

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

**Soutenu publiquement le 06 Mai 2022
Par Mlle WILLIAMSON Capucine**

**L'OSTEOPOROSE POST MENOPAUSIQUE : PHYSIOPATHOLOGIE,
TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE**

Membres du jury :

Président : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur DINE Thierry, Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Assesseur : Madame VARLET Céline, Docteur en Pharmacie, Pharmacie Montebello à Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87

M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26

Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87

M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82

Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

A Monsieur le professeur Bernard GRESSIER,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury, je vous remercie d'avoir pris le temps de lire ce travail.

A Monsieur le professeur Thierry DINE,

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, merci pour votre disponibilité, vos conseils et l'aide que vous m'avez apportée tout au long de ce travail.

A Madame Céline VARLET,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, c'est un plaisir de travailler avec toi au quotidien, merci pour ta confiance.

A mes parents, Harry, Louis, Eugénie et toute ma famille,

Merci pour votre soutien tout au long de mes études, merci Louis pour le prêt de ton ordinateur qui a duré un petit peu plus longtemps que prévu.

A mes meilleures amies : Capu, Coco, Ju et Nono,

Merci d'être là depuis tant d'années et de m'apporter tant de bonheur au quotidien.

A Kahina et Anne So,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble durant ces 5 années et pour tous ceux à venir.

A Madame BEE, Marie et toute l'équipe de la pharmacie de la Liane,

Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

A toute l'équipe de la pharmacie Montebello : Hanan, Hind, Gégé, Nass, Suzy et Régis,

Merci pour votre bonne humeur quotidienne, c'est une joie de travailler avec vous.

Liste des abréviations

- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **SNC** : Système Nerveux Central
- **RANK-L** : RANK Ligand
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor
- **IL** : Interleukine
- **OPG** : Ostéoprotégérine
- **BMU** : Basic Multicellular Unit
- **TGF** : Transforming Growth Factor
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **DMO** : Densité minérale osseuse
- **UV-B** : Ultra-violets B
- **PTH** : Parathormone
- **ANC** : Apports Nutritionnels conseillés
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **FDPS** : Farnésyl Diphosphate Synthase
- **SERM** : Selectiv Estrogen Receptor Modulators
- **DASRI** : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
- **THS** : Traitement Hormonal Substitutif
- **ETP** : Education Thérapeutique du Patient
- **ARS** : Agence Régionale de Santé

Liste des figures

- Figure 1 : Prévalence de l'ostéoporose par âge et par sexe dans 6 pays européens
- Figure 2 : Sites les plus touchés par l'ostéoporose
- Figure 3 : Fracture de l'extrémité supérieure du fémur
- Figure 4 : Répartition entre os trabéculaire et os cortical selon le tissu osseux
- Figure 5 : Comparaison entre la masse osseuse chez l'homme et chez la femme au cours du temps
- Figure 6 : Schéma de la différenciation des cellules de la lignée ostéoclastique
- Figure 7 : Schéma de la différenciation des cellules de la lignée ostéoblastique
- Figure 8 : Les différentes séquences du remodelage osseux
- Figure 9 : Rôle de la triade RANK-RANKL-OPG dans la différenciation ostéoclastique
- Figure 10 : Activation et inactivation de la voie Wnt/ β -caténine
- Figure 11 : Effets des œstrogènes sur les cellules osseuses
- Figure 12 : Micrographies électroniques à balayage d'un os spongieux normal (a) et d'un os d'une personne atteinte d'ostéoporose (b)
- Figure 13 : Technique d'absorptiométrie biphotonique à rayons X
- Figure 14 : Définition densitométrique de l'ostéoporose selon l'OMS
- Figure 15 : Questionnaire FRAX
- Figure 16 : Seuil d'intervention thérapeutique en fonction du score FRAX et de l'âge en France
- Figure 17 : Structure de la vitamine D3 et de la vitamine D2
- Figure 18 : Principales sources naturelles de vitamine D
- Figure 19 : Métabolisme de la vitamine D
- Figure 20 : Médicaments contenant de la vitamine D
- Figure 21 : Médicaments contenant du calcium
- Figure 22 : Médicaments contenant du calcium et de la vitamine D
- Figure 23 : Structure générale des biphosphonates
- Figure 24 : Mécanisme d'action des biphosphonates
- Figure 25 : Biphosphonates utilisés dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique
- Figure 26 : Ostéonécrose de la mâchoire chez un patient traité par biphosphonate
- Figure 27 : Mécanisme d'action du dénosumab
- Figure 28 : Médicament Prolia
- Figure 29 : Médicaments contenant du raloxifène
- Figure 30 : Médicaments contenant du tériparatide
- Figure 31 : Médicaments contenant des œstrogènes utilisés dans la prévention de l'ostéoporose post ménopausique
- Figure 32 : Associations œstroprogestatives utilisées dans la prévention de l'ostéoporose post ménopausique
- Figure 33 : Exemples d'exercices physiques
- Figure 34 : Teneur moyenne en calcium des produits laitiers en mg
- Figure 35 : Teneur en calcium des eaux minérales en mg par litre
- Figure 36 : Teneur moyenne en calcium des fruits et légumes en mg
- Figure 37 : Pilulier hebdomadaire
- Figure 38 : Les 4 étapes de l'éducation thérapeutique du patient
- Figure 39 : Exemple de compétences à acquérir par une patiente au terme d'un programme d'ETP sur l'ostéoporose post ménopausique

Liste des annexes

Annexe 1 : Modèle d'ordonnance d'exception

Annexe 2 : Questionnaire de Girerd d'évaluation de l'observance

Table des matières

Remerciements	13
Liste des abréviations.....	15
Liste des figures	17
Liste des annexes.....	19
Table des matières	21
Introduction.....	23
I. Physiopathologie de l'ostéoporose post ménopausique.....	25
A. Définition.....	25
B. Epidémiologie.....	25
1. Ostéoporose.....	25
2. Les fractures ostéoporotiques.....	26
C. Composition du tissu osseux.....	27
1. L'os.....	28
2. La matrice osseuse	28
3. L'évolution de la masse osseuse	29
D. Le remodelage osseux	29
1. Les cellules impliquées dans le remodelage osseux.....	29
2. Le remodelage osseux physiologique	31
3. Les facteurs contrôlant le remodelage osseux.....	33
4. L'homéostasie phosphocalcique	36
E. L'ostéoporose post ménopausique.....	37
1. Physiopathologie.....	37
2. Facteurs de risque.....	38
3. Diagnostic	38
II. Les traitements de l'ostéoporose post ménopausique.....	43
A. Supplémentation en vitamine D et calcium.....	43
1. Vitamine D.....	43
2. Calcium	46
B. Biphosphonates.....	48
1. Indication.....	48
2. Structure et mécanisme d'action	49
3. Les différentes molécules.....	50
4. Effets indésirables	51
5. Contre-indications	52
C. Dénosumab	52
1. Indication.....	52
2. Mécanisme d'action.....	53
3. Posologie	53
4. Effets indésirables	54
5. Contre-indications	54
D. Le raloxifène.....	54
1. Indication.....	54
2. Mécanisme d'action.....	54
3. Posologie	55
4. Effets indésirables	55
5. Contre-indications	55
E. Téréparatide	55
1. Indication.....	55
2. Mécanisme d'action.....	56
3. Posologie	56
4. Effets indésirables	57
5. Contre-indications	57

F.	Traitement hormonal substitutif	57
1.	Indication.....	57
2.	Mécanisme d'action.....	57
3.	Posologie	57
4.	Effets indésirables	58
5.	Contre-indications	58
G.	Durée et suivi de traitement.....	59
III.	Prise en charge et conseils à l'officine	61
A.	Les règles hygiéno-diététiques	61
1.	Activité physique	61
2.	L'alimentation	63
B.	Le risque de chute	65
C.	L'adhésion thérapeutique	66
D.	L'éducation thérapeutique du patient.....	67
1.	Définition et objectifs	67
2.	Déroulement de l'éducation thérapeutique du patient	68
3.	Le cas de l'ostéoporose post ménopausique	69
	Conclusion.....	73
	Annexes.....	75
	Bibliographie.....	77

Introduction

L'ostéoporose est la plus fréquente des pathologies osseuses, 200 millions de personnes en souffrent dans le monde. En Europe, c'est 30% des femmes ménopausées qui sont touchées par cette maladie. (1)

L'ostéoporose est une maladie chronique, caractérisée par une diminution de la densité minérale osseuse et de la résistance osseuse qui expose le patient à un risque de fracture.

C'est une maladie qui peut être banalisée car elle peut être asymptomatique alors que les fractures ostéoporotiques peuvent avoir de graves conséquences. Elles peuvent être source de handicaps et d'incapacités voire d'une augmentation de la mortalité pour les fractures les plus sévères. (2)

Avec l'allongement de l'espérance de vie et donc le vieillissement de la population, le nombre de personnes âgées augmente. Malgré les progrès réalisés pour le diagnostic de l'ostéoporose ainsi que la mise à disposition de nombreux traitements, l'ostéoporose des personnes âgées n'est pas encore suffisamment bien prise en charge. (3)

C'est un vrai problème de santé publique, dont le coût global est estimé à 4,5 milliards d'euro par an en France. (4)

Cette thèse abordera le thème de l'ostéoporose post ménopausique.

Dans un premier temps, nous commencerons par définir l'ostéoporose post ménopausique, en détaillant le remodelage osseux, la physiopathologie, les facteurs de risque et le diagnostic de cette pathologie.

Ensuite, nous étudierons les différents traitements disponibles pour prévenir et traiter la maladie.

Pour finir, nous verrons quel rôle a le pharmacien d'officine pour aider à la prévention et au traitement de l'ostéoporose post ménopausique à travers les règles hygiéno-diététiques, la prévention du risque de chute, l'intérêt de l'observance et l'éducation thérapeutique du patient.

I. Physiopathologie de l'ostéoporose post ménopausique

A. Définition

Selon l'OMS, « l'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture ». (5)

C'est un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuse.

L'ostéoporose est une maladie asymptomatique jusqu'à l'apparition d'une fracture. On dit donc que c'est une « maladie silencieuse ».

La ménopause est l'arrêt définitif des menstruations spontanées chez la femme, elle correspond à une aménorrhée d'une durée supérieure ou égale à 1an. L'âge moyen de la ménopause en France est de 51 ans. (6)

L'ostéoporose post ménopausique est due principalement à la perte osseuse accélérée dû à la carence en œstrogènes qui apparait à la ménopause.

B. Epidémiologie

1. Ostéoporose

Une étude a été réalisée dans 6 pays européens : La France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, le Royaume Uni et la Suède. (7)

Cette étude a montré qu'en 2015, 20 millions de personnes souffraient d'ostéoporose dans ces pays dont 15,8 millions de femmes et 4,2 millions d'hommes. C'est une maladie à prédominance féminine.

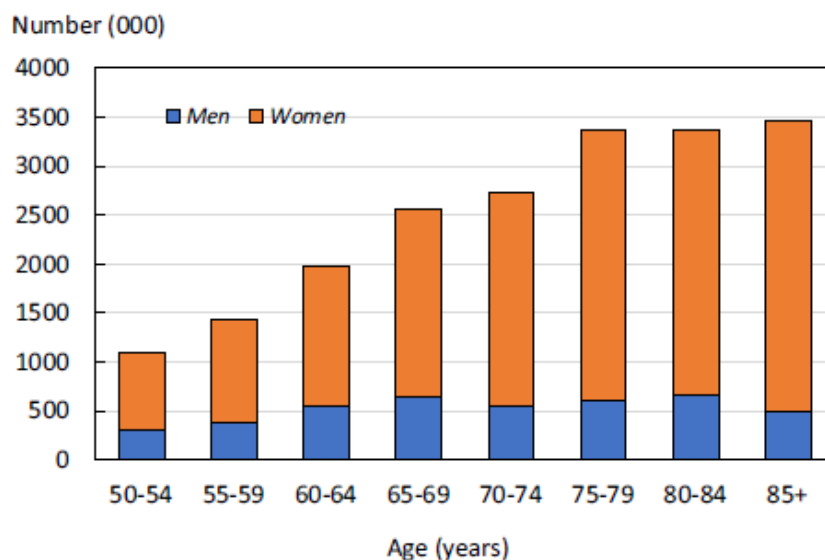


Figure 1 : Prévalence de l'ostéoporose par âge et par sexe dans 6 pays européens (7)

2. Les fractures ostéoporotiques

Les fractures ostéoporotiques surviennent suite à un traumatisme de faible énergie équivalant au plus à une chute de sa hauteur en marchant. (8)

Après 50 ans, une femme sur deux et un homme sur cinq vont avoir au moins une fracture ostéoporotique.

Les trois sites de fractures les plus communs sont les fractures vertébrales, les fractures de l'extrémité supérieure du fémur et les fractures du poignet. (4)

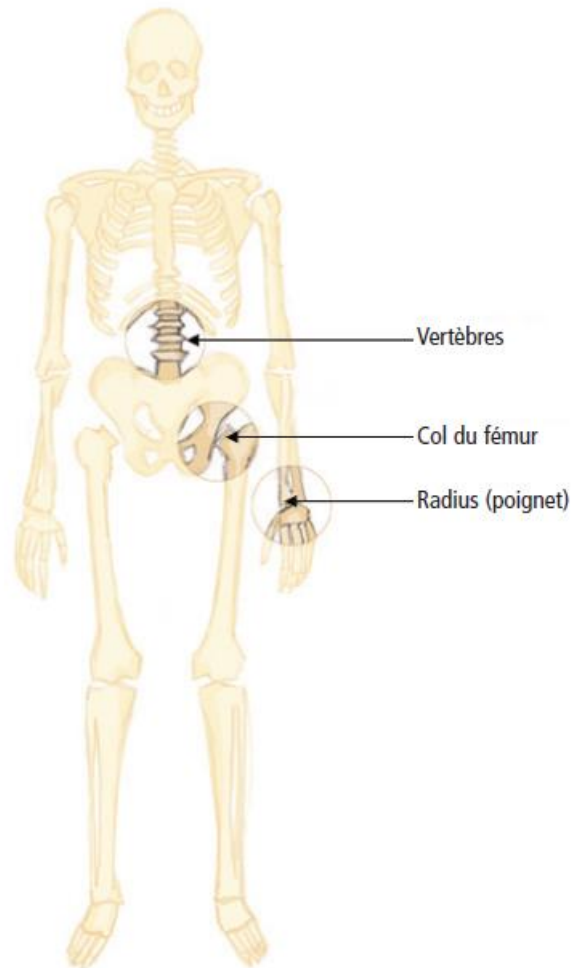


Figure 2 : Sites les plus touchés par l'ostéoporose (9)

La répartition des sites de fractures est différente en fonction de l'âge. Chez les femmes de 50 à 55 ans, la fracture de l'extrémité distale de l'avant-bras représente environ 40% des fractures et seulement 4% pour la fracture de la hanche.

A l'inverse, chez les femmes âgées de 80 à 89 ans, environ 10% des fractures sont une fracture de l'extrémité distale de l'avant-bras et environ 40% des fractures de la hanche. (3)

En France, il y a chaque année environ :

- 60 000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur
- 35 000 fractures du poignet
- 70 000 fractures vertébrales (8)

Il existe des fractures sévères, qui sont associées à un excès de mortalité : Les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus, des vertèbres et du bassin.

Les fractures de l'extrémité supérieure du fémur entraînent une perte d'autonomie chez environ 15% des personnes âgées ainsi qu'un excès de mortalité. Une femme sur trois et un homme sur cinq décèdent dans l'année qui suit une fracture de l'extrémité supérieure du fémur. (4)



Figure 3 : Fracture de l'extrémité supérieure du fémur (10)

C. Composition du tissu osseux

Le tissu osseux est un tissu conjonctif.

Il a plusieurs rôles :

- **Protecteur** : Il protège les organes vitaux. Par exemple : le SNC protégé par la boîte crânienne et les vertèbres, et le cœur et les poumons protégés par la cage thoracique
- **Métabolique** : Il maintient l'équilibre phosphocalcique
- **Hématopoïétique** : La moelle osseuse contient les cellules hématopoïétiques et produit les cellules sanguines
- **Biomécanique** : Il résiste aux contraintes mécaniques externes et résiste aux forces de contraction musculaires (11)

1. L'os

L'os est composé de l'os cortical et de l'os trabéculaire. L'os cortical représente environ 85 à 90% du squelette. L'os trabéculaire est renouvelé plus fréquemment que l'os cortical, ce qui le rend aussi plus fragile. Il contribue à l'équilibre phosphocalcique.

