



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2013**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le  
15 octobre 2013,  
sur un sujet dédié à :

**Actualisation des traitements sur l'ostéoporose.  
Mise en place d'un programme d'éducation  
thérapeutique sur l'ostéoporose au CHR de Metz et de  
son suivi en milieu ambulatoire auprès des médecins  
traitants et des pharmaciens d'officine (projet SIOUX  
sous la direction de l'ARS Lorraine)**

pour obtenir  
**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Clément LEDUC**  
né le 13 août 1986 à Nancy (54)

**Membres du Jury**

Président : M. le Professeur Pierre LABRUDE, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Mr Benoit BEAUDOUIN, Pharmacien d'officine à Montigny-lès-Metz  
Mme le Docteur Véronique NOIREZ, Pharmacien Hospitalier au CHR Metz Thionville  
Mr le Docteur Didier POIVRET, Rhumatologue au CHR Metz Thionville

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2013-2014**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement  
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

<b>ENSEIGNANTS</b>	<i>Section n CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES</b>		
Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI ☒	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND ☒	87	<i>Environnement et Santé</i>
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
<b>MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>
<b>MAITRES DE CONFÉRENCES</b>		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Sectio n CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

⌘ En attente de nomination

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## REMERCIEMENTS

---

A mon président de jury et co-directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre LABRUDE

*Vous me faites aujourd'hui l'honneur de vous intéresser à ce travail et de présider mon jury. Vous nous avez dispensé vos enseignements lors du cursus pharmaceutique et lors du D.U. d'orthopédie avec passion. Veuillez trouver ici le témoignage de mes plus vifs remerciements.*

A mon directeur de thèse,

Monsieur Benoit BEAUDOUIN

*Je vous remercie d'avoir accepté de diriger mon travail. Votre gentillesse, vos nombreux encouragements, vos judicieux conseils et vos corrections m'ont été précieux. Que mon travail témoigne de ma sincère gratitude.*

A mes juges,

Madame Véronique NOIREZ

*Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre expérience, votre pédagogie et votre engagement en tant que pharmacien-éducateur au CHR de Metz-Thionville ont permis d'enrichir ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.*

Monsieur Didier POIVRET

*Je vous remercie d'avoir si spontanément accepté de juger ce travail. Votre pratique professionnelle de médecin coordinateur des ETP au sein du service de rhumatologie au CHR de Metz-Thionville et votre pratique ambulatoire font de vous une personne de choix pour juger ma thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.*



A ma fiancée : Sarah,

*Je voulais te remercier pour ton soutien dans cette épreuve qu'est la rédaction de thèse mais aussi pendant toutes ces années dans les périodes de révision ou d'exams. Nous allons entamer une nouvelle aventure d'ici peu et elle sera merveilleuse je le sais car elle sera avec toi. Je t'aime du plus profond de mon cœur.*

A mes parents : Michèle et Jean-Pierre,

*Je vous remercie de m'avoir transmis votre curiosité et votre envie d'apprendre aux autres, de m'avoir permis de suivre ces études dans les meilleures conditions et pour avoir été là pour moi chaque moment où j'en avais besoin. Grâce à vous je peux exercer un métier que j'ai choisi et que j'aime. Je vous remercie pour ce cadeau. Avec tout mon amour.*

A mes frères : Damien, Matthieu et Gautier,

*Pour toutes ces bagarres et ces bons moments passés à vos côtés, même si maintenant vous êtes tous loin, je pense toujours à vous.*

A ma marraine et mon parrain : Valérie et Pierre,

*Vous avez toujours été présents, vos attentions toutes ces années m'ont touché. Merci*

A mes grands-parents : Mamie et Janet,

*Vous avez suivi avec intérêt chacune de mes années d'étude et m'avez toujours encouragé et félicité. Mamie, pour les jeudis gastronomiques. Je vous remercie. Avec toute mon affection.*

A mes beaux-parents : Isabelle et Jean,

*Pour m'avoir accueilli dans votre famille comme un de vos enfants, je vous remercie. Isabelle, c'est avec plaisir que je viens manger chez vous entre midi, vos millefeuilles me perdront.*

A mes oncles, tantes, cousins, cousines,

*Pour tous ces anniversaires et ces noëls passés ensemble toujours dans une super ambiance, je vous remercie. Je sais que je peux compter sur vous. Et maintenant place aux mariages...*

A mes tante et oncle pharmaciens : Anne-Marie et Denis JANKOWSKI,

*Je vous remercie de m'avoir transmis votre passion pour le métier de pharmacien d'officine. Votre écoute, vos conseils tant professionnels que personnels et votre soutien m'ont permis d'avancer et de me construire professionnellement. Plus particulièrement, je vous exprime mes remerciements pour la relecture de la thèse, les nombreux documents que vous m'avez transmis qui m'ont beaucoup aidé.*

A mes amis de longues dates : Fred, Janek, Jean-Marc et Estelle, Jeremy, Olivier, Quentin et Patou, Sophie et Christophe,

*Même si vous êtes tous éparpillés au milieu de la France, vous entendrez, sans doute, l'écho des indiens Sioux. Merci de m'avoir sorti pendant mes pauses. Pour toutes les escalopes qu'on a dévorées, les soirées, les LAN, les vacances qu'on a passées ensemble, hasard ou coïncidence ? Je ne crois pas!, je vous remercie.*

A mes amis de la faculté : Riton, Marine, Philibert, Benoit, Arnaud, Claire, Pauline, Alexandra, Coralie, et tous les autres,

*Pour tous ces bons moments à la faculté et en dehors, pour tous ces fous rires, ces soirées et les dossiers, je vous remercie.*

