



## OSTEOPOROSE (TEXTE LONG)

### 1. DEFINITION

L'Ostéoporose (OP) est une maladie caractérisée par une masse osseuse basse, et une détérioration de la l'architecture microscopique du tissu osseux. Ce qui mène à une fragilité osseuse augmentée, et par conséquent un risque de fractures augmenté.

D'autres définitions existent, qui parlent de densité osseuse et un T-score  $> -2,5$  ou  $> -1,5$  de l'ostéodensitométrie; ces définitions ne sont pas acceptés unanimement.

On distingue entre OP-Primaire et OP-Secondaire. <sup>[1]</sup>

#### 1. L'OP Primaire

- Type I = postménopause, avec une chute relativement rapide dans les 6 ans après la ménopause, essentiellement os trabéculaire. Les fractures par compression vertébrale sont fréquentes, de même que les fractures de côtes, et des avant-bras, typiquement par des traumatismes faibles.
- Type II = sénile, hommes et femmes, au-delà de 75 ans, avec une progression lente. L'os trabéculaire de même que cortical est atteint. Fréquents sont les fractures du col du fémur, de l'humérus, du pelvis.

#### 2. L'OP Secondaire (voir tableau 1)

- Déficit d'hormones sexuelles
- Excès d'hormones : - Thyroïdiennes - Parathyroïdiennes - Corticoïdes
- Augmentation de la résorption osseuse : - Immobilisation prolongée - Héparine de bas poids moléculaire à long cours (HBPM Long Cours) - Maladie de Paget - Cancers
- Ostéomalacie : -Déficience en vit D - Malabsorption – Alcoolisme - Déficience en Calcium - Maladie rénale avec perte de Calcium
- Maladies inflammatoires
- Anorexie nerveuse
- etc. (cf. tableau 1)

### 2. EPIDEMIOLOGIE :

En Europe, aux Etats-Unis et au Japon, on peut admettre 75 millions de personnes atteintes d'ostéoporose. En Europe, les cas de fractures en relation avec l'ostéoporose sont les suivants : <sup>[2]</sup>

Fractures hanche :	620.000
Fractures vertébrales :	490.000
Fractures de l'humérus :	250.000
Fractures de l'avant bras :	574.000



Selon l'OMS, il y a 3 119 000 fractures ostéoporotiques dans les pays industrialisés par an, ce qui correspond à 34,8% de toutes les fractures.

Le risque de souffrir d'une fracture ostéoporotique est chiffré entre 30-40%, ce qui est presque identique au risque de la maladie coronaire. S'y ajoute le grave problème lié aux maladies secondaires à l'alitement et aux interventions chirurgicales.

L'ampleur du problème de l'OP (en termes d'handicaps) (disability index OMS) est aussi étendue qu'est celle de l'hypertension ou de l'arthrite rhumatoïde, un peu moins que l'ampleur du diabète et de la BPCO.

Dans une étude p.ex. il y avait les incidences par 100 années patients suivantes (1627 femmes sans fracture vertébrale au départ) : <sup>[3]</sup>

4,54 pour une fracture

1,52 pour une fracture vertébrale

0,47 pour une fracture vertébrale cliniquement significative

0,09 pour une fracture de hanche

0,83 pour un évènement cardio-vasculaire

0,52 pour un cancer du sein

L'ostéoporose augmente également la mortalité.<sup>[4]</sup> P.ex. dans une étude, la mortalité post-fracturaire chez des femmes de >65 ans était de 3/100 années/femme vs 1,8/100 années femmes sans fracture.<sup>[5]</sup>

### **Nécessité d'une Prévention**

En 1997, l'OMS à entamé une stratégie globale pour la prévention et le contrôle de maladies non contagieuses, surtout l'ostéoporose.

L'ODM a une grande spécificité, c.à.d. si elle est positive, le risque augmente fortement, mais elle a une faible sensibilité, ce qui veut dire qu'on ne peut pas juger du risque réel, si elle est normale. Pour cette raison, les groupes de travail et autres chercheurs ont élaboré des algorithmes qui comprennent d'autres éléments de risque fracturaire, en supplément de l'ODM.

Il s'agit notamment du FRAX index (voir plus loin) qui inclut :

L'âge - le sexe - l'histoire familiale - les antécédents personnels - l'histoire du tabagisme - l'histoire de l'activité physique.



