

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحوث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MÉDECINE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

THÈME :

Ostéoporose secondaire

Au service de Médecine Interne, CHU - Tlemcen

Réalisé par:

Dr. ALLAM Asmaa

Dr. BERRABAH Amina

Dr. BENALLAL Achouak

Chef de service :

Pr. LOUNICI

Professeur en Médecine Interne.

Encadreur :

Dr. TABTLE

Assistante en Médecine Interne. .

Co-encadreur :

Dr .DRICI

Résidente en Médecine Interne.

Année universitaire : 2018-2019

1. GENERALITES :	1
2. CLASSIFICATION :	3
2.1. OSTEOPOROSE POST MENOPAUSIQUE :	3
2.2. OSTEOPOROSE SECONDAIRE	4
3. FACTEUR DE RISQUE DE FRACTURE :	4
3.1.1. <i>Facteurs de risque de fracture</i>	6
4. DIAGNOSTIQUE :	7
4.1. DIAGNOSTIC CLINIQUE	7
4.2. DIAGNOSTIQUE BIOLOGIQUE :	7
4.3. DIAGNOSTIQUE RADIOLOGIQUE :	9
4.3.1. <i>Radiographie sans préparation</i> :	9
4.3.2. <i>Mesure de la densité minérale osseuse(DMO)</i> :	10
5. L'OSTEOPOROSE SECONDAIRE :	12
5.1. DEFINITION :	12
5.2. LES ETIOLOGIES DE L'OSTEOPOROSE SECONDAIRE :	13
5.2.1. <i>Ostéoporoses et médicaments</i> :	14
5.2.1.1. L'ostéoporose cortisonique :	14
5.2.1.2. Ostéoporoses et autres médicaments :	20
5.2.1.2.1. MÉDICAMENTS POUR L'ACIDITÉ DE L'ESTOMAC :	20
5.2.1.2.2. L'HORMONOTHÉRAPIE THYROÏDIENNE DE REMPLACEMENT EXCESSIVE :	21
5.2.1.2.3. MÉDICAMENTS POUR L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE : ...	21
5.2.1.2.4. DIURÉTIQUES :	22
5.2.1.2.5. TRAITEMENTS POUR LE CANCER DU SEIN :	22
5.2.1.2.6. TRAITEMENTS POUR LE CANCER DE LA PROSTATE :	23
5.2.1.2.7. DEPO-PROVERA :	23
5.2.1.2.8. PROSTATE DROGUES :	23
5.2.1.2.9. AUTRES DROGUES	24
5.2.2. <i>L'ostéoporose endocrinienne</i> :	25
5.2.2.1. L'ostéoporose au cours de l'hyperthyroïdie :	25
5.2.2.2. L'ostéoporose au cours de l'hyperparathyroïdie primitive :	29
5.2.2.3. L'ostéoporose au cours des Pathologies hypophysaires	32
5.2.2.4. L'ostéoporose au cours de diabète	33
5.2.3. <i>Ostéoporoses et maladies rhumatismales</i> :	37
5.2.3.1. Polyarthrite rhumatoïde :	37
5.2.4. <i>Ostéoporose et immobilisation</i> :	45
5.2.5. <i>Ostéoporose et Malnutrition sévère</i> :	46

5.2.6.	<i>Ostéoporose et TROUBLES NEUROLOGIQUES</i>	61
5.2.7.	<i>LA MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE(MPOC)</i>	62
5.2.8.	<i>MALADIE CHRONIQUE DU FOIE</i>	63
5.2.9.	<i>L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE</i> :	65
6.	TRAITEMENT:	69
6.1.	STRATEGIES THERAPEUTIQUES POUR LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE :	69
6.2.	TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DE L'OSTEOPOROSE.....	70
6.3.	RECOMMANDATIONS EN CAS DE FRACTURE :	78
7.	BIBLIOGRAPHIE :	108

1. Généralités :

L'ostéoporose est un problème majeur de santé publique. On observe chaque année en France 50 000 à 150000 nouveaux cas de fractures vertébrales et 50 000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur entraînant une morbidité et une mortalité accrue par rapport à la population générales.

Ostéoporose est une maladie osseuse métabolique progressive, qui diminue la densité osseuse (masse osseuse par unité de volume), avec détérioration de l'architecture osseuse (figure.1). La fragilisation osseuse entraîne des fractures causées par des traumatismes mineurs, voire qui sont passés inaperçus, en particulier au niveau du rachis lombaire, du poignet et de la hanche (appelées fractures de fragilisation).

L'os est constamment formé et résorbé. Normalement, la formation et la résorption osseuse sont étroitement équilibrées. L'activité des ostéoblastes (cellules chargées de la fabrication de la matrice organique de l'os et de la minéralisation des os) et des ostéoclastes (cellules qui résorbent l'os) est régulée par l'hormone parathyroïdienne (PTH), calcitonine, œstrogène, vitamine D, diverses cytokines et d'autres facteurs locaux tels que les prostaglandines.

Le pic de masse osseuse chez l'homme et la femme est atteint vers 30 ans. Les Noirs ont un pic de masse osseuse plus importante que les Blancs et les Asiatiques.

Après avoir atteint un pic, la valeur de la masse osseuse est en plateau pendant près de 10 ans ; après cette période stable, la perte osseuse progresse à un taux d'environ 0,3 à 0,5%/an. La perte osseuse commence avec la ménopause, s'accélère à un rythme d'environ 3 à 5%/an pendant environ 5 à 7 ans, puis décélère.

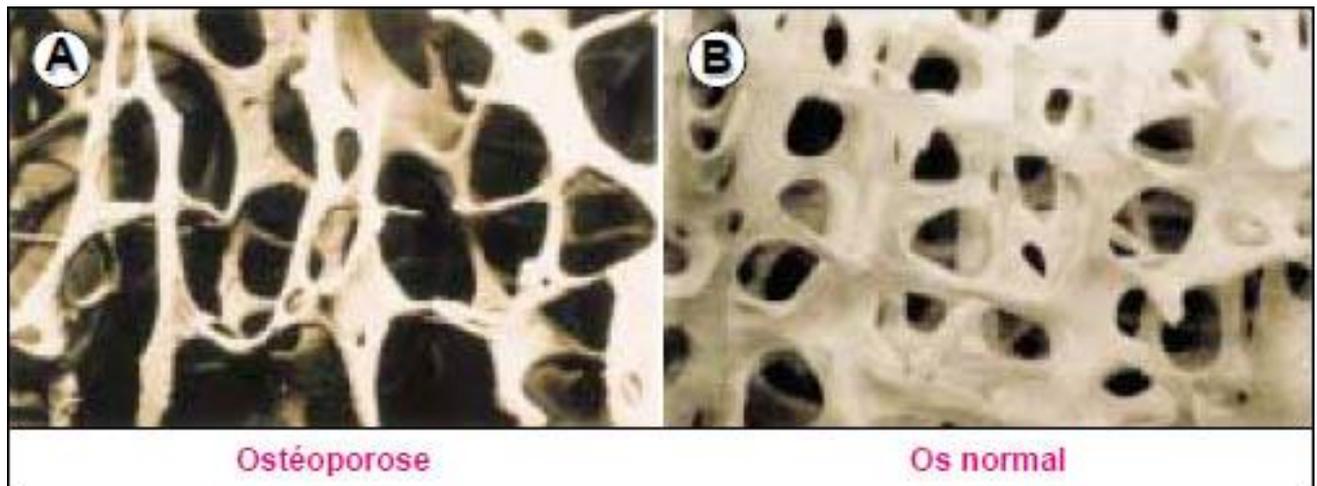
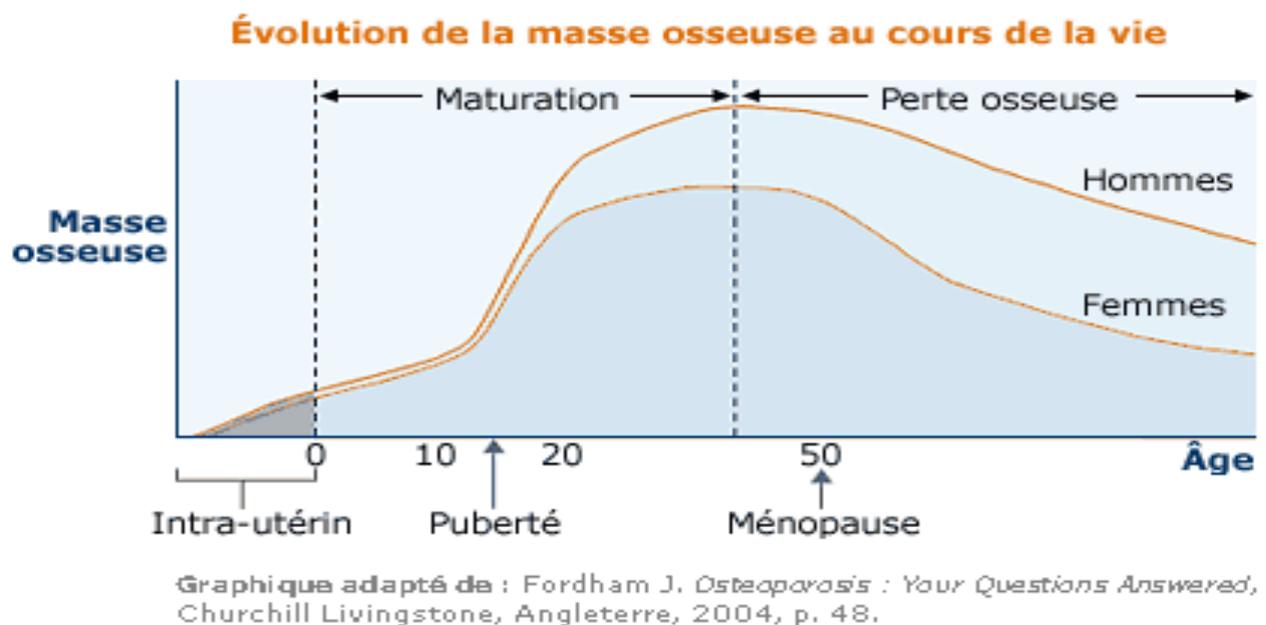


Figure 1 : Diminution de l'épaisseur des travées osseuses et perte de leur interconnexion chez les patients ostéoporotiques.



2. Classification :

L'ostéoporose peut être primitive ou secondaire à différents facteurs. Les sites de fracture sont similaires dans l'ostéoporose primaire et secondaire.

2.1. Ostéoporose post ménopausique :

Plus de 95% des ostéoporoses chez la femme et environ 80% chez l'homme sont primitives. La plupart des ostéoporoses surviennent chez la femme ménopausée et l'homme âgé.

Le principal mécanisme de perte osseuse est l'augmentation de la résorption osseuse, qui se traduit par une diminution de la masse osseuse et une détérioration micro-architecturale, mais parfois la formation d'os est diminuée. Les autres mécanismes de perte osseuse peuvent être les suivants:

- Des modifications locales de la production de cytokines qui stimulent la résorption osseuse, telles que des augmentations des cytokines qui stimulent cette résorption
- Une formation osseuse insuffisante au cours du remodelage osseux (probablement liée à l'âge et à la diminution du nombre et de l'activité des ostéoblastes)
- D'autres causes comme la diminution locale et systémique en facteurs de croissance

2.2. Ostéoporose secondaire

L'ostéoporose secondaire est responsable de < 5% des cas d'ostéoporose chez la femme et d'environ 20% chez l'homme. Des causes (Cause d'ostéoporose secondaire) peuvent également accélérer davantage la perte osseuse et augmenter le risque de fracture en cas d'ostéoporose primitive.

3. Facteur de risque de fracture :

L'ostéoporose est le plus souvent une maladie multifactorielle. Si la carence ostrogénique secondaire à la ménopause joue un rôle déterminant dans la perte osseuse, de nombreux facteurs de risque s'y associent qui aggravent la perte osseuse et exposent au risque de fracture, notamment la corticothérapie. Les études épidémiologiques ont classé ces facteurs de risque en plusieurs catégories.

- **Facteurs génétiques** : le risque d'ostéoporose est accru chez un(e) patient(e) dont la mère a un antécédent de fracture vertébrale ou de l'extrémité supérieure du fémur. Des études conduites chez des jumeaux homozygotes ont démontré que la valeur du pic de masse osseuse avait une composante génétique importante chez les hommes et chez les femmes. Plus la longueur du col du fémur est importante, plus cela favorise la survenue de fractures du col, et ce paramètre a également une composante génétique majeure.

- **Facteurs nutritionnels et environnements :** un apport calcique faible (inférieur à 1 g par jour), associé ou non à une carence en vitamine D, ces deux facteurs étant fréquemment rencontrés chez des sujets âgés vivant en institution, favorisent la survenue d'une ostéoporose. Une faible exposition solaire, une consommation excessive de tabac ou d'alcool, une vie sédentaire, un faible rapport poids-taille sont autant de facteurs favorisant la perte osseuse.
- **Les événements fracturaires :** la survenue d'un premier tassement vertébral multiplie par 5 le risque que survienne un nouveau tassement, et ce indépendamment de l'âge et de l'importance de la masse osseuse. Une fracture touchant un os autre qu'une vertèbre augmente par 3 le risque de survenue d'un tassement vertébral.

3.1.1. Facteurs de risque de fracture

- antécédent personnel de fracture par fragilité ;
- âge > 60 ans ;
- antécédent de corticothérapie systémique ($\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prédnisone pendant au moins trois mois) ;
- antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez un parent du premier degré ;
- masse corporelle < 19 kg/m² ;
- ménopause précoce (avant 40ans) ;
- tabagisme ;
- alcoolisme ;
- baisse de l'acuité visuelle ;
- troubles neuromusculaires et orthopédiques.

4. Diagnostique :

4.1. Diagnostic clinique

L'interrogatoire : recherche des antécédents familiaux d'ostéoporose, des antécédents personnels de fractures ou de douleurs rachidiennes aiguës, d'immobilisation prolongée ou d'hyperthyroïdie. Il précisera l'âge de la ménopause, la consommation d'alcool et de tabac, la prise de corticoïdes ou de traitements à base d'hormones thyroïdiennes. L'interrogatoire évaluera aussi la ration calcique alimentaire.

L'examen clinique : recherche une perte de taille, des déformations du rachis, en particulier une cyphose dorsale, un contact entre les côtes et le bassin, tous ces éléments témoignant de tassements vertébraux répétés.

4.2. Diagnostique biologique :

Sera d'autant plus approfondi que l'ostéoporose est sévère, notamment en cas de fractures vertébrales. Certains examens biologiques (**vitesse de sédimentation, numération sanguine, calcémie, électrophorèse des protéines sériques, bilan thyroïdien, Taux de PTH intact, Testostérone sérique chez les hommes, Taux de 25-hydroxyvitamine D**) permettront d'éliminer certaines causes d'ostéoporose secondaire et certaines ostéopathies malignes.

L'augmentation du remodelage osseux, caractéristique de l'ostéoporose, peut être mise en évidence par le dosage de marqueurs

de dégradation de la matrice osseuse ou par le dosage d'activités enzymatiques ou de protéines sécrétées par les cellules osseuses. On distingue **les marqueurs de formation et de résorption osseuse**.

- ✓ **Les marqueurs de la formation osseuse** sont représentés par :
- ✓ **L'ostéocalcine** : une protéine non collagénique spécifique de l'os et de la dentine. Elle est synthétisée essentiellement par les ostéoblastes puis incorporée à la matrice extracellulaire. Une partie est libérée dans le sang circulant où elle peut être dosée.
- ✓ **Les peptides d'extension du pro collagène de type I (propeptides N et C)** : sont clivés au moment de la maturation extracellulaire du collagène avant la formation des fibres. Ils reflètent également la formation osseuse car le collagène de type I est un composant abondant de la matrice osseuse
- ✓ **La phosphatase alcaline totale** : est le marqueur de formation osseuse le plus couramment utilisé, mais il manque de sensibilité. . Des dosages reconnaissant l'isoenzyme osseux ont permis d'améliorer la spécificité et la sensibilité du dosage.
- ✓ **Les marqueurs de la résorption** sont essentiellement représentés par :
 - **la pyridinoline (Pyr) et la désoxypyridinoline (D-Pyr)** : sont des molécules de pontage entre les fibres de collagène de type I du tissu osseux, des tendons et de l'aorte (ces molécules sont absentes du collagène I de la peau). Au cours de la dégradation de la matrice osseuse, ces molécules sont

libérées au sein des télopeptides du collagène de type I et peuvent être dosées à l'aide d'anticorps spécifiques dans le sang et l'urine.

- Les autres marqueurs (**calciurie, hydroxyprolinurie, phosphatase acide tartrate-résistante**) manquent de spécificité et de sensibilité. La Pyr et D-Pyr

Une estimation de l'intensité du remodelage osseux grâce à ces marqueurs présente un intérêt dans le suivi thérapeutique de l'ostéoporose où leur diminution à court terme au cours de certains traitements est prédictive de l'évolution à long terme de la densité minérale osseuse. Les marqueurs sont aussi utiles au moment du diagnostic en améliorant l'évaluation du risque de perte osseuse ultérieure ; des marqueurs augmentés indiquent que la vitesse de la perte osseuse sera importante.

4.3. Diagnostique radiologique :

4.3.1. Radiographie sans préparation :

Les Rx sans préparation sont importantes pour documenter les fractures résultant de la perte osseuse. La réduction de la hauteur et l'augmentation de la biconcavité du corps vertébral sont des signes caractéristiques de fracture vertébrale par tassement. Dans les os longs, bien que les corticales puissent être fines, la surface périostée reste lisse.

Des Rx sans préparation du rachis doivent être envisagées chez les patients âgés qui présentent des douleurs dorsales sévères et des douleurs localisées des apophyses vertébrales



Rx du rachis lombaire : Cette radiographie montre une fracture de tassement ostéoporotique sévère de la première vertèbre lombaire (L1; flèche).

