



Conseil Scientifique
Domaine de la Santé

OSTÉOPOROSE

**EVALUATION DES RISQUES DE
FRACTURES, DIAGNOSTIC ET PRISE EN
CHARGE**

2 0 2 4

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	2
MOTS-CLÉS.....	4
ABRÉVIATIONS.....	4
1. Introduction.....	6
1.1. Définitions.....	6
1.2. Données épidémiologiques.....	7
1.3. Objectifs de la recommandation.....	8
2. Evaluation des risques de fractures et diagnostic de l'ostéoporose.....	9
2.1. Outil d'évaluation des risques de fractures (FRAX®).....	9
2.2. Densité minérale osseuse (DMO).....	10
3. Place des marqueurs biologiques du remodelage osseux.....	13
3.1. Généralités.....	13
3.2. Choix des marqueurs et indications.....	14
3.3. Variabilité biologique.....	16
4. Prévention de l'ostéoporose et du risque de fracture.....	16
4.1. Généralités.....	17
4.2. Force musculaire, coordinations et chutes.....	17
4.3. Alimentation et habitudes de vie.....	18
4.4. Traitements augmentant le risque de chute ou de fracture.....	18
5. Le traitement.....	19
5.1. Généralités.....	19
5.2. Indications pour l'instauration d'un traitement médicamenteux.....	19
5.3. Médicaments anti-résorptifs.....	20
5.4. Médicament stimulant la formation osseuse.....	20
5.5. Choix du traitement.....	21
6. Grades de recommandation et niveaux d'évidence.....	23
6.1. Grades de recommandation de la HAS.....	23
6.2. Grades de recommandation de l'AWMF.....	24
7. Bibliographie.....	26
8. Groupe de travail.....	29
Annexe 1 : Facteurs de risque des fractures ostéoporotiques.....	30
1. Facteurs de risque non modifiables.....	30

2. Facteurs liés au style de vie :	30
3. Facteurs de risque dans le domaine de l'endocrinologie.....	30
4. Facteurs de risque dans le domaine de la rhumatologie	30
5. Facteurs de risque dans le domaine de la neurologie	30
6. Autres.....	31
7. Médicaments.....	31
Annexe 2 : Pour en savoir plus à propos des marqueurs biologiques du remodelage osseux	32
1. Prédiction d'une perte osseuse rapide	32
2. Suivi du traitement.....	32
3. Sources de variabilité	34
4. Interprétation	35
5. Résultats ininterprétables.....	35

MOTS-CLÉS

- Ostéoporose
- Fragilité osseuse
- Fracture ostéoporotique
- Densité minérale osseuse (DMO)
- Vitamine D
- Calcium

ABRÉVIATIONS

AVC	Accident vasculaire cérébral
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
β -CTX-1s	Télopeptide C-terminal du collagène de type I sérique (crosslaps sériques)
CV	Coefficient de variation
DMO	Densité minérale osseuse
DS	Déviation standard
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry
FRAX®	Fracture Risk Assessment tool
GT	Groupe de travail
HAS	Haute Autorité de la Santé
HBPM	Héparine à bas poids moléculaire
IFCC	International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IMC	Indice de masse corporelle
IOF	International Osteoporosis Foundation
LSC	Least significant change
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS / WHO	Organisation Mondiale de la Santé / World Health Organization
P1NP	Propeptide N-terminal du collagène de type I sérique
DALYs	Disability adjusted life years
QALYs	Quality adjusted life years
QCT	Quantitative Computer Tomography
QUS	Quantitative Ultrasound

Messages-clés

- L'ostéoporose entraîne une **masse osseuse basse** et une détérioration de l'architecture microscopique du tissu osseux, raison pour laquelle elle est liée à une **fragilité osseuse augmentée** et donc un **risque de fractures** augmenté. (1)
- **5,5% de la population mondiale** sont touchés par l'ostéoporose, souvent liée à la **ménopause**, cette pathologie concerne particulièrement **les femmes âgées de plus de 65 ans** (39% des femmes entre 65 et 79 ans et 70% des femmes de 80 ans ou plus). (2)
- L'ampleur du problème des **fractures ostéoporotiques**, en termes d'**handicaps**, dépasse celle de l'hypertension ou de l'arthrite rhumatoïde et se rapproche des conséquences du diabète et de la BPCO. (3)

Les membres du groupe de travail émettent les recommandations suivantes :

- Le **FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool)** est l'outil multifactoriel recommandé pour évaluer la **probabilité de fracture à 10 ans**. (1, 2)
- La mesure de la **densité minérale osseuse (DMO) par DXA** (dual energy X-ray absorptiometry) au niveau des **vertèbres lombaires et de la hanche** est la technique recommandée au niveau international pour le diagnostic de l'ostéoporose. (4)
- Le dosage des **marqueurs biologiques** du remodelage osseux n'a **pas sa place dans le diagnostic** de l'ostéoporose (10), il ne doit être envisagé que dans le cadre d'une **évaluation spécialisée** (avis des experts du GT).
- Une **activité physique** visant à limiter le risque de chutes, à renforcer les muscles et à améliorer la coordination et l'équilibre, ainsi qu'une alimentation saine incluant des **apports suffisants en calcium, vitamine D et protéines** font partie intégrante de la **prévention** de l'ostéoporose. (10)
- Un **traitement préventif des fractures** liées à l'ostéoporose est indiqué uniquement devant un risque fracturaire élevé.
- Le **choix du traitement** doit être effectué après une évaluation multifactorielle (risque de fracture, état et préférence du/de la patient/e, mode d'administration, effets secondaires) et de façon à **s'adapter au mieux à la situation individuelle** du/de la patient/e. (17)
- L'adhésion du/de la patient/e au traitement influence fortement le succès thérapeutique. Il est important de rappeler ce fait au/à la patient/e et de le surveiller. (10)

1. INTRODUCTION

1.1. Définitions

L'ostéoporose est une maladie systémique du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de l'architecture microscopique du tissu osseux. Ce qui mène à une fragilité osseuse augmentée, et par conséquent un risque de fractures augmenté.(1)

La conséquence clinique la plus grave de l'ostéoporose est une fracture de la hanche, mais d'autres fractures peuvent également survenir, comme p.ex. au niveau des vertèbres, de l'avant-bras ou de l'épaule. Ces fractures sont souvent regroupées sous le terme fractures ostéoporotiques majeures.(1)

En 1994, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définissait l'ostéoporose comme suit : Une ostéoporose est présente lorsque le T-score de la densité minérale osseuse mesurée est inférieur à -2,5 écarts-types par rapport à une population adulte jeune (voir densité minérale osseuse, point 2.2). Cette définition opérationnelle n'est valable qu'après exclusion de pathologies ou traitements pouvant causer une diminution de la densité minérale osseuse (voir ostéoporose secondaire, point 1.2.).(4)

On distingue l'ostéoporose primaire et l'ostéoporose secondaire (4):

1.1.1. Ostéoporose primaire

L'ostéoporose primaire peut être classé en 2 types différents :

Type I = L'ostéoporose de type I, ou encore appelée post-ménopausique, concerne majoritairement les femmes, elle est due à la chute physiologique des hormones sexuelles. Ce type d'ostéoporose touche essentiellement l'os trabéculaire dans les 6 ans après la ménopause. Les fractures par tassement vertébral sont fréquentes, de même que les fractures de côtes et des avant-bras, typiquement suite à des traumatismes légers.

Type II = L'ostéoporose de type II, ou encore appelée sénile, touche de façon égale les hommes et les femmes au-delà de 75 ans. L'os trabéculaire, de même que l'os cortical, sont atteints et sa progression est lente. Les fractures du col du fémur, de l'humérus, du pelvis sont les plus fréquentes.

