

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2011

THESE N°

L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE :  
MALADIE, TRAITEMENTS ET RÔLE DU PHARMACIEN

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 11 Avril 2011

par

**Alain ROULLAND**

né le 15 Novembre 1985, à SARLAT

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mr Jacques BUXERAUD, Professeur des Universités.....Président  
Mme Catherine FAGNERE, MCU.....Juge  
Mme Sylvie MONNERIE, Docteur en pharmacie.....Juge



UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

ANNEE 2011

THESE N°

L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE :  
MALADIE, TRAITEMENTS ET RÔLE DU PHARMACIEN

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 11 Avril 2011

par

**Alain ROULLAND**

né le 15 Novembre 1985, à SARLAT

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mr Jacques BUXERAUD, Professeur des Universités.....Président  
Mme Catherine FAGNERE, MCU.....Juge  
Mme Sylvie MONNERIE, Docteur en pharmacie.....Juge

# UNIVERSITÉ DE LIMOGES

## FACULTÉ DE PHARMACIE

\*\*\*\*\*

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

### **PROFESSEURS** :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES** :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

### **MAITRES DE CONFERENCES** :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGI-IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
--------------------------	-----------------------------------

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
----------------------	---------

# REMERCIEMENTS

## **À Valentine ma petite-amie,**

Pour son soutien inconditionnel et sa présence indispensable ;  
Trouve ici un témoignage de ma sincère considération, de ma détermination et de mon amour.

## **À mes parents,**

Pour votre amour et votre soutien irréprochable, que vous trouviez ici le résultat de nombreux sacrifices et le témoignage de ma profonde reconnaissance.

## **À ma sœur, mon beau-frère, ma nièce,**

Pour votre aide, vos conseils et votre soutien tout au long de ce parcours.

## **À mon cousin, sa compagne, ma tante et mon oncle,**

Pour leur encouragement, ainsi que leur soutien.

## **À tous mes amis, Emilie, Audrey, Lucie, Aline, Curcuma, Maev, Marj, Cédric, Yassine, Elie, Jacques Danger, Yannick...**

Pour tous ces moments de joie et de bonne humeur partagés pendant toutes ces années et celles à venir.

## **À Monsieur Eric MONNERIE, docteur en pharmacie**

Pour son aide, sa pédagogie avisée, fidèle et exigeante tout au long de mon cursus pharmaceutique.

## **Au Docteur Francis BAUDEL, rhumatologue**

Pour son aide précieuse et essentielle tout au long de mon travail dans le domaine de la rhumatologie.

**À nos juges,**

**Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD**

*Professeur en Chimie Organique et Thérapeutique à la faculté de Pharmacie de l'Université de LIMOGES.*

Au cours de ces nombreuses années d'études, vous m'avez fait partager votre enthousiasme et vos compétences incommensurables dans votre discipline. Vos conseils et votre disponibilité m'a été très précieux dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie d'avoir bien voulu diriger cette thèse et accepter la présidence de ce jury.

Veillez trouver dans ce travail l'application de vos principes et l'assurance de mon respectueux et sincère attachement.

**Madame Catherine FAGNERE,**

*Maître de Conférences des Universités de Chimie Organique et Thérapeutique à la faculté de Pharmacie de l'Université de LIMOGES.*

Vous manifestez un immense intérêt pour tout ce qui appartient au domaine du médicament ainsi que de la prise en charge des patients. Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

**Madame Sylvie MONNERIE,**

*Pharmacien d'officine.*

Vous m'avez fort aimablement accepté en tant que stagiaire de sixième année de Pharmacie dans votre officine. Je vous remercie pour tous vos efforts et pour m'avoir appris en grande partie le métier de pharmacien d'officine. Je vous remercie également d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

## PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR L'OSTEOPOROSE

### I.1. Définition de l'ostéoporose

### I.2. Épidémiologie

### I.3. Physiopathologie

#### I.3.1. Le tissu osseux

- I.3.1.1. Structure du tissu osseux*
- I.3.1.2. Les différentes cellules osseuses*
- I.3.1.3. La matrice organique*
- I.3.1.4. La fraction minérale*

#### I.3.2. Remaniement du tissu osseux

- I.3.2.1. Les phases du remodelage osseux*
- I.3.2.2. Perte de la masse osseuse*
- I.3.2.3. La régulation du remodelage*
- I.3.2.4. Les marqueurs du remodelage*

#### I.3.3. Le métabolisme phosphocalcique

- I.3.3.1. Cycle du calcium et du phosphore*
- I.3.3.2. Régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique*

#### I.3.4. Les différentes fractures

### I.4. Classification des ostéoporoses

#### I.4.1. L'ostéoporose primaire

- I.4.1.1. L'ostéoporose post-ménopausique*
- I.4.1.2. L'ostéoporose corticale*

#### I.4.2. L'ostéoporose secondaire

### I.5. Étiologies

### I.6. Diagnostic



## **I.7. Facteurs de risque**

- I.7.1. Les facteurs de risque de fragilité osseuse
- I.7.2. Les facteurs de risques de chutes
- I.7.3. L'outil FRAX®

## **DEUXIEME PARTIE : LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE L'OSTEOPOROSE**

### **II.1. Les médicaments**

#### II.1.1. Les médicaments anti-ostéoclastique

- II.1.1.1. Les bisphosphonates*
- II.1.1.2. Les calcitonines*
  - II.1.1.2.1. Origine humaine*
  - II.1.1.2.2. Origine animale*
- II.1.1.3. Les SERM et anti-œstrogènes*

#### II.1.2. Les médicaments ostéoformateurs

- II.1.2.1. Les sels de fluor*
- II.1.2.2. La parathormone (PTH)*
  - II.1.2.2.1. Le tériparatide*
  - II.1.2.2.2. L'hormone parathyroïdienne humaine recombinante*
- II.1.2.3. Le ranélate de strontium*

#### II.1.3. Le calcium, la vitamine D et le soleil

- II.1.3.1. Le calcium*
- II.1.3.2. La vitamine D et le soleil*

#### II.1.4. Le traitement hormonal substitutif (THS) ou thérapeutique hormonale de la ménopause (THM)

### **II.2. Stratégie thérapeutique de l'ostéoporose post-ménopausique**

### **II.3. L'avenir**

#### II.3.1. Les molécules anti-résorption

- II.3.1.1. Le désonumab*
- II.3.1.2. Les inhibiteurs de l'intégrine*
- II.3.1.3. Les inhibiteurs de la cathepsine K*

## II.3.2. Les molécules anabolisantes

- II.3.2.1. L'hormone parathyroïdienne (PTH)*
- II.3.2.2. L'inhibition du signal Wnt*
- II.3.2.3. Les antagonistes du récepteur à la sensibilité calcique*
- II.3.2.4. L'interféron  $\gamma$*

## **TROISIEME PARTIE : AMELIORER L'OBSERVANCE : LE RÔLE DU PHARMACIEN**

### **III.1. Un problème de santé publique**

### **III.2. Suivi thérapeutique**

- III.2.1. Suivi thérapeutique médical
- III.2.2. Suivi thérapeutique pharmaceutique

### **III.3. Education du patient et prévention de l'ostéoporose**

- III.3.1. Conséquences de l'ostéoporose
- III.3.2. Facteurs de risque et prévention
- III.3.3. Bon usage des médicaments et conseils médicaux
  - III.3.3.1. Bon usage des médicaments*
  - III.3.3.2. Conseils médicaux*

- III.3.4. Personnes à risque

### **III.4. Une prescription en détail**

## **CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **TABLE DES MATIERES**

# INTRODUCTION

L'ostéoporose est un problème majeur de santé publique en raison de l'augmentation perpétuelle de cas d'ostéoporose mais aussi des répercussions associées aux fractures ostéoporotiques.

Les fractures sont associées à une mortalité accrue et aboutissent souvent à une morbidité significative, impactant sur la qualité de la vie.

Cette augmentation de cas est due particulièrement à l'augmentation et au vieillissement de la population. La cause la plus importante de l'ostéoporose est la perte osseuse graduelle qui survient principalement chez les femmes après la ménopause.

Les coûts directs et indirects induits par les fractures ostéoporotiques sont élevés. Lors d'une étude réalisée dans cinq pays européens, le coût médian unitaire d'une hospitalisation pour une fracture de la hanche a été évalué à 9 907 euros en France.

De plus l'ostéoporose est une maladie sous-diagnostiquée. Généralement le diagnostic d'ostéoporose est établi une fois la fracture déjà survenue. Cliniquement, l'ostéoporose est reconnue par la présence de fractures suite à des traumatismes minimes, les plus fréquents étant les fractures des vertèbres, de l'extrémité supérieure du fémur et de l'extrémité distale de l'avant-bras.

Le fardeau sanitaire et économique de l'ostéoporose dans le monde va probablement augmenter dans l'avenir. Ainsi, améliorer le diagnostic, le traitement et la prise en charge de l'ostéoporose avant la survenue de fractures invalidantes sont reconnus comme un important défi de santé publique.

## **Première Partie**

# **Généralités sur l'ostéoporose**

## **I.1. Définition de l'ostéoporose (Roux, 2000)**

Du grec *osteon* (os) et de *poros* (petit trou), l'ostéoporose est une maladie systémique du squelette, caractérisée par une diminution de la masse osseuse associée à des altérations de la qualité osseuse.

Celles-ci sont représentées par des troubles de la micro-architecture trabéculaire osseuse mais aussi par des anomalies de remodelage osseux, des troubles de la minéralisation ainsi que la présence de micro-fissures.

L'ostéoporose a connu au cours de ces dernières années nombre de nouveautés tant en ce qui concerne sa définition, sa physiopathologie, son diagnostic ainsi que les conséquences thérapeutiques, que ces évolutions ont engendré.

Pendant longtemps il fallait attendre la survenue de fractures pour parler d'ostéoporose. Désormais, les techniques de mesures permettent d'anticiper la survenue de fractures et ainsi placer l'ostéoporose comme facteur de risque et la fracture comme complication.

En 1994, un comité d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini des critères diagnostiques de l'ostéoporose basés sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO).

A partir de cette mesure, on y extrait le T-score (tableau 1) qui est la différence de DMO du patient par rapport à un adulte jeune de même sexe.

Les sujets dont la densité osseuse est située à plus de 2,5 écart-types de la valeur de l'adulte jeune ( $T \leq -2,5$ ) ont été appelés ostéoporotiques. On parle d'ostéoporose sévère ou fracturaire lorsque cette situation densitométrique s'accompagne d'une fracture.

Les sujets ayant des densités osseuses situées entre 1 et 2,5 écart-types au-dessous de la valeur de l'adulte jeune ( $-2,5 < T \leq -1$ ) ont été appelés ostéopéniques.

<b>T-score</b>	<b>Niveaux de perte osseuse</b>
-1 < T ≤ 0	Normale
-2,5 < T ≤ -1	Ostéopénie
T ≤ -2,5	Ostéoporose
T ≤ -2,5 avec une ou plusieurs fractures	Ostéoporose sévère

**Tableau 1 : T-score et niveaux de perte osseuse correspondants.**

La prévention de cette maladie est essentielle. La DMO est évaluée par ostéodensitométrie. Plusieurs études prospectives ont démontré que le risque de fracture par fragilité osseuse est inversement proportionnel à la DMO. Ainsi pour chaque diminution d'un écart-type de DMO, le risque de fracture est doublé.

Cette définition a l'avantage de la simplicité. Toutefois, l'usage du T-score nécessite quelques précautions. Il n'est utilisable que si l'on maîtrise la valeur de référence de l'adulte jeune, et l'écart-type de cette valeur moyenne. On connaît le problème des valeurs dites normales en densitométrie. Les mesures de densité osseuse sont connues pour leur excellente spécificité (les sujets ayant des densités basses se fracturent) mais leur sensibilité est médiocre. Un certain nombre de fractures surviennent chez les sujets à densité normale. La densité osseuse est un examen biologique permettant de définir une maladie (ostéoporose densitométrique) et surtout d'estimer un risque de complications. Dans la survenue d'une fracture, interviennent d'autres éléments : intra-osseux, qualitatifs et micro architecturaux, inaccessibles aux méthodes quantitatives et extra-osseux (risque de chutes...). Dans de telles conditions le résultat doit être pris en compte en même temps que l'âge, les autres facteurs de risques de fractures, et le risque du traitement envisagé.

## **I.2. Epidémiologie (Curran, 2010)**

La loi de santé publique de 2004 a préconisé de réduire de 10% à un horizon quinquennal l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), qui représente la complication principale de l'ostéoporose.

Au moment de la définition de l'objectif, cette incidence se situait à 67,9 pour 10 000 chez les femmes de 65 ans ou plus et de 26,1 pour 10 000 chez les hommes de 65 ans ou plus.

L'ostéoporose est une maladie silencieuse, qui ne se manifeste pas en tant que telle et dont le diagnostic est souvent fait lors de la survenue de fractures. Ces fractures constituent la plus grave conséquence de l'ostéoporose et sont une source majeure de handicaps et d'incapacités, surtout chez les personnes âgées.

Près de 90% des femmes et 70% des hommes qui présentent une FESF sont âgés de 70 ans ou plus. Le risque de mortalité après cette fracture est augmenté de 15 à 20%, en particulier chez les personnes âgées. L'impact sur la mortalité est lié à l'acte chirurgical et ses complications, mais aussi à la coexistence de maladies associées chez les personnes âgées. Une part importante de ces fractures est évitable, ce qui justifie les actions de prévention à tous les âges de la vie. Ces mesures ont fait l'objet de recommandations en 2006 par la Haute autorité de santé (HAS). Chez les personnes âgées, la prévention des fractures repose également sur la prévention des chutes.

La fréquence de l'ostéoporose augmente avec l'âge. La prévalence des fractures est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Les raisons de cette différence sont mal connues en dehors de la ménopause. La période de croissance est un moment fondamental pour la mise en place du système osseux. Elle aboutit chez les hommes à des os plus volumineux que chez les

femmes. Si le nombre de fractures est plus élevé chez la femme, la mortalité liée à une fracture ostéoporotique est plus élevée chez les hommes.

Nous nous sommes par la suite concentrés sur les principaux critères épidémiologiques.

- Les tendances démographiques en France

La population de France métropolitaine augmente année après année. De 50,5 millions d'habitants en 1970, elle est désormais de 63 millions associée à un vieillissement de la population. Cela signifie que le nombre de personnes de plus de 60 ans (c'est-à-dire présentant un risque élevé de fractures liées à l'ostéoporose) a augmenté.

La population de plus de 60 ans est passée de 9,1 millions en 1970 à 14,2 millions début 2010. On estime à 1/3 la population de plus de 60 ans en 2050. Ainsi la population vieillissant, le nombre de cas d'ostéoporose va augmenter et placer cette maladie comme problème majeur de santé publique.

- Les incidences géographiques et saisonnières

L'incidence des fractures ostéoporotiques varie d'un pays à l'autre. Aux Etats-Unis, le risque fracturaire est plus élevé dans les zones urbaines que dans les zones rurales.

Deux études françaises ont montré une augmentation significative de l'incidence des fractures de hanche, humérus et radius supérieure à l'Est qu'à l'Ouest de la France. Les exceptions à cette tendance sont la Bretagne, qui présente une incidence de fracture de hanche élevée malgré sa situation géographique dans l'Ouest de la France, et la région parisienne, qui a une faible incidence. Les régions côtières ont généralement une incidence de fractures de la hanche inférieure.

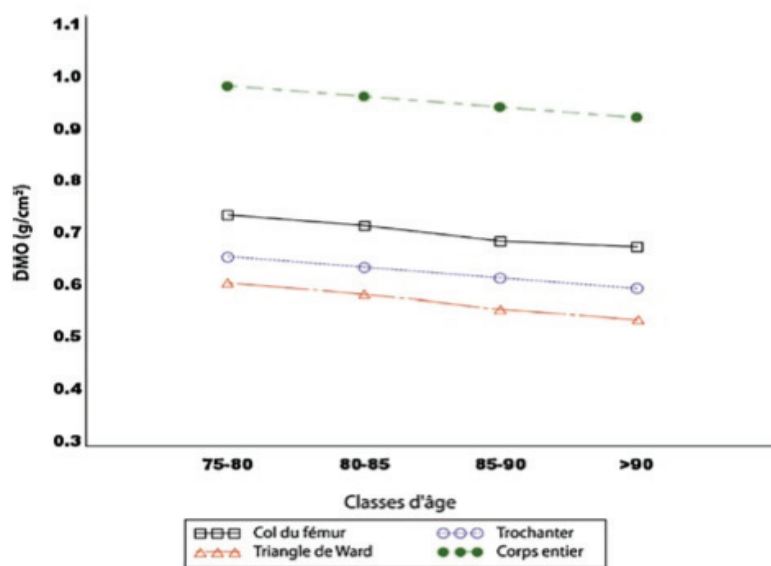
D'une manière générale, l'incidence de fracture est plus élevée géographiquement dans les pays situés au Nord de la France.



Les fractures sont plus fréquentes pendant l'hiver, cependant comme la plupart des chutes surviennent à l'intérieur, les sols glissants, gelés ou enneigés ne sont pas à incriminer. Il s'agirait plutôt d'une carence hivernale en vitamine D, compromettant la qualité osseuse.

– L'évolution de la DMO

Une DMO basse a été démontrée comme étant un facteur de risque de fracture. D'après l'étude prospective sur l'épidémiologie de l'ostéoporose (EPIDOS), on met en évidence une diminution de la DMO associée à l'âge croissant dans une cohorte de 7 598 femmes de 75 ans ou plus dans 5 villes françaises.



**Figure 1 : DMO moyenne par classe d'âge pour 7 598 femmes de la cohorte EPIDOS (D'après Curran, 2010).**

- L'incidence/prévalence des fractures en fonction de l'âge et du sexe

On estime le risque de fracture pour la durée de vie restante après 50 ans approximativement à 50% chez les femmes et 20% chez les hommes. On peut donc dire que le risque est 2,5 fois plus important chez les femmes. Néanmoins la réalité est plus contrastée.

Chez les enfants et adolescents, l'incidence annuelle des fractures augmente au cours du temps mais contrairement à l'âge adulte, il y a d'avantage de fractures chez les jeunes garçons que chez les jeunes filles. Si 1/3 des enfants vont présenter au moins une fracture avant l'âge de 17 ans, le taux de fracture est plus élevé, de 60% chez les garçons.

Après 40 ans, le risque fracturaire augmente avec l'âge dans les 2 sexes.

		<b>Femmes</b>	<b>Hommes</b>
<b>Risque fracturaire global sur 10 ans</b>	à 50 ans	9,80%	7,10%
	à 80 ans	21,70%	8,00%

		<b>Femmes</b>		<b>Hommes</b>	
		50 ans	80 ans	50 ans	80 ans
<b>Risque fracturaire sur 10 ans</b>	poignet	3,20%	5,50%	1,10%	0,90%
	hanche	0,30%	8,70%	0,20%	2,90%
	vertèbres	0,30%	1,60%	0,20%	0,70%

**Tableau 2 : Risque fracturaire et âge (D'après Guggenbuhl, 2009).**

La prévalence des fractures ostéoporotiques dans le monde en 2000 était estimée à plus de 56 millions avec 1,6 fois plus de femmes que d'hommes.

En France, ¼ des femmes de 65 ans et la moitié des femmes de 80 ans présentent une ostéoporose, soit de 1,5 à 2,5 millions de personnes concernées. Chaque année cette maladie entraîne plus de 250 000 fractures dont plus de 50 000 fractures du col du fémur.

Chez la femme ménopausée, la prévalence de l'ostéoporose augmente avec l'âge: 14% chez les 50-70 ans ; 31% entre 70-80 ans et 51% chez les femmes de 80 ans et plus.

Sur 100 femmes ménopausées à partir de 50 ans, environ 4 auront une fracture ostéoporotique (dont 16 seront des fractures vertébrales ; 18 des fractures de l'extrémité supérieure du fémur ; 16 des fractures du poignet).

Classe d'âge (ans)	Région	Incidence pour 1000 années-personnes	
		Hommes	Femmes
50-54	Toutes régions	0,9	3,6
55-59	Toutes régions	5,5	5,5
60-64	Toutes régions	4,8	9,5
65-69	Toutes régions	6,3	12,3
70-74	Toutes régions	8,7	17,9
75-79	Toutes régions	13,6	29,3
Tous âges <sup>b</sup>	Toutes régions	5,7	10,7
Tous âges <sup>b</sup>	Scandinavie	7,3	17,7
Tous âges <sup>b</sup>	Europe du Sud	3,6	10,2
Tous âges <sup>b</sup>	Europe de l'Est	4,3	9,2
Tous âges <sup>b</sup>	Europe de l'Ouest	6,4	10,2

**Tableau 3 : Incidence des fractures vertébrales en fonction de l'âge, de la région, du sexe. Etude prospective européenne sur l'ostéoporose (D'après Curran, 2010).**

– La fréquence des différentes fractures ostéoporotiques

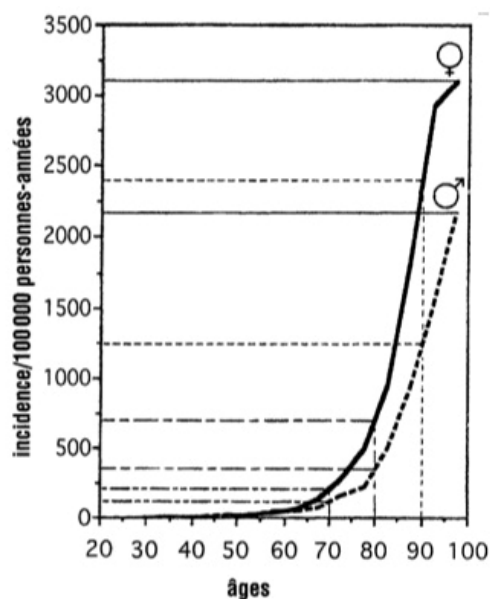
✓ Fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF)

Les FESF constituent une sorte de baromètre international de l'ostéoporose car elles sont fréquentes et ont des conséquences plus graves que n'importe quelle

autre fracture. Comme elles entraînent *quasi* systématiquement une hospitalisation, elles sont faciles à dénombrer, et peuvent donc aisément faire l'objet de comparaisons internationales.

En France, on estime qu'il y a chaque année près de 50 000 nouveaux cas de FESF. Plusieurs données épidémiologiques indiquent que l'incidence annuelle des FESF pour 100 000 personnes (âgées de 20 ans et plus) est de 170 fractures pour les femmes et de 62 fractures pour les hommes. A partir de 60 ans l'incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge dans les deux sexes. La plupart des FESF surviennent à la suite d'une chute banale de sa hauteur.

La forte augmentation d'incidence de ces fractures avec l'âge résulte à la fois de la perte osseuse liée au vieillissement et de l'augmentation du risque de chute avec l'âge. A âge égal, l'incidence des FESF est environ deux fois plus élevée chez la femme que chez l'homme.



**Figure 2 : Incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur en fonction de l'âge et du sexe (D'après Dargent-Molina, 2004).**

Par rapport aux taux rapportés dans les autres pays européens, la France se situe dans une position intermédiaire : les taux les plus élevés étant observés

dans les pays du nord de l'Europe (Danemark, Suède, Norvège), et les taux les plus bas dans les pays méditerranéens (Grèce, Portugal). On observe des variations importantes d'incidence en fonction de la saison, avec des taux plus élevés en hiver dans les pays tempérés. Cependant, la majorité des FESF surviennent à l'intérieur, et ne résultent pas d'une chute sur un sol gelé. L'augmentation d'incidence en hiver serait plutôt à rapporter à une altération de la coordination neuromusculaire liée à l'hypothermie ou à une déficience en vitamine D liée à la diminution de l'exposition solaire.

### ✓ Fractures vertébrales

L'épidémiologie des fractures vertébrales est plus difficile à élucider pour deux raisons essentielles. Tout d'abord en raison d'une proportion importante de fractures asymptomatiques, ce qui implique de réaliser des radiographies systématiques si l'on veut obtenir des estimations valides de leur fréquence en population générale.

De plus, il n'y a pas de consensus concernant les critères radiologiques du rachis dorsal ou lombaire. L'évolution des techniques visuelles morphométriques et semi-quantitatives a cependant permis de réaliser de grandes enquêtes épidémiologiques, notamment en Europe, et de préciser la prévalence des fractures vertébrales. L'étude européenne EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) a inclus 15 570 femmes et hommes âgés de 50 à 79 ans et recrutés à partir de listes générales de population dans 36 pays.

A partir des données de cette enquête, on a estimé qu'environ 12% des femmes et une proportion équivalente des hommes présentaient au moins une fracture vertébrale radiologique. La prévalence augmente avec l'âge dans les deux sexes, mais l'augmentation est plus marquée chez les femmes. Des données sur l'incidence des fractures vertébrales radiologiques ont montré à l'issue d'un suivi de 3 ans qu'à 65 ans, l'incidence annuelle des fractures vertébrales serait de l'ordre de 1% chez les femmes et de 0,5% chez les hommes. On observe des variations géographiques d'incidence et de

prévalence, avec des taux plus élevés en Scandinavie. Cependant le gradient Nord-Sud apparaît beaucoup moins marqué que pour les FESF.

A partir des données américaines, on a estimé que l'ensemble des déformations vertébrales décelables à la radiographie, seulement 1/3 étaient identifiées en clinique, et moins de 10% nécessitaient une hospitalisation. La majorité des fractures vertébrales symptomatique surviennent à l'occasion d'activité banales de la vie quotidienne. Un quart seulement sont consécutives à une chute. Les fractures vertébrales d'origine traumatique sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes, et leur incidence n'augmente guère avec l'âge.

Dans les études de prévalence des fractures vertébrales radiologiques, il est souvent noté que jusqu'à 50-60 ans, la prévalence chez les hommes est comparable voire plus élevée que chez les femmes. Ceci reflète certainement une plus grande fréquence de fractures vertébrales traumatiques chez les hommes d'âge moyen.

#### ✓ Fractures du poignet

En extrapolant à partir des taux d'incidence observés aux Etats-Unis, on a estimé qu'il y avait en France chaque année environ 35 000 cas de fractures du poignet. Celles-ci surviennent pratiquement toujours à l'occasion d'une chute sur la main tendue. La plupart sont des fractures de Pouteau-Colles. Chez les femmes, l'incidence augmente rapidement entre 40 et 65 ans. Puis, l'augmentation d'incidence est moins prononcée. Dans les premières études publiées, on observe que le taux d'incidence après 70 ans se stabilise complètement, tandis que dans les études les plus récentes, le taux d'incidence continue d'augmenter faiblement.

Chez les hommes, l'incidence est relativement faible et pratiquement constante entre 20 et 80 ans.

On observe ainsi que la majorité des fractures du poignet surviennent chez des femmes (le « sex ratio » femmes/hommes ajusté sur l'âge est de 4/1), dont la

moitié environ ont plus de 65 ans. Le fait qu'après 70 ans l'incidence de fractures du poignet tend à se stabiliser, tandis que celle des FESF continue d'augmenter de façon exponentielle, pourrait s'expliquer en partie par des modifications de la biomécanique des chutes avec l'âge.

Alors que les femmes plus jeunes ont tendance à tomber en avant et ont le réflexe d'avancer leur main pour se protéger, les femmes plus âgées, peut-être du fait de la diminution de leur vitesse de marche, de leur force musculaire, et de leur capacité inférieure de coordination, ont plutôt tendance à tomber sur le côté ou en arrière et se servent peu de leurs mains pour parer la chute.

#### ✓ Autres fractures ostéoporotiques

Les taux d'incidence des fractures de l'humérus proximal, du bassin, des côtes, de la clavicule, et de l'omoplate augmentent aussi rapidement avec l'âge, et sont plus élevés chez les femmes que chez les hommes.

Cette évolution est bien différente de celle des fractures du tibia, du péroné, de la cheville et du pied.

La plupart des fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus surviennent à la suite d'une simple chute de sa hauteur, tandis qu'une proportion plus grande de fractures du tibia proximal et du bassin serait liée à un traumatisme grave.

#### – La mortalité

La surmortalité après fracture vertébrale ou du col fémoral est estimée à 20%. Les hommes ne sont pas épargnés, près d'un tiers des fractures ostéoporotiques surviennent chez eux.

La douleur est la conséquence initiale des fractures qu'elles soient périphériques ou vertébrales. Les fractures vertébrales ne sont symptomatiques (amènent le patient à consulter) qu'une fois sur trois et 10% seulement nécessitent une hospitalisation.

Pour l'ensemble des fractures, il y a 2,7 fois plus de femmes hospitalisées que d'hommes.

La surmortalité consécutive aux fractures ostéoporotiques représente toute la gravité de cette maladie. Pour les fractures vertébrales ou de hanche, il existe une surmortalité retrouvée jusqu'à 5 ans après la fracture. Il existe une différence entre les hommes et les femmes; 8% des hommes et 3% des femmes de plus de 50 ans vont décéder durant leur hospitalisation pour fracture de hanche. La mortalité augmente dans les mois suivant l'hospitalisation.

A 1 an la mortalité est de 36% pour les hommes et 21% pour les femmes. A 2 ans la mortalité tend à diminuer sauf pour les patients les plus âgés et particulièrement les hommes.

Pour les fractures vertébrales, la survie à 5 ans est moindre chez l'homme (72%) que chez la femme (84%).

Pour résumer, l'ostéoporose est présente en plus grande quantité au Nord qu'au Sud avec une légère accentuation à l'Est qu'à l'Ouest. La DMO diminuant avec l'âge, nous trouvons plus de cas ostéoporotiques aux âges avancés et plus chez la femme que chez l'homme. Il existe plusieurs fractures mais celle qui prédomine est le FESF. La surmortalité reste un problème majeur des suites de fractures ostéoporotiques.

En conséquence, réduire l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur est un objectif phare et la notion de prévention joue un rôle déterminant.

La politique de santé pour lutter contre les accidents de la vie courante adopte des mesures visant à réduire de 25% les chutes chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Avec les plans « nutrition santé » et « bien vieillir », elle insiste par ailleurs sur les bienfaits d'une alimentation et d'une activité physique adaptées.



Enfin conformément aux recommandations de la HAS, l'ostéodensitométrie fait l'objet depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2006 d'un remboursement par l'assurance maladie pour les populations considérées à risque.

**Mieux prévenir, mieux dépister et aussi mieux informer pour mieux traiter !**

### **I.3. Physiopathologie (Audran, 1995)**

L'ostéoporose est une maladie multi-factorielle, la plupart des facteurs étiologiques influençant le niveau de masse osseuse. Certains facteurs ont aussi un impact sur la structure osseuse (la qualité osseuse), tandis que d'autres augmentent le risque de fracture par fragilité osseuse par l'intermédiaire de mécanismes extra-osseux.

La découverte récente de nouveaux gènes, de nouvelles voies de signalisation et d'une implication du système nerveux sympathique dans le contrôle du remodelage osseux permet actuellement une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'ostéoporose.

Plusieurs mécanismes peuvent aboutir à une masse osseuse basse durant les 3 grandes phases du cycle osseux chez l'humain : soit une acquisition osseuse insuffisante pendant la phase de croissance, soit une perte excessive pendant la phase de plateau, soit une perte plus rapide que la normale après la ménopause.

La répartition de la masse osseuse dans la population générale est gaussienne. Il est donc vraisemblable qu'il y ait des mécanismes de contrôles génétiques et environnementaux bien précis de cette masse osseuse. Pour comprendre les mécanismes qui conduisent à la fragilité osseuse et donc au risque de survenue de fractures lors de traumatismes légers, il faut bien connaître la manière dont le tissu osseux se met en place lors de la période de croissance et comment il est régulé à l'âge adulte.