A tous mes amis par alliance,

*Merci pour toutes ces soirées passées ensemble et toutes celles à venir.*

A toute l'équipe de la Pharmacie Peltre,

*Avec qui j'ai commencé dans le domaine de l'officine sur d'excellentes bases, professionnelles et humaines, merci pour votre accueil chaleureux et de m'avoir transmis une partie de votre savoir. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

Aux équipes de la pharmacie Beaudouin et de la pharmacie du Montvaux,

*C'est un plaisir de travailler tous les jours à vos côtés, votre professionnalisme et votre écoute des patients font de vous des collaborateurs hors paires.*

A tous les patients qui ont participé aux séances d'ETP et au projet SIOUX,

## Sommaire

---

REMERCIEMENTS .....	7
Introduction.....	13
Partie I : Physiologie de l'os et description de l'ostéoporose post-ménopausique .....	15
Physiologie de l'os .....	15
L'anatomie macroscopique de l'os.....	15
Architecture de l'os .....	15
Les cellules principales de l'os.....	16
Le remodelage osseux et le mécanisme de la perte osseuse .....	17
Remodelage osseux.....	17
Mécanismes de la perte osseuse accélérée à la ménopause.....	25
Description de l'ostéoporose post-ménopausique .....	26
Définition.....	26
Variations de la masse osseuse au cours de la vie .....	26
Les différents types d'ostéoporose .....	28
Epidémiologie.....	30
Epidémiologie des fractures.....	30
Projection épidémiologique en France pour 2020.....	35
Le phénomène de cascade fracturaire .....	36
Impact sur la qualité de vie .....	37
Impact sur la société du coût de l'ostéoporose : .....	38
Diagnostic .....	42
L'outil FRAX® .....	43
Facteurs de risques.....	48
Traitements .....	52
Les bisphosphonates .....	53
Le denosumab .....	59
Comparaison BPs et denosumab.....	64
Les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulator) .....	65
Le Tériparatide .....	68
La Calcitonine .....	70
Le Calcium .....	71
Le Ranélate de strontium .....	74
Le Traitement hormonal substitutif (THS).....	77

La Vitamine D .....	79
Marqueurs osseux .....	82
Nouvelles pistes de traitement .....	82
Partie II : Education thérapeutique du patient (ETP), généralités et application à l'ostéoporose .....	85
Généralités .....	85
Définition .....	85
Quand proposer l'éducation thérapeutique du patient ? .....	86
La loi Hôpital Patient Santé Territoires (HPST) .....	86
Les décrets n° 2010-904 et -906 et arrêtés relatifs aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient .....	86
L'éducation thérapeutique du patient en pratique .....	90
Education Thérapeutique et ostéoporose .....	92
Perception des patientes sur leur maladie et leur traitement .....	92
Prise en charge après la première fracture .....	93
Adhésion au traitement .....	94
Besoin d'un programme individualisé en présentiel .....	96
Connaissances et formation continue .....	96
La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'ostéoporose .....	97
Expériences existantes .....	99
Partie III Description du modèle hospitalier d'éducation thérapeutique du patient ostéoporotique et mise en place de son suivi par les professionnels de ville en Moselle .....	104
Séances d'ETP ostéoporose à l'hôpital Bel Air de Thionville puis à l'hôpital Mercy à Metz .....	104
Recrutement/environnement .....	104
Pré requis avant le début la séance .....	105
Déroulement de la séance ETP 1 .....	105
Déroulement de la séance ETP2 .....	114
Résultats à six mois de la séance ETP1 .....	117
Mise en place du suivi en ville de l'ETP : étude SIOUX (Suivi Intégré de l'Ostéoporose par URPS X) .....	118
Parcours du patient .....	119
Organisation de l'étude .....	122
Résultats à six mois du projet SIOUX .....	125
Perspectives .....	126
Conclusion .....	127
Tables des figures et tableaux .....	128

Table des annexes .....	130
Bibliographie .....	172

## Introduction

---

Entre 2000 et 2050, le pourcentage de la population française âgée de plus de 75 ans doublera, passant d'environ 7,2% à 16%. Du fait du vieillissement de la population, le nombre de personnes âgées en perte d'autonomie augmentera sensiblement, notamment en raison d'une mobilité réduite. La prise en charge précoce et efficace des pathologies des personnes vieillissantes est primordiale. La prévention est essentielle pour prévenir les aggravations et assurer un maintien dans l'autonomie en évitant des placements prématurés en institution.

L'ostéoporose est une affection chronique et invalidante. C'est une maladie grave, silencieuse, la plus fréquente des maladies fragilisantes du squelette. Elle est caractérisée par une diminution de la résistance osseuse qui touche avec prédilection la femme ménopausée. Elle concerne près de 3 millions de personnes en France. L'ostéoporose est un enjeu de santé publique important du fait de sa prévalence en constante augmentation, liée en partie à l'accroissement continu de l'espérance de vie et des conséquences potentiellement graves des fractures, dont elle majore le risque.

Depuis les dernières décennies, des progrès importants ont été réalisés dans le domaine du dépistage de l'ostéoporose grâce notamment au perfectionnement des techniques permettant une bonne estimation de la densité minérale osseuse et à la création d'outils permettant de cibler les sujets à risque de fracture. Cependant l'ostéoporose reste sous-diagnostiquée, au moment de la survenue d'une fracture ou d'un examen médical courant. Il en résulte souvent des fractures graves, voire des cascades fracturaires successives, qui sont responsables d'une perte d'autonomie d'autant plus rapide que la personne est plus âgée. Les conséquences en termes de mortalité et de morbidité des fractures ostéoporotiques sont lourdes et les données récentes de mortalité montrent que l'ostéoporose est souvent le reflet d'un mauvais état de santé.

