez 72 sujets sains, a permis d'évaluer la tolérance, la DMO et l'évolution des marqueurs du remodelage, la pharmacocinétique et pharmacodynamique suite à une injection unique de romosozumab. Différentes doses ont été étudiées: 0.1, 0.3, 1, 3, 5, or 10 mg/kg en sous cutané, ainsi que 1 et 5 mg/kg en intraveineux. **Le traitement était bien toléré, quelle que soit la dose, ou le rythme d'administration. Cette étude a mis en évidence l'existence d'une augmentation dose-dépendante des concentrations sériques des marqueurs de la formation, et de la sclérostine, ainsi qu'une diminution dose dépendante des CTx.** Ces effets ont tendance à s'atténuer dans le temps malgré la répétition des injections. De plus, on note également **une augmentation dose dépendante de la DMO significative versus placebo**, atteignant 5,3% au rachis, et 2,8% à la hanche totale 3 mois après une injection sous cutanée de 10mg/kg. Ces résultats concordent avec le fait que le romosozumab favorise une réponse anabolique, tout en diminuant la résorption osseuse. A noter que parmi les 54 personnes recevant romosozumab, 11% ont produit des anticorps

anti-romosozumab, mais l'analyse des données disponibles ne semble pas indiquer d'effets négatifs sur la sécurité d'emploi du produit.

La seconde étude de phase 1 a permis d'évaluer l'efficacité de l'administration multiple de romosozumab, chez 16 hommes sains, et 32 femmes ménopausées. Différentes doses et fréquences d'administration ont été étudiées. Les résultats obtenus sont comparables à ceux de la précédente étude. **L'évaluation pharmacocinétique réalisée suggère qu'il n'y a pas de différence en fonction des différentes fréquences et temps d'utilisation** (153).

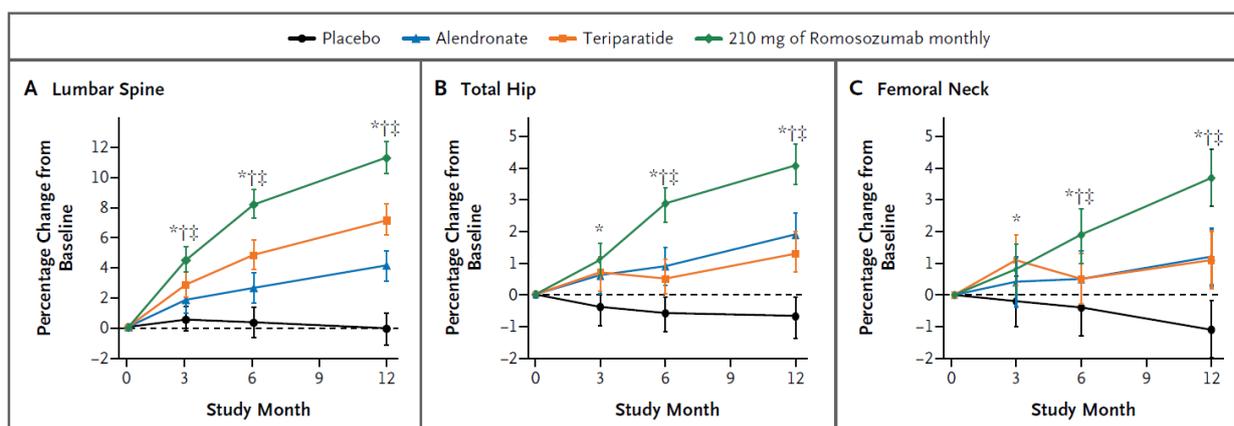
L'étude de phase 2, randomisée en double aveugle contre placebo a été réalisée chez 419 femmes ménopausées avec une DMO lombaire inférieure à -2, sur une période d'un an. 8 groupes ont été étudiés:

- en sous cutané :
 - Romosozumab 70 mg, 140 mg, ou 210 mg une fois par mois,
 - Romosozumab 140 mg ou 210 mg tous les 3 mois,
 - placebo
- En ouvert :
 - Alendronate 70mg par semaine
 - Téréparatide, une injection par jour

Toutes les doses de romosozumab ont abouti à une augmentation significative comparée au placebo de la DMO lombaire, fémorale et hanche totale. **L'augmentation significative la plus importante versus comparateur actif fut observée pour la dose 210mg, une fois par mois:**

- **au rachis, un gain de +11,3%**, comparé 4,3% avec l'alendronate et 7,1% avec le téréparatide.
- **à la hanche totale, un gain de 4,1%**, comparé un gain inférieur à 2% pour les comparateurs actifs
- **à la tête fémorale, un gain de 3,7%**, comparé un gain d'environ 1% pour les comparateurs actifs

On note une augmentation rapide est significative de la DMO dès le 6^{ème} mois de traitement.



* p<0.05 , † p<0.02 ‡ p <0.02

Figure 51 : Variation moyenne de la DMO à 12 mois aux différents sites, en fonction des traitements utilisés (A) Rachis C) Tête fémorale D) hanche totale) (151)

Un pic rapide des marqueurs de la formation a été observé dès la première semaine de traitement, atteignant un maximum à un mois avant de revenir à la baseline, entre 2 et 9 mois après le début du traitement, en fonction de la dose. Les marqueurs de la résorption sont quant à eux diminués, tout au long du traitement par rapport à l'état initial. Enfin, à l'exception de réactions mineures et transitoires

au point d'injection, les effets indésirables rapportés étaient les mêmes dans les différents groupes (151). **Cette étude de phase 2 a ainsi permis de définir la dose et la fréquence optimale de traitement : 210mg, une fois par mois.**

Les résultats d'une étude de suivi de la phase 2 présentés à l'ASBMR 2014, d'après l'abstract 1151 de *McCLUNG M.R. et al*, ont montré que **2 années de romosozumab s'accompagnent d'une augmentation de la DMO lombaire (+15,7%) et de la DMO à la hanche totale (+6%)**. Cette étude permet également de constater ce qui se passe à l'arrêt du traitement:

- **si aucun traitement n'est mis en place, on note une perte majeure de la DMO en 12 mois**, passant de 15,7% à environ 4% au rachis, et de 6% à moins d'1% à la hanche totale
- **si un relais est mis en place par le dénosumab, on assiste à une continuité de l'efficacité**, permettant un gain additionnel de DMO. Ainsi, 3 années après l'instauration du romosozumab, on atteint une DMO au rachis de 19,4%, et de 7,1% à la hanche totale.