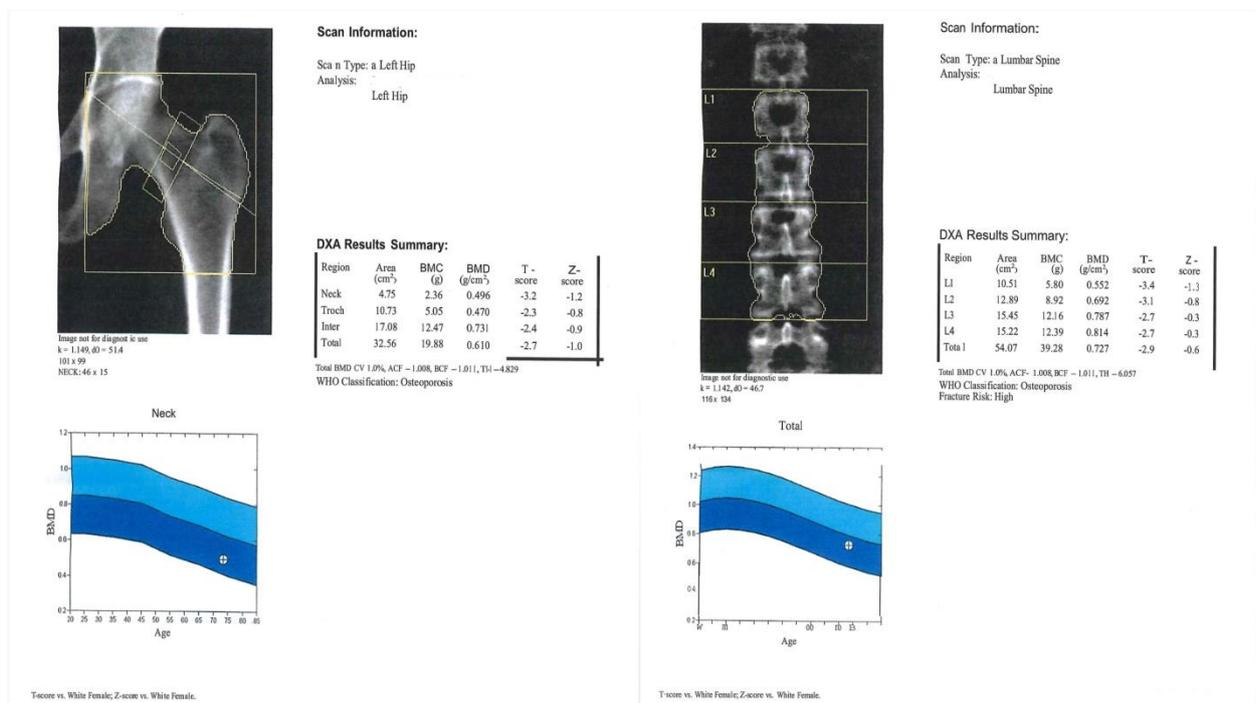
4.3.2. Mesure de la densité minérale osseuse(DMO) :

Les techniques non invasives de mesure de la densité minérale osseuse permettent de faire le diagnostic d'ostéoporose. Plusieurs techniques de mesure existent.

La méthode de référence est **l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) qui mesure la DMO (densité minérale osseuse)** à différents sites : colonne lombaire, extrémité supérieure du fémur, avant-bras et corps entier. **L'organisation mondiale de la santé (OMS)** a proposé une définition densitométrique de l'ostéoporose

reposant sur la mesure du score T qui correspond à la différence en écart-type entre la valeur mesurée de la densité minérale osseuse du patient et la densité minérale osseuse maximale moyenne du jeune adulte de même sexe.

La DXA est utilisé pour mesurer la densité minérale osseuse (g/cm^2); elle définit le **diagnostic** d'ostéoporose , prédit le **risque de fracture** et peut être utilisée pour suivre **la réponse au traitement.**



DXA Scan : Cette image est un exemple de rapport d'analyse DXA. Sur le graphique, la zone en bleu clair représente une ostéopénie et la zone en bleu foncé représente une ostéoporose. Les valeurs du patient sont représentées par le signe "+" à l'intérieur du cercle dans chaque graphique.

Les résultats de la DXA sont rendus sous forme de T et Z-scores. Le T-score correspond au nombre d'écart-types par lequel la densité osseuse du patient diffère par rapport à la masse osseuse d'un sujet jeune en bonne santé, du même sexe et de même ethnité. L'OMS établit des

valeurs seuils pour les T-scores qui définissent l'ostéopénie et l'ostéoporose. Un T-score $< -1,0$ et $> -2,5$ définit l'ostéopénie. Un T score $\leq -2,5$ définit une ostéoporose.

Le Z-score correspond au nombre d'écart-types par lequel la densité minérale osseuse diffère de celle d'une personne du même âge et du même sexe, et il doit être utilisé chez l'enfant, la femme en pré-ménopause ou l'homme de < 50 ans. Si le Z-score est $\leq -2,0$, la densité osseuse est faible par rapport à l'âge du patient et des causes secondaires de la perte osseuse doivent être envisagées.

5. L'ostéoporose secondaire :

5.1. Définition :

Elles peuvent relever d'étiologies multiples. Les principales endocrinopathies entraînant un risque accru d'ostéoporose sont d'abord celles qui exposent à une diminution de la production des stéroïdes sexuels. Tout état d'hypogonadisme, quel que soit son mécanisme, représente donc un facteur de risque d'ostéoporose. Cependant, de nombreuses autres hormones sont impliquées dans la régulation du remodelage osseux, ou de façon plus globale dans l'homéostasie du calcium. Des anomalies de leur production peuvent favoriser le développement d'une ostéoporose. C'est le cas des hyperthyroïdies, de l'hypercortisolisme, de l'hyperparathyroïdie, qui constituent les causes endocriniennes les plus fréquentes des ostéoporoses secondaires. Des données récentes objectivent une augmentation du risque fracturaire

chez les patients atteints d'un diabète de type 1, et dans une moindre mesure chez ceux porteurs d'un diabète de type 2.

5.2. Les étiologies de l'ostéoporose secondaire :

Pathologies endocrines	Causes génétiques
Hypogonadisme	Ostéogenèse imparfaite
Syndrome de Cushing	Mutations du récepteur aux estrogènes*
Hyperthyroïdie	Mutations du gène de l'aromatase*
Hyperparathyroïdie	Homocystinurie
Diabète de types 1 et 2	
Pathologies digestives	Causes médicamenteuses
Malabsorption	Corticothérapie
Entérocolopathie inflammatoire chronique	Hormones thyroïdiennes (doses freinatrices)
Cirrhose biliaire I	Agonistes GHRH
Chirurgie bariatrique	Inhibiteurs de l'aromatase
	Thiazolidinediones
	Anticonvulsivants
	Anticalcineurines (cyclosporine A, tacrolimus)

	Chimiothérapie Héparines non fractionnées Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine Inhibiteurs de la pompe à protons Antirétroviraux
Pathologies générales	Autres causes
Arthrite rhumatoïde Polyarthrite ankylosante Lupus érythémateux disséminé Myélome multiple Mastocytose Insuffisance rénale, hémodialyse chronique	Alcoolisme, tabagisme Hypercalciurie Immobilisation VIH

5.2.1. Ostéoporoses et médicaments :

5.2.1.1. L'ostéoporose cortisonique :

La corticothérapie par voie générale : L'ostéoporose cortisonique est la première complication de la corticothérapie au long cours, la première cause d'ostéoporose secondaire, et la première cause d'ostéoporose chez les personnes de 20 à 45 ans.

Le mécanisme d'action : Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes administrés par voie générale sur l'os consiste en une négativation de la balance calcique : ils réduisent la formation osseuse en diminuant le nombre et l'activité des ostéoblastes. Par ailleurs, ils diminuent l'absorption intestinale du calcium par un mécanisme partiellement indépendant de la vitamine D, et qui peut entraîner une hyperparathyroïdie secondaire. Ils augmentent l'excrétion urinaire de calcium par une action directe sur la réabsorption tubulaire. Enfin, ils diminuent la sécrétion de LH, donc des hormones sexuelles (diminution de 50 % de la testostérone libre chez l'homme, oligoménorrhée chez la femme).

La perte osseuse, qui affecte en premier lieu l'os trabéculaire, évolue en deux phases :

- ✓ Une phase rapide, précoce, mesurable dès les premières semaines de la corticothérapie, qui peut atteindre 5 à 15 % pendant la première année ;
- ✓ Une phase plus lente correspondant souvent à la réduction habituelle de la corticothérapie.

Le diagnostic :

Signes clinique : Le tassement vertébral est la manifestation la plus fréquente : un tiers des patients après cinq à dix ans de traitement ont un tassement vertébral, qui peut survenir rapidement après le début de la corticothérapie, et reste rarement isolé: de multiples tassements

peuvent survenir dans un délai très bref. Ils sont parfois très douloureux, du fait de la rapidité de constitution obligeant à l'alitement, mais sont souvent relativement indolores. Certains tassements peuvent n'être découverts que devant une cyphose, une perte de taille ou une radio demandée pour un tassement de topographie différente.

Les autres fractures caractéristiques de l'ostéoporose cortisonique sont :

- Les fractures de côtes multiples ;
- Les fractures du bassin : branches ilio-et ischio-pubienne, plus rarement du sacrum ;
- Les fissures de fatigue au niveau des os porteurs : col fémoral, condyle fémoral, plateau tibial, extrémité inférieure du tibia, péroné, calcaneum, métatarses. On se méfiera en particulier de douleurs brutales des plis inguinaux qui peuvent évoquer une ostéonécrose ou des fissures prédisposant à la fracture du col. Le risque de fracture du col fémoral est multiplié par 2,7.

Au total, 50 % des patients traités au long cours souffrent d'une ostéoporose fracturaire.

Aspects biologiques : Le retentissement biologique des corticoïdes sur l'os est très précoce et l'on peut noter une diminution de l'ostéocalcine dès la 24ème heure. En pratique, le profil biologique de l'ostéoporose cortisonique reflète d'une part la diminution de la formation osseuse (avec la diminution de l'ostéocalcine), d'autre part l'hyperparathyroïdie

secondaire et la diminution de la réabsorption tubulaire du calcium (avec l'hypercalciurie et l'augmentation modérée de la parathormone).

Aspects radiologiques : Classiquement, on constate au niveau de la vertèbre tassée et des autres vertèbres, un aspect clair diffus dû à la disparition de la trame horizontale mais également vertical. Les cals fracturaire peuvent être exubérants, parfois d'aspect pseudo-tumoral au niveau des branches ilio-et ischio-pubiennes. Les fissures apparaissent avec un retard de 15 jours sur l'événement clinique, sous forme d'un halo dense ou d'un trait flou. De ce fait, en cas de suspicion de fissure, en particulier au niveau de la hanche, on utilisera des moyens d'investigation plus sensibles, selon les possibilités : IRM, scanner, scintigraphie osseuse ...

La place de l'ostéodensitométrie : Une fois les manifestations cliniques patentes, elle est inutile au diagnostic, mais permet de quantifier la perte osseuse prédominante au niveau du rachis et sert de référence pour le suivi thérapeutique.

Suspecter l'ostéoporose avant la fracture: Une telle suspicion passe par la mesure de la densité minérale osseuse par densitométrie qui, seule, permet de quantifier la perte osseuse :

- ✓ Soit par rapport à la population de référence si elle est réalisée en cours de traitement ;

- ✓ Soit en étant son propre témoin si l'on dispose d'une mesure avant le traitement. Cette mesure est d'autant plus nécessaire que la susceptibilité individuelle à la corticothérapie est variable.

On recherchera des facteurs aggravants préexistants à la mise en route de la corticothérapie:

- ✓ Capital génétique osseux, antécédents de fracture ;
- ✓ Maladie chronique sous-jacente (rhumatisme inflammatoire, maladie digestive inflammatoire...)
- ✓ Cofacteurs (hypogonadisme, carence en vitamine D, immobilisation, alcool, tabac) ;
- ✓ Population à risque (enfants, femmes ménopausées, sujets âgés).

L'interrogatoire portera également sur le profil posologique de la corticothérapie : dose quotidienne moyenne, durée du traitement. La perte osseuse est en effet proportionnelle à la dose reçue et à la durée. Le risque est considéré comme moindre en dessous de 7,5 mg/jour, et élevé au-dessus de 15 mg/jour d'équivalent prédnisone, compte non tenu des autres facteurs de risque

Complications : Il faut savoir qu'une certaine réversibilité existe à l'arrêt du traitement, au stade précoce; en effet le mécanisme initial de la perte osseuse est une diminution de la formation osseuse avec, à l'échelon historique, un amincissement des travées (plus qu'une perforation des travées) et un respect relatif de l'architecture.

Le retentissement fonctionnel d'une ou de plusieurs fractures peut altérer gravement la qualité de vie, et masquer les effets positifs du traitement sur la maladie sous-jacente, créant ainsi un véritable cercle vicieux entre l'ostéoporose et ses conséquences. Ainsi à titre d'exemple :

- ✓ L'insuffisance respiratoire cortico-dépendante peut induire une ostéoporose avec tassements vertébraux, responsable d'une cyphose retentissant elle-même sur la capacité respiratoire ;
- ✓ Les déformations rachidiennes dues à des tassements multiples, peuvent avoir un retentissement fonctionnel digestif: la cyphose aggraverait un éventuel reflux gastro-œsophagien, le syndrome ilio-costal aggraverait une constipation par hypotonie musculaire abdominal;
- ✓ Les conséquences peuvent aussi être physiques : la diminution de la mobilité liée aux rachialgies, et l'impotence en résultant aggraveront l'ostéoporose.

Prévention de l'ostéoporose cortisonique :

La nécessité de prévenir la fracture repose sur la fréquence, la précocité et la gravité des accidents cliniques. En considérant les différents paramètres qui peuvent intervenir dans la survenue et l'importance de l'ostéoporose, mais surtout la difficulté à prendre en compte les différences de sensibilité individuelle au traitement, il peut être recommandé de pratiquer une mesure densitométrique en début de

corticothérapie. Elle sera ensuite renouvelée à 6 et 12 mois, la perte maximum survenant dans les premiers mois de traitement.

La prévention de l'ostéoporose passe d'abord par le respect des principes généraux de la prise en charge du malade : dose minimale efficace (pas d'intérêt des doses alternées), traitement par voie locale autant que possible, action sur les facteurs de risque (correction de la carence en vitamine D, ration calcique suffisante, traitement substitutif de la ménopause...)

Des études récentes ont par ailleurs démontré l'utilité du traitement préventif et curatif par les biphosphonates. L'etidronate a reçu l'AMM en septembre 98 pour la prévention de la perte osseuse chez des patients nécessitant une corticothérapie par voie générale, prolongée (supérieure à trois mois) et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent prédnisone.

5.2.1.2. Ostéoporoses et autres médicaments :

5.2.1.3. MÉDICAMENTS POUR L'ACIDITÉ DE L'ESTOMAC :

Les inhibiteurs de la pompe à protons, tels que Prevacid®, Losec®, Pantoloc®, Tecta®, Pariet® et Nexium®, sont des médicaments qui sont utilisés pour traiter des maladies liées à l'acidité gastrique tels que le reflux, brûlures d'estomac et les ulcères. Ces médicaments réduisent la quantité d'acide produite dans l'estomac. L'utilisation à long terme (plusieurs années) des inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier à des doses élevées, a été associée à un risque accru de fracture de la hanche chez les personnes âgées. Cela peut être dû à une absorption

réduite du calcium provenant des aliments lorsqu'il y a une acidité gastrique inférieure.

5.2.1.4. L'HORMONOTHÉRAPIE THYROÏDIENNE DE REMPLACEMENT EXCESSIVE :

Un niveau normal d'hormone thyroïdienne dans le sang maintient une bonne santé osseuse. Chez les personnes qui suivent une thérapie de remplacement d'hormone thyroïdienne (Synthroid®, Eltroxin®), la dose doit être surveillée afin de s'assurer que les niveaux d'hormones thyroïdiennes dans le sang restent dans les limites normales. Cette surveillance est surtout importante chez les personnes âgées parce que la dose requise peut diminuer avec l'âge. Une hormonothérapie thyroïdienne de remplacement excessive chez les personnes âgées a été associée à des arythmies cardiaques et une faiblesse musculaire, tout deux augmentent le risque de chutes et de fractures.

L'hormonothérapie thyroïdienne de remplacement excessive peut également réduire la densité minérale osseuse et la qualité de l'os, ce qui peut aussi conduire à des fractures.

5.2.1.5. MÉDICAMENTS POUR L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE :

Des études récentes ont montré que certains médicaments couramment utilisés pour traiter l'hypertension artérielle peuvent augmenter le risque de chutes et de fractures chez les personnes âgées. Cela se produit au cours des premières semaines de traitement en raison d'une baisse de la pression artérielle. Certains de ces médicaments ont également été

associés à un risque accru de fracture de la hanche en début de traitement.

Ces médicaments sont importants pour réduire le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral, il est important d'être prudent au début du traitement afin de prévenir les chutes.

5.2.1.6. DIURÉTIQUES :

Les diurétiques, comme le furosémide (Lasix®), sont couramment utilisés pour traiter la rétention d'eau et le gonflement causé par l'insuffisance cardiaque. Ils agissent en augmentant l'élimination d'urine et ils favorisent également l'excrétion du calcium par les reins. En conséquence, ils ont été associés à une réduction de la densité minérale osseuse de la hanche. Ils ont également été associés à un risque accru de fracture de la hanche dans les 7 premiers jours après le début du traitement chez les personnes âgées, ce qui est probablement dû à une augmentation des chutes.