Les vertèbres, les os du poignet et l'extrémité supérieure du fémur sont riches en os trabéculaire, ce qui explique pourquoi c'est là que les fractures sont les plus fréquentes. (12)

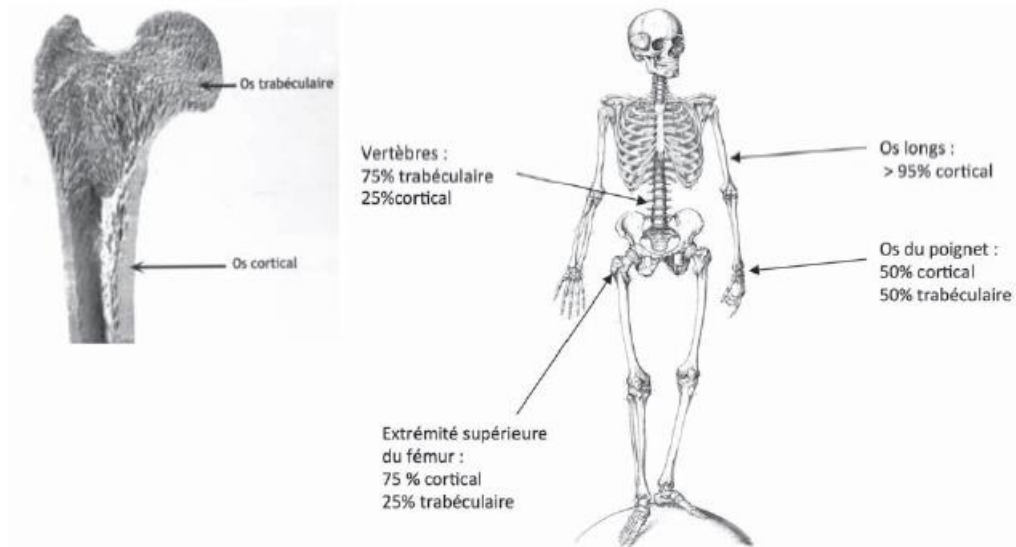


Figure 4 : Répartition entre os trabéculaire et os cortical selon le tissu osseux (12)

2. La matrice osseuse

La matrice osseuse est synthétisée par l'ostéoblaste. Elle a une partie organique et une partie minérale.

La partie organique est composée de 90% de collagène de type 1 associé à d'autres protéines non collagéniques sécrétées par les ostéoblastes.

Les protéines non collagéniques représentent 10% du tissu organique de l'os. Il existe :

- L'ostéocalcine : C'est la protéine la plus importante. Elle a une affinité importante pour l'hydroxyapatite de calcium en raison de la carboxylation de résidu d'acide glutamique sur sa séquence. Elle a un rôle dans la régulation locale du métabolisme osseux.
- La Gla-protéine matricielle : Ce n'est pas une protéine spécifique de l'os, elle se trouve aussi dans la paroi des vaisseaux.
- L'ostéonectine : Elle a une forte affinité pour l'hydroxyapatite de calcium et pour le collagène.
- L'ostéopontine : Elle joue un rôle dans la résorption ostéoclastique.
- Les protéoglycanes : Ils ont un rôle structural pour organiser la matrice collagénique.

La partie minérale est constituée de cristaux d'hydroxyapatite de calcium. (12)

3. L'évolution de la masse osseuse

La masse osseuse évolue tout au long de la vie. De la naissance jusqu'à 20-25 ans, elle augmente pour atteindre son maximum, le pic de masse osseuse.

Ce capital osseux reste stable pendant environ 20 ans. Mais, vers 40 ans, on commencera à avoir une diminution de la masse osseuse qui sera de 0,5 % par an en moyenne.

Cette diminution sera plus importante chez la femme au moment de la ménopause, pour atteindre ensuite 2% par an en moyenne. (13)

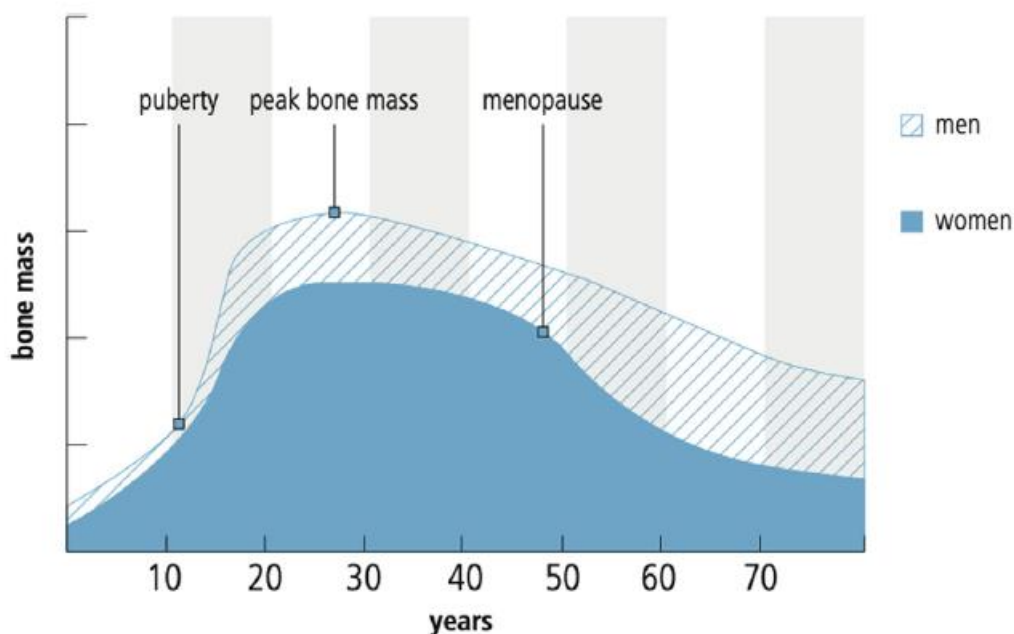


Figure 5 : Comparaison entre la masse osseuse chez l'homme et chez la femme au cours du temps (14)

D. Le remodelage osseux

1. Les cellules impliquées dans le remodelage osseux

a. Les ostéoclastes

L'ostéoclaste est une grosse cellule multinucléée d'environ 100µm de diamètre. Elle est responsable de la résorption osseuse.

La différenciation ostéoclastique se fait à partir des cellules souches hématopoïétiques de la lignée monocytes/macrophages. Les précurseurs sont engagés dans la lignée ostéoclastique grâce à plusieurs cytokines comme RANK-L, M-CSF, TNF alpha et IL 1 et 6.

La différenciation se fait sous la dépendance du système RANK-RANKL et de l'ostéoprotégérine. (11)

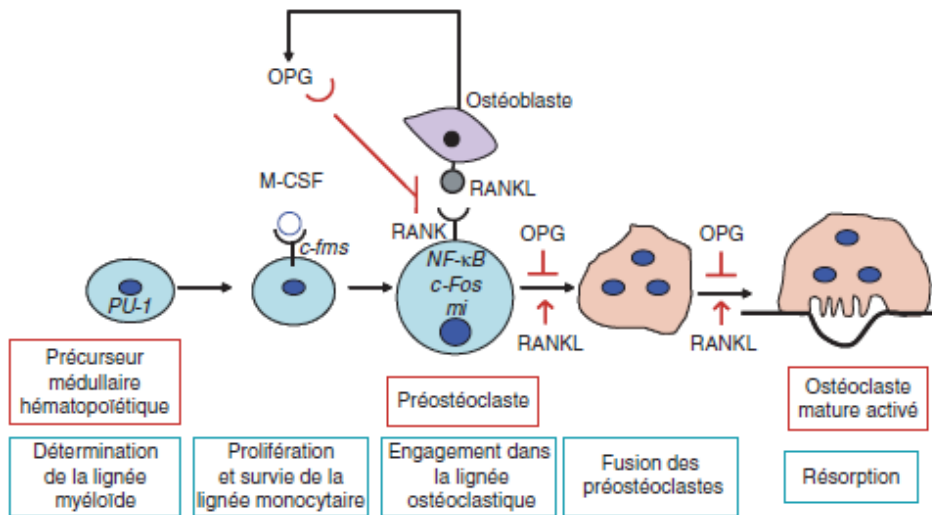


Figure 6 : Schéma de la différenciation des cellules de la lignée ostéoclastique (11)

b. Les ostéoblastes

L'ostéoblaste est une cellule cuboïdale mononucléée d'environ 20µm de diamètre attachée sur la matrice osseuse.

C'est une cellule responsable de la formation osseuse, elle synthétise et participe à la minéralisation de la matrice osseuse. (15)

L'ostéoblaste provient de la différenciation de cellules souches pluripotentes mésenchymateuses. Les cellules souches peuvent aussi se différencier en adipocytes, en chondrocytes, en fibroblastes ou en cellules musculaires selon les différents facteurs de transcription.

Le facteur *Cbfa1* ou *Runx2* est un facteur de transcription spécifique des ostéoblastes, il permet la différenciation de la cellule souche en précurseur ostéoblastique.

Lorsque la formation osseuse est terminée, les ostéoblastes deviennent soit des ostéocytes, transformés en cellules bordantes, ou ils meurent par apoptose.

Les ostéoblastes sécrètent beaucoup de facteurs de croissance et de cytokines responsables de la régulation du remodelage osseux et expriment de nombreux récepteurs hormonaux. (16)

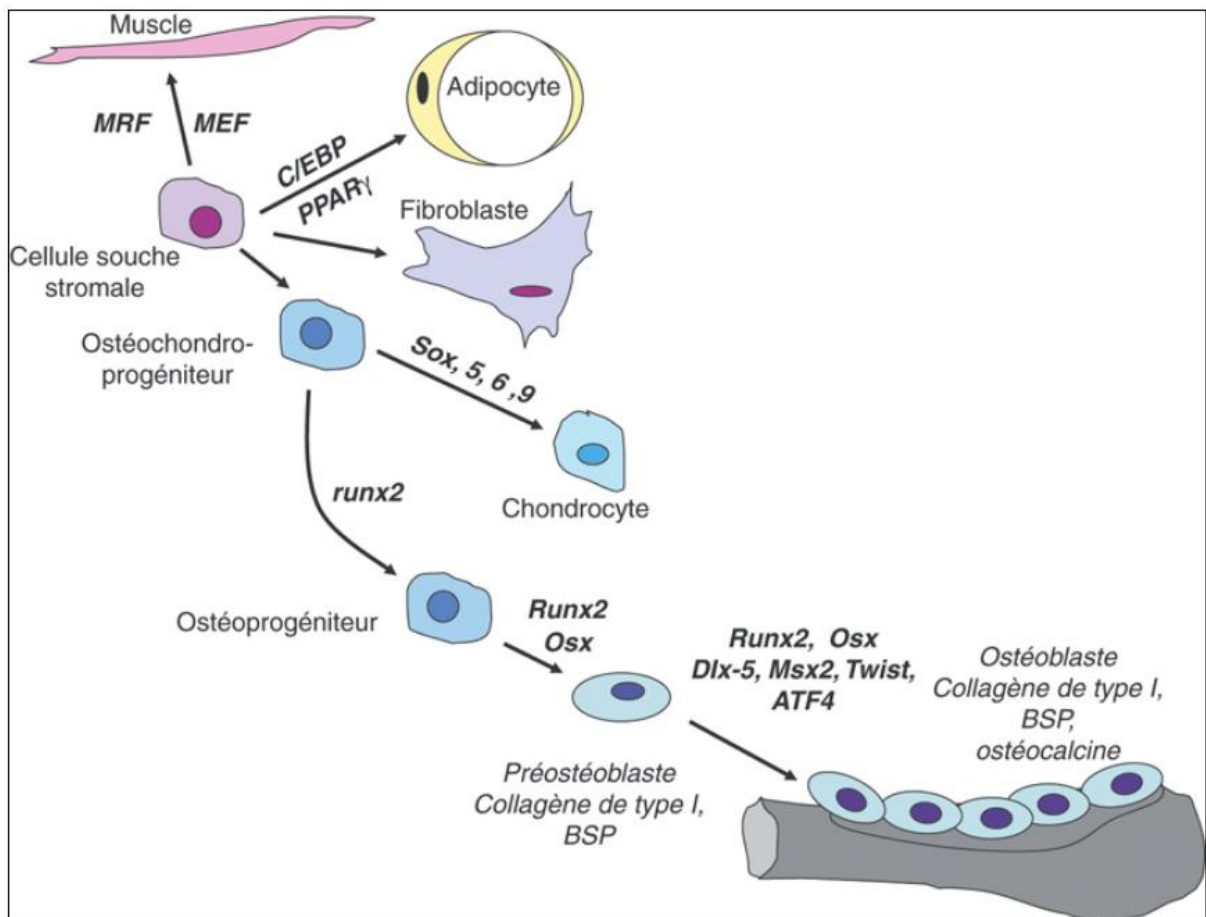


Figure 7 : Schéma de la différenciation des cellules de la lignée ostéoblastique (11)

c. Les ostéocytes

Les ostéocytes sont les cellules les plus présentes dans la matrice osseuse. Ce sont d'anciens ostéoblastes qui sont restés dans la matrice osseuse après la formation osseuse.

Ce sont des cellules avec de nombreuses extensions cytoplasmiques qui forment un réseau de canalicules qui leur permet de communiquer entre elles et avec les autres cellules.

Les ostéocytes contrôlent le remodelage osseux, ils peuvent ordonner la formation osseuse ou au contraire la résorption en sécrétant des facteurs régulant la différenciation des différentes cellules. (16)

2. Le remodelage osseux physiologique

Le remodelage osseux a plusieurs fonctions :

- Le maintien de l'équilibre phosphocalcique
- L'adaptation du squelette à son environnement mécanique
- Le renouvellement tissulaire et les réparations des dommages osseux

Le remodelage osseux se fait au niveau d'unités cellulaires : Les unités fonctionnelles de remodelage appelées les BMU (Basic multicellular unit) dans lesquelles on retrouve les ostéoclastes, les ostéoblastes et les ostéocytes.

Chez l'adulte, il y a environ 1 million d'unités actives à un instant donné. (11)

Les différentes étapes du remodelage osseux :

- **La phase d'activation** : La surface de l'os est recouverte de cellules bordantes, qui dégradent la couche collagénique et attirent les précurseurs ostéoclastiques.
- **La phase de résorption** : Les préostéoclastes deviennent des ostéoclastes actifs et adhérents à la surface de l'os. Il y a d'abord une déminéralisation pendant laquelle des ions phosphates et calcium sont relargués puis une dégradation de la matrice protéique osseuse grâce à des enzymes protéasiques (la cathepsine K et des métalloprotéases). Elle dure 1 à 2 semaines et se termine avec l'apoptose des ostéoclastes et la libération de facteurs locaux stimulant le recrutement et la différenciation des ostéoblastes.
- **La phase d'inversion** : Les ostéoclastes sont remplacés par des précurseurs ostéoblastiques provenant de cellules souches pluripotentes présentes dans la moelle osseuse qui se différencient en ostéoblastes matures.
- **La phase de formation** : Les ostéoblastes forment une nouvelle matrice organique qui sera ensuite minéralisée. Cette étape dure entre 7 à 12 semaines.
- **La phase de quiescence** : La minéralisation secondaire se termine pendant cette phase. (11)

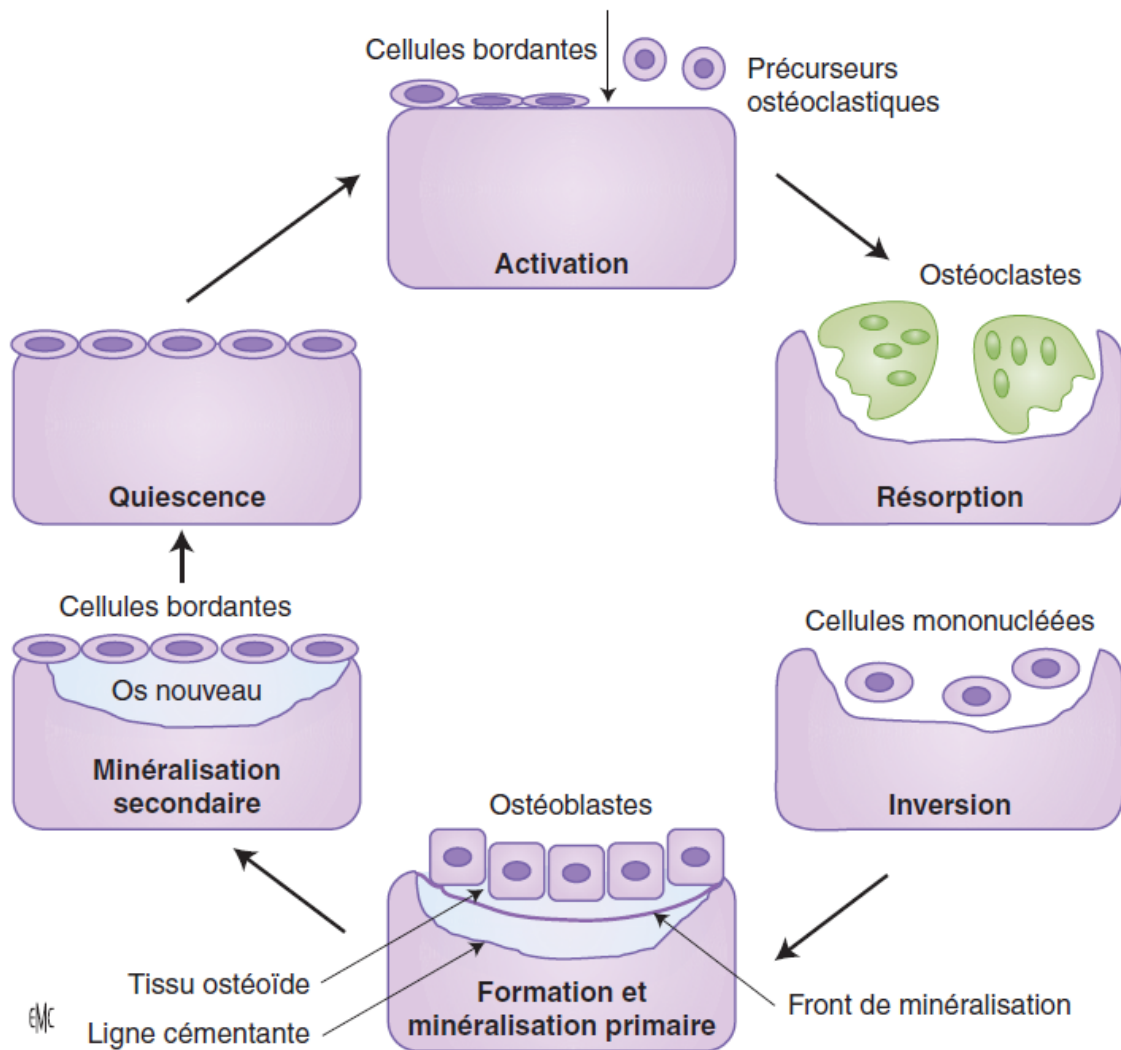


Figure 8 : Les différentes séquences du remodelage osseux (16)

La durée du cycle de remodelage est d'environ 3 à 6 mois chez l'homme adulte. Environ 10% de notre squelette est en phase de remodelage osseux pendant que le reste est au repos.