### I.3.1. Le tissu osseux (Levasseur, 2004)

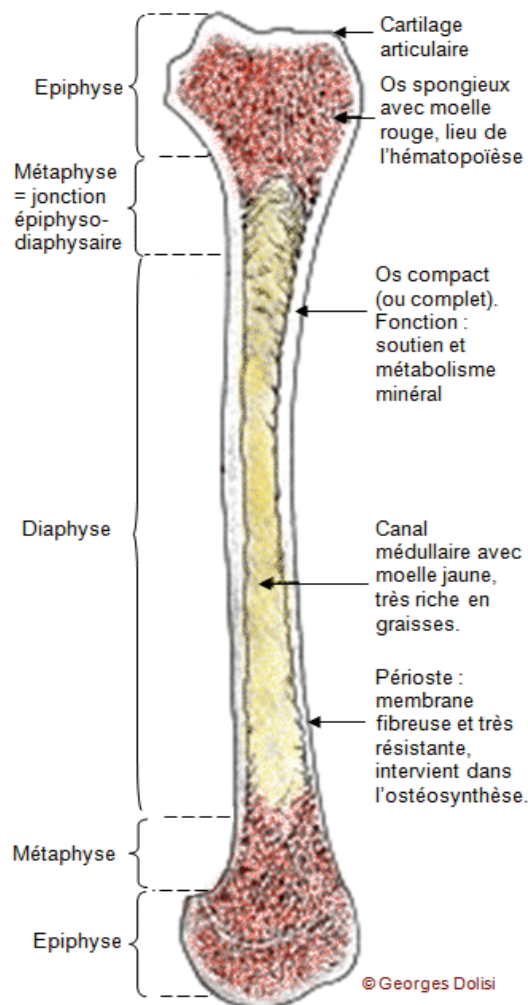
L'os est un tissu vivant qui se distingue des autres tissus conjonctifs spécialisés par la présence de minéral et par sa capacité à se renouveler. Il possède 4 principales fonctions.

- Une fonction mécanique : le squelette constitue la charpente de l'organisme sur laquelle vont se fixer tendons et muscles, dont la sollicitation va être à l'origine du mouvement. Les os assurent la mécanique ventilatoire lorsqu'il y a soulèvement des côtes pour l'inspiration. La solidité d'un os et sa capacité de résistance aux traumatismes sont fonction des propriétés de rigidité mais aussi d'élasticité (plasticité).
- Une fonction protectrice du squelette : protection du cœur et des poumons au sein de la cage thoracique, ou protection de la moelle épinière au sein de la colonne vertébrale.
- Une fonction de production des cellules du sang ou hématopoïèse. La moelle osseuse, contenue au sein de la plupart des 206 pièces osseuses du squelette humain, produit de façon ininterrompue les 3 types de cellules circulant dans le sang : globules rouges, globules blancs et plaquettes.
- Une fonction métabolique : le squelette peut être assimilé à un réservoir de calcium pour l'organisme, permettant, par le biais d'une régulation hormonale très fine, le maintien d'un taux optimal de calcium dans le sang et dans l'ensemble des cellules de l'organisme. C'est l'homéostasie phosphocalcique car l'os renferme 99% du calcium et 90% du phosphore de l'organisme.

### I.3.1.1. Structure du tissu osseux

La structure d'un os est composée par :

- les épiphyses aux deux extrémités qui correspondent à l'os spongieux entourées d'une fine couche d'os compact, lui-même entouré de cartilage articulaire ;
- la diaphyse au centre, cylindre d'os compact protégeant la cavité médullaire qui renferme la moelle osseuse ; sur sa surface extérieure s'y trouve le périoste ;
- les métaphyses à l'interface entre la diaphyse et les épiphyses sont formées d'os spongieux.



**Figure 3 : Schéma d'un os long (D'après Dolisi, 2006).**

## Les différents types d'os

Trois types distincts d'os sont retrouvés dans le squelette : les os plats, les os courts et les os longs.

Les os plats ont une épaisseur extrêmement réduite par rapport à leurs autres dimensions (os du crâne, scapula, os du bassin).

Les os courts ont une forme souvent cubique et portent de nombreuses surfaces articulaires (carpes, tarses, vertèbres).

Les os longs ont une forme allongée avec un corps central (diaphyse) et deux extrémités élargies (épiphyses). Ils représentent l'essentiel du squelette appendiculaire (fémur, tibia). L'endoste est la couche de tissu qui tapisse la cavité interne (médullaire) des os longs et qui renferme la moelle.

L'os est un canevas, constitué d'une trame de protéines (collagène majoritairement), sur laquelle se dépose des cristaux de calcium.

La majeure partie du squelette de l'embryon humain et une part du squelette de l'enfant sont constitués d'un os fibreux immature non lamellaire caractérisé par la disposition anarchique des fibres de collagènes de l'armature protéique. Au contraire, le tissu osseux adulte est caractérisé par sa texture lamellaire où les fibres de collagène sont disposées en alternance régulière. Cette organisation lamellaire garantit la résistance mécanique du tissu osseux. Lorsqu'elle disparaît, l'os est fragilisé. L'os tissé est normalement absent chez l'adulte sauf en cas de fracture ou de micro-fractures.

Sur le plan histologique, on distingue l'os cortical et l'os trabéculaire.

- L'os cortical constitue 90% du squelette. Il est constitué par la juxtaposition et l'imbrication étroite d'un grand nombre d'ostéons (unités structurales élémentaires « USE »). Les USE sont formées de lamelles osseuses concentriques, au centre desquelles se trouvent le canal de Havers qui contient des capillaires sanguins et du tissu

conjonctif. Cet os est dit compact car 80 à 90% du volume de ce tissu est occupé par la matrice osseuse. Il forme une couche fine et dense de tissu calcifié et compose l'essentiel de la diaphyse des os longs ou entoure les os plats comme les vertèbres. Métaboliquement peu actif, l'os cortical représente pourtant un important capital calcique de réserve et offre une grande résistance aux contraintes mécaniques de charge. L'épaisseur de la corticale des os longs, assez stable chez l'homme, diminue franchement chez la femme à partir de la ménopause. Cette perte osseuse est le principal facteur prédisposant à la fracture du col fémoral.

- L'os trabéculaire encore appelé os spongieux constitue le reste du squelette. Beaucoup plus fragile, cet os, organisé en travées osseuses anastomosées entre elles, formant un réseau tridimensionnel criblé de cavités assez volumineuses. Il est majoritairement constitué par le tissu hématopoïétique, la matrice osseuse ne représentant que 15 à 25% de ce tissu. Il est le composant essentiel des vertèbres. Néanmoins, il exerce un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique car sa surface d'échange avec les liquides interstitiels et la moelle est considérable. Il assure ainsi une mobilisation rapide du calcium et une minéralisation de la matrice. On estime la perte d'os trabéculaire de 50% entre 20 et 80 ans chez la femme, pour seulement 25% chez l'homme.

Tissus osseux compact et spongieux ne diffèrent que par l'agencement des USE. On peut considérer l'os spongieux comme fait d'ostéons « déroulés ».

### *I.3.1.2. Les différentes cellules osseuses*

Le tissu osseux est un tissu conjonctif dont la substance intercellulaire est minéralisée. La combinaison adéquate d'éléments organiques (ostéoïdes, cellules osseuses) et inorganiques (phase minérale) permet au tissu osseux d'être durable et résistant, sans devenir cassant.

Il comporte 3 types de cellules :

- les chondrocytes de la plaque de croissance appelés aussi cartilage de conjugaison ;
- les ostéoclastes qui résorbent la matrice minéralisée ;
- les ostéoblastes qui remplissent les lacunes laissées par les ostéoclastes.

Les chondrocytes sont des cellules arrondies et volumineuses d'un diamètre de 20 à 40 µm présentes dans le cartilage. Elles possèdent un noyau volumineux, arrondi et nucléolé dans sa région centrale. Elles synthétisent et dégradent les composants de la matrice extracellulaire, du cartilage (collagène et glycoaminoglycannes) et par certains aspects ont des fonctions proches de celles des fibroblastes, cellules principales du tissu conjonctif. Les chondrocytes participent à la synthèse et du maintien du tissu cartilagineux.

Les ostéoclastes sont responsables de la résorption osseuse, processus impliquant une dissolution de la phase minérale puis une dégradation de la matrice organique extracellulaire. Ces cellules détruisent l'os ancien en creusant des excavations dans la charpente protéique. Ce sont des cellules géantes pluri-nucléées (100 microns de diamètre) dérivées de la lignée hématopoïétique.

Ils possèdent une capacité de production enzymatique élevée (phosphatase acide) et sont caractérisés par la présence de récepteurs à la calcitonine.

Les ostéoclastes fonctionnent de façon cyclique, alternant des phases migratoires le long de la surface osseuse et des périodes de résorption active. L'ostéoclaste en activité est caractérisé par une bipolarité morphologique et fonctionnelle.

- Le pôle basal est équipé d'une bordure en brosse (fixée à l'os de chaque côté par des protéines contractiles : intégrines) qui libère des ions  $H^+$  (produits par une anhydrase carbonique et libérés par une pompe à protons) induisant une acidification responsable de la solubilisation des minéraux. Une poche de résorption (lacune de Howship) va être ainsi exposée aux enzymes lysosomiales, activées par le faible pH : la matrice organique est alors dégradée.
- Le pôle opposé de l'ostéoclaste assure le maintien électrochimique de la cellule par de multiples échanges ioniques aux divers mécanismes.

On aboutit suite à cette résorption à une libération de calcium, de phosphore et d'acides aminés.

Les ostéoblastes sont dérivés des cellules pluripotentes mésenchymateuses après prolifération et différenciation lors de l'ostéogenèse. Ce sont des cellules mono-nucléées de 20 à 50 microns de diamètre dont le cytoplasme fortement basique est très riche en organites spécialisés dans la synthèse protéique.

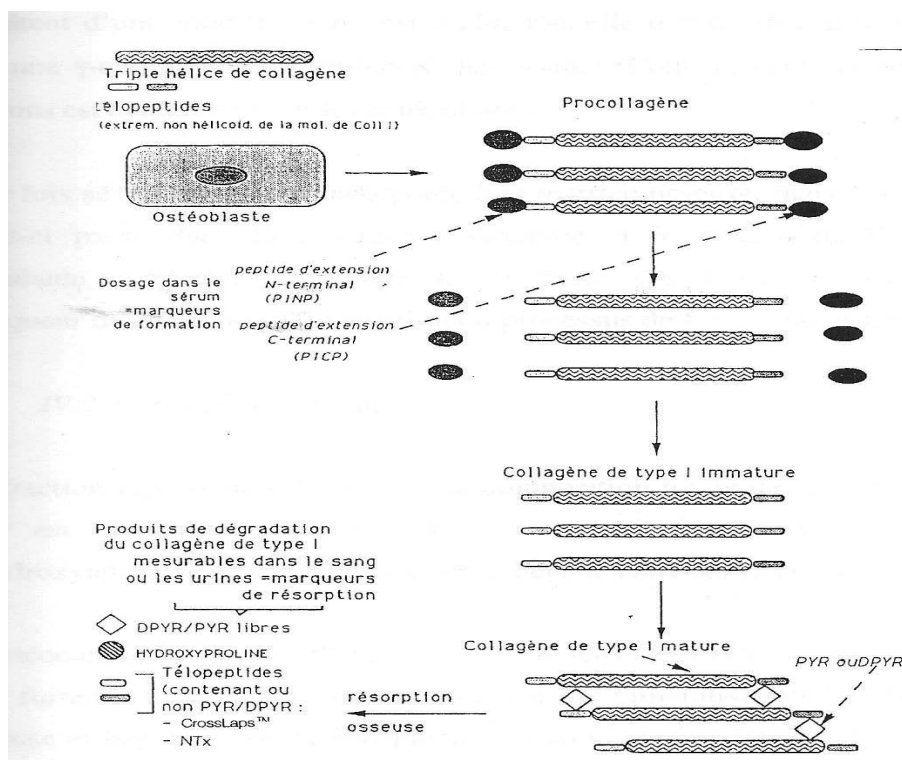
Ils ont pour fonction principale l'élaboration de la matrice organique (ostéoïde) et la synthèse des protéines impliquées dans le processus de minéralisation de cette trame. Ils sont identifiés par leur production de phosphatases alcalines, mais ils sécrètent également le tropocollagène, les mucopolysaccharides de la substance fondamentale et l'ostéocalcine.



### I.3.1.3. La matrice organique

La matrice organique (ostéoïde) est la partie organique extracellulaire de la trame osseuse. Elle représente 35% du tissu osseux. Elle est constituée de 90% de collagène et de 10% de protéines non collagéniques, sécrétés par les ostéoblastes.

Les collagènes sont les protéines les plus abondantes de l'organisme. Deux acides aminés, proline et hydroxyproline, sont spécifiques de celui-ci. Une molécule de collagène, constituée de trois chaînes polypeptidiques, adopte une conformation en hélice, et l'association des trois chaînes de la molécule forme une « superhélice ».



**Figure 4 : Etapes de formation du collagène (D'après Kamel, 2003).**

Plusieurs chaînes différentes peuvent être présentes au sein d'une molécule de collagène, formant plusieurs types distincts.

Le collagène osseux de type I est le collagène majeur retrouvé dans l'os, il résulte de l'association de deux chaînes  $\alpha 1$  et d'une chaîne  $\alpha 2$ .

La biosynthèse de ces chaînes a lieu dans le « réticulum endoplasmique » granuleux sous forme de précurseur appelé procollagène, molécule qui comporte deux domaines globulaires situés aux extrémités N- et C- terminales. Les chaînes subissent après leur synthèse des modifications post-traductionnelles telles que l'hydroxylation enzymatique de la proline et de la lysine et la glycosilation de l'hydroxylysine. Après l'assemblage en triple hélice et les modifications post-traductionnelles, la molécule de procollagène est transférée du site de synthèse vers le milieu extracellulaire par exocytose.

Dans le milieu extracellulaire, des protéases clivent les pro-peptides N- et C-terminaux, faisant alors apparaître deux parties distinctes dans la molécule de collagène : la zone hélicoïdale des chaînes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  et les extrémités N- et C-terminales appelées télépeptides N- et C- terminaux, qui consiste en des séquences linéaires de 10 à 25 acides aminés. Une fois libérées, ces molécules gagnent le milieu interstitiel puis la circulation sanguine. La détermination des concentrations sériques des domaines propeptidiques N- et C-terminaux constitue un reflet de la biosynthèse du collagène de type I.

Les molécules de collagène produites par clivage du procollagène vont, dans le milieu extracellulaire, spontanément s'associer pour former des fibrilles, grâce à l'existence d'un système enzymatique permettant la formation de ponts intermoléculaires. La formation de ces ponts procède de plusieurs étapes et aboutit à la synthèse de liaisons croisées, qui confèrent à l'os sa rigidité et ses propriétés mécaniques.

La première étape de cette synthèse est catalysée par la lxyloxydase, enzyme capable de réaliser une désamination oxydative des résidus hydroxylysines les transformant en hydroxyallysines. Celle-ci réagit spontanément avec une lysine ou une hydroxylysine située dans la zone hélicoïdale, d'une autre molécule de collagène, conduisant à la formation d'un premier type de liaison croisée divalente, dite immature car instable. Les liaisons divalentes se réarrangent par condensation avec une autre molécule d'hydroxyallysine télépeptidique, générant ainsi des liaisons croisées matures trivalentes plus stables, appelées pyridinoline. Deux types distincts de molécules de pontage

trivalentes ont été isolés selon que l'acide aminé hélicoïdal de la liaison immature soit une hydroxylysine ou une lysine. S'il s'agit de l'hydroxylysine, il se formera de l'hydroxylysylpyridinoline, appelée pyridinoline (PYR). S'il s'agit d'une lysine, il se formera de la lysylpyridinoline, appelée désoxypyridinoline (DPYR).

La dégradation du collagène au cours de la résorption osseuse s'accompagne d'une libération de ces molécules de pontage, soit à l'état libre, soit liées aux télopeptides. Le dosage de ces molécules ainsi que celui des télopeptides constitue actuellement l'un des reflets les plus sensibles du processus de résorption osseuse.

Les protéines non collagéniques osseuses constituent uniquement 10% de la trame organique et ne représentent que 2% du poids total de l'os. Ces protéines suscitent un intérêt croissant car elles participent à l'organisation macromoléculaire du tissu et à de nombreux processus physiologiques (minéralisation, chimiotactisme cellulaire, couplage résorption/formation). De plus, certaines sont caractéristiques du phénotype ostéoblastique.

L'ostéocalcine est la protéine non collagénique la plus importante. Elle comporte dans sa structure trois résidus d'acide  $\gamma$ -carboxyglutamique, qui résultent d'une modification post-traductionnelle des résidus glutamate opérée par une  $\gamma$ -carboxylase vitamine K-dépendante. Cette protéine comme nous le verrons est synthétisée par les ostéoblastes.

Une fois sécrétée, elle est incorporée à la matrice osseuse, mais une fraction de celle-ci passe dans la circulation sanguine et le dosage de l'ostéocalcine circulante constitue, en raison de sa haute spécificité ostéoblastique, un marqueur de choix pour l'évaluation du processus de formation osseuse.

#### *I.3.1.4. La fraction minérale*

Elle représente 60% de la composition totale de la matrice osseuse. Elle est constituée d'un sel de calcium et de phosphate apparenté à l'hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  qui se dépose entre les fibrilles.

L'ostéocalcine et la phosphatase alcaline osseuse, synthétisées par l'ostéoblaste, sont fortement impliquées dans le processus de minéralisation. Les iso-enzymes osseuse et hépatique de la phosphatase alcaline sont codées par le même gène. Le produit de ce gène est une protéine de 507 acides aminés qui subit une importante glycosylation post-traductionnelle. La partie glucidique de la phosphatase alcaline osseuse permet de la différencier de la phosphatase alcaline hépatique.

La phosphatase alcaline localisée à l'extérieur de la membrane des ostéoblastes hydrolyse les esters de phosphate utilisables pour la minéralisation et facilite le transport de phosphore par son activité phosphotransférase.

Plusieurs arguments sont en faveur de son implication dans la minéralisation. On sait, en effet, que les inhibiteurs de l'activité phosphatase alcaline inhibent le processus de calcification.

### I.3.2. Remaniement du tissu osseux (Marie, 1992)

#### **La masse osseuse**

Trois phases peuvent être distinguées.

- Une phase d'acquisition de la masse osseuse

Pendant l'enfance modelage et remodelage coexistent. Les phases de modelage amènent le squelette jusqu'à sa taille définitive. Pendant la période de croissance, la formation osseuse est prédominante et va déterminer le capital osseux (50% de la masse osseuse adulte se formerait pendant la puberté).

La masse osseuse augmente très vite pour atteindre généralement avant 30 ans, un pic de masse osseuse (plus élevé chez l'homme que chez la femme) qui dépend de facteurs génétiques et environnementaux. C'est la phase de croissance et d'acquisition du capital osseux. Le pic de masse osseuse peut être défini comme la valeur la plus élevée de la masse osseuse résultant de la croissance normale. Cette valeur d'os accumulé pendant l'enfance et l'adolescence est déterminante pour la suite de la vie du squelette. Plus le pic est haut, moins important sera le risque ultérieur d'ostéoporose. Cette phase de croissance du capital osseux suppose un déséquilibre du processus de remodelage au profit de la formation osseuse et au détriment de sa résorption, le bilan étant très positif.

Le niveau de hauteur de ce pic, très variable d'un sujet à l'autre, est pour 80% des personnes, inscrit dans leur patrimoine génétique et donc insensible à toute influence extérieure. Pour les 20% restant, le niveau de hauteur de ce pic repose sur une activité physique régulière, une alimentation équilibrée, notamment un apport calcique suffisant, et l'éviction de certains produits réputés toxiques pour l'os (alcool, tabac).

- Une phase stationnaire

Cette masse osseuse maximale demeure constante quelques années pendant lesquelles la formation et la résorption osseuse demeurent équilibrées (entre 30 et 40 ans).

- Une phase de perte osseuse

La masse osseuse décline en raison du vieillissement jusqu'à un âge très avancé. La résorption l'emporte sur la formation osseuse, on aboutit à une réduction du capital, et à une balance osseuse négative (la durée de vie des ostéoblastes diminue). Cette diminution touche d'abord les os trabéculaires puis vers 40-50 ans l'os cortical. Chez l'homme la courbe de perte osseuse est linéaire, mais chez la femme ce phénomène s'accélère au cours de la périménopause et pendant les 10 ans qui suivent l'arrêt de la fonction ovarienne. Ainsi, entre l'âge de 30 et 80 ans, 45% du capital osseux est détruit chez la femme, contre 15-20% chez l'homme. La perte osseuse non homogène d'un site de squelette à un autre est différente chez chaque personne.

L'ostéopénie liée à l'âge est un phénomène universel, non pathologique en soi, mais qui constitue le terrain de l'ostéoporose puisque la réduction de la masse osseuse est le facteur étiologique essentiel dans la genèse de cette affection ; ce qui n'exclut cependant pas d'autres paramètres tels que l'architecture du squelette ou la propension à chuter. L'ostéoporose résulte quant à elle, d'une balance osseuse exagérément négative.

Il existe une relation entre le niveau de masse osseuse et le risque de fracture. On définit ainsi le seuil fracturaire comme la masse osseuse en dessous de laquelle le risque de fracture est maximal. Il n'est plus guère utilisé, on préfère parler de risque fracturaire, dont la masse osseuse et la perte osseuse sont les deux déterminants principaux.

L'ostéoporose est donc inévitable et elle est d'autant plus précoce si, en plus d'un pic de masse osseuse faible avant 30 ans s'y ajoutent une perte osseuse due à la ménopause et une mauvaise hygiène de vie.

D'où l'importance du dépistage ostéodensitométrique de la maladie.

## **Remodelage osseux**

Le remodelage osseux est assuré par les ostéoclastes et les ostéoblastes.

Les ostéoclastes responsables de la résorption osseuse, détruisent le minéral et la matrice protéique de l'os.

Les ostéoblastes assurent la synthèse des différents constituants de la matrice osseuse dont ils contrôlent la minéralisation.

L'ensemble des cellules assurant le remodelage osseux constitue une unité multicellulaire du remodelage.

Le squelette est un réservoir unique dans lequel l'organisme va puiser deux éléments minéraux essentiels : le calcium et le phosphore. Ces échanges sont rendus possible grâce à un renouvellement permanent de l'os dans un processus appelé remodelage osseux.

En premier lieu, le remodelage permet à l'os d'exercer un rôle de banque de minéral (en grande majorité le calcium). Le squelette libère ou incorpore du calcium afin de maintenir une concentration constante de cet élément dans le sang et le liquide extra-cellulaire.

D'autre part, le remodelage renouvelle le tissu osseux et donne la possibilité à l'os de maintenir une structure lui permettant de remplir ses fonctions mécaniques, statiques et dynamiques.

Dans ce processus de remodelage osseux, les activités de destruction puis de construction sont étroitement couplées dans le temps et dans l'espace, au sein d'unités dites multicellulaires de remodelage. Ce couplage très finement régulé

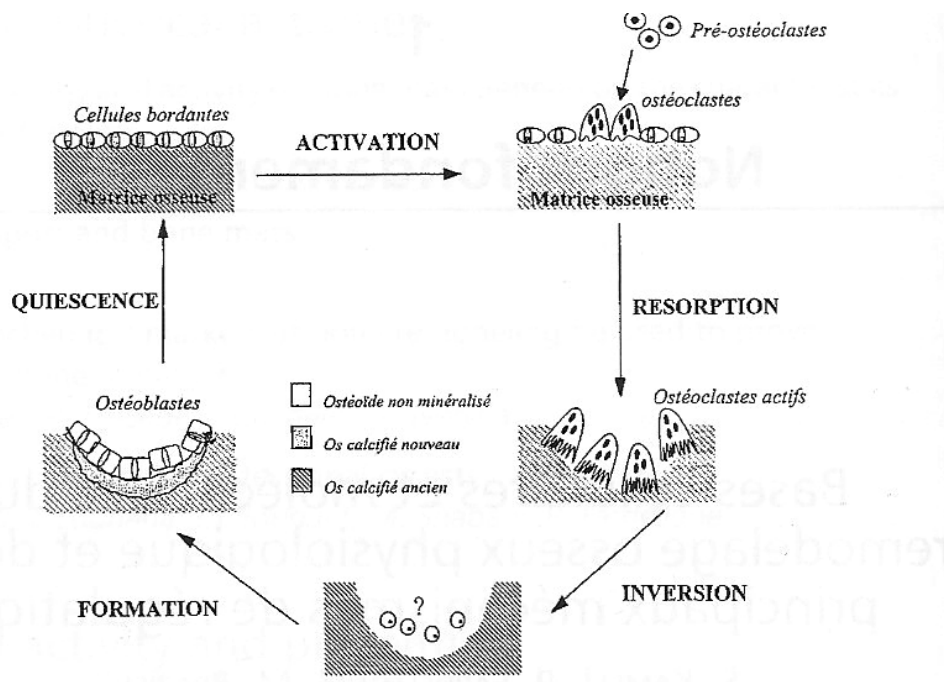
par de multiples influences hormonales, doit idéalement maintenir un état d'équilibre. Ce remodelage osseux incessant est le fait de deux types de cellules osseuses très spécialisées : les ostéoclastes qui détruisent l'os ancien et les ostéoblastes qui participent à la construction de l'os.

Ainsi, une phase de résorption ostéoclastique est suivie d'une phase de formation ostéoblastique. La durée totale d'un cycle est de l'ordre de 160 jours chez l'adulte.

**C'est du fonctionnement normal de ce processus que dépend le maintien de la masse osseuse au cours de la vie adulte.**

### 1.3.2.1. Les phases du remodelage osseux (Marie, 1992)

Plusieurs phases sont impliquées dans ce processus : activation, résorption ostéoclastique, inversion, formation, quiescence.



**Figure 5 : Les différentes phases du remodelage osseux (D'après Herisson, 2005).**



La phase d'activation : elle est initiée par le recrutement d'ostéoclastes provenant de la prolifération et de la fusion des cellules précurseurs. Les ostéoclastes reconnaissent une zone particulière de la surface osseuse destinée à être résorbée et adhèrent à cette surface. L'attraction des préostéoclastes à la surface osseuse semble se faire par chémotactisme et de nombreux composés de la matrice organique tels que l'ostéocalcine, l' $\alpha_2$ HS-glycoprotéine, sont chémotactiques pour les cellules précurseurs des ostéoclastes. La surface osseuse étant recouverte de cellules bordantes, l'accès à la surface minéralisée nécessite une rétraction cellulaire de ces cellules, ainsi que la dégradation de la matrice organique protectrice pour les cellules bordantes. Ces cellules pourraient également synthétiser et libérer un certain nombre de facteurs capables d'induire la formation d'ostéoclastes et de réguler leur activité.

L'ostéoclaste multinucléé résorbe la matrice organique minéralisée, creusant une lacune de résorption dont la dimension et la forme sont déterminées. Dans l'os trabéculaire, les ostéoclastes résorbent une lacune d'environ 50 $\mu$ m de profondeur moyenne sur 1mm de long. Des cellules mononucléées seraient également impliquées dans la phase finale de la résorption de la lacune. Une fois la lacune de résorption érodée, l'ostéoclaste se détache de la paroi osseuse, sans que l'on sache avec précision si la cellule multinucléée se lyse ou se sépare en cellules mononucléées.

La phase de résorption ostéoclastique : les ostéoclastes creusent dans l'os ancien des cavités appelées «lacunes de Howship» puis disparaissent. Sa durée est d'environ 3 jours. Os trabéculaire = lacunes et os cortical = tunnel

La phase intermédiaire ou d'inversion : les ostéoclastes se détachent et meurent (apoptose) et sont remplacés par des précurseurs ostéoblastiques qui prolifèrent et se différencient en ostéoblastes. Durée de 12 à 13 jours chez l'adulte mais plus chez les personnes âgées.

La phase de formation : les ostéoblastes comblent les lacunes de résorption en synthétisant la matrice osseuse (ostéoïde) qui sera secondairement minéralisée (dépôt de cristaux d'hydroxyapatite). La durée de ce processus dépend du site osseux, 60 à 90 jours dans l'os trabéculaire). Avec l'âge, il y a une diminution de l'activité, de l'efficacité et du recrutement des ostéoblastes.

On revient ensuite à l'état de quiescence qui peut éventuellement persister plusieurs années.

Le résultat de cette activité d'ostéoformation est une unité structurale élémentaire limitée d'un côté par le fond de l'ex-lacune de résorption et de l'autre par le bord de la travée osseuse. L'épaisseur de cette USE est un bon reflet de l'efficacité globale de la formation osseuse. Elle diminue avec l'âge, témoignant du fait que la formation ostéoblastique ne compense pas complètement la résorption ostéoclastique. Chaque séquence résorption-formation laisse persister un petit déficit osseux. Toute accélération du remodelage osseux se traduit par une augmentation du recrutement, c'est-à-dire de la « natalité » des nouvelles unités multicellulaires du remodelage : ainsi toute accélération du remodelage osseux multiplie le nombre des petits déficits élémentaires.

### *1.3.2.2. Perte de la masse osseuse*

La diminution de la masse osseuse est due :

- soit à un amincissement des travées (sans diminution de leur nombre), phénomène surtout lié à l'âge ;
- soit à la perforation et à la disparition des travées les plus minces avec diminution de leur nombre et augmentation des distances intertrabéculaires, phénomène surtout lié à la ménopause ;

- soit le plus souvent à l'association de ces deux phénomènes, l'amincissement des travées facilitant leur perforation par les ostéoclastes.

Ainsi, la carence œstrogénique a pour conséquence une perte de masse osseuse d'environ 15 à 20% pendant les 5 à 10 premières années suivant la ménopause. Cette perte osseuse est responsable de la fragilité osseuse à l'origine des tassements vertébraux et des fractures des os longs.

### *I.3.2.3. La régulation du remodelage (Alexandre, 1996)*

La régulation du remodelage osseux est un processus complexe qui intervient aux différentes étapes du remodelage grâce à certaines hormones (régulation endocrine directe *via* des récepteurs spécifiques), cytokines et facteurs de croissance (régulation locale).

		<b>Facteurs systémiques</b>	<b>Facteurs locaux</b>
<b>Résorption</b>	Stimulation	PTH Vit. D Hormones thyroïdiennes	PGE2 IL-1 TGF- $\alpha$ TNFs EGF
	Inhibition	Calcitonine Œstrogènes Androgènes Progestérone	Interféron- $\gamma$ TGF- $\beta$ IL-6 BMPs
<b>Formation</b>	Stimulation	PTH Vit. D Hormones thyroïdiennes Insuline Hormones sexuelles	IGFs Prostaglandines TGF- $\beta$ BMPs
	Inhibition	Corticoïdes	Interféron- $\alpha$ IL-1

**Tableau 4 : Régulateurs potentiels du remodelage osseux (D'après Alexandre, 1996).**

La résorption est stimulée par :

- l'hormone parathyroïdienne (PTH) qui provoque une augmentation du nombre d'ostéoclastes (pourtant sans récepteurs, certainement par l'intermédiaire des ostéoblastes qui eux en sont pourvus),
- le peptide apparenté à la PTH (PTHrP),
- la 1,25-dihydroxyvitamine D3,
- les hormones thyroïdiennes,
- la vitamine A,
- des facteurs locaux : les interleukines 1 et 6 (IL-1 et 6) activant des précurseurs des ostéoclastes, les « tumor necrosis factor » (TNF- $\alpha$  et  $\beta$ ), le « transforming growth factor » (TGF) et les prostaglandines.

La résorption est diminuée par :

- la calcitonine, hormone qui diminue l'activité des ostéoclastes et s'oppose à leur prolifération,
- les œstrogènes, les androgènes et la progestérone,
- l'IL-6 et le TGF- $\beta$ .

La formation est stimulée par :

- la PTH à faible dose et à long terme qui augmente la prolifération des ostéoblastes,
- l'insuline,
- les hormones sexuelles, œstrogènes et testostérone (les ostéoblastes ont des récepteurs de haute affinité pour ces hormones),
- les hormones de croissance,
- des facteurs locaux; TGF- $\beta$ , « bone morphogenic proteins » (BMP), les « insulin growth factors » (IGF), pour stimuler la prolifération des ostéoblastes.

La formation est diminuée par:

- les glucocorticoïdes endogènes,
- l'IL-1 et l'interféron- $\alpha$ .

De nombreuses interactions peuvent se développer entre ces multiples facteurs biochimiques et cellulaires.

Le processus de remodelage osseux fait l'objet d'une régulation très fine, principalement d'origine hormonale.

Ces influences hormonales sont multiples et complexes. Le dérèglement de la production d'une de ces hormones peut être à l'origine d'une ostéoporose dite « secondaire », dont la rapidité d'évolution et l'intensité peuvent être très graves.

- Les œstrogènes

Les œstrogènes sont produits par les ovaires, avec une interruption de leur production à la ménopause. Ils interviennent à différents niveaux dans le métabolisme osseux.