Une ostéoporose précoce apparaissant à un âge jeune (chez l'enfant, l'adolescent ou le jeune adulte) peuvent être liés à une pathologie génétique rare appelée ostéogénèse imparfaite (osteogenesis imperfecta, maladie de Lobstein ou encore maladie des os de verre).(5)

1.1.2. Ostéoporose secondaire

L'ostéoporose secondaire est la conséquence d'une pathologie ou d'un traitement pouvant induire une diminution de la densité minérale osseuse.

Les principales causes d'une déminéralisation osseuse sont :

- iatrogène (corticoïdes, etc.)
- hypogonadisme ;

- excès de certaines 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 : - déficit en vitamine D - malabsorption – alcoolisme - déficit en calcium - maladie rénale avec perte de calcium ;
- maladies inflammatoires ;
- troubles alimentaires ;
- etc.

1.2. Données épidémiologiques

1.2.1. L'ostéoporose

L'ostéoporose est une pathologie qui touche plus de 75 millions de personnes aux Etats-Unis, en Europe et au Japon.(4) On estime qu'en 2010, 22 millions de femmes et 5,5 millions d'hommes en Europe souffraient d'ostéoporose.(6)

Selon l'INSERM 5,5% de la population mondiale sont touchés par l'ostéoporose. Souvent liée à la ménopause, cette pathologie concerne particulièrement les femmes âgées de plus de 65 ans :

- 39% des femmes entre 65 et 79 ans,
- 70% des femmes à partir de 80 ans souffrent d'ostéoporose.(2)

En fonction de la population du Grand-Duché de Luxembourg de 2021, on estime donc le nombre de femmes entre 65 et 79 ans souffrant d'ostéoporose à 13 600 et le nombre de femmes à partir de 80 ans souffrant d'ostéoporose à 11 000.

1.2.2. Les fractures ostéoporotiques

Les fractures ostéoporotiques représentent un grand problème de santé publique, avant tout au vu de l'âge croissant des populations.

Une femme sur trois et au moins un homme sur six, souffrira d'une fracture ostéoporotique au cours de sa vie. Huit nouvelles fractures ont lieu toutes les minutes en Europe.(3)

Après 50 ans, la probabilité de voir survenir une fracture ostéoporotique est de 22 % pour le hommes et 46% pour le femmes.(1)

En 2000, environ 9 millions de fractures ostéoporotiques ont été répertoriées dans le monde, on estime que plus d'un tiers de ces fractures ont eu lieu en Europe.(1)

L'ampleur du problème des fractures ostéoporotiques, en termes d'handicaps, exprimé en « disability adjusted life years » (DALYs), dépasse celle de l'hypertension ou de l'arthrite rhumatoïde et se rapproche des conséquences du diabète et de la BPCO. Aux problèmes directement liés à la fracture peuvent encore s'ajouter les complications secondaires à l'alitement et aux interventions chirurgicales, entraînant des douleurs, une mobilité réduite, voire un handicap de longue durée.(3)

En 2019, il est estimé que 4,3 millions de nouvelles fractures de fragilité ont eu lieu dans l'UE, dont :

- 827 000 fractures de la hanche,
- 663 000 fractures vertébrales,
- 637 000 fractures de l'avant-bras et
- 2 150 000 autres fractures (bassin, côtes, humérus, tibia, clavicule etc.)

Environ 2 tiers de ces fractures touchent des femmes.(1)

1.2.3. La mortalité liée aux fractures

En 2019 dans l'Union Européenne (UE), le nombre de décès liés à des fractures était estimé à 248 487 (ce qui équivaut à près de 5,3% des décès enregistrés dans l'UE en 2019(7)), dont environ la moitié est survenue suite à une fracture de la hanche. Le nombre de décès liés à une fracture est comparable, voire plus élevé, que le nombre de décès liés à des pathologies comme le cancer du poumon, le diabète et les pathologies chroniques des voies respiratoires inférieures.(1)

1.2.4. Les dépenses sociales

Les dépenses engendrées par l'ostéoporose, en 2019, en Europe, se composaient majoritairement, à raison d'environ 2 tiers, de dépenses liées à la prise en charge des fractures et uniquement 3% au traitement médicamenteux de l'ostéoporose.

Les frais liés aux fractures ostéoporotiques représentaient 3,5% des dépenses totales des soins de santé, preuve que les fractures de fragilité ont un impact économique important en Europe.(1)

1.2.5. Pourquoi dépister ?

Le dépistage de l'ostéoporose se fait grâce à la DMO. Cette maladie est fréquente dans la population et augmente avec l'âge.

Etant donné la morbi-mortalité associée à l'ostéoporose et à ses complications, le GT recommande de la dépister chez toute personne à risque, dans le cadre d'un suivi médical. En effet, en plus d'une prévention de la perte osseuse et des chutes (voir chapitre 4), il existe des traitements que l'on peut proposer en fonction du FRAX® (voir chapitre 5).

1.3. Objectifs de la recommandation

Le présent texte est une mise à jour de la recommandation de bonne pratique publiée en 2010 par le Conseil scientifique du domaine de la santé.

Ce document est destiné à tous les professionnels de santé, mais prioritairement aux professionnels des soins primaires et il a pour objectifs de :

- souligner le problème de santé publique engendré par les fractures ostéoporotiques (voir données épidémiologique, point 1.2.),
- rappeler les critères d'évaluation et de diagnostic de l'ostéoporose,
- actualiser les modes de prise en charge.

Les membres du GT ont repris majoritairement les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) en France de janvier 2023 concernant le traitement médicamenteux de l'ostéoporose (8) et celles du « Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften » publiées par la « Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften » (AWMF) en 2023.(9)

2. EVALUATION DES RISQUES DE FRACTURES ET DIAGNOSTIC DE L'OSTÉOPOROSE

Il existe de nombreux examens et algorithmes permettant d'évaluer les risques de fractures et de poser le diagnostic de l'ostéoporose.

Les paramètres majoritairement utilisés au Grand-Duché de Luxembourg et également ceux recommandés par les membres du GT sont :

- le FRAX® (voir point 2.1.)
- la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par DXA (dual energy X-ray absorptiometry). (voir point 2.2.)

Les autres techniques de mesure de la DMO n'apportent que des informations partielles moins spécifiques, sensibles et reproductibles que la DXA. (9)

2.1. Outil d'évaluation des risques de fractures (FRAX®)

Le FRAX® est un outil multifactoriel, élaboré en 2007 par le Centre de Collaboration sur les Maladies Métaboliques des Os à l'Université de Sheffield en association avec l'OMS, qui prend en compte plusieurs facteurs de risque, pour évaluer la probabilité de développer une fracture ostéoporotique majeure et/ou fémorale dans les 10 années.

Depuis sa mise sur le marché en 2008, de nombreux modèles de l'algorithme se basant sur les données épidémiologiques locales/régionales/ethniques ont été développés en différentes langues pour les différentes régions du monde.(4)

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

- l'âge
- le sexe
- l'indice de masse corporelle (IMC)
- une fracture antérieure (fracture à l'âge adulte survenue spontanément, ou une fracture résultant d'un traumatisme qui, chez un individu en bonne santé, n'aurait pas provoqué une fracture)
- une fracture de hanche chez un des parents
- le tabagisme actuel
- une corticothérapie orale prolongée
- la présence d'une polyarthrite rhumatoïde
- la présence d'une ostéoporose secondaire
- la consommation de plus de 3 unités d'alcool par jour (1 unité = 10g éthanol)
- la densité minérale osseuse mesurée au niveau du col fémoral.

Le FRAX®, probabilité de fracture à 10 ans, 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). L'interprétation des résultats obtenus et la décision d'initier un traitement revient au jugement clinique du médecin. (1)

Remarques :

- FRAX® peut aussi être calculé sans la densité minérale osseuse (en cas de défaut ou d'inaccessibilité à la technique).
- FRAX® est actuellement le seul outil d'évaluation de risque fracturaire ayant été analysé à l'aide d'études randomisées et contrôlées provenant des dépistages de populations.(1)
- Pour le Grand-Duché de Luxembourg, il n'existe actuellement pas de modèle FRAX® spécifique, les estimations doivent être réalisées en référence des valeurs européennes avoisinantes. Les membres du GT recommandent d'utiliser pour le Luxembourg, les niveaux de risques du FRAX® de la Belgique).