3. Les facteurs contrôlant le remodelage osseux

Il existe de nombreux facteurs hormonaux et locaux qui s'occupent de réguler la résorption et la formation osseuse. (11)

a. Facteurs locaux

Système RANK/RANK-L/OPG

Les précurseurs ostéoclastiques expriment à leur surface un récepteur transmembranaire de la famille des récepteurs au TNF, le RANK.

Le RANK-L est une cytokine transmembranaire qui se trouve à la surface des ostéoblastes mais qui peut aussi être retrouvée sous forme soluble dans le compartiment extracellulaire.

La fixation de RANK-L au récepteur RANK permet la différenciation des précurseurs en ostéoclastes.

L'OPG est une molécule apparentée au récepteur du TNF sécrétée par les ostéoblastes qui ne possède pas de domaine transmembranaire. L'OPG peut se fixer sur le RANK-L, en agissant comme un leurre. La liaison entre le récepteur RANK et le RANK-L ne peut pas se faire. Cela inhibe donc la différenciation ostéoclastique et la résorption osseuse.

La parathormone, le calcitriol, l'IL-1 ou le TNF alpha augmentent la sécrétion de RANK-L contrairement à l'œstrogène et le TGF qui vont augmenter la production d'OPG.

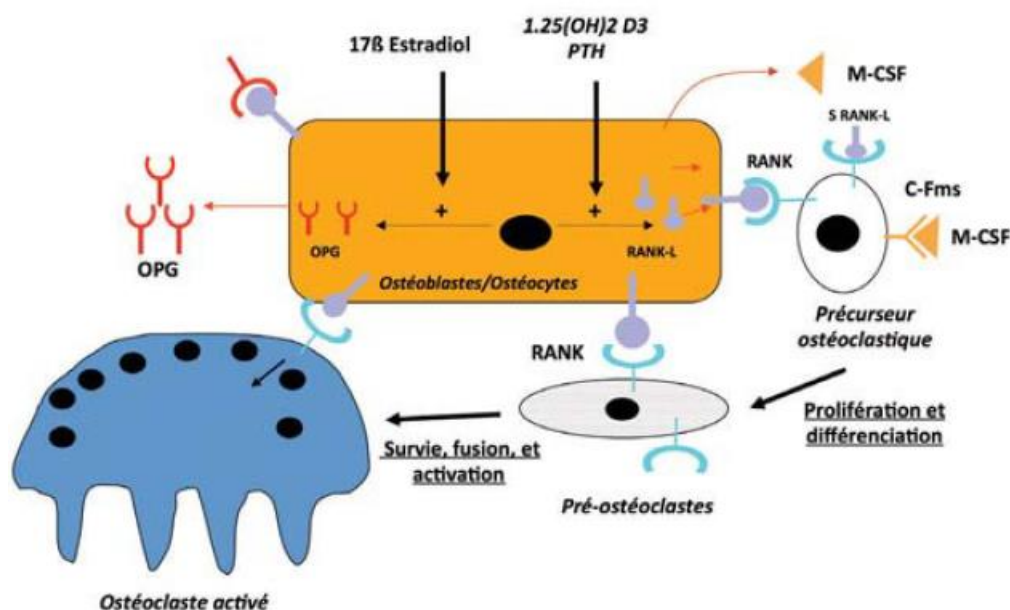


Figure 9 : Rôle de la triade RANK-RANKL-OPG dans la différenciation ostéoclastique (12)

La voie Wnt/ β -caténine

C'est la voie majeure qui contrôle la formation osseuse.

La liaison de la protéine Wnt à son récepteur Frizzled (FRZ) associé à son co-récepteur LRP5 empêche la phosphorylation de la β caténine, ce qui permet son passage dans le noyau des ostéoblastes et la régulation de la transcription des gènes cibles. Ces gènes sont impliqués dans la différenciation ostéoblastique. Ils favorisent la prolifération cellulaire et augmentent la durée de vie des ostéoblastes.

En l'absence du ligand Wnt, la β caténine est phosphorylée et dégradée par le protéasome. Cela inactive la voie de signalisation Wnt et empêche la transcription des gènes cibles.

Le ligand Wnt favorise donc la formation osseuse.

Il existe aussi des inhibiteurs de la voie Wnt/ β caténine : la sclérotine (SOST) et la protéine Dickkopf (DKK1).

La sclérotine est une protéine sécrétée par l'ostéocyte qui bloque cette voie par liaison à la LRP5.

Ils empêchent donc la différenciation en ostéoblastes matures et donc inhibent la formation osseuse.

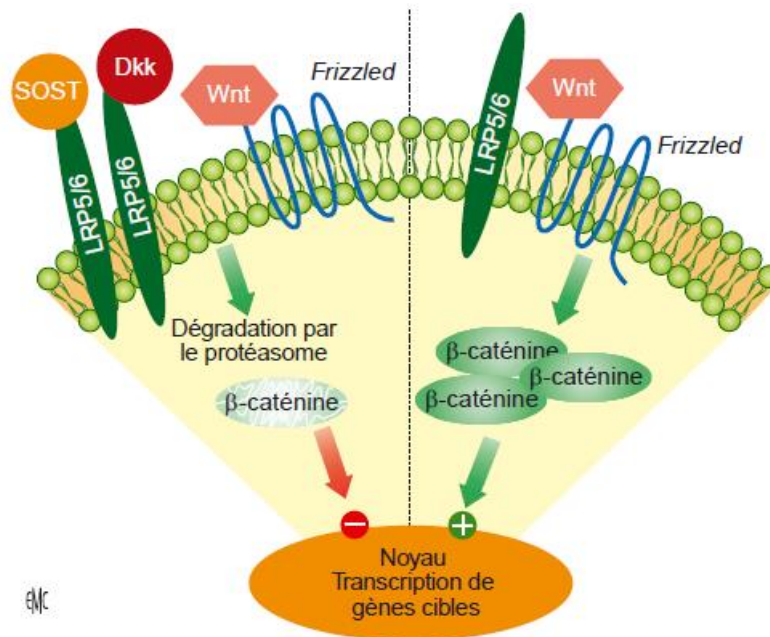


Figure 10 : Activation et inactivation de la voie Wnt/β-caténine (17)

Facteurs de croissance ou cytokines

Les facteurs de croissance et les cytokines sont synthétisés par les cellules osseuses elles-mêmes ou par les cellules voisines et stockés au niveau de la matrice.

Ils sont indispensables au recrutement et au maintien de l'état différencié des ostéoblastes et des ostéoclastes.

Ex : BMP, TGF beta, IGF, TNF alpha...

b. Facteurs systémiques (15)

Parathormone

La parathormone est activée par l'hypocalcémie, elle est sécrétée par les parathyroïdes.

Elle agit sur l'ostéoblaste en libérant des facteurs comme le RANK-L. Cette libération entraîne le recrutement et la prolifération des ostéoclastes. Cela entraîne donc la dégradation osseuse et la libération de calcium dans le sang.

Vitamine D

La vitamine D permet le maintien de l'homéostasie phosphocalcique en favorisant l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, la mobilisation du calcium osseux et la réabsorption du phosphore par les reins.

Elle stimule la différenciation des précurseurs ostéoclastiques.

Calcitonine

La calcitonine est sécrétée par les cellules parafolliculaires de la thyroïde. Elle agit sur les ostéoclastes en diminuant leur mobilité. Elle inhibe la résorption osseuse, c'est une hormone hypocalcémiante.

Les œstrogènes

Les œstrogènes se fixent sur les ostéoblastes et induisent la synthèse de nombreuses cytokines, comme l'IGF-1 qui stimule l'ostéoformation et l'OPG qui diminue la résorption osseuse. (15) L'apoptose des ostéoclastes est augmentée. Les œstrogènes diminuent donc la résorption osseuse et limitent l'activation du remodelage osseux.

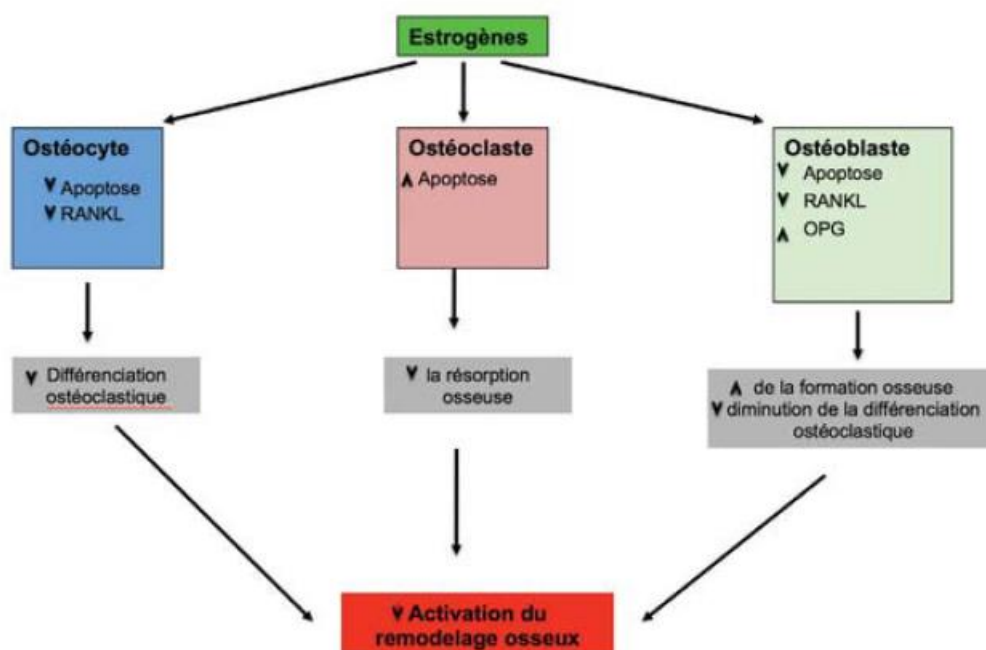


Figure 11 : Effets des œstrogènes sur les cellules osseuses (12)

4. L'homéostasie phosphocalcique

L'homéostasie phosphocalcique c'est l'ensemble des mécanismes biologiques qui permettent de réguler et de maintenir constante une concentration suffisante en calcium et en phosphore.

Le calcium est beaucoup utilisé comme par exemple lors de la coagulation sanguine, la contraction musculaire, la conduction nerveuse, la différenciation cellulaire... Il apporte aussi au squelette ses propriétés de rigidité.

Le phosphore est utilisé dans la synthèse de l'ADN, le métabolisme énergétique cellulaire, différentes activités enzymatiques...

L'organisme a donc de nombreux besoins en phosphore et en calcium.

L'alimentation est la seule source de calcium et de phosphore dans l'organisme. Le remodelage osseux a un rôle majeur dans l'homéostasie phosphocalcique. Le tissu osseux permet de stocker le calcium et le phosphore (environ 99% des réserves de calcium et 90% du phosphore) et de les libérer en fonction des besoins par l'intermédiaire du remodelage osseux.

E. L'ostéoporose post ménopausique

1. Physiopathologie

La perte osseuse est liée à la carence en œstrogènes qui apparaît à la ménopause. Les œstrogènes stimulent la formation osseuse et inhibent la résorption.

Lors de la ménopause, une carence en œstrogènes apparaît ce qui entraîne une accélération de la vitesse du remodelage osseux avec un déséquilibre. La résorption osseuse prédomine sur la formation, liée à une augmentation de l'activation des ostéoclastes.

Cela cause des altérations osseuses, surtout au niveau de l'os trabéculaire qui est plus fragile car renouvelé plus fréquemment.

Il y a une diminution de la masse osseuse et des altérations du tissu osseux avec des perforations de travées osseuses.

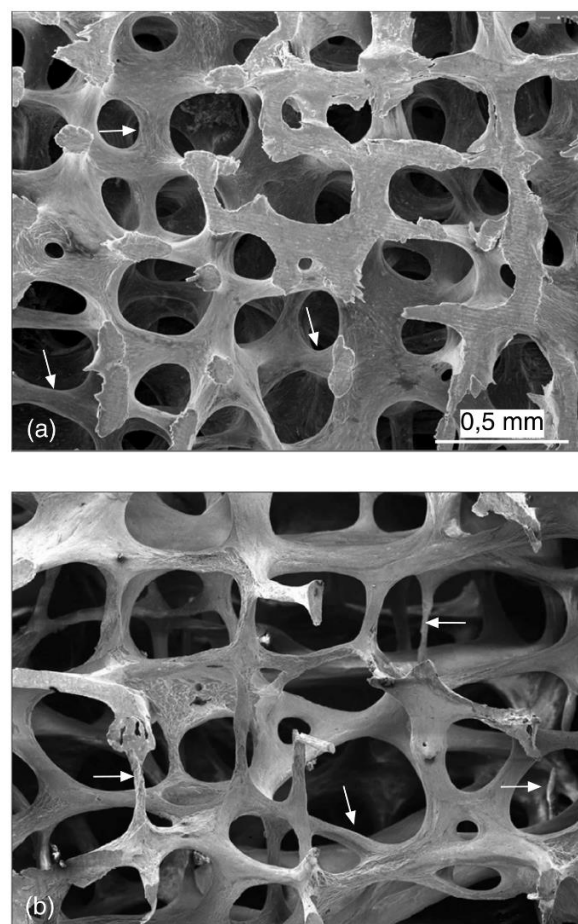


Figure 12 : Micrographies électroniques à balayage d'un os spongieux normal (a) et d'un os d'une personne atteinte d'ostéoporose (b) (18)

2. Facteurs de risque

Il existe de nombreux facteurs de risque d'ostéoporose, certains sont modifiables alors que d'autres sont inévitables. Les facteurs de risques modifiables peuvent diminuer en fonction du mode de vie de la personne.

Les facteurs de risques inévitables de l'ostéoporose :

- L'âge > 65 ans
- Origine caucasienne
- Sexe féminin
- Ménopause précoce (avant 40 ans)
- Antécédent familial au 1^{er} degré de fracture de l'extrémité supérieure du fémur
- DMO basse, antécédent personnel de fracture ostéoporotique récente
- Troubles neuromusculaires, orthopédiques et de l'équilibre avec risque de chute
- Polypathologie chronique

Les facteurs de risques modifiables de l'ostéoporose :

- Tabagisme
- Consommation d'alcool
- IMC inférieur à 19kg/m²
- Immobilisation très prolongée
- Malnutrition
- Carence vitamino-calcique
- Corticothérapie au long cours
- Le risque de chute

Les facteurs de risques modifiables de l'ostéoporose peuvent être corrigés grâce à des moyens de prévention efficaces.

3. Diagnostic

Il y a différents facteurs qui permettent de proposer ou non un traitement anti-ostéoporotique.

Il faut examiner le patient en prenant en compte ses antécédents personnels de fractures, la mesure de sa densité minérale osseuse, l'évaluation du risque de chute et l'estimation du risque de fracture par le FRAX.

a. Antécédent personnel de fractures

Le risque de nouvelle fracture est augmenté dans les 2 à 3 ans qui suivent une première fracture.