Tout d'abord, les œstrogènes agissent directement sur les ostéoclastes en diminuant leur activité et augmentent sans doute l'activité des ostéoblastes. La résultante de leur intervention est donc clairement en faveur de la croissance osseuse, et leur déficit conduit à une perte osseuse rapide. Cette carence œstrogénique est certes la principale conséquence de la ménopause chez la femme vers la cinquantaine, mais elle est observée dans bien d'autres circonstances : l'anorexie mentale, l'aménorrhée, la ménopause précoce ou chirurgicale.

Les œstrogènes agissent aussi de manière indirecte sur le remodelage osseux, par le fait d'une modulation de la sécrétion d'autres hormones.

- La testostérone

Chez l'homme, une insuffisance de production de testostérone, secondaire à diverses pathologies (l'hypogonadisme, les traitements par les corticoïdes, l'alcoolisme, le tabagisme) peut être à l'origine d'une ostéoporose.

- Les hormones thyroïdiennes

Ces hormones entraînent, lorsqu'elles sont produites en excès, une accélération du remodelage osseux au principal profit des ostéoclastes, provoquant ainsi une ostéoporose secondaire.

#### *I.3.2.4. Les marqueurs du remodelage*

Le dosage des marqueurs biochimiques dans les liquides biologiques permet d'évaluer de façon non invasive le remodelage osseux.

**Le dosage de l'ostéocalcine et de la phosphatase alcaline sont à ce jour les fidèles reflets de l'activité ostéoblastique.**

La quantification des agents de pontage ou de produits de la dégradation du collagène de type I renseigne sur le niveau de résorption (pyridinoline, désoxypyridinoline, hydroxyproline, CTX, NTX, ...).

<b>Turn-over osseux</b>	<b>Marqueur osseux</b>	<b>Fluide</b>	<b>Commentaire</b>
Ostéoformation	Phosphatase alcaline	Sérum	Stimulation directe de la minéralisation <i>via</i> la libéralisation de phosphore inorganique dans la matrice. Stimulation indirecte de la formation des cristaux d'apatite.
	Ostéocalcine	Sérum	Protéine non collagénique de la matrice osseuse produite par les ostéoblastes: 10 à 25% passent dans la circulation.
	PICP	Sérum	Clivage à partir du procollagène avant la formation des fibrilles. Quantité proportionnelle à la synthèse de la matrice osseuse.
Résorption osseuse	Hydroxyproline	Urine	Produit de dégradation du collagène. 30% de la quantité totale provient de cette dégradation.
	Phosphatase acide tartrate résistance	Sérum	Isoenzyme osseuse, spécifique des ostéoclastes et de la résorption osseuse.
	Glycoside d'hydroxylysine	Urine	Reflète la dégradation de la matrice osseuse.
	Pyridinoline crosslinks	Urine	Métabolites formant des ponts avec le collagène. Reflète la quantité de collagène résorbée.

**Tableau 5 : Les différents marqueurs du remodelage osseux (D'après Alexandre, 1996).**



### I.3.3. Le métabolisme phosphocalcique

La quasi-totalité du calcium de l'organisme et une grande partie du phosphore sont contenus dans le squelette. Le métabolisme du phosphore et du calcium sont donc liés à celui de l'os. Un grand nombre de facteurs influencent la biodisponibilité du calcium, notamment en modulant son absorption intestinale. A côté de la modification liée à l'âge (croissance, sénescence) ainsi que des états transitoires (grossesse, certains états pathologiques), des facteurs nutritionnels jouent un rôle non négligeable. Il faut souligner l'importance majeure d'apports calciques suffisants afin d'éviter un bilan négatif.

#### *I.3.3.1. Cycle du calcium et du phosphore*

Les besoins calciques varient en fonction de l'âge, du sexe et des conditions physiologiques. Les sources alimentaires sont multiples. L'absorption du calcium fait intervenir deux processus différents.

L'absorption passive, se fait tout au long du tube digestif et ne dépend que du gradient de concentration entre la lumière intestinale et le plasma.

L'absorption active du calcium a lieu exclusivement entre le duodénum et les premières anses de l'intestin grêle. Elle est maximale dans les situations de carence d'apport calcique et disparaît lorsque le régime s'enrichit en calcium. La régulation du processus actif d'absorption calcique est sous la dépendance de la vitamine D.

Dans des conditions physiologiques normales, 30% du calcium alimentaire est absorbé.

L'absorption intestinale du calcium est augmentée par : la vitamine D, la parathormone, les hormones sexuelles, les hormones de croissance et la grossesse. Les corticoïdes et l'augmentation de la teneur du régime en phosphate ou en phytates la diminuent.

Le calcium comme le phosphore s'éliminent par différentes voies, fécale, urinaire, sudorale ou lors de l'allaitement.

### *1.3.3.2. Régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique*

La PTH a un effet hypercalcémiant et hypophosphorémiant puissant et rapide. Elle est sécrétée par les cellules principales de la parathyroïde en réponse à toute baisse de calcémie.

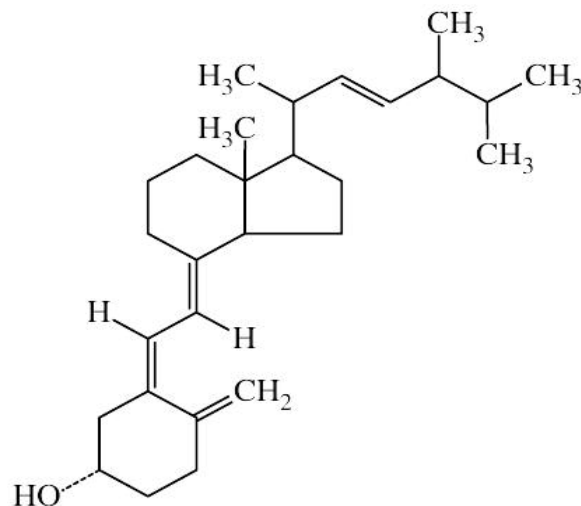
Ses effets sont triples:

- osseux, elle augmente la résorption osseuse et favorise la destruction du collagène pré-osseux ; elle favorise le métabolisme du calcium ;
- rénaux, elle diminue la réabsorption tubulaire du phosphore et donc abaisse la phosphorémie ; elle augmente la réabsorption tubulaire du calcium ; elle favorise la métabolisation de la vitamine D en sa forme active 1,25-dihydroxycholécalférol ;
- intestinaux, elle augmente l'absorption intestinale du calcium par l'intermédiaire de l'augmentation de la synthèse du 1,25-dihydroxycholécalférol.

La thyrocalcitonine a un effet hypocalcémiant. Sa sécrétion est déclenchée en réponse à toute hypercalcémie. Elle inhibe la résorption osseuse, diminue le nombre et l'activité des ostéoclastes. Elle s'oppose à la mobilisation du calcium osseux. La calcitonine est une hormone peptidique sécrétée par les cellules de

la thyroïde. C'est la seule hormone qui agit directement sur l'ostéoclaste d'une manière importante mais transitoire. Elle diminue la résorption osseuse et donc le calcium sérique. La calcitonine est considérée comme un antagonisme physiologique de la PTH.

La vitamine D joue un rôle capital dans ce métabolisme. Elle provient de l'absorption intestinale (entre le jéjunum et l'iléon, incorporée aux micelles de graisse et aux sels biliaires) et de la peau après exposition aux rayons UV. Pour être active, la vitamine D3 doit être métabolisée par hydroxylations successives, la première est hépatique et la deuxième est rénale et aboutit au 1,25-dihydroxycholécalférol. C'est le métabolite le plus actif sur l'absorption intestinale et la mobilisation osseuse calcique. L'action de la vitamine D aboutit à une hypercalcémie et à une hyperphosphorémie.



### **1,25-dihydroxycholécalférol**

La 1,25-dihydroxycholécalférol agit :

- sur l'os, en favorisant l'ostéogénèse (*via* les récepteurs présents sur les ostéoblastes) en mobilisant le calcium osseux en synergie avec la PTH ;
- sur l'intestin, en augmentant l'absorption intestinale active du calcium ;
- sur le rein, où elle diminue l'absorption tubulaire du calcium et favorise celle du phosphore.

### I.3.4. Les différentes fractures (Dargent-Molina, 2004)

On entend par fracture, **une rupture brutale de continuité au niveau de l'os**. La fracture est l'expression clinique de l'ostéoporose. Une fracture ostéoporotique résulte le plus souvent de l'interaction entre un traumatisme et une fragilité osseuse. Plus les sujets sont âgés, plus la fragilité osseuse augmente et moins le traumatisme en cause a besoin d'être fort ; elles peuvent même survenir spontanément.

Elles sont considérées comme ostéoporotiques quand elles sont la conséquence d'un traumatisme minime, c'est-à-dire d'un traumatisme qui n'est pas plus important qu'une chute de sa hauteur. Plusieurs facteurs entrent en jeu : qualité, contenu, densité osseuse, intensité du choc.

On distingue:

- **l'ostéoporose sénile** qui est une raréfaction de l'os cortical provoquant des fractures des os longs comme le col fémoral et l'extrémité inférieure du radius ;
- **l'ostéoporose post-ménopausique** qui est une raréfaction de l'os trabéculaire provoquant des fractures vertébrales et épiphysaires. (poignet).

- Fractures du col du fémur

Elle survient dans l'ostéoporose sénile. Selon le siège de la fracture, on distinguera la fracture cervicale vraie (col du fémur), de la fracture cervico-trochantérienne. C'est un accident très grave, une urgence qui menace la vie du sujet âgé et qui peut générer une impotence. Elle nécessite une hospitalisation et une prise en charge chirurgicale immédiate. C'est la

manifestation la plus grave de l'ostéoporose, avec risque vital et entrée en dépendance.

- Fractures vertébrales ou tassements vertébraux

Nombre de tassements vertébraux sont asymptomatiques ou ont une asymptomatologie atypique, environ un tiers des fractures vertébrales seraient asymptomatiques. Ces fractures ostéoporotiques touchent le rachis dorsal et lombaire (une fracture cervicale n'est jamais ostéoporotique).

Le processus est évolutif et induit une détérioration générale de la qualité de vie. Le début survient spontanément ou à l'occasion d'un effort de toux, de soulèvement d'objet, d'un mouvement en apparence banal. La douleur dans les formes typiques est aiguë au début (épisode fracturaire), elle est dorsale ou lombaire parfois accompagnée d'une irradiation intercostale, en règle générale sans compression neurologique. La fracture se consolide en 4 à 6 semaines avec des douleurs intenses invalidantes ; il faut une mobilisation la plus courte possible pour éviter une trop grande perte osseuse liée à cet immobilisme. Des troubles statiques sont secondaires à des tassements successifs. Cyphose dorsale et diminution de la taille apparaissent progressivement. Des rachialgies chroniques mécaniques peuvent survenir. La cypho-scoliose peut conduire à une insuffisance respiratoire restrictive (diminution du volume pulmonaire), problèmes digestifs. Des séquelles psychologiques sont plus ou moins rapportées ; perte de l'estime de soi, désocialisation, anxiété, problème de sommeil, voire dépression.

- Fractures du radius ou de Poteau-Colles

Les fractures du poignet (extrémité inférieure du radius) surviennent lors d'une chute sur la main tendue, le poignet en extension.

La fracture de Pouteau-Colles est une de ces fractures. Elles surviennent dans les 5 à 10 ans suivant la ménopause, ce sont les plus fréquentes et les plus précoces des fractures ostéoporotiques. Ensuite au-delà de 70 ans, leur fréquence est dépassée par celle du col du fémur. Ces fractures du poignet sont moins graves que les autres fractures ostéoporotiques, mais leurs conséquences précises ont été peu évaluées. Il faut 4 à 6 semaines de plâtre pour consolider le tout. Elle peut être un signe de révélation de l'ostéoporose.

- Autres fractures par insuffisance osseuse

Ces fractures représentent 23% de l'ensemble des fractures, elles touchent par exemple : la partie supérieure de l'humérus, le péroné, les plateaux tibiaux ou la cheville. Elles résultent d'un déséquilibre entre l'effort exercé sur la pièce osseuse et la résistance de celle-ci. La répétition de ces contraintes conduit à céder quelques travées osseuses, puis apparaissent des microfissures qui se propagent de proche en proche pour aboutir à une fracture complète. La douleur est généralement vive, mais n'empêche pas toujours la marche. Le diagnostic est difficile car elles sont peu symptomatiques au début.

- Retentissement sur la qualité de vie

Les fractures ostéoporotiques sont souvent à l'origine de transformations importantes de conditions et d'habitudes de vie.

## **I.4. Classification des ostéoporoses (Clunie, 2009)**

Les ostéoporoses peuvent être classées de différentes manières, selon le degré de gravité (OMS), l'étiologie, l'âge, le sexe...

On distingue d'une manière générale :

- les ostéoporoses primaires qui représentent 90% des ostéoporoses et regroupent l'ostéoporose post-ménopausique et l'ostéoporose sénile ;
- les ostéoporoses secondaires, conséquence d'une pathologie préexistante ou d'un traitement médicamenteux qui représentent 10% des ostéoporoses.

### **I.4.1. L'ostéoporose primaire**

Il existe 2 types d'ostéoporose primaire:

- l'ostéoporose trabéculaire ou de type I ou post-ménopausique,
- l'ostéoporose corticale ou de type II.

#### *I.4.1.1. L'ostéoporose post-ménopausique*

C'est à l'évidence la forme la plus fréquente de l'ostéoporose. Ceci fait référence à l'importance de la privation œstrogénique en tant que facteur étiologique. Les taux d'estradiol circulant chutent de 90% à la ménopause !

Elle touche 20 à 30% des femmes ménopausées et préférentiellement la femme vers 60-65 ans.

La perte osseuse est accentuée en période péri et post-ménopausique, avec une phase rapide durant les 5 à 10 premières années suivant la ménopause.

Cette perte osseuse n'est pas équivalente chez toutes les femmes. Le facteur essentiel est la privation hormonale œstrogénique de la ménopause qui accélère le remodelage osseux.

La carence œstrogénique a un double effet :

- une inhibition de l'apoptose des ostéoclastes ; ceci a pour conséquence, une augmentation de la durée de vie des ostéoclastes, entraînant une perforation plus importante des travées osseuses (os trabéculaire majoritairement) et ainsi une modification et fragilisation de son architecture ;
- une augmentation de la production de cytokine (IL-1, IL-6 et TNF) ; ces cytokines entraînent une stimulation de la différenciation ostéoclastique avec augmentation du nombre de cellules ostéoclastiques ; ceci a pour conséquence une augmentation de la résorption osseuse et ainsi une perte osseuse.

L'excès de résorption non compensé par une formation entraîne un déséquilibre de la balance.

L'expression caractéristique de l'ostéoporose de type I est la survenue de tassements vertébraux.

Elle affecte le tissu spongieux, elle est caractérisée par un amincissement des travées osseuses qui sont normalement minéralisées ainsi qu'une mauvaise connexion de ces travées osseuses. Le remodelage osseux de l'os trabéculaire étant plus fréquent que celui de l'os cortical, l'ostéoporose post-ménopausique affecte donc plus l'os trabéculaire. Nous trouvons préférentiellement l'os trabéculaire au niveau des vertèbres ce qui explique les tassements vertébraux.



#### *I.4.1.2 L'ostéoporose corticale*

Elle est caractérisée par un amincissement et une augmentation de la porosité des corticales osseuses. Plus particulièrement chez les sujets des deux sexes après 70 ans, son expression caractéristique est la fracture du col du fémur (raréfaction osseuse surtout corticale). Deux facteurs sont essentiellement en cause, la diminution de l'activité ostéoblastique (carence calcique et en vitamine D) et l'hyperparathyroïdie secondaire sénile qui active le remodelage.

Chez les personnes âgées, les deux types d'ostéoporose sont associés, l'ostéoporose vertébrale apparaissant plus précocement.

En fait, l'ostéoporose apparaît comme une maladie systémique, atteignant tous les compartiments osseux avec une expression fracturaire variable en fonction de l'âge, non limitée au col fémoral et aux vertèbres, mais intéressant également le radius, l'humérus, le bassin et les côtes.

L'âge et la ménopause sont les deux déterminants principaux de la perte osseuse qui conduit à l'ostéoporose et aux modifications de la micro-architecture osseuse qu'elle comporte. Le risque de fractures par fragilité osseuse augmente lorsque la densité osseuse diminue.

La perte osseuse résulte d'un bilan négatif entre les différentes phases du remodelage osseux, processus qui tout au long de la vie assure le renouvellement du tissu osseux.

## I.4.2. L'ostéoporose secondaire

L'ostéoporose est dite secondaire lorsque la perte osseuse est due à un problème autre que la ménopause, c'est-à-dire lorsque l'atteinte osseuse est une manifestation d'un processus pathologique clairement identifié comme une origine endocrinienne (hypogonadisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, syndrome de Cushing, hyperprolactinémie) ou liée à des affections malignes, à une mobilisation prolongée, à une corticothérapie, à une grossesse.

**L'ostéoporose masculine** se caractérise par une fréquence élevée (30 à 60%) de formes secondaires. La perte osseuse existe chez l'homme mais elle est inférieure à celle de la femme. De nombreuses causes sont responsables. Les plus fréquentes sont :

- l'hypogonadisme ; avec l'âge, la testostéronémie diminue (le taux de testostérone est intimement lié à la masse osseuse) ; à ce jour, nous ne connaissons pas le seuil adéquat pour prévenir cette cause d'ostéoporose masculine ;
- l'hypercorticisme ; généralement iatrogène et lié à plusieurs facteurs de risques ; chez les hommes éthylo-tabagiques, âgés souffrant d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive et traités par corticoïdes au long cours ; un traitement par corticoïde entraîne une inhibition de la prolifération des ostéoblastes et ainsi par voie de conséquence une baisse de la synthèse de collagène de type I.

## **I.5. Étiologies (Meunier, 2005)**

Deux causes parmi les plus fréquentes sont endocriniennes :

- ✓ l'ostéoporose corticosonique,
- ✓ l'ostéoporose de l'hypogonadisme.

<b>Types</b>	<b>Étiologies</b>
Métaboliques et endocriniennes	Hyperthyroïdie
	Syndrome de Cushing
	Insuffisance pituitaire
	Adénome à prolactine
	Hypercalciurie idiopathique
	Hémochromatose
	Syndrome de malabsorption digestive
	Maladies hépatiques cholestatiques
Maladies inflammatoires chroniques	Rectocolite ulcéro-hémorragique
	Maladie de Crohn
	Polyarthrite rhumatoïde et autres rhumatismes inflammatoires chroniques
Maladies respiratoires	Insuffisance respiratoire chronique
	Bronchopathie chronique obstructive
	Mucoviscidose
	Asthme
Maladies rares	Mastocytose
	Maladie hémolytique chronique
	Thalassémie
	Sarcoïdose
	Anomalies du collagène (Maladie de Marfan...)
Autres causes	Transplantation d'organes
	Nutrition parentérale prolongée
Médicamenteuses et toxiques	Glucocorticoïdes
	Hormones thyroïdiennes
	Anticonvulsivants
	Chimiothérapie
	LHRH à long terme
	Tamoxifène en pré-ménopause
	Ciclosporine
	Lithium (augmente la PTH)
	Héparine
	Iatrogénie (BZD augmentant le risque de chute)
	Tabac
	Facteurs nutritionnels adjuvants, cofacteurs
Carence alimentaire calcique	
Fuite excessive de calcium urinaire (régime riche en protéines, en sodium)	
Malnutrition	
Carence en vitamine D	
Caféine	
Ostéoporose d'immobilisation	Paraplégie
	Alitement prolongé
	Vie en apesanteur (cosmonautes)

**Tableau 6 : Les causes d'ostéoporose par type de maladie  
(D'après Meunier, 2005).**

## **I.6. Diagnostic (Legrand, 2006)**

Aujourd'hui, l'ostéoporose peut être dépistée, caractérisée et traitée bien plus tôt, grâce à des méthodes d'évaluation performantes.

La démarche diagnostique d'une ostéoporose se fait tout d'abord par un interrogatoire et un examen clinique de facteurs de risques ou de complications. Préalablement à la mesure de la DMO, on préconise de rechercher une maladie responsable d'une ostéoporose secondaire justifiant la réalisation d'examens complémentaires appropriés et l'instauration d'un traitement adapté. Une cause tumorale ou traumatique de fracture doit être également recherchée.

L'OMS a proposé une définition de l'ostéoporose fondée sur la densité minérale osseuse (DMO) et les fractures.

Plusieurs méthodes s'offrent à nous.

### L'absorptiométrie monophotonique à rayons X

C'est une méthode simple, peu onéreuse, reproductible mais qui reste réservée à l'étude des os superficiels (radius, calcanéum).

### La tomодensitométrie quantitative

Elle permet de mesurer la DMO vraie (par unité de volume) et une étude séparée du tissu osseux trabéculaire et cortical de la vertèbre mais ses performances en termes de reproductibilité et d'irradiation, sont inférieures à celles de l'absorptiométrie.

### L'exploration par ultrasons

L'utilisation des ultrasons dans le contrôle non destructif des matériaux est une technique utilisée de longue date dans l'industrie. Les appareils

proposés sont petits, peu coûteux, simples à utiliser. La mesure est très rapide et non irradiante.

Elle est réalisée sur les os superficiels (calcanéum, phalanges...). Le principe de cette méthode est de mesurer les modifications de l'onde ultrasonore provoquées par l'obstacle osseux. Trois paramètres sont fournis :

- l'atténuation du faisceau ultrasonore (dB/MHz),
- la vitesse de transmission du faisceau (m/s),
- la vitesse longitudinale de propagation des ultrasons (m/s).

De nombreux résultats expérimentaux ont montré les relations de l'atténuation ultrasonore avec la densité, l'architecture osseuse et de la vitesse ultrasonore avec la densité, l'élasticité osseuse. Ainsi, il est considéré que les paramètres ultrasonores reflètent 80% la densité de l'os examiné. En aucun cas ces mesures ne doivent être considérées comme des mesures directes de la qualité osseuse.

La capacité de cette technique à prédire la survenue de fractures de l'EFS semble comparable à celle de la densitométrie. Seul bémol, le suivi sous traitement est pour le moment impossible en raison de la faible variation biologique des paramètres et des coefficients de reproductibilité des mesures.

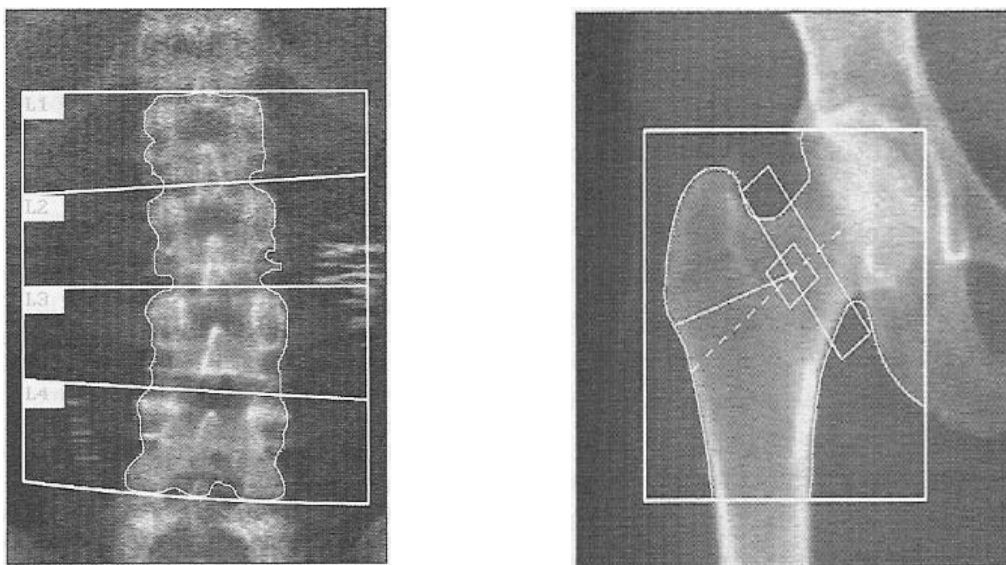
#### L'absorptiométrie biphotonique à rayons X

C'est la méthode de référence, elle est basée sur l'atténuation d'un faisceau de photons par les tissus. Elle est peu irradiante, reproductible, rapide et très polyvalente.

A l'origine, ce sont des sources radioactives qui ont été utilisées pour produire le faisceau de photons. Depuis 1987 les sources radioactives ont été remplacées progressivement par des générateurs de rayons X, ceux-ci offrant l'avantage de produire un faisceau de photons plus intense et donc de raccourcir de façon importante la durée des examens.

L'atténuation des photons dépend de la densité du milieu traversé. Le corps humain est composé de deux milieux : le tissu osseux et le tissu mou (tissu maigre et tissu gras). L'utilisation de deux sources de rayonnement d'énergie différentes permet de séparer quantitativement ces deux milieux et d'en déduire la masse osseuse en  $\text{g}/\text{cm}^2$ .

Cette technique permet de mesurer la DMO sur les sites habituels des fractures (avant-bras, rachis, extrémité supérieure du fémur). Elle doit être réalisée sur deux sites (de préférence rachis lombaire et ESF). Il est important de souligner qu'une ostéodensitométrie n'est indiquée que si le résultat de l'examen peut *a priori* conduire ensuite à une modification thérapeutique de la prise en charge du patient.



**Figure 6 : Ostéodensitométrie lombaire et fémorale (D'après Benhamou, 2000).**

L'irradiation délivrée est très faible et aucun effet radio-biologique n'est observable à ces doses. Elle est variable d'un appareil à l'autre et d'un site de mesure à l'autre mais reste en dessous de  $10 \mu\text{Sv}$ . Ces mesures sont à comparer à l'irradiation naturelle, de 1 à 5  $\text{mSv}/\text{an}$  en France ou à celle délivrée par un examen radiologique du rachis lombaire 4,8  $\text{mSv}$ .

L'inconvénient majeur de l'absorptiométrie biphotonique à rayons X est son incapacité à différencier le tissu osseux cortical du tissu osseux trabéculaire dont les proportions respectives varient en fonction du site de mesure.

La confrontation aux données de référence des mesures effectuées lors d'un premier examen permet d'envisager un diagnostic précoce bien avant les fractures et donc de dépister les sujets à risque.

**Quatre niveaux de perte osseuse ont été définis.** Les valeurs exprimées en T-score, reflètent la différence de DMO du patient par rapport à un adulte jeune de même sexe :

- normale : T-score compris entre 0 et -1 ;
- ostéopénie : T-score compris entre -1 et -2,5 ;
- ostéoporose : T-score inférieur à -2,5 ;
- ostéoporose sévère : T-score inférieur à -2,5 avec une ou plusieurs fractures de fragilité.

Le T-score est l'écart qui existe entre la densité osseuse chez un patient et la densité osseuse théoriquement normale d'un adulte jeune du même sexe. Cette mesure doit être effectuée au même endroit du squelette. Le T-score s'exprime en écart-type et varie de 0 à -2.5 et plus.

Le Z-score par contre est l'écart entre la densité osseuse du patient et celle de la moyenne des personnes du même âge. C'est un excellent outil de suivi du patient lorsqu'on utilise le même appareil de mesure. Il présente l'avantage de comparer un sujet à sa classe d'âge. Il a été démontré qu'une diminution du Z-score d'une unité se traduit par un doublement du risque futur de fracture ostéoporotique.



L'examen densitométrique permet de contrôler l'évolution au cours du temps de la minéralisation d'un patient. Toutefois la comparaison d'une mesure à une plus ancienne suppose pour une analyse optimale :

- que l'examen s'effectue sur le même appareil et dans les mêmes conditions de mise en place ;
- qu'un contrôle de qualité de l'appareil soit effectué régulièrement ;
- de réaliser le suivi avec un délai acceptable : en règle générale un délai minimum de 3 ans est nécessaire en l'absence de traitement, de 18 mois sous traitement.

## **I.7. Facteurs de risque (Alexandre, 1996)**

On estime aujourd'hui que, sur 100 femmes âgées de 50 ans, 40 souffriront d'au moins une fracture ostéoporotique majeure (col du fémur, poignet, vertèbres) avant la fin de leur vie.

La mesure de la DMO est à la base du diagnostic clinique d'ostéoporose. Elle est actuellement considérée comme l'élément clé pour repérer les femmes à haut risque et décider de la mise en route d'un traitement préventif. Cependant pour un niveau donné de DMO, le risque de fracture varie en fonction de l'âge et de la présence d'autres facteurs de risques.

On peut penser qu'à l'avenir la façon d'interpréter l'ostéodensitométrie sera modifiée. Il est probable que le résultat sera exprimé en terme de risque absolu de fracture sur les 10 ans à venir. Différents seuils d'intervention pourront alors être définis en fonction de l'âge des sujets,

du niveau et de la nature des facteurs de risques présents, ainsi que des actions préventives et thérapeutiques envisagées.

Cependant, il faut distinguer les facteurs de risque de fragilité osseuse et les facteurs de risque de chute.

La recherche de facteurs de risque s'effectue lors du diagnostic. Cela débute par un interrogatoire chez tout adulte ayant présenté une fracture, et chez toute personne dont on désire évaluer cliniquement le risque fracturaire. Dans tous les cas, elle précède la décision d'une éventuelle ostéodensitométrie.

### I.7.1. Les facteurs de risque de fragilité osseuse

Divers facteurs génétiques, constitutionnels, comportementaux, médicaux et environnementaux influencent l'acquisition du capital osseux pendant la croissance ou la perte osseuse pendant le vieillissement.

En dehors de l'âge et du sexe féminin, les principaux facteurs de risque de DMO basse ou de perte osseuse mis en évidence dans les études épidémiologiques peuvent être classés par ordre d'importance décroissante.

- Les antécédents familiaux ou personnels de fracture : l'existence d'une fracture du col fémoral chez la mère d'une patiente double son risque de présenter elle aussi une fracture de ce type. Cela illustre le facteur génétique (hérédité, sexe, ethnie).
- La carence œstrogénique : il s'agit de la principale cause de perte osseuse après la ménopause. Une ménopause précoce (naturelle ou chirurgicale) prolonge la période pendant laquelle la femme est exposée à l'hypogonadisme, ce qui accroît la durée de la

perte osseuse post-ménopausique. De même une puberté tardive et les aménorrhées primaires ou secondaires augmentent le risque d'ostéoporose. L'insuffisance lutéale chez les femmes préménopausées a aussi été proposée comme facteur de risque de perte osseuse, mais cela demeure controversé.

Il a été démontré que la carence œstrogénique débute 3 à 4 ans avant la ménopause, c'est-à-dire pendant la périménopause. Pendant cette période, le remodelage osseux s'accélère sous l'effet de cette carence œstrogénique d'installation progressive, ce qui est à l'origine d'une perte osseuse, de vitesse proche de celle observée après la ménopause. Il a été prouvé dans un essai que même les concentrations résiduelles d'estradiol des femmes ménopausées conservaient un effet inhibiteur sur la résorption osseuse.

- Les facteurs nutritionnels : apports caloriques faibles, carence en vitamine D, alcoolisme, tabagisme.
- L'inactivité ou l'immobilisation.
- Un faible poids ou un indice de masse corporelle < 19kg/m<sup>2</sup>.
- Un antécédent d'hyperthyroïdie.
- Un usage prolongé des glucocorticoïdes.

Toutefois, ces facteurs d'anamnèse expliquent seulement 20 à 40% de la variance de la masse osseuse, et ne permettent pas de distinguer clairement les sujets ayant une DMO basse. C'est la raison pour laquelle on considère généralement que la mesure directe de la DMO reste le meilleur moyen clinique d'apprécier la fragilité osseuse.

Parmi les nombreux facteurs de risque d'ostéoporose, il a été suggéré que quatre d'entre eux méritaient d'être recherchés chez les femmes

ménopausées du fait de leur prévalence élevée et de leur forte association avec le risque de fracture de hanche.

Il s'agit :

- d'un antécédent de fracture après l'âge de 40 ans,
- d'un antécédent familial de fracture de hanche, du poignet ou vertébrale chez un parent du premier degré,
- de la minceur (moins de 57kg), et du tabagisme.

Il faut néanmoins préciser que leur influence est à même de varier en fonction de la population étudiée, en particulier le poids pour lequel le seuil d'augmentation du risque n'est certainement pas le même des deux côtés de l'Atlantique. Parmi ces 4 facteurs de risque, l'antécédent personnel de fracture est le plus significatif cliniquement.