Les premiers résultats de l'étude de phase 3 ont été publiés en Octobre 2016. **L'étude FRAME (Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis)**, est une large étude de phase 3 double aveugle versus placebo incluant 7 180 femmes ostéoporotiques ménopausées, 3591 dans le groupe placebo, 3589 dans le groupe romosozumab 210mg SC mensuelle. L'existence de données montrant une augmentation de la DMO après le relais d'un traitement ostéoformateur par un antirésorbeur, cette étude avait pour objectif d'évaluer **l'efficacité anti fracturaire du romosozumab à 12 mois, et suite au relais par le dénosumab, 12 mois après l'arrêt de romosozuab** (Co critères principaux). L'âge moyen de ces patientes était de 71 ans, moins de 40% d'entre elles présentaient un antécédent de fracture, notamment 18% de fractures vertébrales (154).

Les résultats obtenus montrent que Le romosozumab a **significativement réduit le risque relatif de nouvelles fractures vertébrales**

- **de 73% à 1 an** : 1,8 % des femmes sous placebo se sont fracturées, contre 0,5% des femmes sous romosozumab.
- **75% à 2 ans**, suite au relai par dénosumab : 2,5 % des femmes sous placebo se sont fracturées, contre 0,6% des femmes sous romosozumab.

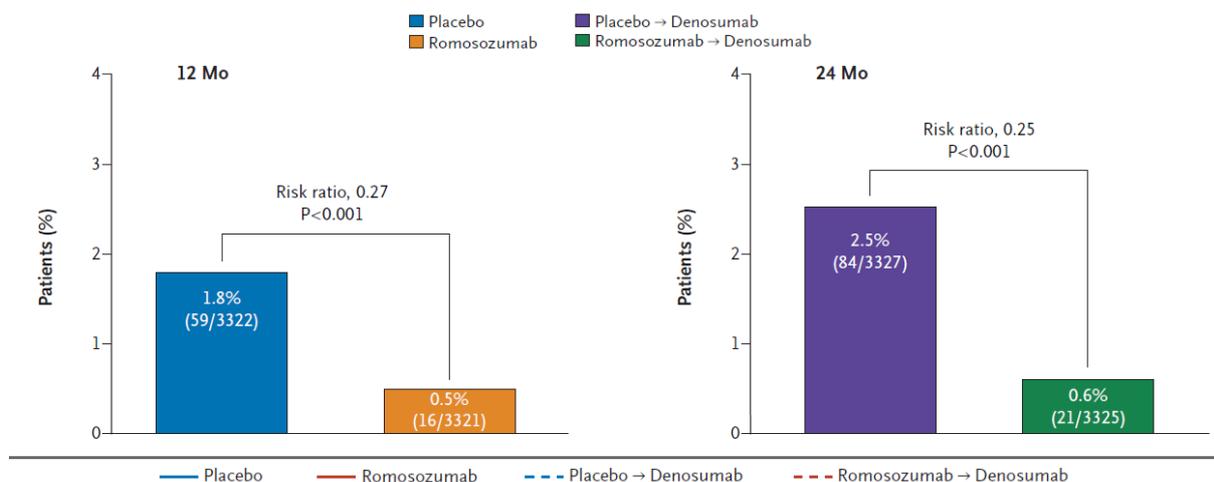


Figure 52 : Incidence de nouvelle fracture vertébrale (154)

Cette étude a également montré :

- **Une diminution du risque relatif de fractures cliniques** (*fractures vertébrales associées à une douleur, et fractures périphériques*) de 36% à 1 an, et de 33% à 2 ans
- **Une diminution non significative du risque relatif de fractures périphériques** de 25% à 1 an
- Une augmentation de la DMO au niveau lombaire et au niveau de la hanche, comparable à celles observée au cours de la phase 2

Dans cette étude l'incidence globale d'effet indésirable était similaire dans les 2 groupes. A noter que les réactions au site d'injection étaient plus fréquentes dans le groupe Romosozumab (5,2%, soit 187 patients) que dans le groupe placebo (2,9% soit 104 patients).

Ces résultats sont encourageants, concernant l'efficacité de ce traitement. L'efficacité sur la DMO a été démontrée notamment versus tériparatide, mais l'étude des données anti fracturaire versus tériparatide, seul ostéoformateur actuellement disponible sur le marché, et nécessaire.

3. Analogues de la PTH: PTHrP (*Parathyroid Hormone-related Protein*)

a. Effets biologiques de la PTHrP

La PTH et les analogues de la PTH sont connus pour leur effet ostéoformateur sur l'os, lorsqu'ils sont administrés de façon intermittente. Actuellement, seul le tériparatide/PTH 1-34 bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché français. Cependant, son mode d'administration est complexe, son action couplée est à l'origine d'une activation de la résorption osseuse, et son utilisation reste limitée dans le temps : 24 mois dans le cadre de son indication, et 18 mois pour son remboursement (103).

D'autres molécules dérivées de la PTH ou de la PTHrP (*Parathyroid hormone-related protein*) sont actuellement étudiées, afin de trouver une alternative à la PTH 1-34. Contrairement à la PTH qui est sécrété en tant qu'hormone en réponse à une hypocalcémie afin de réguler l'homéostasie calcique en activant la résorption, la PTHrP agit comme une cytokine osseuse dont l'objectif est de contrôler la masse osseuse. Cette différence d'action semble être non seulement due à la localisation des tissus exprimant ces molécules, mais également à l'impact de leur association sur le récepteur PTHR1, dont la configuration varie et induit une signalisation différente vis-à-vis des ligands intracellulaires.

Présent de façon intermittente, la PTHrP va induire une réponse anabolique en activant la différenciation et la maturation des préostéoblastes, suite à la fixation de PTHR1. D'autres part, PTHrP va agir à la fois sur les ostéoblastes matures et sur les ostéocytes pour accroître leur survie.

Une exposition prolongée à la PTHrP semble être à l'origine d'une activation ostéoclastique, suite à la stimulation des ostéoblastes qui produisent du RANK-L (155).

b. Abaloparatide: analogue de la PTHrP 1-34

L'abaloparatide est un peptide synthétique, analogue de la partie 1-34 de la PTHrP, développé par le laboratoire Radius Health. Certains acides aminés ont été modifiés afin de permettre une meilleure interaction avec PTHR1, et ainsi améliorer les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette molécule.