2.1.1. Indications du test FRAX®

Au Royaume-Uni, le NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recommande l'utilisation du FRAX® pour estimer le risque fracturaire à 10 ans avant de décider si une mesure de la DMO est nécessaire.

Le NICE, dans sa recommandation de bonne pratique pour l'évaluation du risque de fractures de fragilité, recommande de dépister à l'aide du FRAX® :

- les femmes à partir de 65 ans ;
- les hommes à partir de 75 ans ;
- toute personne (en dessous de ces limites d'âge) présentant un ou plusieurs facteurs de risque parmi les suivants :
 - antécédent de fragilité osseuse ;
 - utilisation récente ou répétée de glucocorticoïdes (> 3mois) ;
 - antécédent de chute ;
 - fracture de la hanche connue chez les parents ;
 - tabagisme ;
 - consommation d'alcool (> 3 unités par jour)
 - insuffisance pondérale (IMC < 18,5kg/m²)
 - risque d'ostéoporose secondaire

Recommandation forte, Grade A, (NICE, (10))

Lien vers : Site internet de référence pour l'outil FRAX®

2.2. Densité minérale osseuse (DMO)

La densité minérale osseuse (DMO) exprime la quantité de masse osseuse ou contenu minéral osseux (CMO) par unité de surface (en g/m²) ou par unité volumétrique (en g/m³). (6)

Parmi les techniques actuellement disponibles pour mesurer la DMO, la DXA (dual energy X-ray absorptiometry) est la plus précise et la plus utilisée et surtout elle est 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 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 périménopausique et pour la surveillance thérapeutique (gain minéral osseux observé après 2 ans). La hanche est le site de référence pour l'évaluation du risque de fracture non seulement de la fracture de la hanche mais aussi le risque de fracture général.

Les valeurs de DMO sont exprimées en écart-type (déviation standard, DS) par rapport à une population jeune de 20-29 ans et du même sexe (T-SCORE) ou par rapport à une population du même âge et du même sexe (Z-SCORE).(6)

Le Z-Score est utilisé en particulier avant 18 ans et après 75 ans pour un/e patient/e en bonne santé.

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

- Normal : T-SCORE > -1.0DS
- Ostéopénie : -1.0DS > T-SCORE > -2.5DS
- Ostéoporose : T-SCORE < -2.5DS
- Ostéoporose grave ou établie : T-SCORE < -2.5DS et fracture(s) de fragilité (8)

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 à l'examen doit être garanti aux patients/es présentant un risque d'ostéoporose primaire ou secondaire, voire un FRAX® élevé calculé sans DMO.

Recommandation forte (AWMF,(9))

La mesure de la DMO par DXA au niveau vertébral et fémoral doit faire partie du diagnostic de base en cas de risque fracturaire élevé ou en cas de facteurs de risque d'ostéoporose, ainsi que lorsqu'un traitement spécifique est envisagé (grade de recommandation : A ; niveau d'évidence : 1 ; consensus 18/18).(9)

Recommandation forte (AWMF,(9))

2.2.1. Indications de la mesure de la DMO

Selon la HAS (2006) :

1) Dans la population générale, quels que soient l'âge et le sexe :

a) en cas de signes d'ostéoporose :

- découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident ;
- antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical).

b) en cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose :

- lors d'une **corticothérapie systémique** prescrite pour une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose $> 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone (il est préférable de faire l'examen au début) ;
- **antécédent documenté** de : hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogenèse imparfaite ou hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-RH]).

2) Chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous THM à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :

- a) antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré ;
- b) indice de masse corporelle < 19 kg/m² ;
- c) ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ;
- d) antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone.

Principales indications pour la mesure de la DMO (HAS,2006) (11)

Abréviations : Gn-RH (Gonadotropin releasing Hormon), THM (traitement hormonal de la ménopause)

3. PLACE DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DU REMODELAGE OSSEUX

3.1. Généralités

Les marqueurs biologiques du remodelage osseux n'ont pas leur place dans le diagnostic de l'ostéoporose.

Grade de recommandation : A ; niveau d'évidence : 2 ; consensus 17/17. (9)

Bien que les marqueurs biologiques du remodelage osseux aient fait l'objet de nombreuses études, leur valeur dans la pratique clinique ne fait pas l'unanimité. L'utilisation d'une multitude de marqueurs différents et leurs variabilités pré-analytiques et analytiques rendent leur interprétation plus difficile.

Les experts internationaux regroupés pour l'élaboration des recommandations de l'utilisation des marqueurs biologiques du remodelage osseux (12) expliquent qu'il existe une corrélation entre la DMO et la concentration sérique de ces marqueurs mais qu'elle est faible à modérée. Par exemple, selon l'étude TRIO, uniquement 20% des femmes en postménopause avec un diagnostic d'ostéoporose confirmé par DXA avaient un niveau de β CTX-1 sérique plus élevé que les valeurs de référence des femmes saines en préménopause.(12)

Les marqueurs biologiques prennent leur place en cas d'ostéoporose avérée ou d'ostéopénie en présence de facteurs de risques.

La décision de doser les marqueurs biologiques doit être prise dans le cadre d'une **évaluation spécialisée**, dont la mesure de la DMO par DXA. (avis des experts du GT)

3 objectifs justifient leur dosage :

- Dépistage d'un remodelage osseux important chez les patients/es à risque
- Prédiction d'une perte osseuse rapide
- Suivi thérapeutique

Au Grand-Duché de Luxembourg, les marqueurs biochimiques du métabolisme osseux pris en charge par l'assurance maladie sont les suivants :

Section 2 - PTH - métabolisme osseux		Règle de cumul	Règle de bonne pratique	Remarque
1)	PTH - Parathormone intacte			
2)	Marqueur de formation osseuse (P1NP, C1NP, phosphatase alcaline osseuse, ostéocalcine ou autre)	Maximum 1.	Uniquement en cas de signes cliniques de pathologie osseuse, de densité minérale osseuse diminuée ou suivi thérapeutique. Pour le suivi, préciser le traitement.	Uniquement sur prescription explicite motivée.
3)	25 - OH-Vitamine (D2 + D3)	Non cumulable avec BD105.	Uniquement en cas de présence clinique de: - suspicion de rachitisme ; - suspicion d'ostéomalacie ; - suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation ; - avant et après chirurgie bariatrique.	Uniquement sur prescription explicite motivée.
4)	1,25-dihydroxyvitamine D3	Non cumulable avec BD104.	Uniquement dans le suivi d'une pathologie rénale chronique ou d'un rachitisme vitamino-résistant.	Uniquement sur prescription explicite motivée.
5)	Marqueur de résorption du collagène osseux (CTX, NTX, DPD plasmatique ou urinaire ou autre)	Maximum 1.	Uniquement en cas de signes cliniques de pathologie osseuse, de densité minérale osseuse diminuée ou suivi thérapeutique. Pour le suivi, préciser le traitement.	Uniquement sur prescription explicite motivée.