La fracture vertébrale est sous-diagnostiquée car souvent peu symptomatique ou confondue avec une autre pathologie et n'entraîne donc pas de radiographie.

Pourtant, une fracture vertébrale, même asymptomatique augmente le risque de nouvelles fractures jusqu'à 15 ans après sa découverte.

b. La mesure de la DMO

La densité minérale osseuse est mesurée grâce à la technique d'ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayon X. (DXA)

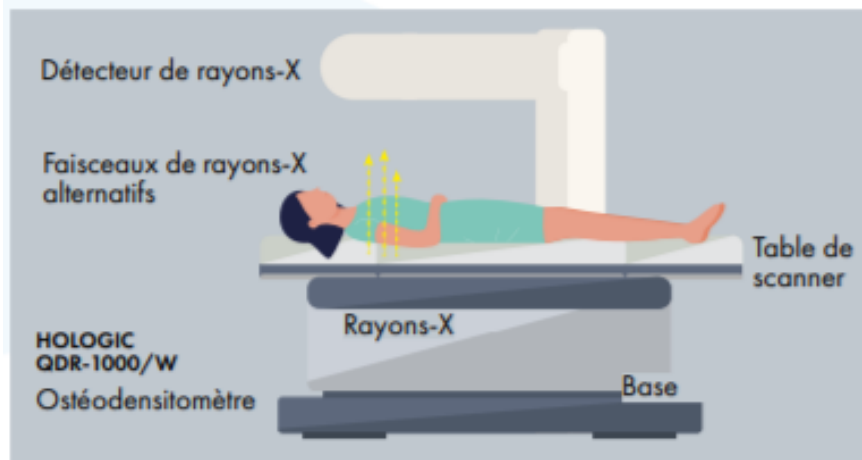


Figure 13 : Technique d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (19)

On interprète le résultat grâce au T-score, c'est la différence entre la densité osseuse mesurée chez le patient et la densité osseuse moyenne des individus jeunes de même sexe sur le même site osseux. D'après l'OMS, on parle d'ostéoporose lorsque le T-score est inférieur ou égale à -2,5 au niveau de l'extrémité supérieure du fémur.

Depuis 2006, en France, le dépistage de l'ostéoporose par ostéodensitométrie est remboursé à 70% selon certains critères. (20)

Dans le cadre d'un premier examen :

- Pour tout le monde, quels que soit l'âge et le sexe :
 - o S'il y a découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale sans contexte traumatique ni tumoral évident ou en cas d'antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur
 - o En cas de pathologie ou de traitement qui peuvent induire une ostéoporose (corticothérapie systémique prolongée par exemple)
 - o S'il y a un antécédent de pathologie ou de traitement qui peuvent induire une ostéoporose (hypogonadisme prolongé, hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive et ostéogénèse imparfaite)
- Chez la femme ménopausée :
 - o Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au 1^{er} degré
 - o IMC < 19 kg/m²
 - o Ménopause précoce, avant 40 ans
 - o Antécédent de prise de corticoïdes prolongée (dose \geq 7,5mg/j de prednisone ou équivalent pendant 3 mois consécutifs)

Dans le cadre d'un deuxième examen :

- A l'arrêt du traitement anti-ostéoporotique chez la femme ménopausée, sauf si l'arrêt est précoce à cause de possibles effets indésirables
- Chez une femme ménopausée sans fracture et non traitée après une première ostéodensitométrie qui s'est révélée normale ou en ostéopénie, on propose une deuxième ostéodensitométrie 3 à 5 ans après en fonction de l'apparition de nouveaux facteurs de risque

La DMO est mesurée au niveau du rachis lombaire et de l'extrémité supérieure du fémur.

Au niveau de l'extrémité supérieure du fémur, en particulier, la baisse de la DMO est fortement associée à un risque de fracture, c'est pour cela que l'on mesure la DMO à cet endroit.

Cependant, il existe des limites à l'interprétation du T-score. En effet, plus de 50% des fractures périphériques se produisent chez des patients avec un T-score supérieur à -2,5.

Par exemple, chez un sujet obèse, la densité osseuse peut être inadaptée au poids.

Normalité	T-score ≥ 1
Ostéopénie	$-1 > \text{T-score} > -2,5$
Ostéoporose	T-score $\leq -2,5$
Ostéoporose sévère ou confirmée	T-score $\leq -2,5$ et présence d'une ou plusieurs fractures

Figure 14 : Définition densitométrique de l'ostéoporose selon l'OMS (21)

c. Evaluation du risque de chute

Chez les sujets âgés, de nombreuses fractures non vertébrales sont dues à des chutes.

En France, la chute de sa hauteur est la 1^{ère} cause de traumatisme dans la vie quotidienne chez les femmes ménopausées. Elle touche environ 30% des femmes de plus de 65 ans et 40% des femmes de plus de 75 ans.

d. Le FRAX

L'outil FRAX permet de quantifier le risque de fracture en intégrant la mesure de la DMO et les différents facteurs de risque d'ostéoporose.

Il est inutile chez les patients qui ont un T-score inférieur ou égale à -3 ou un antécédent de fracture sévère car chez eux, il n'y a pas de doute sur le fait qu'il faille instaurer un traitement.

Pays: France Nom/Identité: [A propos des facteurs de risques](#)

Questionnaire:

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance
 Âge: Date de Naissance: A: M: J:

2. Sexe Masculin Féminin

3. Poids (kg)

4. Taille (cm)

5. Fracture antérieure Non Oui

6. Parents ayant eu une fracture de la hanche. Non Oui

7. Actuellement Fumeur Non Oui

8. Glucocorticoïdes Non Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde Non Oui

10. Ostéoporose secondaire Non Oui

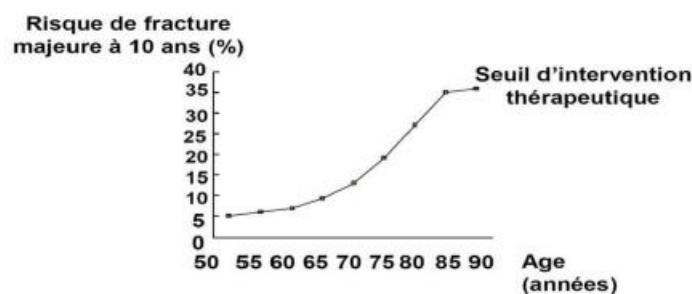
11. Acool trois unités par jour ou plus Non Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm²)
 Choisissez BMD

Figure 15 : Questionnaire FRAX (22)

Il permet de donner une probabilité du risque de fracture de la hanche et du risque de fractures majeures (Extrémité supérieure du fémur, humérus, poignet, vertèbres) à 10 ans.

Le seuil d'intervention thérapeutique est calculé en fonction du risque des femmes du même âge qui ont déjà fait une fracture. En fonction du risque de fracture majeure à 10 ans qu'on aura calculé pour un patient donné ainsi que de l'âge de ce patient, on pourra décider s'il faut mettre en place un traitement ou non en se référant à la courbe. (21)



Risque des femmes de même âge ayant fait une fracture									
Age	50	55	60	65	70	75	80	85	90
%	5	6	6,9	9,3	13	19	27	35	36

Figure 16 : Seuil d'intervention thérapeutique en fonction du score FRAX et de l'âge en France (21)

II. Les traitements de l'ostéoporose post ménopausique

A. Supplémentation en vitamine D et calcium

1. Vitamine D

a. Métabolisme

La vitamine D est une pro hormone. Elle est liposoluble et est stockée au niveau du foie, du muscle et du tissu adipeux.

Il existe plusieurs sources de vitamine D pour l'organisme. Les deux principales sources sont l'exposition aux UV-B et les apports alimentaires.

Exposition aux UV-B

La vitamine D3 est synthétisée par voie endogène dans l'épiderme à partir d'un dérivé du cholestérol présent dans l'organisme (le 7-déhydrocholestérol) sous l'action des rayonnements ultra-violet B (UVB).

Il a été estimé qu'avec une exposition de 8% de la surface corporelle (visage et mains) à midi, il est nécessaire de s'exposer 30 à 60 minutes en plein été et environ 20h en hiver pour produire 1000 UI de vitamine D.

En France, on trouve des conditions d'ensoleillement optimales pour produire de la vitamine D entre juin et octobre. De novembre à fin mars, les rayonnements UVB sont insuffisants, ce qui rend nécessaire une supplémentation.

Apports alimentaires

La vitamine D apportée par l'alimentation existe sous forme de vitamine D2 (ergocalciférol) produite par les végétaux et sous forme de vitamine D3 (cholécalfiérol) d'origine animale.

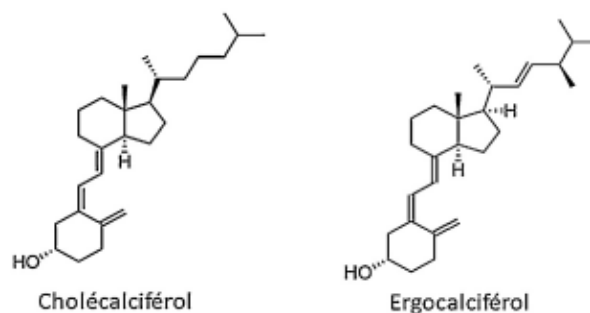


Figure 17 : Structure de la vitamine D3 et de la vitamine D2 (23)

La vitamine D3 est présente dans l'huile de foie de morue, les poissons gras (saumon, sardine, maquereau, hareng), le lait, les œufs, le beurre et le fromage par exemple.

Sources	Teneur en VitD (UI)
<i>Rayons UV-B du soleil (290 à 315 nm)</i>	
En maillot de bain	20 000 pour 1 DME
Bras et jambes	3000 pour 0,5 DME
<i>Poissons</i>	
Saumon sauvage	600 à 1000 pour 100 g
Saumon d'élevage	100 à 250 pour 100 g
Sardine sauvage	32 à 48 par 100 g
Sardines en boîtes	300 à 600 pour 100 g
Maquereau en conserves	250 pour 100 g
Hareng	600 à 1000 pour 100 g
Anchois	600 à 1000 pour 100 g
Thon en boîtes	236 pour 100 g
Huile de foie de thon	250 000 pour 1 cuillère à thé
Huile de foie de flétan	12 500 pour 1 cuillère à thé
Huile de foie de morue	440 pour 1 cuillère à thé
Huile de foie de maquereau	20 000 pour 100 g
Huile de carpe	6000 pour 1 cuillère à thé
<i>Animales</i>	
Foie de veau	50 pour 100 g
Foie de bœuf	40 pour 100 g
Foie de poulet	80 pour 100 g
Œuf entier	40 pour 1
Jaune d'œuf	20 UI pour 1
<i>Végétales</i>	
Champignons shiitaké frais	100 pour 100 g
Champignons shiitaké, séchés	1600 pour 100 g
Champignons frais	150 pour 100 g
Champignons en conserve	10 à 15 pour 100 g
<i>Produits laitiers</i>	
Beurre	4 pour 10 g
Margarine	32 à 48 pour 10 g
Fromage type Emmental	30 pour 30 g
Lait de vache	15 pour 250 mL

Adapté de [8,20].
 UI : unité internationale ; 1 UI : 25 ng ; DME : dose minimale érythémateuse.

Figure 18 : Principales sources naturelles de vitamine D (24)

Ces 2 formes, le cholécalférol et l'ergocalciférol, sont ensuite converties en calcitriol, le principal métabolite actif.

La vitamine D est dihydroxylée pour être sous forme active.

Elle est transportée dans la circulation sanguine associée à une protéine porteuse, la protéine de liaison à la vitamine D (vitamin D binding protein).

Elle est d'abord transportée jusqu'au foie, où il y a une première hydroxylation sous l'effet de la 25-hydroxylase qui forme la 25-hydroxyvitamine D (25OHD ou calcidiol). Cette étape n'est pas régulée, plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est grande, plus la quantité de calcidiol sera élevé.

Le calcidiol est ensuite transporté jusqu'au rein où il est hydroxylé par la 1 α -hydroxylase pour former la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D ou calcitriol).

Cette étape d'hydroxylation au niveau du rein est régulée. Elle est stimulée par la parathormone (PTH), une hypophosphatémie ou de faibles apports alimentaires en calcium. (24,25)

Le calcitriol est le métabolite actif de la vitamine D, sa demi-vie dans le sérum est de 4h environ.

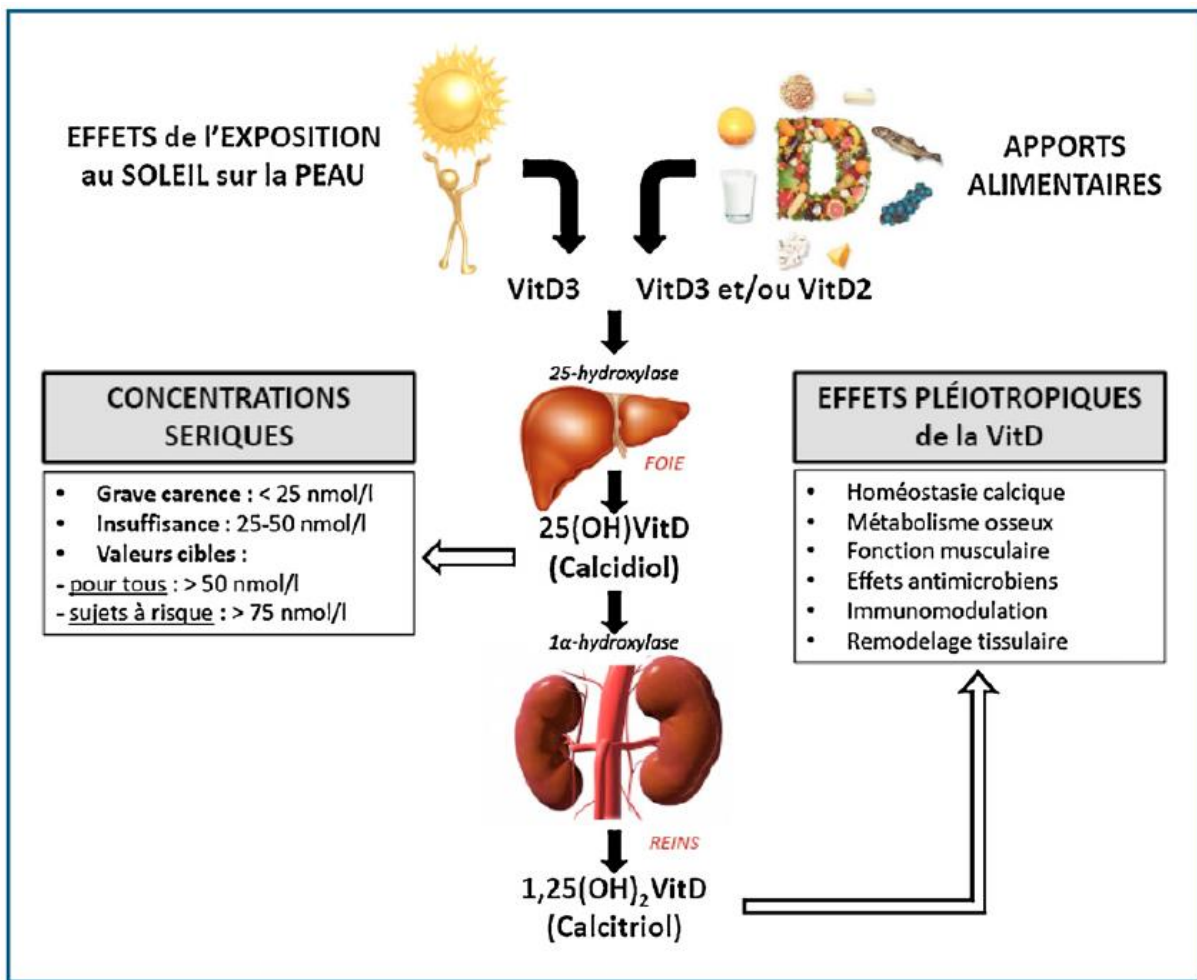


Figure 19 : Métabolisme de la vitamine D (24)

Pour doser le statut en vitamine D chez un patient, on dose le taux plasmatique de calcidiol car il a un taux circulant stable et une demi-vie de 1 à 2 mois.

On n'utilise pas le dosage du calcitriol car sa demi-vie n'est que de quelques heures et son dosage peut être normal malgré une vraie carence en vitamine D.

En effet, une carence en vitamine D peut être compensée par une élévation de la PTH, qui aura pour conséquence d'augmenter la concentration en calcitriol.

On ne dose la vitamine D que chez les patients considérés comme à risque de carence grave.

La concentration sérique de calcidiol chez les patients ostéoporotiques doit être entre 30 et 60 ng/mL. En dessous de 30ng/mL, le patient est en insuffisance vitaminique D. (26)

L'âge est l'un des principaux facteurs associés à un risque de carence grave en vitamine D car les personnes âgées apportent moins de vitamine D par leur alimentation et elles s'exposent moins aux rayons du soleil. De plus, pour une même durée d'exposition, elles produisent 75% de moins de calcidiol que les adultes plus jeunes.