5.2.1.7. TRAITEMENTS POUR LE CANCER DU SEIN :

Les inhibiteurs de l'aromatase anastrozole (Arimidex®), le létrozole (Femara®) et l'exémestane (Aromasin®) sont utilisés dans le traitement du cancer du sein.

Ils empêchent la production d'œstrogènes, ce qui se traduit par des niveaux extrêmement bas d'œstrogènes dans le sang. Il a été démontré que ces médicaments causent la perte osseuse, et certaines études ont

également démontré un risque accru de fractures, particulièrement à la colonne vertébrale et au poignet.

5.2.1.8. TRAITEMENTS POUR LE CANCER DE LA PROSTATE :

L'hormonothérapie anti-androgénique est un type de traitement pour le cancer de la prostate qui diminue le niveau de testostérone.

L'hormonothérapie anti-androgénique a été associée à une réduction de la densité minérale osseuse qui est plus grande au cours de la première année de traitement chez les hommes âgés de 50 ans et plus. Il en résulte un risque accru de fractures.

5.2.1.9. DEPO-PROVERA :

Il a été démontré que, lorsqu' utilisé pour la contraception, l'utilisation à long terme du Depo-Provera injectable cause une réduction significative de la densité minérale osseuse. La majorité de la perte osseuse est réversible après l'arrêt du médicament.

5.2.1.10. PROSTATE DROGUES :

Les alpha-bloquants tels que la tamsulosine (Flomax®) sont couramment utilisés pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (hypertrophie de la prostate ou HBP) chez les hommes. Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets secondaires de ces médicaments, qui peuvent causer des étourdissements, des faiblesses, des changements dans la pression sanguine et tomber. En conséquence, les hommes plus âgés présentent un risque accru de fracture de la

hanche dans le premier mois après le début d'une adrénergique alpha-bloquant.

5.2.1.11. AUTRES DROGUES

Il existe d'autres médicaments qui ont peu de preuves scientifiques pour influencer le risque de fracture. Il s'agit notamment de:

1. L'utilisation de l'acétaminophène (Tylenol®) pour une période d'au moins 3 ans (dose incertain), comparé aux non-utilisateurs, a été associée à un risque accru de fracture.
2. Narcotiques et opiacés utilisés pour la douleur, comme la morphine, ont été associés à un risque accru de fracture (en deuxième après la chute) en raison des effets sur le système nerveux central, qui peut entraîner des étourdissements ou des changements dans l'équilibre.
3. Les antiacides contenant de l'aluminium tels que Maalox®, Mylanta®, Amphogel®, Gelusil® et Roloids® sont souvent prises pour le traitement des brûlures d'estomac. Ces médicaments en vente libre peuvent inhiber l'absorption du phosphate par l'intestin, ce qui peut réduire la densité minérale osseuse. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'aluminium peut nuire à la minéralisation osseuse, ce qui peut être associée aux fractures.
4. Les thiazolidinediones tels que la rosiglitazone (Avandia®) et la pioglitazone (Actos®) sont des médicaments utilisés pour traiter le diabète de type II. Chez les hommes et les femmes âgés de 40

ans et plus qui ont commencé à prendre ces médicaments, il y avait un risque accru de fracture et le risque augmente avec la durée d'utilisation des thiazolidinediones (4 ans et plus).

5. Antirejet / thérapie immunosuppressive comme la cyclosporine (Neoral®) et le tacrolimus (Prograf®) utilisé après une transplantation d'organe peut augmenter la perte osseuse.
6. L'héparine est un anticoagulant. Lorsqu'il est utilisé pour un court laps de temps, l'effet sur le squelette est minime, mais avec l'utilisation à long terme, il peut réduire la densité osseuse.
7. Certains médicaments de chimiothérapie contre le cancer peuvent entraîner une insuffisance ovarienne chez les femmes, ce qui entraîne une ménopause prématurée, ou chez les hommes, une insuffisance testiculaire, ce qui entraîne un faible niveau de testostérone, les deux cas conduisent à la perte osseuse.

Aussi, certains traitements contre le cancer comprenant des corticothérapies peuvent accroître la perte osseuse.

5.2.2. L'ostéoporose endocrinienne :

5.2.2.1. L'ostéoporose au cours de l'hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie constitue une cause classique d'ostéoporose secondaire. De nos jours, la précocité du diagnostic et l'efficacité des traitements font que la phase d'hyperthyroïdie est souvent transitoire et les signes osseux exceptionnellement révélateurs, ou au premier plan. L'hyperthyroïdie reste une des causes fréquentes d'ostéoporose secondaire, surtout chez le sujet âgé ou la femme ménopausée. Elle est

souvent pauci symptomatique, ce qui justifie le dosage systématique de la TSH dans la recherche étiologique d'une ostéoporose secondaire.

Les traitements par les hormones thyroïdiennes (HT) font partie des traitements hormonaux les plus communément administrés chez la femme. Le risque osseux de ces traitements paraît cependant faible.

Physiopathologie de l'atteinte osseuse : Les hormones thyroïdiennes augmentent le remodelage osseux. Cet effet résulte d'une augmentation du recrutement des unités élémentaires de remodelage (*bone multicellular unit* ou *BMU*) et de leur fréquence d'activation. Il existe une balance négative entre résorption et formation osseuse qui prédomine sur l'os cortical, où l'on note une augmentation du diamètre des canaux de résorption, conduisant à une accentuation de la porosité corticale et à une réduction de l'épaisseur corticale. Au niveau de l'os trabéculaire, cette hyperrésorption osseuse entraîne une diminution de l'épaisseur trabéculaire et une augmentation du risque de perforations trabéculaires.

Au plan cellulaire, l'effet osseux des HT peut découler d'une action directe sur les ostéoclastes ou d'une augmentation de la production ostéoblastique de différents facteurs de croissance et/ou cytokines, qui réguleront en retour la fonction ostéoclastique. Les mécanismes de la prépondérance corticale de l'atteinte osseuse de l'hyperthyroïdie sont encore mal expliqués. Elle pourrait être liée à l'augmentation, plus importante dans l'os cortical (fémur) que trabéculaire, de certains marqueurs géniques des ostéoclastes (phosphatase acide tartrate-

résistante) et des ostéoblastes (ostéocalcine, ostéopontine, phosphatase alcaline). Des travaux récents suggèrent de plus que la TSH pourrait agir comme un élément de régulation négative du remodelage osseux.

Masse osseuse et risque fracturaire : Une diminution de la DMO de 10 à 20 %, par rapport à des sujets de même âge et de même sexe, a été rapportée dans beaucoup d'études chez les sujets hyperthyroïdiens. Cependant, la prévalence des fractures attribuables à l'hyperthyroïdie reste mal appréciée. Certaines études notent que les femmes ayant des antécédents d'hyperthyroïdie auraient tendance à présenter des fractures ostéoporotiques à un âge plus jeune, d'autres que le risque relatif de fracture de l'extrémité supérieure du fémur serait pratiquement doublé. En fait, ces études ont intéressé des patientes à une époque où le diagnostic et le traitement étaient plus tardifs qu'aujourd'hui, et il est vraisemblable qu'actuellement très peu d'hyperthyroïdies évoluent assez longtemps pour entraîner une atteinte osseuse significative. Le traitement médical, ou chirurgical, de l'hyperthyroïdie s'associe à une correction rapide de l'hyperremodelage osseux et à une récupération progressive du contenu minéral osseux.

L'administration de doses élevées d'HT, telle qu'est réalisée dans le traitement du cancer thyroïdien différencié hormonodépendant, est susceptible d'augmenter le risque d'ostéoporose. Cependant, les dosages ultrasensibles de la TSH permettent de déterminer, avec plus de facilité qu'au préalable, la dose minimale d'HT permettant de mettre

au repos l'axe thyroïdienne tout en n'induisant pas trop d'hyperthyroïdie infraclinique. Les études les plus récentes utilisant des méthodes de mesure plus fiables, telle la DEXA, n'ont pas authentifié de diminution significative de la densité osseuse vertébrale chez les patients recevant un traitement à visée suppressive ; cependant, une atteinte fémorale modérée avec une diminution de 5 à 10 % de la densité osseuse a été parfois rapportée. La signification clinique d'une telle diminution, en termes de risque fracturaire, apparaît cependant négligeable, tout au moins chez les sujets ne présentant pas de facteurs de risque additionnels. La posologie des HT doit être adaptée au pronostic du cancer thyroïdien de manière à limiter le retentissement osseux chez les patients en rémission et à faible risque de récurrence, chez qui la TSH peut être ramené dans la moitié inférieure de la normale.

Par ailleurs, aucune étude ne documente une augmentation de l'incidence fracturaire chez les patients hypothyroïdiens traités par hormones thyroïdiennes.

Prévention et traitement : Même si la correction rapide de l'hyperthyroïdie limite dans la plupart des cas (notamment chez le sujet jeune) l'impact osseux des HT, la réalisation d'un examen densitométrique permettant de documenter cette atteinte osseuse doit être préconisée. La mise en route d'un traitement de prévention de la perte osseuse n'apparaît pas nécessaire dans la majorité des cas, sauf chez les sujets âgés chez lesquels la mise en route d'un traitement de prévention, notamment par un biphosphonates (alendronate, risédronate), doit être alors plus particulièrement recommandée.

La surveillance densitométrique des patients recevant un traitement suppressif de la fonction thyroïdienne est également justifiée, d'autant qu'il s'agit de traitements définitifs et/ou s'adressant à des femmes ménopausées, ou à des patients âgés déjà déminéralisés. La mise en route d'un traitement de prévention doit là également être envisagée chez les patients les plus à risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur. La présence d'une élévation importante des bio-marqueurs osseux, témoignant d'un haut niveau de remodelage, peut aider à la décision thérapeutique.

5.2.2.2. L'ostéoporose au cours de l'hyperparathyroïdie primitive :

L'hyperparathyroïdie primitive (HPP) est une endocrinopathie fréquente, notamment chez la femme ménopausée, où sa prévalence est 20 fois supérieure (21/ 1 000) à celle qui est observée dans la population générale (1/1 000). L'incidence de l'ostéoporose est élevée, même en cas d'HPP asymptomatique, et serait présente, en fonction du site osseux mesuré, chez 12 à 52 % des patients. Elle doit donc être recherchée systématiquement par une mesure de la DMO par DEXA, car sa présence conditionne la conduite thérapeutique à tenir et notamment l'indication chirurgicale.

Physiopathologie de l'atteinte osseuse : La production continue d'HPT, comme celle qui existe dans l'HPP, stimule l'ostéoclastogénèse et donc la résorption osseuse, en augmentant d'une part la différenciation des ostéoclastes à partir de leurs précurseurs hématopoiétiques, et d'autre part l'activité des ostéoclastes matures.

Cet effet est indirect et passe par l'ostéoblaste, qui joue un rôle pivot tant dans les actions cataboliques que dans les actions anaboliques de l'HPT sur l'os. Globalement, une sécrétion élevée et continue d'HPT augmente le remodelage osseux au bénéfice de la résorption osseuse, de façon prépondérante au niveau de l'os cortical, avec augmentation de la porosité et amincissement du cortex. L'os trabéculaire est en principe conservé.

Masse osseuse et risque fracturaire : L'HPP est donc caractérisée par une diminution de la DMO, prédominante sur l'os cortical (tiers proximal du radius, fémur) et peu ou pas marquée au niveau trabéculaire (vertèbres).

La diminution de la masse osseuse est en général limitée, de l'ordre de 10 % par rapport aux valeurs normales pour l'âge. La perte osseuse passerait par une phase rapide et précoce, suivie d'une stabilisation secondaire, mais l'évolution au plan individuel reste difficile à prédire. La survenue de la ménopause au cours de cette évolution est bien sûr susceptible d'aggraver la perte osseuse, et doit conduire à réévaluer la densité osseuse et le niveau du remodelage osseux. L'évolution de la masse osseuse après parathyroïdectomie (PTX) commence à être mieux connue grâce au suivi densitométrique des patients opérés. Dans l'ensemble, une récupération partielle de la masse osseuse est observée, dont l'importance est fonction du type d'os (plus importante au niveau vertébral que périphérique), de la gravité de l'hyperparathyroïdie (taux d'HPT et des phosphatases alcalines) et du niveau d'atteinte initiale. L'augmentation du risque fracturaire chez les patients ayant une HPP

reste un sujet débattu en l'absence de données concluantes. Les fractures intéressent le plus souvent les vertèbres et l'extrémité inférieure du radius, les métacarpes, mais rarement le col du fémur, ce qui pourrait sembler paradoxal du fait de la prépondérance de l'atteinte corticale de l'HPT. En fait, il est possible que les effets de l'HPT sur la géométrie de l'os (augmentation du diamètre osseux et donc de la résistance mécanique) expliquent une partie des résultats observés. Dans les études retrouvant un risque fracturaire accru, on note que l'augmentation du risque apparaît surtout dans les années précédant l'acte chirurgical, c'est-à-dire après plusieurs années d'évolution de la pathologie. De même, cette augmentation du risque s'estomperait rapidement après la PTX (tableau 8.II), le risque redevenant comparable à celui lié à l'âge dans un délai de 2 à 10 ans.

Prévention et traitement : L'atteinte osseuse constitue un des éléments essentiels de décision de la conduite à tenir lorsque l'HPP est asymptomatique. La densité osseuse doit être mesurée par DEXA sur plusieurs sites osseux (col du fémur, vertèbres, radius distal), et la constatation d'un T-score $\leq -2,5$ est considérée comme une indication au traitement chirurgical. Il n'existe pas actuellement de consensus sur l'utilisation des marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'aide à la décision thérapeutique. Lorsque le traitement chirurgical (pour différentes raisons) n'est pas possible, l'utilisation d'un agent anti-ostéoclastique (estrogènes, raloxifène, bisphosphonates) ou de calcium ruétique (qui abaisse seul la PTH) pourra être discutée en fonction de la situation clinique, si le

risque de fracture est avéré ou s'il existe déjà des fractures. En cas de non-indication du traitement chirurgical, une simple surveillance de l'état osseux et une réévaluation périodique (1 ou 2 ans) du risque fracturaire sont conseillées.

5.2.2.3. L'ostéoporose au cours des Pathologies hypophysaires

Toute lésion hypophysaire (tumorale, infiltrante, iatrogène, traumatique, etc.) provoquant une atteinte (réversible ou irréversible) de la fonction gonadotrope peut avoir des conséquences osseuses. Les *hyperprolactinémies*, d'origine tumorale (micro et macroprolactinomes) ou fonctionnelle, représentent les causes les plus fréquentes d'aménorrhée hypophysaire.

Physiopathologie de l'atteinte osseuse : La perte osseuse est liée à l'hyperactivité ostéoclastique, secondaire à la carence ostrogénique, et sera variable en fonction de l'intensité et de la durée de l'hypoestrogénie. En dehors de leur impact sur l'axe gonadotrope, les atteintes hypophysaires, et en particulier les tumeurs hypophysaires autres que les prolactinomes (adénomes gonadotropes, à hormone de croissance, adénomes non sécrétants, etc.), n'ont pas d'impact propre sur le remodelage osseux (à l'exception des adénomes corticotropes dont l'impact osseux est secondaire à l'hypercortisolisme : maladie de Cushing).

Masse osseuse et risque fracturaire : Au plan clinique, l'installation d'une aménorrhée doit conduire à évaluer l'impact osseux qui concerne surtout l'os trabéculaire (rachis dorso-lombaire). La perte osseuse est

souvent rapide, de l'ordre de 5 à 8 % par an, d'autant que l'hypogonadisme survient chez une femme jeune. Les possibilités de récupération osseuse sont très variables en fonction des capacités de récupération de l'axe gonadotrope (reprise spontanée des cycles menstruels), de l'étiologie de l'atteinte hypophysaire, de la durée de l'aménorrhée, de l'âge et du statut osseux antérieur.

Prévention et traitement : La prévention de la perte osseuse est fonction de la réversibilité prévisible de la pathologie hypophysaire (correction de l'hyperprolactinémies, notamment), de la durée antérieure de l'aménorrhée, de l'âge et du statut osseux sous-jacent. Chez les femmes non ménopausées, l'estrogénothérapie sera privilégiée en première intention et sous réserve des contre-indications classiques. En cas de contre-indication au traitement hormonal, un autre traitement (bisphosphonates, SERM, ranelate de strontium) sera discuté en fonction de l'importance du risque fracturaire. Les premiers résultats du denosumab, un anticorps monoclonal humain anti-RANKL, chez les femmes traitées par inhibiteur de l'aromatase et les hommes traités pour un cancer prostatique, sont très encourageants.

5.2.2.4. L'ostéoporose au cours de diabète

L'ostéoporose et le diabète représentent deux maladies chroniques dont la prévalence ne cesse d'augmenter, particulièrement chez les personnes âgées. Ainsi, l'ostéoporose affecte 30% de la population en Suisse, et le diabète de type 2, 6 à 10%. De nombreuses études observationnelles, telles que la Women's Health Initiative (WHI), ont

mis en évidence un risque de fracture augmenté de 20 à 70% en cas de diabète. Cette revue a donc pour but de clarifier la prise en charge de l'ostéoporose dans le contexte du diabète, notamment la relation entre densité minérale osseuse (DMO) et risque fracturaire.

Physiopathologie :

L'hyperglycémie chronique exerce des effets délétères sur le métabolisme osseux. La formation osseuse est altérée en raison des effets toxiques directs du glucose et/ou des produits terminaux de la glycation avancée (AGE) sur l'ostéoblaste, mais aussi sur la différenciation des cellules mésenchymateuses précurseurs des ostéoblastes et des adipocytes. Ceci entraînent, par ailleurs, une augmentation de la graisse médullaire, caractéristique commune du diabète et de l'ostéoporose. En outre, l'augmentation du tissu adipeux chez le diabétique de type 2 est la source d'adipokines telles que la leptine, qui exerce des effets négatifs sur l'os trabéculaire. Les taux circulants d'adiponectine ont aussi été corrélés négativement à la densité osseuse totale. L'insuline est un facteur direct de croissance et de stimulation des ostéoblastes, et la baisse de celles-ci contribue donc aussi à altérer la formation osseuse. Tous ces facteurs peuvent donc expliquer la baisse de l'ostéocalcine circulante chez les diabétiques de type 1 et de type 2. D'autre part, ces facteurs pourraient augmenter le nombre et l'activité des ostéoclastes, notamment par une production accrue de RANK ligand. Néanmoins, une augmentation des marqueurs de résorption osseuse, tels que le CTX, n'est pas systématiquement

retrouvée chez les patients diabétiques. Le diabète doit donc plutôt être vu comme une condition associée à un bas remodelage osseux.