Aux conséquences médicales de l'ostéoporose s'ajoutent les conséquences économiques. Le XXI<sup>ème</sup> siècle sera celui des maladies chroniques avec un véritable défi pour notre système de santé qui devra associer l'univers de la prévention et celui de l'innovation et du soin tout en contrôlant l'inflation des dépenses de santé dans un contexte économique difficile.

L'ostéoporose est une pathologie multifactorielle et nécessite un traitement au long cours. Les traitements ont connu un essor extraordinaire avec l'avènement de médicaments ayant prouvé leur efficacité anti-fracturaire. Au côté des bisphosphonates, pour lesquels se sont développés de nouvelles molécules plus puissantes et des modes d'administration différents, sont apparus grâce aux progrès de la connaissance des mécanismes biomoléculaires de la perte et du remodelage osseux, des molécules ayant des modes d'action nouveaux et complémentaires. Les traitements existants sont donc nombreux et efficaces si tant est qu'ils soient bien suivis par les patients. En effet l'adhésion des patients aux traitements anti-ostéoporotiques est très faible et reste un enjeu pour les professionnels de santé. De plus, des règles hygiéno-diététiques simples et des changements de mode de vie et de l'organisation de l'habitat permettent de retarder ou d'éviter dans bons nombres de cas des aggravations et l'entrée en dépendance.

C'est dans ce contexte qu'une équipe pluridisciplinaire mosellane a mis en place un projet combinant des séances d'éducation thérapeutique du patient effectués à l'hôpital (ETP) et un suivi ambulatoire coopératif impliquant les médecins traitants et les pharmaciens (SIOUX). L'intérêt de ce projet est de prévenir certaines conséquences évitables de la maladie en incitant les patients à modifier leurs habitudes de vie et à adhérer de manière optimale au traitement aux traitements médicamenteux.

Dans le cadre de la loi HPST du 21 juillet 2009, le pharmacien, professionnel de santé de proximité et spécialiste du médicament est engagé dans de nouvelles missions. Sa participation à l'éducation thérapeutique du patient en fait partie et renforce son rôle de professionnel de santé de premier recours.

En première partie, l'objectif de notre travail est d'exposer un rappel sur la physiologie de l'os, une description de l'ostéoporose post-ménopausique et une présentation des traitements actuels.

Dans une deuxième partie, nous présentons dans le cadre du traitement de l'ostéoporose un programme d'éducation thérapeutique, son déroulement à l'hôpital (CHR de Metz) et son suivi en milieu ambulatoire dans le cadre d'une expérimentation novatrice, le projet SIOUX (Suivi Intégré de l'Ostéoporose par URPS X).

## Partie I : Physiologie de l'os et description de l'ostéoporose post-ménopausique

---

### Physiologie de l'os

---

Le système squelettique, qui comprend l'ensemble des os et de leur cartilage, assure plusieurs fonctions fondamentales. Il sert de soutien rigide aux tissus mous et de point d'attache aux muscles squelettiques. Il est le lieu de formation des cellules sanguines au cours du processus d'hématopoïèse, sert de réservoir à plusieurs minéraux et acides gras, protège les autres tissus de l'organisme et permet le mouvement. Il existe plusieurs types d'os : les os longs, les os courts, les os plats et les os intermédiaires. Notre thèse n'exposera pas l'architecture de l'os en détail, l'exposé préliminaire succinct qui suit ayant pour seul but l'introduction et la compréhension ultérieure de notre travail.

### L'anatomie macroscopique de l'os

---

Les os longs constituent la majeure partie des os du tissu squelettique, nous nous intéresserons uniquement à cette catégorie.

Un os long se décompose en plusieurs parties :

La diaphyse : la partie centrale de l'os, la plus grande, longue et cylindrique. Elle est creusée par un canal médullaire (ou cavité médullaire) qui contient la moelle osseuse jaune lipidique.

Les épiphyses : parties distales et proximales, ce sont les extrémités et limites de l'os. Elles sont recouvertes de cartilage articulaire qui réduit la friction et absorbe les chocs entre deux os lors du mouvement de l'articulation.

Les métaphyses : région de contact entre les épiphyses et la diaphyse, c'est le lieu de croissance de l'os dans l'enfance à partir du cartilage de conjugaison (appelé aussi « épiphysaire »). Il en résulte, à l'âge adulte, une ligne épiphysaire osseuse qui délimite l'épiphyse et la diaphyse.

### Architecture de l'os

---

Le tissu squelettique est composé d'os cortical et d'os trabéculaire.

L'os cortical, également appelé os compact ou os haversien, est situé au niveau des diaphyses des os longs (en périphérie de l'os). C'est un tissu épais, dense et très résistant. Il est constitué par la juxtaposition d'un grand nombre d'unités structurales élémentaires ou ostéones, de forme cylindrique qui s'imbriquent étroitement. Les canaux de Havers de ces ostéones disposés suivant les lignes de force de l'os sont de très faible diamètre (80 microns) et renferment des éléments vasculo-nerveux. Ils communiquent entre eux par les canaux de Volkmann qui perforent les lamelles osseuses perpendiculairement à l'axe des ostéones. Les canaux de Havers représentent l'unité de remodelage de l'os cortical adulte.

L'os trabéculaire, connu aussi sous le nom d'os spongieux, se trouve dans la partie centrale de l'os. Il est constitué de travées osseuses ramifiées et anastomosées entre elles qui forment un réseau tridimensionnel et entre lesquelles se logent des cavités contenant la moelle hématopoïétique (ou moelle rouge). Il abrite de nombreuses cellules sanguines et cellules adipeuses. Dans les épiphyses des os longs, les cloisons d'os spongieux ne sont pas disposées au hasard mais selon les forces de pression et de traction qui s'exercent sur l'os : grâce à cette architecture, la solidité de l'os spongieux est pratiquement égale à celle de l'os compact dans les os longs (1) (2) (3).