Il y a d'autres facteurs qui accentuent le risque de développer une carence en vitamine D comme le sexe féminin, la pigmentation de la peau, le tabagisme, le surpoids...

b. La supplémentation en vitamine D

L'apport en vitamine D doit être de 800 UI par jour. La supplémentation peut se faire en petites doses quotidiennement ou bien avec une dose plus élevée plusieurs fois par an grâce à la longue durée de vie du calcidiol.

La supplémentation peut se faire soit sous forme de gouttes, avec des petites doses administrées tous les jours (1 goutte = 300 ou 400 UI de vitamine D), ou bien sous forme d'ampoule ou de capsule molle à des doses plus importantes administrées de façon mensuelle ou trimestrielle. (26)

L'administration de doses plus élevées plusieurs fois par an est préférable pour avoir une meilleure observance du traitement.

DCI	Spécialités
Cholécalciférol	Adrigyl 10 000 UI/ml sol buv en gouttes Cholécalciférol 100 000 UI sol buv Kipos 100 000 UI caps molle Uvedose 100 000 UI sol buv ampoule Uvedose 50 000 UI sol buv ampoule Vitamine D3 200 000 UI/ml sol inj amp IM Zyma D 10 000 UI/ml sol buv en gouttes Zyma D 200 000 UI/ml sol buv amp Zyma D 80 000 UI/ml sol buv amp Zyma D 50 000 UI/ml sol buv amp
Ergocalciférol	Sterogyl 15A 600 000 UI/1,5ml sol buv amp Sterogyl 15H 600 000 UI/1,5ml sol inj amp IM Sterogyl 2 000 000UI/100ml sol buv en gouttes

Figure 20 : Médicaments contenant de la vitamine D (27)

La supplémentation en vitamine D est souvent associée à la supplémentation en calcium.

2. Calcium

a. Apport nutritionnels conseillés

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) correspondent aux apports alimentaires qui permettent d'assurer la couverture des besoins physiologiques en fonction de l'âge, du sexe et des circonstances de la vie chez 95% des individus.

Les ANC en calcium sont de :

- 900 mg/j chez l'adulte jeune
- 1200 mg/j chez la femme de plus de 55 ans et l'homme de plus de 65 ans (15)

Chez la femme ménopausée, les apports en calcium recommandés sont de 1200mg/j. (28)

Les produits laitiers (lait et fromages) sont la principale source de calcium et couvrent environ 60 à 70% des apports.

L'eau peut aussi apporter des quantités de calcium bien assimilable par l'organisme. (15)

De nombreuses enquêtes alimentaires montrent que les apports moyens en calcium ne sont pas suffisants par rapport aux recommandations chez l'homme et chez la femme.

Chez les femmes en période post ménopausique, les apports moyens en calcium sont inférieurs à 800 mg/j dans 2/3 des cas et inférieur à 600 mg/j dans ¼ des cas. (25)

En cas d'apport insuffisant en calcium, une supplémentation quotidienne peut être mise en place. Elle est seule ou associée à la vitamine D.

b. Supplémentation

Contrairement à la vitamine D, la supplémentation en calcium est administrée quotidiennement en une à deux prises par jour. Il existe différentes formes galéniques : En sachet, en comprimés effervescents, pelliculés ou à croquer par exemple.

Les effets indésirables possibles de la supplémentation en calcium sont des réactions cutanées bénignes, des troubles digestifs (diarrhées, constipation, nausées, flatulences) et une hypercalcémie en cas de traitement prolongé à des doses élevées.

DCI	Spécialités
Calcium + Levure	Calciforte 500 mg sol buv
Calcium + Osséine	Ossopan 600mg cp pelliculé (NR)
Calcium carbonate	Cacit 1000mg cp effervescent Cacit 500mg cp effervescent Calcidose poudre pr susp buv sachet Calciprat 1000mg cp à sucer Calciprat 500mg cp à sucer Calciprat 750mg cp à sucer Calcium arrow 500mg cp à sucer Calcium mylan 500mg cp à croquer / à sucer Calperos 500mg cp à sucer Caltrate 600mg cp pelliculé Fixical 500mg cp à croquer / à sucer Orocal 500mg cp à sucer
Calcium carbonate + Calcium gluconolactate	Calcium sandoz 500mg cp effervescent

Figure 21 : Médicaments contenant du calcium (27)

La vitamine D stimule l'absorption intestinale du calcium. En effet, le calcitriol régule l'absorption intestinale du calcium en ciblant son transport actif au niveau de la barrière entérocytaire.

C'est pourquoi il est recommandé que toute calcithérapie soit associée à une supplémentation en vitamine D. (29)

Il existe des médicaments qui associent le calcium et la vitamine D, ce qui permet une meilleure observance.

DCI	Spécialités
Calcium carbonate + cholécalciférol	Cacit vitamin D3 1000mg/880UI glé effervescent en sachet Cacit vitamin D3 500mg/1000UI cp à croquer / à sucer Cacit vitamin D3 500mg/440UI cp à croquer / à sucer Calcidose vitamine D3 500mg/400UI pdre pr sol buv Calcidose vitamine D3 500mg/800UI pdre pr sol buv Calciprat vitamine D3 1000mg/800UI cp à sucer Calciprat vitamine D3 500mg/400 UI cp à sucer Calcium vitamine D3 Arrow 500mg/400UI cp à croquer / à sucer Calcium vitamine D3 Biogaran 500mg/400UI cp à sucer Calcium vitamine D3 EG 500mg/400UI cp à croquer / à sucer Calcium vitamine D3 Mylan 500mg/400UI cp à croquer / à sucer Calcium vitamine D3 Zydus 500mg/400UI cp à croquer / à sucer Calperos D3 cp à sucer Caltrate Vitamine D3 600mg/400 UI cp pelliculé Densical Vitamine D3 cp à croquer / à sucer Eptavit 1000mg/880UI cp effervescent Fixical Vitamine D3 1000mg/800UI cp à sucer Fixical Vitamine D3 500mg/400UI cp à croquer/sucer Ideos 500mg/400UI cp à croquer / à sucer Natecal Vitamine D3 600mg/400UI cp orodispersible Orocal vitamine D3 500mg/1000UI cp à croquer Orocal vitamine D3 500mg/200UI cp à sucer Orocal vitamine D3 500mg/400UI cp à sucer Osseans vitamine D3 500mg/400UI cp à croquer / à sucer Structocal vitamine D3 1000mg/880UI cp à croquer
Calcium carbonate + cholécalciférol + levure	Calciforte vitamine D3 cp à croquer / à sucer / dispersible

Figure 22 : Médicaments contenant du calcium et de la vitamine D (27)

B. Biphosphonates

1. Indication

Il existe 3 biphosphonates différents utilisés dans le cadre de l'ostéoporose post ménopausique : L'acide alendronique, l'acide risédronique et l'acide zolédronique.

Les biphosphonates ont une AMM pour le traitement de l'ostéoporose et dans la prévention du risque de fractures.

Ils sont indiqués en cas d'ostéoporose post ménopausique avérée avec risque de fracture élevé.

Le choix de la molécule parmi les différents biphosphonates doit se faire en fonction du site de risque de fractures ainsi que du mode d'administration qui permettra la meilleure observance pour le patient.

2. Structure et mécanisme d'action

Les biphosphonates sont des analogues structuraux synthétiques du pyrophosphate dans lesquels l'atome central d'oxygène est remplacé par un atome de carbone. Il y a deux chaînes différentes R1 et R2.

Ils ont une forte affinité pour l'hydroxyapatite de la matrice osseuse grâce aux atomes P-C-P et à la chaîne R1 qui chélatent le calcium. La chaîne R2 quant à elle inhibe l'activité des ostéoclastes en accélérant le processus d'apoptose. (30)

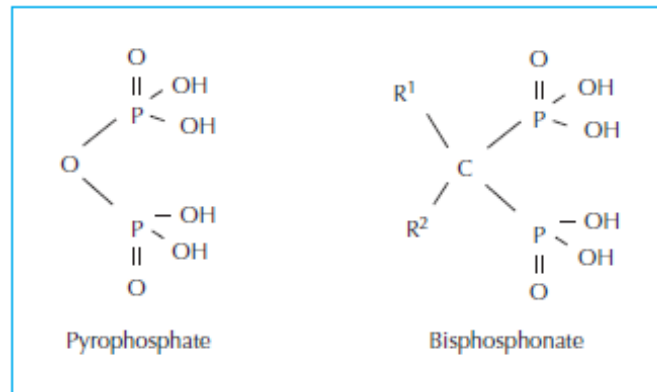


Figure 23 : Structure générale des biphosphonates (30)

Les biphosphonates exercent un effet anti ostéoclastique, réduisant la résorption osseuse.

Ils se retrouvent sous l'os nouvellement formé et n'exercent aucun effet. Pendant la résorption osseuse, ils sont libérés dans la matrice et se retrouvent dans les ostéoclastes.

Ils inhibent une enzyme, la FDPS (farnésyl diphosphate synthase) qui est utilisée dans la synthèse du cholestérol et donc dans la modification post traductionnelle de nombreuses molécules de signalisation. L'inhibition de cette enzyme empêche l'organisation du cytosquelette et la prolifération cellulaire ce qui entraîne l'apoptose des ostéoclastes. (31)

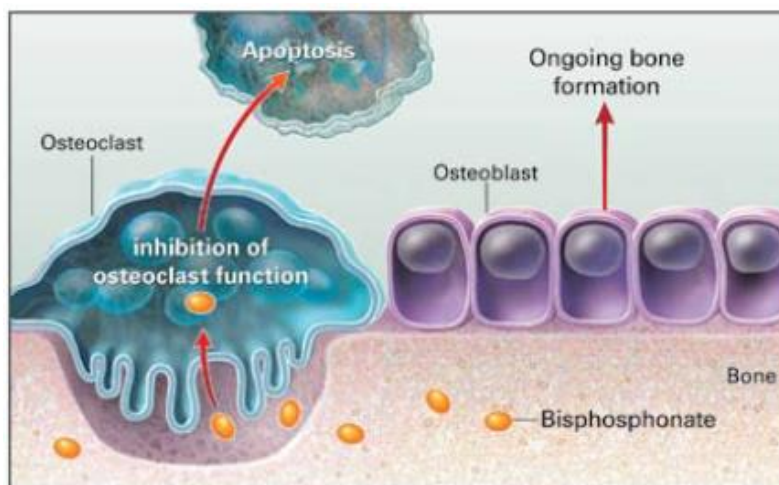


Figure 24 : Mécanisme d'action des biphosphonates (32)

3. Les différentes molécules

a. L'acide alendronique

L'acide alendronique ou alendronate diminue le risque de fractures vertébrales et de la hanche chez les femmes post ménopausées ayant ou non des antécédents de fractures.

La posologie de l'acide alendronique est de 10mg/jour ou de 70mg une fois par semaine.

Dans certaines spécialités, l'acide alendronique est associé au cholécalciférol.

b. L'acide risédronique

L'acide risédronique ou risédronate est efficace dans la prévention de la perte osseuse précoce et réduit la survenue de fractures vertébrales chez les femmes en ayant déjà souffert.

Il réduit le risque de fracture vertébrale et de fracture de la hanche. (17)

La posologie est de 5mg/jour ou 35mg/semaine. Il peut aussi s'administrer à la posologie de 75mg, deux jours consécutifs dans le mois.

Il existe certaines spécialités dans lesquelles le risédronate est associé au calcium et au cholécalciférol.

Pour l'alendronate et le risédronate en comprimé pelliculé, les précautions d'emploi sont identiques.

Leur administration doit se faire le matin, à jeûn, 30 minutes avant le petit déjeuner. Pour éviter les effets indésirables, il faut avaler le comprimé avec un verre d'eau du robinet ou faiblement minéralisé en position debout ou assise et ne pas se recoucher directement après la prise.

Le risédronate existe en comprimé gastro résistant. Dans ce cas-là, il doit être administré le matin après le petit déjeuner en position assise ou debout avec un grand verre d'eau.

c. L'acide zolédronique

L'acide zolédronique permet de prévenir les fractures vertébrales et non vertébrales ainsi que les fractures de la hanche.

Il est administré par voie intraveineuse avec une perfusion de 5mg, une fois par an. Il est nécessaire de bien hydrater le patient avant l'administration.

Le médicament est administré sous forme d'une injection rapide de 15 à 20 minutes.

Il existe un risque de fibrillation auriculaire ce qui nécessite une surveillance particulière.

DCI	Spécialités
Alendronate	Fosamax 70mg cp Stéovess 70mg cp effervescent Acide alendronique 10mg cp Acide alendronique 70mg cp
Alendronate + cholécalciférol	Adroavance 70mg/2800UI cp Adroavance 70mg/5600UI cp Fosavance 70mg/2800UI cp Fosavance 70mg/5600UI cp Acide alendronique 70mg + cholécalciférol 2800UI cp Acide alendronique 70mg + cholécalciférol 5600UI cp
Risédrone	Actonel 35mg cp pelliculé Actonel 35mg cp gastrorésistant Actonel 5mg cp pelliculé Actonel 75mg cp pelliculé Risédronate 35mg cp pelliculé Risédronate 5mg cp pelliculé Risédronate 75mg cp pelliculé
Risédrone + calcium carbonate + cholécalciférol	Actonelcombi 35mg + 1000mg/880UI cp pelliculé / glé effervescent
Acide zolédronique	Acide zolédronique 5mg sol pour perf Aclasta 5mg sol pour perf

Figure 25 : Biphosphonates utilisés dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique (27)

4. Effets indésirables

Les principaux effets secondaires sont :

- Troubles digestifs (Diarrhées, nausées...)
- Réactions cutanées (Prurit, urticaire...)
- Ostéonécrose de la mâchoire
- Fractures fémorales atypiques
- Douleurs ostéomusculaires
- Céphalées

En cas d'administration par voie intraveineuse, les effets secondaires principaux sont une fièvre transitoire ou un syndrome grippal, une atteinte de la fonction rénale, l'ostéonécrose de la mâchoire ou des troubles digestifs. (5)

Les ostéonécroses de la mâchoire sont comme une mise à nu de l'os, spontanée ou suite à un geste dentaire qui ne cicatrise pas dans un délai de 3 à 6 semaines après un traitement par biphosphonates. (33)



Figure 26 : Ostéonécrose de la mâchoire chez un patient traité par biphosphonate (33)

C'est un effet secondaire assez rare. Pour l'éviter, il est nécessaire de consulter un dentiste pour effectuer un bilan bucco-dentaire et les soins nécessaires avant l'instauration du traitement.

Les patientes doivent avoir un suivi bucco-dentaire annuel et aller consulter aux moindres symptômes.

La plupart des signalements ont été notifiés chez les patients chez qui ont été administrées des doses élevées de biphosphonates par voie IV et chez des personnes qui venaient de subir une chirurgie dentaire comme par exemple l'extraction d'une dent. (17)

Très peu de signalement sont à déplorer chez des personnes traitées par l'acide alendronique et l'acide risédronique. (25)

5. Contre-indications

Les principales contre-indications d'un traitement par biphosphonates sont :

- Insuffisance rénale aigue sévère avec clairance de la créatinine < 35ml/min
- Hypo calcémie
- Grossesse
- Allaitement
- Hypersensibilité

C. Dénosumab

1. Indication

Le dénosumab est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture, en seconde intention en relais d'un traitement par biphosphonates en cas d'échec ou de mauvaise tolérance après au moins 3 mois de traitement. (10)

Il est efficace pour prévenir le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de fracture de hanche.