## I.7.2. Les facteurs de risques de chutes

Il s'agit de :

- l'altération des fonctions musculaires : appréciée d'après la vitesse de marche ou la capacité à se lever d'une chaise;
- l'altération de la vue,
- l'utilisation de benzodiazépines à demi-vie longue.

Chez les femmes âgées, les facteurs liés aux chutes (troubles neuromusculaires et de la vision, en particulier) ont un poids comparable à celui de la DMO dans le déterminisme des fractures du col du fémur. Plusieurs essais contrôlés randomisés ont récemment montré que des programmes multifactoriels axés sur les facteurs de risques individuels, ou bien un entraînement physique adapté aux personnes âgées et axé sur le

travail de l'équilibre, permettaient de diminuer de 25 à 30% le risque de chute (Cormier, 2007).

Les facteurs de risques cliniques permettent d'éclairer la physiopathologie des fractures par fragilité. De nombreuses études ont évalué les facteurs de risques des fractures différents de la DMO. L'utilisation de ces facteurs de risques pour identifier les sujets à risque est fréquemment suggérée. Les divers types de fractures ont des profils de risque différents.

Il faut également signaler l'existence d'un facteur protecteur du risque de fractures : la prise de poids à partir de l'âge de 25 ans. Facteur vraisemblablement lié à un statut œstrogénique plus favorable, et à la stimulation mécanique du squelette ainsi induite.

### I.7.3. L'outil FRAX<sup>®</sup> (Briot, 2010)


Proposé par l'OMS, l'indice composite FRAX<sup>®</sup> est en cours de validation. Il permet de quantifier le risque de fracture et de prendre une décision thérapeutique pour les cas complexes. Le seuil densitométrique de l'ostéoporose étant un T-score  $< -2,5$ , il reste néanmoins insuffisant pour prédire le risque de fracture. Ainsi, il faut prendre en compte d'autres facteurs de risque de fracture. Les facteurs de risques cliniques de fracture sont à différencier des facteurs de risque qui servent à poser l'indication d'une densitométrie.

Divers éléments sont pris en compte dans l'outil FRAX<sup>®</sup>.

- L'âge.
- Le sexe.
- Le poids et taille pour le calcul de l'indice de masse corporelle ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ ).
- L'antécédent personnel de fracture.

- L'antécédent parental de fracture de l'extrémité supérieure du fémur.
- Le tabagisme actif.
- La prise de cortisone pendant au moins 3 mois à la dose d'équivalent-prednisone d'au moins 7 mg/j.
- L'antécédent de polyarthrite rhumatoïde.
- La présence d'une ostéoporose secondaire (diabète de type I, ostéogénèse imparfaite, hyperthyroïdie non traitée, hypogonadisme, ménopause précoce < 45 ans, malnutrition, malabsorption, maladie chronique du foie).
- La consommation d'au moins 3 unités d'alcool (10 g × 3) par jour.
- La mesure de la DMO au col du fémur (le score FRAX<sup>®</sup> peut être aussi calculé sans la DMO).

Nous obtenons après calcul, un résultat donnant la probabilité à 10 ans de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et des fractures dites « majeures » (fracture clinique de la colonne vertébrale, avant-bras, hanche, épaule).

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 Précédente       Non  Oui

6. Parent fracture de la hanche       Non  Oui

7. Actuellement Fumeur       Non  Oui


8. Glucocorticoïdes       Non  Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde       Non  Oui

10. Ostéoporose secondaire       Non  Oui

11. Alcool 3 unités ou plus par jour       Non  Oui

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

**BMI 18.4** 

The ten year probability of fracture (%)

**avec DMO**

■ Major osteoporotic	16
■ Hip fracture	7.4

**Tableau 7 : Outil de calcul de son score FRAX®**

Cet outil a été développé à partir de cohortes de populations étudiées sur différents continents (Europe, Amérique du Nord, Asie et Australie). Il est accessible à tous sur un site internet, facile à utiliser et donne un résultat chez les femmes mais aussi chez les hommes.

En exemple (Tableau 7), c'est le cas d'une femme de 70 ans, antécédent de fracture ostéoporotique, ayant une DMO au col fémoral : T-score = -3 et un IMC = 18,37. Cette patiente à une probabilité à 10 ans de fracture majeure à 16% et de fracture de hanche à 7,4%.

Mais l'usage reste restreint aux cas difficiles et dont la prise en charge thérapeutique n'est pas évidente. La grande limite de cet outil est de ne pas évaluer la **dose** au sens large (nombre de fractures prévalentes, gravité de la fracture, dose et durée de la prise de corticoïdes...).

Ainsi chez une patiente ayant plusieurs fractures ostéoporotiques, un T-score < -3,5 et sous corticoïdes, la question ne se pose pas. L'outil FRAX<sup>®</sup> reste contre-indiqué chez :

- une personne sous corticoïdes à fortes doses ou ayant une ostéoporose corticosonique connue,
- une personne ayant des fractures ostéoporotiques caractéristiques (fémur, vertébrales) ou ayant plusieurs fractures ostéoporotiques prévalentes,
- une personne ayant une discordance importante entre un T-score rachidien très bas et un T-score fémoral normal ou peu atténué.

L'outil FRAX<sup>®</sup> peut être utilisé pour les cas complexes, par exemple les femmes de 50 à 60 ans car c'est à cet âge-là que les décisions sont les plus difficiles à prendre. Dans ce cas, l'outil servira plus à montrer l'influence d'un facteur de risque supplémentaire (Roux, 2008).



## **Deuxième partie**

# **Les traitements médicamenteux de l'ostéoporose**

**L'efficacité des traitements anti-ostéoporotiques est définie par la réduction du risque de fracture.**

Plusieurs procédés ont démontré leur efficacité dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique :

- la prévention des chutes et de leurs conséquences,
- la correction des carences vitamino-calciques,
- le traitement médicamenteux spécifique anti-ostéoporotique.

Les stratégies thérapeutiques ont été récemment modifiées du fait de la mise à disposition de nouveaux traitements en particulier anabolisants et des aléas du traitement hormonal substitutif (THS).

Les recommandations de l'AFSSaPS de 2004, indiquent que la stratégie thérapeutique est fonction d'un certain nombre de paramètres à savoir la mesure de la densité minérale osseuse (DMO), les antécédents fracturaires personnels et l'âge.

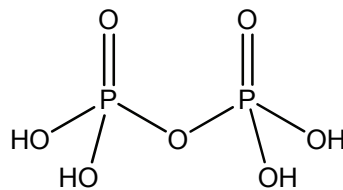
La réalisation d'une DMO apparaît nécessaire avant la mise en œuvre d'une quelconque thérapeutique anti-ostéoporotique ; ce qui a été facilité le 1<sup>er</sup> juillet 2006 par l'inscription de l'acte à la nomenclature et son remboursement. Il est de même stipulé que les marqueurs du remodelage osseux n'ont pas d'intérêt diagnostic et ne permettent pas de choisir entre les différents traitements. Par contre, ils ont un intérêt dans le suivi des traitements inhibiteurs de la résorption osseuse en sachant que leur utilisation en pratique est complexe et nécessite l'avis d'un spécialiste. Elle n'est pas reconnue par tous et n'est pas recommandée de façon systématique.

## II.1. Les médicaments (Clunie, 2009)

### II.1.1. Les médicaments anti-ostéoclastiques

#### II.1.1.1. Les bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des dérivés de synthèse de type P-C-P (liaison phosphore-carbone-phosphore) non présents naturellement dans l'organisme; ce sont des analogues du pyrophosphate, acide pyrophosphorique **où l'oxygène est remplacé par un carbone.**



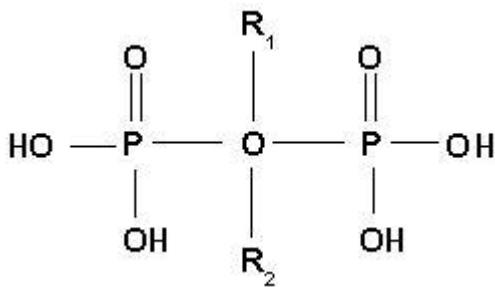
Acide pyrophosphorique

Les bisphosphonates se caractérisent par leur forte affinité osseuse mais leur très faible absorption par voie orale (1 à 3%). Ils ont une affinité remarquable et exclusive pour l'os, au sein duquel ils persistent plusieurs années du fait d'une durée de vie très longue.

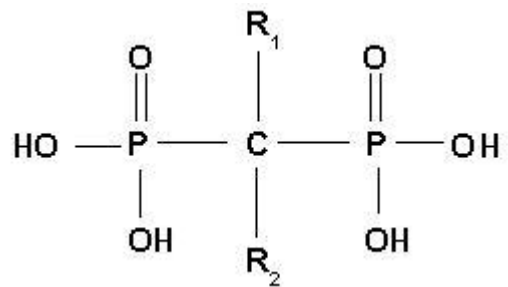
Le noyau P-C-P est responsable de la fixation du composé sur les cristaux d'hydroxyapatite osseux et des propriétés physicochimiques de la molécule. Les chaînes latérales sont responsables de l'activité biologique de la molécule et expliquent les différences de propriétés pharmacologiques et de pouvoir anti-résorption entre les molécules.

Deux chaînes R1 et R2 sont associées à la structure P-C-P. La liaison P-C-P ainsi que la chaîne R1 servent à la liaison à la matrice osseuse (crochet osseux), alors que la chaîne R2 est responsable des propriétés pharmacologiques. L'affinité pour le minéral osseux est augmentée par le

radical hydroxyle sur la chaîne R1. La puissance du bisphosphonate s'accroît avec la présence d'un radical amine.



**Pyrophosphate**

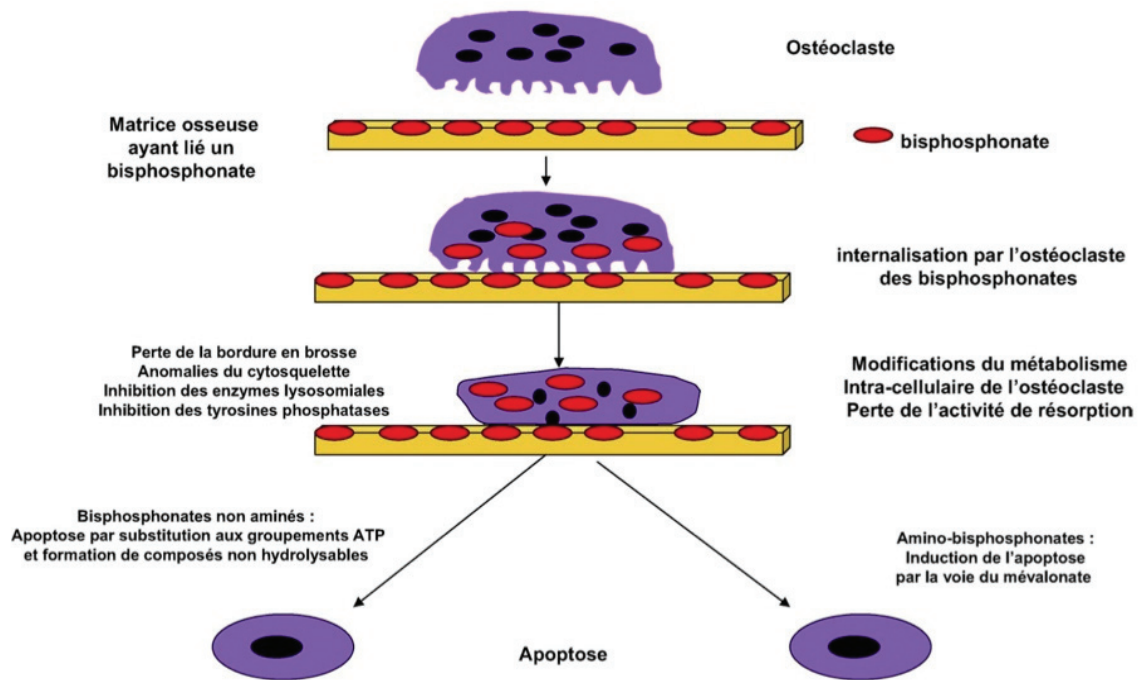


**Bisphosphonate**

### Mécanisme d'action

D'une manière générale, les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse par l'intermédiaire d'effets cellulaires sur les ostéoclastes. Ils inhibent la résorption osseuse en interférant sur la maturation ou la fusion des précurseurs des ostéoclastes. Les bisphosphonates liés à la matrice osseuse, sont internalisés par endocytose par les ostéoclastes et ainsi altèrent leur recrutement, leur différenciation et leur activité.

Les bisphosphonates sont libérés à partir du minéral osseux lors de la dissolution par le pH acide généré sous l'action des ostéoclastes. Les ostéoclastes sont les cellules osseuses les plus exposées à l'action des bisphosphonates en particulier au niveau des sites de résorption osseuse. Ceci a été confirmé par de l'alendronate marqué. Les ostéoclastes, suite à l'internalisation de la molécule, perdent leur bordure en brosse, le cytosquelette est aussi affecté.



**Figure 7 : Schéma du mécanisme d'action des bisphosphonates (D'après Thomas, 2006).**

Il est important de distinguer les bisphosphonates en fonction de leur mode d'action au niveau moléculaire.

Les bisphosphonates non aminés proches du pyrophosphate, dans un premier temps sont métabolisés en un analogue de l'adénosine triphosphate (ATP) non hydrolysable. Ce dernier s'accumule dans le cytoplasme, entraîne une inhibition de nombreuses enzymes nécessaires au bon fonctionnement de l'ostéoclaste et provoque une élévation du taux d'apoptose de ces cellules.

Les amino-bisphosphonates ne sont pas métabolisés par les ostéoclastes. Ils inhibent la voie du mévalonate, nécessaire à la production du cholestérol et de lipides isoprénoïdes. Certains de ces lipides, le farnésyl-pyrophosphate (FPP) et le géranyl-géranyl-pyrophosphate (GGPP), sont nécessaires à la prénylation de petites GTPases : Ras, Rho et Rac (nécessaire au fonctionnement des ostéoclastes). Ces GTPases régulent la morphologie de l'ostéoclaste, le réarrangement du cytosquelette, la formation de la bordure plissée et la survie de l'ostéoclaste.

Ainsi l'inhibition de la voie du mévalonate entraîne une inhibition de la prénylation des petites GTPases. L'ostéoclaste perd sa bordure en brosse, ce qui entraîne son apoptose.

### **Pharmacologie**

La puissance des pyrophosphates varie considérablement d'un produit à l'autre. La force de leur activité anti-résorptive a été évaluée.

BISPHOSPHONATES		STRUCTURE		PUISSANCE RELATIVE
DCI	NOM	R1	R2	
Acide étidronique	DIDRONEL®	-OH	-CH <sub>3</sub>	1
Acide clodronique	CLASTOBAN® LYTOS®	-Cl	-Cl	10
Acide tiludronique	SKELID®	-H		10
Acide pamidronique	OSTEPAM® ARELIA®	-OH		100
Acide alendronique	FOSAMAX® ADROVANCE® FOSAVANCE®	-OH		1000
Acide risédronique	ACTONEL® ACTONELCOMBI®	-OH		1 000 – 5 000
Acide ibandronique	BONVIVA® BONDRONAT®	-OH		5 000 à 10 000
Acide zolédronique	ACLASTA® ZOMETA®	-OH		10 000

**Tableau 8 : Structure et puissance relative des bisphosphonates sous leur forme acide (D'après Russel, 2006).**

La puissance d'action des bisphosphonates est fonction de la nature de la chaîne R2. La présence d'une fonction amine et d'une longue chaîne alkyl augmente considérablement l'activité anti-résorptive.

D'une manière générale, les bisphosphonates ont des propriétés communes.

- La faible résorption intestinale est due aux charges négatives des phosphonates qui limitent leur diffusion à travers les membranes lipophiles. L'absorption est gênée par les aliments (surtout ceux contenant du calcium). L'utilisation des pyrophosphates par voie orale ont donc un inconvénient majeur. Leur absorption par la muqueuse digestive est dérisoire. Leur puissance est cependant telle, que cette faible quantité absorbée suffit à assurer les effets osseux attendus. A condition qu'ils soient pris strictement à jeun (les ions métalliques chélatent les bisphosphonates et donc empêchent leur résorption).
- Leur demi-vie plasmatique est courte, le produit est pratiquement éliminé du plasma en 6 heures.
- 50% de la dose résorbée, est concentrée dans le squelette, en fonction de la vitesse de remodelage et du type de bisphosphonate. Le reste du produit est éliminé dans les urines, sous forme inchangée.
- Le stockage des bisphosphonates se fait dans le squelette pendant une très longue période. La demi-vie terminale s'apparente à 10 ans.
- L'effet des bisphosphonates se retrouve 1 à 2 jours après la prise. La concentration au sein du minéral osseux est plus déterminante que la dose totale administrée sur une longue période.
- Les interactions médicamenteuses sont limitées aux aminosides, avec la possibilité d'induction d'hypocalcémie sévère. Les sels de calcium et de magnésium gênent la résorption intestinale des bisphosphonates.

Les bisphosphonates ont démontré leur efficacité en réduisant le risque de fractures vertébrales et périphériques en particulier de l'extrémité supérieure du fémur.



## **Précautions d'emploi**

Des précautions d'administration sont indispensables afin de limiter les risques d'évènements secondaires digestifs.

**Les bisphosphonates doivent être pris strictement au lever, à jeun,** avec un grand verre d'eau du robinet (ou une eau minérale faiblement minéralisée en calcium et en magnésium), en position assise ou debout, au moins une demi-heure avant l'absorption des premiers aliments ou d'une autre boisson (comme du thé, du café, du lait, du cola ou un jus d'orange). Les autres boissons, les aliments et certains médicaments risquent de diminuer leur absorption.

Les patients ne doivent pas croquer le comprimé ou le laisser se dissoudre dans la bouche en raison du risque d'ulcérations oro-pharyngées.

Les patients ne doivent absolument pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé et, dans tous les cas, jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée pour réduire le risque d'irritation œsophagienne.

## **Effets indésirables**

La tolérance des bisphosphonates est globalement bonne, exception faite de quelques rares désagréments digestifs, réactions allergiques, céphalées, douleurs ostéo-musculaires, troubles oculaires.

Le seul effet secondaire grave consiste en une inflammation de l'œsophage (œsophagite) éventuellement ulcérée, qui peut être prévenue par une simple précaution : ne pas se recoucher (donc rester assis ou debout) dans la demi-heure suivant la prise du médicament, afin d'éviter la remontée du comprimé de l'estomac vers l'œsophage.

Chez les patients prenant des bisphosphonates, des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires ont été rapportées. Depuis la mise sur le marché, ces symptômes ont rarement été graves et/ou handicapants. Le délai d'apparition se situait entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Chez la plupart des patients, les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement. Chez certains d'entre eux, les symptômes ont réapparu

lors d'un autre traitement avec le même médicament ou un autre bisphosphonate.

Plusieurs cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients recevant des bisphosphonates par voie orale. Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients cancéreux recevant un traitement par des bisphosphonates principalement administrés par voie intraveineuse. Un grand nombre de ces patients recevait aussi une chimiothérapie et des corticoïdes.

Un examen dentaire avec soins dentaires préventifs appropriés doit être envisagé avant un traitement par bisphosphonate chez les patients ayant des facteurs de risques concomitants (cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes, mauvaise hygiène buccodentaire, maladie parodontale).

Pendant le traitement, ces patients doivent éviter, si possible, les interventions dentaires invasives. La chirurgie dentaire peut aggraver l'état des patients développant une ostéonécrose de la mâchoire pendant un traitement par bisphosphonate. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de données disponibles suggérant qu'une interruption du traitement par bisphosphonate réduise le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la conduite à tenir pour chaque patient basée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.

## **Indications**

Les bisphosphonates diminuent l'activité et la durée de vie des ostéoclastes, réduisant du même coup la destruction osseuse. Ceci explique l'augmentation de densité osseuse observée avec ces molécules.

Ces puissants inhibiteurs de la résorption osseuse représentent actuellement les agents médicamenteux anti-ostéoporotiques les plus efficaces.

Le traitement de l'ostéoporose par les bisphosphonates peut conduire à une réduction importante des taux de fractures. Toutefois, l'efficacité des bisphosphonates est limitée par la mauvaise observance des patients à poursuivre leurs traitements. L'introduction de formes à administration

hebdomadaire a été associée à une meilleure observance du traitement. Plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'une meilleure observance au traitement notamment associée à une prise mensuelle des bisphosphonates pourrait avoir un impact significatif sur le taux des fractures ostéoporotiques, ainsi que sur les hospitalisations et la surmortalité qui en découlent.

Les bisphosphonates doivent être associés à un supplément calcique afin de leur permettre d'exercer pleinement leurs effets au niveau de l'os et un supplément en vitamine D est nécessaire en cas de carence. En fonction de l'apport alimentaire, on prescrira de 500 à 1000 mg/j de calcium, associé éventuellement à 800 UI/j de vitamine D. Le traitement ne doit pas être inférieur à une durée de 6 mois, on peut les utiliser pendant plus de 7 ans (1<sup>ère</sup> année : phase de réparation; 2<sup>ème</sup> année : phase de reconstruction; 3<sup>ème</sup> année : phase d'entretien).

On estime que leur administration permet d'accroître la densité osseuse de 5 à 10% et de diminuer de plus de 40% le risque de fractures. Certains d'entre eux, comme l'alendronate et le risédronate possèdent l'indication « prévention de l'ostéoporose » et ne sont pas remboursés par la sécurité sociale. Elle ne rembourse ce type de médicaments que s'il y a eu au moins une complication fracturaire. S'il n'y a pas de fracture, un traitement préventif est possible mais il n'y aura pas de remboursement et ces médicaments sont coûteux.

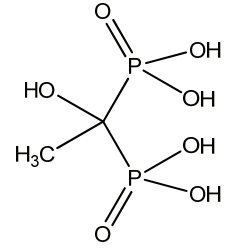
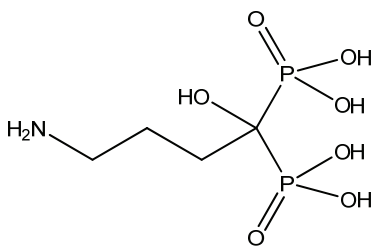
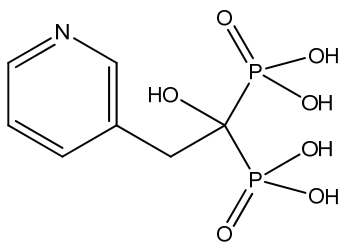
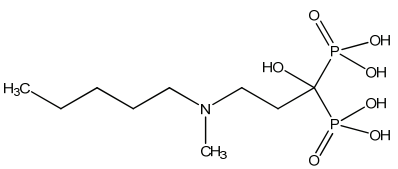
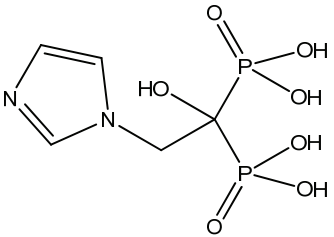
### **Contre-Indications**

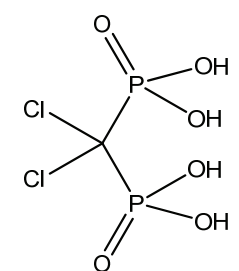
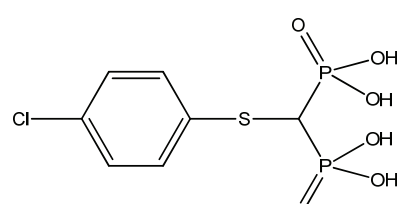
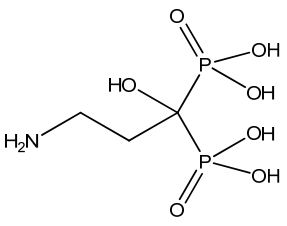
Les traitements par bisphosphonates sont contre-indiqués pendant la grossesse, l'allaitement et en cas d'hypersensibilité. La dose doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale sauf pour l'étédronate ou il y a un risque d'ostéomalacie, et donc une contre-indication formelle.

Attention, il existe toujours un risque de surdosage.

**Tableau 9 : Les bisphosphonates sur le marché (Vidal, 2011)**

*Avec indication ostéoporose*

Structure chimique	Nom commercial DCI	Forme pharmaceutique	Posologie
 <p>Acide étidronique</p>	<p><b>DIDRONEL®</b> Etidronate disodique</p>	<p>Cp 200 mg Cp 400 mg</p>	<p>Cycle de 400 mg/j pendant 2 semaines (puis 1 g/j de calcium pendant 2,5 mois).</p>
 <p>Acide alendronique</p>	<p><b>FOSAMAX®</b> Alendronate Monosodique</p> <p><i>NB</i> : dans ADROVANCE® et FOSAVANCE® associé à 2 800 ou 5 600 UI de cholécalférol</p>	<p>Cp 10 et 70 mg</p>	<p>10 ou 70 mg/j en 1 prise pour l'ostéoporose ménopausique.</p> <p>70 mg/j en 1 prise pour l'ostéoporose masculine.</p>
 <p>Acide risédronique</p>	<p><b>ACTONEL®</b> Risédronate Monosodique</p> <p><i>NB</i> : dans ACTONELCOMBI® : associé avec 1 g de calcium et 880 UI de cholécalférol</p>	<p>Cp 5, 35 et 75 mg</p> <p><i>NB</i> : il existe une forme à 30 mg ayant pour indication : « Traitement de la maladie osseuse de Paget ».</p>	<p>soit 5 mg/j soit 35 mg/sem soit 75 mg 2 jours consécutifs/mois</p>
 <p>Acide ibandronique</p>	<p><b>BONVIVA®</b> Ibandronate monosodique</p>	<p>Cp 150 mg ou sol inj 3 mg/3 mL</p>	<p>150 mg/mois <i>per os</i> ou 3 mg tous les 3 mois en IV.</p>
 <p>Acide zolédronique</p>	<p><b>ACLASTA®</b> Acide zolédronique</p>	<p>Solution pour perfusion à 5 mg/ 100 mL pour ACLASTA®</p>	<p>5 mg/an en IV</p>

<i>Sans indication ostéoporose</i> <i>Indications : hypercalcémies malignes, maladie de Paget...</i>			
 Acide clodronique	<p><b>CLASTOBAN®</b> Clodronate disodique</p> <p><b>LYTOS®</b> Clodronate disodique</p>	<p>Cp 200 mg Cp 400 mg</p> <p>Cp 520 mg</p>	<p>800 mg 2 fois/j jusqu'à 3 200 mg en prises fractionnées.</p> <p>2 à 4 comprimés/j en 1 ou 2 prises</p>
 Acide tiludronique	<p><b>SKELID®</b> Tiludronate disodique</p>	<p>Cp 200 mg</p>	<p>400 mg/j en 1 prise</p>
 Acide pamidronique	<p><b>OSTEPAM®</b> Acide pamidronique</p>	<p>Sol à diluer p perf IV à 15 mg/mL Fl de 1, 2, 4 et 6 mL</p>	<p>90 mg/j dilué dans 250 ou 500 mL</p>

### *II.1.1.2. Les calcitonines*

La calcitonine est une hormone polypeptidique calciotrope d'origine thyroïdienne ayant une activité anti-ostéoclastique.

### **Mécanisme d'action**

Son mode d'action est bien connu, elle interagit directement sur les ostéoclastes par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire (diminution de la

formation des ostéoclastes et de leur attachement). En inhibant l'activité des ostéoclastes par l'intermédiaire de ses récepteurs spécifiques, la calcitonine diminue la résorption osseuse.

## **Pharmacologie**

Les propriétés pharmacologiques des peptides synthétiques et recombinants ont été démontrées comme étant qualitativement et quantitativement équivalentes. Dans les études pharmacologiques, la calcitonine a montré une activité antalgique sur des modèles animaux.

La calcitonine réduit de manière importante le renouvellement osseux dans les situations caractérisées par une augmentation du taux de résorption osseuse, telles que la maladie de Paget et la perte osseuse aiguë suite à une immobilisation soudaine.

## **Effets indésirables et précautions d'emploi**

Ils sont assez rares. Des nausées, avec ou sans vomissements, sont observées chez environ 10% des patients traités par la calcitonine. L'effet est plus marqué au début du traitement et tend à s'atténuer ou à disparaître avec la poursuite du traitement ou une réduction de la dose. Un antiémétique peut être administré si besoin. Les nausées et vomissements sont moins fréquents lorsque l'injection est faite le soir ou après les repas.

Attention toutefois aux réactions allergiques dues aux calcitonines d'origine animale. La calcitonine de saumon étant un peptide, il existe une possibilité de réactions allergiques systémiques, de réactions de type allergique, notamment des cas isolés de choc anaphylactique ont été rapportés chez des patients traités par la calcitonine. Ces réactions sont à distinguer des bouffées vasomotrices locales ou généralisées, qui sont des effets non allergiques fréquents de la calcitonine. Des tests cutanés devront être réalisés chez les patients présentant une sensibilité suspectée à la calcitonine de saumon avant de débiter le traitement par la calcitonine.

L'effet hypocalcémiant de la calcitonine est dû à la fois à une diminution du flux de calcium allant de l'os vers le liquide extra-cellulaire et à l'inhibition de la réabsorption tubulaire rénale du calcium.

## **Indications**

Les calcitonines ont des indications multiples.

- Prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes.
- Maladie de Paget.
- Hypercalcémie d'origine maligne.

Seule une efficacité sur la densité lombaire a été démontrée, sans augmentation de la densité corticale. Son effet anti-fracturaire a été suggéré par une étude récente mais souffrant d'insuffisance méthodologique.

Elle peut stabiliser ou accroître la DMO. L'os formé après traitement par la calcitonine apparaît normal en terme de qualité mécanique, de densité de matériau ou dans l'arrangement du collagène. Ainsi le traitement par la calcitonine peut être bénéfique dans les maladies associées à une hyper-résorption osseuse.

Une seule indication reste utile dans le traitement des ostéoporoses : la phase douloureuse aiguë lors d'un tassement vertébral en traitement de 15 jours (où le produit agit par ses propriétés antalgiques).

En France, ce composé n'est plus proposé en traitement de l'ostéoporose.

## **Contre-indications**

De manière générale, les hypersensibilités aux calcitonines d'origine animale ou aux solvants.

#### *II.1.1.2.1. Origine humaine*

CIBACALCINE<sup>®</sup> Calcitonine humaine de synthèse

Poudre et solvant pour solution injectable à 0,25 ou 0,50 mg

Posologie globale pour toutes les calcitonines : 0,50 mg/j = 100 UI/j

#### *II.1.1.2.2. Origine animale*

Calcitonine de saumon

CADENS<sup>®</sup> Solution injectable à 100 UI/1 ml et à 50 UI/1 ml

CALCITONINE PHARMY II<sup>®</sup> Solution injectable à 100 UI/1 ml et à 50 UI/1 ml

CALSYN<sup>®</sup> Solution injectable à 100 UI/1 ml et à 50 UI/1 ml

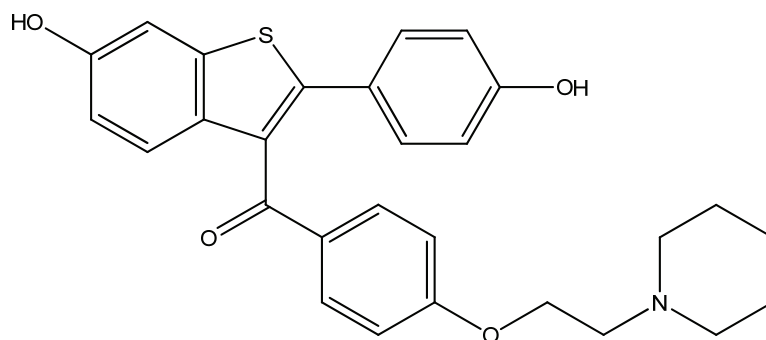
MIACALCIC<sup>®</sup> Solution injectable ou pour perfusion à 50 UI/1 ml

#### *II.1.1.3. Les SERM et anti-œstrogènes*

Les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) ou modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes, représentent une classe médicamenteuse très judicieuse et pleine de promesses. La capacité d'un seul médicament à posséder des effets thérapeutiques majeurs sur des tissus aussi différents que le squelette, le sein ou les artères est une avancée intéressante dans la prévention et le traitement des pathologies de la période post-ménopausique.

Pour l'instant le seul représentant de cette classe en France est le raloxifène EVISTA<sup>®</sup>; OPTRUMA<sup>®</sup>.