Le rapport os cortical et os trabéculaire est variable selon la localisation de l'os. Ainsi les vertèbres sont formées pour moitié des deux structures osseuses, alors que l'os cortical est prédominant dans le col du fémur à hauteur de 70%.

L'os trabéculaire se renouvelle environ cinq fois plus vite que l'os cortical. C'est cette différence de vitesse de renouvellement qui explique en partie la répartition des sites des fractures ostéoporotiques qui seront présentés par la suite. Les risques de fractures sont accrus dans les secteurs osseux à prédominance trabéculaire.

## Les cellules principales de l'os

---

### 1. Ostéoclastes

Les ostéoclastes sont nécessaires pour le développement du squelette et en particulier dans le processus du remodelage osseux qui maintient le tissu osseux dans un bon état durant toute la vie. Les ostéoclastes sont des grandes cellules polynucléées (donc très différenciées) mais peuvent aussi être mononucléées et de petite taille et être parfaitement actives. Elles sont hautement polarisées et associées à une cavité peu profonde appelée lacune de Howship ou lacune de résorption. Leur principale activité est donc de résorber l'os. Ils possèdent une membrane particulière : la bordure plissée, qui leur permet de détruire plus activement l'os. Les ostéoclastes proviennent de la lignée hématopoïétique monocytaire (cellule souche hématopoïétique CFU-M).

### 2. Ostéoblastes

Les ostéoblastes sont des cellules épithélioïdes de forme cylindrique ou cubique formant une couche unique recouvrant tous les sites de formation active d'os. Les ostéoblastes dérivent de cellules ostéoprogénitrices (lignée ostéoblastique). Ils synthétisent la partie organique de la matrice de l'os, l'ostéoïde. Ils fabriquent notamment les fibres de collagènes de type 1 qui composent 90% de l'ostéoïde et plusieurs protéines de nature non collagénique régulatrices dont le ligand du récepteur pour l'activation du facteur nucléaire kappa B (RANK-L) et l'ostéoprotégénine (OPG). L'ostéoblaste et ses précurseurs présents dans le stroma-médullaire vont aussi produire des cytokines (M-CSF,  $TNF\alpha$ , Interleukines). Les protéines et les cytokines, relarguées dans le milieu extracellulaire vont agir au niveau des cellules précurseurs des ostéoclastes, contrôlant ainsi la résorption ostéoclastique et la masse osseuse.

Les ostéoblastes matures contrôlent ensuite la minéralisation de la matrice par des dépôts de cristaux d'hydroxyapatite par sécrétion de phosphatase alcaline et transfert de calcium et phosphate du milieu extracellulaire au site de minéralisation. Ils synthétisent des molécules d'adhésion qui interagissent avec les intégrines, des protéoglycanes et des facteurs de croissance.

Le volume de l'os est déterminé uniquement par la sécrétion de la matrice ostéoïde et la densité osseuse, par la minéralisation.

Les ostéoblastes vont ensuite évoluer de trois manières différentes :

- se transformer en ostéocytes en s'entourant complètement de matrice extracellulaire (MEC)
- ou se mettre au repos sous la forme de cellules bordantes
- ou mourir par apoptose

### 3. Ostéocytes

Lorsque la formation de l'os est achevée, les ostéoblastes s'aplatissent et se transforment en ostéocytes. Les ostéocytes représentent les cellules les plus matures et les plus différenciées de la lignée ostéoblastique. Ce sont des cellules très ramifiées qui perdurent dans le temps si la diffusion des nutriments et la vascularisation ne sont pas interrompues. Leur fonction est d'assurer le maintien de la MEC de l'os.

### 4. Matrice extracellulaire (MEC)

La matrice extracellulaire de l'os, synthétisée par les ostéoblastes, comporte une partie organique (35%) et une partie minérale (65%). La partie organique est constituée principalement de fibres de collagène de type 1 et d'autres protéines non collagéniques : l'ostéocalcine, l'ostéonectine, la thrombospondine, la fibronectine, la vitronectine, l'ostéopontine et des protéoglycanes. La partie minérale est constituée de cristaux d'hydroxyapatite. Des cytokines et des facteurs de croissance sont aussi présents dans la matrice extra-cellulaire osseuse. (4)

## Le remodelage osseux et le mécanisme de la perte osseuse

---

L'os est un tissu vivant en constant remodelage. C'est un tissu conjonctif dont la matrice extracellulaire est minéralisée. Chez l'enfant, modelage et remodelage coexistent jusqu'à la fin de la croissance au terme de laquelle la densité osseuse devient maximale (« Peak bone mass »). Chez l'adulte, seul le remodelage persiste.

Le remodelage a deux actions principales :

- Il permet à l'os d'exercer un rôle de banque de minéral en particulier de Calcium et de phosphate
- Il permet de renouveler les cellules pour maintenir une structure et une minéralisation permettant au tissu osseux de remplir ses fonctions mécaniques, statiques et dynamiques.

## Remodelage osseux

---

Le remodelage osseux permet la conservation des propriétés mécaniques de l'os et de sa capacité d'adaptation aux contraintes, la réparation des fractures et la mise à disposition du calcium qu'il stocke.

Le remodelage osseux se divise en plusieurs phases successives qui font intervenir des unités fonctionnelles de remodelage : les BMU (basic multicellular unit) composées d'un ensemble multicellulaire associant des ostéoclastes, des ostéoblastes et des ostéocytes (Figure 1).