Version coordonnée au 01.08.2023 de la nomenclature des actes et services des laboratoires d'analyses médicales et de biologie clinique (13)

3.2. Choix des marqueurs et indications

Parmi les différents marqueurs l'IOF (International Osteoporosis Foundation) et l'IFCC (International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) recommandent :

- comme marqueurs de la **formation osseuse** :
- Propeptide N-terminal du collagène de type 1 sérique (P1NP)
- comme marqueurs de la **résorption osseuse** :
- Télopeptide C- terminal du collagène de type 1 sérique ou crosslaps sériques (β CTX-1s)

La phosphatase alcaline sérique, également largement dosée en tant que marqueur de la formation osseuse, est sécrétée dans la circulation sanguine lorsque le tissu ostéoïde est

minéralisé. Il est toutefois à souligner qu'uniquement environ la moitié de la phosphatase alcaline totale provient du métabolisme osseux (l'autre partie étant principalement d'origine hépatique) et que dès lors le dosage de l'isoforme spécifique osseuse (ostase ou phosphatase alcaline osseuse) prend son importance. (12)

Table 1 Biochemical bone turnover markers

	Measurement medium
<i>Bone formation markers</i>	
Bone alkaline phosphatase	Serum
PICP	Serum
Osteocalcin	Serum, urine
PINP ^a	Serum
<i>Bone resorption markers</i>	
CTX-I ^a	Plasma, serum*, urine
ICTP	Serum
NTX	Serum, urine
Trap5b	Serum

Biochemical bone turnover markers that can be measured in serum are listed. ^aDenotes bone turnover markers recommended by IOF and IFCC

PICP procollagen type 1 C propeptide, *PINP* procollagen type 1N propeptide, *CTX-I* carboxyterminal cross-linking telopeptide of type I collagen, *ICTP* carboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, *NTX* amino-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, *Trap5b* tartrate-resistant acid phosphatase 5b [18]

Les marqueurs biologiques du remodelage osseux existant et les marqueurs recommandés par l'IOF (International Osteoporosis Foundation) et l'IFCC (International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine). (Lorentzon, 2021)(12)

3.2.1. Dépistage d'un remodelage osseux important chez les patients/es à risque

Une concentration élevée des marqueurs de remodelage osseux reflète un remodelage osseux important. Des marqueurs de résorption (β CTX-1s) élevés permettent d'identifier les patients/es à risque d'ostéoporose secondaire, en vue d'investigations supplémentaires pour en déterminer l'étiologie.(12)

3.2.2. Prédiction d'une perte osseuse rapide

Comme une élévation des marqueurs biologiques, surtout de résorption osseuse (β CTX-1s), semble associée à une perte osseuse et que cette perte osseuse est associée à un risque accru de fracture (démonstré au niveau de l'avant-bras et de la hanche pour tout type de fracture), on pourrait conclure que ces marqueurs aient un pouvoir de prédiction de fractures. Mais au vu de leur grande variabilité

biologique, les corrélations sont modérées et leur utilisation en pratique clinique limitée. (12,14)

3.2.3. Suivi thérapeutique

Différentes stratégies pour le suivi des traitements sont proposées, elles ont toutes pour objectif d'évaluer la réponse individuelle du/de la patient/e au traitement choisi et d'encourager le/la patient/e à une adhérence thérapeutique.

Il manque encore des données et études pour une interprétation des dosages des marqueurs pour choisir un traitement. (avis des experts du GT) (12,14)

Pour plus de détails concernant les marqueurs biologiques du remodelage osseux, voir l'annexe 2 en fin de document.

3.3. Variabilité biologique

Vu le nombre important de facteurs de variabilité biologique, les conditions pré-analytiques pour ces dosages sont importantes et à respecter scrupuleusement :

- Prélèvement le matin (avant dix heures de préférence) ;
- Prélèvement toujours au même moment par rapport à la prise du traitement ;
- Prélèvement à jeun ;
- Prélèvement de suivi toujours dans des conditions identiques (dans le même laboratoire, appliquant des procédures standardisées) ;
- Idéalement toujours la même technique de dosage, pour le/la même patient/e.

Dans ces conditions, la variabilité intra-individuelle des marqueurs sériques de la formation et de la résorption osseuse est de l'ordre de 10% 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, entre 15 et 25%.(15)

Le dosage de l'ostéocalcine est peu recommandé en pratique clinique de routine, en raison de son instabilité in-vitro exigeant des précautions préanalytiques scrupuleuses à respecter et pouvant rendre les dosages peu fiables.(15)

Pour plus de détails concernant les marqueurs biologiques du remodelage osseux, voir l'annexe 2 en fin de document.

4. PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE ET DU RISQUE DE FRACTURE

La prévention comprend toutes les actions visant à améliorer la stabilité osseuse et/ou réduire le risque de fractures. Les fractures de fragilité sont la conséquence de nombreux facteurs divers, dont certains sont mesurables, comme la DMO.

La prévention vise donc à réduire les facteurs sur lesquels il est possible d'agir, comme p.ex. empêcher ou freiner l'évolution vers une DMO basse (<-2.5DS en T-score) ou à

réduire voire éviter les risques repris dans le FRAX® ainsi que les facteurs de risque de l'ostéoporose secondaire.

4.1. Généralités

La DMO de l'adulte est déterminée par 2 critères, le pic de masse osseuse et le degré de perte osseuse.

- **Le pic de masse osseuse** : Déjà en 1995, Bonjour et al. précisaient dans leur mise au point : « *Il est généralement admis que le pic de masse osseuse est atteint quel que soit le site squelettique et dans les deux sexes, aux alentours de l'âge de 35 ans. Il semble bien toutefois, au vu des résultats d'études récentes, que le pic de masse osseuse culmine vers la fin de la deuxième décennie, tout particulièrement pour les vertèbres lombaires et le col fémoral. Plusieurs facteurs sont sans doute à l'origine des larges variations individuelles de la masse osseuse en fin de maturation : facteurs génétiques, facteurs environnementaux, stéroïdes sexuels, composition de l'alimentation, forces mécaniques, exposition à des facteurs de risque.* » (16)
- **Un degré de perte osseuse** de plus de 3% en mesure de DMO répétée après 2 ans est à considérer comme significative.
(Les références techniques du constructeur expliquent qu'une variation de la mesure de la DMO peut être imputée à la machine jusqu'à 3%.)

Les actions préventives recommandées ciblent les points suivants :

4.2. Force musculaire, coordinations et chutes

Une diminution de la masse musculaire et donc de la force musculaire, ainsi que de la coordination, entraîne une élévation du risque de chute, mais également une réaction, au moment de la chute, moins adaptée à éviter des fractures. La sédentarité est la cause la plus importante de perte de masse musculaire et donc de risque de chute. D'autres facteurs interviennent également, comme des causes neurologiques ou la présence de douleur et/ou de la peur de chuter après une chute précédente.

L'AWMF (9) recommande :

- Une activité physique régulière, adaptée à l'état de la personne, dans le but d'améliorer la force musculaire, l'équilibre et la coordination.
Grade de recommandation : B ; niveau d'évidence : 1 ; consensus 16/16
- Une anamnèse du risque de chute à répéter annuellement à partir de 70 ans et/ou après une chute
Grade de recommandation : B ; niveau d'évidence : consensus d'experts ; consensus 17/17
- Dans le cas d'un antécédant de chute après 70 ans, il est conseillé d'envisager un programme pour l'amélioration de la force musculaire et de la coordination
Grade de recommandation : B ; niveau d'évidence : consensus d'experts ; consensus 18/18

- Chez les personnes âgées avec un antécédent de chute, un contrôle ophtalmologique est conseillé.

Grade de recommandation : B ; niveau d'évidence : 2 ; consensus 18/18

- Chez les personnes âgées avec un risque de chute notable ou un antécédant de chute, une évaluation et une adaptation des aménagements intérieurs de l'habitation est recommandée.