L'étude de phase 2, randomisée en double aveugle contre placebo a été réalisée chez 222 femmes ménopausées ostéoporotiques, sur une période de 24 semaines, afin de déterminer l'effet de l'abaloparatide sur la DMO de ces patientes. Plusieurs doses ont été étudiées: abaloparatide 20µg, 40µg et 80µg, comparés au placebo ou tériparatide, une injection sous cutanée quotidienne. L'administration d'abaloparatide a permis d'obtenir une augmentation dose dépendante de la DMO, toutefois, seule **la dose de 80µg a abouti à une augmentation significative comparée au placebo, de la DMO lombaire, fémorale et à la hanche totale : 6,7%, 3,1% et 2,6% respectivement**. Sur ces mêmes sites, le tériparatide a permis un gain de DMO de 5,5%, 1,1% et 0,5% respectivement. **Les doses d'abaloparatide 40µg et 80µg ont permis de montrer une augmentation significativement supérieure au tériparatide au niveau de la hanche totale.**

D'autre part, on note **une augmentation constante dans le temps de +50% du P1NP avec abaloparatide**, mais inférieure à celle rapportée avec le tériparatide (100%). **Les CTX ont également augmentés, mais de façon moins importante pour le groupe abaloparatide (+23%)** que pour le groupe tériparatide (76%). A noter que l'augmentation des CTX n'était pas dose dépendante pour l'abaloparatide. Ainsi, il est possible que malgré une augmentation moins importante de l'ostéoformation, la faible activation de la résorption permettrait d'obtenir un **ratio formation/résorption plus élevé, notamment à la hanche**. D'autre part, l'augmentation limitée de la résorption de **l'abaloparatide pourrait permettre un gain précoce de DMO aux sites corticaux, et ainsi réduire le risque de porosité corticale**, présente en début de traitement par tériparatide.

La tolérance observée dans cette étude était bonne, avec l'apparition d'anticorps anti abaloparatide chez 12% des patientes traitées. L'incidence de survenue d'hypercalcémie n'était moins importante dans les différents groupes abaloparatide que dans le groupe tériparatide.

Cette étude de phase 2 a ainsi permis de confirmer l'efficacité de l'abaloparatide à la dose optimale de 80µg en SC chaque jour (156).

Les premiers résultats de l'étude de Phase 3, ont été présentés à l'Endocrine Society de 2015, par l'équipe du Pr Miller. **L'étude ACTIVE**, randomisée en double aveugle contre placebo a été réalisée chez 2463 femmes ménopausées ostéoporotiques, sur une période de 18 mois, afin de déterminer l'efficacité anti fracturaire de l'abaloparatide 80µg en SC chaque jour, vs placebo ou tériparatide. A l'issue des 18 mois de traitement, une réduction du risque fracturaire :

- vertébrale de 86% a été observée pour les patientes du groupe abaloparatide, contre 80% dans le groupe tériparatide
- non vertébrale de 43% a été observée pour les patientes du groupe abaloparatide, contre 28% dans le groupe tériparatide

Ces résultats, bien qu'encourageant, ne sont pas significativement différents.

VI. CONCLUSION

Avec le vieillissement de la population, la prise en charge de l'ostéoporose fracturaire redevient un véritable enjeu de santé publique : perte de qualité de vie, augmentation du risque de mortalité, majoration des dépenses de santé publique sont autant de raisons qui ont poussé la Caisse Nationale d'Assurance Maladie à remettre un focus particulier sur la prise en charge de l'ostéoporose fracturaire, dans son rapport sur l'évolution des charges et produits publié en 2015. Un regain d'intérêt important, avec un objectif financier de 13 millions d'euros économisés sur 3 ans, mais **un long chemin reste à parcourir pour limiter de façon importante et durable ce risque de survenue de fracture.**

Les avancées de la recherche pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'ostéoporose ont permis d'identifier de nouvelles voies de signalisation prometteuses. Ces découvertes sont à l'origine de nouvelles molécules dont l'efficacité, la tolérance et les modalités d'utilisation pourraient permettre d'améliorer de façon notable la prise en charge des patients. **Toutefois, à ce jour l'efficacité clinique anti fracturaire de ces nouveaux traitements reste équivalente aux traitements actuellement disponibles.**

D'autre part, l'accès au marché français se complexifie de plus en plus. Le faible nombre d'ASMR inférieur à un niveau V délivré en 2014 témoigne de **la volonté des autorités de valoriser les thérapies apportant une véritable amélioration du service médicale rendu**, et à terme un prix correspondant : 159 des 185 dossiers déposés en 2014 se sont vus attribuer une ASMR V (157). Conséquence de cet accès difficile, une mise à disposition de traitement retardé, notamment dues aux négociations de prix et de remboursement (316 jours en moyenne en France, l'un des délais les plus long d'Europe (158)). L'arsenal thérapeutique de l'ostéoporose a déjà pâti de ces difficultés, comme en témoignent les 3 années de négociation qui ont finalement abouti à la commercialisation de Prolia®.

En attendant l'arrivée de ces molécules innovantes, **l'amélioration de la prise en charge semble résider dans une meilleure utilisation des ressources actuellement disponibles.** Les recommandations de prise en charge de *L'International Osteoporosis Foundation* s'appuient sur 3 piliers indispensables:

- **L'IDENTIFICATION** des patients à risque, dès que possible
- **L'INFORMATION** de patients et de leur entourage sur la cause de la fracture, et les risques encourus en l'absence d'une prise en charge adaptée
- **L'INSTAURATION** d'une prise en charge adaptée

L'identification des patients est l'étape indispensable à une prise en charge adaptée. 2 acteurs clés pourraient véritablement accélérer cette étape, permettant de dépister les patients à risque, qu'ils aient subi une fracture de fragilité ou non.

Le chirurgien orthopédiste est un acteur clé dans le parcours de prise de soin post fracture, présent dès la survenue de la fracture, son rôle ne doit pas s'arrêter à la chirurgie. Il doit également pouvoir orienter le patient vers un spécialiste, et l'informer sur l'origine de cette fracture de fragilité.

Pierre angulaire du dispositif de soin français, **le médecin généraliste** devrait être plus à même d'identifier les patients à risque, de les diagnostiquer, ou à défaut de les envoyer vers un spécialiste, le

rhumatologue. Son rôle s'inscrit également dans le suivi et le renouvellement de la prescription de traitement anti ostéoporotique.