Le remodelage se fait donc unité de remodelage par unité de remodelage. Celle de l'os trabéculaire ressemble à un canal de Havers ouvert. Le travail de ces unités fonctionnelles de remodelage dure de plusieurs semaines à trois mois. On estime à 300 000 le nombre d'unités dans l'ensemble de l'os cortical et à plus d'un million dans celui de l'os trabéculaire, ce qui correspond au démarrage du remodelage de plus de 1000 unités par heure. Le renouvellement de l'os en une année correspond à 25% de l'os trabéculaire et à 4% de l'os cortical.

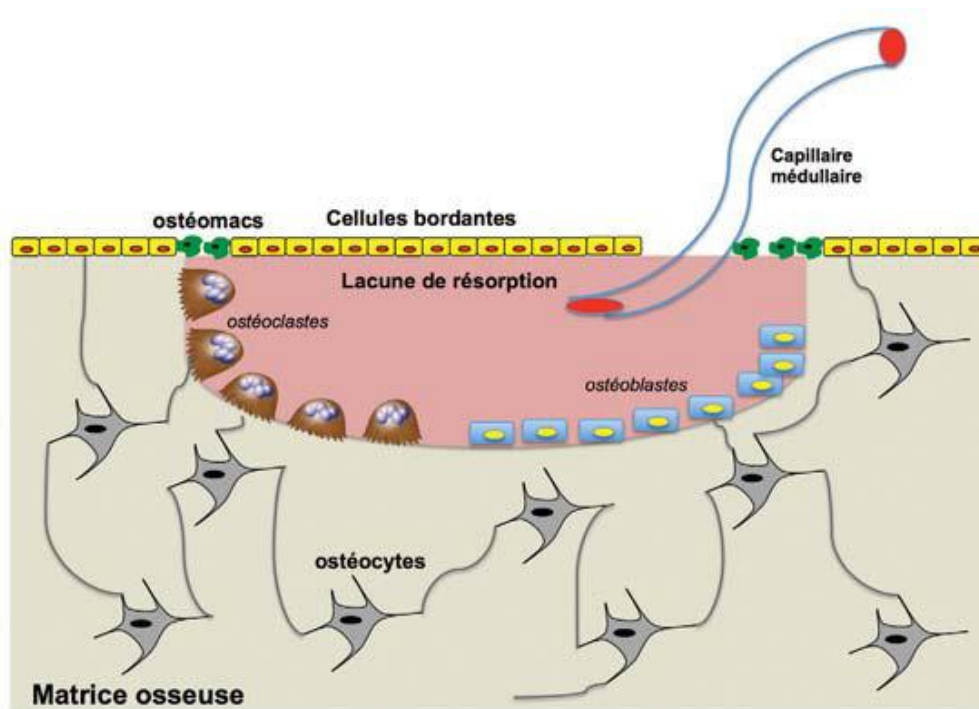


Figure 1 Le compartiment du remodelage osseux (5).

Le remodelage osseux se décompose en plusieurs phases : la phase d'activation des ostéoclastes, la phase de résorption osseuse, la phase d'inversion, la phase de formation et la phase de terminaison.

#### A. Phase d'activation des ostéoclastes

Les ostéocytes, cellules apparemment inactives ont un rôle central dans le remodelage osseux. Du fait de leur localisation dans la matrice et de leurs nombreuses extensions cytoplasmiques qui leur permettent d'entrer en contact avec les autres types cellulaires, ils permettent de répondre à un stress mécanique qui entraîne des microfractures (« microcracks » en anglais) ou à un stress hormonal systémique. Les ostéocytes répondent à ces stress en provoquant leur mort par apoptose, processus qui induit, comme cela a été très récemment démontré, la production par l'ostéocyte apoptotique du ligand RANK-L (receptor activator of nuclear factor), cytokine indispensable au recrutement et à la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes matures capables de dégrader la matrice minéralisée (6) (5).

#### B. Phase de résorption osseuse

Une fois recrutés et activés par RANK-L, les ostéoclastes s'attachent à la matrice osseuse en formant des zones de scellement composées d'actine, d' $\alpha_v\beta_3$  intégrine et d'ostéopontine. Ils forment ensuite une lacune de résorption où de nombreux capillaires médullaires irriguent l'os. Dans cette lacune, les ostéoclastes produisent deux classes principales d'enzymes, les cystéines protéases lysosomiales ou cathepsines (principalement la cathepsine K) et des métalloprotéases matricielles (MMP). Ces protéases sont actives à pH acide. Le pH local diminue par l'action d'une pompe à protons ATP dépendante qui déverse de l'acide chlorhydrique et à un canal chlore. Les protons déversés proviennent d'une anhydrase carbonique. L'ostéoclaste peut donc solubiliser les cristaux minéraux pour détruire la matrice, laquelle est digérée ensuite par les cathepsines. Les protéoglycannes et les fibres de collagène sont digérés respectivement par des hydrolases et des

glycuronidases et par une collagénase lysosomiale. L'ostéoclaste est donc responsable de la dégradation de l'ostéoïde.

La phase de résorption dure approximativement 12 jours et se termine par la mort par apoptose des ostéoclastes.

#### C. Phase d'inversion

Après disparition des ostéoclastes, des cellules mononucléées probablement de nature macrophagique apparaissent au niveau de la lacune : c'est la phase d'inversion.

Ces cellules sont rapidement remplacées par des précurseurs ostéoblastiques provenant de cellules souches pluripotentes mésenchymateuses également présentes dans la moelle osseuse.