Grade de recommandation : B ; consensus 19/19

4.3. Alimentation et habitudes de vie

Parmi les facteurs de risque avérés de fractures de fragilité, on retrouve des habitudes de vie comme le tabagisme, la consommation d'alcool et une insuffisance pondérale. L'apport de calcium et de vitamine D dans l'alimentation n'ont qu'un effet faible sur les taux de fractures mais vu la prévalence élevée de manque de vitamine D dans la population, une supplémentation est possible sans dosage sanguin complémentaire. Une alimentation pauvre en protéines semble, selon certaines études, influencer le risque de fractures.(9)

L'AWMF (9) recommande :

- Un apport suffisant en calcium (1000mg/jour) et en vitamine D (800 UI/jour) doit être garanti, soit par une alimentation équilibrée (et exposition à la lumière du jour pour la vitamine D) soit par une supplémentation si nécessaire

Grade de recommandation : 1A/2B ; niveau d'évidence : 1 ; consensus 18/18

- Pour les personnes à partir de 65 ans et présentant un risque de fracture élevé, un apport alimentaire en protéines d'au moins 1g/kg de poids corporel/jour est recommandé

Grade de recommandation : B ; niveau d'évidence : 2 ; consensus 20/20

4.4. Traitements augmentant le risque de chute ou de fracture

La prise de médicaments qui augmente le risque de fracture (p.ex. les glucocorticoïdes, les antiépileptiques, les inhibiteurs de la pompe à protons, certains antidépresseurs, les inhibiteurs de l'aromatase, les anti androgènes, l'héparine, les thiazolidinédiones) devraient amener à une évaluation du risque de fractures.(9)

L'AWMF (9) recommande :

- Le réévaluation régulière des traitements médicamenteux ayant une influence négative sur le risque de fractures ou de chute.

Grade de recommandation : A ; niveau d'évidence : 1 ; consensus 20/20

5. LE TRAITEMENT

5.1. Généralités

Les experts du GT recommandent :

- Un traitement préventif, visant à diminuer le risque de fractures de fragilité (en cas d'ostéopénie) est indiqué seulement chez les personnes présentant un risque fracturaire élevé (FRAX élevé, perte osseuse rapide, corticothérapie prolongée, ménopause précoce etc.). Devant une DMO inférieure à la normale (T-score < -2,5 DS) un bilan biologique est nécessaire pour exclure une pathologie maligne.(8)
- Avant toute instauration de traitement, il est conseillé de prévoir une correction d'une éventuelle carence en calcium et/ou en vitamine D.(8)
- Le choix du traitement devrait être pris en fonction de l'évaluation du risque de fracture, en fonction de l'état et de la préférence du /de la patient/e. Pour la majorité des patients/es présentant un risque de fractures de fragilité, un traitement anti-résorptif est choisi en première intention. (recommandation forte).(17)
- Toute initiation de traitement médicamenteux doit prévoir une durée limitée. La durée du traitement est dépendante du médicament choisi, de l'efficacité attendue mais également de la tolérance du/de la patient/e, à court et à long termes. Une réévaluation du risque est conseillée après la durée initialement prévue. Il n'y a pas de recommandation uniforme en ce qui concerne la durée, elle doit être déterminée individuellement, ainsi que l'option envisagée après cette durée (arrêt ou changement de médicament). Il est à rappeler qu'il s'agit d'un traitement de longue durée. Il faut en tenir compte chez les personnes à espérance de vie réduite.(8)
- Un problème majeur est celui de l'adhérence du /de la patient/e au traitement. L'utilisation de thérapies parentérales séquentielles permet de contourner cette variable dans les populations à haut risque et/ou à observance médiocre.(8,9,18)

5.2. Indications pour l'instauration d'un traitement médicamenteux

- Chez toute personne ayant un diagnostic d'ostéoporose avéré (T-score < -2,5 DS)
- Suite à une fracture vertébrale ou du fémur sans traumatisme ou après traumatisme léger, indépendamment de la DMO ;
- En cas de corticothérapie prolongée en cours ou planifiée (> 3 mois et à partir d'une dose journalière équivalente à 7,5mg de prednisone) si T-score \leq -1,5 DS ou antécédent de fractures de fragilité. Pour les femmes en postménopause et les hommes > 50 ans présentant une ostéopénie (T-score entre -1,0 et -2,5 DS) et une évaluation du risque à 10 ans par FRAX® \geq 3% pour un risque de fracture de la hanche et/ou \geq 20% pour les fractures majeures ostéoporotiques. Lorsque le FRAX est non concluant, la décision de traiter s'appuie sur l'avis spécialisé. (avis des experts du GT)(8,18)

5.3. Médicaments anti-résorptifs

Les membres du GT recommandent les traitements suivants dont les effets sont à évaluer régulièrement.

- Les bisphosphonates

Les bisphosphonates sont majoritairement donnés en première intention. Ils existent sous forme orale, certains sont disponibles pour injection intraveineuse. Ils inhibent les ostéoclastes et augmentent la DMO, ils peuvent donc être utilisés pour la prévention de fractures chez les personnes à haut risque ou pour traiter une ostéoporose avérée primaire ou secondaire à une corticothérapie prolongée.

Les bisphosphonates peuvent avoir des effets secondaires, en particulier, gastro-intestinaux et musculo-squelettiques. Le/la patient/e doit être informé/e des principaux effets secondaires potentiels et la décision d'instaurer ce traitement doit être prise d'un commun accord. Les modes administration et précautions de prises du médicament (à jeun, en position assise ou debout, ne pas manger ou s'allonger au moins 30 minutes après la prise) sont à respecter.

Les bisphosphonates présentent exceptionnellement un risque d'ostéonécrose de la mâchoire, raison pour laquelle un bilan bucco-dentaire est fortement conseillé avant le début du traitement.(8,18)

Remarque :

Tous les bisphosphonates n'ont pas le même service médical rendu. Pour plus d'informations, se référer au document émis par la HAS en 2019.(8)

- Le dénosumab

Le dénosumab (anticorps monoclonal humain) est l'inhibiteur le plus puissant de la résorption osseuse. Il doit être utilisé en 2^e intention, en relais des bisphosphonates, car ceux-ci limiteraient l'effet rebond sur les fractures vertébrales. Il présente des risques infectieux, allergiques et d'ostéonécrose de la mâchoire.(8)

- Le raloxifène

Le raloxifène (modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux oestrogènes) a un effet de ralentissement de la résorption osseuse. Il est souvent utilisé chez les femmes ménopausées de moins de 70 ans à faibles risque de fracture périphériques ou en l'absence d'autres facteurs de risque comme un T-score fémoral ≤ -3 DS, un risque élevé de chute, des antécédents de fractures de fragilité.

Le raloxifène est contre-indiqué en cas d'antécédent d'accident thromboembolique veineux et en cas de cancer de l'endomètre. Une précaution particulière est requise en cas d'antécédent ou de facteurs de risque importants d'AVC.(8)

5.4. Médicament stimulant la formation osseuse

- Le téraparatide

Le téraparatide est une molécule recombinante de la parathormone qui stimule la formation osseuse. Son utilisation est réservée aux patients/es ayant au moins deux

fractures vertébrales, aussi bien chez les femmes ménopausées que chez les hommes. Il peut également être utilisé pour prévenir le risque de fracture vertébrale (et non fémorale) ainsi que pour traiter l'ostéoporose compliquée secondaire à une corticothérapie, mais toujours en présence d'au moins deux fractures vertébrales. Il se présente en injection sous-cutanée et sa durée de prescription ne doit pas excéder 24 mois.(8)

- Le romosozumab

Récemment, le romosozumab (également un anticorps monoclonal) est venu s'ajouter à la liste des médicaments de l'ostéoporose. La HAS (8) recommande de réserver ce traitement aux femmes ménopausées âgées de moins de 75 ans avec au moins un antécédent de fracture sévère et sans antécédent de pathologie cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, AVC, angor instable, revascularisation). Avant le début du traitement, une évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaires (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère, ...), avec avis d'un cardiologue, si nécessaire, est recommandée. Le relais du traitement à l'aide de biphosphonates doit être prévu à l'arrêt du romosozumab. Sa prescription est réservée à la prise en charge de l'ostéoporose par des médecins spécialisés (gériatres ou rhumatologues, ...).(8,19)

5.5. Choix du traitement

5.5.1. Pour les femmes ménopausées

Le tableau suivant, extrait des recommandations publiées par la AWMF en 2023, présente les différentes molécules présentant une réduction significative du risque de fractures chez les femmes en postménopause, ainsi que leur grade de recommandation en fonction du site de fracture.(9)