## Raloxifène

Le raloxifène dérivé du tamoxifène, utilisé depuis longtemps comme traitement adjuvant du cancer du sein et qui avait déjà montré d'intéressantes propriétés de réduction de la perte osseuse post-ménopausique chez les utilisatrices. Le principal inconvénient du tamoxifène est l'augmentation du risque du cancer de l'utérus, risque que ne fait pas courir le raloxifène.

### Mécanisme d'action

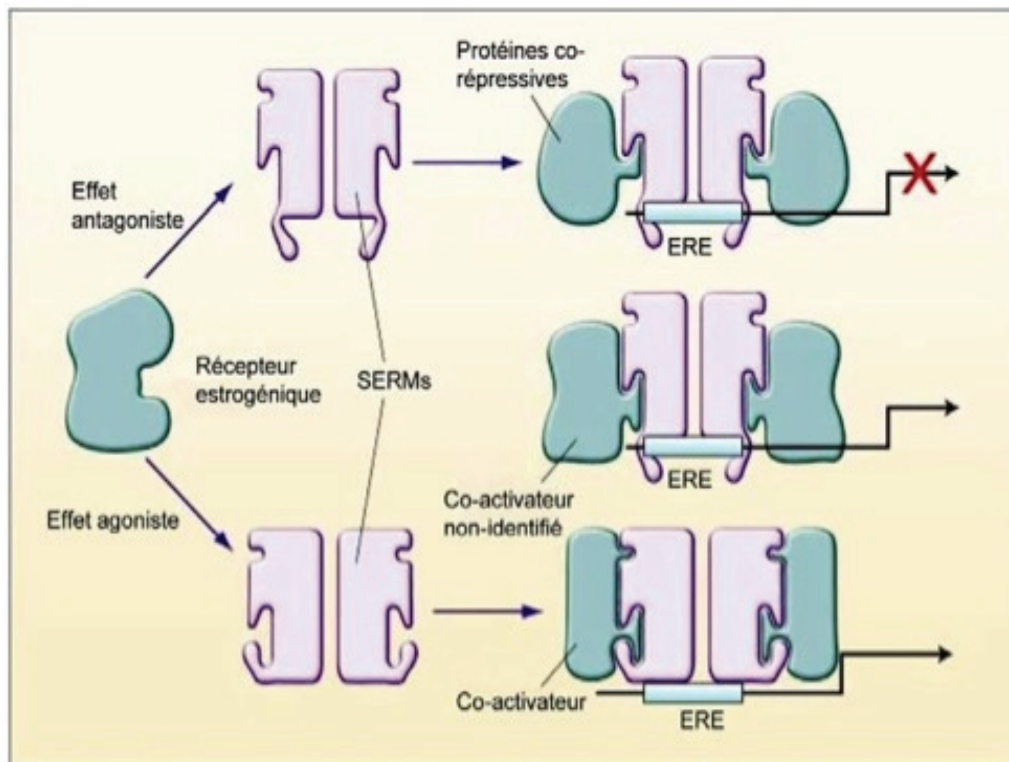
Les SERM peuvent exercer des actions agonistes ou antagonistes aux œstrogènes qui dépendent du tissu considéré et de la substance choisie.

Le tamoxifène, utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement du cancer du sein et de la prévention des récives, peut se fixer sur les récepteurs aux œstrogènes et exercer des effets antagonistes sur le sein ou agonistes sur l'os et les lipides en fonction des tissus cibles.

Le raloxifène est un modulateur spécifique de l'activation des récepteurs aux œstrogènes. C'est un médicament doué des mêmes propriétés que les œstrogènes sur l'os (inhibition de la résorption ostéoclastique) et le métabolisme lipidique mais qui possède des propriétés inverses sur le sein et l'utérus. Autrement dit, une molécule possédant les avantages du THS sur le squelette, mais sans ses inconvénients sur l'utérus et surtout le tissu mammaire.

Ces effets opposés résultent de l'existence des deux récepteurs cellulaires aux œstrogènes, les récepteurs  $\alpha$  (activateurs cellulaires) et les récepteurs  $\beta$

(inhibiteur des récepteurs  $\alpha$ ). C'est le niveau d'expression cellulaire de ces deux types de récepteurs qui va orienter la réponse aux œstrogènes et par voie de conséquence aux SERM du fait de leur affinité chimique et tridimensionnelle.



**Figure 8 : Mécanisme d'action du raloxifène (D'après Alexandre, 2006).**

Le récepteur œstrogénique en se fixant sur un œstrogène ou un SERM, subit une modification architecturale qui favorise sa dimérisation spontanée et facilite son interaction avec l'élément de réponse aux œstrogènes. La structure tridimensionnelle du récepteur subit des changements de conformation différents suivants que l'estradiol ou le raloxifène lui est lié.

Selon l'effet agoniste ou antagoniste induit, vont s'associer à ce complexe des protéines co-activatrices ou co-répressives. La différence d'action des SERM au sein des tissus pourraient théoriquement s'expliquer par une expression différente de ces cofacteurs dans les tissus cibles.

## Pharmacologie

Les effets biologiques de ces molécules varient selon l'organe ou le paramètre considéré.

Le raloxifène agit comme un agoniste sur l'os, partiellement sur le métabolisme du cholestérol (réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol), mais pas sur l'hypothalamus, l'utérus ou le sein. Il va donc intervenir de façon ciblée sur les récepteurs osseux tout en restant antagoniste des récepteurs du tissu mammaire et utérin. De plus, il améliore le bilan lipidique.

	CHOLESTEROL		SEIN	TISSU OSSEUX	ENDOMETRE
	LDL	HDL			
<i>Raloxifène</i>	diminué	Neutre	-	+	Neutre
<i>Tamoxifène</i>	diminué		-	+	+
<i>SERM</i> « idéal »	diminué	augmenté	-	+	Neutre
<i>Œstradiol</i>	diminué	augmenté	+	+	+

- : antagoniste ; + : agoniste

**Tableau 10 : Effets pharmacologiques des SERMs sur différents tissus (D'après Alexandre, 1996).**

Dans le climat actuel de polémique concernant le THS, une légitime interrogation porte sur les conséquences éventuelles du raloxifène sur le cœur et les vaisseaux. Comme les THS, le raloxifène multiplie par trois le risque de phlébites, mais à l'inverse, il semble plutôt réduire le risque d'accidents cardiaques et vasculaires en particulier chez les femmes à haut risque.

Cependant, après trois ans de traitement, le risque fracturaire vertébral est réduit de 50% chez les femmes avec ostéoporose densitométrique et de 30% chez celles ayant déjà subi un premier tassement vertébrales (étude MORE).

### **Précautions d'emploi**

L'administration simultanée d'antiacide contenant du carbonate de calcium ou de l'hydroxyde de magnésium et d'aluminium n'a pas d'incidence sur la biodisponibilité du raloxifène.

La co-administration de raloxifène et de warfarine ou autres AVK ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques de ces deux produits. Cependant, des diminutions modérées du temps de prothrombine ont été observées et, dans l'éventualité d'une administration simultanée du raloxifène avec la warfarine ou d'autres dérivés de la coumarine, le temps de prothrombine devra être surveillé.

Le raloxifène ne doit pas être administré en association avec la cholestyramine (ou autres résines échangeuses d'anions) qui réduit significativement l'absorption et le cycle entéro-hépatique du raloxifène.

### **Effets indésirables**

Très fréquents : vasodilatation (bouffées de chaleur), syndrome grippal.

Fréquents : crampes dans les jambes, œdème périphérique.

Peu fréquents : accidents thromboemboliques veineux, comprenant des thromboses veineuses profondes, des embolies pulmonaires, des thromboses veineuses rétiniennes ; thrombophlébites veineuses superficielles.

### **Indications**

Le raloxifène est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non de la hanche, a été démontrée.

La prescription du raloxifène chez une femme ménopausée ne doit être en pratique, envisagée qu'après une évaluation du risque fracturaire. Cette évaluation repose à la fois sur la recherche des facteurs de risque clinique et la mesure de la DMO.

### **Contre-indications**

Elles sont nombreuses.

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Femme en âge de procréer.
- Antécédents d'accidents thromboemboliques veineux ou accidents thromboemboliques veineux en évolution, incluant la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse rétinienne.
- Insuffisance hépatique, y compris cholestase.
- Insuffisance rénale sévère.
- Saignement génital d'étiologie non déterminée.
- Patiente ayant des signes ou des symptômes de cancer de l'endomètre, la sécurité d'emploi dans ce groupe de patientes n'ayant pas été suffisamment étudiée.

### **Le seul SERM**

EVISTA<sup>®</sup>; OPTRUMA<sup>®</sup> raloxifène

Comprimés pelliculés à 60 mg

Posologie : 60 mg/j par voie orale, qui peut être pris à n'importe quelle heure de la journée, avant, pendant ou après les repas.

En raison de la nature de la pathologie, EVISTA<sup>®</sup> est destiné à une utilisation de longue durée.

Une supplémentation en calcium et en vitamine D est généralement recommandée chez les femmes ayant un apport alimentaire faible.

## II.1.2. Les médicaments ostéoformateurs

### II.1.2.1. Les sels de fluor

Les sels utilisés sont les fluorures de sodium et le monofluorophosphate.

#### **Mécanisme d'action**

Le fluor agit par multiplication des ostéoblastes, c'est un ion capable de stimuler le remodelage osseux. Il augmente plus la formation osseuse que la résorption (augmentation de la DMO de 5 à 8% en deux ans de traitement).

Mais, le fluor bloque l'activité de minéralisation normale de l'os d'où le risque d'accumulation de tissu mal minéralisé. En concomitance de la prise de fluor, il est nécessaire d'associer calcium et vitamine D. Par ailleurs, l'os nouveau est déposé à la surface des travées osseuses présentes dans cet os ostéoporotique aggravant donc les anomalies architecturales. Enfin, le cristal de fluoroapatite est moins résistant que l'hydroxyapatite.

Ces trois facteurs de fragilité viennent contrebalancer le *ratio* bénéfice/risque de cette molécule.

Une étude multicentrique (FAVOS) incluant 400 malades prouve qu'en dépit d'une augmentation de la masse osseuse et de la densité calcique, on observe après deux ans de traitement un nombre identique de fractures ostéoporotiques vertébrales dans les deux groupes de l'étude prenant ou non du fluor, à des posologies habituellement recommandées. Par ailleurs 20% des malades sont résistants au fluor et beaucoup ne le tolèrent pas.

Cela a conduit au retrait des spécialités contenant des sels de fluor du marché français en Janvier 2002.

### II.1.2.2. La parathormone

La parathormone est un polypeptide de 84 acides aminés. Ces principales propriétés sont de stimuler la résorption du calcium et du phosphore au niveau de l'os et de synthétiser de la vitamine D au niveau du rein.

Rappelons que la PTH endogène est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. Elle joue, en effet, un rôle fondamental dans le maintien du taux de calcium sérique en agissant sur 3 sites :

- le tissu osseux : libération de calcium de l'os,
- le rein : réabsorption de calcium au niveau du néphron,
- l'intestin grêle : absorption de calcium et de phosphates par l'intermédiaire du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  synthétisé au niveau du rein.

L'action de la PTH est fonction de sa concentration sanguine.

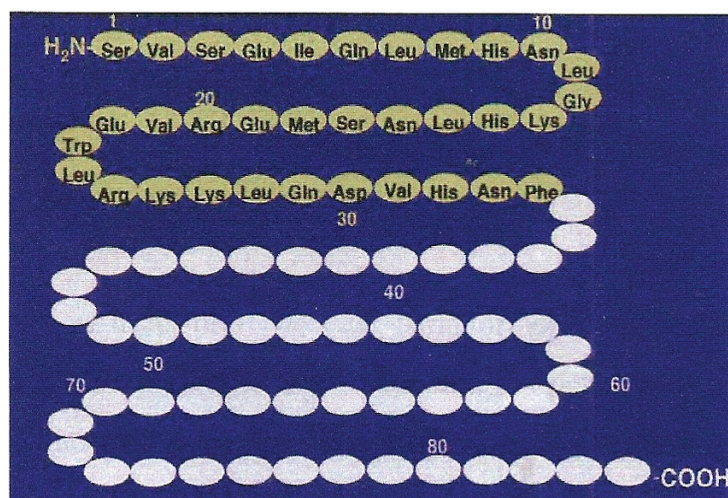
Des injections séquentielles de PTH permettent de stimuler les ostéoblastes, amenant à la formation d'os au niveau de l'ensemble des surfaces osseuses et une amélioration de la qualité des compétences biomécaniques du tissu osseux. Le nombre d'ostéoclastes ainsi que leur action restent inchangés.

Par contre, une administration continue de PTH favorisant un taux sérique de PTH élevé en permanence provoque une accélération du remodelage osseux, avec une stimulation excessive des ostéoclastes responsables d'une résorption osseuse accrue.

Autrement dit, suivant le mode d'administration et la posologie, la PTH aura soit une action anabolique (injections séquentielles de PTH et faibles doses), soit catabolique (injections continues et fortes doses).

### II.1.2.2.1. Le tériparatide

Le tériparatide ou rhPTH (1-34) est un analogue de la PTH, dont le nom commercial est FORSTEO®. La structure chimique du tériparatide correspond à la séquence 1-34 du fragment amino-terminal de la parathormone (PTH) native. C'est une séquence active des 34 acides aminés produite par génie génétique et synthétisée selon la technique de l'ADN recombinant par *Escherichia coli*.



**Figure 9 : Structure de la parathormone (1-84) et du tériparatide (1-34)**  
(D'après Laboratoire Lilly France, 2004).

### Mécanisme d'action

Le tériparatide est la première molécule dans la classe des agents anaboliques. Contrairement aux autres médicaments utilisés dans le traitement de l'ostéoporose qui freinent la résorption ostéoclastique osseuse, le tériparatide stimule la formation osseuse.

Cette action originale s'exerce :

- en stimulant l'activité ostéoblastique constructrice par rapport à l'activité ostéoclastique destructrice ;



- en augmentant l'apposition d'os nouvellement constitué à la surface de l'os trabéculaire et cortical ; ce qui a pour conséquence une sensible augmentation de la quantité de matrice osseuse et de sa qualité architecturale.

Plusieurs travaux ont démontrés que seule une partie de la PTH native est responsable de son activité biologique :

- le fragment 1-14 amino-terminal permet l'activation du récepteur PTH/PTHrp;
- le fragment 15-34 carboxy-terminal détermine la stabilité du ligand à son récepteur mais aussi l'orientation du domaine de signalisation du ligand par rapport aux sept domaines transmembranaires que possède le récepteur PTH/PTHrp.

Les conditions d'utilisation de la PTH sont déterminantes pour l'obtention d'un effet anabolique ou catabolique.

L'effet catabolique observé chez le rat, serait dû à l'augmentation de l'expression de RANK-L et à une diminution de l'expression de l'ostéoprotégérine et des gènes associés à la formation osseuse. Dans l'effet anabolique, cette variation de RANK-L et d'ostéoprotégérine ne serait que transitoire.

L'effet anabolique de la PTH amène à :

- une augmentation du nombre d'ostéoblastes actifs par recrutement pré-ostéoblastique,
- une maturation des ostéoblastes bordants,
- une inhibition de l'apoptose ostéoblastique.

## **Pharmacologie**

Le tériparatide stimule la résorption du calcium et du phosphore au niveau de l'os et la synthèse de la vitamine D au niveau du rein.

Plusieurs études ont démontré une amélioration de la masse osseuse ainsi que de sa qualité (travées, connectivité, épaisseur), ayant pour conséquence une augmentation de la résistance osseuse.

Après 18 mois de traitement, une diminution de 65% du risque de fracture vertébrale et une diminution de 35% du risque sur les fractures non vertébrales sont observées.

### **Précautions d'emploi**

FORSTEO® doit être conservé entre +2°C et +8°C. Le stylo injecteur doit être remis au réfrigérateur immédiatement après utilisation. Il est utilisable 4 semaines après la première injection. Au bout de 28 jours, il faut jeter le stylo, même s'il n'est pas totalement vide.

Le tériparatide est à utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale modérée, et reste contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

Des augmentations légères et transitoires de la calcémie ont été observées après l'injection de tériparatide. Mais, il n'est pas nécessaire de surveiller la calcémie pendant le traitement. En effet, après chaque dose de tériparatide, la calcémie atteint un maximum en 4 à 6 heures et revient aux valeurs basales en 16 à 24 heures.

### **Interactions médicamenteuses et effets indésirables**

Aucune interaction médicamenteuse n'est actuellement signalée. Toutefois, l'hypercalcémie transitoire induite par FORSTEO® peut prédisposer les patients à la toxicité des digitaliques. La prudence s'impose donc chez les patientes traitées par des digitaliques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : nausées (8,5%), douleurs des membres (10%), céphalées (7,7%), sensations vertigineuses (8%).

Signalons la possibilité d'épisodes transitoires d'hypotension orthostatique à la suite des premières injections.

FORSTEO<sup>®</sup> augmente les concentrations sériques d'acide urique. Dans les essais cliniques, 2,8% des patientes traitées avaient une uricémie au-dessus de la limite supérieure des valeurs normales contre 0,7% chez les patientes sous placebo.

Des anticorps dirigés contre tériparatide ont été détectés chez 2,8% des patientes après 12 mois de traitement.

## **Indications**

FORSTEO<sup>®</sup> est un agent ostéoformateur capable de reconstruire la micro-architecture osseuse, disponible dans 43 pays. Il a obtenu son remboursement en août 2004 en France pour les formes ménopausées ostéoporotiques avec au moins 2 fractures vertébrales.

FORSTEO<sup>®</sup> est indiqué au cours de l'ostéoporose dans deux situations principales.

- En première intention : au début de la prise en charge thérapeutique d'une patiente si celle-ci présente d'emblée une ostéoporose sévère avec 2 fractures vertébrales. Après 18 mois de traitement par FORSTEO<sup>®</sup>, un traitement par un inhibiteur de la résorption osseuse pourra être prescrit.
- En relais d'un traitement anti-résorbeur : FORSTEO<sup>®</sup> pourra être prescrit chez une femme ayant 2 fractures vertébrales dont l'ostéoporose s'aggrave, notamment suite à l'apparition d'une nouvelle fracture.

## **Contre-indications**

En dehors de l'hypersensibilité au tériparatide ou à l'un des excipients du produit, FORSTEO<sup>®</sup> est contre-indiqué dans certains cas :

- hypercalcémie,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min),
- maladies métaboliques osseuses autre que l'ostéoporose primitive (dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget),

- élévation inexpliquée des phosphatases alcalines,
- antécédent d'irradiation du squelette.

## **Médicament**

FORSTEO® tériparatide

Solution injectable en stylo pré-rempli de 3mL à 20 µg/dose.

Posologie : 20 µg/j en injection sous-cutanée, dans la cuisse ou l'abdomen à l'aide du stylo injecteur. La durée du traitement est de 18 mois.

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

### *II.1.2.2.2. L'hormone parathyroïdienne humaine recombinante*

Connu sous le nom commercial PREOTACT®, ce médicament contient de l'hormone parathyroïdienne humaine recombinante, identique à la parathormone (PTH) endogène humaine. La PTH stimule la formation osseuse par effet direct sur les ostéoblastes, et indirectement en augmentant l'absorption intestinale de calcium, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion de phosphates par le rein.

## **Indication**

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à haut risque de fracture.

Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée.

## **Médicament**

PREOTACT® hormone parathyroïdienne humaine recombinante

Poudre et solvant pour solution injectable à 100 mg

Posologie : 100 µg/j d'hormone parathyroïde administrés par injection SC dans la paroi abdominale.

Les patientes doivent être formées pour appliquer les techniques d'injection appropriées. Un manuel d'utilisation est disponible avec le stylo PREOTACT® pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo. Le stylo n'est pas fourni dans le conditionnement contenant les cartouches.

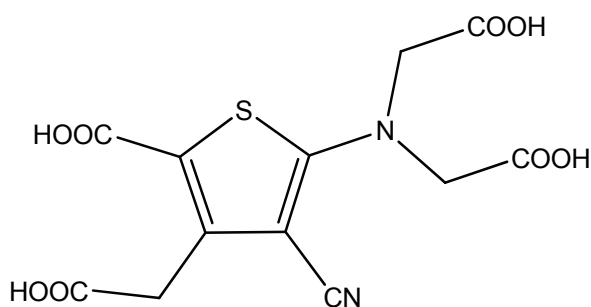
Les patientes doivent être supplémentées en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Les données disponibles permettent de recommander une durée maximale de traitement par PREOTACT® de 24 mois.

Après interruption du traitement par PREOTACT®, les patientes peuvent être traitées par un bisphosphonate pour continuer d'augmenter la densité minérale osseuse.

### II.1.2.3. Le ranélate de strontium

C'est un sel de l'acide 3-[(5-carboxy-4-carboxyméthyl-3-cyano)thiène-2-yl]3-azapentane-1,5-dioïque.



**Acide ranélique**

Le ranélate de strontium est composé de 2 atomes de strontium stable et d'une molécule d'acide ranélique.

## Mécanisme d'action

Le ranélate de strontium présente une double action :

- il augmente la formation osseuse dans les cultures de tissus osseux ainsi que la réplication des précurseurs ostéoblastiques et la synthèse de collagène dans les cultures de cellules osseuses ;
- il diminue la résorption osseuse en diminuant la différenciation des ostéoclastes et leur activité de résorption.

Il rééquilibre ainsi le métabolisme osseux en faveur de la formation.

Le strontium fait partie des métaux alcalino-terreux. Sa résorption par l'intestin est réduite en présence de calcium. Il se fixe sur les os et sa teneur augmente de manière dose-dépendante. Mais cela dépend de la durée d'exposition, du sexe et du site squelettique (préférence sur l'os trabéculaire).

Au niveau minéral, le strontium se substitue ioniquement au calcium de manière aléatoire. Il est principalement incorporé par échange à la surface des cristaux. Il a une préférence pour les os nouvellement formés. Les cristaux d'hydroxyapatite nouvellement formés sont plus réactifs et incorporent d'avantage d'ions strontium que les cristaux plus importants. Cependant cette substitution, même à fortes doses de strontium ne représente que 1/10 ions calcium.

Les cristaux contenant du strontium sont plus stables et présentent des formes plus régulières, leur taille reste inchangée. Plusieurs études montrent la double action du strontium par le biais de marqueurs biochimiques.

A partir du 3<sup>ème</sup> mois jusqu'à 3 ans de traitement, il est noté :

- une augmentation des marqueurs biochimiques de la formation osseuse :
  - phosphatases alcalines osseuses,
  - propeptides C-terminaux du procollagène de type I.
- une diminution des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse :
  - C-télopeptides sériques,
  - N-télopeptides urinaires.

## **Pharmacologie**

Plusieurs essais thérapeutiques effectués sur les rates ont montré une augmentation de la masse osseuse et une amélioration de la microarchitecture osseuse, de la qualité intrinsèque de l'os et de la résistance osseuse.

En clinique, le ranélate de strontium réduit le risque de fracture vertébrale et de la hanche. L'activité anti-fracturaire du médicament provient de sa capacité à augmenter la résistance mécanique des os. Il a été démontré que la DMO a augmenté de façon significative au niveau lombaire et du col fémoral sur 3 ans de traitement sans atteindre de plateau.

Le ranélate de strontium améliore les propriétés biochimiques de l'os tant au niveau vertébral que de la diaphyse fémorale. Un traitement au long cours n'entraîne pas d'altération du degré de minéralisation.

## **Précautions d'emploi**

Le ranélate de strontium doit être administré à distance des repas. Les aliments, le lait et les médicaments contenant du calcium peuvent diminuer sa biodisponibilité d'environ 60 à 70%.

Par ailleurs, étant donné sa lente absorption, il doit être pris au moment du coucher et de préférence au moins 2 heures après le dîner.

L'administration d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium (antiacides) devra se faire au moins 2 heures après la prise du ranélate de strontium. Si la prise d'antiacide est simultanée ou antérieure au ranélate de strontium, cela peut diminuer de 20 à 25% son absorption.

Le traitement devra être suspendu lors de la prise par voie orale de tétracyclines ou de fluoroquinolones, il y a une possibilité de chélation intestinale de ces antibiotiques.

Les granulés contenus dans le sachet doivent être mis en suspension dans un verre d'eau.

Les patientes traitées par le ranélate de strontium doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

## **Effets indésirables**

Les plus fréquents ont été des nausées, diarrhées, crampes et céphalées habituellement rapportées en début de traitement. Il est aussi décrit :

- une hypocalcémie sans traduction clinique,
- une élévation des CPK résolutive sans modification de traitement,
- un risque accru de thrombose veineuse et embolie pulmonaire.

## **Indications**

Le ranélate de strontium est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il est destiné à être utilisé de façon chronique.

## **Contre-indications**

Hypersensibilité au produit ou à l'un de ses excipients.

Allaitement.

## **Le seul médicament**

PROTELOS<sup>®</sup> ranélate de strontium

*Granulés pour suspension buvable à 2 g par sachet*

Posologie : 1 sachet de 2g/j en 1 seule prise *per os*.

### II.1.3. Le calcium, la vitamine D et le soleil

Le calcium et la vitamine D jouent un rôle essentiel, non seulement pour la minéralisation osseuse mais aussi pour les fonctions neuromusculaires, et c'est la raison pour laquelle la vitamine D a suscité un grand intérêt pour expliquer la pathogénie de l'ostéoporose, des chutes et des fractures.

Le rôle d'un déficit en calcium dans la pathogénie de la perte osseuse en rapport avec l'âge est établi depuis longtemps. L'accent a été mis, de plus en



plus sur les niveaux inadéquats du taux de vitamine D que l'on retrouve souvent dans la population âgée mais aussi chez l'adulte d'âge moyen.

Avant de commencer tout traitement, il est nécessaire d'évaluer les apports calciques et vitaminiques D par l'alimentation et si besoin les réajuster grâce à des suppléments alimentaires ou médicamenteux.

### *II.1.3.1. Le calcium*

#### **Généralités**

L'organisme humain renferme environ 1 200 g de calcium, dont 99% est localisé dans le squelette et les dents qui font office de réservoir calcique.

Une paroi intestinale normale, une fonction rénale et squelettique normales sont primordiales pour l'homéostasie normale du calcium.

L'absorption du calcium se fait soit :

- passivement par gradient de concentration au niveau de la paroi intestinale,
- activement grâce à l'action du 1,25-dihydroxycholécalférol à travers les canaux calciques de l'endothélium intestinal. Autrement dit, l'absorption de calcium est augmentée en présence de vitamine D.

Cette concentration varie en fonction des repas (20 à 60%) et dépend de la quantité de calcium biodisponible dans l'intestin, de l'âge, des besoins du squelette et du statut de la vitamine D.

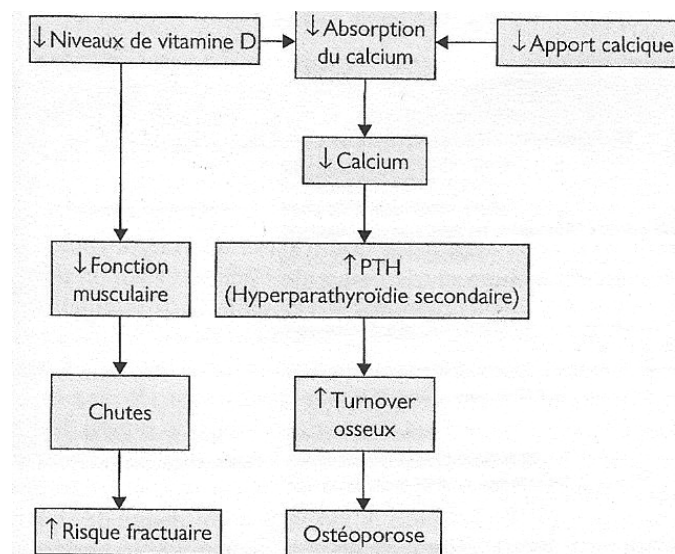
Élément plastique, sous forme d'hydroxyapatite, il confère au squelette ses propriétés mécaniques. Constituant organique sous forme ionisée  $\text{Ca}^{2+}$ , il intervient dans diverses fonctions essentielles :

- au niveau neuromusculaire : contraction musculaire, conduction nerveuse et libération de neurotransmetteurs,

- au niveau endocrinien : coagulation sanguine, activation de certaines enzymes, sécrétion hormonale,
- au niveau cellulaire : mobilité et division cellulaire, le maintien de l'intégrité des membranes.

En cas de carence alimentaire en calcium, l'organisme va puiser dans les réserves de calcium (os) afin de maintenir constant la calcémie. Cela est obtenu grâce à l'augmentation de la sécrétion parathyroïdienne qui vient accélérer le remodelage osseux. Mais, ceci a pour conséquence de favoriser au long terme la perte de substance osseuse, une réduction de la DMO et de la résistance mécanique du squelette en particulier l'os cortical.

Pour pallier cette perte, une administration suffisante de calcium procure un effet inhibiteur sur le remodelage osseux en réduisant l'hormone parathyroïdienne circulante.



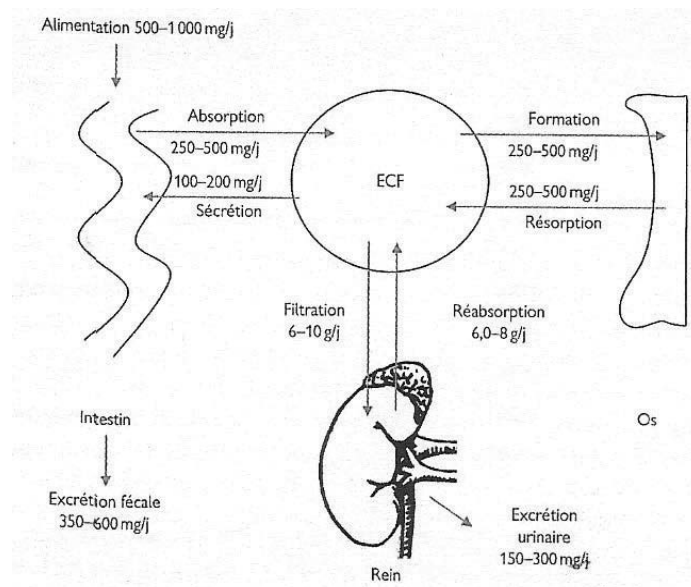
**Figure 10 : Les relations entre le calcium, la vitamine D et le risque fracturaire (D'après Clunie, 2009).**

L'apport conseillé pour un adulte est de 900 mg/j et de 1200 mg/j chez une personne ostéoporotique.

<b>POPULATION (femmes)</b>	<b>APPORT CALCIQUE QUOTIDIEN OPTIMUM</b>
Adultes	900 mg
Grossesse/Allaitement	1000 mg
>65 ans	1200 mg
>75 ans	1200 mg

**Tableau 11 : Apports calciques recommandés en fonction de l'âge (D'après Clunie, 2009).**

Le sujet adulte jeune est capable d'adapter son absorption intestinale de calcium au régime calcique précédemment ingéré. Lors d'une carence, il va augmenter son absorption calcique. Les sujets âgés ou ostéoporotiques ont besoin de cette supplémentation en calcium car ces personnes souffrent généralement de malabsorption calcique et donc ne sont pas capables d'adapter leur absorption.



**Figure 11 : La balance calcique normale (D'après Clunie, 2009).**

<b>ALIMENTS</b>	<b>QUANTITE</b>	<b>CALCIUM (mg)</b>
Fromage (cheddar)	100 g	800
Lait (demi-écrémé)	1 verre	729
Lait (entier)	1 verre	702
Sardines à l'huile	100 g	550
Figues sèches	100 g	230
Yaourt	125 g	225
Chocolat au lait	100 g	220
Epinards	100 g	130
Muesli	55 g	110
Brocoli (cru)	100 g	100
Fromage de lait de ferme	100 g	60
Pain blanc	1 tranche	55
Haricots cuits	100 g	45
Beurre	100 g	15
Pain complet	1 tranche	13

**Tableau 12 : Quantité moyenne de calcium contenue dans quelques aliments  
(D'après Clunie, 2009).**

Plusieurs études ont montré que la concentration de calcium dans l'organisme a un effet seuil. La médiane se situant à un apport de 700 à 800 mg/j. Chez l'adolescent, un apport inférieur à ce seuil aura un effet favorable sur la masse osseuse alors qu'un apport supérieur n'aura pas d'influence sur l'acquisition du capital osseux supplémentaire.