#### D. Phase de formation

Les précurseurs ostéoblastiques sont attirés dans la lacune de résorption, prolifèrent rapidement et se différencient en ostéoblastes matures qui assurent la phase de formation osseuse au cours de laquelle une nouvelle matrice protéique est produite qui sera secondairement minéralisée. Cette minéralisation ne peut se faire qu'en présence d'ions phosphates en quantité suffisante ; c'est la phosphatase alcaline ostéoblastique (bone alkaline phosphatase, b-ALP), qui en clivant le glucose-6-phosphate fait augmenter la concentration d'ions phosphate. Ces derniers se combinent aux molécules de calcium relarguées par les mitochondries des ostéoblastes pour former les cristaux d'hydroxyapatite.

La phase de formation osseuse est plus longue et dure approximativement deux mois et demi. Elle est sous contrôle de différentes molécules comme l'Insuline Growth Factor 1 (IGF1), le transforming growth factor ( $TGF\beta$ ) et la cardiotrophine 1 (CT-1). (5)

#### E. Phase de terminaison

De récentes publications démontrent que les ostéocytes régulent la formation de l'os par contact direct avec les ostéoblastes par l'intermédiaire des « gap junctions » (7). Il apparaît aussi que les ostéocytes matures produisent une molécule, la sclérotine, qui préviendrait par un mécanisme complexe en cours d'étude, d'activer la formation de l'os. Cette production de sclérotine termine le cycle du remodelage osseux (Figure 2).

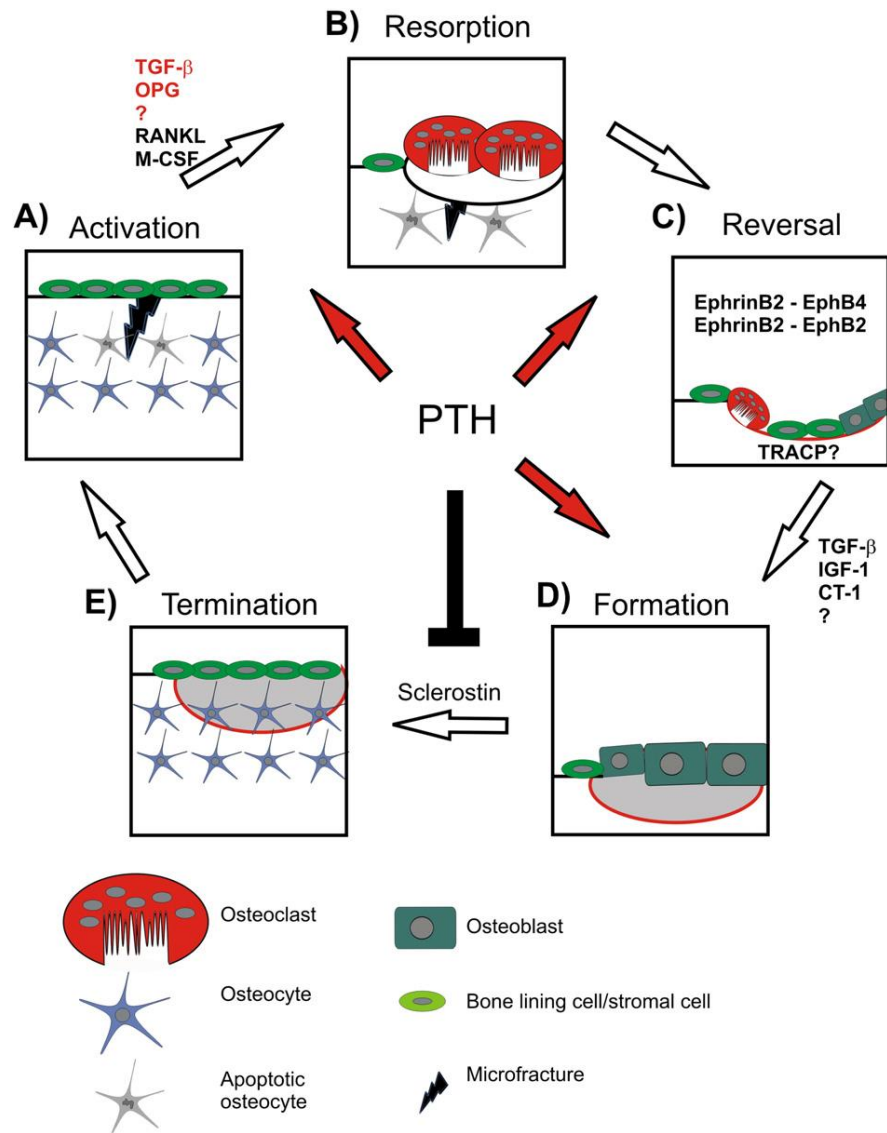


Figure 2 Mécanisme du remodelage osseux (6).

Différentes molécules agissent sur ce cycle, soient en réprimant ou en favorisant la production de molécules à visée ostéoblastogénique ou à l'inverse de molécules à visée ostéoclastogénique. On en compterait une soixantaine.

La fréquence d'activation du remodelage osseux serait un des facteurs essentiels de la maladie ostéoporotique, en particulier dans l'ostéoporose post-ménopausique, car l'on sait que cette fréquence diminue lors de la ménopause.

### Différenciation ostéoblastique et ostéoclastique

L'équilibre entre destruction et formation de l'os (la balance osseuse) est régulé par un réseau complexe d'interactions entre les cellules osseuses, les hormones systémiques, les facteurs de croissance et les cytokines du microenvironnement local. La différenciation des ostéoclastes et des ostéoblastes à partir de précurseurs multipotents est une étape critique du remodelage osseux.

## 1. Différenciation ostéoblastique

L'ostéogénèse est caractérisée par l'engagement et la prolifération de cellules ostéoprogénitrices qui après arrêt de la multiplication cellulaire se différencient en ostéoblastes fonctionnels chargés de la synthèse et de la minéralisation de la matrice osseuse. La cellule mésenchymateuse pluripotente peut se différencier en ostéoblaste, mais également donner naissance aux cellules musculaires, aux adipocytes, aux fibroblastes ou aux chondroblastes (Figure 3).