D'après l'étude FREEDOM, le dénosumab permet de réduire le risque de fracture vertébrale de 70% après 3 ans de traitement, de 20% le risque de fractures non vertébrales et de 40% le risque de fracture de la hanche. (34)

2. Mécanisme d'action

Le dénosumab est une biothérapie, c'est un anticorps monoclonal humain anti-RANKL ligand. Il se lie avec une forte affinité au RANKL, ce qui empêche le récepteur RANK de s'activer à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. L'interaction RANK/RANKL ne peut pas se faire ce qui inhibe la formation et la survie des ostéoclastes et diminue donc la résorption osseuse. Il augmente la densité minérale osseuse et diminue la survenue des fractures vertébrales et périphériques. (34)

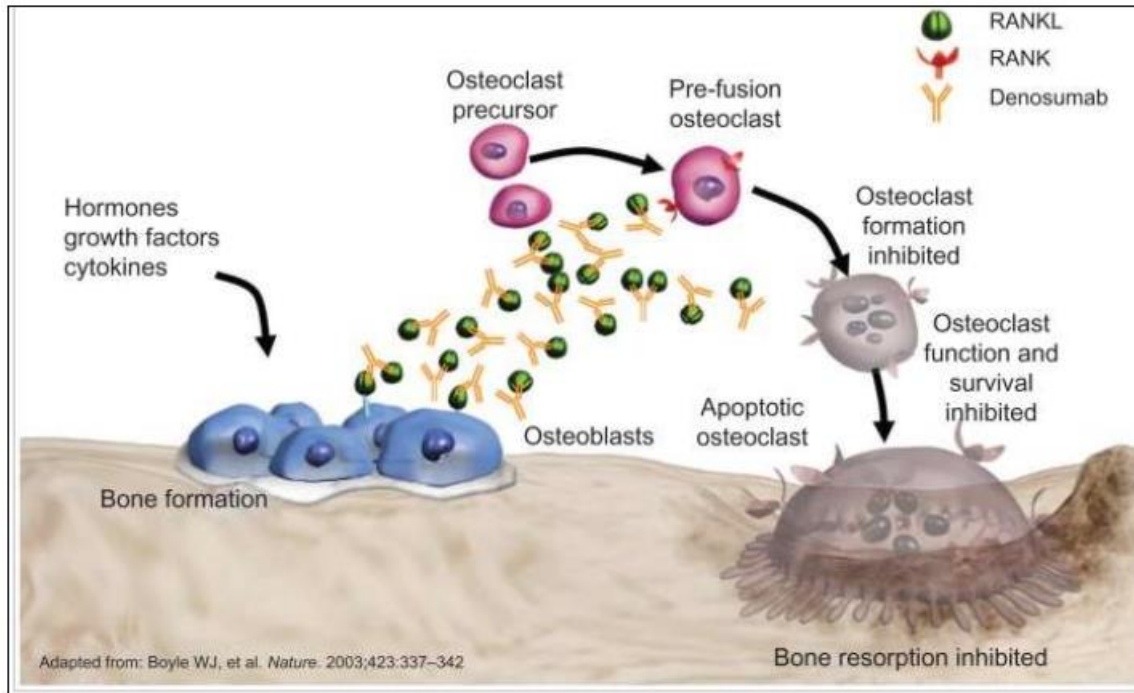


Figure 27 : Mécanisme d'action du dénosumab (35)

3. Posologie

Le dénosumab est commercialisé sous le nom de Prolia®. Il se présente sous la forme d'une seringue pré remplie. Il est administré par voie sous cutanée, à la posologie de 60mg une fois tous les six mois dans la cuisse, l'abdomen ou l'arrière du bras.

Le traitement doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C, il peut être conservé à température ambiante jusqu'à 30 jours dans son emballage d'origine. Une fois sorti du réfrigérateur, il doit être utilisé dans les 30 jours.



Figure 28 : Médicament Prolia (36)

4. Effets indésirables

Les effets indésirables principaux sont : Dyspnées, infections urinaires et des voies respiratoires supérieures, sciatique, cataracte, constipation, éruption cutanée, douleurs des membres, hypocalcémie sévère, diarrhée, fractures atypiques. (5)

Il y a un risque très faible d'ostéonécrose de la mâchoire, c'est pourquoi la patiente doit effectuer un bilan dentaire et d'éventuels soins avant de commencer le traitement.

Aussi, au cours du traitement, il est conseillé d'éviter si possible toute intervention dentaire invasive et de faire attention à avoir de bonnes pratiques d'hygiène buccale. (37)

En raison d'un risque d'hypocalcémie, il est nécessaire de faire un dosage de la calcémie avant le début du traitement puis dans les 2 semaines suivant la 1^{ère} injection et avant chaque nouvelle injection et de la corriger si nécessaire.

En cas d'hypocalcémie, il est nécessaire d'apporter au patient une supplémentation en vitamine D et en calcium. (27)

Le risque d'hypocalcémie est plus élevé chez les patients qui ont une insuffisance rénale sévère ou chez les patients sous dialyse.

A l'arrêt du traitement, il se produit un phénomène de rebond avec une accélération du remodelage osseux qui expose à une augmentation du risque de fractures. Cela nécessite un relais par un biphosphonate. (38)

5. Contre-indications

Le dénosumab est contre indiqué en cas d'hypocalcémie ou d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Il n'y a aucune interaction médicamenteuse.

Il peut être prescrit en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≥ 15 ml/min) sans modification de posologie. C'est le seul traitement anti ostéoporotique qui peut être utilisé chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min. (34)

D. Le raloxifène

1. Indication

Le raloxifène est indiqué pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose post ménopausique. Il est pris en charge par la sécurité sociale seulement chez les patientes qui ont déjà eu au moins une fracture ostéoporotique.

Il augmente la DMO et diminue la survenue des fractures vertébrales. Par contre, il n'y a aucune donnée montrant une efficacité sur la fracture de la hanche. (39)

2. Mécanisme d'action

Le raloxifène est un SERM de 2^{ème} génération, c'est un dérivé benzothiophène.

Les SERM (selective estrogen receptor modulators) sont des modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes. Ils interagissent avec les récepteurs nucléaires de l'estradiol en ayant des effets pro ou anti-oestrogénique en fonction du tissu cible et de la molécule.

Ce sont des ligands agonistes/antagonistes partiels qui ont des actions différentes en fonction du tissu. Ils se lient aux récepteurs nucléaires de l'estradiol pour agir. (40)

Le raloxifène a un effet estrogénique sur l'os et le métabolisme lipidique et un effet anti-estrogénique sur le sein et l'endomètre.

Il permet de réduire la résorption osseuse et d'augmenter la DMO.

3. Posologie

La posologie est d'un comprimé de 60mg par voie orale par jour. Il peut être pris à n'importe quel moment de la journée, avant, pendant ou après le repas.

DCI	Spécialités
Raloxifène	Evista 60 mg cp pelliculé Optruma 60mg cp pelliculé Raloxifène 60mg cp pelliculé

Figure 29 : Médicaments contenant du raloxifène (27)

4. Effets indésirables

Les effets indésirables principaux sont les bouffées de chaleur, l'augmentation du risque thromboembolique veineux et les crampes des membres inférieurs.

5. Contre-indications

Il est contre indiqué en cas d'antécédent d'accident thromboembolique veineux, d'antécédent de cancer de l'endomètre, de saignement génital inexplicé, d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale sévère.

E. Tériparatide

1. Indication

Le tériparatide est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose à risque élevé de fractures, comme c'est le cas de l'ostéoporose post ménopausique. Il permet de prévenir les fractures vertébrales et les fractures périphériques mais pas celles de hanche.

Ce traitement est pris en charge par la Sécurité Sociale uniquement en cas de présence d'au moins deux fractures vertébrales. (10)

C'est un médicament d'exception nécessitant une ordonnance particulière qui peut être prescrit par un généraliste.

Il peut être prescrit en 1^{ère} intention chez les femmes ménopausées qui ont une ostéoporose sévère et au moins deux fractures vertébrales. (41)

2. Mécanisme d'action

Le tériparatide est l'équivalent de la parathormone recombinante, elle stimule la formation osseuse.

Il est produit par génie génétique à partir de cellules de bactéries par la technique de l'ADN recombinant.

Le tériparatide augmente le remodelage osseux, il stimule la formation de l'os avec une action directe sur les ostéoblastes. Il entraîne un recrutement élevé des préostéoblastes et une diminution de l'apoptose des ostéoblastes matures. (41)

Il induit une augmentation de la densité minérale osseuse et une diminution de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques. (4)

3. Posologie

C'est un médicament administré par voie sous cutanée à une posologie de 20µg par jour pendant 18 mois. Le traitement peut être poursuivi pendant 24 mois mais dans ce cas-là, il n'est plus pris en charge par la sécurité sociale. (42)

A la suite de ce traitement, il est nécessaire d'effectuer un relais avec un traitement anti résorbeur, un biphosphonate ou le dénosumab en 2^{ème} intention.

L'injection doit être réalisée une fois par jour en sous cutanée, dans la cuisse ou l'abdomen aux heures des repas et être effectué chaque jour à peu près à la même heure.

Le médicament doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C. L'injection doit être faite peu de temps après avoir sorti le stylo du réfrigérateur et celui-ci doit être remplacé immédiatement au frais après utilisation. A chaque injection, il faut utiliser une nouvelle aiguille qui sera jetée ensuite dans une poubelle DASRI.

Le produit peut être conservé 28 jours après la 1^{ère} injection si les conditions de conservation sont idéales. Le patient peut effectuer l'injection lui-même. (43)

DCI	Spécialités
Tériparatide	Forsteo 20µg/80µl sol inj stylo prérempli Livogiva 20µg/80µl sol inj stylo prérempli Movymia 20µg/80µl sol inj Terrosa 20µg/80µl sol inj

Figure 30 : Médicaments contenant du tériparatide (27)

Le livogiva, le movymia et le terrosa sont des biosimilaires du Forsteo. Ce sont « des médicaments biologiques de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence, mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire » selon le code de la santé publique. (44)

4. Effets indésirables

Les effets secondaires principaux sont des douleurs dans les membres et des douleurs thoraciques, des céphalées, nausées, une hypotension orthostatique, une asthénie, dépression, vertiges, crampes et vomissements. (5)

Il est nécessaire de faire un bilan phosphocalcique avant l'instauration du traitement, des rares d'hypercalcémie ont été notifiées. (34)

5. Contre-indications

Le tériparatide est contre indiqué en cas de maladie de Paget, d'ostéomalacie, d'antécédents de radiothérapie ou de tumeur osseuse, d'hypercalcémie, d'hyperparathyroïdie primitive, d'insuffisance rénale sévère (<30ml/min). (10)

F. Traitement hormonal substitutif

1. Indication

Le traitement hormonal substitutif est indiqué dans la prévention de l'ostéoporose post ménopausique chez la femme ayant un risque élevée de fracture ostéoporotique et une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements préventifs. (27)

Le THS prévient les fractures vertébrales et non vertébrales.

Ce n'est pas un traitement de première intention en cas d'ostéoporose post ménopausique. La prescription doit être discutée avant en fonction du rapport bénéfices / risques selon l'état clinique propre de chaque femme. (45)

Avant la prescription, il faut évaluer les risques chez les patientes de maladie cardiovasculaire et de risque de cancer du sein.

L'étude Women's Health Initiative (WHI) a permis de montrer que le traitement hormonal substitutif permettait de réduire de 30% le risque de fracture chez la femme ménopausée. (46)

2. Mécanisme d'action

Les œstrogènes permettent de limiter ou supprimer la perte osseuse et l'augmentation de la résorption osseuse liée à la carence hormonale en œstrogènes lors de la ménopause. En effet, les œstrogènes réduisent la résorption osseuse en augmentant l'apoptose des ostéoclastes. (46)

3. Posologie

Les œstrogènes doivent être associés aux progestatifs sauf en cas d'hystérectomie. Les progestatifs protègent l'endomètre du risque d'hyperplasie ou encore de cancer.

Les œstrogènes existent sous formes transdermiques, en gel ou par voie orale. Les doses utilisées en prévention de l'ostéoporose post ménopausique sont supérieures aux doses utilisées en cas de symptômes climatiques.

Un suivi gynécologique doit être réalisé au moins une fois par an pour réévaluer le rapport bénéfices/risques.

DCI	Spécialités
Estradiol oral	Estrofem 2mg cp pelliculé Oromone 2mg cp pelliculé Progynova 2mg cp pelliculé Provames 2mg cp pelliculé
Estradiol percutané	Oestrodose 0,06% gel pour app cut Vivelledot 75µ/24h disp transdermique

Figure 31 : Médicaments contenant des œstrogènes utilisés dans la prévention de l'ostéoporose post ménopausique (27)

DCI	Spécialités
Estradiol + cyprotérone	Climene cp enr
Estradiol + drospirénone	Angeliq 1mg/2mg cp pelliculé
Estradiol + dydrogestérone	Climaston 1mg/10mg cp pelliculé Climaston 1mg/5mg cp pelliculé Climaston 2mg/10mg cp pelliculé
Estradiol + médroxyprogestérone	Divina cp Duova 1mg/2,5mg cp Duova 1mg/5mg cp Duova 2mg/5mg cp
Estradiol + Noréthistérone	Activelle cp pelliculé Kliogest cp pelliculé Novofemme cp pelliculé Trisequens cp pelliculé

Figure 32 : Associations œstroprogestatives utilisées dans la prévention de l'ostéoporose post ménopausique (27)

4. Effets indésirables

Les effets indésirables sont des céphalées, des nausées, une augmentation du risque thromboembolique veineux et de cancer du sein. (4)

5. Contre-indications

Les principales contre-indications sont :

- Hypersensibilité
- Cancer du sein ou antécédent de cancer du sein
- Antécédent d'accident thromboembolique ou accident thromboembolique en évolution
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées
- Hémorragie génitale non diagnostiquée
- Hyperplasie endométriale non traitée

G. Durée et suivi de traitement

Il n'existe pas de durée codifiée pour le traitement de l'ostéoporose post ménopausique. C'est une maladie chronique qui nécessite une prise en charge au long cours avec une surveillance régulière pour réévaluer le risque de fracture. (47)

La durée du traitement dépendra de l'âge de la patiente, de l'évolution de la pathologie, de la tolérance du traitement ainsi que de la continuité de l'effet du traitement une fois qu'il a été arrêté.

La durée du traitement sera plus longue si le risque de fracture initial est élevé. (27)

Il est indispensable d'avoir un suivi régulier de la patiente.

Il est nécessaire de mesurer la taille annuellement. En cas de perte de taille de 2cm ou plus entre deux consultations séparées de six mois, il faut faire des radiographies du rachis thoracique et lombaire à la recherche de fracture vertébrale. (47)

Il faut évaluer les effets bénéfiques du traitement 2 à 3 ans après son instauration avec une évaluation clinique et une mesure de la densité minérale osseuse. La poursuite du traitement sera discutée en fonction de ces résultats ainsi que du risque initial.

L'arrêt du traitement chez les patientes avec une ostéoporose post-ménopausique peut être recommandé après 5 ans selon certains critères.

La patiente ne doit pas avoir eu de fracture sous traitement, ne pas avoir de nouveaux facteurs de risques ni de baisse de la DMO. Enfin, si elle avait un antécédent de fracture ostéoporotique sévère, le T-score fémoral en fin de traitement doit être supérieur à - 2,5. (27)

Si le risque de fracture reste trop élevé et la DMO trop basse, la prise en charge thérapeutique doit être poursuivie et une modification de traitement doit être discutée.

La valeur cible densitométrique doit être discutée individuellement pour chaque patiente en fonction de son âge, de ses facteurs de risques et de ses antécédents de fractures. (19)

III. Prise en charge et conseils à l'officine

A. Les règles hygiéno-diététiques

1. Activité physique

L'activité physique fait partie des facteurs de risques modifiables de l'ostéoporose. D'après l'OMS, l'activité physique est définie comme « tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique ». Cela englobe donc les activités sportives mais aussi les activités du quotidien qui ne demandent pas d'efforts intenses comme les courses, le ménage ou encore le jardinage mais aussi les activités de loisirs et les déplacements par exemple. (48)

Il est nécessaire de pratiquer une activité physique adaptée régulièrement pour prévenir l'ostéoporose post ménopausique et conserver le capital osseux.

Il faut proposer une activité physique adaptée à chaque patiente, c'est bénéfique pour diminuer le risque de chute, améliorer le renforcement musculaire et la résistance osseuse.

La pratique de l'activité physique doit être fréquente et régulière pour en apprécier les bénéfices. (49)

Les recommandations mondiales de l'OMS en matière d'activité physique sont les suivantes : (48)

- 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue pendant la semaine
- Des exercices de renforcement au moins 2 jours dans la semaine
- Des exercices d'assouplissement 2 à 3 fois par semaine

En France, les recommandations pour les adultes sont d'effectuer au moins 30 minutes d'activités physiques dynamiques par jour et 2 séances de renforcement, d'assouplissement et d'équilibre par semaine. (50)

Pour les personnes âgées, il est recommandé d'ajouter une activité physique ayant pour objectif d'améliorer l'équilibre et de prévenir les chutes au moins 3 fois par semaine. (48)

Evidemment, pour les personnes âgées qui ont des difficultés à réaliser toutes les activités recommandées, il faut adapter le programme d'activité physique et l'intensité.

Il faut proposer un programme d'activité physique adaptée à chaque patiente, en fonction de son état général et de ses capacités. Cela peut être encadré par un kinésithérapeute ou un éducateur physique.

Les activités physiques « en charge » sont à privilégier comme la marche, la course à pied, la gymnastique ou le tennis. Ce sont des activités où tout le poids du corps est porté par les jambes. Ces sports préviennent directement la perte osseuse grâce à l'impact sur le sol qui transmet une pression positive sur les os.

Il existe des activités physiques sans impact où le corps ne subit que l'action des contractions musculaires comme le vélo ou la natation qui permettent de renforcer la masse musculaire.

D'autres sports sont bénéfiques car ils permettent d'entretenir l'équilibre et la souplesse du corps pour réduire le risque de chute. C'est le cas du yoga, de la danse ou du thai-chi. (51)

Il est nécessaire de pratiquer une activité physique « en charge » ainsi qu'une activité faisant travailler l'équilibre.