### 3. PLACE DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DE FORMATION ET DE RESORPTION OSSEUSE EN PRATIQUE CLINIQUE, CHOIX DU MARQUEUR ET INTERPRETATION DES RESULTATS DANS LE CADRE DE L'OSTEOPOROSE PRIMITIVE DE LA FEMME MENOPAUSEE

Les marqueurs osseux ne participent pas au diagnostic de l'ostéoporose. Ils prennent leur place en cas d'ostéoporose avérée ( $DMO \leq -2,5 DS$ ) ou d'ostéopénie ( $-2,5 DS \leq DMO \leq 2,5 DS$ ) ou en présence de facteurs de risques (hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, diabète, hypercorticisme, hyperandrogénisme, hémochromatose, maladies rhumatismales, traitements par corticoïdes, anti-aromatases, analogues de GnRH). 3 objectifs justifient leur dosage :

1. Dépister un remodelage osseux important chez des patients à risque.
2. Evaluation du risque de fracture et aide à la décision thérapeutique
3. Suivi d'un traitement antirésorptif avec prédiction de son efficacité.

Les marqueurs biochimiques osseux les plus performants disponibles en biologie de routine au Luxembourg:

Marqueurs de formation osseuse	Marqueurs de résorption osseuse
<ul style="list-style-type: none"><li>■ PAL totale et osseuse (sang)</li><li>■ Propeptide N-terminal du collagène de type 1 sérique(P1NP)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Télopeptide C- terminal du collagène de type 1 sérique ou crosslaps sériques (CTXs)</li></ul>

#### 3.1 VARIABILITE BIOLOGIQUE DES MARQUEURS BIOLOGIQUES

L'existence de facteurs de variabilité contrôlables (variabilité circadienne, alimentation, variation saisonnière, exercice physique intense) impose des conditions préanalytiques à respecter scrupuleusement pour ces dosages:

- Prélèvement le matin à jeun avant neuf heures de préférence et toujours au même moment par rapport à la prise de bisphosphonates (avant prise suivante). Le suivi doit se réaliser dans des conditions identiques.
- Pour un même patient, il est recommandé de pratiquer les dosages par la même technique faute de standardisation des dosages.

Dans ces conditions, la variabilité intra-individuelle des marqueurs sériques de la formation et de la résorption chez la femme ménopausée (non traitée) est de l'ordre de 5 à 15 % permettant ainsi la détermination d'une plus petite variation significative. Les marqueurs urinaires (NTXu, CTXu et DPD) ne sont plus recommandés en raison de leur plus importante variabilité intra-individuelle.

Le dosage de l'ostéocalcine est peu recommandé en raison de son instabilité in-vitro exigeant des précautions préanalytiques scrupuleuses à respecter et pouvant rendre les dosages peu fiables.

#### 3.2 INTERPRETATION DES DOSAGES

- Les valeurs normales à utiliser sont celles obtenues chez des femmes non ménopausées de 30-45 ans.
- Des valeurs supérieurs au 95e percentile des valeurs obtenues chez des femmes



ménopausées en bonne santé et sans traitement hormonal substitutif (THS) doit inciter à rechercher une cause métabolique à ce très haut remodelage.

### 3.3 DANS QUELS CAS LES MARQUEURS OSSEUX SONT ININTERPRETABLES ?

- à moins de 6 mois d'une fracture (surestimation)
- lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 30 ml/min le dosage d'ostéocalcine est à proscrire
- en cas d'insuffisance hépatique sévère
- lorsque les dosages sont effectués proches d'un traitement par corticoïdes à forte dose (p. ex. infiltrations)

### 3.4 QUEL MARQUEUR BIOCHIMIQUE CHOISIR ?

- Pour l'aide à la décision thérapeutique, les marqueurs de la résorption (CTXs) sont utilisés uniquement
- Pour le suivi thérapeutique avec prédiction de son efficacité antifracturaire pour les traitements actuellement disponibles, les marqueurs de la résorption ou de la formation osseuse peuvent être utilisés mais leur utilisation optimale dépend du type de traitement.

En pratique clinique, les CTX sériques sont aujourd'hui les plus sensibles et les plus spécifiques pour évaluer la résorption osseuse et sa modulation thérapeutique dans l'ostéoporose postménopausique.

### 3.5 INDICATIONS DES DOSAGES

#### 1. Evaluation du remodelage osseux chez les patients à haut risque

Le dosage des CTX permet de documenter un éventuel haut remodelage osseux chez des patients à risque et permet d'orienter vers une éventuelle thérapie préventive ou curative.

#### 2. Evaluation du risque de fracture et aide à la décision thérapeutique

Le recours aux marqueurs osseux est inutile pour la décision de traiter une ostéoporose fracturaire ou une DMO  $\leq -2,5$  DS (traitement d'emblée).