De plus, les altérations de la microcirculation associées au diabète pourraient influencer la formation osseuse et/ou la réparation du tissu osseux. Quant aux AGE, ils peuvent aussi affecter les liaisons dans la triple hélice de collagène, ce qui altère la qualité intrinsèque du tissu osseux, dont la résistance mécanique diminue. Ainsi, les niveaux circulants de pentosidine ont été associés aux fractures vertébrales prévalentes chez des femmes ménopausées diabétiques.

Effets du diabète sur la densité minérale osseuse : La plupart des études chez les diabétiques de type 1 ont montré une diminution de la DMO au niveau de la colonne lombaire comme du col du fémur, ce qui reflète d'abord une moindre acquisition du pic de masse osseuse. On a récemment rapporté qu'un programme d'exercice physique chez des enfants diabétiques permettait d'améliorer les paramètres sanguins de formation osseuse (ostéocalcine et P1NP), ainsi que la DMO du corps entier. Il existe en revanche très peu d'études longitudinales ayant examiné les changements de DMO chez l'adulte souffrant de diabète de type 1. Il semblerait néanmoins que les hommes souffrant de cette maladie aient une perte osseuse au col du fémur supérieure aux contrôles du même âge.

Contrairement au diabète de type 1, la DMO est en moyenne 5 à 10% plus élevée chez les diabétiques de type 2 que chez leurs contrôles appariés (tableau 1). Au vu des altérations métaboliques précitées, cette

augmentation relative de la DMO est difficilement explicable, si ce n'est par l'influence du poids et de la masse grasse sur la DMO. Celle-ci s'exerce à la fois par des effets mécaniques sur la formation osseuse, et par des effets endocriniens positifs du tissu adipeux sur l'os, particulièrement l'aromatisation des androgènes en œstrogènes. L'observation d'une DMO paradoxalement élevée chez le patient diabétique de type 2, au vu de son risque augmenté de fracture, pose non seulement un problème diagnostique quant à l'ostéoporose (T-score < -2,5), mais aussi un problème pronostique quant au risque de fracture. En effet, bien qu'il existe toujours une relation entre DMO et risque fracturaire, celle-ci est décalée vers la gauche chez des patients souffrant de diabète de type 2. Ainsi, pour une DMO donnée, l'incidence de fracture semble être de 50 à 90% chez l'individu diabétique. Ceci s'explique en partie par le risque accru de chute chez les diabétiques âgés, notamment à cause des complications oculaires et neuro-sensitives de la maladie ; mais pourrait aussi en partie s'expliquer par les altérations de qualité osseuse (cf. plus haut). En particulier, ont été rapportées une augmentation de la porosité corticale chez les diabétiques de type 2 avec des fractures de fragilité, et une diminution de la valeur de TBS (trabecular bone score) vertébral dérivée de la densitométrie.

Traitement du diabète et ostéoporose : Des études cas-contrôles au Danemark et ailleurs ont montré une diminution du risque de fracture de 15 à 20% sous metformine ou sulfonylurées, également de manière dose dépendante avec l'insuline. Les thiazolidinediones font exception ;

l'étude ADOPT avait démontré un risque de fracture augmenté de deux fois chez des patientes avec diabète de type 2 recevant de la rosiglitazone pendant une médiane de quatre ans, comparées à des patientes recevant la metformine ou le glyburide. Depuis lors, de nombreuses études et méta-analyses sont venues confirmer le risque accru de fracture associé à cette classe de médicaments. Par ailleurs, des données préliminaires chez l'animal ainsi que chez l'humain suggèrent que les nouveaux traitements du diabète, comme les incrétines et les inhibiteurs de la DPP4, pourraient exercer un effet favorable sur le métabolisme osseux à la fois par le contrôle de la glycémie et par des effets directs sur les cellules osseuses.

5.2.3. Ostéoporoses et maladies rhumatismales :

5.2.3.1. Polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire et à ce titre constitue un facteur de risque connu de l'ostéoporose et les personnes atteintes ont un risque supérieur de subir une fracture de fragilité.

Il y a trois raisons principales pour lesquelles le risque d'ostéoporose est accru. Il s'agit notamment de l'utilisation de glucocorticoïdes, de l'inflammation des articulations et de faibles niveaux d'activité physique.

Pour tous les patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde, il est recommandé de prendre rapidement des mesures pour protéger la santé osseuse.

Le lien entre polyarthrite rhumatoïde et l'ostéoporose : La PR accélère le processus de perte osseuse et c'est pour cette raison qu'elle fait partie des facteurs de risque d'ostéoporose. Par conséquent, les personnes souffrant de cette affection présentent un risque 1,5 fois supérieur de souffrir de fractures de fragilité que le reste de la population. Plus la PR est sévère, plus la structure osseuse est touchée. Il convient de noter que, contrairement à la PR, l'arthrose n'est pas associée à un risque accru d'ostéoporose.

Les facteurs de risques :

- **UTILISATION DE STÉROÏDES :(GLUCOCORTICOSTÉROÏDES)**

Les glucocorticostéroïdes (comme la prédnisone / prednisolone) sont couramment utilisés pour atténuer la douleur et le gonflement chez les patients atteints de PR. Une utilisation à long terme de ces médicaments entraîne une perte osseuse, plus rapide au cours des 3 à 6 premiers mois de traitement. Cette perte donne lieu à un risque accru de fracture, l'augmentation la plus forte concernant les fractures de la colonne vertébrale. Le risque accru de fracture s'observe même à faibles doses (2,5 à 7,5 mg de prédnisone par jour).

Des cycles intermittents de glucocorticoïdes par voie orale et d'injections intraveineuses, s'ils sont administrés régulièrement et à fortes doses, peuvent entraîner une perte osseuse. Les injections de glucocorticostéroïdes dans les articulations n'affecteraient pas les os.

1. INFLAMMATION : La PR se caractérise par des attaques du système immunitaire de l'organisme contre les articulations qui, en réaction, présentent une inflammation. La lésion déclenche un cycle d'inflammation et de lésions supplémentaires affectant d'autres régions du corps, et notamment l'os.

L'os entourant les articulations enflammées est davantage touché – comme souvent observé aux rayons X.

2. INACTIVITÉ : La douleur et les difficultés à se mouvoir qui résultent de la PR empêchent les patients de rester actifs. Les exercices réguliers étant indispensables pour conserver des os solides, le manque d'exercice au fil du temps peut fragiliser les os, ce qui augmente le risque d'ostéoporose et de fracture.

Traitement de polyarthrite rhumatoïde : Les **objectifs** du traitement sont les suivants :

- soulager les symptômes ;
- tenter d'induire et de maintenir une rémission de la maladie ;
- restaurer ou maintenir le bon fonctionnement des articulations ;
- prévenir l'invalidité et les dommages de la maladie sur d'autres organes.

Médicaments : Deux types de **médicaments** sont généralement utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : les médicaments symptomatiques ou de **soulagement** (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et corticostéroïdes) et

les **traitements de fond**. Ces derniers ont pour but de prévenir les poussées et de contrôler les symptômes sur une longue période. Ils regroupent les traitements classiques (comme les immunosuppresseurs) et les biothérapies ou modificateurs de la réponse biologique.

Médicaments symptomatiques (de soulagement)

Les médicaments anti-inflammatoires **réduisent la douleur et la raideur des articulations**. Ils ne freinent pas l'évolution de la maladie et ne préviennent pas la survenue d'éventuelles déformations articulaires. Ils sont surtout utilisés en début de maladie, et ensuite de façon intermittente, en cas de douleurs afin de soulager. Il est recommandé de les utiliser en association avec un traitement de fond, afin de ralentir l'évolution de la maladie.

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) classiques.** L'ibuprofène (par exemple, Advil® et Motrin®), le naproxène (par exemple, Anaprox® et Naxen®) et tous les autres anti-inflammatoires sont utiles pour soulager les symptômes. L'aspirine (acide acétylsalicylique) est peu employée parce qu'elle est moins bien tolérée par le système digestif. **Effets indésirables.** Le recours à des anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques, sur une base régulière, peut être associé à des troubles gastro-intestinaux, comme des brûlures d'estomac, des ulcères ou des saignements digestifs parfois graves, de même qu'à d'autres effets indésirables comme une hypertension ou une insuffisance rénale. Ils sont donc utilisés pendant la plus courte

période possible, au besoin seulement. Ils sont parfois associés à un médicament destiné à protéger l'estomac, comme l'oméprazole (Mopral®), ou le misoprostol (Cytotec®). Les anti-inflammatoires peuvent présenter des effets indésirables importants, en particulier sur le plan cardiovasculaire, avec une augmentation du risque d'infarctus ou d'AVC. Ces traitements doivent donc être suivis de très près par le médecin. Un aspect inquiétant est que ces complications peuvent survenir rapidement, dans certains cas dans la première semaine. Une utilisation même brève présente donc un certain risque.

- **Corticoïdes.** Les corticoïdes (cortisone, prédnisone, prednisolone) sont des médicaments très efficaces pour diminuer l'inflammation et soulager les douleurs et les raideurs articulaires. Ils pourraient aussi retarder l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde, surtout lorsqu'ils sont utilisés en association avec un antirhumatismal de fond 37. Ces médicaments sont pris sous forme de comprimés ou injectés directement dans les articulations. Ils sont souvent prescrits au début de la maladie, mais leur usage à long terme est limité par les effets secondaires indésirables importants. Leur action anti-inflammatoire est rapide, mais éphémère. Le médecin propose toujours la plus faible dose efficace pour la plus courte durée possible afin de limiter les effets indésirables.

Effets indésirables. À long terme, les corticostéroïdes peuvent provoquer des effets indésirables importants, parfois même très

graves. Ceux-ci varient selon la dose prise. Par exemple : prise de poids, risque accru d'ostéoporose, d'hypertension artérielle et d'infections...

•

Les injections ou infiltrations de corticoïdes en intra-articulaire. Elles sont très efficaces en cas de crise, surtout si le nombre d'articulations atteintes n'est pas trop élevé. Cependant, il ne faut pas en abuser, car les injections répétées de corticoïdes dans les articulations peuvent léser les articulations et / ou entraîner les mêmes effets indésirables que s'ils sont pris par voie orale. En général, les médecins se limitent à 3 ou 4 infiltrations par articulation et par an.

- De l'**acétaminophène (paracétamol)** ou des **dérivés morphiniques** sont parfois employés pour réduire la douleur lorsque celle-ci est forte.
- **Médicaments antirhumatismaux de fond**
- Les médicaments antirhumatismaux sont prescrits lorsque les symptômes persistent plusieurs semaines. Ils agissent directement sur la maladie en combattant les cellules immunitaires qui attaquent les articulations. Cela leur confère la capacité de **prévenir ou de retarder les dommages articulaires**. Ces médicaments (dont beaucoup sont des immunosuppresseurs) sont d'autant plus bénéfiques s'ils sont pris au début de la maladie. Ils sont pleinement efficaces au bout de quelques semaines à

quelques mois. Ils peuvent être combinés sans problème aux AINS ou aux corticostéroïdes.

- Dans cette catégorie de médicaments, le **méthotrexate** (Novatrex®), est le plus fréquemment utilisé en première intention, sous forme de comprimés ou d'injections par voie sous-cutanée. On recommande aux personnes qui prennent ce médicament de consommer des suppléments d'acide folique, ce qui permet de réduire ses effets indésirables. Le **léflunomide** (Arava®) peut être utilisé chez les personnes qui présentent une contre-indication ou des effets secondaires au méthotrexate³⁷; plus rarement, il peut être utilisé en association avec le méthotrexate.

Les autres traitements de fond employés sont l'**hydroxychloroquine** (Plaquenil®) et la **sulfasalazine** (par exemple, Salazopyrine®), administrés seuls ou de préférence en association avec le méthotrexate.

L'**azathioprine** (Imuran®, Imurel®) est utilisé dans certaines polyarthrites sévères. Chacun de ces médicaments a des effets indésirables spécifiques.

Les biothérapies ou modificateurs de la réponse biologique

Les agents anti-TNF sont les plus utilisés. On trouve maintenant 5 agents anti-TNF : l'infliximab (Remicade®), l'étanercept (Enbrel®) et l'adalimumab (Humira®), le certolizumab (Cimzia®) et le

golimumab (Simponi®). Sont aussi homologuées au Canada des biothérapies qui contrent l'effet de l'interleukine-1 (anakinra, Kineret®) ou de l'interleukine-6 (tocilizumab, Roactemra®), 2 substances qui contribuent à l'inflammation conjointement avec le TNF, ainsi que 2 autres biothérapies ayant des mécanismes d'action différents, le rituximab (Rituxan®) et l'abatacept (Orencia®). Ces médicaments s'administrent tous **par injection**, certains par voie intraveineuse et d'autres par voie sous-cutanée. Outre leurs mécanismes d'action, ces médicaments diffèrent par leur fréquence d'administration et certains effets secondaires spécifiques.

Ces médicaments présentent un coût très élevé et un potentiel d'**effets secondaires sérieux**. Parmi les **effets indésirables** possibles de ces médicaments, on note en particulier une réduction des défenses immunitaires contre certaines infections. Mais ils sont aussi d'une efficacité formidable et ont révolutionné l'évolution des polyarthrites rhumatoïdes, supprimant la douleur, l'inflammation, les déformations chez de nombreux malades.

Chirurgie : Lorsque les dommages articulaires empêchent de bien fonctionner au quotidien, des **interventions chirurgicales** peuvent être effectuées. Elles permettent de restaurer le fonctionnement de l'articulation, de réduire la douleur et de redonner un aspect normal à une articulation déformée.

- **Synovectomie.** Elle consiste à retirer de manière totale ou partielle la membrane synoviale atteinte par l'arthrite. Cette

intervention peut être pratiquée par chirurgie ou encore par l'injection dans l'articulation d'un produit chimique ou radioactif (synoviorthèse). Dans ce dernier cas, l'excédent de membrane synoviale est détruit par le produit injecté. Ces mesures donnent de bons résultats, mais des rechutes sont possibles à plus ou moins long terme.

Remplacement de l'articulation. Il est possible de remplacer l'articulation atteinte par une articulation artificielle, la prothèse. Cette intervention redonne de la mobilité tout en réduisant la douleur. Elle peut aussi permettre de corriger une déformation. Ce type de chirurgie est parfois suggéré avant que les lésions des os et des articulations ne deviennent trop importantes

5.2.4. Ostéoporose et immobilisation:

Toute immobilisation prolongée entraîne une perte osseuse rapide (dans les six premiers mois) et sévères, mais initialement réversible. Les circonstances d'immobilisation sont nombreuses :

- ✓ alitement pour maladie, sciatique, acte chirurgical ;
- ✓ immobilisation post-traumatique (accident...), immobilisation plâtrée ;
- ✓ impotence fonctionnelle de la personne âgée, de la polyarthrite rhumatoïde ;

Paraplégie d'installation plus ou moins aiguë ou chronique.

Cliniquement, le risque majeur est la fracture. La perte osseuse est très rapide sur les os porteurs chez le jeune et l'enfant. Chez la personne âgée, une semaine d'immobilisation est équivalente à un an de perte osseuse sans immobilisation.

Biologiquement, il y a diminution de l'ostéof ormation (diminution de l'ostéocalcine) : augmentation des paramètres de la résorption (élévation des cross laps urinaires ou sanguins et surtout hypercalciurie) : les lithiases calciques compliquent 10 % des hypercalciuries d'immobilisation, en particulier chez le paraplégique et les jeunes sujets. On note parfois chez le jeune une hypercalcémie, due au remodelage très stimulé. La 25 OH D sérique, la parathormonémie sont normales.

La rapidité d'installation de la perte osseuse, les possibilités de réversibilité au cours des premiers mois, incitent à prendre autant que possible des mesures pour mobiliser les membres, inférieurs surtout, en cas d'alitement, pour encourager une remise rapide à la marche.

5.2.5. Ostéoporose et Malnutrition sévère :

Parmi les facteurs favorisant l'ostéoporose et les fractures, de nombreux travaux ont montré un rôle majeur et souvent méconnu joué par la perte de poids et de la masse musculaire et parfois de la masse grasse, qualifiées tantôt de dénutrition, fragilité, sarcopénie ou cachexie. Ces termes désignent des états de santé qui se chevauchent parfois mais qui doivent être distingués les uns des autres pour une meilleure prise en charge des malades. On parle ainsi de dénutrition quand les apports

protéino-énergétiques ne suffisent pas à couvrir les besoins métaboliques de l'organisme. Elle se caractérise par un état de déficit en énergie et en protéines produisant un changement mesurable des fonctions corporelles et/ou de la composition corporelle et se manifeste par une perte de poids involontaire et une fonte musculaire. Comme pour la masse osseuse, il a été montré que l'être humain, à partir de quarante ans, perd en moyenne 1–2% de sa masse musculaire chaque année. Si, avec l'âge, cette perte entraîne une diminution des fonctions physiques, il s'agit d'une sarcopénie. La dénutrition est un facteur aggravant de cette perte physiologique liée à l'âge. Les personnes âgées sont une population extrêmement hétérogène en terme de santé. Alors que certaines personnes restent exemptes de pathologie sévère et maintiennent une activité sociale jusqu'à un âge très avancé, d'autres deviennent «fragiles». Même si la définition de la fragilité diffère selon les auteurs, on peut considérer que les personnes âgées «fragiles» présentent des limitations fonctionnelles et une baisse des capacités d'adaptation ou d'anticipation, sous l'action conjuguée du vieillissement physiologique, des maladies chroniques et du contexte de vie. La dénutrition est un critère important de fragilité. La cachexie enfin vient d'un mot issu du grec qui signifie littéralement « mauvaise condition ». Sa définition est encore débattue mais un groupe spécialisé dans l'étude de la cachexie l'a récemment défini par une perte de poids sévère avec une perte importante de la masse musculaire et de la masse grasse et un hypercatabolisme protéique en rapport à une maladie sous jacente. La dénutrition joue ainsi un rôle important dans la survenue d'une cachexie,

mais tous les patients dénutris ne sont pas cachectiques, alors que l'inverse est vrai.