Molécule	Fractures vertébrales	Fractures périphériques	Fractures fémorales proximales
Acide alendronique	A	A	A
Basedoxifène	A	B	-
Ibandronate	A	B	-
Risédrone	A	A	A
Acide zoledronique	A	A	A
Dénosumab	A	A	A
Romosozumab	A	A	A
Raloxifène	A	-	-

Tériparatide	A	A	A
Oestrogènes	A	A	A
<p>A = recommandation forte basée sur le niveau d'évidence B= recommandation basée sur le niveau d'évidence</p>			

(AWMF, 2023)(9)

L'AWMF recommande de n'envisager une administration d'œstrogènes dans le seul but de traiter l'ostéoporose qu'en cas de contre-indication aux autres traitements. (grade de recommandation : A ; niveau d'évidence : 1 ; consensus 17/17).(9)

5.5.2. Pour les hommes

Pour les hommes, les molécules autorisées pour le traitement de l'ostéoporose sont l'acide alendronique, l'acide zolédronique, le risédronate, le denosumab et le tériparatide.(8)

Une publication récente cite également le romosozumab comme molécule ayant un effet positif similaire chez les hommes comme chez les femmes.(20)

5.5.3. Pour les personnes avec ostéoporose secondaire

Le traitement des personnes présentant des facteurs de risques ou ayant une ostéoporose secondaire avérée devraient être pris en charge par des professionnels spécialisés en fonction de la cause de l'ostéoporose secondaire.(8)

6. GRADES DE RECOMMANDATION ET NIVEAUX D'ÉVIDENCE

6.1. Grades de recommandation de la HAS

En l'absence de précision, les recommandations proposées ne correspondent qu'à un **accord d'experts**.

L'existence d'une évidence scientifique forte entraîne systématiquement une recommandation de grade A quel que soit le degré d'accord d'experts.

En l'absence d'étude de fort niveau de preuve et d'accord d'experts, les alternatives seront exposées sans formulation de recommandations en faveur de l'une ou de l'autre.

Tableau 2. Grade des recommandations

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

(21)

6.2. Grades de recommandation de l'AWMF

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung⁴

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	Soll/ soll nicht
B	Empfehlung	Sollte/ sollte nicht
0	Empfehlung offen	Kann erwogen werden/ kann verzichtet werden

Die Konsensstärke spiegelt das Ergebnis der formalen Abstimmung wieder und wird in den folgenden Kategorien berichtet:

Tabelle 3: Kategorien der Konsensstärke³

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

(22)

Tabelle 4: Evidenzklassifizierung nach Oxford 2011

Fragestellung	Schritt 1 (Level 1*)	Schritt 2 (Level 2*)	Schritt 3 (Level 3*)	Schritt 4 (Level 4*)	Schritt 5 (Level 5*)
Wie häufig ist das Problem	Lokale und aktuelle randomisierte Proben aus Umfragen (oder Volkszählungen)	Systematische Reviews von Umfragen die eine Anpassung an die örtlichen Gegebenheiten ermöglichen**	Lokale Nicht-Zufalls Probe	Fall-Serie**	Nicht verfügbar
Ist der diagnostische oder Monitoring Test akkurat? (Diagnose)	Systematische Reviews von Querschnittstudien mit konsistent applizierten Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittstudien mit konsistent applizierten Referenzstandard und Verblindung	Nicht konsekutive Studien oder Studien ohne konsistent applizierten Referenzstandard**	Fall-Kontroll Studien, oder minderwertiger, nicht unabhängiger Referenz Standard**	Mechanismus-basierte Argumentation
Was wird ohne Therapie passieren? (Prognose)	Systematische Reviews von Inzeptions Kohorten Studien	Inzeptions Kohorten Studien	Kohortenstudien oder Kontrollarme von randomisierten Studien*	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder minderwertiger prognostische Kohortenstudien	Nicht verfügbar
Hilft die Intervention? Behandlungsvorteil	Systematische Reviews von randomisierten Studien oder n=1 Studien	Randomisierte Studien oder Observationsstudien mit dramatischem Effekt	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten/Follow-up Studien**	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische kontrollierte Studien	Mechanismus-basierte Argumentation
Was sind die häufigen Nachteile/Schäden durch die Intervention? Behandlungsnachteil	Systematische Reviews von randomisierten Studien oder Nested Fall Kontroll Studien, n=1 Studien, oder Observationsstudien mit dramatischem Effekt	Randomisierte Studien oder (herausragende) Observationsstudien mit dramatischem Effekt	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten / Follow-up Studien (Beobachtung nach Marktzulassung), ausreichende Fallzahl vorausgesetzt um häufige Schäden	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische kontrollierte Studien	Mechanismus-basierte Argumentation
Was sind die seltenen Nachteile/Schäden durch die Intervention? Behandlungsnachteil	Systematische Reviews von randomisierten Studien oder n=1 Studien	Randomisierte Studien oder herausragende Observationsstudien mit dramatischen Effekt	auszuschließen (Für Langzeit Schäden muss die Nachfolgezeit ausreichend sein)	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische kontrollierte Studien	Mechanismus-basierte Argumentation
Ist der (frühe Detektion) Test lohnenswert? (Screening)	Systematische Reviews von randomisierten Studien	Randomisierte Studien	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten / Follow-up Studien**	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische kontrollierte Studien	Mechanismus-basierte Argumentation

Das Evidenzlevel kann herabgestuft werden auf Grund der Studienqualität, Ungenauigkeit, Indirektheit (Studien PICO passt nicht genau zur Frage PICO), Inkonsistenz zwischen Studien, oder weil die absolute Effektgröße sehr klein ist. Das Evidenzlevel kann hochgestuft werden, wenn der beobachtete Effekt groß oder sehr groß ist.

** Wie immer ist ein Systematisches Review generell besser als eine einzelne Studie

* Entwickelt von OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson 2011. Übersetzt und angepasst von CGS GmbH2020.

(22)

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Chotiyarnwong P, McCloskey EV, Harvey NC, Lorentzon M, Prieto-Alhambra D, Abrahamsen B, et al. Is it time to consider population screening for fracture risk in postmenopausal women? A position paper from the International Osteoporosis Foundation Epidemiology/Quality of Life Working Group. Arch Osteoporos [Internet]. déc 2022 [cité 12 déc 2023];17(1):87. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s11657-022-01117-6>
2. Inserm [Internet]. [cité 12 janv 2024]. Ostéoporose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/osteoporose/>
3. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos [Internet]. déc 2021 [cité 12 déc 2023];16(1):82. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s11657-020-00871-9>
4. Kanis JA on behalf of the WHO (WHO) SG. Assessment of osteoporosis at the primary health care level [Internet]. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK; Disponible sur: https://frax.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf
5. Mäkitie O, Zillikens MC. Early-Onset Osteoporosis. Calcif Tissue Int. mai 2022;110(5):546-61.
6. The Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF), Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Calcif Tissue Int [Internet]. mars 2019 [cité 12 déc 2023];104(3):235-8. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00223-018-00512-x>
7. Eurostat. Population UE au 01/01/2020 - La population de l'UE : presque 448 millions [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/11081101/3-10072020-AP-FR.pdf/15ed8ebe-82de-05bc-36e9-fef0faae1e33?t=1594361787000>
8. Haute Autorité de la Santé (HAS), Le Goaster L. Les médicaments de l'ostéoporose. St-Denis Plaine [Internet]. 2023; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose
9. Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50.Lebensjahr [Internet]. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021 [cité 12 déc 2023]. Disponible sur: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001>
10. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 [cité 18 déc 2023]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554920/>