Le recours aux marqueurs osseux peut être utile pour la décision de traiter les femmes ostéopéniques et sans fracture (la mesure de la DMO ne constitue pas un seuil thérapeutique). Sur un plan individuel, les marqueurs biologiques jouent un rôle incontestable dans l'amélioration de l'estimation du risque fracturaire absolu sur 10 ans (étude OFELY). Les traitements ne devraient être prescrits que si le risque personnel de fracture est important (p. ex. 8% ou plus pour les 10 ans à venir).

Lorsque le FRAX est non concluant, la décision de traiter s'appuie sur une élévation de la concentration d'un marqueur de la résorption. Lorsque les concentrations sont inférieures aux valeurs de référence obtenues chez des femmes préménopausiques l'abstention thérapeutique est conseillée. En effet, une concentration des CTX au-dessus des valeurs préménopausiques prédit une augmentation du risque fracturaire (le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche est multiplié par 2).

#### 3. Suivi thérapeutique

Grâce aux dosages des marqueurs osseux, il est possible d'évaluer à court terme (3-6 mois) l'efficacité ou l'observance du traitement anti-résorptif, alors que 2 ans au moins sont nécessaires entre 2 mesures pour observer un changement significatif de la DMO.



Cinétique des marqueurs sous traitement anti-résorptif :

- pour les marqueurs de résorption : diminution dans les premières semaines, plateau après 3-6 mois
- pour les marqueurs de formation : diminution retardée, plateau après 6-12 mois.

L'amplitude de diminution est fonction du marqueur (elle est plus importante pour les CTX et NTX que pour la DPD libre), de la classe thérapeutique (elle est plus importante pour les bisphosphonates que pour le raloxifène ou le THS) et de la voie d'administration du médicament (pas de variation des marqueurs pour les œstrogènes transdermiques par rapport à la voie orale).

Une diminution significative des marqueurs de résorption après 3 mois de traitement (6 mois avec les marqueurs de formation) prédisent un gain de DMO dans les 2 ans (intéressant surtout pour les thérapeutiques influençant peu la DMO comme le raloxifène). Il a été montré que la diminution des marqueurs osseux rend compte de l'efficacité du traitement sur les fractures incidentes vertébrales et non vertébrales. Ces informations peuvent améliorer l'observance des patientes.

En pratique clinique, le marqueur le plus performant est le CTX. Le suivi thérapeutique par les marqueurs osseux impose une mesure avant traitement pour déterminer le pourcentage de diminution et mesurer la valeur absolue sous traitement. Il n'existe pas de relation linéaire entre la réduction des indices biochimiques et l'efficacité anti-fracturaire des différents traitements. Cette relation est définie par un seuil d'inhibition du marqueur.

- Pour les traitements par bisphosphonates :

Une diminution de 30% environ du CTX sérique est considérée comme un effet significatif du traitement. Si on n'a pas dosé de marqueur avant la mise sous traitement, un dosage après 3-6 mois de traitement compris dans les normes préménopausiques (surtout dans la moitié inférieure) indique un effet significatif du traitement. On pourra ensuite répéter le dosage annuellement. Si le marqueur ne diminue pas significativement il faut discuter de l'observance et rechercher les différentes causes de mauvaise absorption du médicament. Si aucune cause n'est retrouvée un contrôle de dosage de marqueur sera réalisé après 6 mois. Si le marqueur n'a pas diminué, il faut envisager un changement de traitement.

Si après plus de 5 ans de traitement par bisphosphonates, la concentration du marqueur est très inférieure aux normes préménopausiques il paraît raisonnable (jusqu'à preuve du contraire) d'arrêter le médicament pendant un certain temps avec un suivi du marqueur tous les 6 mois (les bisphosphonates ont un important effet rémanent).

- Pour les traitements par Ca et Vit D :

Le calcium et la vitamine D, à doses physiologiques, provoquent des diminutions faibles mais significatives des marqueurs de résorption de 10 à 20 %

- Pour les traitements hormonaux substitutifs:

Si la valeur est dans les normes préménopausiques, on peut conclure à un bon contrôle du remodelage osseux.

- Pour les traitements par raloxifène :

L'utilisation clinique des marqueurs osseux est moins adaptée pour ce type de traitement. Si toutefois les marqueurs sont dosés, utiliser un marqueur de formation, et de préférence le P1NP,



plutôt qu'un marqueur de résorption, et doser le marqueur après 1 an de traitement. Si la valeur est dans les normes préménopausiques poursuivre le traitement.