L'information des patients fracturés est également un point clé, puisqu'elle favorise l'implication du patient en tant qu'acteur de sa propre prise en charge. L'ostéoporose n'est pas une maladie reconnue par les patients, et le lien avec la fracture est pour eux quasi inexistant. Une bonne compréhension de la maladie est donc une étape préalable indispensable pour favoriser l'alliance thérapeutique, et l'observance du patient. Le suivi régulier de la prescription est également un enjeu, car il conditionne l'efficacité anti fracturaire des traitements utilisés. L'éducation thérapeutique et le suivi régulier de l'observance par les différents professionnels de santé formant le réseau de soins est indispensable pour une observance optimale. A défaut, des formes galéniques injectables annuelles ou bi annuelles existent, mais la persistance des patients à ces traitements est conditionnée par le renouvellement, si nécessaire, de la prescription par le spécialiste ou le médecin généraliste.

L'instauration d'une prise en charge cross fonctionnelle adaptée est le 3^{ème} pilier de prise en charge. En l'absence de larges études comparatives sur l'efficacité anti-fracturaire des traitements actuellement disponibles, le choix de l'instauration d'un traitement ostéoporotique repose essentiellement sur l'expérience du praticien en terme d'efficacité, de tolérance mais aussi d'observance avec l'un ou l'autre de ces médicaments, dans le respect des critères de remboursement de chaque molécule. D'autre part, les traitements disponibles ont fait la preuve de leur efficacité anti fracturaire sur des études contrôlées allant jusqu'à 5 ans. Les études de suivi qui ont pu être mises en place sur certaines molécules ne permettent pas de conclure avec un niveau de preuve suffisant de l'intérêt de l'utilisation prolongée de l'une ou l'autre des molécules. Si, pour des raisons économiques, l'utilisation en combinaison ne semble pas être une alternative disponible, l'utilisation de séquences appropriées, et dans le respect des critères de remboursement semble donner des résultats prometteurs qui restent à confirmer. Fort de ce constat, la première ligne de traitement reste les biphosphonates qui ont démontré leur efficacité pour prévenir la survenue de fractures chez des patients non fracturés, ou empêcher une nouvelle fracture. En cas de survenue de nouvelle fracture, l'utilisation d'autres traitements est à envisager, et notamment une séquence favorisant tout d'abord la formation osseuse (pour l'instant seul le tériparatide est disponible sur le marché français, mais des alternatives sont en phase 3), puis le blocage de la résorption par un agent puissant anti résorbeur.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. **B., CLARKE.** Normal Bone Anatomy and Physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 3: S131–S139,, 2008.
2. **CHAPURLAT R.D., DELMAS P.,** *L'ostéoporose.* Editions John Libbey Eurotext : s.n., 2003.
3. **SEEMAN E., DELMAS P.** Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 354, 2006, Vol. 2250-61.
4. **KULAR J. and al.** An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. *Clinical Biochemistry.* 45;863–873, 2012.
5. **LI Z. and al.** Osteoclast and its roles in calcium metabolism and bone development and remodeling. *Biochem Biophys Res Commun.* 343:345–50., 2006.
6. **KHOSLA S.** Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology.* 142, 2001, Vol. 5050–5055.
7. **BURGESS T.L. and al.** The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol.* 145(3):527-38., 1999.
8. **SHAH D.A. and al., S.** Sclerostin inhibition: a novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis. *International Journal of Women's Health.* 2015.
9. **JILKA R.L and al.** Quantifying osteoblast and osteocyte apoptosis: challenges and rewards. *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH.* 22 (10):1492-501, 2007.
10. **LI X. and al.** Parathyroid hormone stimulates osteoblastic expression of MCP-1 to recruit and increase the fusion of pre/osteoclasts. *J Biol Chem.* 282(45):33098-106., 2007.
11. **MA Y.L. and al.** Catabolic effects of continuous human PTH (1--38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology.* 142(9):4047-54., 2001.
12. **VERBORGT O. and al.** Spatial distribution of Bax and Bcl-2 in osteocytes after bone fatigue: complementary roles in bone remodeling regulation? *J. Bone Miner. Res.* 17, 907–914, 2002.
13. **PLOTKIN L.I. and al.** Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem.* 280:7317–7325, 2005.
14. **HEINO T.J. and al.** Osteocytes inhibit osteoclastic bone resorption through transforming growth factor-beta: enhancement by estrogen. *J Cell Biochem.* 85(1):185-97., 2002.
15. **GILBERT L. and al.** Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology.* 141:3956–3964., 2000.
16. **WEITZMANN M.N. and al.** Increased production of IL-7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency. *J Clin Invest.* 110:1643–1650., 2002.
17. **INSOGNA K.L. and al.** Colony-stimulating factor-1 induces cytoskeletal reorganization and c-src-dependent tyrosine phosphorylation of selected cellular proteins in rodent osteoclasts. *J Clin Invest.* 1997 Nov 15; 100(10):2476-85. 100(10):2476-85, 1997.

18. **HANLEY D.A. and al.** Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract.* 66, 12, 1139–1146., 2012.
19. **WEITZMANN M.N. and al.** Estrogen deficiency and bone loss: An inflammatory tale. *J Clin Invest.* 116, 2006, Vol. 1186-1194.
20. **KASTURI G.C. and al.** A Review of Osteoporosis: Part I. Impact, Pathophysiology, Diagnosis and Unique Role of the Physiatrist. *PM&R.* 2009, Vol. 1, 3.
21. **BISCHOFF-FERRARI H.A. and al.** Estimation of optimal serum concentrations of 25OHD for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28. 84:18-28, 2006.
22. **SWARTHOUT J.T. and al.** Parathyroid hormone-dependent signaling pathways regulating genes in bone cells. *Gene.* 282(1-2):1-17., 2002.
23. **LIPS P.** The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011, Vol. 25, 585–591.
24. **HEANEY R.P. and al.** Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 22, 2003, Vol. 142-6.
25. **ROBEY P., BOSKEY A.** *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 7th Ed., pp. 32–38, American Society of Bone and Mineral Research : s.n., 2008.
26. **World Health Organization (WHO).** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. WHO technical report series n 843, 1994, Vol. 1-29.
27. **BRIOT K. and al.** 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 79 :304-13., 2012.
28. **World Health Organization (WHO).** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. *WHO technical report series n 843.* 1-29, 1994.
29. **National Institutes of Health (NIH).** Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA.* 285:785-95., 2001.
30. **Haute Autorité de Santé (HAS).** Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. *Note de synthèse. Juillet 2006.*
31. **BRIOT K.** Ostéoporose médicamenteuse. *Rev Prat.* . 2012;62:187-92.
32. **WEITZMANN M.N. and al.** The role of T lymphocytes in bone metabolism. *Immunol Rev.* 208, 2005, Vol. 154-168.
33. **BLAIN H. and al.** Cortical and trabecular bone distribution in the femoral neck in osteoporosis and osteoarthritis. *Bone.* 43,862–868, 2008.
34. **BOUROY S. and al.** In Vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by High-Resolution Peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(12):6508-15, 2005.
35. **International Osteoporosis Foundation (IOF).** *Capture the Fracture Report.* Disponible sur : <http://share.iofbonehealth.org/WOD/2012/report/FR/WOD12-report-FR.pdf>. Consulté le 19.10.2014 : s.n., 2012.