11. Haute Autorité de la Santé (HAS). Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose - Synthèse [Internet]. 2006. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_437000/fr/prevention-diagnostic-et-traitement-de-l-osteoporose-synthese
12. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R, Cooper C, et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther* [Internet]. oct 2019 [cité 12 déc 2023];36(10):2811-24. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-019-01063-9>
13. VERSION COORDONNEE AU 01.08.2023 DE LA NOMENCLATURE DES ACTES ET SERVICES DES Laboratoires d'analyses médicales et de biologie clinique et TARIFS APPLICABLES [Internet]. Caisse Nationale de Santé; Disponible sur: <https://cns.public.lu/dam-assets/legislations/actes-generaux-techniques/laboratoires/laboratoires-nomenclature-tarifs-01082023.pdf>
14. Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. *Endocr Rev* [Internet]. 8 mai 2023 [cité 12 déc 2023];44(3):417-73. Disponible sur: <https://academic.oup.com/edrv/article/44/3/417/6889555>
15. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract* [Internet]. janv 2009 [cité 12 déc 2023];63(1):19-26. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x>
16. Bonjour J, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Le pic de masse osseuse: réalités et incertitudes. *Arch Pédiatrie* [Internet]. 1 mai 1995 [cité 19 mars 2024];2(5):460-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X96811833>
17. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* [Internet]. déc 2022 [cité 12 déc 2023];17(1):58. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s11657-022-01061-5>
18. Cosman F, De Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Erratum to: Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. juill 2015 [cité 12 déc 2023];26(7):2045-7. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-015-3037-x>
19. HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de transparence - Synthèse d'avis - EVENITY (romosozumab) [Internet]. 2021 [cité 16 janv 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/evenity_10032021_synthese_ct18929.pdf
20. Beudart C, Demonceau C, Sabico S, Veronese N, Cooper C, Harvey N, et al. Efficacy of osteoporosis pharmacological treatments in men: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 3 juill 2023 [cité 12 janv 2024];35(9):1789-806. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s40520-023-02478-9>
21. Haute Autorité de la Santé (HAS). Etat des lieux : Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique [Internet]. 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

OSTEOPOROSE - EVALUATION DES RISQUES DE FRACTURES, DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

22. Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. Methodenreport zur S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern ab 50 Jahren AWMF Registernummer 183-001 [Internet]. Cincial Guideline Services; Disponible sur: https://leitlinien.dv-osteologie.org/wp-content/uploads/2024/02/Leitlinienreport_Aktualisierung-2023.pdf
23. UCB Pharma S.A. e-Compendium. 2023 [cité 16 janv 2024]. Compendium - Evenity(R). Disponible sur: <https://www.e-compendium.be/fr/notices/download/7918?scientific=1>
24. Fraser CG. Reference change values. Clin Chem Lab Med [Internet]. 1 mai 2012 [cité 27 févr 2024];50(5). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm.2011.733/html>
25. Cavalier E, Lukas P, Bottani M, Aarsand AK, Ceriotti F, Coşkun A, et al. European Biological Variation Study (EuBIVAS): within- and between-subject biological variation estimates of β -isomerized C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX), N-terminal propeptide of type I collagen (PINP), osteocalcin, intact fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated-unphosphorylated matrix-Gla protein-a cooperation between the EFLM Working Group on Biological Variation and the International Osteoporosis Foundation-International Federation of Clinical Chemistry Committee on Bone Metabolism. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA [Internet]. août 2020 [cité 8 févr 2024];31(8):1461-70. Disponible sur: <http://proxy.bnl.lu/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=32270253&site=ehost-live&scope=site>

8. GROUPE DE TRAVAIL

GT Laboratoire – Vitamine D / Ostéoporose

Dr Isabelle ROLLAND, coordinatrice du GT, experte méthodologique CEM

Mme Sandrine COLLING, experte méthodologique CEM, chargée de la rédaction de la présente recommandation

Dr Monique AUBART, experte externe, médecin généraliste

M. Jean-Hugues FRANCOIS, expert externe, pharmacien-biologiste

Dr Max HAAG, expert externe, médecin généraliste

Dr Marco HIRSCH, expert externe, médecin spécialisé en rhumatologie

Dr Alexandre MZABI, expert externe, Direction de la Santé

Dr Alain VANDIVINIT, expert externe, médecin spécialisé en néphrologie

Les membres du GT ont déclaré [conflits d'intérêts potentiels](#) avec le sujet de cette recommandation.

Secrétariat du Conseil Scientifique
conseil-scientifique.public.lu | csc@igss.etat.lu
B.P. 1308 | L-1013 Luxembourg
26, rue Ste Zithe | L-2763 Luxembourg | T +352 247-86284 | F +352 247-86225

OSTEOPOROSE - EVALUATION DES RISQUES DE FRACTURES, DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

ANNEXE 1 : FACTEURS DE RISQUE DES FRACTURES OSTÉOPOROTIQUES

1. Facteurs de risque non modifiables

- Age
- Sexe
- Antécédents de fracture de fragilité
- Antécédents de fractures de fragilité chez les parents

2. 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
- Insuffisance pondérale, IMC bas (<18,5 kg/m²)

3. Facteurs de risque dans le domaine de l'endocrinologie

- Diabète type 1 et 2
- Hyperparathyroïdie primaire
- Hypercortisolémie et syndrome de Cushing
- Insuffisance hypophysaire et d'hormone de croissance
- Hypogonadisme
- Hyperthyroïdie

4. Facteurs de risque dans le domaine de la rhumatologie

- Spondylarthrite ankylosante
- Maladie coéliquaue
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : Maladie de Crohn, Colite ulcéreuse
- Lupus érythémateux
- Arthrites rhumatismales

5. Facteurs de risque dans le domaine de la neurologie

- AVC
- Sclérose en plaques
- Maladie de Parkinson
- Traitements antiépileptiques
- Démences / Alzheimer
- Dépression et traitements antidépresseurs
- Schizophrénie

- Hyponatrémie chronique secondaire à une potomanie
- Chutes
- Immobilité
- Frailty-Syndrom

6. Autres

- Troubles du comportement alimentaire (anorexie, boulimie)
- Ménopause induite (chirurgicale ou médicamenteuse)
- Carence en homocystéine, acide folique ou vitamine B12
- Calcification de l'aorte
- Insuffisance cardiaque
- Insuffisance rénale (en particulier si dialysé)
- Gastrectomie ou chirurgie bariatrique
- Hypertension artérielle
- HIV
- Maladie de Paget

7. Médicaments

- Glucocorticoïdes
- Inhibiteurs de la pompe à proton
- Inhibiteurs de l'aromatase
- Opioïdes
- Thiazolidinediones
- Neuroleptiques
- Héparine à bas poids moléculaire à long terme
(AWMF, 2023)(9)

ANNEXE 2 : POUR EN SAVOIR PLUS À PROPOS DES MARQUEURS BIOLOGIQUES DU REMODELAGE OSSEUX

1. Prédiction d'une perte osseuse rapide

Un remodelage osseux important entraîne un risque de perte de tissu osseux cortical et trabéculaire, mais une élévation des marqueurs biologiques semble plus fortement associée à une perte corticale que trabéculaire.

Selon plusieurs études, les marqueurs de résorption osseuse (β CTX-1s) et la phosphatase alcaline osseuse semblent être les paramètres les plus fortement associés à tous les types de fractures de fragilité.

Selon diverses études, la valeur prédictive des marqueurs biologiques pour les fractures semble être plus forte pour une évaluation à court terme (quelques années), plutôt qu'à long terme, raison pour laquelle ces paramètres ne sont pas utilisés pour les algorithmes de calcul de risque à long terme, comme le FRAX® par exemple. (12,14)

2. Suivi du traitement

Traitements inhibant la résorption osseuse

Les traitements inhibant la résorption osseuse diminuent en un premier temps les marqueurs de la résorption (β CTX-1s) et par la suite les marqueurs de la formation osseuse.