- Pour les traitements par PTH :

Pour évaluer l'efficacité thérapeutique on utilisera de préférence le P1NP et on recherchera une augmentation significative de ce marqueur après 3 mois de traitement (de l'ordre de 10 µg/L).

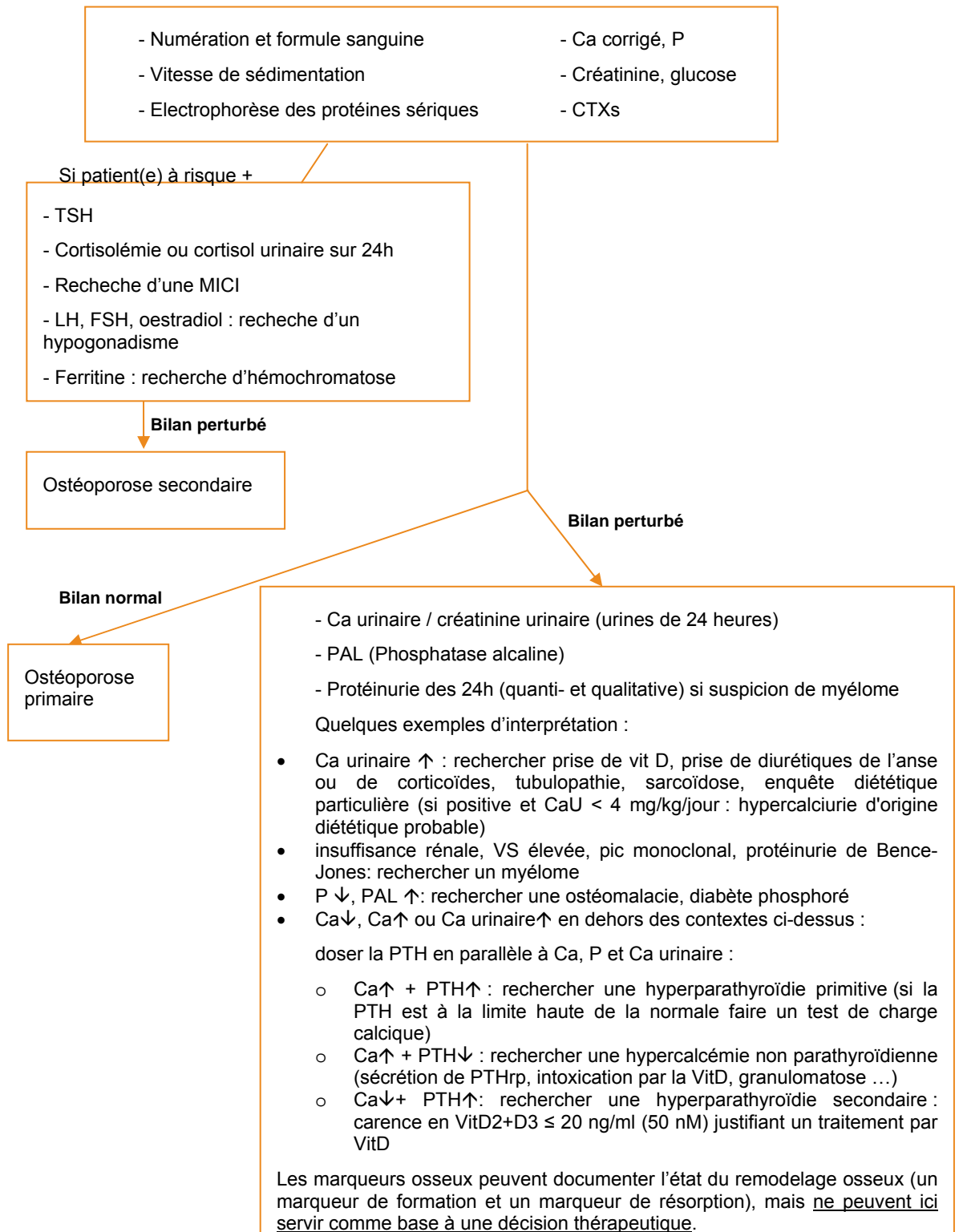
- Pour les traitements par ranélate de strontium :

Les marqueurs osseux ne sont pas utiles pour le suivi de l'efficacité du traitement car leurs variations sont très faibles.