36. **Wade S.W.** Estimating prevalence of osteoporosis : examples from industrialized countries. *Arch Osteoporos.* 9:182., 2014.
37. **SVEDBOM A. and al.** Epidemiology and Economic Burden of osteoporosis in France. *Arch Osteoporos.* 8(1-2):137., 2013.
38. **MEUNIER P.J.** L'ostéoporose. *Consulter Prescrire.* Ed. Masson, 2002.
39. **EARNSHAW S.A. and al.** Colles' fracture of the wrist as an indicator of underlying osteoporosis in postmenopausal women: a prospective study of bone mineral density and bone turnover rate. *Osteoporos Int.* 8:53-60., 1998.
40. **CUDDIHY M.T. and al.** Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 469-75, 1999.
41. **Avis de la Commission de la Transparence - FORSTEO® 2004.**
42. **JOHNELL O, KANIS JA.** An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 17(12):1726-1733, 2006.
43. **KLOTZBUECHER CM, and al.** Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. *J Bone Miner Res.* . 15(4):721-739, 2000.
44. **LUNT M. and al.** Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone.* 505-513, 2003.
45. **LINDSAY R. et al.** Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 285:320-23., 2001.
46. **HALLBERG I. and al.** Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* . 15: 834-841, 2004.
47. **GRIO.** *Ostéoporoses.* . s.l. : Collection Conduites. Ed. Doin, 2000.
48. **ROUSIÈRE M.** The importance of taking care of osteoporosis. *Presse Med.* 40:900-9., 2011.
49. **BLIUC D. and al.** Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 301:513-21., 2009.
50. **SVEDBOM A. and al.** Epidemiology and Economic Burden of Osteoporosis in France. *Arch Osteoporos.* 8:137; 67-74, 2013.
51. **CAWSTON H. and al.** Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in France from 2010 to 2020: estimations from a disease model. *Arch Osteoporos.* 7:237-246, 2012.
52. **Haut Conseil de la Santé Publique.** Objectifs de santé publique : Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004. Propositions. 2010.
53. **MARAVIC M. and al.** Change in hip fracture incidence over the last 6 years in France. *Osteoporos Int.* 22:797-801, 2011.
54. **Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM).** *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Proposition de l'Assurance Maladie.* Juillet 2015.

55. **CLEMSON L. and al.** Integration of balance and strength training into daily life activity to reduce rate of falls in older people (the LIFE study): randomised parallel trial. *BMJ*. 2012;345:4547.
56. **BREUIL V.** Précautions à prendre avant de commencer un traitement de l'ostéoporose. *Rev Prat*. 2012;62:204-8.
57. **(HAS), Haute Autorité de Santé.** BON USAGE DU MEDICAMENT - Les médicaments de l'ostéoporose. Juin 2014.
58. **Haute Autorité de Santé (HAS).** Ostéodensitométrie sur 2 sites, par méthode biphotonique. 2006.
59. **(HAS), Haute Autorité de Santé.** BON USGAE DU MEDICAMENT - Les médicaments de l'ostéoporose. Juin 2014.
60. **Haute Autorité de Santé (HAS).** BON USAGE DU MÉDICAMENT_ Les médicaments de l'ostéoporose. Juin 2014.
61. **Agence Française de sécurité sanitaire des Produits de santé (AFSSAPS).** Commission de transparence - EVISTA. 2001.
62. **RIGGS B.L., HARTMANN L.C. ,.** Selective estrogen-receptor modulators - Mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med*. 2003; 348(12): 618-29.
63. **GIANNI W. and al.** Raloxifene modulates interleukin-6 and tumor necrosis factor- α synthesis in vivo: Results. *J Clin Endocrinol Metab*. 89(12): 6097-99., 2004.
64. **KUMAR V. and al.** Functional domains of the human estrogen receptor. *Cell*. 1987; 51: 941-51.
65. **CAEIRO REY J.R. and al.** Raloxifene: Mechanism of Action, Effects on Bone Tissue, and Applicability in Clinical Traumatology Practice. *The Open Orthopaedics Journal*. 2009, Vol. 3, 14-21.
66. **ETTINGER B. and al.** For the multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*. 282(7): 637-45., 1999.
67. **LUFKIN E.G. and al.** Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res*. 13: 1747-54., 1998.
68. **DELMAS P. and al.** Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003; 33(4): 522-32.
69. **SIRIS E.S and al.** Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 20(9):1514-24, 2005.
70. **AMMANN P.** Strontium ranelate: a novel mode of action leading to renewed bone quality. *Osteoporos Int*. Suppl 1:S11-5., 2005.
71. **MEUNIER P.J. and al.** The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 350(5):459-68., 2004.
72. **REGINSTER J.Y. and al.** Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 90(5):2816-22, 2005.
73. —. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 23(3):1115-22, 2012.