La phase de croissance osseuse s'effectue dès la vie fœtale jusqu'à la fin de l'adolescence (15 ans pour les filles, 18 ans chez les garçons). Il a été établi que le gain de DMO à la fin de la période pubertaire est lié aux apports calciques de la ration alimentaire. Mais ce gain ne sera préservé que si dans la période adulte, l'apport calcique reste insuffisant.

Pendant les périodes pré-ménopausique, ménopausique et post-ménopausique, une diminution de la masse osseuse est généralement constatée. Toutefois, une alimentation riche en calcium pendant ces périodes reste un élément important de la prévention ostéoporotique.

## **Les médicaments**

*Nous ne donnerons ici que quelques exemples de médicaments et nous développerons plus les effets indésirables et contre-indications du calcium en général.*

CACIT<sup>®</sup>; CALCIPRAT<sup>®</sup>; OSTRAM<sup>®</sup>; ... carbonate de calcium

Comprimés de 500, 750, 1 000 voire 1 200 mg

Posologie : Adulte : 1 000 – 1 500 mg/j

Enfant : 500 – 1 000 mg/j

CACIT VITAMINE D3<sup>®</sup>; FIXICAL VITAMINE D3<sup>®</sup>; IDEOS<sup>®</sup> calcium + vitamine D3

## **Indication dans l'ostéoporose**

Traitement d'appoint de l'ostéoporose (en cas d'apport calcique insuffisant).

## **Contre-Indications**

Hypercalcémie (> 105 mg/L) ; Hypercalciurie (chez l'adulte > 300 mg/j, chez l'enfant > 5 mg/kg/j).

Lithiase urinaire calcique ; Néphrocalcinose ; Calcifications tissulaires ; Immobilisation prolongée avec hypercalciurie et/ou hypercalcémie.

## **Précautions d'emploi**

Il est nécessaire de respecter un intervalle de 3 heures entre les prises orales de bisphosphonates, fluorure de sodium, magnésium et tétracyclines.

### *II.1.3.2. La vitamine D et le soleil*

La vitamine D ou calciférol est une vitamine liposoluble. Il existe plusieurs formes de vitamine D, mais les formes qui nous intéressent le plus sont :

- la vitamine D2 ou ergocalciférol qui est d'origine végétale, on la trouve dans la plupart des aliments ;
- la vitamine D3 ou cholécalciférol qui est synthétisée au niveau de la peau par l'action des ultraviolets sur le cholestérol. La vitamine D3 est également présente dans les aliments d'origine animale comme les poissons gras, l'huile de foie de poisson et le jaune d'œuf.

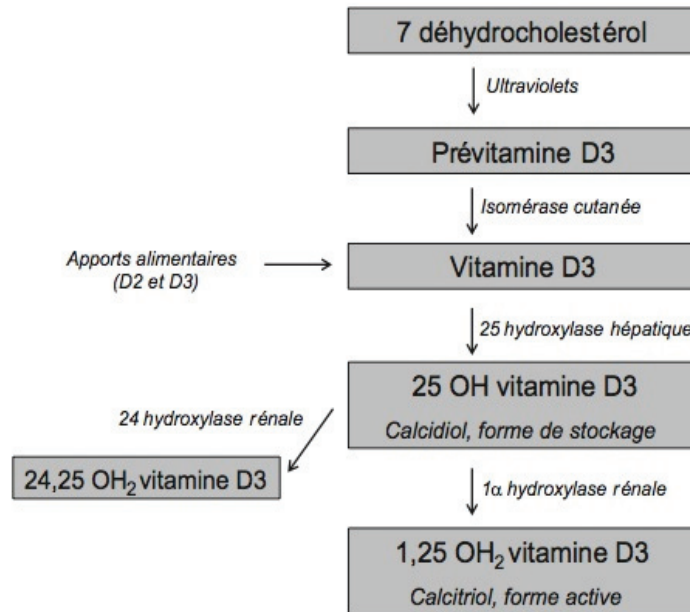
La source principale de vitamine D est réalisée par l'organisme lui-même. Elle est fabriquée après un long processus mettant en jeu 3 organes : la peau, le foie et le rein.

Au niveau de la peau et plus précisément des cellules profondes de l'épiderme, le 7-déhydrocholestérol (un des métabolites du cholestérol), par l'action du rayonnement ultraviolet (UVB) va former un précurseur de la vitamine D : la pré-vitamine D3. Par le biais d'une enzyme cutanée, la pré-vitamine D3 forme la vitamine D3.

La vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la « vitamin D binding protein » (DBP), jusqu'au foie où elle est hydroxylée pour former la 25 hydroxy-vitamine D [25(OH)D]. Cette hydroxylation n'est pas régulée, c'est-à-dire que plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25(OH)D formée est grande.

La 25(OH)D circule dans le sang avec une demi-vie de l'ordre de 3 à 4 semaines. Elle entre dans les cellules du tubule proximal rénal, soit sous sa forme libre (non liée à la DBP), soit associée à la DBP en se liant à une protéine de surface, la mégaline. Grâce à une enzyme, la 1-alpha hydroxylase, la 25(OH)D y est hydroxylée une deuxième fois pour former la 1,25 dihydroxy vitamine D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] ou calcitriol (forme active de la vitamine D). Cette hydroxylation rénale est étroitement régulée. Elle est soit stimulée principalement par la PTH, une hypophosphatémie ou de faibles apports alimentaires en calcium, soit inhibée par le FGF-23 et une hyperphosphatémie. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D est le métabolite actif de la vitamine D et sa demi-vie dans le sérum est de quatre heures environ.

Il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D *via* une enzyme, la 24-hydroxylase qui induit la production de composés inactifs [24,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D et 1,24,25 (OH)<sub>3</sub> vitamine D] transformés ensuite en acide calcitroïque inactif (Bouvard, 2010).



**Figure 12 : Formation de la vitamine D active (D'après Bacchetta, 2010).**

La vitamine D d'origine alimentaire est la seconde source. Elle est absorbée avec des graisses dans l'intestin grêle. Elle rejoint ensuite la circulation générale. Elle est stockée dans le sang, les muscles, les tissus adipeux, le foie, les reins et peut être selon les besoins dispatchée vers les intestins, les os, les glandes parathyroïdes.



<b>ALIMENT</b>	<b>QUANTITE QUOTIDIENNE</b>
Œufs	18 œufs moyens
Fromage	600 g
Lait	60 Litres
Beurre	2 kg
Céréales vitaminées	1200 g
Margarine	250 g
Thon en conserve	3 boîtes
Saumon en conserve	1 boîte
Sardines	2 boîtes

**Tableau 13 : Quantité théorique approximative de quelques aliments courants nécessaires pour compléter les taux recommandés quotidiens de vitamine D (D'après Meunier, 2005).**

La vitamine D possède plusieurs propriétés.

- Elle permet le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Elle facilite l'absorption active du calcium présent dans le tube digestif à travers la muqueuse intestinale et augmente la résorption tubulaire du calcium au niveau rénal.
- Elle facilite également l'absorption intestinale du phosphore.
- Elle aide à la fixation du calcium sur les os, c'est-à-dire à leur croissance, à leur renouvellement mais aussi à son excrétion rénale. Le calcitriol, métabolite de la vitamine D, stimule la synthèse

d'ostéocalcine (marqueur de l'ostéoformation), en se fixant sur des récepteurs spécifiques présents sur les ostéoblastes.

- Elle agit comme une hormone hypercalcémiante et va entrer en rapport avec les autres hormones du métabolisme phosphocalcique.

Une insuffisance vitaminique D peut avoir un effet négatif important sur la DMO, entraînant un début d'ostéomalacie. Elle peut entraîner aussi un hyperparathyroïdisme secondaire avec stimulation du remodelage osseux. La DMO est plus basse lorsque les taux en vitamine D sont bas et lorsque les taux de PTH sont hauts car il existe un rétrocontrôle négatif entre vitamine D et PTH.

La vitamine D seule n'a pas d'AMM concernant l'ostéoporose mais, elle est fortement indiquée aux âges extrêmes de la vie. Un nourrisson ou une personne âgée auront besoin d'un apport supplémentaire car leur production endogène ne sera pas suffisante. De plus, leurs réserves en vitamine D sont faibles du fait que la production rénale de calcitriol est moins efficace qu'un sujet adulte.

<b>Âge</b>	<b>Taux de vitamine D recommandé</b>
NOURRISSON	1000 UI/j
ENFANT - ADULTE	100 à 400 UI/j
GROSSESSE - ALLAITEMENT	800 UI/j
SUJET ÂGE	800 à 1000 UI/j

**Tableau 14 : Besoins vitaminiques D en fonction de l'âge (D'après Meunier, 2005).**

## Les médicaments

Nous ne donnerons ici que quelques exemples de médicaments. L'apport de vitamine D permet d'équilibrer les taux dans l'organisme afin d'éviter une fuite trop importante de calcium. En aucun cas, la vitamine D sert à traiter d'une manière curative l'ostéoporose.

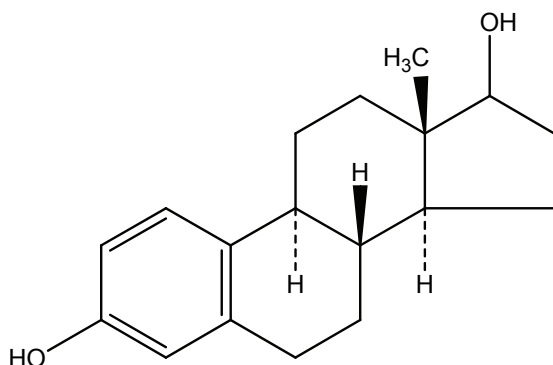
DCI	NOM	FORME & DOSAGE	POSOLOGIE
Cholécalciférol	ZYMAD <sup>®</sup>	Flacon ou ampoule	<u>Prophylaxie</u> : nourrisson 600 à 2 000 UI/j <u>Traitement curatif</u> : enfant 4 000 à 8 000 UI/j pendant 1 à 2 mois adulte 4 000 à 20 000 UI/j jusqu'à guérison
	UVEDOSE <sup>®</sup>	Ampoule de 100 000 UI	<u>Prophylaxie</u> : enfant et adulte 1 amp. 4 fois/an
Ergocalciférol	UVESTEROL D <sup>®</sup>	Flacon de 20 mL 1 500 UI/mL (1 dose n°2)	<u>Prophylaxie</u> : nourrisson et enfant 1 dose n°1 (1 000 UI)
	UVESTEROL ADEC <sup>®</sup>	Flacon de 20 mL 1 000 UI/mL en vit. D 3 000 UI/mL en vit. A 5 mg/mL en vit. E 50 mg/mL en vit. C	<u>Prophylaxie</u> : nourrisson et enfant 1 mL/j

**Tableau 15 : Différents médicaments à base de vitamine D  
(D'après Vital Durand, 2009).**

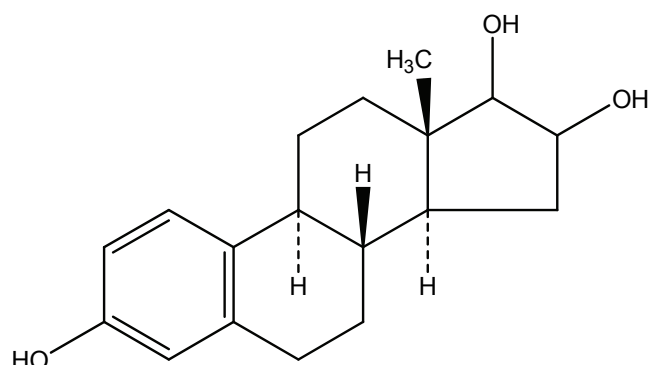
## II.1.4. Le traitement hormonal substitutif (TSH) ou thérapeutique hormonale de la ménopause (THM)

Le THS fut la première possibilité thérapeutique pour l'ostéoporose post-ménopausique avant l'introduction des bisphosphonates en 1990. En 2002, une étude américaine WHI (Women's Health Initiative) a remis en cause le rapport bénéfice/risque des THS et ainsi divisé l'opinion médical à ce sujet. En 2002 en France, seule une femme sur cinq acceptait le principe du THS mais avec une observance médiocre (50% des femmes l'arrêtaient au cours de la première année).

Désormais l'œstrogénothérapie substitutive n'est plus un moyen privilégié dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose.



**17 β-estradiol**



**estriol**

### Mécanisme d'action

Une des propriétés des œstrogènes est d'entraîner une inhibition de l'activité ostéoclastique. A la ménopause, la carence hormonale en œstrogène explique la perte osseuse rapide. L'administration d'œstrogènes permet de palier cette carence et de maintenir l'inhibition ostéoclastique. Secondairement, les œstrogènes permettent aussi d'augmenter l'activité ostéoblastique.

## Pharmacologie

Les THS ont plusieurs propriétés à la fois contre l'ostéoporose mais aussi sur la qualité de vie des femmes ménopausées, car ils prennent en compte l'ensemble des effets de la carence hormonale. Ils apportent :

- une efficacité dans le traitement des signes climatiques (bouffées de chaleur) ;
- un effet favorable sur le vieillissement cutané (épaisseur de la peau et contenu en collagène) et sur la sécheresse des muqueuses ;
- une amélioration de la trophicité du tractus uro-génital avec réduction des troubles urologiques (impériosité, nycturie, dysurie) ;
- une amélioration des troubles psycho-affectifs observés après la ménopause ;
- la prévention de perte osseuse post-ménopausique, et du risque fracturaire dans l'ostéoporose avérée. Cet effet protecteur des œstrogènes est directement proportionnel à la dose administrée et à la durée du traitement. Plus la dose est importante et de longue durée, meilleure est la protection osseuse mais plus le risque d'effets secondaires augmente.

Par contre les THS présentent de nombreux inconvénients non anodins, soit liés à une intolérance soit liés aux risques carcinogènes et vasculaires.

- Signes d'intolérance : retour des règles qui peuvent être évitées soit par un complément spécifique médicamenteux ; prise de poids, mastodynies palliées par une dose initiale réduite et une augmentation progressive.
- Signes carcinologiques et vasculaires : augmentation des risques de cancer gynécologique (réduite par l'addition de progestatifs au moins 12 jours/mois); pas d'effet favorable dans la prévention secondaire

des récurrences d'accidents coronariens chez la femme ayant des antécédents d'infarctus myocardique.

Les progestatifs sont nécessaires chez les femmes **non hystérectomisées** pendant au moins 12 j/mois, dont le but essentiel est de prévenir l'hyperplasie endométriale et le cancer de l'endomètre induit par les œstrogènes. En revanche, à moyen terme l'administration d'œstrogènes associés à des progestatifs, entraîne une augmentation du risque de cancer du sein.

Chez les femmes **hystérectomisées**, il n'est pas recommandé d'associer un progestatif sauf en cas d'antécédent d'endométriose.

### **Précautions d'emploi**

Les traitements œstrogéniques seuls sont réservés aux **femmes hystérectomisées**.

En ce qui concerne les associations œstro-progestatives, certaines spécialités sont prises d'une manière séquentielle, amenant à des hémorragies de privation, d'autres sont prises en continu ce qui annule l'effet hémorragique et améliore l'observance.

En cas d'oubli d'un comprimé, celui-ci doit être pris dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de la prise. L'oubli d'un comprimé peut favoriser la survenue de spotting et saignements.

Quelques incidents mineurs peuvent survenir (5 à 10% des cas), ils sont souvent liés à un déséquilibre des doses d'œstrogènes et de progestérone. Les plus fréquents sont les règles trop abondantes, les saignements entre les règles, les douleurs abdominales et les céphalées, les gonflements des seins, jambes lourdes, les œdèmes et la prise de poids. Dans ces cas, une consultation est nécessaire pour adapter le dosage ou changer de thérapeutique.

Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une contre-indication ou dans les cas suivants :

- ictère ou altération de la fonction hépatique,
- augmentation significative de la pression artérielle,
- céphalée de type migraine inhabituelle,
- grossesse.

Les THS peuvent aussi être liés à différentes pathologies, il est d'autant plus important d'y faire attention lors du suivi thérapeutique de la patiente.

- **Hyperplasie endométriale**

Le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente en cas d'administration prolongée d'œstrogènes seuls.

Chez les femmes non hystérectomisées, l'association d'un progestatif pendant au moins 12 jours par cycle diminue fortement ce risque.

Des métrorragies et des "spottings" peuvent survenir au cours des premiers mois de traitement. La survenue de saignements irréguliers plusieurs mois après le début du traitement ou la persistance de saignements après l'arrêt du traitement doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'éliminer une pathologie maligne.

La stimulation par les œstrogènes peut conduire à une transformation maligne ou pré-maligne des foyers résiduels d'endométriose. L'association d'un progestatif à un œstrogène doit être envisagée en cas de foyers résiduels d'endométriose chez les femmes qui ont subi une hystérectomie suite à une endométriose.

- **Cancer du sein**

Une étude randomisée *versus* placebo, la "Women's health initiative study" (WHI) et des études épidémiologiques, incluant la "Million women study" (MWS), ont montré une augmentation du risque de survenue de cancer du sein

chez les femmes traitées pendant plusieurs années par des œstrogènes seuls, des associations œstro-progestatives, ou la tibolone.

Pour tous les THS, l'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation et augmente avec la durée de traitement. Le risque diminue dès l'arrêt du traitement pour disparaître progressivement en quelques années (au plus 5 ans).

Dans l'étude MWS, l'association d'un progestatif aux œstrogènes conjugués équinés (CEE) ou à l'estradiol (E2) augmentait le risque relatif de cancer du sein, quels que soient la séquence d'administration (continue ou séquentielle) et le type de progestatif. Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la voie d'administration sur le risque de cancer du sein.

Dans l'étude WHI, les cancers du sein observés sous œstrogènes conjugués équinés et acétate de médroxyprogestérone (CEE + MPA) associés en continu étaient légèrement plus volumineux et s'accompagnaient plus fréquemment de métastases locales des ganglions lymphatiques que ceux observés sous placebo.

Les THS et plus particulièrement les traitements combinés œstrogène/progestatif, augmentent la densité mammaire à la mammographie, ce qui pourrait gêner le diagnostic de cancer du sein.

- **Accidents thromboemboliques veineux**

Le THS est associé à un risque relatif accru d'accidents thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire).

Une étude randomisée contrôlée et des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de THS par rapport aux non utilisatrices. Cet événement survient plutôt au cours de la première année de traitement.

Les patientes ayant des antécédents de thromboses veineuses récidivantes ou présentant une maladie thrombotique connue ont un risque accru d'accident thromboembolique veineux. Le THS pourrait majorer ce risque.

La survenue d'un accident thromboembolique impose l'arrêt du THS. En cas de survenue de signes évoquant une thrombose tels que gonflement douloureux



d'une jambe, douleurs soudaines dans la poitrine ou dyspnée, il est conseillé aux patientes de consulter immédiatement leur médecin. Un alitement prolongé au vue d'une intervention chirurgicale impose l'arrêt du THS pendant une durée au moins 4 à 6 semaines avant l'intervention.

- **Cancer des ovaires**

Certaines études épidémiologiques ont montré qu'une utilisation prolongée (au moins 5 à 10 ans) d'un œstrogène seul chez des femmes hystérectomisées était associée à un risque augmenté de cancer ovarien. L'effet d'une utilisation prolongée d'un THS œstro-progestatif n'est pas connu.

- **Autres précautions d'emploi**

Les œstrogènes pouvant provoquer une rétention hydrique, les patientes présentant une insuffisance rénale ou cardiaque doivent être étroitement surveillées.

Les femmes avec une hypertriglycéridémie préexistante doivent être surveillées pendant le traitement hormonal substitutif.

De rares cas d'augmentation importante du taux des triglycérides conduisant à une pancréatite ont été observés sous œstrogénothérapie.

## **Effets indésirables**

Les prescriptions de THS sont source d'effets indésirables potentiels :

- tumeurs bénignes/malignes du sein ou de l'endomètre,
- survenue d'accidents thrombo-emboliques induits par l'augmentation des facteurs de la coagulation et d'angiotensinogène (augmentation de la pression artérielle).

## **Indications**

L'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a publié des recommandations pour la prescription des THS.

- Pour les femmes en bonne santé, sans syndrome climatérique, sans facteur de risque d'ostéoporose, la prescription d'un THS n'est pas recommandée en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable.
- Pour les femmes souffrant de troubles du climatère qui altèrent leur qualité de vie, un THS peut être instauré si la femme le souhaite, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible.
- Pour les femmes ménopausées ayant un risque de fracture élevé, un THS peut être envisagé, uniquement en cas d'intolérance à un autre traitement de la prévention de l'ostéoporose et après évaluation individuelle précise et soigneuse du rapport bénéfice/risque.

**Autrement dit, un THS n'est pas systématiquement prescrit. Chez une patiente sous THS, il faut instaurer une évaluation régulière et personnalisée du traitement et une surveillance clinique rigoureuse. La patiente devra être préalablement être informée et volontaire.**

Cependant, lorsque le traitement est instauré plusieurs années après la ménopause, il doit être débuté à très faible dose et de façon continue, afin d'éviter les signes de mauvaise tolérance (réapparition des règles, tension mammaire).

L'arrêt du THS a pour effet une perte osseuse accélérée. La perte osseuse est contrôlée tant que dure le traitement, et reprend sa chute rapide les années suivant son interruption. L'augmentation du risque de fracture n'est donc pas totalement annulée par le THS, mais décalée dans le temps.

Le THS recommandé est une association œstro-progestative qui peut être séquentielle (25 jours d'œstrogènes et 12 jours de progestatifs par mois) ou combinée continue (25 jours par mois).

## **Contre-indications**

Elles sont nombreuses, il est donc très important d'y faire attention :

- cancer du sein connu ou suspecté,
- tumeurs œstro-dépendantes (dont la croissance est directement liée à cette hormone),
- accident thrombo-embolique artériel ou veineux, récent ou en évolution,
- saignement génital d'origine inconnue,
- maladie hépatique grave, aiguë ou chronique,
- maladie cardiaque emboligène,
- hyperplasie endométriale non traitée,
- porphyrie,
- grossesse.

L'association d'un SERM (raloxifène) et d'un THS est contre-indiquée.

## **Les médicaments**

*Dans cette partie nous ne donnerons que quelques exemples de médicaments et nous développerons plus les effets indésirables et contre-indications des THS en général.*

Les médicaments de substitution hormonale disponibles pour lutter contre l'ostéoporose sont :

- ✓ les œstrogènes (17  $\beta$ -estradiol),
- ✓ les progestatifs,
- ✓ les associations œstro-progestatives,
- ✓ la tibolone.

Pour le traitement de l'ostéoporose, ils peuvent être administrés par voie orale, par voie transdermique ou par voie percutanée.

Le plus souvent, il s'agit de formes orales bien que les voies percutanées semblent avoir la préférence de certains prescripteurs. La voie transdermique ou percutanée permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique ; elle est réputée moins thrombogène.

### **Les progestatifs**

<b>DCI</b>	<b>NOM</b>	<b>FORME &amp; DOSAGE</b>	<b>POSOLOGIE</b>
Médrogestone	COLPRONE®	cp. 5 mg	5 à 10 mg/j
Dydrogestone	DUPHASTON®	cp. 10 mg	20 mg/j en 2 prises du 16 <sup>ème</sup> au 25 <sup>ème</sup> jour du cycle
Nomégestrol (acétate)	LUTENYL®	cp. 5 mg	5 mg/j
Chlormadinone (acétate)	LUTERAN®	cp. 2; 5 et 10 mg	2 à 10 mg/j
Promégestone	SURGESTONE®	cp. 125 à 500 µg	125 à 500 µg/j
Progestérone micronisée	UTROGESTAN®	cap. molles orales ou vaginales de 100 ou 200 mg	200 mg/j du 16 <sup>ème</sup> au 25 <sup>ème</sup> jour du cycle

**Tableau 16 : Dosage et posologie de différents progestatifs  
(D'après Vital Durand, 2009).**

## Les œstrogènes

<b>VOIE</b>	<b>DCI</b>	<b>NOM</b>	<b>FORME &amp; DOSAGE</b>	<b>POSOLOGIE</b>
Orale	17 β- estradiol	ESTREVA®	cp. 1,5 mg	1 à 2 mg/j 21 j/mois
		OROMONE®	cp. 1 ou 2 mg	
		ESTROFEM®		
		PROVAMES®		
	estriol	PHYSIOGYNE®	cp. 1 mg	0,5 à 1 mg/j 21 j/mois
Percutanée	17 β- estradiol	ESTRODOSE®	0,75 mg/pression	0,5 à 1,5 mg/j 21 à 25 j/mois
		ESTREVA®	0,5 mg/pression	
Transdermique		DERMESTRIL®	Patchs à 25; 50; 100 µg/24h	2 patchs/sem 21 à 25 j/mois
		THAIS SEPT®	Patchs à 25; 50; 75 µg/24h	1 patch/sem 21 à 25 j/mois

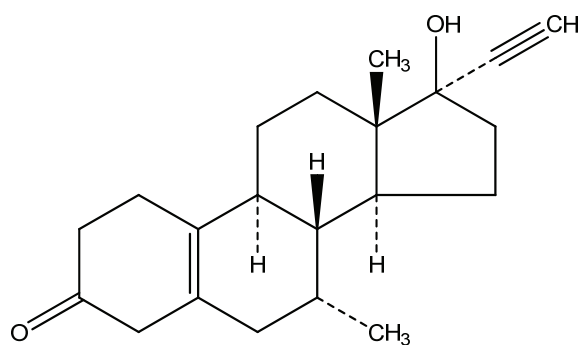
**Tableau 17 : Dosage et posologie de différents œstrogènes  
(D'après Vital Durand, 2009).**

## Les œstro-progestatifs

VOIE	DCI	NOM	FORME & DOSAGE	POSOLOGIE
Orale	estradiol + dydrogestérone	CLIMASTON®	cp. 1 ou 2 mg d'estradiol + 10mg dydrogestérone 14 cp. (œstrogène) puis 14 cp. (association)	1 cp./j en continu
	estradiol + cyprotérone	CLIMENE®	cp. 2 mg d'estradiol + 1 mg de cyprotérone 14 cp. (œstrogène) puis 14 cp. (association)	
	estradiol + noréthistérone	KLIOGEST®	cp. 2 mg d'estradiol + 1 mg de noréthistérone 28 cp. (association)	
Percutanée	estradiol + lévonorgestrel	FEMSEPTTEVO®	Patchs 50 µg d'estradiol + 10 µg lévonorgestrel	1 patch/sem en continu
		FEMSEPTCOMBI®	2 patchs 50 µg d'estradiol puis 2 patchs de 50 µg d'estradiol + 10 µg lévonorgestrel	

**Tableau 18 : Dosage et posologie de différents œstro-progestatifs  
(D'après Vital Durand, 2009).**

## La tibolone



**Tibolone**

La tibolone LIVIAL<sup>®</sup> est une molécule originale, n'entraînant pas ou peu les effets incriminés des œstrogènes. C'est un progestatif possédant une activité œstrogénique.

Il se transforme en effet en plusieurs métabolites à activité œstrogénique sélective se manifestant principalement sur les troubles climatiques et les troubles génito-urinaires.

Après une administration orale, la tibolone est rapidement convertie en 3 métabolites qui contribuent aux effets pharmacologiques :

- ✓ deux de ces métabolites (3 $\alpha$ -OH-tibolone et 3 $\beta$ -OH-tibolone) ont une activité œstrogénique;
- ✓ le 3<sup>ème</sup> métabolite ( $\delta$ -4 isomère de la tibolone) possède une activité progestative et modérément androgénique, tout comme la tibolone elle-même.

LIVIAL<sup>®</sup> est indiqué dans le traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus de 1 an.

Posologie : 1 cp./j. Pour débiter ou poursuivre un traitement dans l'indication des symptômes post-ménopausiques, la dose minimale efficace doit être utilisée pendant la plus courte durée possible.

### **Les phyto-œstrogènes**

Ce sont des compléments nutritionnels riches en extrait de soja.

Les graines de soja sont la source alimentaire la plus riche en isoflavones. Les deux isoflavones du soja sont la génistéine (majoritaire) et la daidzéine. De nombreuses études ont montré que ces isoflavones, consommées à doses équivalentes aux habitudes alimentaires asiatiques abaissent d'environ 50% les bouffées de chaleur.

Grâce à cette action démontrée, les isoflavones participent à l'amélioration de la qualité de vie des femmes en période de pré-ménopause et de ménopause. Ils permettent de traiter uniquement les troubles climatériques chez la femme et non de traiter l'ostéoporose.

**Il convient toutefois de rester vigilant face à ces compléments nutritionnels. Retenons pour le conseil officinal qu'ils sont déconseillés aux femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein.**



## **II.2. Stratégie thérapeutique de l'ostéoporose post-ménopausique**

Les traitements de l'ostéoporose sont discutés en fonction de l'âge, de l'existence d'une fracture, du nombre de facteurs de risques de fractures associés et du résultat de l'ostéodensitométrie.

Les facteurs de risques les plus connus sont :

- ✓ l'âge,
- ✓ le T-score du rachis lombaire et/ou de l'extrémité supérieure du fémur (FESF),
- ✓ des antécédents personnels de fracture,
- ✓ une corticothérapie ancienne ou actuelle,
- ✓ des antécédents de FESF chez les parents du 1<sup>er</sup> degré,
- ✓ une diminution de l'acuité visuelle,
- ✓ une insuffisance de masse corporelle,
- ✓ des troubles neuro-musculaires ou orthopédiques,
- ✓ le tabagisme.

Les traitements ne sont prescrits qu'après avoir corrigé une éventuelle carence en calcium et/ou en vitamine D, soit par correction des apports spontanés soit par supplémentation médicamenteuse.

Rappel :

<b>T-score</b>	<b>Niveaux de perte osseuse</b>
$-1 < T \leq 0$	Normale
$-2,5 < T \leq -1$	Ostéopénie
$T \leq -2,5$	Ostéoporose
$T \leq -2,5$ avec une ou plusieurs fractures	Ostéoporose <b><u>sévère</u></b>

### **Recommandations de l'AFSSaPS en l'absence de fracture**

L'objectif du traitement est de réduire le risque de première fracture dans les 5 à 10 années suivantes.

Chez les femmes ménopausées non fracturées, il est difficile d'évaluer le risque de fracture périphérique en général ; le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur dépend surtout de l'âge et du risque de chutes. La distinction par tranche d'âge a une simple valeur indicative.

## Femmes ménopausées de 50 à 60 ans

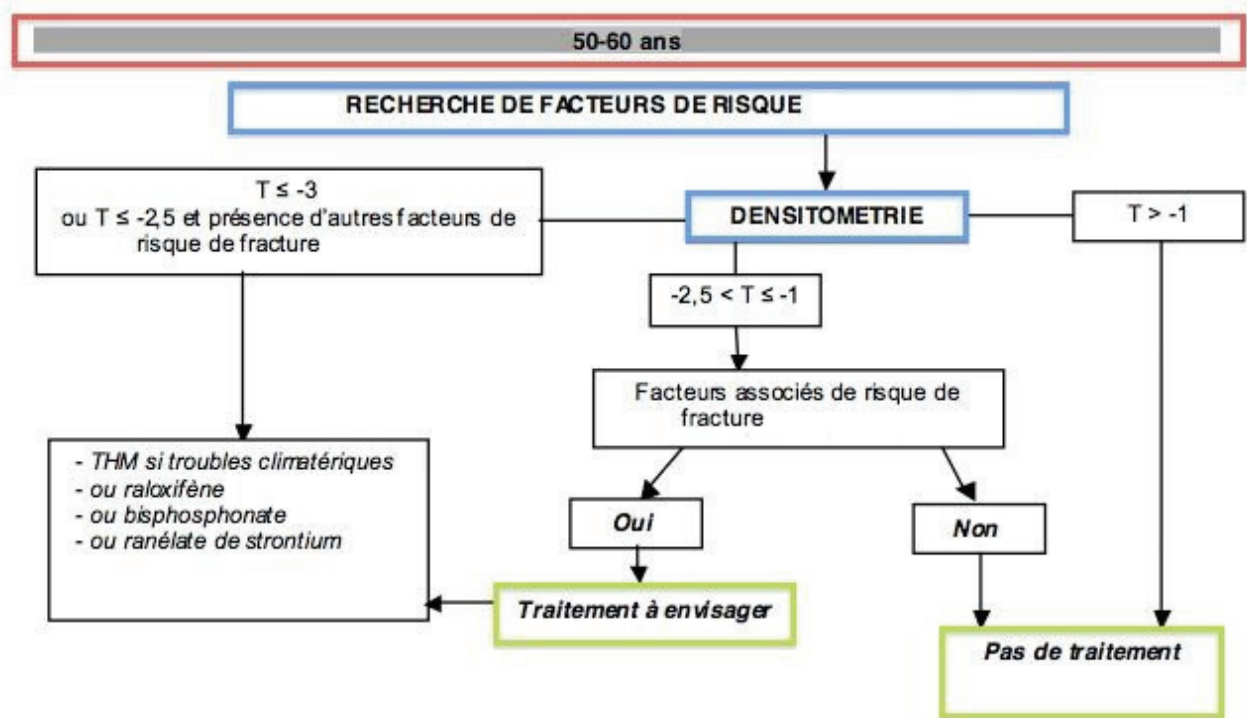


Figure 13 : Stratégie thérapeutique chez les femmes ostéoporotiques de 50 à 60 ans (D'après Cortet, 2006).