## SCHEMA II

### DEMARCHE BIOLOGIQUE A SUIVRE POUR RECHERCHER L'ETIOLOGIE D'UNE OSTÉOPOROSE :





## 4. EVALUATION ET DIAGNOSTIC DE L'OSTÉOPOROSE

### 4.1 FRAX

Outil multifactoriel élaboré par l'OMS en 2007 pour évaluer la probabilité de développer une fracture ostéoporotique majeure et/ou fémorale dans les 10 années.

La DMO est hautement spécifique en estimation du risque relatif à vie de fracturer mais manque de sensibilité en dépistage systématique. L'intégration de facteurs à risque majeurs sur base de données épidémiologiques internationales permet d'augmenter la sensibilité et de redéfinir les seuils d'intervention thérapeutique.

Les facteurs à risque utilisés selon des pondérations adaptées à la population à évaluer sont:

- l'âge
- le sexe
- le BMI
- une fracture antérieure
- fracture de hanche chez la mère ou le père
- tabagisme actuel
- corticothérapie orale prolongée
- polyarthrite rhumatoïde
- ostéoporose secondaire (cf. liste tableau 1)
- consommation de plus de 3 unités d'alcool par jour (1 unité = 10g éthanol)
- ODM col fémoral

FRAX est exprimé en % et le seuil d'intervention doit être établi pour chaque population spécifique étudiée (références épidémiologiques et économiques, moyens thérapeutiques disponibles et accessibles pour tous, etc).

FRAX peut aussi être calculé sans ODM (en cas de défaut ou inaccessibilité à la technique).

Pour le GDL nous n'avons pas de FRAX spécifique à date et les estimations seront faites par défaut en référence des valeurs européennes avoisinantes.

FRAX ne tient malheureusement pas compte de la DMO rachidienne, valeur importante surtout postmenopausale à évaluer à part.

Site internet de référence : [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)

### 4.2 DMO

La densité minérale osseuse exprime la quantité de masse osseuse par unité de volume (densité volumétrique), ou par unité de surface (densité de surface).

Parmi les techniques actuellement disponibles, la DXA (dual energy X-ray absorptiometry) est la plus utilisée et surtout validée pour la mesure de la DMO. Les recommandations internationales de définition de l'ostéoporose et de calcul du FRAX sont établies en rapport avec la DXA.

Les autres techniques telles les techniques quantitatives par ultrasons (QUS), la tomographie quantitative (QCT), la radiogrammométrie RX digitalisée et l'absorptiométrie radiographique n'apportent que des informations partielles moins spécifiques, sensibles et reproductibles que la DXA. Ces techniques ne seront pas reprises dans les recommandations actuelles.

La DXA permet de mesurer le contenu minéral osseux (CMO) d'un site osseux spécifique (p.ex. la hanche). La DMO est calculée en divisant le CMO par la surface scannée et sera donc exprimée en g/cm<sup>2</sup>.





Les sites préférentiels scannés sont la colonne lombaire (L1 à L4) et la hanche (hanche totale et col fémoral). La DXA lombaire est surtout utilisée en période périménopausale et pour la surveillance thérapeutique (gain minéral osseux observé après 2ans). La hanche est le site de référence pour l'évaluation du risque fracturaire global et local fémoral.

Les valeurs de DMO sont exprimées en déviation standard (DS) par rapport à une population jeune de 20-29 ans (T-SCORE) ou par rapport à une population du même âge (Z-SCORE).

Les catégories suivantes sont retenues et définies par l'OMS depuis 1994 :

- -normal : T-SCORE > -1.0DS
- -ostéopénie : T-SCORE <-1.0DS ET >-2.5DS
- -ostéoporose : T-SCORE <-2.5DS
- -ostéoporose grave ou établie : T-SCORE <-2.5DS et fracture(s) de fragilité

Les performances d'évaluation du risque fracturaire varient en fonction du site mesuré. Une diminution de DMO de hanche de 1DS augmente le risque de fracture de hanche d'un facteur 2.6 ; la même diminution augmente le risque de toutes les fractures ostéoporotiques d'un facteur 1.5 (idem pour la colonne lombaire).

La DMO mesurée en DXA est le seul examen simple pour le diagnostic de l'ostéoporose en dehors des fractures objectivées. L'accès et le remboursement de l'examen doit être garanti aux patient(e)s présentant un risque d'ostéoporose primaire ou secondaire (cf. liste tableau 1) voir un FRAX élevé calculé sans DMO.

## 5. TRAITEMENT PREVENTIF DE L'OP

L'ostéoporose est définie par une diminution quantitative et qualitative de l'os entraînant une fragilisation telle qu'il s'en suit des fractures osseuses spontanées ou par traumatisme mineur.