Chez les femmes ménopausées avec une fragilité osseuse accrue, des recommandations sont nécessaires : (49)

- Eviter les efforts brutaux comme les efforts de soulèvement et d'arrachage
- Eviter les mouvements en rotation, qui sont mauvais pour les vertèbres
- Apprendre les règles d'hygiène vertébrales : Porter les objets près du corps en pliant les genoux et en maintenant la colonne vertébrale bien droite pour les ramasser, éviter de porter des charges lourdes
- Attention aux sports qui peuvent être dangereux pour les vertèbres s'ils sont pratiqués de manière trop intense comme le golf ou la musculation
- Eviter les sports à risque de chute et donc de fractures comme le cyclisme ou le ski

Il est conseillé de faire du sport lorsque l'on est en bon état de forme, les faux mouvements se produisent plus souvent lorsque l'on est fatigué.

Il existe des exercices assez faciles à réaliser régulièrement à la maison pour renforcer les os qui sont le plus à risque de fracture.

1 Contractions des muscles de l'avant-bras pour agir sur les os des avant-bras (50/jour de chaque côté).



■ **Position :**
assise en face d'une table, tenir en serrant bien dans chaque main une bouteille pleine d'eau. Choisissez une bouteille dont le goulot est facile à prendre. Les mains reposent sur la table par leur bord cubital (côté du 5^e doigt).

■ **Exercice :**
au départ, les deux bouteilles tenues par les deux mains sont verticales. Effectuer des mouvements répétés et lents les faisant basculer en dehors de chaque côté. Quand les bouteilles sont presque couchées sur le plan de la table, il faut à nouveau les verticaliser pour revenir à la position de départ.

2 Exercices de flexion de hanche contre résistance pour agir sur la colonne vertébrale niveau lombaire (50/jour de chaque côté).



■ **Position :**
position assise sur une chaise, le tronc bien droit contre le dossier. Les 2 haltères (3 kg) sont fixés à la cheville.

■ **Exercice :**
effectuer des mouvements répétés de flexion de hanche, le genou étant fléchi à 90°. Cela signifie qu'il faut décoller la cuisse de la chaise sans faire un mouvement trop ample (angle cuisse-chaise voisin de 30°).

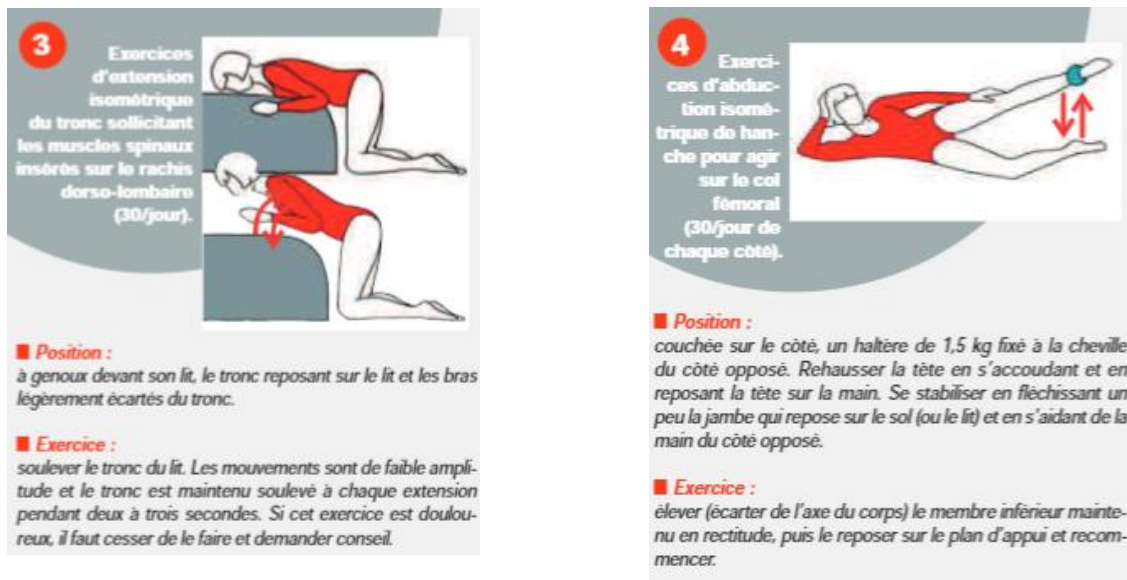


Figure 33 : Exemples d'exercices physiques (52)

Les exercices physiques sont à pratiquer régulièrement car le bénéfice obtenu disparaît lorsque l'on arrête la pratique physique.

2. L'alimentation

La prise en charge de l'ostéoporose post ménopausique passe aussi par une alimentation variée et équilibrée.

Il est important d'avoir une alimentation riche en calcium, en vitamine D ainsi qu'en protéines.

Chez les adultes et les personnes âgées, il est recommandé d'avoir un apport de 1200 mg/jour de calcium. L'alimentation permet de couvrir ces besoins quotidiens.

Les principales sources alimentaires de calcium sont le lait et les produits laitiers. Il est conseillé de consommer un produit laitier par repas.

Emmental (30g)	356
Beaufort (30g)	312
Cantal (30g)	291
1 yaourt lait entier nature	189
1 yaourt 0% de MG nature	188
1 yaourt lait entier aux fruits	162
Fromage blanc à 0% (100g)	126
Fromage blanc à 30% (100g)	115
Lait demi écrémé (100ml)	114

Figure 34 : Teneur moyenne en calcium des produits laitiers en mg (53)

Les eaux minérales peuvent aussi être des sources de calcium. C'est important de boire régulièrement et pas seulement lorsque l'on a soif. Certaines sont plus concentrées en calcium que d'autre.

Eaux plates	
Hépar	555
Courmayeur	533
Contrexéville	486
Vittel	202
Évian	78
Volvic	12
Eaux gazeuses	
Contrex Fines Bulles	486
Chateldon	383
Rozana	301
Salvetat	253
Quézac	241
Badoit	190
San Pellegrino	185
Perrier	149
Vichy Celestin	103
Saint Yorre	90

Figure 35: Teneur en calcium des eaux minérales en mg par litre (53)

Certains fruits et légumes (épinard, brocoli, choux...), les légumineuses (haricots blancs cuits), les oléagineux (amandes sèches) et les céréales (riz soufflé, flocons d'avoine) sont aussi des sources de calcium.

Épinards (150g)	168
Brocolis (150g)	114
Haricots blancs cuits (150g)	90
Cresson (50g)	79
Farine de soja (50g)	77
Amandes sèches (30g)	75
Figues sèches (3 = 40g)	64
Haricots verts (150g)	60
Orange (1 = 130g)	52

Figure 36 : Teneur moyenne en calcium des fruits et légumes en mg (53)

Le café, les sodas et le sel peuvent augmenter l'élimination urinaire du calcium, il faut donc limiter leur consommation. Aussi, des médicaments comme les inhibiteurs de pompes à protons à fortes doses peuvent diminuer l'absorption du calcium.

Les apports alimentaires en vitamine D sont faibles. Les huiles de foie de poisson (huile de foie de morue), les poissons gras comme le saumon, les sardines ou le thon sont riches en vitamine D3.

La plus grande source de vitamine D est l'exposition solaire. Il est recommandé une exposition de 15 à 30 min par jour.

Il est aussi important de consommer des protéines pour conserver la force musculaire et stimuler la formation de l'os.

La consommation excessive d'alcool ainsi que la consommation de tabac est à proscrire car ils diminuent la DMO.

B. Le risque de chute

Une chute est la perte brutale et accidentelle de l'équilibre postural faisant tomber la personne sur le sol ou sur toute autre surface plus basse que celle sur laquelle elle se trouvait.

La prévention des chutes est très importante, en particulier chez le sujet âgé pour qui les chutes sont les plus fréquentes. Les chutes entraînent souvent des fractures et peuvent même entraîner le décès du patient.

Les chutes peuvent aussi avoir des conséquences psychologiques. En effet la peur de chuter peut diminuer les déplacements et favoriser la sédentarité et l'isolement. Il peut aussi y avoir la crainte de ne pas réussir à se relever.

Toute chute chez la personne âgée doit être prise en considération même si elle paraît accidentelle, il ne faut pas la banaliser même si elle n'entraîne aucune blessure.

La chute est souvent la conséquence de plusieurs facteurs de risque, en particulier chez le sujet âgé.

Il existe de nombreux facteurs de risques de chute :

- L'âge
- Les antécédents de chute
- Le sexe féminin
- Les pathologies neuropsychiatriques
- L'hypotension orthostatique
- Les médicaments (hypnotiques...)

La prévention des chutes est très importante. Il est important pour le pharmacien d'évaluer le risque de chute chez ses patientes et d'ensuite proposer des mesures préventives adaptées.

Si on remarque que la patiente vient moins régulièrement qu'avant ou qu'elle a du mal à se déplacer et doit s'aider des meubles, on peut s'interroger sur ses difficultés. Dans ce cas, on peut lui proposer une canne par exemple.

De nombreux conseils ou astuces peuvent être donnés pour prévenir ces chutes au quotidien.

L'aménagement du domicile est primordial pour éviter les chutes.

Il faut éviter de laisser trainer des objets comme des câbles électriques ou des plantes par exemple dans les lieux de passage pour éviter de s'y prendre les pieds. Il faut aussi faire attention aux animaux domestiques qui peuvent se promener dans la maison.

Il faut bien fixer les tapis avec si nécessaire des systèmes antidérapants et éviter de se déplacer sur un sol mouillé ou glissant.

Tous les objets de la vie courante doivent être placés à bonne hauteur pour éviter de devoir se baisser ou monter sur un escabeau.

Dans la salle de bain, on peut mettre un tapis antidérapant dans la douche ou la baignoire ainsi que des barres d'appui pour éviter les chutes.

Il faut aussi réduire les déplacements difficiles comme aller à la cave ou au grenier et équiper les escaliers de rampes. Si monter ou descendre les marches devient

difficile, il est recommandé d'aménager une chambre au rez-de-chaussée ou d'installer un monte-escalier.

Enfin, il est nécessaire que l'éclairage soit suffisant dans toute la maison.

La patiente doit porter des vêtements adaptés, s'ils sont trop amples ou trop long, elle risque de se prendre les pieds dedans et de tomber. Les chaussures doivent bien maintenir le pied ainsi que la cheville.

La vue doit être contrôlée régulièrement et si besoin il faut porter ses lunettes le plus souvent possible.

L'alcool doit être consommé avec modération car il peut entraîner un trouble de l'équilibre et donc une chute.

Certains médicaments comme les hypnotiques diminuent la vigilance et augmentent le risque de chute, il faut bien être attentif si l'on va aux toilettes la nuit par exemple.

Au réveil, il est préférable de s'asseoir quelques instants sur le bord du lit avant de se lever.

C. L'adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique, aussi appelée l'observance, est le degré d'adéquation entre le comportement d'un patient et le suivi des recommandations qui ont été convenues avec le prescripteur. Cela concerne par exemple la prise des traitements ou encore le respect des règles hygiéno-diététiques.

Il existe un questionnaire, le questionnaire de Girerd, qui permet grâce à 6 questions d'évaluer l'adhésion thérapeutique d'un patient pour son traitement dans les 15 jours avant le questionnaire.

Les 6 questions sont : (54)

- Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?
- Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?
- Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?
- Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?
- Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?

Grâce à ces questions, on peut évaluer l'observance du patient. S'il répond non à toutes les questions, le patient est considéré comme un bon observant. S'il répond oui une ou deux fois, c'est un non observant mineur alors que s'il répond oui trois fois ou plus, ce patient est considéré comme un non observant.

S'il arrive souvent au patient d'oublier de prendre son traitement ou de tomber en panne de médicament, il peut être judicieux de lui proposer de préparer ses médicaments à l'avance dans un pilulier.



Figure 37 : Pilulier hebdomadaire (55)

Ce questionnaire permet aussi d'évaluer la bonne tolérance du traitement. Si le patient ne prend pas ses médicaments car ils lui donnent trop d'effets indésirables, il peut être nécessaire d'en discuter avec le médecin pour voir si un autre traitement qui sera mieux toléré peut être proposé.

Si le patient a l'impression qu'il a trop de comprimés à prendre, il faudrait évaluer si certains traitements non indispensables peuvent être arrêtés ou diminués.

Lors de la dispensation des traitements, le pharmacien peut détecter certains signes d'une mauvaise observance du patient.

En effet, pour les patients avec un traitement chronique par exemple, comme c'est le cas de l'ostéoporose post ménopausique, le pharmacien les voit tous les mois. Il peut donc remarquer par exemple si la patiente vient chercher son ordonnance de renouvellement avec quelques jours de retard ou si elle n'a pas besoin d'un médicament sur l'ordonnance car il lui en reste à la maison.

Il est aussi possible de remarquer une mauvaise observance chez une patiente lorsque qu'elle ramène ses médicaments pour être jetés à la pharmacie et que certaines boites ne sont même pas ouvertes.

Dans le cas de l'ostéoporose post ménopausique, l'adhésion de la patiente au traitement est compliquée. C'est expliqué parce que l'ostéoporose peut être une maladie asymptomatique qui n'a pas d'impact sur la qualité de vie de la patiente tant qu'il n'y a pas eu de fractures. (56)

Pour améliorer l'observance du patient à son traitement, on peut lui proposer de faire un programme d'éducation thérapeutique.

D. L'éducation thérapeutique du patient

1. Définition et objectifs

Selon l'OMS, « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

Le but est d'aider les patients et leurs familles à avoir une meilleure connaissance de la maladie et des traitements pour maintenir ou améliorer leur prise en charge ainsi que leur qualité de vie.

L'ETP doit permettre aux patients de développer des compétences d'autosoins et d'adaptation.

Les compétences d'autosoins sont les décisions que prend le patient avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé, comme par exemple soulager les symptômes, réaliser des gestes techniques et de soins, mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique).

Les compétences d'adaptation, ce sont les connaissances personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques qui permettent aux personnes de maîtriser et diriger leur existence et d'acquérir la capacité à vivre dans leur environnement et à modifier celui-ci. Par exemple : Se connaître soi-même, gérer son émotion et maîtriser son stress, développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.

L'éducation thérapeutique du patient est un processus d'apprentissage pour rendre le patient plus autonome, ce n'est pas seulement de l'information passive.

2. Déroulement de l'éducation thérapeutique du patient

Les programmes d'éducation thérapeutique doivent être validés par l'ARS avant d'être proposés aux patients et doivent impliquer au minimum deux professionnels de santé dont un médecin.

L'ETP repose sur une collaboration pluri-professionnelle. Tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient peuvent faire de l'ETP, il est cependant obligatoire de faire une formation au préalable. Le pharmacien a donc logiquement sa place dans ce programme.

L'éducation thérapeutique du patient peut être proposée à n'importe quel patient ayant une maladie chronique et à n'importe quel stade de la maladie. Les patientes atteintes d'ostéoporose post ménopausique sont donc éligibles à ce type de programme. C'est d'autant plus utile que c'est une maladie qui peut être peu, voire totalement asymptomatique et donc l'adhésion au traitement par la patiente peut être difficile.

Un programme d'ETP se déroule en quatre étapes :

- Elaborer un diagnostic éducatif en entretien individuel
- Définir un programme d'éducation personnalisé avec les priorités d'apprentissage
- Planifier et mettre en œuvre des séances d'éducation individuelle et/ou collective
- Faire une évaluation des compétences acquises par le patient

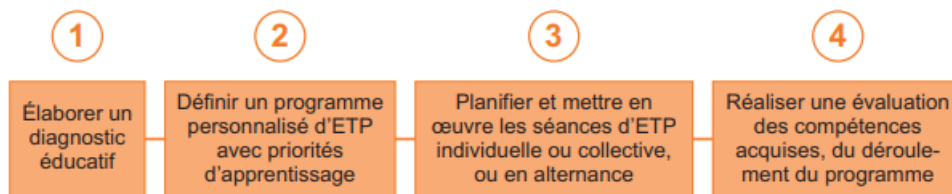


Figure 38 : Les 4 étapes de l'éducation thérapeutique du patient (57)

a. Le diagnostic éducatif

Le diagnostic éducatif est la première étape du programme, il permet de faire connaissance avec le patient pour identifier ses besoins et ses attentes. C'est un entretien individuel de 45 minutes pour déterminer ce que le patient sait et ne sait pas et pour connaître ses difficultés vis-à-vis de la maladie ou du traitement. Cela permet aussi de voir la réceptivité du patient face à la proposition de l'ETP.

b. L'élaboration d'un programme d'éducation personnalisé

Après l'entretien avec le patient, on est capable d'établir des objectifs adaptés avec des priorités d'apprentissage. Il faut les formuler avec le patient puis lui proposer un programme individuel adapté.

c. Mise en œuvre et réalisation du programme d'ETP

Un programme d'ETP est constitué de plusieurs séances qui peuvent être individuelles ou collectives. Les séances collectives permettent un échange d'expérience entre les patients. En moyenne, il y a 3 séances dans un programme d'ETP qui durent de 30 min à 1h selon les séances.

d. Evaluation de l'éducation thérapeutique du patient

A la fin de chaque séance, on évalue le patient pour voir si les objectifs ont été réalisés. Ça permet de faire le point avec le patient pour voir ce qui est acquis et s'il n'y a pas de nouveaux points à discuter. On peut éventuellement proposer une nouvelle offre d'ETP au patient en fonction du résultat de l'évaluation.