La dénutrition des personnes âgées est un problème de santé publique. La prévalence de la dénutrition est élevée aussi bien chez les personnes vivant à domicile, qu'en institution ou à l'hôpital et ses conséquences délétères sur la santé sont maintenant bien reconnues. C'est aussi une complication de nombreuses affections (cancers, sida, insuffisance cardiaque ou rénale, polyarthrite rhumatoïde...etc) dont elle marque un tournant pronostique. Elle reste pourtant souvent méconnue, parce que les signes cliniques peuvent se confondre avec ceux de la maladie causale, qu'il n'existe pas de marqueur biologique spécifique et que la pesée est rare.

La dénutrition concernerait en France 2 à 5% des personnes âgées de 75 à 80 ans vivant à domicile, 30 à 70 % des patients âgés hospitalisés et 10 à 30% des personnes âgées vivant en institution. Ses conséquences sont graves sur le pronostic des patients puisqu'elle multiplie par 2 à 6 la morbidité infectieuse, et par 2 à 4 la mortalité. Elle augmente la fréquence des infections nosocomiales et des escarres et la durée du séjour hospitalier. Il a été démontré, en outre que la dénutrition est un facteur de risque important pour la survenue de chutes et de fractures ostéoporotiques.

Dénutrition et ostéoporose

Parmi les différents facteurs qui contribuent au développement d'une ostéoporose, les carences nutritionnelles jouent certainement un rôle très important, surtout chez le sujet âgé. A côté des carences en calcium

et en vitamine D largement étudiées, la carence en protéines a un rôle déterminant.

Un apport en protéines inférieur aux doses recommandées perturbe l'acquisition du capital osseux, mais aussi participe à la perte osseuse observée au cours du vieillissement. Il existe une corrélation positive entre densité minérale osseuse (DMO) et apports protéiques. Dans une étude où l'albumine sérique a été prise comme reflet des apports protéiques, une relation directe proportionnelle entre cette variable et la DMO a été montrée chez des patients avec fracture de hanche. D'autres études ont montré que le taux d'albumine est un marqueur pronostique chez les patients ayant présenté une fracture de hanche. Dans un suivi longitudinal entrepris dans l'étude de Framingham, les changements de DMO au fémur proximal étaient inversement proportionnels aux apports protéiques, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Des études expérimentales et cliniques montrent que, par l'influence qu'elles exercent sur la production et l'activité des facteurs de croissance et, plus particulièrement, du système hormone de croissance – Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), les protéines alimentaires participent à l'homéostasie osseuse. Il a été établi que la limitation des apports en protéines entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'IGF-1 et rend les organes cibles moins sensibles à ce médiateur. L'influence spécifique du déficit protéique dans la pathogénie de l'ostéoporose a été démontrée par un modèle expérimental de rattes avec des régimes pauvres en protéines, mais supplémentés en vitamines et minéraux. Il a été montré ainsi que le déficit de masse osseuse lié à la

déplétion protéique était associé à une diminution des niveaux d'IGF-1. Dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo, Schurch et al. ont montré qu'une supplémentation protéique pendant 6 mois chez des patients ayant fait une fracture de hanche augmentait les taux d'IGF-1, diminuait la perte osseuse fémorale et s'accompagnait d'une réduction de la durée d'hospitalisation. La perte de masse osseuse est encore plus importante en cas de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Une carence nutritionnelle en protéines peut être à l'origine d'altérations de la sécrétion d'autres cytokines, telles que l'interféron gamma, le tumor-necrosis-factor alpha (TNF α) ou le transforming growth factor beta (TGF β). Il a été démontré chez le sujet âgé normal une augmentation entre 2 et 4 fois la normale des marqueurs inflammatoires (CRP) et des cytokines (TNF α , Interleukine 6). On est cependant bien loin des taux observés dans les syndromes inflammatoires. Cet état inflammatoire dû à l'âge appelé par certains « inflammaging » est un marqueur pronostique de fragilité et de mortalité chez le sujet âgé et serait impliqué dans la perte osseuse liée à l'âge. En outre, l'effet modulateur exercé par les apports alimentaires sur la synthèse et l'action de ces cytokines fortement impliquées dans la régulation du remodelage osseux, explique en partie le lien unissant nutrition et métabolisme osseux. Dénutrition et sarcopénie

Le terme de sarcopénie a été introduit en 1997 par Rosenberg pour décrire la perte de masse musculaire des personnes âgées. Cette pathologie affecte aussi bien la musculature périphérique que celle du

tronc. Il n'y a pas encore de consensus sur une définition de la sarcopénie où au moins 3 composantes doivent être distinguées : la masse musculaire, la force musculaire et la fonction musculaire. Il a été démontré que la force musculaire n'était pas toujours corrélée à la masse musculaire et que la relation entre les deux n'était pas linéaire. La sarcopénie peut donc être définie par la perte progressive et généralisée de la masse et de la force musculaire avec un risque de complications liées à la diminution des capacités physiques. Les frontières entre modifications physiologiques et pathologiques sont cependant floues. Il est fréquent de trouver chez le sujet âgé des niveaux élevés des médiateurs inflammatoires, ainsi que de nombreux cas d'anorexie, de dénutrition, d'adynamie et de dépression. Tous ces facteurs amplifient les effets sur la musculature. En cas de maladie aiguë, les conséquences sur la fonction musculaire sont dévastatrices chez la personne âgée et sarcopénique. Dix jours d'immobilité suffisent à réduire de 13% la force musculaire des extrémités inférieures. Aux Etats-Unis, la prévalence de la sarcopénie se situe entre 25 et 35% chez les personnes de plus de 65 ans, autonomes et en bonne santé, et elle est un peu plus élevée chez les hommes. Chez les octogénaires, 30% des femmes et 50% des hommes auraient une sarcopénie. Il est cependant difficile de comparer les données car il y a peu de concordance entre les différents critères diagnostiques utilisés pour retenir la sarcopénie dans ces études. Actuellement, le diagnostic de la sarcopénie s'appuie avant tout sur la mesure de la composition corporelle par absorption biphotonique à rayons X (DXA). Par analogie

à l'ostéoporose, plusieurs auteurs ont proposé de définir la sarcopénie en comparant la masse musculaire du sujet (lean body mass) à la moyenne prise dans une population jeune et en bonne santé. Pour retenir la sarcopénie, il faut que l'écart entre les deux valeurs soit supérieur au double de l'écart type. Cette technique prend toute sa valeur dans les situations où la perte de masse musculaire s'accompagne d'une augmentation de la masse grasse. D'autres techniques permettent également d'évaluer la masse musculaire : impédancemétrie, imagerie par résonance magnétique et tomодensitométrie. Les mesures anthropométriques (circonférence du mollet ou du bras, épaisseur du tissu sous cutané) sont des tests faciles à utiliser en pratique clinique. Pour évaluer la force musculaire, il existe différents tests recommandés pour la pratique ou pour la recherche comme la vitesse de la marche ou le get-up-and-go test.

Dénutrition et fractures

Avec l'avancée dans l'âge, le vieillissement se marque par les deux phénomènes vus précédemment : l'ostéoporose et la sarcopénie qui semblent d'ailleurs liés. L'os vieillissant présente une moindre résistance par réduction de son contenu minéral et par altération de sa microarchitecture caractéristique de l'ostéoporose ; la diminution de l'activité physique et de la mobilité souvent secondaire à la sarcopénie favorise la chute. La dénutrition est un facteur de risque précipitant la survenue de fractures ostéoporotiques, car en plus de l'effet de la diminution des apports énergétiques, protéiques, calciques et en vitamine D sur l'os, elle favorise la propension aux chutes par

l'altération de la fonction neuromusculaire. Ces carences aggravent la sarcopénie avec pour conséquences une faiblesse musculaire, une perturbation de la coordination des mouvements et des mécanismes de protection, du temps de réaction ou des réflexes de rétablissement. De plus, la minceur résultant de la dénutrition réduit les couches de tissus mous protectrices et expose l'os ostéoporotique à un choc de plus grande énergie en cas de chute. Les données épidémiologiques montrent qu'un tiers des sujets de plus de 65 ans chutent au moins une fois par an. La moitié d'entre eux chutent au moins deux fois. Parmi ces chutes 3 à 6% seront responsables de fractures. Une chute de sa hauteur représente certes un traumatisme de faible énergie, mais il est suffisant pour être à l'origine de la plupart des fractures de hanche survenant chez les sujets âgés. La perte de poids et la dénutrition jouent donc un rôle important dans la survenue de l'ostéoporose et la fracture de hanche. Ensrud et al. ont retrouvé que, chez près de 6800 femmes, une perte de poids de 10 % suffisait à multiplier le risque de fracture par 1,7 à six ans (IC 95 % : 1,17–2,41)(37). Une étude chez 591 patients ayant eu une fracture de hanche a noté que la prévalence de la sarcopénie (diagnostiquée par DXA) était de 64% chez les femmes et 95% chez les hommes. La dénutrition concerne 30 % à 60 % des personnes âgées hospitalisées pour fracture de hanche. Le plus souvent, la dénutrition est présente avant la survenue de la fracture et a participé à la survenue de la chute et de la fracture. Mais un état de fragilité d'origine carencielle peut retarder la récupération après fracture en prédisposant à la survenue de complications (hospitalisation prolongée, escarres, infections et

mortalité)ou de récidive fracturaire.

En cas de fracture, l'intervention chirurgicale et l'hospitalisation prolongée aggravent souvent le statut nutritionnel des personnes âgées par différents facteurs : les jeûnes pré- et postopératoire, le syndrome inflammatoire secondaire au geste opératoire qui peut persister deux à quatre semaines et qui induit une anorexie et un hypercatabolisme musculaire, et enfin, l'effet de l'anxiété et du changement par rapport à l'alimentation habituelle et une prise en charge parfois insuffisante peuvent majorer l'altération de l'état nutritionnel. Ainsi, Jallut et al. ont observé en postopératoire, après intervention pour une fracture de l'extrémité supérieure du fémur, que les apports énergétiques des malades sont inférieurs à leur dépense énergétique. Un patient sur deux ne consomme pas la moitié des apports énergétiques recommandés et un tiers ne consomme pas la moitié des apports protéiques recommandés. Ainsi, la fracture, l'intervention chirurgicale et la diminution des apports alimentaires aggravent un statut nutritionnel qui était souvent médiocre avant la survenue de la fracture.

La cachexie rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un exemple de maladie inflammatoire chronique au cours de laquelle existe un risque théorique de cachexie, et donc pour laquelle la recherche d'une dénutrition éventuelle est importante. Cependant, l'importance du problème varie selon les critères retenus : Roubenoff et al. ont ainsi noté en utilisant comme critère la circonférence du bras que 67% des patients PR étaient sous le 50ème percentile d'une population de référence. Morley et al. en

retenant une définition associant une perte de poids >5%, un BMI bas, une hypoalbuminémie et une masse maigre dans les 10% les plus bas ont trouvé que 10% des patients avec PR étaient dénutris (en comparaison avec 35% des patients avec sida, 30% des patients avec cancer, 20% des patients avec broncho-pneumopathie obstructive, 40% des patients avec insuffisance rénale chronique et 20% des insuffisants cardiaques). Cette dénutrition dite « cachexie rhumatoïde » semble liée à l'activité de la maladie et des taux bas d'IGF-1(46). Au cours de la PR, la perte de tissu maigre de l'organisme, qui caractérise la dénutrition, est souvent compensée par le gain de graisse corporelle, de telle sorte que 85% ou plus des patients atteints de PR ont un IMC normal, cette situation est appelée « obésité cachectique ». Certes, la cachexie sévère avec la perte de poids conduit à une morbidité accrue et une augmentation de la mortalité, mais la perte de la masse musculaire avec un IMC normal est également associée à un mauvais pronostic.

De nombreuses études ont montré une augmentation du risque de chute, d'ostéoporose et de fractures vertébrales et non vertébrales au cours de la PR. Comme la cachexie, la prévalence de l'ostéoporose et des fractures est corrélée à la sévérité symptomatique et structurale de la maladie . La relation entre dénutrition et ses conséquences, et l'ostéoporose paraît vraisemblable dans la PR même si aucune étude à notre connaissance n'a évalué la part qui revient à la dénutrition dans cette perte osseuse.

Les anti-TNF ont un effet freinateur sur la perte osseuse au cours de la

PR. Comme les cytokines inflammatoires et notamment le TNF sont directement impliqués dans la physiopathologie de la cachexie, il semble logique d'évaluer l'effet des antiTNF sur cette complication. Les études sont cependant très rares et faites sur de petites séries de patients. Une étude a ainsi montré chez 20 patients PR et traités par antiTNF une amélioration des paramètres de la composition corporelle à 12 semaines par rapport à un groupe contrôle. Une autre étude menée chez 26 patients PR randomisés en 2 groupes (méthotrexate vs. méthotrexate et etanercept) a montré une amélioration des paramètres de la composition corporelle sous etanercept par rapport au groupe de patients sous méthotrexate seul à 6 mois. Le niveau de preuve du bénéfice des biothérapies de la PR sur la correction des altérations de la composition corporelle est faible ; leur prévention garde donc toute sa place.

Causes de la dénutrition

On peut distinguer deux types de dénutrition : la dénutrition exogène liée à un défaut d'apport énergétique et la dénutrition endogène liée à un hypercatabolisme. Cette distinction est schématique et ces dénitritions sont souvent intriquées en pratique.

Modifications physiologiques liées à l'âge :

Le vieillissement physiologique est à l'origine de divers troubles sensoriels, fonctionnels et métaboliques qui fragilisent l'organisme :

- une diminution de la sensation de faim entraînant une satiété plus rapide ;
- un ralentissement de la vidange gastrique prolongeant la sensation de satiété ;

- une diminution du goût et de l'odorat, souvent aggravée par la prise de médicaments (avec l'âge, il ne reste quasiment que les papilles gustatives au sucre ce qui explique que les patients âgés choisissent prioritairement des aliments sucrés au détriment des protéines) ;
- une dysrégulation de l'appétit avec une limitation progressive de la capacité à augmenter les apports lorsque les besoins sont accrus.

Sur ce terrain fragile, la dénutrition survient facilement.

Carence d'apport :

Plusieurs facteurs contribuent à la dénutrition par carence d'apport :

- l'isolement social (car manger est un acte social et une personne seule perd tout entrain pour des repas tristes et peu variés) ;
- le deuil, l'entrée en institution ou le changement des habitudes de vie ;
- les faibles revenus ;
- la dépression à l'origine d'une anorexie ;
- les troubles cognitifs rendant les patients incapables de faire le bon choix nutritionnel, de cuisiner, de faire les courses ou parfois même de rester à table ;
- la perte d'autonomie motrice ;
- les problèmes bucco-dentaires, mycoses, ou prothèses mal adaptées qui rendent la mastication douloureuse ;
- les troubles de la déglutition et les fausses routes ;

- la polymédication peut être responsable d'une modification du goût (diurétiques), de nausées (morphiniques) ou de sécheresse buccale (neuroleptiques) ;
- les régimes restrictifs dus à une prescription médicale (diabète, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, dyslipidémie), ou à des idées reçues ;
- l'ulcère gastroduodéal, la constipation sévère ou l'alcoolisme.

Hypermétabolisme

La dénutrition par hypermétabolisme est favorisée par de nombreuses situations cliniques: infections et maladies inflammatoires aiguës ou chroniques ; défaillance d'organe (insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique) ; destruction tissulaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ; cicatrisation (fracture, escarre) ; cancer...etc

Toutes ces situations sont responsables non seulement d'un hypercatabolisme, mais aussi souvent d'une anorexie liée à l'anxiété qui en résulte. Si les apports protéino-énergétiques ne sont pas augmentés rapidement, le patient entre alors dans une véritable spirale qui peut se traduire par une issue fatale.

Diagnostic de la dénutrition

Le diagnostic de la dénutrition repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. De nombreuses propositions de critères diagnostiques de la dénutrition et de la cachexie ont été élaborés par divers groupes de travail ou des sociétés savantes et mais aucun consensus international n'existe pour le moment. Quel que soient les critères utilisés, l'essentiel est de distinguer les sujets à risque de

dénutrition qui peuvent bénéficier de conseils nutritionnels précoces, les sujets dénutris qu'il est impératif de prendre en charge rapidement et les sujets cachectiques où la correction des apports nutritionnels ne suffit plus.