Les déterminants d'évaluation du risque ostéoporotique sont la densité minérale osseuse et, plus récemment, le FRAX.

Prévenir l'ostéoporose correspond à prévenir l'évolution vers une DMO basse (<-2.5DS en T-score) ou à réduire voir éviter les risques repris dans le FRAX ainsi que les facteurs d'ostéoporose secondaire. La DMO de l'adulte est déterminée par le pic de masse osseuse et le degré de perte osseuse.

### 5.1 LE PIC DE MASSE OSSEUSE (PMO)

Le PMO correspond au maximum de masse osseuse atteint en moyenne entre 30 et 40 ans. Des facteurs phénotypiques (ethnie, sexe, taille) influencent à raison de 70% le PMO, le restant est modulé par l'alimentation, l'activité physique, les habitudes (tabac, alcool), les maladies et les médicaments.

#### Mesures préventives avec impact sur le PMO :

##### 1. L'alimentation

- apport en Calcium entre 800 et 1000 mg/jour durant l'enfance et 1000 à 1500mg/jour durant la vie adulte
- suppléments alimentaires de vitamine D non prouvés en evidence-based
- négatif : excès de boissons sucrées (influence indirecte négative par déficit de consommation de boissons riches en calcium, p ex lait)



## 2. L'activité physique

- impact direct de l'exercice soutenu
- effet néfaste de l'excès sportif (perte de masse graisseuse, anorexie, aménorrhée secondaire)

## 3. Les habitudes néfastes

- tabac (effet ostéotoxique direct)
- alcool (effet positif à  $\leq 1.5$  unités par jour, négatif au-delà)

## 4. les thérapies pharmacologiques

- pas de place directe
- correction de déficits hormonaux (hypothyroïdie, déficit en hormone de croissance)
- suppléments en vitamine D (maladie cœliaque, thérapies antiépileptiques)
- bisphosphonates (corticothérapie prolongée, rhumatismes ou maladies inflammatoires chroniques pédiatriques)

### 5.2 LE DEGRE DE PERTE OSSEUSE

Une perte de plus de 3% en mesure de DMO répétée après 2 ans est à considérer comme significative. En contrôle biologique les crosslaps sériques permettent de détecter les hyperrésorptions osseuses (fast-loser) en respectant les valeurs limites pré-et postménopausales respectives.

### Mesures préventives avec impact sur la perte osseuse.

#### 1. l'alimentation

- calcium (1200-1500mg/j chez l'adulte, diète adaptée ou supplément chimique)
- éviter l'excès de caféine

#### 2. l'exercice physique

- minimum 30 minutes d'activités physiques soutenues/jour
- éviter excès (cf. supra)

#### 3. les habitudes néfastes

- alcool (cf. supra)
- tabac (cf. supra)



#### **4. les interventions pharmacologiques**

En cas d'ostéopénie documentée, évolutive avec signes biologiques d'hyperrésorption osseuse, les médicaments à activité antirésorptive peuvent être indiqués.

- vitamine D (800u/jour, de routine après 65 ans, avant selon contrôle biologique de la 25-oh D3)
- hormonothérapie substitutive (si pas de contre-indication, ménopause symptomatique, durée limitée à 5-10ans) (ralentissement de la perte, pas de gain osseux substantiel)
- SERM (raloxifène) (si pas de contre-indication thromboembolique, durée illimitée) (ralentissement de la perte, pas de gain osseux substantiel)
- les bisphosphonates oraux ou intraveineux (pas d'indication dans l'ostéopénie isolée non évolutive, patiente âgée, durée 4-5 ans?) (ralentissement de la perte, éventuellement gain osseux selon les individus)

#### **Mesures préventives avec impact général**

##### **1. prévention des chutes**

- contrôle ophtalmologique
- éviter sédatifs excessifs
- aménagements intérieurs de l'habitation
- exercices quotidiens proprioceptifs et de tonification