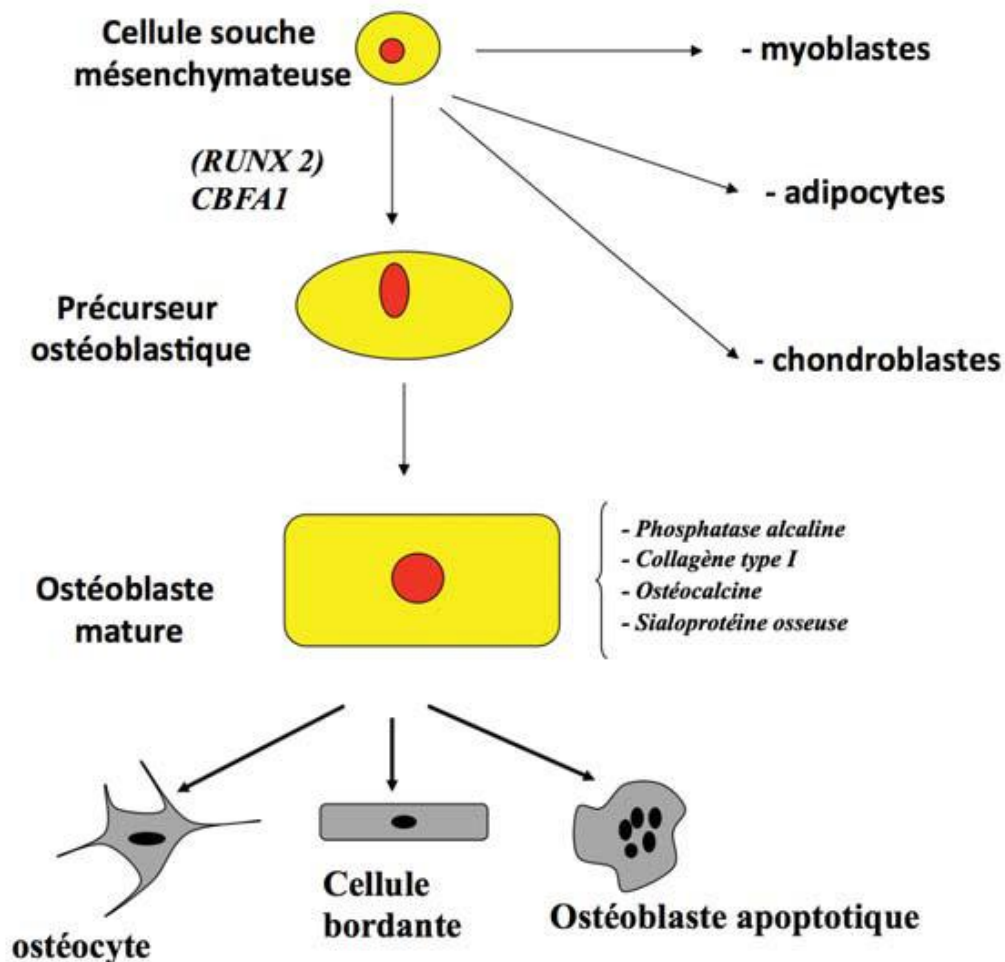


Figure 3 L'ostéoblaste et la formation osseuse (5).

Il existe un contrôle de la différenciation du progéniteur ostéoblastique par des facteurs de croissance et de transcription. Plusieurs membres de la famille des protéines morphogénétiques osseuses (BMP) et le facteur de transformation cellulaire  $\beta$  peuvent réguler cette différenciation.

Deux gènes spécifiques de l'ostéoblaste régulent la différenciation du progéniteur ostéoblastique :

- *Cbfa1* (Core-binding factor family)/Runx2 qui code un facteur de transcription induisant la différenciation des ostéoblastes et contrôlant l'expression de l'ostéocalcine. Son expression est induite par BMP7. D'autres gènes vont intervenir rapidement pour exprimer le récepteur à la parathormone (PTH-R), la phosphatase alcaline (ALP), le collagène de type 1 (COLL-1) et l'ostéopontine (OP), et plus tardivement pour exprimer l'ostéocalcine.

- Le gène codant la leptine, peptide synthétisé par les adipocytes qui agit au niveau de l'hypothalamus, régule la formation de l'os par un mécanisme central. Ce mécanisme n'est pas totalement élucidé à ce jour (4) (8).

Le contrôle de la différenciation ostéoblastique se fait aussi au niveau systémique par l'action d'hormones dont les plus importantes sont l'hormone parathyroïdienne (PTH), les hormones sexuelles en particulier les estrogènes, les glucocorticoïdes et la vitamine D.

## 2. Différenciation ostéoclastique

Les ostéoclastes sont dérivés de cellules myéloïdes hématopoïétiques différenciées en monocytes. Différentes nouvelles recherches montrent la différenciation en ostéoclastes des cellules de la circulation (9). La différenciation en ostéoclastes dépend de multiples facteurs extracellulaires que sont le macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), le facteur de transcription  $\kappa$ B ligand (RANK-L), le facteur des nécroses de tumeur (TNF), l'interféron gamma, l'hormone parathyroïdienne, l'insulin-like growth factor 1 (IGF1), et certaines interleukines. (10)

M-CSF est responsable de la prolifération, de la survie et de la différenciation des précurseurs des ostéoclastes. Il est produit par l'ostéoblaste en réponse notamment à la vitamine D3.