Les paramètres permettant le diagnostic sont les suivants :

- **Les mesures corporelles :**

- le poids est une mesure simple et rapide mais qui est souvent non faite. Il doit être comparé au poids de forme, précisé par l'interrogatoire. Une perte de poids involontaire >5% en moins de 6 mois est un signe d'alerte.
- le calcul de l'IMC (Indice de Masse Corporelle) : un IMC inférieur à 18 kg/m² marque une dénutrition sévère. Mais il ne faut pas oublier qu'un patient peut tout à fait être en surpoids et dénutri.
- le pli cutané tricipital évalue la masse grasse. Inférieur à 8 mm, il est fortement évocateur de dénutrition.
- la circonférence du bras évalue la masse musculaire. Une circonférence du bras inférieure à 25 cm chez l'homme et à 23 cm chez la femme est en faveur d'une diminution significative de la masse musculaire.
- **La biologie :**
Un bilan biologique est nécessaire pour rechercher des signes évocateurs de carences, évaluer l'intensité de la dénutrition, et permettre le suivi de la renutrition.
- le dosage de l'albumine plasmatique : l'albumine qui a une demi-vie longue de 21 jours est un marqueur

Traitement de la malnutrition :

ALIMENTS THÉRAPEUTIQUES PRÊTS À L'EMPLOI : Les aliments thérapeutiques prêts à l'emploi prennent la forme de pâtes et de biscuits à base de beurre d'arachides riches en nutriments, et mélangés à des quantités élevées de protéines et d'énergie. Les ATPE réduisent l'exposition aux maladies transmises par l'eau puisqu'ils ne contiennent pas d'eau. Ils ne requièrent pas de réfrigération et sont prêts à être servis, permettant de s'assurer que les nutriments essentiels ne sont pas perdus au moment où les produits sont consommés. Sans eau, chaleur ou préparation requises, les ATPE évitent tous les inconvénients majeurs des produits thérapeutiques à base de lait, qui sont les traitements de base utilisés dans les soins de la malnutrition aigüe sévère avec hospitalisation.

TRAITEMENTS EXTERNES : TRAITEMENT À LA MAISON : Les patients traités au travers de programmes de soins externes établis dans les communautés représentent 80 % des cas de malnutrition aigüe sévère. Ceux cliniquement stables, n'ayant pas de complications médicales et ayant encore de l'appétit, sont directement admis dans un programme de soins à la maison, soutenus par des visites hebdomadaires dans des centres de stabilisation – que ce soit des hôpitaux ou des centres de santé, avec une supervision médicale qualifiée. Les visites hebdomadaires aux centres de stabilisation permettent aux professionnels de la santé d'évaluer les progrès de l'enfant et de fournir la dose hebdomadaire de ATPE pour le traitement

à la maison. Les visites hebdomadaires permettent aussi à des enfants particulièrement sous-alimentés de recevoir systématiquement des mesures de prévention et de traitement des infections, maladies et carences en micronutriments (tels que des antibiotiques, de la vitamine A, des vermifuges, des vaccins, etc.).

5.2.6. Ostéoporose et TROUBLES NEUROLOGIQUES

De nombreux troubles neurologiques sont associés à un risque accru de fractures, car ils augmentent le risque de chute, la perte osseuse ou les deux. Par exemple :

3. Conditions ou blessures résultant par l'immobilité sont associés à la perte osseuse. Celles-ci incluent l'accident vasculaire cérébral, la sclérose en plaques et les lésions de la moelle épinière.
4. Conditions ou de blessures qui résultent des troubles de l'équilibre, ou des problèmes avec la marche ou le mouvement, sont associés à un risque accru de chutes et de fractures. Il s'agit notamment de paralysie cérébrale, sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, les lésions de la moelle épinière, accident vasculaire cérébral, confusion (due à la démence ou délire), des étourdissements et des vertiges, et une faiblesse des muscles des membres inférieurs.
5. Neuropathie (engourdissement ou une sensation réduite) des pieds ou des jambes peut aussi conduire à un mauvais équilibre. Cela comprend la neuropathie diabétique, la sciatique et d'autres types

de neuropathie. Il y a des autres conditions ou maladies qui peuvent augmenter le risque de fracture :

- Traitement médicamenteux qui peut causer une perte osseuse : myélome multiple, leucémie et lymphome, SIDA/VIH
- Condition qui peut accroître la perte osseuse : le syndrome de Cushing, maladie de l'hypophyse, myélome multiple, thalassémie majeure, SIDA/VIH
- Condition qui peut accroître le risque de chute : glycémie faible, déshydratation

5.2.7. LA MALADIE PULMONAIRE OBSTRUCTIVE CHRONIQUE(MPOC)

La MPOC est une maladie pulmonaire chronique qui résulte généralement après un tabagisme prolongé, mais peut aussi être due à d'autres causes. MPOC peut être associé de la bronchite chronique ou l'emphysème ou les deux et est souvent associé à une toux chronique, la production de flegme, essoufflement à l'effort ou au repos (selon la gravité) et des infections pulmonaires fréquentes. Il existe un lien étroit entre la MPOC, la masse osseuse faible ou ostéoporose, qui est généralement combiné à des facteurs tels que les antécédents de tabagisme, un poids corporel faible, une alimentation déficiente et le traitement par glucocorticoïdes.

Recommandations pharmacologiques pour le traitement à l'état stable :

Tableau 3 : résumé des indications (situations cliniques) des principaux traitements pharmacologiques de la BPCO

	Traitement inhalé	Situation clinique
1 ^e ligne	Bronchodilatateurs de courte durée d'action (bêta2 agoniste et/ou anticholinergique)	Tous Seul traitement des malades peu symptomatiques sans exacerbations
	Bronchodilatateur de longue durée d'action en monothérapie	
	Bêta2 agoniste	Dyspnée dans la vie quotidienne
	Anticholinergique	Dyspnée ou exacerbations
2 ^e ligne	Associations de deux médicaments	
	Association de bronchodilatateurs de longue durée d'action (bêta2 agoniste et anticholinergique)	Dyspnée +/- exacerbations malgré traitement de 1 ^e ligne
	Association corticostéroïde inhalé+bêta2 agoniste de longue durée d'action	Exacerbations sans dyspnée importante malgré traitement de 1 ^e ligne
3 ^e ligne	Triple thérapie	Exacerbations malgré un traitement double

5.2.8. MALADIE CHRONIQUE DU FOIE

Une maladie du foie chronique est associée à une réduction de la formation des os, une carence en vitamine D et une déficience des hormones sexuelles, qui peuvent tous entraîner une perte osseuse. En outre, certaines formes de maladies du foie peuvent être traitées par glucocorticoïdes tels que la prédnisone, qui peuvent causer la perte osseuse encore plus grande. Jusqu'à 50% des patients atteints de maladie chronique du foie développent de l'ostéoporose.

Traitement : Il n'existe aucun traitement curatif de la cirrhose. Le traitement se limite : Sevrage absolu en boissons alcoolisées ; Diurétiques (spironolactone); Traitement symptomatique des complications.

Depuis 2015, il est possible de traiter les patients ayant une cirrhose (même décompensée) due à une hépatite C avec des médicaments antiviraux d'action directe, les taux de réponse étant supérieurs à 83 %.

Une bonne hygiène de vie est également essentielle. Il convient de ne pas fumer, pratiquer une activité physique régulière, adopter une alimentation équilibrée (en veillant à avoir un apport suffisant en calcium, la cirrhose pouvant être un facteur de risque d'ostéoporose) mais aussi en luttant contre un éventuel surpoids.

La greffe de foie :

La transplantation hépatique est un traitement réservé dans certains centres spécialisés aux **maladies chroniques du foie arrivées à un stade évolué**.

Les principales indications de cette chirurgie lourde sont :

- Chez l'enfant, les **atrésies** (malformation congénitale) **des voies biliaires** ;
- Chez l'adulte : la **cirrhose biliaire primitive**, la **cholangite sclérosante primitive**, certains cas d'**hépatite chronique B ou C**, les cirrhoses avec insuffisance hépatocellulaire sévère, certaines tumeurs primitives du foie et des maladies métaboliques rares (maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine, maladies de surcharge).

Après la transplantation, un **traitement immunosuppresseur** (corticoïdes, ciclosporine, azathioprine) est nécessaire.

5.2.9. L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE :

De nombreux patients atteints de maladie rénale chronique sont traités avec des glucocorticoïdes tels que la prédnisone, qui les met à risque de développer l'ostéoporose. En outre, les maladies rénales chronique peuvent causer plusieurs différentes maladies osseuses métaboliques (appelé ostéodystrophie rénale) qui sont associés à une formation réduite de l'os, de l'hyperparathyroïdie et à une carence en vitamine D. Dans le cas d'ostéodystrophie rénale la qualité de l'os est pauvre, ce qui augmente le risque de fracture.

La prise en charge de la maladie responsable de l'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique étant la conséquence d'une maladie sous-jacente, il est évidemment essentiel de traiter celle-ci (ou de repenser la manière dont elle est prise en charge) : diabète, hypertension artérielle, obésité, excès de cholestérol sanguin, maladie auto-immune, etc.

Les mesures diététiques et d'hygiène de vie contre l'insuffisance rénale chronique : Pour essayer d'alléger le travail des reins, quelques règles diététiques peuvent être prescrites, en particulier à propos de la consommation quotidienne de protéines (qui sont métabolisées en urée et en acide urique).

En règle générale, les personnes qui souffrent d'insuffisance rénale chronique légère à modérée doivent essayer de maintenir leur

consommation quotidienne de protéines au dessous du seuil de 0,8 à 1 gramme de protéines par kg de poids et par jour (entre 56 et 70 grammes de protéines par jour pour une personne de 70 kg), dont la moitié d'origine animale (viandes, poissons, œufs, fromages et produits laitiers), l'autre moitié étant d'origine végétale (légumes secs, soja, par exemple).

Lorsqu'une hypertension artérielle est présente, il peut également être demandé au patient de contrôler sa consommation de sel (chlorure de sodium), voire de matières grasses en cas d'obésité ou d'excès de cholestérol.

De plus, dans les stades les plus avancés et chez les personnes en dialyse, le médecin peut limiter la quantité de liquides ingérés chaque jour. Le soutien d'un médecin nutritionniste ou d'une diététicienne est souvent nécessaire pour réapprendre à manger (et boire) de manière à alléger le travail des reins. Enfin, une supplémentation en fer et en vitamine D peut également être prescrite.

Un programme d'arrêt du tabac doit être mis en place en cas d'insuffisance rénale chronique et la consommation de boissons alcoolisées doit rester exceptionnelle. L'activité physique adaptée, pratiquée régulièrement, exerce une influence positive sur le contrôle de la maladie.

Enfin, lorsqu'une insuffisance rénale chronique est diagnostiquée, le médecin s'assure que son patient est à jour de ses vaccinations et prescrit, le cas échéant, une vaccination contre l'hépatite B

(l'insuffisance rénale chronique augmente la vulnérabilité aux infections).

Les médicaments prescrits pour traiter l'insuffisance rénale chronique : Les médicaments utilisés dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique sont différents selon le stade de la maladie, son origine et les particularités de chaque patient.

Ils peuvent être destinés à augmenter la production d'urines (diurétiques), à lutter contre l'hypertension artérielle (antihypertenseurs), à réduire la production d'acide urique, à contrôler le taux sanguin de cholestérol (statines), ou à normaliser les concentrations sanguines de phosphore, de calcium ou de composés acides. Ils peuvent également stimuler la production de globules rouges pour lutter contre l'anémie (fer et dérivés de l'érythropoïétine).

Attention aux médicaments toxiques pour les reins !

Les personnes qui souffrent d'insuffisance rénale chronique doivent rester vigilants sur les médicaments qu'ils prennent, en particulier ceux utilisés dans le cadre d'une éventuelle automédication. En effet, de nombreux médicaments courants peuvent aggraver une insuffisance rénale, par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens (comme l'ibuprofène, le kétoprofène, le diclofénac, etc.). Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique doivent signaler leur état de santé lors de toute consultation auprès d'un professionnel de santé afin que celui-ci puisse choisir des médicaments sans impact majeur sur le fonctionnement des reins. De plus, ces patients

doivent éviter de prendre des médicaments de phytothérapie ou des compléments alimentaires sans demander conseil au préalable à leur médecin.

La greffe de rein contre l'insuffisance rénale chronique :

La greffe de rein (transplantation rénale) est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique. Elle peut être réalisée à partir d'un rein obtenu sur une personne décédée ou donné par une personne de la famille du patient. Parce qu'il est possible de vivre avec un seul rein, la greffe à partir d'un donneur vivant permet de compenser en partie la rareté des organes issus de donneurs décédés. Après la greffe, un traitement médicamenteux est prescrit à vie pour éviter le rejet.

La greffe de rein peut être décidée avant qu'il soit indispensable d'avoir recours à la dialyse (« transplantation préemptive »). La qualité de vie et l'autonomie des patients greffés est supérieure à celles des patients dialysés. Néanmoins, la greffe de rein est contre-indiquée chez les personnes très âgées et chez celles qui souffrent de maladies qui réduisent considérablement leur espérance de vie. La durée de fonctionnement du rein greffé est limitée et une nouvelle greffe est souvent nécessaire après une vingtaine d'années.

6. TRAITEMENT:

Une fois qu'on connaît la cause de l'ostéoporose, il faut la traiter (voir chapitre précédent)

6.1. Stratégies thérapeutiques pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique :

Le diagnostic d'ostéoporose nécessite d'éliminer les autres causes d'ostéopathies fragilisantes (métabolique, maligne et génotypique). Cette démarche diagnostique est nécessaire avant tout traitement. L'objectif du traitement étant de prévenir la survenue de fractures, la diminution du risque de fracture passe par le renforcement de la solidité (ou résistance) du tissu osseux et la prévention des chutes. La prise en charge est donc à la fois pharmacologique et non pharmacologique. Les preuves du bénéfice anti-fracturaire des médicaments de l'ostéoporose ont été établies dans des populations définies comme ostéoporotiques par des critères densitométriques ou par l'existence d'une fracture (Tableaux 2 et 3) (58-75).

Il n'y a pas de données permettant de comparer directement l'efficacité anti-fracturaire des traitements. Les données densitométriques et biochimiques ne peuvent pas être utilisées pour cette comparaison. Le choix du traitement doit tenir compte des effets extra-osseux bénéfiques ou indésirables, des contre-indications spécifiques des médicaments, des contraintes des traitements et de la décision partagée avec le patient. Le respect des conditions de prise des médicaments peut contribuer à limiter la survenue de certains effets indésirables. Le traitement doit être choisi en fonction de l'âge, du risque de fracture vertébrale et/ou

périphérique, de la sévérité de la fracture (Accord professionnel), dans le respect des conditions de remboursement.

Dans tous les cas, la patiente sera informée sur sa maladie et les traitements. L'importance d'une bonne adhésion au traitement sera expliquée dans une démarche de décision partagée avec la patiente, et cet élément sera surveillé tout au long du suivi.

En cas de difficulté ou d'échec d'un traitement médicamenteux, l'avis d'un spécialiste de pathologies osseuses doit être pris (Accord professionnel). La prise en charge en réseau multidisciplinaire (filière fracture) a montré son intérêt dans une meilleure prise en charge des malades fracturés. Dans ces recommandations seront envisagés à la fois la première séquence thérapeutique et les relais de traitements. L'encadré 3 présente les exemples de recommandations thérapeutiques dans différentes situations cliniques.

6.2. Traitements médicamenteux de l'ostéoporose

L'évaluation du risque de fracture à 10 ans dans le cadre de la prévention primaire est essentielle pour décider du traitement à prescrire. Le risque de fracture à 10 ans est calculé en fonction de la densité osseuse mais aussi de facteurs de risques indépendants de cette dernière.

Pour calculer ce risque, différents outils sont à disposition : TOP-Tool de la plateforme Ostéoporose (www.osteo-rheuma.ch) ainsi que le FRAX-Tool de l'OMS (www.shef.ac.uk/FRAX)

L'absence de progression de la densité ne signifie pas forcément que le traitement a échoué.

Un recul des paramètres de dégradation osseuse $> 30\%$ de la valeur de départ peut être considéré comme un indice de réponse au traitement.

Réflexions de principe : Indication pour un traitement médicamenteux spécifique en tenant compte du risque absolu de fracture à 10 ans

Le seuil actuel d'intervention recommandé par la SSR est environ de $(20) -25\%$ de risque de fracture à 10 ans

Exception : tout individu, hommes et femmes confondus, présentant des fractures sans traumatisme adéquat après 40 ans et une DMO ≤ -1.0 E.T. dans le T-score. Recommandations de traitement spécifiques pour l'ostéoporose induite par les stéroïdes.

L'indication du traitement est à adapter en cas d'ostéoporose secondaire. Il faut dépister et traiter les causes d'ostéoporose secondaire.

Prise en compte de la prise en charge de chaque médicament par les caisses-maladie et des limites du remboursement, des informations à jour dans l'outil de la plateforme Ostéoporose de la SSR.

Un contrôle de la réponse au traitement est souhaitable. La compréhension de la maladie ainsi que la connaissance de l'utilité du traitement par le malade sont essentiels pour la compliance.

La mesure DXA est adaptée pour contrôler l'évolution de la densité, à condition que la marge d'erreur de l'appareil soit mentionnée.

Vitamine D : C'est essentiellement la peau qui synthétise la vitamine D à partir du 7-déhydrocholestérol, sous l'effet des UVB. Recommandation minimale : 30 minutes par jour en extérieur. Baisse de l'activité de synthèse avec l'âge, et séjours à l'extérieur réduits des personnes âgées.

Hydroxylation dans le foie en 25-OH vitamine D, et enfin dans les reins en 1,25-OH vitamine D (forme active).

Effet sur les os via la stimulation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, la réabsorption rénale du calcium, la minéralisation et la régulation de la sensibilité à la PTH.

Avec un niveau de vitamine D optimal, la force musculaire augmente et le risque de chute recule.

De plus en plus d'éléments indiquant d'autres fonctions de la vitamine D dans la différenciation des cellules et le système immunitaire ont été mis au jour ces dernières années.

Taux de vitamine D optimal défini actuellement : 75–100 nmol / l. Substitution de 800–1000 UI par jour recommandée pour les femmes à partir de 60 ans et pour les hommes à partir de 65 ans.

Bisphosphonates : Traitement de premier choix.