##### **2. information du public et des professionnels de la santé**

## **6. TRAITEMENTS CURATIFS DE L'OSTEOPOROSE ETABLIE**

### **6.1 QUELQUES PRINCIPES FONDAMENTAUX**

- Les études et indications sont faites pour l'ostéoporose documentée (ODM DXA <-2.5DS en T-score) ou pour l'ostéoporose fracturaire (fracture de fragilité à basse énergie au niveau axial vertébral ou non-vertébral). L'ostéopénie per se n'est pas une indication thérapeutique, sauf si elle se situe dans un contexte à haut risque (FRAX élevé, perte osseuse rapide (documentée par crosslaps), corticothérapie prolongée, etc.).
- Le but recherché est la diminution de l'incidence fracturaire vertébrale et non-vertébrale.
- Le suivi thérapeutique peut se faire par contrôle ODM et biologique (s-crosslaps) tout en sachant qu'il n'y a pas de parallélisme vrai entre ces variables et la diminution du risque fracturaire.
- Le problème majeur est celui de la compliance thérapeutique (estimée à moins de 50% d'après les séries d'observations), l'utilisation de thérapies parentérales séquentielles permet de contourner cette variable dans les populations à haut risque et/ou à observance médiocre.
- La durée thérapeutique reste à définir selon les classes thérapeutiques.
- Les traitements combinés anti-résorbeurs n'ont a priori pas d'indication officielle.
- Une thérapie vitaminocalcique adaptée est de rigueur dans tous les cas d'ostéoporose établie.
- Le traitement causal de l'ostéoporose secondaire prime sur le traitement curatif adapté en deuxième ligne.



## 6.2 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Afin d'établir une stratégie thérapeutique de l'ostéoporose, on peut classer les indications en fonction de l'âge et des indications officielles (EMA et AMM):

### A. femme jeune non ménopausée

- 1) hormonothérapie en cas de déficience établie
- 2) Bisphosphonates pour les ostéoporoses secondaires non hormonales établies
- 3) Parathormone dans les ostéoporoses graves (fracturaires) évolutives

### B. femme ménopausée récente

- 1) hormonothérapie substitutive si pas de contre-indications **et** ménopause symptomatique (max. 5 ans)
- 2) raloxifène si pas de contre-indication thrombo-embolique et ménopause non symptomatique
- 3) bisphosphonates si 1 et 2 contre-indiqués ou mal tolérés
- 4) parathormone et strontium pour les ostéoporoses graves ou chez les non-répondeurs aux traitements précédents

### C. femme ménopausée âgée (>65 ans)

- 1) raloxifène possible mais peu d'impact sur les fractures non-vertébrales
- 2) bisphosphonates sans différence entre les molécules et les voies d'administration. Pas de preuve disponible concernant l'efficacité sur les fractures non-vertébrales en cas d'ostéoporose non fracturaire au départ
- 3) ranelate de strontium prouvé actif (sur toutes les fractures : vertébrales et non vertébrales) chez les âgées et les très âgées (compliance difficile à surveiller) (effets secondaires graves rarissimes)
- 4) parathormone en cas d'ostéoporose grave évolutive

### D. femme très âgée (>80ans)

- 1) bisphosphonates
- 2) ranelate de strontium
- 3) parathormone

## 6.3 DUREE DES TRAITEMENTS

La durée des traitements respectifs sera limitée en fonction des risques d'effets secondaires et de l'efficacité pharmacologique.

L'hormonothérapie substitutive sera proposée pendant +/- 5 ans, le raloxifène peut être maintenu au très long cours, les bisphosphonates perdent en activité et biodisponibilité après 5ans (arrêt prolongé avec reprise en cas de réaugmentation de la résorption osseuse, p.ex. crosslaps réaugmentés après 6 mois), la parathormone est limitée à 18 mois de prescription (prévue à 24 mois), il n'y a pas de limitations proposées pour le ranelate de strontium.



En conclusion, le clinicien doit choisir le traitement le mieux adapté à la situation clinique et la compliance probable de sa patiente.

NB le positionnement du denosumab, anticorps monoclonal anti-RANK ligand, sera défini en fonction de l'approbation EMEA.

## 7. ADDENDUM : TABLEAU 1

### PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE (FEMME A LA MENOPAUSE)

#### 1. EXCLURE UNE OSTÉOPOROSE SECONDAIRE

##### FACTEURS LIÉS AU STYLE DE VIE :

- Régime faible en calcium
- Déficience en vitamine D
- Excès d'alcool (>3 unités par jour)
- Sédentarité, longue immobilisation
- Tabagisme
- Sous poids (BMI <20)

##### FACTEURS GÉNÉTIQUES :

- Histoire d'une fracture de hanche parentérale
- Cystic fibrosis
- Homocystinurie
- Osteogenesis imperfecta
- Porphyrie
- Syndrome de Marfan
- Hémochromatose
- Autres rares (cf. réf. NOF) <sup>[8]</sup>

##### ÉTATS HYPOGONADIQUES

- Hyperprolactinémie
- Hypopituitarisme
- Anorexie nerveuse et Boulimie
- Ménopause précoce
- Autres (cf. réf. NOF) <sup>[8]</sup>