Il est recommandé de rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose avant de poser l'indication d'une ostéodensitométrie.

- **T ≤ -2,5 : un traitement peut être discuté**

A cet âge, le risque absolu de fracture est faible. L'indication du traitement est fonction de l'association de facteurs de risque :

- diminution importante de la densité osseuse ( $T < -3$ ),
- antécédent de fracture chez un parent de premier degré,
- présence d'autres facteurs de risque de fracture.

Les possibilités thérapeutiques sont :

- l'alendronate 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j),
- le risédronate 35 mg hebdomadaire (ou 5 mg/j),

- le raloxifène 60 mg/j,
- le ranélate de strontium 2 g/j,
- un traitement hormonal substitutif (THS).

Le THS est indiqué s'il existe des troubles climatériques, et la durée de sa prescription est fonction de ces troubles, après discussion du rapport bénéfice/risque avec la patiente. En l'absence de troubles climatériques, le THS peut être prescrit en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements. Si les doses utilisées sont inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse, une densitométrie osseuse doit être répétée après 2 ou 3 ans de traitement.

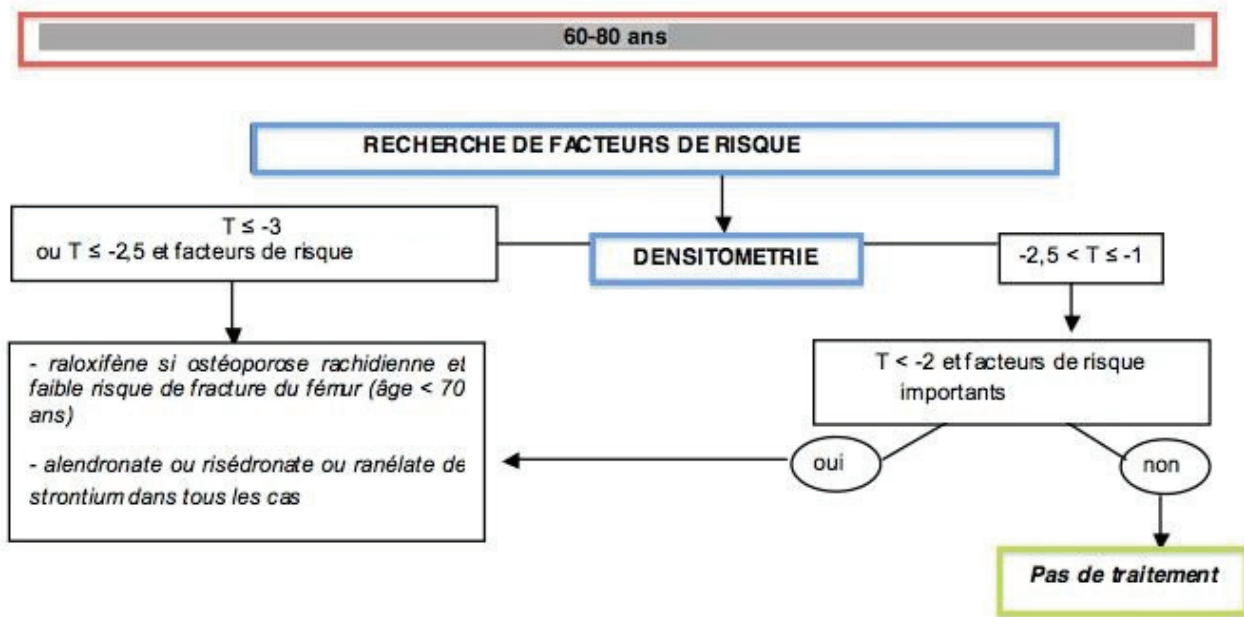
- **-2,5 < T ≤ -1 : un traitement n'est pas recommandé.**

Cependant, le risque d'évolution vers une ostéoporose existe, d'autant plus que la patiente est plus jeune, a des facteurs de risque d'ostéoporose et a un  $T < -2$ . La situation peut être réévaluée sur la base d'une deuxième ostéodensitométrie pratiquée après 3 à 5 ans. L'indication d'un traitement doit alors tenir compte de l'évaluation individuelle, du nombre de facteurs de risques associés, des effets extra-osseux bénéfiques ou indésirables et des contraintes des traitements.

Dans ce cas, les possibilités thérapeutiques sont :

- ✓ le THS, indiqué s'il existe des troubles climatériques,
- ✓ le raloxifène,
- ✓ les bisphosphonates et le ranélate de strontium ne sont envisagés que chez les femmes ayant plusieurs facteurs de risques de fractures associés, dont un T score < -2.

## Femmes de 60 à 80 ans



**Figure 14 : Stratégie thérapeutique chez les femmes ostéoporotiques de 60 à 80 ans (D'après Cortet, 2006).**

Il est recommandé de rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose, et d'envisager alors l'indication d'une ostéodensitométrie. La mesure de densité osseuse à privilégier chez les femmes les plus âgées est celle de l'extrémité supérieure du fémur ; la densité du rachis pouvant être ininterprétable du fait de son augmentation artéfactuelle par l'arthrose. La vérification d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D est indispensable ainsi qu'une information sur la nécessité d'une mobilité en charge suffisante.

### • **T ≤ -2,5 : un traitement doit être discuté**

L'indication du traitement dépend de la densité osseuse et/ou du nombre de facteurs de risque. Un traitement est recommandé en cas de :

- diminution importante de la densité osseuse ( $T < -3$ ),
- $T \leq -2,5$  associé à d'autres facteurs de risque.

Les possibilités thérapeutiques sont :

- ✓ l'alendronate 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg /j),
- ✓ le risédronate 35 mg hebdomadaire (ou 5 mg /j),
- ✓ le raloxifène 60 mg/j,
- ✓ le ranélate de strontium 2 g/j.

En cas d'impossibilité ou de contre-indications de ces traitements, en accord avec l'AMM, un THS peut être discuté.

Le raloxifène sera envisagé chez les femmes ayant une ostéoporose à prédominance rachidienne et un faible risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur. L'alendronate, le risédronate et le ranélate de strontium peuvent être utilisés dans tous les cas, y compris lorsque le risque de fracture périphérique est au premier plan.

**•  $-2,5 < T \leq -1$  : un traitement n'est pas recommandé**

Le risque absolu de fracture est faible et un traitement n'est pas recommandé. La situation peut être réévaluée sur la base d'une deuxième ostéodensitométrie pratiquée après 3 à 5 ans. Un traitement peut alors être indiqué si  $T < -2$ , en présence de plusieurs autres facteurs de risque de fracture.

Dans ce cas, les possibilités thérapeutiques sont :

- ✓ le raloxifène 60 mg/j,
- ✓ l'alendronate 10 mg/j (ou 70 mg/semaine),
- ✓ le risédronate 5 mg/j (ou 35 mg/semaine),
- ✓ le ranélate de strontium 2 g/j.

Le choix doit tenir compte du nombre de facteurs de risques associés, et des effets extra-osseux des traitements, des contre-indications spécifiques des médicaments et des contraintes des traitements et du risque de fractures périphériques en particulier de l'extrémité supérieure du fémur.

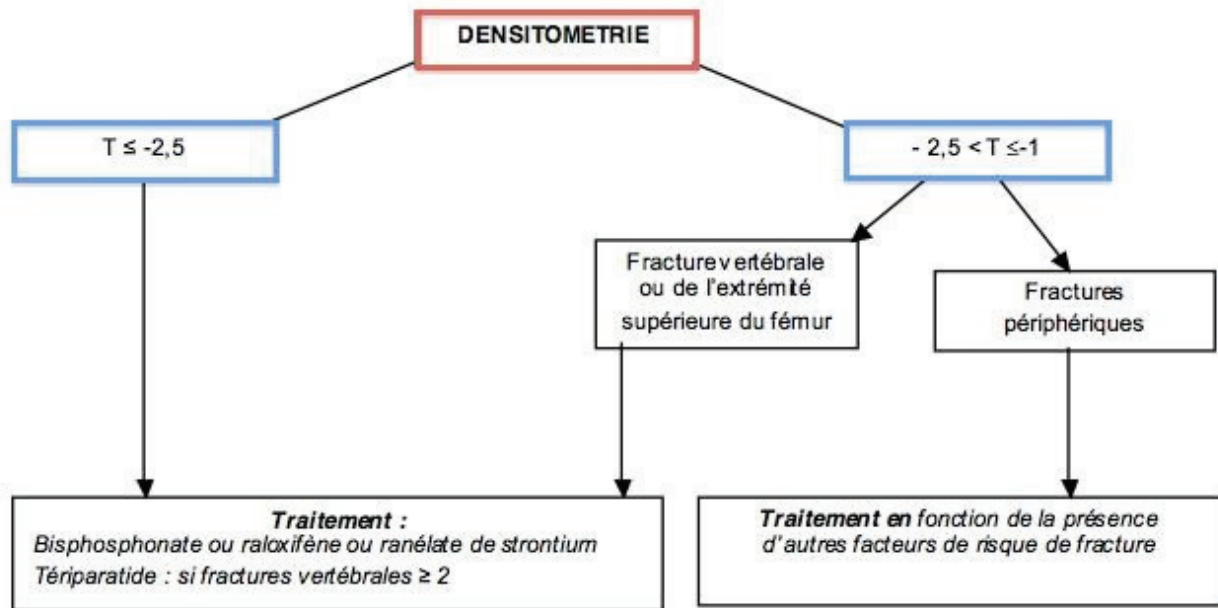
## **Femmes après 80 ans**

A cet âge, la carence vitamino-calcique est un facteur de risque essentiel de fracture par l'intermédiaire de l'hyperparathyroïdie secondaire qu'elle entraîne. La correction de cette carence a démontré son efficacité chez des femmes âgées institutionnalisées.

Si la preuve de l'ostéoporose est apportée par une mesure ostéodensitométrique, les options thérapeutiques sont les suivantes :

- ✓ le ranélate de strontium (2 g/j),
- ✓ le risédronate 5 mg/j (ou 35 mg hebdomadaire),
- ✓ l'alendronate 10 mg/j (ou 70 mg hebdomadaire).

## Recommandations de l'AFSSaPS en cas de fracture



**Figure 15 : Stratégie thérapeutique chez les femmes ostéoporotiques avec fracture (D'après Cortet, 2006).**

Les fractures ostéoporotiques peuvent concerner tous les os, sauf le crâne, le rachis cervical, les mains, les chevilles et les orteils. La recherche d'une cause métabolique ou maligne est indispensable avant de porter le diagnostic d'ostéoporose. Il est recommandé de pratiquer une ostéodensitométrie pour quantifier la diminution de la densité minérale osseuse.

### • **T ≤ -2,5 : un traitement est recommandé**

Les possibilités thérapeutiques sont les suivantes :

- ✓ l'alendronate 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j),
- ✓ le risédronate 35 mg hebdomadaire (ou 5 mg/j),
- ✓ le raloxifène (60 mg/j),
- ✓ le ranélate de strontium (2g/j),
- ✓ le tériparatide 20 µg/j.



Il n'y a pas de données permettant de comparer directement l'efficacité anti-fracturaire de ces traitements. Les données ostéodensitométriques et biochimiques ne doivent pas être utilisées pour cette comparaison. Le traitement doit être administré en fonction du risque de fracture vertébrale et/ou périphérique, de l'âge, du nombre de fractures et de la sévérité de la maladie.

Chez les femmes ménopausées fracturées, le risque de fracture périphérique augmente avec l'âge et l'association de facteurs de risque comme le nombre et la sévérité des fractures vertébrales, un antécédent de fracture périphérique, la diminution de la densité osseuse fémorale et le risque de chute. L'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur commence sa progression exponentielle à partir de la tranche d'âge 70-75 ans.

Par conséquent :

- ✓ si le risque de fracture périphérique est faible : peuvent être utilisés, l'alendronate, le risédronate, le raloxifène et le ranélate de strontium ;
- ✓ si le risque de fracture périphérique est élevé : peuvent être utilisés l'alendronate, le risédronate, le ranélate de strontium, le tériparatide ;
- ✓ s'il existe au moins deux fractures vertébrales : le tériparatide peut être prescrit en première intention.

Il n'existe pas de données dans la littérature testant l'efficacité des traitements en cas d'antécédents de fracture périphérique uniquement. Il est suggéré, dans ce cas, de suivre la même démarche seulement en cas de fracture vertébrale.

Chez les femmes après 80 ans, les options thérapeutiques sont :

- le ranélate de strontium (2 g/j),
- le risédronate 35 mg hebdomadaire (ou 5 mg/ jour),
- l'alendronate 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg par jour),
- le tériparatide.

	Raloxifène	Alendronate Risédronate	Ranélate de strontium	Tériparatide
Une fracture vertébrale et risque faible de fracture périphérique	OUI	OUI	OUI	OUI
Une ou plusieurs fractures vertébrales et risque de fracture périphérique (notamment du fémur) important		OUI	OUI	OUI
Maladie sévère (deux fractures vertébrales ou plus)	OUI	OUI	OUI	OUI

**Figure 16 : Stratégie thérapeutique de plusieurs médicaments en fonction du nombre de fracture vertébrale (D'après Cortet, 2006).**

- **$-2,5 < T \leq -1$  : un traitement n'est pas systématique, sauf si la fracture est vertébrale ou au niveau de l'extrémité supérieure du fémur**

Un traitement est indiqué en cas de fracture vertébrale ou de l'extrémité supérieure du fémur.

Dans les autres cas (fracture périphérique), le traitement n'est pas systématique. On vérifiera que les circonstances de survenue de la fracture évoquent une fragilité osseuse (chute de sa hauteur). Puis on évaluera individuellement le bénéfice attendu du traitement, qui pourra être indiqué si :

- ✓ la densité osseuse est basse ( $T \leq -2$ ) ;
- ✓ la présence d'au moins un facteur de risque supplémentaire de fracture.

- **$T > -1$  : Il faut rediscuter l'origine de la fracture. Aucun essai thérapeutique n'a été conduit dans cette population**

## II.3. L'avenir (Clunie, 2009)

Les molécules actuelles permettent de réduire de 50% le risque de fractures. Le but est désormais de trouver des stratégies additionnelles afin de réduire encore plus ce risque de fracture.

### II.3.1. Les molécules anti-résorption

#### *II.3.1.1. Le dénosumab*

Le dénosumab, comme son nom l'indique, est un anticorps monoclonal d'origine humaine exclusive (IgG2) qui diminue la résorption osseuse en bloquant l'activité des ostéoclastes.

Le récepteur RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B) est présent à la surface des ostéoblastes et permet grâce à son ligand (RANKL) de créer une entité (RANK/RANKL) responsable de la différenciation, de la maturation et de l'activation des ostéoclastes.

L'ostéoprotégérine (OPG) est un RANKL qui trompe le récepteur RANK, permettant une régulation endogène de cette voie.

Autrement dit, l'entité RANK/RANKL possède une activité ostéoclastique qui en temps normal est régulée par l'OPG formant l'entité RANK/OPG ayant une activité ostéoblastique. Chez une personne ostéoporotique l'activité RANK/RANKL est augmentée et la régulation par l'OPG n'est pas assurée.

Le dénosumab va agir en se liant au RANKL avec une très haute affinité et spécificité. Il bloque l'entité RANK/RANKL et stimule ainsi les effets endogènes de l'OPG.

Un nouveau médicament à base de dénosumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) fin 2010 mais n'est pas remboursé.

PROLIA® dénosumab

Solution injectable SC à 60 mg en seringue pré-remplie.

Posologie : 1 injection dans la cuisse tous les 6 mois.

Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et vitamine D.

(Centre Belge d'information pharmacocinétique, 2010)

### *II.3.1.2. Les inhibiteurs de l'intégrine*

Un microenvironnement à la surface de l'os est nécessaire à la résorption osseuse. La création de ce microenvironnement dépend de la capacité de l'ostéoclaste à identifier l'os et à s'y attacher. Les intégrines exprimées par les ostéoclastes sont des hétérodimères transmembranaires nécessaires à la liaison entre os et ostéoclastes. Ainsi l'inhibition des intégrines spécifiques aux ostéoclastes permettrait d'en diminuer leur action.

### *II.3.1.3. Les inhibiteurs de la cathepsine K*

La cathepsine K est une enzyme lysosomiale qui lyse le collagène de la matrice organique. Lors de la résorption osseuse, les ostéoclastes fixés à l'os forment un microenvironnement acide. Ce microenvironnement va détruire la partie minérale et, par conséquent, la partie organique. L'inhibition de la cathepsine K permettrait de diminuer la dégradation du collagène et donc de la matrice osseuse.

## II.3.2. Les molécules anabolisantes

### *II.3.2.1. L'hormone parathyroïdienne (PTH)*

La PTH est disponible sous forme d'une injection quotidienne, ce qui est assez contraignant.

Plusieurs études visent à rechercher d'autres voies d'administration (voie intranasale, voie transdermique).

### *II.3.2.2. L'inhibition du signal Wnt*

La voie du signal Wnt est une voie importante dans le contrôle de la différenciation des ostéoblastes. La lipoprotéine de basse densité (LRP5) et le récepteur « frisé » (fzl) transforment le signal du Wnt, induisant une formation osseuse. Seulement, il existe des inhibiteurs naturels de cette voie : le Dickkopf (Dkk) et la sclérostine. Le blocage de ces deux entités Dkk et sclérostine permettrait à la voie de signal Wnt de ne pas être inhibée et ainsi d'entraîner une formation osseuse.

### *II.3.2.3. Les antagonistes du récepteur à la sensibilité calcique*

Comme nous le savons, la PTH administrée continuellement et en grande quantité favorise la résorption osseuse, alors qu'une administration séquentielle en faible quantité favorise la formation osseuse.

La PTH est la principale hormone régulant l'homéostasie du calcium.

La sécrétion de PTH par les glandes parathyroïdes est régulée par de minimes changements des taux circulants de calcium. Ces taux sont détectés par des

récepteurs situés à la surface des cellules parathyroïdiennes, appelés les récepteurs sensibles au calcium (RSC).

Ainsi, les composés qui lysent le calcium, antagonistes du RCS, stimulent la sécrétion de PTH. Pour que la sécrétion de PTH soit séquentielle, il faut que la liaison RCS/antagoniste ne soit pas durable.

#### *II.3.2.4. L'interféron $\gamma$*

Une étude menée par les chercheurs de l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill explique qu'associer un certain groupe de cellules souches multipotentes (cellules souches mésenchymateuses) à l'interféron  $\gamma$  pourrait favoriser la croissance des os. L'interféron  $\gamma$  agit en inhibant la résorption osseuse comme nous l'avons vu précédemment. Cette étude menée sur un modèle animal démontre que l'interféron  $\gamma$  est un acteur dans le processus de différenciation des ostéoblastes et que les précurseurs des cellules osseuses peuvent être stimulés et produire cet interféron. De plus amples recherches vont être effectuées car l'interféron  $\gamma$  n'a été utilisé à ce jour que comme agent préventif des infections et pour renforcer le système immunitaire en cas de cancer.

## **Troisième Partie**

**Améliorer l'observance**

**Le rôle du pharmacien**

### **III.1. Un problème de santé publique (Cormier, 2007)**

L'ostéoporose constitue un enjeu majeur de santé publique en raison de sa fréquence et des conséquences (morbidité, mortalité) potentiellement graves des fractures. Le nombre de fractures ne fait que croître depuis plusieurs années, en raison d'une augmentation de l'espérance de vie de la population. Cependant, de récentes études épidémiologiques suggèrent que le nombre de fractures s'est stabilisé voire même légèrement en déclin. Cela peut être dû à l'apparition de nouvelles stratégies thérapeutiques pour l'ostéoporose visant précisément à réduire le nombre de fractures.

Cette maladie silencieuse concerne, en France, 1 homme sur 5 de plus de 50 ans, un quart des femmes de 65 ans et la moitié des femmes de 80 ans. Chaque année, on recense plus de 250 000 fractures dont plus de 50 000 fractures du col du fémur.

En conséquence, la loi de santé publique a fait de la réduction de la fréquence des fractures, un objectif majeur dans notre pays. Avec les plans « nutrition santé » et « bien vieillir », elle insiste par ailleurs sur les bienfaits d'une alimentation et d'une activité physique adaptées. De plus, depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2006, le diagnostic par ostéodensitométrie est remboursé par l'Assurance maladie sous certaines conditions pour les populations considérées à risque.

Dans la population générale (hommes, femmes, enfants), l'ostéodensitométrie est remboursée :

- en cas de fracture survenue sans traumatisme important,
- en cas de maladie ou de traitement pouvant provoquer l'ostéoporose.



Chez la femme ménopausée, elle est remboursée :

- en cas d'antécédent parental de fractures de l'extrémité supérieure du fémur,
- en cas d'état de maigreur si l'indice de masse corporel est inférieur à 19,
- en cas de ménopause prématurée avant l'âge de 40 ans,
- en cas d'antécédent de prise prolongée de corticoïdes.

Le prix de l'acte technique est de 39,96 euros et le remboursement est effectué à hauteur de 70%, auquel s'ajoute le prix de la consultation lorsque l'examen est fait par un rhumatologue.

## III.2. Suivi thérapeutique (Marcelli, 2010)

### III.2.1. Suivi thérapeutique médical

Avec l'allongement de l'espérance de vie et le diagnostic parfois précoce de l'ostéoporose à la cinquantaine, les femmes ménopausées, bénéficiant ou ayant bénéficié d'un traitement anti-ostéoporotique, sont suivies de façon très prolongée.

Dans l'ostéoporose post-ménopausique, si la stratégie initiale est actuellement bien définie, les modalités de surveillance sous traitement et de suivi à long terme demeurent en revanche discutées, en l'absence de critère objectif bien établi comme il en existe dans d'autres maladies chroniques.

Les omnipraticiens sont des personnes clefs dans le diagnostic de l'ostéoporose. Comme tout praticien, ils écoutent, examinent, diagnostiquent, traitent et dans quelques cas orientent vers des médecins spécialistes. Ainsi, ils ont une connaissance globale de leurs patients (antécédents, habitudes, pathologies en cours, historique des traitements, évolution morphométrique ...) et peuvent dépister précocement voire prévenir l'ostéoporose.

Les médecins rhumatologues sont des spécialistes du tissu osseux, et constituent une référence dans la prise en charge de l'ostéoporose. Mais généralement, ils interviennent *a posteriori* après la demande d'un confrère. Ils ne sont donc pas les mieux placés dans la prévention de cette maladie.

Enfin, les médecins gynécologues, sensibilisés aux actions préventives auxquelles ils sont régulièrement confrontés (dépistage du cancer du sein) peuvent diagnostiquer précocement une ostéoporose post-ménopausique.

### **Un programme d'éducation thérapeutique**

Valable pour n'importe quelle pathologie, l'éducation thérapeutique se fait par étape bien définie et doit mettre le patient au centre du sujet.

Pour commencer, le médecin doit effectuer un diagnostic éducatif. Celui-ci consiste à évaluer avec précision les besoins du patient. Dans le cas de l'ostéoporose, plusieurs professionnels de santé peuvent être mis à contribution : le médecin traitant, le rhumatologue, le gynécologue et selon les cas, le pharmacien, le diététicien, le kinésithérapeute et l'ergothérapeute. Le but est de connaître les antécédents du patient afin d'en évaluer les risques fracturaires, le mode de vie (alimentation, activité physique, environnement immédiat), les connaissances que le patient a de sa maladie (causes, conséquences) et de son traitement (médicaments et règles d'utilisation), ses craintes, son projet de vie...

Ensuite, le médecin va effectuer la consultation éducative personnalisée. Le but est de fixer des objectifs et d'expliquer comment y arriver mais aussi *a posteriori* de mesurer les compétences acquises et les progrès des patients.

Ainsi, l'éducation thérapeutique prend tout son sens et chaque professionnel de santé a un rôle à jouer.

Une fois le diagnostic posé, le traitement peut débuter. Suivant les traitements, la durée est souvent longue (4 à 5 ans), sauf pour la PTH et le tériparatide dont la durée de prescription est limitée à 18 mois. Au terme du traitement, le médecin ou le spécialiste vont réévaluer le risque de fracture afin de décider s'il est nécessaire de continuer le traitement, de l'arrêter ou de changer de thérapeutique. Ce suivi impose, durant la première année, des

consultations rapprochées tous les 3 mois, puis se fait tous les 6 à 12 mois, pouvant être complété par des bilans biologiques. L'ostéodensitométrie peut être répétée, si nécessaire 2 ou 3 ans après la fin des traitements.

### **Conseils de suivi des patients**

- Mesure de taille, 1 fois/an à partir de 50 ans. Selon l'AFSSaPS, une diminution de plus de 3 cm de la taille justifie une enquête étiologique et en particulier des radiographies du rachis lombaire.
- Vérifier la bonne observance du traitement et le respect des règles hygiéno-diététiques recommandées.

### III.2.2. Suivi thérapeutique pharmaceutique

**Un problème d'observance.** Une fois le diagnostic établi, l'enjeu majeur est de convaincre les patients de l'utilité d'un traitement au long cours. Au quotidien, nous observons que l'observance des traitements de longue durée est souvent insuffisante. Le pharmacien doit s'assurer que le traitement est bien pris et suivi dans la durée. Car plusieurs études observationnelles (ICARO : Incidence and Characterization of inadequate Responders in Ostéoporosis) ont démontré qu'une mauvaise observance des traitements oraux de l'ostéoporose augmente le risque de fracture. L'étude ICARO conduite chez 880 femmes ménopausées ostéoporotiques traitées par agent anti-résorptif pendant une durée médiane de 2 ans, montre que le risque fracturaire était augmenté de 68% chez les patientes ayant une mauvaise observance (entre 50 à 75%) comparativement à celles ayant une bonne observance (> 75%).

Une étude faite sur les bisphosphonates a mis en évidence l'intérêt des traitements mensuels par rapport aux traitements quotidiens ou hebdomadaires. La différence est marquée. Au bout de deux ans, seuls 31,5% des patientes continuent leur traitement de bisphosphonates en prise quotidienne contre 41,1% en prise hebdomadaire et 50% en prise mensuelle (Emery Cotté, 2008). Le niveau de persistance au traitement est un déterminant majeur de son efficacité. Cela a poussé les laboratoires à développer des formes à prise mensuelle ou annuelle.

La non-observance peut s'expliquer aussi par la maladie en elle-même. L'ostéoporose est une maladie chronique, silencieuse et indolore qui n'a pas d'impact sur la qualité de vie tant que les fractures sont absentes. La prise du traitement anti-ostéoporotique n'améliore donc pas d'une manière évidente l'ostéoporose comme pourrait l'améliorer un antalgique face à une douleur. Les effets thérapeutiques sont donc difficilement perceptibles. De plus les patientes ne sont pas assez sensibilisées à cette maladie et donc ne sont pas motivées à prendre un traitement au long cours.

**Une motivation.** Pour améliorer l'observance, un renforcement de la motivation est nécessaire et cela passe par une éducation du patient performante par le biais des médecins, des laboratoires et surtout des pharmaciens.

Effectuer régulièrement un suivi biologique par les dosages des marqueurs du remodelage osseux est bénéfique. Dans l'étude IMPACT, 2 302 femmes ménopausées recevant pendant 1 an un traitement anti-résorptif de l'ostéoporose ont été randomisées en deux groupes selon la stratégie de suivi. Dans le premier groupe (n = 1 189), les patientes recevaient, à 13 et 25 semaines, une information sur les résultats des mesures d'un marqueur du remodelage osseux. Dans le second groupe (n = 1 113), les résultats des dosages n'étaient pas communiqués. Après un an de traitement, les patientes recevant un message positif d'efficacité (celles pour lesquelles le marqueur

avait diminué de plus de 30%) avaient un taux d'abandon de traitement diminué de 29% comparativement à celles ne recevant aucun message. A l'inverse, les patientes recevant un message négatif, correspondant à une augmentation du marqueur de plus de 30%, avaient un risque de non-persistance au traitement à 1 an plus que doublé par rapport à celles ne recevant aucun message. La persistance au traitement à un an était identique chez les patientes informées de la stabilité du marqueur et chez celles recevant aucune information sur le résultat du dosage.

Ainsi, la patiente peut faire réaliser ses analyses et demander à son pharmacien d'officine de traduire et d'expliquer ses résultats biologiques lors de la délivrance de son traitement anti-ostéoporotique. Renforcer la motivation chez les personnes ayant un traitement qui fonctionne permet d'augmenter l'observance du traitement.

### **III.3. Education du patient et prévention de l'ostéoporose (Cormier, 2007)**

Le pharmacien d'officine est actuellement un acteur **incontournable** de la prévention et du suivi de cette pathologie. Son rôle consiste notamment à :

- ✓ sensibiliser le public sur les conséquences de l'ostéoporose ;
- ✓ informer sur les facteurs de risque de l'ostéoporose et sur les mesures de prévention à mettre en œuvre ;

- ✓ repérer les personnes à risque d'ostéoporose et les orienter vers une consultation médicale ;
- ✓ assurer le bon usage des médicaments prescrits et améliorer l'adhésion des patients aux traitements anti-ostéoporotiques par des conseils adaptés et éclairés ;
- ✓ délivrer des conseils pratiques visant à diminuer la survenue de fractures.

### III.3.1. Conséquences de l'ostéoporose

La principale conséquence de l'ostéoporose est la fracture par fragilité osseuse qui marque une évolution de la maladie. Les plus fréquentes sont les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, des vertèbres et des os de l'avant-bras. Toutes ces fractures peuvent retentir sur la qualité de vie et accroître les taux de morbidité et de mortalité.

**Les fractures des vertèbres** entraînent un tassement vertébral et donc une réduction de la taille et des déformations de la colonne. Ce tassement est bien souvent la cause d'une compression du tube digestif et provoque plusieurs complications comme un reflux gastro-œsophagien (RGO) ou une diminution de la capacité respiratoire (essoufflement). Il est donc important de contrôler la taille des personnes de plus de 50 ans et surtout chez la femme ayant une ostéoporose.

**Les complications des FESF** sont souvent post-opératoires. Par exemple, les complications d'ordre techniques dues à la prothèse de hanche (infection,

luxation, usure) ou organiques (de la phlébite jusqu'à l'embolie pulmonaire) dues à l'alitement.

Dans tous les cas, la survenue de ces fractures impliquent des examens complémentaires (prise de sang, examens d'urine, radiographie, ostéodensitométrie) ayant pour objectif d'éliminer les causes d'ostéoporose secondaire.

Les radiographies sont utiles en cas de suspicion de fractures vertébrales :

- lorsqu'apparaît une courbure anormale du dos ;
- lorsque les douleurs de la colonne vertébrales laissent suspecter une fracture vertébrale ;
- lorsque l'écart entre la taille mesurée et la taille annoncée dépasse trois centimètres.

La radiographie n'est pas nécessaire dans tous les cas, mais généralement aide à l'interprétation de l'ostéodensitométrie.

Les examens sanguins et urinaires sont indispensables pour déterminer les causes de l'ostéoporose. Les dosages sanguins généralement effectués sont les dosages du calcium, du phosphore, de la créatinine, des globules rouges et des globules blancs. L'hyperthyroïdie étant une maladie susceptible d'entraîner une ostéoporose, des examens endocrinologiques peuvent aussi être effectués.

Toutefois, lorsque le diagnostic d'ostéoporose est déterminé, la calcémie ne permet pas de savoir si les apports alimentaires de calcium sont suffisants. La calcémie peut être normale, alors que les apports sont carencés. En cas d'ostéoporose, il est nécessaire d'avoir recours à une supplémentation médicale en calcium.