74. **Haute Autorité de Santé (HAS).** COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis 9 juillet 2014 - PROTELOS.
75. **FRANÇAISE, JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE.** Décrets, arrêtés, circulaires. 21 janvier 2015.
76. **DUNFORD J.E. and al.** Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther.* 296(2):235–242., 2001.
77. **RUSSELL RG.** Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:367–401.
78. **ROGERS M.J. and al.** Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone.* 49:34–41., 2011.
79. **ROELOFS A.J. and al.** Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res.* 12:6222s–6230s., 2006.
80. **LUCKMAN S.P. and al.** Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res.* 13(4):581–589., 1998.
81. **XU X. and al.** Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? *Journal of Translational Medicine.* 11:303, 2013.
82. **PAN B. and al.** The nitrogen containing bisphosphonate, zoledronic acid, influences RANKL expression in human osteoblast-like cells by activating TNF-alpha converting enzyme (TACE). *J Bone Miner Res.* 19:147–154, 2004.
83. **VIERECK V. and al.** Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 291:680–686, 2002.
84. **PLOTKIN L.I. and al.** Connexin 43 is required for the anti-apoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo. *J Bone Miner Res.* 23:1712–1721, 2008.
85. **TAKEUCHI K., AMAGASE K.** Evaluation of gastric ulcerogenic and healing impairment effects of bisphosphonates: adverse gastric reactions of bisphosphonate. *Curr Protoc Toxicol.* 21:10–21., 2012.
86. **European Medicine Agency.** Questions et réponses relatives à l'examen des bisphosphonates et des fractures de contrainte atypiques. [En ligne] 13 07 2011. [Citation : 14 11 2014.] http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500105287.pdf.
87. **Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).** Biphosphonates et fractures atypiques du fémur - Point d'information. *ansm.santé.fr.* [En ligne] 05 12 2011. [Citation : 14 11 2014.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Biphosphonates-et-fractures-atypiques-du-femur-Point-d-information>.
88. **BLACK D.M. and al.** Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet.* Volume 348, Issue 9041, Pages 1535 - 1541, 1996.
89. **BLACK D.M. and al.** Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 296(24):2927-38., 2006.
90. **Haute Autorité de Santé (HAS).** COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Fosavance (5 juillet 2006).

91. **HARRIS S.T. and al.** Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*. 282(14):1344-52., 1999.
92. **MELLSTROM D.D. and al.** Seven Years of Treatment with Risedronate in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 75:462–468, 2004.
93. **Haute Autorité de Santé (HAS)**. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, ActonleCombi (26 Septembre 2007).
94. **BLACK D.M. and al.** Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 356(18):1809-22., 2007.
95. **BLACK D.M. and al.** The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 27:240–242., 2012.
96. **Haute Autorité de Santé (HAS)**. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Aclasta 5mg. 29 avril 2009.
97. —. Prolia - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE (11 Décembre 2011).
98. **CUMMINGS R.S. and al.** Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 361:756-65, 2009.
99. **BARON R. and al.** Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 48, 2011, Vol. 677–92.
100. **BONE G.H. and al.** The Effect of Three or Six Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 98(11): 4483–4492., 2013.
101. **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)**. Prolia (denosumab) - Risque de fracture fémorale atypique - Lettre aux professionnels de santé. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 26 03 2013. [Citation : 22 12 2014.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Prolia-denosumab-Risque-de-fracture-femorale-atypique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.
102. —. Prolia® (denosumab) : nouvelles informations pour minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie - Lettre aux professionnels de santé. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 02 09 2014. [Citation : 22 12 2014.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Prolia-R-denosumab-nouvelles-informations-pour-minimiser-les-risques-d-osteonecrose-de-la-machoire-et-d-hypocalcemie-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.
103. **FORSTEO®**, **Résumé des caractéristiques du produit**.
104. **Ezura Y1, Noda M.** Parathyroid hormone : its anabolic action on bone. *Clin Calcium*. 23(2):203-9, 2013.
105. **W, MISIOROWSKI.** Parathyroid hormone and its analogues - molecular mechanisms of action and efficacy of osteoporosis therapy. *Endokrynol Pol*. 62 Suppl 2:32-6., 2011.
106. **John, Martin T.** Bone Biology and Anabolic Therapies for Bone: Current Status and Future Prospects. *J Bone Metab*. 2014;21:8-20.
107. **NEER R.M. and al.** EFFECT OF PARATHYROID HORMONE (1-34) ON FRACTURES AND BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS. *N Engl J Med*. 344:1434-41, 2001.

108. **JIANG Y. and al.** Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) [Teriparatide] Improves Both Cortical and Cancellous Bone Structure. *J Bone Miner Res.* 18:1932–1941, 2003.
109. **SATO M. and al.** Teriparatide [PTH(1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized nonhuman primates despite increasing porosity. *J Bone Miner Res.* 19:623–629., 2004.
110. **LINDSAY R. and al.** Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med.* 164(18):2024-30., 2004.
111. **ANDREWS E.B. and al.** The US Postmarketing Surveillance Study of Adult Osteosarcoma and Teriparatide: Study Design and Findings From the First 7 Years. *J Bone Miner Res.* 27(12):2429-37, 2012.
112. **FERON J.M. and al.** L'ostéoporose et l'orthopédiste en 2007. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 94 Suppl(6):S99-107., 2008.
113. **GIANGREGORIO L. and al., G.** Fragility Fracture and the osteoporosis care gap : an international phenomom. *Semin Arthritis Rheum.* 35:293-305, 2006.
114. **Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS).** Guide méthodologique. Améliorer la coordination des soins: comment faire évoluer les réseaux de santé ? *Octobre 2012.*
115. **McLELLAN A.R. and al.** The fracture liaison service: success of a program for the valuation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 14:1028–34., 2003.
116. **McLELLAN A.R. and al.** Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. *Osteoporos Int.* 22(7):2083-98., 2011.
117. **DEHAMCHIA-REHAILIA N. and al.** Secondary prevention of osteoporotic fractures: evaluation of the Amiens University Hospital's fracture liaison service between January 2010 and December 2011. *Osteoporos Int.* 25(10):2409-16, 2014.
118. **RAJZBAUM G.** La prise en charge de l'ostéoporose après fracture de basse énergie : l'intérêt des filières en milieu hospitalier. *Réalités en rhumatologie.* 41, 2012.
119. **GOLD D.T., SILVERMAN S.** Review of adherence to medications for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 4(1):21-7, 2006.
120. **WEYCKER D. and al.** Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 17(11):1645-52, 2006.
121. **CONFAVREUX C.B. and al.** Persistence at 1 year of oral antiosteoporotic drugs: a prospective study in a comprehensive health insurance database. *European Journal of Endocrinology.* 166;735–741, 2012.
122. **RAJZBAUM G. and al.** Treatment persistence and changes in fracture risk, back pain, and quality of life amongst patients treated with teriparatide in routine clinical care in France: results from the European Forsteo Observational Study. *Joint Bone Spine.* 81(1):69-75, 2014.
123. **BOUDOU L. and al.** Management of osteoporosis in fracture liaison service associated with long-term adherence to treatment. *Osteoporos Int.* 22:2099–2106, 2011.
124. **CRAMER J.A. and al.** A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 18:1023–1031, 2007.