##### MALADIES ENDOCRINIENNES

- Diabète, surtout type 1
- Hyperthyroïdie
- Hyperparathyroïdie



- Syndrome de Cushing
- Insuffisance adrénérurgique

#### **MALADIES GASTRO-ENTEROLOGIQUES**

- Maladie coéliquaque
- Gastric bypass et autres OP GI
- Malabsorption
- Cirrhose biliaire primitive
- Maladie de Crohn et autres inflammations chroniques intestinales (MICI)

#### **MALADIES HEMATOLOGIQUES**

- Hémophilie
- Thalassémie
- Sickle cell disease
- Cancers hématologiques

#### **MALADIES RHUMATISMALES**

- Arthrite rhumatoïde
- Lupus érythémateux
- Spondylarthrite ankylosante

#### **DIVERS**

- Amyloïdose
- Insuffisance rénale grave
- Epilepsie
- Sarcoïdose
- Insuffisance cardiaque
- Autres rares (cf. réf. NOF) <sup>[8]</sup>

#### **MEDICAMENTS**

- Héparine
- Agonistes GNRH
- Anticonvulsivants
- Lithium
- Cyclosporine
- Corticoïdes
- Inhibiteurs aromatoïde
- Medroxyprogestérone
- IPP
- Fortes doses de Vit D à répétition <sup>[9]</sup>



#### MALADIES INFECTIEUSES

- SIDA

#### 2. FACTEURS DE RISQUE D'UNE OSTÉOPOROSE PRIMAIRE

- Age précoce de ménopause
- Histoire d'une fracture ostéoporotique antérieure ?
- BMI bas (kg/m<sup>2</sup>)
- Histoire parentérale d'une fracture de la hanche
- Tabagisme
- Consommation d'alcool > 3 unités par jour
- Traitement par Corticoïdes (> 5 mg Prednisolone ou équivalent pendant > 3 mois)

#### 8. ABBREVIATIONS UTILISEES

CTXs: télopeptide C- terminal du collagène de type 1 sérique ou crosslaps sérique	NTX: Télopetide N terminal du collagène de type I
BCPO: bronchopneumopathie chronique obstructive	OP: Ostéoporose
CA: Calcium	P1NP: propeptide N-terminal du collagène de type 1 sérique
CMO: contenu minéral osseux	PAL: phosphatase alcaline leucocytaire
DMO: densitométrie osseuse	PMO: pic de masse osseuse
DPD: désoxypyridinoline	PTH: parathyroid hormone
DS: déviation standard	QCT: tomographie quantitative
DXA: dual energy X-ray absorptiometry	QUS: Quantitative Ultrasound
FRAX: outil multifactoriel pour élaborer la probabilité de développer une fracture ostéoporotique majeure et/ou fémorale dans les 10 ans	s: sérique
GnRH: Gonadotropin-releasing hormone	THS: traitement hormonal substitutif
HBPM: Héparine de bas poids moléculaire	u: urinaire
MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	Vit D: vitamine D



## 9. REFERENCES :

- <sup>[1]</sup> WHO scientific group Technical Report: Assessment of Osteoporosis At The Primary Health Care Level. (WHO 2007)
- <sup>[2]</sup> DynaMed ([www.DynamicMedical.com](http://www.DynamicMedical.com)) gratuitement sur le site du Conseil scientifique
- <sup>[3]</sup> J Am Geriatric Soc 2004 Sep ;52(9) : 1543
- <sup>[4]</sup> Arch Intern Med 1996 Jul 22; 156(14): 1521
- <sup>[5]</sup> Roux C. et al, Revue du Rhumatisme 72 (2005) 27-33
- <sup>[6]</sup> Souberbielle J.C, Immuno-analyse & Biologie spécialisée 18 (2003) 92-97
- <sup>[7]</sup> Garnero P. Médecine Nucléaire 33 (2009) 17-27
- <sup>[8]</sup> NOF: National Osteoporosis Foundation [[www.nofstore.org](http://www.nofstore.org)]
- <sup>[9]</sup> Sanders KM et al : JAMA 2010 May 12; 303 : 1815

### *Groupe de travail « Ostéoporose » :*

Dr Siggy Rausch: Coordination et rédaction  
Dr Marco Hirsch (expert externe) : rédaction  
Dr Raphael La Schiazza (expert externe) : rédaction

Dr Jean-Luc Dourson (expert externe)  
Dr Bernard Weber (expert externe)  
Dr Ernest Wilwert