Action durable, car se fixent sur l'os (notamment dans les zones de formation osseuse active). Contre-indication en cas d'insuffisance rénale grave.

Effet au niveau de la matrice osseuse via l'inhibition du recrutement et de l'activité des ostéoclastes et la stimulation de l'apoptose des ostéoclastes, ce qui induit une inhibition de la résorption osseuse.

Diminution du nombre de fractures plus importante que ce que l'on pourrait attendre au vu de la densité osseuse atteinte (partir du principe d'une amélioration supplémentaire de la structure osseuse).

Il est crucial de vérifier que la voie orale est la bonne voie d'administration (risque d'absorption insuffisante à nulle et risque d'effets secondaires au niveau local).

Choix du mode d'administration (comprimé hebdomadaire, mensuel, voie parentérale) en fonction de la situation et des préférences du patient ainsi que de la prise en charge par les caisses maladies.

Les bisphosphonates par voie parentérale présentent un risque d'effets secondaires transitoires avec fièvre, arthralgies et myalgies en début de traitement.

Durée du traitement par bisphosphonates en l'absence de complication : 3–5 ans, puis arrêt du traitement pendant 1 à 2 ans. En cas de risque de fracture nettement accru, la poursuite du traitement au-delà de 5 ans peut s'avérer justifiée.

En théorie et d'après les expériences réalisées sur animaux ainsi qu'en cas d'ostéotomie, partir du postulat selon lequel il existe une defragilisation osseuse en cas de traitement de longue durée. Cependant, il n'y aurait pas d'augmentation avérée des fractures dans le cadre d'un traitement par alendronate sur une durée de 10 ans (dans des cas isolés, les biopsies ne font état d'aucune évolution).

Risque d'ostéonécrose de la mâchoire

Complication surtout rencontrée en cas d'injection de bisphosphonates dans les indications oncologiques. Très rarement rapporté pour des traitements par voie orale de l'ostéoporose

Souvent associé à des extractions ou à la pose d'implants dentaires, à une mauvaise hygiène buccale

Manifestation clinique : lésions de la gencive ne guérissant pas avec os à nu. Pas forcément de douleur.

Recommandations :

Avant le début d'un traitement par bisphosphonates, il est recommandé de faire un état des lieux dentaire.

Toute extraction de dent et pose d'implants dentaires à réaliser si possible avant le début d'un traitement par bisphosphonates.

Souligner l'importance d'une bonne hygiène buccale.

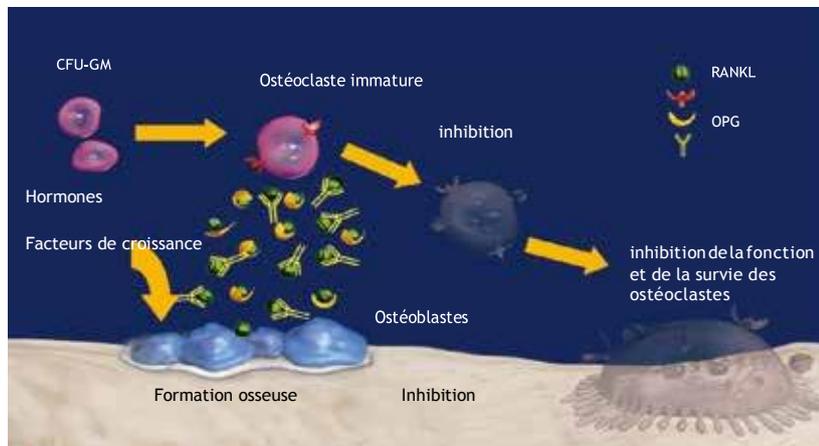
D'après les nouvelles recommandations de l'ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research), il n'est pas nécessaire

d'interrompre le traitement par bisphosphonates des patients atteints d'ostéoporose qui nécessitent une intervention dento-alvéolaire.

Fractures fémorales atypiques : en cas de traitement par bisphosphonates sur plusieurs années, des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes transversales peuvent se produire :



Dénosumab (Prolia®) : Le dénosumab est un anticorps monoclonal inhibant le complexe RANKL et donc l'activité des ostéoclastes.



RANKL = Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand OPG = ostéoprotégérine Réduit les fractures périphériques, de la hanche et des vertèbres de manière significative ;Administration par voie sous-cutanée tous les 6 mois.

Pas de contre-indication en cas d'insuffisance rénale ; Risque augmenté d'infections cutanées (érysipèle).Déclin rapide de la densité osseuse après l'arrêt du traitement.

En Cas d'ostéonécrose de la mâchoire et de fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes comme pour le traitement par bisphosphonates.

Surveiller l'hypocalcémie, effet secondaire notoire.

En cas d'utilisation concomittante d'autres traitements biologiques, l'indication doit être discutée avec le spécialiste.

Modulateurs sélectifs du récepteur des œstrogènes

Raloxifène (Evista®) et bazédoxifène (Conbriza®) : Réduction avérée du risque de fracture uniquement pour les fractures vertébrales, réduction plus faible qu'avec le traitement par bisphosphonates.

Effet préventif sur le cancer du sein invasif.

Risque accru d'évènements thromboemboliques (RR 2,3).

Aggravation potentielle des troubles de la ménopause en cas d'administration dans les premières années suivant la ménopause.

Traitement hormonal substitutif : Actuellement, un traitement hormonal substitutif chez les femmes de plus de 60 ans n'est recommandé qu'en cas d'indication gynécologique simultanée (troubles importants de la ménopause).

Parathormone : Le tériparatide (Forsteo®) est le seul médicament de ce type actuellement autorisé en Suisse.

Inhibition de la résorption osseuse et stimulation de la formation osseuse.

Réduction avérée du risque de fractures vertébrales et non vertébrales, à l'exclusion des fractures de la hanche.

Administration en cas de fractures sous traitement inhibiteur de

la résorption osseuse (pour les détails, voir les indications reconnues de la liste des spécialités de l'OFSP). Le tériparatide n'est pas reconnu pour le traitement de l'ostéoporose masculine.

Administration quotidienne par voie sous-cutanée.

Durée du traitement : 24 mois.

L'observation d'une période sans bisphosphonates avant le début du traitement est sujette à controverse.

Traitement ultérieur par bisphosphonates immédiatement après la fin du traitement par téraparatide nécessaire pour maintenir le gain de densité osseuse obtenu et améliorer la minéralisation de la masse osseuse nouvellement formée.

6.3. Recommandations en cas de fracture :

En cas de fracture sévère : La réalisation d'une ostéodensitométrie est recommandée avant toute décision thérapeutique si la situation médicale le permet (Grade A).

Un traitement est recommandé quel que soit l'âge après une fracture de fragilité sévère (extrémité supérieure du fémur, vertèbre, fémur distal, extrémité supérieure de l'humérus, bassin, tibia proximal) si le T score est inférieur ou égal à -1 (Accord professionnel) (Fig. 2)

Dans ces situations, la mesure d'ostéodensitométrie ou l'ostéodensitométrie permet de quantifier la fragilité osseuse sous-jacente, vérifier que le T-score est inférieur à -1, et planifier le suivi thérapeutique (Fig. 2). En cas de T-score > -1, l'avis d'un spécialiste de pathologie osseuse et l'usage d'outils de prédiction (FRAX, TBS, marqueurs du remodelage osseux), peut-être recommandé.

En cas de fracture sévère hors fracture vertébrale les traitements remboursés sont :acide alendronique (alendronate) 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j),

acide risédronique (risédronate) 35 mg hebdomadaire ou 75 mg 1 comprimé 2 jours de suite 1 fois par mois (ou 5 mg/j), acide zolédronique (zolédronate) 5 mg 1 perfusion une fois par an. C'est le seul traitement ayant démontré son efficacité chez les patientes ayant eu une fracture de l'ESF ; denosumab 60 mg 1 injection SC tous les 6 mois, remboursé en relais des bisphosphonates.

En cas de fractures vertébrales : les traitements remboursés sont :

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

Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) entre 50 et 60 ans si troubles du climatère.

L'utilisation des médicaments à voie d'administration parentérale (acide zolédronique, denosumab peut être privilégiée dans les situations

suivantes : fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), DMO très basse, présence de comorbidités et notamment troubles mnésiques, défaut d'observance et polymédication : (Accord professionnel).

En cas de fractures non sévères (poignet et autres sites) :

La réalisation d'une ostéodensitométrie est recommandée avant toute décision thérapeutique (Grade A). Compte tenu du gradient de risque entre une valeur abaissée de DMO et une augmentation du risque de fracture, les indications thérapeutiques dépendent du T score et sont décrites dans le tableau 7 (29-31) (Accord professionnel).

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

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

L'usage du raloxifène : il est à réserver aux patientes avec un risque de fracture périphérique peu élevé (Grade A) : âge inférieur à 70 ans ou absence des facteurs de risque suivants : T score fémoral ≤ -3 , risque de chute élevé, antécédent de fracture périphérique).

L'usage du THM : il est indiqué s'il existe des troubles climatiques chez les femmes ménopausées âgées de moins de 60 ans, le traitement ayant fait la preuve de son efficacité en début de ménopause. La durée de sa prescription est fonction de ces troubles, après discussion du rapport bénéfice/risque avec la patiente. En l'absence de troubles climatiques, le THM peut être prescrit en cas d'intolérance ou inefficacité des autres traitements à visée osseuse. Si les doses utilisées sont inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse, une ostéodensitométrie doit être répétée après 2 ou 3 ans de traitement (Grade A). Si la DMO reste basse, il est possible d'ajouter un traitement anti-ostéoporotique au THM.

Recommandations en l'absence de fracture :

Il est recommandé de rechercher une ostéoporose par ostéodensitométrie chez les femmes ménopausées ayant des facteurs de risque d'ostéoporose (Grade A). Dans ce cas, cette ostéodensitométrie est remboursée. Parce que les chutes et l'ostéoporose sont deux facteurs de risque de fracture non vertébrale indépendants et qu'une ostéoporose est fréquemment trouvée chez les chuteurs, il est recommandé de rechercher une ostéoporose par ostéodensitométrie chez les sujets âgés à risque de chute (Accord professionnel) .

Compte tenu du gradient de risque entre une valeur abaissée de DMO et une augmentation du risque de fracture, Les indications thérapeutiques, dépendent du T score et sont décrites dans le tableau 7 (29-31) (Accord professionnel).

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

Lorsqu'un traitement est indiqué, les possibilités thérapeutiques sont celles décrites en cas de fractures non sévères.

Les conditions d'usage du raloxifène et du THM ont été décrites dans le paragraphe précédent.

Mesures thérapeutiques associées au traitement de l'ostéoporose :

Prévention des chutes :

Chez les sujets âgés ou fragiles, il faut souligner l'importance de la prévention des chutes et de leurs conséquences. En effet, la mise en place de mesures adaptées chez les patients âgés à risque de chute permet de réduire le risque de chute chez les patients âgés vivant à leur domicile (79). On peut citer tout particulièrement : l'activité physique permettant de renforcer l'équilibre, la supplémentation en vitamine D en cas de taux sérique insuffisant, la réduction des médicaments responsables de troubles de vigilance ou d'hypotension orthostatique, la réduction des dangers environnementaux, l'amélioration de la vision et la prise en charge adaptée des douleurs des membres inférieurs

L'évaluation individuelle du risque de chute et la prise en charge adéquate des patients nécessitent la collaboration de réseaux de soins (filiales fractures et orthogériatriques) avec les services de rééducation et les équipes de gériatrie.

L'inclusion dans les programmes d'activité physique comprenant un entraînement spécifique visant à améliorer l'équilibre, est un facteur clé de succès vis-à-vis du risque de chute. Il doit être bien entendu associé à d'autres types d'exercices (renforcement musculaire, travail de la coordination et de l'endurance, augmentation des amplitudes articulaires, en particulier de cheville) (79) qui ont montré leur efficacité pour diminuer le risque de chute ou le risque de chute compliquée (Grade A).

Chez les plus de 65 ans il est recommandé de pratiquer une activité physique d'intensité modérée à élevée, 2 jours par semaine ou plus, de préférence non consécutifs, à raison de 8 à 10 exercices répétés 8 à 12 fois chacun (Actualisation des repères du PNNS (Programme National Nutrition Santé) – Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité 2016)) (www.anses.fr).

Les freins à la pratique de l'activité physique restent multiples. Alors que l'âge et les problèmes de santé sont souvent les raisons invoquées pour ne pas pratiquer d'activité physique, il est important de souligner au contraire que ces raisons sont justement celles qui justifient la nécessité d'inciter et d'accompagner vers la pratique d'une activité physique. Une durée d'exercice n'est pas recommandée mais les exercices doivent être réalisés jusqu'au moment où il devient difficile de les répéter encore une fois, sans aide. Ainsi, la qualité et l'intensité de l'activité physique ont toutes deux leur importance, mais au final il faut également insister auprès des sujets âgés et de leurs aidants sur la complémentarité et le cumul des effets bénéfiques de la réduction de la sédentarité et du programme d'activité physique pour diminuer le risque de chute sévère et dans certaines études le risque de fracture (Grade B) (80-82).

Apports calciques :

Les apports quotidiens recommandés doivent être d'au moins 1 g à 1,2g chez les femmes ménopausées âgées de plus de 50 ans, en privilégiant les apports alimentaires (produits laitiers et eaux minérales riches en

calcium) (Accord professionnel). Dans un contexte de carence, chez les patients à risque de fracture, les apports quotidiens recommandés doivent être d'au moins 1 gramme selon le PNSS. En pratique, il est possible d'évaluer les apports alimentaires par un auto-questionnaire fréquentiel disponible en ligne (www.grio.org) [Annexe A, Table S1 ; voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article]. L'efficacité de la supplémentation calcique administrée seule, dans le but de prévenir les fractures ostéoporotiques n'est pas démontrée. L'association d'une incidence accrue des événements cardiovasculaires et de la supplémentation calcique chez les femmes âgées a été suggérée (83-85). Elle a été rapportée essentiellement chez les sujets dont l'apport calcique alimentaire spontané était déjà suffisant (86). En cas d'insuffisance, une supplémentation en vitamine D doit être associée.

La Vitamine D :

La concentration recommandée actuellement de 25 OH vitamine D est d'au moins 30ng/ml (75 nmol/l) (Accord professionnel) (45). Un dosage de vitamine D doit être réalisé afin d'éliminer une autre cause d'ostéopathie fragilisante (ostéomalacie) et chez les sujets chuteurs devant recevoir un traitement anti-ostéoporotique. Ces deux situations rentrent dans le cadre du remboursement de ce dosage. L'existence d'un taux cible nécessite parfois de vérifier le dosage sérique de vitamine D au cours du suivi en particulier dans les populations à risque (morbidité, malabsorption, difficulté à atteindre l'objectif thérapeutique,

insuffisance profonde < 10 ng/ml en vitamine D...). Cette recommandation s'applique aux patients nécessitant un traitement anti-ostéoporotique (Accord professionnel).

En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, un traitement « d'attaque » peut permettre d'obtenir rapidement un taux de 25-(OH)-vitamine D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/ml (45).

La posologie du traitement d'entretien est de 800 à 1200 UI/jour. Des doses équivalentes de 80 000 à 100 000 UI tous les 2 à 3 mois peuvent être proposées (45). Les posologies fortes (500 000 ou 600 000 UI, une à deux fois par an), ne sont pas recommandées dans l'état actuel des connaissances, car elles pourraient être délétères (87) (Accord professionnel).

Eviction des facteurs de risque modifiables :

À chaque fois qu'elle est possible l'éviction des facteurs de risque de fractures et de chutes est nécessaire : sevrage du tabac et des médicaments non indispensables (opiacés, hypnotiques) (88, 89), arrêt ou dose minimale efficace des glucocorticoïdes par voie orale, diminution de la consommation d'alcool, etc.

Suivi de l'ostéoporose :

Les principes du suivi en fonction du traitement anti-ostéoporotique sont décrits dans le tableau 4.

+Suivi Clinique :

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

La mesure de la taille : les fractures vertébrales sont responsables d'une diminution de la taille. La réduction de la taille (à mesurer une fois par an chez les sujets ostéoporotiques) est un signe d'alerte non spécifique de pathologie rachidienne (90-92).

Les traitements de l'ostéoporose, comme ceux de toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'adhésion optimale et plusieurs études ont montré la moindre efficacité

des traitements en cas de mauvaise adhésion (93). Le suivi de l'adhésion aux traitements ainsi qu'aux recommandations de prévention des chutes pour les plus âgées est donc un élément indispensable dans le suivi clinique.

Les patientes traitées pour ostéoporose doivent être informées du risque très faible d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture atypique fémorale sous traitement par bisphosphonates et denosumab. Il est recommandé d'effectuer les éventuels soins dentaires nécessaires au début du traitement. Si le patient bénéficie d'un suivi régulier par un dentiste et en l'absence d'avulsion dentaire ou autre geste dentaire

profond prévue à court terme, un traitement par antirésorbeur peut être débuté. Si le patient n'a pas de suivi dentaire il est recommandé de consulter un dentiste. En cas de risque élevé de fracture à court terme comme après une fracture sévère, l'évaluation dentaire ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement. Le suivi bucco-dentaire sous traitement est identique à celui recommandé dans la population générale, au minimum une fois par an. Il est possible d'effectuer des avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique. La prise de bisphosphonate ou denosumab pour une ostéoporose n'est pas une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp071203.htm>) (www.sscmfco.fr). Ces recommandations ne s'appliquent pas aux sujets traités par bisphosphonates ou denosumab dans le cadre d'une ostéolyse tumorale.

+Place de la mesure de la DMO au cours du suivi :

-Rythme des examens :

Une mesure de la DMO peut être réalisée dans les 2 à 3 ans après le début du traitement et à chaque fois qu'est envisagée une modification du traitement (arrêt ou changement) : le but est de vérifier l'absence de perte osseuse (définie par une diminution de plus de 0,03 g/cm² de DMO) (94) (Grade B). Un arrêt précoce d'un traitement pour effet indésirable justifie également la réalisation d'une nouvelle mesure de DMO.