125. **IDEGUCHI H. and al.** Outcomes after switching from one bisphosphonate to another in 146 patients at a single university hospital. *Osteoporos Int.* 19:1777–1783, 2008.
126. **MIDDLETON E.T. and al.** The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *J. Bone Miner. Res.* 25:455–462, 2010.
127. **MICHALSKA D. and al.** The Effect of Raloxifene after Discontinuation of Long-Term Alendronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 91: 870–877, 2006.
128. **KENDLER D.L. and al.** Turnover in Postmenopausal Women Transitioning From Alendronate Therapy. *J Bone Miner Res.* 25:72–81., 2010.
129. **BOONEN S. and al.** Effects of Previous Antiresorptive Therapy on the Bone Mineral Density Response to Two Years of Teriparatide Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 93: 852–860, 2008.
130. **HADJI P. and al.** The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 23:2141–2150, 2012.
131. **LEDER B.Z. and al.** Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015, Vol. 386: 1147–55.
132. **HARRIS S.T. and al.** Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(5):1890-7., 2001.
133. **GREENSPAN S.L. and al.** Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 289(19):2525-33, 2003.
134. **COSMAN F.** Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res.* 16(5):925-31, 2001.
135. **JOHNELL O. and al.** Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 87(3):985-92., 2002.
136. **DEAL C. and al.** Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 20(11):1905-11, 2005.
137. **COSMAN F. and al.** Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 26(3):503-11, 2011.
138. **LEDER B.Z. and al.** Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 99(5):1694-700, 2014.
139. **TSAI J.N. and al.** Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet.* 382(9886):50-6, 2013.
140. **COSTA A.G. and al.** Cathepsin K: its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 7, 447–456, 2011.
141. **LEUNG P. and al.** The effects of the cathepsin K inhibitor odanacatib on osteoclastic bone resorption and vesicular trafficking. *Bone.* 49(4):623-35, 2011.

142. **LOTINUN S. and al.** Osteoclast-specific cathepsin K deletion stimulates S1P-dependent bone formation. *J Clin Invest.* 123(2): 666–681, 2013.
143. **Lippuner, Kurt.** The future of osteoporosis treatment – a research update. *The European Journal of Medical Science.* 2012;142:w13624.
144. **STOCH S.A. and al.** Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib on bone resorption biomarkers in healthy postmenopausal women: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase I studies. *Clin Pharmacol Ther.* 86(2):175-82, 2009.
145. **BONE H.G. and al.** Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res.* 25(5):937-47, 2010.
146. **LANGDAHL B. and al.** Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study. *J Bone Miner Res.* 27(11):2251-8, 2012.
147. **KE and al.** Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocr Rev.* 33(5):747-83, 2012.
148. **LI X. and al.** Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 24(4):578-88, 2009.
149. **McCOLM J. and al.** Single- and Multiple-Dose Randomized Studies of Blosozumab, a Monoclonal Antibody Against Sclerostin, in Healthy Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res.* J Bone Miner Res., 2014.
150. **RECKER R. and al.** A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 2014, Vol. 30, 2.
151. **McCLUNG and al.** Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 370(5):412-20, 2014.
152. **RECKNOR C.P. and al.** The Effect of Discontinuing Treatment With Blosozumab: Follow-up Results of a Phase 2 Randomized Clinical Trial in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2015 Sep;30(9):1717-25.
153. **PADHI D. and al.** Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol.* 54(2):168-78, 2014.
154. **COSMAN F. and al.** Romosozumab in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine.* 2016;375:1532-43.
155. **MARTIN T.J. and al.** Osteoblast-derived PTHrP is a physiological regulator of bone formation. *J Clin Invest.* 115(9):2322–2324, 2005.
156. **LEDER B.Z. and al.** Effects of Abaloparatide, a Human Parathyroid Hormone-related Peptide Analog, on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 (ahead of print).
157. **HAS (Haute Autorité de Santé).** *Rapport d'activité.* http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-07/rapport_activite_2014.pdf : s.n., 2014.
158. **LEEM (Les Entreprises du médicament).** *Les 100 questions - Edition 2015.* <http://www.leem.org/100-questions>.

Sommaire des figures :

Figure 1 : Exemples de costimulation entre ostéoblastes et ostéoclastes, via la S1P ou le système RANK/RANK-Ligand (4).....	12
Figure 2 : La voie Wnt, son impact sur l'ostéoblaste et la formation osseuse (8)	12
Figure 3 : Le système RANK/RANK-ligand/OPG (18)	14
Figure 4 : Action des œstrogènes dans la régulation de l'activité ostéoclastique, via suppression de la production de TNF α par les Lymphocytes T (19)	15
Figure 5 : Retro contrôle endocrine visant à maintenir l'homéostasie calcique	16
Figure 6 : L'activation des ostéoclastes	17
Figure 7 : La résorption osseuse	17
Figure 8 : La phase d'inversion du remodelage osseux.....	18
Figure 9: La formation osseuse	18
Figure 10: La terminaison du remodelage osseux.....	19
Figure 11 : Représentation schématique des principaux mécanismes impliqués dans l'augmentation de la perte osseuse suite à la ménopause (19).....	21
Figure 12 Images représentatives de tibia (gauche) et de radius (droite) chez des patientes pré-ménopausées (haut) et ménopausées ostéoporotiques sévères (bas) réalisées par HR-pQCT (34).....	22
Figure 13 : Pourcentage des dépenses de santé liées aux différents sites fracturaires (37)	24
Figure 14 : Evaluation de la survie chez les femmes et les hommes atteints de fractures (n = 952) et dans la population générale en fonction du type de fractures (courbes de Kaplan-Meier) (49)	25
Figure 15 : Répartition des dépenses de santé impliqués dans la prise en charge des fracture de fragilité sen France, au cours de l'année 2010 (D'après SVEDBOM <i>et al.</i>) (37)	26
Figure 16 : Estimation du nombre de fractures ostéoporotiques en 2020 en France, chez les femmes atteintes d'ostéoporose post ménopausique (D'après SVEDBOM <i>et al.</i>) (37).....	26
Figure 17 : Algorithme de bon usage des médicaments défini par la HAS (57)	31
Figure 18 : Algorithme de prise en charge défini par le GRIO (27)	32
Figure 19 : Seuil d'intervention en fonction de la valeur du FRAX [®] pour fracture majeure ostéoporotique, selon l'âge, en France (27).....	32
Figure 20 : Mécanisme d'action du raloxifène (65).....	34
Figure 21 : Réduction du risque de nouvelle fracture vertébrale, en fonction des antécédents de fractures (66).....	35
Figure 22 : Proportion de patients présentant une fracture vertébrale (71) :.....	37
Figure 23 : évolution de la densité minérale osseuse au rachis, et la hanche totale des patientes traitées par ranélate de strontium ou placebo (71)	37
Figure 24 : Evaluation de la réduction du risque de fracture à différents sites (72).....	38
Figure 25 : Structure atomique des différents types de biphosphonates (76)	40
Figure 26 : Mécanisme d'action des biphosphonates sur les ostéoclastes, d'après Xu <i>et al.</i> Journal of Translational Medicine 2013 (81).....	41
Figure 27 : Structures chimiques des 3 biphosphonates disponibles sur le marché français.....	41
Figure 28 : Proportion de femme avec fracture vertébrale clinique, fracture du poignet ou fracture de hanche, dans le groupe placebo et dans le groupe alendronate.....	44