3. Le cas de l'ostéoporose post ménopausique

En fonction de la patiente et des compétences à acquérir, de nombreux objectifs spécifiques peuvent être définis.

Compétences	Exemples d'objectifs spécifiques
1. Comprendre, s'expliquer	Comprendre la maladie, les examens biologiques, le risque de fracture, expliquer les principes du traitement
2. Repérer, analyser, mesurer	Evaluer les apports calciques journaliers Analyser une situation à risque Mesurer sa taille régulièrement
3. Faire face, décider	Connaitre la conduite à tenir en cas d'effet secondaire lié au traitement
4. Résoudre un problème de thérapeutique quotidienne, de gestion de sa vie et de sa maladie, résoudre un problème de prévention	Gérer son traitement (les modalités de prises, les effets secondaires, les oublis, connaitre les principes de suivi des traitements) Prévenir le risque de chute
5. Pratiquer, faire	Pratiquer une activité physique adaptée Maintenir un régime riche en calcium Prendre son traitement en suivant les modalités de prise Faire une injection de son traitement par voie sous cutanée Prévoir ses rendez-vous et les examens
6. Adapter, réajuster	Adapter son activité physique et son alimentation en fonction de l'évolution de la maladie
7. Utiliser les ressources du système de soin	Consulter son dentiste devant toute douleur dentaire sous traitement

Figure 39 : Exemple de compétences à acquérir par une patiente au terme d'un programme d'ETP sur l'ostéoporose post ménopausique (58)

De nombreux professionnels de santé peuvent jouer un rôle important dans le cadre d'un programme d'ETP sur l'ostéoporose post ménopausique.

Le rhumatologue est très important dans un programme sur l'ostéoporose post-ménopausique car il connait bien la patiente ainsi que sa maladie, il peut juger de l'utilité d'un tel programme pour la patiente.

A la fin, il saura évaluer les nouvelles compétences acquises grâce au programme.

L'infirmier peut jouer un rôle pour montrer à la patiente la réalisation de gestes comme comment administrer un traitement par voie sous cutanée par exemple.

Un kinésithérapeute peut donner des conseils au niveau de l'activité physique, il peut montrer à la patiente des exercices physiques simples à faire à la maison pour réduire le risque de fracture et le risque de chute.

Un diététicien peut jouer un rôle au niveau de l'équilibre alimentaire pour informer sur les aliments bénéfiques pour la prise en charge de la maladie comme les aliments riches en calcium ainsi que sur ceux à éviter. Il peut aider par exemple à l'élaboration de menus.

Un psychologue peut aider à surmonter les difficultés de la maladie comme par exemple la peur de chuter et la peur de ne pas réussir à se relever qui peuvent conduire à la sédentarité des patientes.

Enfin, le pharmacien avec ses connaissances des médicaments peut améliorer l'observance et la tolérance du traitement par la patiente. Il peut rappeler les modalités de prise des traitements et expliquer l'intérêt d'un pilulier si nécessaire, informer sur les effets indésirables possibles et comment les éviter ainsi que la conduite à tenir en cas d'apparition d'un de ces effets.

Conclusion

L'ostéoporose post ménopausique est due à la carence en œstrogènes qui apparaît chez la femme à la ménopause.

C'est une maladie silencieuse qui est souvent diagnostiquée trop tard, quand la première fracture apparaît. Cela peut avoir des conséquences graves sur la santé et la qualité de vie des patientes.

Il existe pourtant des méthodes pour diagnostiquer cette maladie à temps ainsi que de nombreux traitements efficaces pour éviter la perte de masse osseuse et le risque de fractures.

Face à cette maladie, le pharmacien d'officine a un véritable rôle à jouer. Sa proximité avec les patientes, qu'il voit tous les mois pour la délivrance de leurs traitements, lui permet de les aider dans la prise en charge de leur maladie.

Il est important de rappeler les règles hygiéno-diététiques à respecter, à savoir pratiquer une activité physique régulière ainsi qu'avoir des apports suffisants en vitamine D ainsi qu'en calcium. La prévention du risque de chute est aussi importante chez les personnes âgées, il est important de donner des conseils pour aménager le domicile pour éviter au maximum le risque de chute qui peut entraîner des fractures.

Expert en médicament, le pharmacien est aussi là pour aider au bon usage des traitements en rappelant les modalités de prise ainsi que les effets indésirables potentiels des différents médicaments utilisés pour la prise en charge de l'ostéoporose post ménopausique. L'importance de l'observance est aussi à souligner, malgré le fait que l'ostéoporose post ménopausique peut être une maladie asymptomatique.

Pour aider au mieux les patientes, on peut leur conseiller un programme d'éducation thérapeutique afin de développer leurs connaissances sur la maladie ainsi que les bonnes attitudes à adopter en fonction des situations qu'elles pourraient rencontrer en raison de leur maladie.

Annexes

Annexe 1 : Modèle d'ordonnance d'exception (59)

 n° 12708*02	ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre	VOLET 1 à conserver par l'assuré(e)
personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)		
personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)		
nom et prénom		
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))		
numéro d'immatriculation		nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)
date de naissance		
assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))		
nom et prénom		
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))		
numéro d'immatriculation		
adresse de l'assuré(e)		
identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce		
nom et prénom	raison sociale	
	adresse	
identifiant	n° structure (AM, PNESS ou SIRET)	
à compléter par le prescripteur		
<input type="checkbox"/> médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :		
<input type="checkbox"/> produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :		
s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration		
s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie		
durée du traitement, le cas échéant		
conditions de prise en charge		
maladie	<input type="checkbox"/> soins en rapport avec une ALD : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	soins dispensés au titre de l'art. L. 115 <input type="checkbox"/>
accident du travail ou maladie professionnelle	<input type="checkbox"/>	date
Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.		
si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement		
date		signature du prescripteur
identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce		
nom et prénom	raison sociale	
	adresse	
identifiant	n° structure (AM, PNESS ou SIRET)	
à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation		
mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance		
date de délivrance		
<small>Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal) et articles L. 144-13 et L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale. La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.</small>		

S 3326b

ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- **Si votre patient répond non à toutes les questions,** il est considéré comme un bon observant.
- **Si votre patient répond oui une ou deux fois,** il est considéré comme non observant mineur.
- **Si votre patient répond oui trois fois ou plus,** il est considéré comme non observant.

Ce questionnaire est également disponible sur www.ameli.fr espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.

Bibliographie

1. Lobersztajn A, Trémollières F. Ménopause et os. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 nov 2012;41(7, Supplement):F28-32.
2. Fardellone P, Désaméricq G. Consommation des traitements antiostéoporotiques et incidence des fractures ostéoporotiques en France entre 2014 et 2016 : une prise en charge médicamenteuse insuffisante. *Rev Rhum.* 1 juill 2019;86(4):387-92.
3. Bouvard B, Annweiler C, Legrand E. L'Ostéoporose des personnes âgées. *Rev Rhum [Internet].* 6 avr 2021 [cité 11 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833021000764>
4. Collège français des enseignants en rhumatologie. Ostéopathies fragilisantes - Rhumatologie. In: *Rhumatologie [Internet].* [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294769757000074#hl0001020>
5. David C, Boinet T. L'ostéoporose, une maladie silencieuse. *Actual Pharm.* 1 avr 2019;58(585):12-6.
6. Plu Bureau G, Raccach-Tebeka B, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J. La ménopause : une période décisive. Le traitement hormonal peut-il être encore prescrit et comment ? *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat.* 1 avr 2019;2019(277):25-31.
7. Borgström F, Karlsson L, Orsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos.* 19 avr 2020;15(1):59.
8. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum.* 1 oct 2018;85(5):428-40.
9. GlaxoSmithKline. Dossier santé Ostéoporose. 2006.
10. Collège national des enseignants de gériatrie. Ostéopathies fragilisantes - Gériatrie. In: *Gériatrie [Internet].* [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294760648000049#hl0001018>
11. Thomas T, Martin A, Lafage-Proust MH. Physiologie du tissu osseux. *Wwwem-Premiumcomdatatraitap14-40315 [Internet].* 4 févr 2008 [cité 13 avr 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/69321/resultatrecherche/9>
12. Desoutter J, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S. Le remodelage osseux normal et pathologique. *Rev Francoph Lab.* 1 nov 2012;2012(446):33-42.
13. Legrand E, Bouvard B, Levasseur R, Chappard D, Audran M. La densitométrie osseuse. *Rev Rhum.* 1 sept 2006;73(8):795-803.
14. Pope R, Doback J. Osteoporosis Diagnosis and Management. *Physician Assist Clin.* 1 janv 2021;6(1):111-33.
15. Lacour B, Belon JP. Hormones calciotropes et homéostasie phosphocalcique - Physiologie [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B978229474287300017X#3-s2.0-B978229474287300017X-f17-16-9782294742873>
16. Levasseur R. Physiologie du tissu osseux. *Wwwem-Premiumcomdatatraitap14-66621 [Internet].* 5 janv 2019 [cité 25 avr 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1267942>
17. Funck-Brentano T, Orcel P. Ostéoporose [Internet]. [cité 14 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ->

18. La physiologie de l'os et le contrôle de la croissance - Physiologie humaine et physiopathologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294758195000515>
19. Chapurlat R. Ostéoporose et DMO [Internet]. Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/page85/brochure-osteoporose-dmo.pdf>
20. Ameli. Prise en charge de l'ostéodensitométrie [Internet]. Ameli. 2020. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/osteodensitometrie/osteodensitometrie>
21. Lespessailles É. Ostéodensitométrie : intérêts dans la prise en charge de la fragilité osseuse. *Imag Femme*. 1 déc 2020;30(4):165-70.
22. University of Sheffield. FRAX - Outil de calcul [Internet]. FRAX. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12>
23. Landrier JF. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cah Nutr Diététique*. déc 2014;49(6):245-51.
24. Lang PO. Supplémentation en vitamine D : pourquoi ? Comment ? Qui ? Et avec quoi ? *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 avr 2013;13(74):63-70.
25. Cormier C. Vitamine D et calcium. *Rev Rhum*. sept 2006;73(8):846-51.
26. Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debais F, Fardellone P, et al. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques. *Rev Rhum*. 1 oct 2019;86(5):448-52.
27. Vidal. Recommandations Ostéoporose [Internet]. VIDAL. [cité 24 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/osteoporose-1660.html>
28. Thomas T. Ostéoporose postménopausique : le point sur sa prise en charge. *Médecine Nucl*. janv 2009;33(1):2-6.
29. Coxam V, Davicco M Jeanne, Wittrant Y. Vitamine D et santé osseuse. *Cah Nutr Diététique*. 1 déc 2014;49(6):260-6.
30. Debais F. Agents ciblant le remodelage osseux : les bisphosphonates. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2013;100(11):1199-206.
31. Khan A, Fortier M. Ostéoporose pendant la ménopause. *J Obstet Gynaecol Can*. 1 déc 2016;38(12, Supplement):S465-83.
32. Bryant G, Horner K, Mcdanel D, Ross M, Moores K. Risks and benefits of long-term bisphosphonate therapy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 juin 2010;67:994-1001.
33. Orlandini F, Bossard D, Blanc G, Bodard AG, Gourmet R. Ostéonécrose de la mâchoire sous biphosphonates : aspects radiologiques. *J Radiol*. 1 févr 2009;90(2):199-205.
34. Guillot X. Les traitements anti-ostéoporotiques : une efficacité antifracturaire démontrée. *Actual Pharm*. 1 oct 2015;54(549):23-9.
35. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. mai 2003;423(6937):337-42.
36. Ostéoporose – Des fractures en cascade après l'arrêt du Prolia [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/actualite-osteoporose-des-fractures-en-cascade-apres-l-arret-du-prolia-n59833/>
37. Buxeraud J. Prolia®, antiostéoporotique, anticorps monoclonal agissant sur le système Rank. *Actual Pharm*. déc 2012;51(521):9-10.
38. Chapurlat R. Arrêt du dénosumab : que faire ? *Rev Rhum*. mars 2019;86(2):122-4.
39. Alexandre C. Les SERM(s). *Rev Rhum*. sept 2006;73(8):828-33.

40. Chabbert-Buffet N. « Selective estrogen receptor modulators » (SERM). *Sel Estrogen Recept Modul.* :9.
41. Debais F, Durand G. Le téraparatide. *Rev Rhum.* sept 2006;73(8):838-45.
42. Les médicaments de l'ostéoporose [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose
43. Couic-Marinier F, Pillon F. Modification d'un traitement contre l'ostéoporose. *Actual Pharm.* 1 févr 2016;55(553):15-7.
44. Mrozovski JM. Les biosimilaires, des biomédicaments comme les autres ? *Actual Pharm.* 1 mai 2019;58(586):44-7.
45. Ribot C. Traitement hormonal et ostéoporose postménopausique. *Rev Rhum.* 1 sept 2006;73(8):812-6.
46. Roux C. Ostéoporose et traitement hormonal substitutif [Internet]. 2005. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498205839272>
47. Orcel P, Funck-Brentano T. Prise en charge médicale après fracture ostéoporotique. *Rev Chir Orthopédique Traumatol.* déc 2011;97(8):834-44.
48. Coudeyre E, Cormier C, Gignoux P, Grolier M. Quelle activité physique dans l'arthrose ? *Rev Rhum Monogr.* juin 2021;88(3):203-8.
49. GRIO. Ostéoporose, prévenir et agir à tout âge [Internet]. Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/page80/ouvrage-grio-80-1259835328.pdf>
50. Paccou J, Ribeiro C. Activité physique chez l'adulte en consultation de l'ostéoporose. *Rev Rhum Monogr.* juin 2021;88(3):213-8.
51. GRIO. Restez actifs [Internet]. Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/page85/restez-actifs.pdf>
52. Dougados M, Kahan A, Revel M. Ostéoporose en 100 questions [Internet]. [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/20129167-Osteoporose-en-100-questions.html>
53. GRIO. Alimentation et apport calcique [Internet]. Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/page85/alimentation-assurant-apport-calcique-1.pdf>
54. Ameli. Evaluation de l'observance d'un traitement médicamenteux [Internet]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement_assurance-maladie.pdf
55. Pilulier 7 jours Anabox Arc en ciel [Internet]. Bivea Médical. [cité 7 mars 2022]. Disponible sur: <https://shop.bivea-medical.fr/pilulier-5-prises-par-jour/150-pilulier-anabox-hebdomadaire-arc-en-ciel-4260041531345.html>
56. Rousière M. L'ETP améliore-t-elle l'observance : quel bénéfice dans l'ostéoporose ? *Rev Rhum Monogr.* juin 2013;80(3):166-9.
57. Haute Autorité de Santé. ETP, comment la proposer et la réaliser ? [Internet]. 2007. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf
58. Lespessailles E. Education thérapeutique : Dans l'ostéoporose aussi. :41.
59. Ameli. Ordonnance d'exception - AMELI [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/formulaires/204/s3326.pdf>

Nom : WILLIAMSON

Prénom : Capucine

Titre de la thèse : L'ostéoporose post ménopausique : Physiopathologie, traitements et prise en charge à l'officine

Mots-clés : Ostéoporose, ménopause, femme, épidémiologie, fractures, traitements, calcium, vitamine D, biphosphonates, règles hygiéno-diététiques, facteurs de risque, conseils, chute, entretien thérapeutique, prévention.

Résumé : L'ostéoporose est la plus fréquente des pathologies osseuses. Avec l'allongement de l'espérance de vie, le nombre de personnes âgées augmente tout comme le nombre de personnes souffrant d'ostéoporose. C'est un vrai problème de santé publique, avec un coût global estimé à 4,5 milliards d'euros par an en France. Chez la femme, à la ménopause, apparaît une carence en œstrogènes qui conduit à un risque plus élevé de fracture. C'est l'ostéoporose post-ménopausique. Les fractures ostéoporotiques peuvent avoir de graves conséquences en termes de morbi-mortalité. Malgré des progrès réalisés pour le diagnostic et le traitement de cette maladie, la prise en charge est toujours insuffisante. Face à cette problématique, le pharmacien d'officine a un véritable rôle à jouer. Grâce à sa proximité avec les patientes, il peut les aider dans la prise en charge de leur maladie. Son rôle est de rappeler les règles hygiéno-diététiques, aider au bon usage des médicaments, donner des conseils afin d'éviter les chutes... Le pharmacien peut aussi s'intégrer dans une démarche pluri-professionnelle d'éducation thérapeutique du patient afin de l'aider à mieux vivre avec son ostéoporose.

Membres du jury :

Président : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Assesseur : Monsieur DINE Thierry, Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Membre extérieur : Madame VARLET Céline, Docteur en Pharmacie