Les données récentes montrent qu'avec l'acide zolédronique, la part attribuable au gain en DMO à la hanche totale dans la réduction du risque de fracture vertébrale et non vertébrale est de 40 à 61 % (95). Avec le dénosumab l'effet anti-fracturaire à 3 ans est expliqué à plus de 50 % pour les fractures vertébrales, et à 72 % pour les fractures non vertébrales, par l'augmentation de la densité osseuse aux mêmes sites (96). Il en va de même pour le tériparatide. Ces données montrent par conséquent que la répétition de la densité osseuse n'a plus seulement pour but de dépister des non répondeurs aux traitements, mais d'évaluer la réponse osseuse aux traitements, dans une perspective de suivi thérapeutique strict.

Le résultat de la DMO en fin de séquence est un des éléments qui permet d'évaluer le risque de fracture dans les années qui suivent. En effet la mesure de DMO fémorale après 5 ans de traitement par alendronate ou 3 ans de traitement par acide zolédronique, permet d'évaluer le risque de fracture pour les années suivantes (97, 98). Ainsi les femmes ayant un T score inférieur à $-2,5$ à la hanche après 3 ans de traitement par l'acide zolédronique, après 5 ans d'alendronate ou après 4 ans de denosumab, ont un bénéfice à poursuivre le traitement, en termes de réduction du risque de fracture vertébrale pour l'acide zolédronique et non vertébrale, pour l'alendronate et le dénosumab (99).

-Cible densitométrique dans l'ostéoporose :

Dans une telle stratégie la décision de durée d'une première séquence thérapeutique pourrait évoluer : à date la décision était arbitraire et

reposait sur la preuve d'efficacité obtenue lors des essais contre placebo : 18 mois pour le tériparatide, 3 ans pour l'acide zolédronique et le dénosumab et 5 ans pour les autres traitements. Ce sont les durées au terme desquelles se discute la poursuite ou l'arrêt du traitement en fonction du risque fracturaire résiduel.

Une cible densitométrique serait la valeur de densité osseuse au-dessus de laquelle le risque fracturaire est réduit à un niveau admissible. Ce seuil pourrait être différent en fonction de l'âge de la patiente et du risque fracturaire prédominant :

L'absence de perte osseuse (variation de la DMO $\leq 0,03$ g/cm²) est l'objectif minimal pour tous les patients.

Chez les patientes dont la fragilité osseuse est révélée par une fracture sévère et caractérisée par une DMO fémorale très basse, l'objectif densitométrique du traitement est une augmentation significative de la DMO, au-dessus d'un T-score au moins égal à -2,5 voire à -2 au site fémoral (97-99). Cette stratégie peut nécessiter des changements thérapeutiques (Accord professionnel).

+Place des marqueurs du remodelage osseux :

Lorsqu'un traitement inhibant la résorption osseuse (bisphosphonates, denosumab, raloxifène et THM) est recommandé, un dosage d'un marqueur de la résorption osseuse (CTX sériques) peut être réalisé entre les 3e et 12e mois selon le traitement. La valeur mesurée doit être au minimum dans la plage des valeurs normales des femmes non-

ménopausées pour signifier l'effet pharmacologique du traitement. En cas de CTX sériques restant élevés, il est nécessaire de revoir avec la patiente les conditions de prise du traitement, et le cas échéant d'envisager un changement de traitement sous réserve des précautions d'interprétation des marqueurs : dosage à jeun, le matin, à distance d'une fracture (\square 6 mois) (Grade B).

+Évaluation morphologique du rachis :

L'évaluation morphologique du rachis à la recherche d'une fracture vertébrale (radiographies ou VFA (Vertebral Fracture Assessment)) est indiquée chez une femme ménopausée traitée s'il existe des rachialgies et/ou une perte de taille prospective \square 2 cm (90) (Accord professionnel).

Tolérance des traitements :

Compte tenu de leur méthodologie, les études d'extension prolongeant les essais cliniques de phase III apportent un faible niveau de preuve d'efficacité anti-fracturaire, mais concluent à la bonne tolérance générale et osseuse des traitements prolongés. L'incidence des effets secondaires en particulier digestifs lors de traitements prolongés (jusqu'à 10 ans), par bisphosphonate n'est pas différente de celle observée dans le groupe placebo dans la phase contrôlée de l'étude.

La prise de bisphosphonates et de dénosumab est un des facteurs de risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Dans l'ostéoporose, l'incidence des ostéonécroses de la mâchoire est très faible, comprise entre 0,001 % à 0,01 % patient-années selon le rapport de la Task force de

l'ASBMR (100), très proche de l'incidence observée dans la population générale (cf. chapitre Suivi de l'ostéoporose).

La prise de bisphosphonates et dénosumab est un des facteurs de risque de fracture atypique fémorale. Le risque absolu de fracture atypique chez des patients recevant des bisphosphonates est très bas, compris entre 3,2 à 50 cas pour 100,000 patient-année) selon le rapport de la Task force de l'ASBMR (101). Le risque diminue à l'arrêt du traitement. D'autres facteurs de risque peuvent être associés (géométrie du fémur et du genou). Le diagnostic doit être évoqué chez une patiente traitée se plaignant de douleurs persistantes de l'aîne ou des cuisses. Ces données ne remettent pas en cause la balance bénéfice-risque favorable des traitements chez les sujets à risque de fracture ostéoporotique (101-102).

L'ensemble des données publiées montre qu'il n'y pas de risque augmenté de cancer sous bisphosphonate (103). Il existe d'ailleurs des données qui suggèrent un bénéfice oncologique (effet antitumoral) des antirésorbeurs (bisphosphonates oraux et injectables et denosumab) chez les patients ayant un cancer du sein.

Les patients doivent être prévenus d'effets secondaires rares comme les uvéites. Les patients recevant un traitement par dénosumab ont un risque d'hypocalcémie en particulier ceux

ayant une carence en vitamine D ou une insuffisance rénale. Il est important de s'assurer que l'ostéopathie fragilisante nécessitant un

traitement par denosumab ne s'intègre pas dans le cadre de complications osseuses liées à une maladie rénale chronique.

Dans ces conditions il est important de vérifier la calcémie avant chaque injection.

Durée du traitement :

-Durée théorique du traitement :

La durée du traitement dépend (Accord professionnel) :

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

Les traitements ont fait la preuve de leur efficacité anti-fracturaire dans des études contrôlées de 3 à 5 ans et de 18 mois pour le tériparatide (Grade A).

Des études sont disponibles pour envisager si besoin des traitements plus prolongés : 10 ans pour l'alendronate (104-105), 7 ans pour le risédronate (106), 8 ans pour le raloxifène (107), 9 ans pour l'acide zolédronique (108) et 10 ans pour le dénosumab (109).

La méthodologie de ces études ne permet pas de parler d'efficacité à long terme des traitements (en raison de l'absence de groupe contrôle) mais permet de vérifier la tolérance osseuse et extra-osseuse à long terme.

Attitude pratique :

L'arrêt d'un traitement après une première séquence thérapeutique peut être discuté chez une patiente qui a les éléments suivants (Accord professionnel) :

- ❖ pas de fracture sous traitement,
- ❖ pas de nouveaux facteurs de risque, pas de diminution significative de la DMO $> 0,03$ g/cm² au rachis ou à la hanche
- ❖ et en cas de fracture sévère, chez un patient avec un T score fémoral de fin de traitement au moins égal à -2,5 voire -2.

Ces recommandations ne peuvent pas envisager tous les cas spécifiques et sont à adapter au cas par cas.

Une réévaluation après l'arrêt du traitement est recommandée après 2 ans. Ensuite le délai dépend du type de traitement. L'effet densitométrique est plus prolongé à l'arrêt de l'acide zolédronique et de l'alendronate qu'à l'arrêt des autres traitements.

Il n'y a en particulier pas d'effet rémanent avec le dénosumab, mais un rebond de résorption osseuse, conduisant à la perte du gain de DMO à l'arrêt.

Les séquences thérapeutiques :

Certaines séquences ont été validées dans la littérature. Compte tenu de la diminution de la densité osseuse à l'arrêt du téraparatide prescrit pour 18 mois, la prescription du téraparatide doit être suivie par la

prescription d'un traitement inhibant la résorption osseuse : bisphosphonates ou denosumab (110-112). À l'arrêt du dénosumab, compte tenu de la perte osseuse et du risque augmenté de fractures vertébrales multiples, certaines données montrent que les bisphosphonates sont efficaces pour prévenir la perte osseuse. Un traitement par bisphosphonate oral ou injectable pour une période de 6 à 12 mois doit dès lors être pris en relais en fin de ce traitement (113-114) (Accord professionnel). Le relais par denosumab après bisphosphonates oraux permet d'obtenir un gain de DMO qui est supérieur à celui observé avec la poursuite des bisphosphonates (115-117). Le relais par acide zolédronique après bisphosphonates oraux ne permet pas d'augmenter la DMO par comparaison à la poursuite des bisphosphonates oraux

Tableau° 3 : Effet des traitements sur le risque de fracture non vertébrale

Traite ment	Etude	Durée	Risque Relatif	Commentaires
THM	WHI [Cauley]	5 ans	Toutes fractures (y compris FV) : 0,76 (0,69-0,85)	Hanche 0,66 (0,45-0,98)
Raloxif ène	MORE (Ettinger)	3 ans	0,92 (0,8-1,1) (NS)	Post-HOC dans un groupe sélectionné à haut risque 0,53 (0,29-0,99)
Alendr onate	FIT 1 (Black)	3 ans	0,80 (0,63-1,01)	Hanche : 0,49 (0,23-0,99)
	FIT 2 (Cummings)	4 ans	0,86 (0,73-1,01)	Poignet : 0,52 (0,31-0,87)
	Méta-analyse (Karpf)	3 ans	0,71 (0,50-0,997)	
	Méta-analyse (Cranney)	3 ans	0,51 (0,38-0,69)	
	Méta-analyse (Wells)	□ 1 an	0,77 (0,64-0,92)	Fracture de hanche : RR=0,47 (0,26-0,85)

Risedronate	Vert NA (Harris)		3 ans	0,61 (0,39-0,94)	Patientes avec au moins une fracture vertébrale. Patientes avec au moins deux fractures vertébrales. Seulement chez les femmes ostéoporotiques de 70-79 ans (0,4 (0,6-0,9)) Fracture de hanche : RR= 0,74 (0,59-0,94) Analyse post-hoc (sujets \geq 80 ans)
	Vert MN (Reginster)		3 ans	0,67 (0,44-1,04)	
	Hip Study (McClung)		3 ans	0,7 (0,6-0,9)	
	Méta-analyse (Wells)		\square 1 an 3 ans	0,80 (0,72-	
	Méta-analyse (Boonen)]			0,90) NS	
Acide zolédronique	HORIZON (Black)	PFT	3 ans	0.75 (0,64–0,87)	Fracture de hanche : 0,59 (0,42-0,83)
	HORIZON (Lyles)	RFT	3 ans	0,73 (0,55-0,98)	Chez sujets avec fracture de l'ESF ;
	Analyse poolée sujets		3 ans	0,73 (0,60-0,90)	Fracture de hanche : 0,70 (0,41-1,19) Analyse post-hoc

	□75 ans (Boonen)			
Téripar atide	Essai PFT (Neer)	18 mois	0,47 (0,25-0,88)	
Deosu mab	FREEDOM (Cummings)	3 ans	0,80 (0,67-0,95)	Hanche : RR=0,60 (0,37-0,97)

Encadré 2 : Exemples de stratégies thérapeutiques dans différentes situations cliniques

Exemples de stratégies thérapeutiques dans différentes situations cliniques

1. Chez les patients ayant eu une fracture de l'ESF, l'acide zolédronique est à considérer en première intention car il est le seul traitement ayant démontré un effet anti-fracturaire dans une telle population (Grade A).
2. Chez les patients ayant deux fractures vertébrales prévalentes : le tériparatide peut être prescrit en première intention au moment du diagnostic en l'absence de contre-indication (Grade A).
3. Chez des femmes de moins de 70 ans avec une ostéoporose nécessitant un traitement, le raloxifène est à considérer si le risque de fracture non vertébrale est faible, défini par l'absence des critères suivants : T-score bas à la hanche, facteurs de risque de chute et antécédent de fracture non vertébrale (Grade A).
4. Chez une femme âgée de moins de 60 ans ayant des troubles climatiques et une ostéoporose sans fracture sévère, un THM peut être envisagé (Grade A).
5. En cas de fracture sévère avec une DMO très

abaissée ($T \leq -3$) des traitements injectables peuvent être utilisés pour atteindre une cible densitométrique ($T > -2.5$ à -2 à la hanche) en fin de séquence : acide zolédronique, dénosumab (en cas d'échec ou intolérance aux bisphosphonates), ou séquence thérapeutique tériparatide (remboursé si présence d'au moins 2 fractures vertébrales) suivi d'un antirésorbeur (Accord professionnel).

Tableau 4 : suivi des traitements anti-ostéoporotiques

Traitements	Absen ce de fractu re	Nouv eaux facte urs de risqu é	Tail le	Adhés ion	Tolér ance	Ostéodensit ométrie	Marqu eurs du remode lage osseux	Évalua tion morph ologique du rachis
Acide alendroniqu e	+	+	1 fois/ an	+	+	2 à 3 ans	3 à 12 mois après le début du traitemen t	Si perte de taille/ra chialgi es
Acide risédroniqu e	+	+	1 fois/ an	+	+	2 à 3 ans	3 à 12 mois après le début du traitemen t	Si perte de taille/ra chialgi es

Acide zolédronique	+	+	1 fois/an	+	+	3 ans	Si doute sur la réalisation de la perfusion	Si perte de taille/rachialgies
Denosumab	+	+	1 fois/an	+	+	3 ans	Si doute sur la réalisation de l'injection	Si perte de taille/rachialgies
Teriparatide	+	+	1 fois/an	+	+	18 mois	NON	Si perte de taille/rachialgies
Raloxifène	+	+	1 fois/an	+	+	2 à 3 ans	3 à 12 mois après le début du traitement	Si perte de taille/rachialgies
THM	+	+	1 fois/	+	+	2 à 3 ans	3 à 12 mois	Si perte de

			an				après le début du traitemen t	taille/ra chialgi es
--	--	--	----	--	--	--	---	----------------------------

+ : à réaliser à chaque consultation

Figure 2 : Indications thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique

En fonction de la diminution du T score (au site le plus bas) Fracture sévère et T > -1 : avis du spécialiste ?	Fractures sévères (fémur, vertèbres humérus, bassin, tibia proximal)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose et/ou de chutes multiples)
T > -1	Avis du spécialiste	Pas de traitement	Pas de traitement
T ≤ -1 et > -2	Traitement	Avis du spécialiste	Pas de traitement
T ≤ -2 et > -3	Traitement	Traitement	Avis du spécialiste
T ≤ -3	Traitement	Traitement	Traitement

Table S1 : Tableau des équivalences calciques (www.grio.org)

Tableau d'équivalences calciques

Les valeurs sont données en milligrammes (mg) de calcium pour une portion moyenne, dont le poids (avant cuisson) ou le volume est indiqué entre parenthèses.

Une grosse portion = une portion moyenne x 1,5

Une petite portion = une portion moyenne x 0,5

1	Lait : 1 verre (100 ml) = 1 tasse (1 bol = 3 verres)		120 mg
2	1 yaourt (125 g) = 1 crème dessert		150 mg
3	Fromage blanc (100 g) = 1 pot individuel		95 mg *
4	Petit suisse	petit modèle	28 mg
		grand modèle	56 mg
5	Fromage à pâte cuite (30 g)		263 mg *
6	Fromage à pâte molle (30 g)		120 mg *
7	Viande et poisson (120 g)		15 mg *
8	1 oeuf		28 mg
9	Pommes de terre (200 g)		20 mg
10	Frites (160 g)		96 mg
11	Pâtes (50 g) = semoule		10 mg
12	Légumes secs (75 g)		53 mg *
13	Légumes verts (200 g)		94 mg *
14	Pain	1 ficelle (100 g)	25 mg
		1 baguette (200 g)	50 mg
		1 biscotte (10 g)	4 mg
15	1 Fruit (150 mg)		25 mg *
16 & 17	Chocolat	1 barre de chocolat au lait ou blanc (20 g)	43 mg
		1 barre de chocolat noir (20 g)	13 mg
		1 tablette de chocolat au lait ou blanc (100 g)	214 mg
		1 tablette de chocolat noir (100 g)	63 mg
18	Eau du robinet (100 ml) = 1 verre		9 mg
19	Eau minérale, pour un verre (100 ml)	Badoit	22 mg
		Evian	8 mg
		Contrexéville	46 mg
		Perrier	14 mg
		Vichy Saint Yorre	8 mg
		Hépar	55 mg
		Vittel Grande Source	20 mg *
autre ou non précisée	10 mg *		
20	Autres boissons : 1 verre de vin, bière, cidre, jus de fruit		7 mg

* Représente la moyenne de plusieurs aliments du même groupe.

7. Bibliographie :

http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1079_rose.htm

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1194578/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-et-indications-de-l-osteodensitometrie

<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/ost%C3%A9oporose/ost%C3%A9oporose>

https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2001/12/medsci20011712p1297/medsci20011712p1297.html

<https://eurekasante.vidal.fr>

<https://actionagainsthunger.ca>

Marcy B. Bolster, MD, Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Rheumatology Fellowship Training Program, Massachusetts General Hospital

Leslie WD, Majumdar SR, Morin SN, Lix LM: Change in bone mineral density is an indicator of treatment-related antifracture effect in routine clinical practice: A registry-based cohort study. *Ann Intern Med* 165(7):465–472, 2016. doi: 10.7326/M15-2937