Figure 29 : Variation de la DMO à la tête fémorale, à la hanche et au rachis dans le groupe placebo et dans le groupe alendronate	44
Figure 30 : Incidence des fractures vertébrales et non vertébrales, en fonction des différents groupes de traitement	46
Figure 31 : Variation de la DMO au rachis et à la tête fémorale dans les différents groupes de traitement	46
Figure 32 : Evaluation du risque relatif de nouvelle fracture vertébrale morphométrique	48
Figure 33 : Evaluation de l'incidence des fractures de hanche	49
Figure 34 : Evolution de la DMO au cours du temps, à la hanche totale et au rachis, en fonction des traitements.....	49
Figure 35 : Mécanisme d'action du dénosumab (18).....	51
Figure 36 : Incidence de nouvelle fracture vertébrale sous dénosumab vs placebo.....	52
Figure 37 : Variations de la DMO par rapport à l'inclusion chez les patients traités en continu par dénosumab (d'après par Bone HG et al.(Abstract LB-1157)	53
Figure 38 : Effets anaboliques de la PTH sur le remodelage osseux (106).....	55
Figure 39 : Parcours de soins en sortie d'hospitalisation, des personnes passant par une unité de soins de suite et de réadaptation (54)	59
Figure 40 : Evolution du pourcentage de traitements de fond prescrits, pour les fractures de l'ESF et les fractures vertébrales, entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2008 (118).....	61
Figure 41 : Evolution de la DMO après 12 mois de traitement par alendronate ou denosumab, sur la hanche totale (A) les lombaires(B), l'extrémité supérieure du fémur(C) ou le radius (D)	66
Figure 42 : Evolution de la DMO lombaire 36 mois après le début de l'étude NEER, chez toutes les patientes (A), chez les patients ayant bénéficiées de biphosphonates après l'arrêt de de l'étude pivot (B), et , les patientes n'ayant pas bénéficiées d'un traitement à l'arrêt de l'étude pivot.....	68
Figure 43 : Nombre de patients présentant une nouvelle fracture vertébrale au cours de l'étude de suivi, 18 mois après l'arrêt du téraparatide.	68
Figure 44 : Evolution moyenne de la DMO des 3 bras de l'étude DAT SWITCH, au niveau lombaire, radius, hanche totale et extrémité supérieure du fémur.	69
Figure 45 : Variation moyenne de la DMO à 24 mois aux différents sites, en fonction des traitements utilisés seuls ou en combinaisons (A) Rachis C) Tête fémorale D) hanche totale) (138)	73
Figure 46 : Structure chimique de l'odanacatib	74
Figure 47 : Mécanisme d'action de l'odanacatib (143).....	75
Figure 48 : Action de la sclérostine sur la voie Wnt/ β -caténine à l'origine de l'inhibition de la prolifération ostéoblastique (8)	77
Figure 49 : Action des anti sclérostine sur la voie Wnt/ β -caténine (8)	77
Figure 50 : Variation moyenne de la DMO à 52 semaines au rachis et hanche totale) (151).....	79
Figure 51 : Variation moyenne de la DMO à 12 mois aux différents sites, en fonction des traitements utilisés.....	80
Figure 52 : Incidence de nouvelle fracture vertébrale (154).....	81

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : BAR
Prénom : Thomas

Titre de la thèse :
OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE : PRISE EN CHARGE ACTUELLE ET L'AVENIR

Mots-clés :
Ostéoporose post ménopausique; Remodelage osseux ; Résorption osseuse ; Fractures de fragilité ; Hospitalisation ; Recommandations ; Stratégie thérapeutique ; Règles hygiéno-diététiques ; Biphosphonates ; Dénosumab ; Tériparatide; Observance ; Fracture Liaison Service ; Séquence thérapeutique ;

Résumé :

Avec le vieillissement de la population, la prise en charge de l'ostéoporose fracturaire redevient un véritable enjeu de santé publique. En effet, les fractures de fragilité sont associées à une perte de qualité de vie, une augmentation de la mortalité, et un coût important pour la société. Des recommandations de prise en charge existent et s'appuient notamment sur les thérapeutiques actuellement disponibles afin de prévenir la survenue de nouvelles fractures. Cependant moins de 20% des patients bénéficient d'un traitement anti ostéoporotique approprié suite à la survenue d'une fracture. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'ostéoporose permettent le développement de nouvelles molécules, mais celles-ci ne sont pas encore disponibles et ne semblent pas à ce jour représenter une révolution dans la prise en charge. Face à ce constat, il semble indispensable d'optimiser la prise en charge de l'ostéoporose fracturaire avec les moyens actuellement disponibles. Une meilleure identification et information des patients à risque par l'action coordonnée des différents acteurs de santé présents au cours du parcours de soins sont les deux premiers piliers d'une meilleure prise en charge. Le troisième pilier correspond à l'instauration d'une prise en charge adaptée. Cette prise en charge doit tenir entre autre compte de la chronicité de cette pathologie, et des données d'efficacité et de tolérance de chaque molécule, menant à l'instauration de séquence thérapeutique optimale pour réduire le risque fracturaire.

Membres du jury :

Président : Thierry DINE, Professeur de Pharmacie Clinique

Assesseur : Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie

Membre extérieur : Romain PARAYE, Pharmacien Biologiste