De nombreuses études ont démontré une relation entre la réduction des marqueurs du remodelage osseux et la réduction du risque de fractures de fragilité suite à l'instauration d'un traitement anti-résorptif.

Les marqueurs osseux ont l'avantage de pouvoir 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.(14)

- Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont parmi les plus utilisés pour le traitement de l'ostéoporose. Ils réduisent la résorption osseuse par inhibition des ostéoclastes, augmentent la DMO et diminuent le risque de fractures de fragilité.

Lors d'un traitement aux doses recommandées, les β CTX-1s diminuent rapidement atteignant la valeur la plus basse après 2 mois environ. Les PN1P diminuent également, mais de façon moins marquée, atteignant la concentration la plus basse après environ 6 mois.

Voir au point 3.4. Interprétation comment interpréter les résultats en vue d'évaluer la réponse individuelle du /de la patient/e au traitement instauré. (14)

- Raloxifène

Le Raloxifène, dont l'utilisation est également très répandue, est un modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes et a des effets différents selon les tissus sensibles aux œstrogènes. Sur le tissu osseux il ralentit la résorption.

La diminution des marqueurs biologiques est moins importante pour le raloxifène que pour les biphosphonates. Une étude a montré une diminution plus marquée du P1NP après 48 semaines que le β CTX-1s, il est donc préférable d'utiliser un marqueur de formation (P1NP), plutôt qu'un marqueur de résorption, et de le doser après un an de traitement.(14)

Voir au point 3.4. *Interprétation* comment interpréter les résultats en vue d'évaluer la réponse individuelle du /de la patient/e au traitement instauré.

- Dénozumab

Le Dénozumab est un anticorps monoclonal humain qui est l'inhibiteur le plus puissant de la résorption osseuse. Le marqueur de résorption β CTX-1s diminue très rapidement, jusqu'à être pratiquement indétectable en quelques jours. Les P1NP diminuent également, mais de façon moins marquées et cela prend 3 à 6 mois.(14)

Voir au point 3.4. *Interprétation* comment interpréter les résultats en vue d'évaluer la réponse individuelle du /de la patient/e au traitement instauré.

- Traitements hormonaux substitutifs

Dans certains cas les traitements hormonaux de substitution peuvent être envisagés, ils réduisent également le taux des marqueurs biologiques mais de façon plus lente, atteignant leurs valeurs minimales après 6 à 9 mois.(14)

Voir au point 3.4. *Interprétation* comment interpréter les résultats en vue d'évaluer la réponse individuelle du /de la patient/e au traitement instauré.

Traitements stimulant la formation osseuse :

- Téréparatide (traitement anabolisant)

Le Téréparatide est une molécule recombinante de la parathormone (PTH) qui stimule la formation osseuse.

Le traitement des femmes en post-ménopause par le Téréparatide amène une élévation rapide des P1NP qui atteint son pic après 3 mois environ.

Il est proposé de doser le P1NP avant le début du traitement et ensuite un et trois mois après le début.(14)

Voir au point 3.4. *Interprétation* comment interpréter les résultats en vue d'évaluer la réponse individuelle du/de la patient/e au traitement instauré.

- Romosozumab

Chez les femmes ménopausées, environ 2 semaines après le début du traitement, le romosozumab augmente le taux de P1NP et diminue le taux de CTX.

Après l'interruption du traitement par romosozumab, chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, les taux de P1NP reviennent aux valeurs initiales dans les 12 mois ; les taux de CTX augmentent au-dessus des valeurs initiales dans les 3 mois et reviennent aux valeurs initiales dans l'année.(23)

3. Sources de variabilité

En plus d'une variabilité analytique entre les différentes trouses (résultats peu comparables entre eux), les marqueurs du remodelage osseux présentent une grande variabilité biologique due à différents facteurs, le tableau suivant reprend les causes de variabilité contrôlables et non-contrôlables ainsi que les recommandations y associées :

Table 2 Controllable and uncontrollable sources of pre-analytical variability in biochemical bone turnover markers

	Effect	Recommendation	Importance
<i>Controllable sources</i>			
Circadian rhythm	High BTM concentrations at night and early morning lowest in the afternoon	Collect serum samples in the morning (7.30–10.00 h)	High
Food intake	Decrease in BTMs, especially bone resorption markers (about 20–40%) after food intake	Collect samples of bone resorption markers after overnight fast	High
Exercise	Intense exercise can decrease bone resorption and increase bone formation markers	Ask patient to refrain from intense exercise the day prior to blood sampling	Low
Alcohol intake	Alcohol consumption decreases BTMs	Ask patient to refrain from excessive alcohol intake the day prior to blood sampling	Low
Seasonal	Higher levels of BTMs in winter	In research, take samples in the same season or adjust for seasonal variation	Low
<i>Medications</i>			
-oral GC	Rapid and dose-dependent decrease in bone formation markers, small effect on bone turnover markers	Consider dose of oral GC	High
-aromatase inhibitors	Increase in BTMs		
<i>Uncontrollable sources</i>			
Age	Postmenopausal women have higher BTMs than premenopausal women	Use age-based reference intervals	High
Bed rest/immobility	Bone resorption markers increase and formation markers decrease	Consider different expected baseline level when evaluating BTMs	High
Ethnicity	Small differences. Lower osteocalcin in African Americans vs. Caucasians	Unclear if different reference intervals are needed for different ethnicities	Low
Fracture	BTMs increase after fracture, with maximum effect 2–12 weeks, but remains elevated up to 52 weeks	Limits evaluation in patients with recent fracture	High
Menopause	BTMs increase at the time of the final menstrual period	Use reference intervals considering menopausal status	Moderate

Selected factors affecting the pre-analytical variation in bone turnover markers (BTMs) [9, 22]
GC glucocorticoids

Source : Lorentzon, 2019 (12)

4. Interprétation

Traitements inhibant la résorption osseuse :

Pour évaluer la réponse au traitement deux approches différentes sont possibles :

- en présence de dosages du même marqueur, effectués par la même technique, avant instauration du traitement et environ 3 mois après le début, on estime la diminution des marqueurs significative, c.à.d. supérieur à la l'effet combiné de la variation analytique et biologique pour ce marqueur, si elle dépasse le RCV (reference change value), aussi appelé LSC (least significant change), (degré de confiance de 97,5 %)

Calcul du RCV : $RCV = 2.77 \times (CVA^2 + CVI^2)^{1/2}$ (24)

Le CVA et CVI étant respectivement le coefficient de variation analytique et biologique intra-individuel pour le paramètre concerné. La première valeur peut être fournie par le laboratoire et la seconde se trouve dans des tables publiées (CVI du CTX et P1NP resp. environ 15% et 9%).(25)

- si les données avant le début de traitement ne sont pas disponibles, le dosage actuel est comparé aux valeurs moyennes des femmes jeunes en pré-ménopause (intervalle de référence).

En cas de non-réponse au traitement, il est recommandé de vérifier l'adhérence du /de la patient/e au traitement, rechercher une éventuelle ostéoporose secondaire et exclure une malabsorption du médicament.(14)

Traitements stimulant la formation osseuse :

Sous Tériparatide, une augmentation de la concentration en P1NP d'au moins 10µg/L atteignant une concentration supérieure à l'intervalle de référence de 69µg/L est considéré comme bonne réponse au traitement.(14)

5. Résultats ininterprétables

Dans certaines situations le dosage des marqueurs du remodelage osseux sont ininterprétables, il est donc déconseillé de les réaliser dans ces situations :

- Fracture : Suite à une fracture le métabolisme osseux est stimulé et entraîne donc une élévation temporaire des marqueurs. Il est recommandé d'attendre au moins 6 mois après une fracture pour éviter tout risque de surestimation.
- Insuffisance hépatique sévère ;
- lorsque les dosages sont effectués proches d'un traitement par corticoïdes à forte dose (p. ex. infiltrations) ;
- insuffisance rénale : lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 30 ml/min le dosage d'ostéocalcine est à proscrire.