### III.3.2. Facteurs de risque et prévention

Un certain nombre de facteurs de risque peuvent être néfastes pour le squelette ou entraîner une perte osseuse accélérée. Il y a des facteurs de risques constitutionnels contre lesquels on ne peut rien (ethnie, petite taille, antécédents familiaux) et des facteurs de risques environnementaux contre lesquels on peut lutter (tabagisme, régimes carencés, activité sportive trop intense).

**Le tabac** déclenche des ménopauses plus précoces et diminue l'effet protecteur des hormones sexuelles féminines sur le risque de la FESF.

**L'alcool** est dangereux pour l'os car il entraîne une diminution de la formation osseuse et une insuffisance en hormone sexuelle.

**Le sel**, pris en trop grande quantité (>8,5g/j) majore la fuite urinaire du calcium. C'est une fuite mécanique. Le calcium suit le sel éliminé dans les urines. Plus l'élimination de sel est importante, plus celle du calcium l'est aussi. Ainsi, il convient d'éviter les aliments trop salés (charcuterie, conserve, crustacés...).

**Une bonne alimentation** est primordiale. Des régimes amaigrissants trop sévères, des régimes carencés, un faible poids corporel (maigreur), une dénutrition ou malnutrition sévère sont des facteurs de risque d'ostéoporose. Un régime pauvre en produits laitiers peut amener à une carence en calcium responsable de l'ostéoporose. Il est conseillé, par ailleurs, d'avoir une alimentation pauvre en sel, thé, café et d'éviter les excès de protéines, surtout animales entraînant une augmentation de la fuite de calcium dans les urines. De plus, une alimentation riche en fibres (céréales, légumes secs) pris en même temps que les produits laitiers peut diminuer d'une manière

conséquente l'absorption du calcium. De même, les sodas riches en phosphates gênent cette absorption.

Enfin, pour lutter efficacement contre l'ostéoporose, il faut adopter les habitudes alimentaires suivantes :

- faire au moins 3 repas par jour sans négliger le petit-déjeuner, ne pas sauter de repas, ni grignoter entre les repas et varier son alimentation ;
- boire 1,5 L d'eau par jour et de préférence une eau minérale riche en calcium (CONTREX<sup>®</sup>, HEPAR<sup>®</sup>) ;
- éviter les excès d'alcool (plus de deux verres par jour), de café (plus de 0,5 L/j) et de thé ;
- ne pas abuser de sel et d'aliments salés (< 8 g/j) ;
- éviter les excès de protéines (viande, poisson ou œufs en trop grande quantité), une alimentation normale en protéines aide à fixer le calcium ;
- consommer au moins quatre produits laitiers par jour (en variant les produits).

**La sédentarité** est un des facteurs de risques majeurs ; une immobilité prolongée, un alitement ont pour conséquence une perte musculaire et une fragilité osseuse. A l'inverse, une activité physique régulière et non brutale permet d'entretenir un capital musculaire et d'activer le métabolisme osseux.

**Le soleil** et plus particulièrement les UV B sont nécessaires à la production de vitamine D par notre organisme et ainsi favorise l'absorption du calcium. Une insuffisance d'ensoleillement peut être la cause de cette maladie. La recherche et la correction d'une carence en calcium et en vitamine D constituent un préalable indispensable à l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique.

Tous ces facteurs de risques environnementaux peuvent être corrigés. La prévention dans cette maladie est primordiale et démarre dès l'enfance par des règles hygiéno-diététiques convenables.

Il faut s'assurer d'un apport quotidien suffisant en :

- **calcium**, trouvé dans l'alimentation (lait, fromage, yaourt, certaines eaux minérales) ; l'idéal est de prendre quatre produits laitiers par jour, apportant chacun 200 mg de calcium et de boire une eau enrichie en calcium ;
- **vitamine D**, mais l'alimentation seule ne suffit pas aux besoins quotidiens ; en moyenne, l'alimentation apporte 100 UI/j alors que les apports nécessaires sont de 400 à 800 UI/j ; on la trouve dans les huiles de foie de poisson, le jaune d'œuf, les foies d'animaux, le fromage et certains poissons gras ; une prescription compensatrice peut être nécessaire en hiver ou lors d'une carence, sous forme de gouttes ou d'ampoules ;
- **soleil**, un quart d'heure d'exposition (visage et bras), trois jours par semaine suffit à prévenir les carences en vitamine D ; tout en faisant attention pendant la période estivale aux UV A dangereux pour la santé ; il faut savoir que l'utilisation de crèmes solaires freine l'absorption de la vitamine D.

**Faire une activité sportive en charge régulière et modérée**, autrement dit, une activité qui obligera le corps à supporter son propre poids (marche ou course à pied, football, danse). Pour débuter une activité physique, le plus tôt est le mieux. Pendant l'enfance et plus particulièrement à l'adolescence, c'est à ce moment-là que notre capital osseux se construit. Il est déterminé à 80% par nos gènes et à 20% par notre hygiène de vie et activité physique. Ainsi même si les os se fragilisent au cours de la vie, ils seront moins pauvres en fin de vie puisqu'ils étaient plus riches au départ. Toutefois, à l'âge adulte, il ne

faut pas baisser les bras même si le gain en capital osseux est moins important. Il n'est jamais trop tard pour bien faire.

### III.3.3. Bon usage des médicaments et conseils médicaux

Pour prévenir la destruction de l'os, il est indispensable de faire de l'exercice, d'apporter du calcium et de la vitamine D en quantité suffisante et de supprimer les facteurs de risque. Toutefois, lorsque ces mesures sont adoptées mais insuffisantes, il est possible d'avoir recours à un traitement, afin de stopper cette destruction osseuse.

#### *III.3.3.1. Bon usage des médicaments*

**Les consignes du traitement par bisphosphonates** sont strictes et doivent être respectées sous peine d'effets indésirables graves et d'un manque d'efficacité du traitement. Pris par voie orale, il doit être administré à distance d'un repas, plus généralement le matin à jeun, dans un grand verre d'eau, sans absorption de lait ou dérivés. La personne ne doit pas se recoucher par la suite. Des complications peuvent apparaître au niveau des os des mâchoires (ostéonécrose) lors d'extractions dentaires mais elles sont rares. Toutefois, il est préférable de signaler au chirurgien-dentiste un tel traitement.

**Certains traitements peuvent être néfastes à l'ostéoporose.** Les traitements au long cours ou à forte dose à base de cortisone, de phénobarbital, de phénylhydantoïne ou d'héparine sont capables d'induire directement une ostéoporose. Il est reconnu qu'une dose supérieure à 7,5 mg/j de cortisone pendant plus de trois mois peut entraîner une ostéoporose,

seulement cette perte osseuse est imprévisible et touche plus particulièrement les enfants et les femmes ménopausées. Lors d'un traitement au long cours de cortisone, il faut penser à la prévention de l'ostéoporose et au régime sans sel. Cette prévention consiste à corriger l'existence d'éventuelles carences en :

- calcium, si l'apport alimentaire est insuffisant (le but étant d'être entre 1 200 à 1 500 mg/j) ;
- vitamine D, car il est déconseillé de s'exposer au soleil avec tout traitement à base de cortisone ;
- hormones, lors de la pré-ménopause, de la ménopause ou lors de troubles climatériques.

Les traitements hormono-dépendants (cancer de la prostate, cancer du sein) peuvent induire une baisse de l'activité ostéoblastique (anti-aromatase, agoniste de la GnRH) du fait de leur blocage hormonal mais nécessaire pour lutter contre le cancer. D'autres traitements peuvent induire indirectement une ostéoporose par leur effet sédatif, vertigineux ou d'hypotension orthostatique favorisant ainsi les chutes.

### *III.3.3.2. Conseils médicaux*

**L'activité physique** doit être adaptée à l'état de santé du patient. Elle doit être régulière car l'arrêt de l'exercice conduit à une perte rapide des bénéfices osseux et musculaires. Tant qu'il est pratiqué une activité physique, les cellules osseuses se solidifient, mais avec la sédentarité, l'os s'appauvrit. L'os s'adapte aux besoins, s'il n'y a plus d'effort à produire, le tissu osseux se raréfie progressivement.

Chez une personne ostéoporotique, les os sont fragiles et susceptibles de casser sous l'effet d'un choc modéré (chute) ou même d'un effort trop violent. Il faut donc éviter les activités physiques qui entraînent trop de contraintes sur les os fragiles et en particulier sur le corps des vertèbres mais aussi les activités physiques à risque de chutes comme le vélo, le ski alpin.

Le maintien de son capital musculaire permet de faire fonctionner l'ensemble de son organisme et de rester en forme. Il vaut mieux effectuer une activité en bon état de forme, la fatigue pouvant favoriser les faux mouvements ou les chutes. Il convient d'éviter les mouvements brutaux et de protéger la colonne vertébrale en limitant les mouvements de flexion et de rotation. Penser à ne pas bloquer sa respiration lors d'un effort.

Quelques recommandations peuvent être données pour éviter les chutes :

- avoir une activité physique régulière pour entretenir la forme physique ;
- connaître ses limites, afin de ne pas les dépasser et ainsi prendre trop de risques ;
- s'aider d'un kinésithérapeute qui améliorera la souplesse et l'équilibre du corps ;
- éviter les médicaments diminuant la vigilance ;
- faire surveiller sa vision ;
- éviter de se lever trop brusquement, surtout chez les personnes sous traitement antihypertenseur ;
- supprimer à la maison tout objet qui pourrait entraver la déambulation et installer un bon éclairage ; à l'extérieur, faire attention aux marches et aux sols glissants et surtout bien se chauser.

Les sports les plus avantageux sont ceux au cours desquels il existe un impact sur le sol qui transmet une pression positive sur les os. De plus, certains sports permettent d'entretenir une souplesse et un équilibre. Cela permet de lutter contre les risques de chute. Il est préférable de choisir des activités physiques qui demandent au squelette de résister à des contraintes plus importantes que d'habitude sans être excessives. Les sports les mieux adaptés pour lutter contre l'ostéoporose sont les activités physiques « en charge » (la marche, la course à pied ou la danse). Ils obligent le corps à supporter son propre poids. Toutefois même les activités « en décharge » (musculture) permettent d'entretenir son capital osseux et musculaire à condition d'effectuer des contraintes musculaires soutenues contre des résistances importantes. Il est par ailleurs meilleur pour la santé de faire chaque jour des séries en nombre limité avec des poids un peu lourds, plutôt que des séries plus nombreuses sans poids.

Quelques exemples

- **Contraction des muscles de l'avant-bras.** En position assise face à une table, les coudes sur la table, effectuer chaque jour 5 séries de 10 mouvements lents de rotation (externe/interne) avec des bouteilles en plastique pleines.
- **Flexion de la hanche contre résistance.** En position assise, le buste bien droit contre le dossier, fixer des poids en fonction de sa force au niveau des chevilles et effectuer des mouvements répétés de flexion de hanche (5 séries de 10 mouvements lents par hanche).
- **Extension du tronc.** A genoux contre le bord du lit, le tronc reposant sur le lit et les bras légèrement écartés du tronc, effectuer des mouvements d'extension de faible amplitude (sans se cambrer) et maintenir l'extension pendant quelques secondes en maintenant la tête bien droite dans le prolongement du tronc (3 séries de 10 mouvements).

- **Ecartement de la cuisse.** Couché sur le côté, rehausser la tête en s'accoudant par terre et fixer un poids sur la cheville. Elever (écarter de l'axe du corps) la jambe tendue puis la reposer sur le plan d'appui. Répéter cet exercice doucement plusieurs fois.

**Le calcium.** Contrairement aux idées reçues, les yaourts n'entraînent pas une décalcification. Certains yaourts ont un goût acide dû à la transformation partielle du lactose en acide lactique après fermentation. L'acidité peut favoriser une déminéralisation mais l'action acidifiante du yaourt est insignifiante dans ce cas-là.

Le lait de soja reste un produit paradoxal. Le lait de soja est constitué de graines de soja et d'eau. Ces produits sont généralement pauvres en calcium et ne permettent pas de couvrir les besoins classiques. Néanmoins le soja fait partie des phyto-œstrogènes et comme nous l'avons vu précédemment les œstrogènes permettent de diminuer l'ostéoporose. Les phyto-œstrogènes ont fait l'objet de nombreuses études et montrent qu'ils peuvent améliorer les troubles climatiques. Toutefois ces produits n'ont aucun effet osseux et ne sont pas recommandés pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose. Ils suivent les contre-indications liées aux œstrogènes. Les phyto-œstrogènes se retrouvent dans le soja mais aussi dans le thé et les pois chiches.

Les produits allégés en graisse contiennent la même quantité de calcium que dans le produit d'origine. Le calcium se trouve dans la partie maigre du lait donc l'instauration d'un régime hypocalorique ou hypoglycémique n'aura pas de conséquence sur la quantité absorbée de calcium.

**L'alcool et le tabac** agissent directement sur les cellules ostéoblastiques, pour en diminuer leur action. Le tabac est la substance principalement incriminée car il favorise l'ostéoporose par action directe sur les cellules mais aussi en favorisant une ménopause prématurée.



**Les corsets** peuvent être prescrits lorsque survient un tassement ou une fracture vertébrale. Contrairement aux idées reçues, le corset ne va pas diminuer significativement la musculature dorsale. Au contraire, le corset permet d'avoir une activité physique minime mais nécessaire pour entretenir cette force musculaire. Très souvent, les personnes n'acceptant pas de corset restent alitées plusieurs jours et ne font plus d'exercices à cause des douleurs, c'est à ce moment-là que se produit une fonte musculaire dangereuse.

### III.3.4. Personnes à risque

Le pharmacien a un rôle central dans la prévention de l'ostéoporose. Suite à la bonne connaissance de ses patients, il est à même de repérer plus précocement les personnes à risque.

Quelques questions à poser pour repérer les personnes à risque

- Un de vos parents s'est-il fracturé le col du fémur à la suite d'un choc ou d'une chute sans gravité ?
- Vous êtes-vous fracturé un os à la suite d'un choc ou d'une chute sans gravité ?
- Votre taille a-t-elle diminué de plus de 3 cm après l'âge de 50 ans ?
- Avez-vous pris des corticoïdes pendant plus de 3 mois consécutifs ?
- Souffrez-vous d'hyperthyroïdie ou d'hyperparathyroïdie ?
- Quelle est votre consommation d'alcool et de tabac ?

- Votre ménopause a-t-elle débuté avant l'âge de 45 ans ?
- Avez-vous été en aménorrhée pendant plus de 1 an, sans substitution hormonale ?
- Avez-vous des problèmes d'érections liés à un déficit en testostérone ?

### **III.4. Une prescription en détail**

Madame Dupont se présente en se plaignant à la pharmacie d'aphtes buccaux.

Cette cliente habituelle âgée de 82 ans mesure 1m62 pour 52 kg. Il y a 3 ans, des douleurs rhumatismales ont été traitées par DIPROSTENE<sup>®</sup> en infiltrations et MYOLASTAN<sup>®</sup>. L'année dernière, une dorsalgie aiguë après un effort minime avait fait suspecter un tassement vertébral, confirmé par examens radiologiques. Une ostéodensitométrie a été réalisée (T-score = -2,9), et les examens biologiques confirment le diagnostic d'ostéoporose post-ménopausique. Le médecin avait alors instauré un traitement par DIDRONEL<sup>®</sup> 400 mg et OROCAL D3<sup>®</sup>, associé à du paracétamol.

Il y a une semaine, cette patiente s'est présentée avec la prescription suivante :

- BONVIVA<sup>®</sup> 150 mg : 1 cp., 1 fois/mois
- OROCAL D3<sup>®</sup> 500 mg / 400 UI : 1cp. à sucer 2 fois/j
- MYOLASTAN<sup>®</sup> 50 mg : 1 cp. au coucher pendant 15 j
- DOLIPRANE<sup>®</sup> 500 mg : 2 cp., 2 fois/j QSP : 3 mois

Elle revient aujourd'hui car elle souffre d'aphte et de difficulté à se lever le matin. Elle demande spontanément du PANSORAL<sup>®</sup>.

### **Bref résumé pharmaco-thérapeutique de l'ordonnance**

BONVIVA<sup>®</sup> : acide ibandronique (bisphosphonate) pour traiter l'ostéoporose post-ménopausique.

OROCAL D3<sup>®</sup> : carbonate de calcium + cholécalciférol (calcium et vitamine D) pour pallier les carences de ces deux composés.

MYOLASTAN<sup>®</sup> : tétrazépam (benzodiazépine myorelaxante) pour traiter les contractions musculaires douloureuses.

DOLIPRANE<sup>®</sup> : paracétamol (antalgique périphérique) pour traiter symptomatiquement la douleur.

## Analyse

DIDRONEL<sup>®</sup> reste un médicament assez complexe à instaurer chez les personnes âgées (1 cp./j pendant 14 j puis arrêt de 2 mois et demi) par rapport au BONVIVA<sup>®</sup> (1 cp./mois). BONVIVA<sup>®</sup> fait partie de la famille des bisphosphonates et donc les conditions de prise doivent être respectées. Prendre BONVIVA<sup>®</sup> le matin à jeun dans un grand verre d'eau peu minéralisé sans s'allonger dans l'heure qui suit, 1 fois/mois à la même date. Ne pas le sucer, ni le croquer. **La présence d'érosion buccale due aux bisphosphonates est fréquente lors d'un mauvais usage de ce médicament et doit alerter le pharmacien. Le pharmacien dans ce cas doit rappeler les consignes de prise à cette patiente.**

OROCAL D3<sup>®</sup> doit être pris à distance du bisphosphonate c'est-à-dire au moins une heure entre les deux médicaments. La prise concomitante de calcium et de bisphosphonate entraîne la formation de complexes et ainsi risque de diminuer l'absorption digestive du bisphosphonate. Pour simplifier, il est souhaitable de ne pas prendre l'OROCAL D3<sup>®</sup> le jour de la prise de BONVIVA<sup>®</sup>.

MYOLASTAN<sup>®</sup> peut induire cette difficulté à se lever le matin. Rappelons que la posologie de ce médicament pour une personne âgée comme le stipule l'AMM est de 0,5 cp. le soir pour débiter.

DOLIPRANE<sup>®</sup> dans le cas d'une douleur continue, peut être prescrit à hauteur de 1g toutes les 6 h.

## Après appel du médecin

S'il n'y a pas d'amélioration rapide de cet aphte, une consultation médicale est recommandée. De plus la posologie du DOLIPRANE<sup>®</sup> est augmentée à 4 g/j avec arrêt du MYOLASTAN<sup>®</sup>.

## **Prise en charge par le pharmacien**

PANSORAL® délivré doit être appliqué 1 à 4 fois/j jusqu'à disparition de la lésion.

Quelques rappels sur l'hygiène de vie devant être prodigués à la patiente.

- le régime doit être riche en calcium (laitages, fromages, eaux minérales), en fibres végétales pour éviter la constipation due à la prise de calcium ;
- une activité physique régulière aide à consolider les os ; en cas d'immobilisation prolongée (source de perte osseuse) : faire à intervalle régulier des exercices mobilisant les membres inférieurs ;
- une heure par jour d'ensoleillement (visage et bras nu) améliore la synthèse de vitamine D ;
- prévenir et limiter les chutes en évitant : sols glissants, baignoire, escaliers, levers nocturnes ;
- ne pas porter d'objets lourds et le cas échéant, porter des objets en gardant le dos bien droit ;
- éviter l'automédication :
  - les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) favorisent le risque d'irritation gastrique se rajoutant avec celui des bisphosphonates ;
  - les laxatifs lubrifiants en cas de constipation diminuent l'absorption de la vitamine D ;
  - les produits sédatifs majorent le risque de chute.

# CONCLUSION

Le pharmacien a un rôle essentiel à jouer dans l'éducation thérapeutique des patients sur l'ostéoporose et son traitement. Il occupe une place de choix pour intervenir efficacement dans la prévention, le dépistage et le traitement de cette pathologie : conseils hygiéno-diététiques, recherche des facteurs de risque, recherche des symptômes précurseurs de l'ostéoporose, conseils de prise des médicaments anti-ostéoporotiques, suivi de tolérance des traitements.

Garant du bon usage des médicaments prescrits, il pourra également limiter les risques d'arrêt prématuré de traitement consécutifs à une mauvaise tolérance digestive ou à un effet indésirable gênant et ainsi limiter la survenue de complications liées à cette pathologie.

Le monopole pharmaceutique étant régulièrement remis en cause, la mise en place d'un dépistage et d'un suivi performant du patient par le biais de la nouvelle loi HPST est un excellent moyen de se « défendre » face aux attaques diverses, de « redorer » son image professionnelle et de démontrer ainsi l'intérêt du pharmacien au quotidien.

# BIBLIOGRAPHIE

ALEXANDRE, C., BAUDOIN, C., BREART, G., CONSTANS, T. (1996) *Ostéoporose, Stratégies de prévention et de traitement*. Paris : Les éditions INSERM, 248 p. (Expertise collective).

ALEXANDRE , C. (2006) Les SERM(s). *Revue du rhumatisme*. 30 juin 2006, 73, p. 828-833.

AUDRAN, M., LEGRAND, E., CHAPPARD, D., BASLE, M.F. (1995) Physiopathologie de l'ostéoporose. Conséquences biomécaniques axiales de l'ostéopénie et des modifications architecturales. *Ann Réadaptation Méd Phys*. 31 janvier 1995, 38, p. 259-263.

BACCHETTA, J., RANCHIN, B., DUBOURG, L., COCHAT, P. (2010) Vitamine D : un acteur majeur en santé ?. *Archives de pédiatrie*. 14 octobre 2010, 17, p. 1687-1695.

BENHAMOU, C.L., et al. (2000) *Ostéoporoses*. Rueil-Malmaison : Doin Groupe Liaisons, 200 p. (Collection conduites).

BOUVARD, B., ANNVEILLER, C., SALLE, A., BEAUCHET, O., et al. (2010) Les effets extra-osseux de la vitamine D : faits, questions et controverses. *Revue du rhumatisme*. 3 septembre 2010, 77, p. 18-25.

BRIOT, K. (2010) Ostéoporose : critères de diagnostic et de suivi. L'outil FRAX®. Scores radiologiques. *Revue du rhumatisme*. 3 avril 2010, 77, p. 167-172.

CENTRE BELGE D'INFORMATION PHARMACOCINETIQUE. *Informations récentes décembre 2010* [en ligne]. Gent : Heymans Institut, 2010.

Disponible sur : <<http://www.cbip.be/nieuws/index.cfm?welk=430>> (Consulté le 16 Janvier 2011).

CLUNIE, G., KEEN, R. (2009) *Ostéoporose*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 198 p. (Médecine en poche).

CORMIER, C., GIRAUDET, J.S., MAYOUX-BENHAMOU, M.A., ROUX, C. (2007) *Ostéoporose Guide à l'usage des patients et de leur entourage*. Paris : Bash éditions médicales, 208 p. (Nouveaux traitements).

CORTET, B., ORCEL, P., ROUX, C. (2006) Que faire devant une ostéoporose post-ménopausique ?. *Revue du rhumatisme*. 27 juin 2007, 73, p. 863-868.

CURRAN, D., MARAVIC, M., KIEFER, P., TOCHON, V., FARDELLONE, P. (2010) Epidémiologie des fractures liées à l'ostéoporose en France : revue de la littérature. *Revue du rhumatisme*. 3 février 2010, 3643, p. 1-7.

DARGENT-MOLINA, P. (2004) Epidémiologie et facteurs de risque d'ostéoporose. *La revue de médecine interne*. 2004, 25, p. 8517-8525.

DOLISI, G. (2006) Ostéonécrose aseptique épiphysaire. *Coupe sagittale d'un os long*. [en ligne]. Medicopedia.

Disponible sur : <[http://www.medicopedia.net/Schemas/Os\\_long.gif](http://www.medicopedia.net/Schemas/Os_long.gif)> (consulté le 23 octobre 2010).

*Dossier pour le référencement à l'hôpital*. (2004) Laboratoire Lilly France.



EMERY COTTE, F., CORTET, B., LAFUMA, A., AVOUAC, B., et al. (2008) Modélisation de l'impact de santé publique d'une meilleure persistance au traitement de l'ostéoporose post-ménopausique en France. *Revue du rhumatisme*. 29 octobre 2007, 75, p. 280-288.

GUGGENBUHL, P. (2009) Ostéoporose de l'homme et de la femme : est-ce vraiment différent ?. *Revue du rhumatisme*. 30 octobre 2009, 76, p. 952-958.

HERISSON, C., FARDELLONE, P., et al. (2005) *Os, activité physique et ostéoporose*. Issy-Les-Moulineaux : Masson, 155 p. (Progrès en médecine physique et de réadaptation).

KAMEL, S., DURAND, G. (2003) *Bases cellulaires et moléculaires du remodelage osseux physiologique et de ses principaux déséquilibres pathologique*. Paris : Flammarion, 290 p. (Biochimie pathologique).

LEGRAND, E., BOUVARD, B., LEVASSEUR, R., CHAPPARD, D., AUDRAN, M. (2006) La densitométrie osseuse. *Revue du rhumatisme*. 27 juin 2006, 73, p. 795-803.

LEVASSEUR, R., SABATIER, J.P., MARCELLI, C. (2004) Physiopathologie de l'ostéoporose. *La revue de médecine interne*. 2004, 25, p. 531-537.

MARCELLI, C. (2010) Quel suivi paramédical pour une ostéoporose sévère ?. *Revue du rhumatisme*. 2010, 77, p. 57-59.

MARIE, P.J. (1992) Physiologie du tissu osseux. *Immunoanal Bio Spec*. 1992, 36, p. 17-24.

MEUNIER, J., BRANTUS, J.F., CHARPULAT, R., et al. (2005) *L'ostéoporose*. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 227 p. (Consulter prescrire).

ROUX, C. (2000) Peut-on utiliser la définition OMS de l'ostéoporose ?. *Revue du rhumatisme*. 12 juillet 2000, 68, p. 14-15.

ROUX, C., THOMAS, T. (2008) Du bon usage du FRAX®. *Revue du rhumatisme*. 17 décembre 2008, 76, p. 1-3.

RUSSEL, R.G. (2006) Ibandronate : Pharmacology and preclinical studies. *Bone*. 2006,38, p. 7-12.

THOMAS, T., BREUIL, V., BRIOT, K. (2006) Les bisphosphonates oraux dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Revue du rhumatisme*. 27 juin 2006, 73, p. 817-827.

VITAL DURAND, D., LE JEUNNE, C. (2009) *Guide pratique des médicaments DOROSZ*. 28<sup>ème</sup> édition. Paris : Maloine, 1815 p.

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	3
SOMMAIRE .....	5
INTRODUCTION.....	8
<b>Première Partie : Généralités sur l'ostéoporose</b> .....	9
I.1. Définition de l'ostéoporose (Roux, 2000) .....	10
I.2. Epidémiologie (Curran, 2010) .....	12
I.3. Physiopathologie (Audran, 1995).....	23
I.3.1. Le tissu osseux (Levasseur, 2004).....	24
I.3.1.1. Structure du tissu osseux.....	25
I.3.1.2. Les différentes cellules osseuses .....	28
I.3.1.3. La matrice organique.....	30
I.3.1.4. La fraction minérale .....	33
I.3.2. Remaniement du tissu osseux (Marie, 1992) .....	34
I.3.2.1. Les phases du remodelage osseux (Marie, 1992).....	37
I.3.2.2. Perte de la masse osseuse .....	39
I.3.2.3. La régulation du remodelage (Alexandre, 1996) .....	40
I.3.2.4. Les marqueurs du remodelage.....	44
I.3.3. Le métabolisme phosphocalcique.....	46
I.3.3.1. Cycle du calcium et du phosphore .....	46
I.3.3.2. Régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique .....	47
I.3.4. Les différentes fractures (Dargent-Molina, 2004) .....	49
I.4. Classification des ostéoporoses (Clunie, 2009) .....	52
I.4.1. L'ostéoporose primaire.....	52
I.4.1.1. L'ostéoporose post-ménopausique.....	52
I.4.1.2 L'ostéoporose corticale .....	54
I.4.2. L'ostéoporose secondaire .....	55

I.5. Étiologies (Meunier, 2005).....	56
I.6. Diagnostic (Legrand, 2006) .....	58
I.7. Facteurs de risque (Alexandre, 1996).....	62
I.7.1. Les facteurs de risque de fragilité osseuse .....	63
I.7.2. Les facteurs de risques de chutes .....	65
I.7.3. L'outil FRAX <sup>®</sup> (Briot, 2010) .....	66
<b>Deuxième partie : Les traitements médicamenteux de l'ostéoporose .....</b>	<b>70</b>
II.1. Les médicaments (Clunie, 2009) .....	72
II.1.1. Les médicaments anti-ostéoclastiques.....	72
II.1.1.1. Les bisphosphonates .....	72
II.1.1.2. Les calcitonines .....	82
II.1.1.2.1. Origine humaine .....	85
II.1.1.2.2. Origine animale .....	85
II.1.2. Les médicaments ostéoformateurs .....	91
II.1.2.1. Les sels de fluor .....	91
II.1.2.2. La parathormone .....	92
II.1.2.2.1. Le tériparatide.....	93
II.1.2.2.2. L'hormone parathyroïdienne humaine recombinante .....	97
II.1.2.3. Le ranélate de strontium.....	98
II.1.3. Le calcium, la vitamine D et le soleil .....	101
II.1.3.1. Le calcium .....	102
II.1.3.2. La vitamine D et le soleil.....	107
II.1.4. Le traitement hormonal substitutif (TSH) ou thérapeutique hormonale de la ménopause (THM) .....	113
II.2. Stratégie thérapeutique de l'ostéoporose post-ménopausique.....	126
II.3. L'avenir (Clunie, 2009) .....	136
II.3.1. Les molécules anti-résorption .....	136
II.3.1.1. Le dénosumab.....	136
II.3.1.2. Les inhibiteurs de l'intégrine.....	137
II.3.1.3. Les inhibiteurs de la cathepsine K .....	137
II.3.2. Les molécules anabolisantes .....	138
II.3.2.1. L'hormone parathyroïdienne (PTH) .....	138
II.3.2.2. L'inhibition du signal Wnt.....	138
II.3.2.3. Les antagonistes du récepteur à la sensibilité calcique .....	138

II.3.2.4. L'interféron $\gamma$ .....	139
<b>Troisième Partie : Améliorer l'observance, le rôle du pharmacien.....</b>	<b>140</b>
III.1. Un problème de santé publique (Cormier, 2007) .....	141
III.2. Suivi thérapeutique (Marcelli, 2010) .....	143
III.2.1. Suivi thérapeutique médical .....	143
III.2.2. Suivi thérapeutique pharmaceutique.....	145
III.3. Education du patient et prévention de l'ostéoporose (Cormier, 2007) .....	147
III.3.1. Conséquences de l'ostéoporose.....	148
III.3.2. Facteurs de risque et prévention .....	150
III.3.3. Bon usage des médicaments et conseils médicaux.....	153
III.3.3.1. Bon usage des médicaments .....	153
III.3.3.2. Conseils médicaux .....	154
III.3.4. Personnes à risque.....	158
III.4. Une prescription en détail .....	159
CONCLUSION .....	163
BIBLIOGRAPHIE .....	164
TABLE DES MATIÈRES .....	168
SERMENT DE GALIEN .....	171

# SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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



## **RESUME**

L'ostéoporose est devenue aujourd'hui un problème majeur de santé publique. Les coûts financiers et humains qui lui sont liés, sont considérables. C'est la plus fréquente des ostéopathies et une des maladies principalement liée au vieillissement, qui touche plus particulièrement la femme après la ménopause. Avec l'augmentation et le vieillissement de la population, la prévalence de cette maladie augmente également.

La mise en place de la loi HPST marque un tournant dans la prise en charge des patients selon leur pathologie. L'ostéoporose est l'une des maladies dont le suivi doit et peut être amélioré. L'éducation du patient sur les traitements ainsi que sur les règles hygiéno-diététiques à adopter, est fondamentale.

Le pharmacien dispose de différents outils pour mettre en place une éducation constructive et fiable avec le malade afin de diminuer l'incidence de l'ostéoporose.

## **MOTS CLES**

Ostéoporose

Bisphosphonates

SERM

Tériparatide

Ranélate de strontium

## **DISCIPLINE**

Chimie thérapeutique

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE**

Laboratoire de Chimie Organique et Thérapeutique

Faculté de Pharmacie de LIMOGES