RANK-L est la cytokine de la super famille des TNF la plus importante engagée dans cette différenciation. Celle-ci se lie aux récepteurs RANK à la surface des précurseurs des ostéoclastes et devient la clé d'activation de la formation d'ostéoclastes et de leur action. Les lymphocytes T secrètent aussi RANK-L. Cette régulation de la formation d'ostéoclastes est contrecarrée par un inhibiteur de type glycoprotéine, l'ostéoprotégérine (OPG) qui est sécrétée par les cellules mésenchymateuses locales et les ostéoblastes. L'OPG va se fixer à RANK-L par antagonisme et donc empêcher la différenciation des ostéoclastes. L'OPG régule alors la population des ostéoclastes fonctionnels. Un rétrocontrôle de la formation d'OPG est effectué par la parathormone (4) (11) (12).

### *Facteurs influençant le remodelage*

---

Le remodelage osseux est sous l'influence de facteurs systémiques et locaux.

Le rôle des facteurs locaux (facteurs de croissance et cytokines) se définit par une augmentation du recrutement, de la différenciation, de la fonction ou de la mort de l'ostéoblaste. Ces facteurs vont favoriser l'expression par les ostéoblastes de plusieurs cytokines. Les plus importants sont ceux qui s'incorporent dans la matrice osseuse, c'est-à-dire les IGF, le TGF- $\beta$ , les BMP, et les FGF.

- L'IGF-1

L'IGF-1 active la prolifération ostéoblastique et la synthèse de collagène de type I in vitro et la formation osseuse in vivo.

- TGF $\beta$

Le TGF  $\beta$  est un facteur local fondamental dans le contrôle de l'ostéogénèse. TGF- $\beta$  stimule la formation osseuse, la prolifération des pré-ostéoblastes ainsi que la production de collagène de type I et de l'ostéopontine. TGF- $\beta$  inhibe la dégradation de la matrice en inhibant l'activité de la collagénase, a un effet anti-apoptotique sur les ostéoblastes. En dehors de ses effets anaboliques, TGF- $\beta$  contrôle la différenciation ostéoclastique en augmentant la production de l'OPG par les cellules stromales et les ostéoblastes.

- Ostéoprotégérine (OPG)

L'OPG est une protéine soluble sécrétée par les ostéoblastes, membre de la famille du tumor necrosis factor (TNF), puissant activateur des ostéoclastes favorisant donc la résorption. Elle inhibe le système RANK/RANK-L, agissant comme un anticorps anti-RANK-L (c'est-à-dire que RANK-L se fixe à OPG et est ainsi neutralisé) bloquant la fonction stimulatrice de RANK-L. L'OPG joue également un rôle de protection de la paroi vasculaire.

- Les BMPs (bone morphogenetic proteins)

Les BMPs ont des propriétés ostéoinductives in vivo. Les BMPs (2 à 7) appartiennent à la famille des polypeptides TGF  $\beta$ . Les BMPs sont produites par les ostéoblastes et jouent un rôle fondamental dans le contrôle de la formation osseuse (développement embryonnaire, cicatrisation des fractures osseuses). Les BMPs agissent en augmentant l'expression de Cbfa1/Runx2 dans les précurseurs ostéoblastiques et en stimulant l'expression des gènes ostéoblastiques (phosphatase alcaline, collagène de type I, ostéocalcine) dans les ostéoblastes.

- Les Fibroblast Growth Factor (FGF)

Les FGF sont des régulateurs importants de la prolifération, de la fonction et de l'apoptose des ostéoblastes. Ils stimulent la formation osseuse.

Ainsi, Il apparaît clairement que l'ostéoformation est sous le contrôle de facteurs agissant au niveau de l'engagement des cellules mésenchymateuses vers la voie ostéoblastique (BMPs et protéines modulatrices), de la prolifération des préostéoblastes (TGF, FGF), de la différenciation en ostéoblastes (BMP, IGF), de la régulation de la fonction (IGF, TGF- $\beta$ ) et enfin de la durée de vie des ostéoblastes (FGF, IGF, TGF- $\beta$ , BMP).

- Cytokines

Les cytokines IL6 et IL11 jouent un rôle important dans le remodelage osseux. Ces deux cytokines ont des effets inverses.

IL6 active la résorption osseuse en stimulant l'expression par les cellules ostéoblastiques de facteurs qui déclenchent la différenciation et la prolifération des ostéoclastes. IL6 agit aussi directement sur les précurseurs ostéoclastiques hématopoïétiques pour activer leur différenciation en ostéoclastes. Ainsi, il a été démontré chez la femme, durant les dix premières années suivant la



ménopause qu'il existait une corrélation entre destruction osseuse et les taux circulants d'IL6. De plus, le traitement substitutif par oestrogènes induit une diminution en IL6 circulante et un gain de masse osseuse.

IL11 stimule à l'inverse la formation d'ostéoblastes à partir des cellules souches mésenchymateuses du stroma médullaire. L'action d'IL11 sur les os s'effectue en augmentant l'action de BMP-2 sur les cellules osseuses, donc en stimulant la différenciation et la prolifération des ostéoblastes.

Les ostéoblastes et leurs précurseurs du stroma médullaire produisent aussi des cytokines inflammatoires comme l'interleukine 1 et le TNF  $\alpha$ . Ces cytokines stimulent la destruction de l'os par les ostéoclastes et inhibent la formation osseuse par les ostéoblastes.

Les facteurs systémiques sont d'origine hormonale et comprennent la parathormone, la calcitonine, la vitamine D et les hormones sexuelles.

La parathormone (PTH), la calcitonine, la vitamine D sont les acteurs majeurs de la régulation du calcium et du phosphore dans l'organisme. Ils agissent à la fois sur l'intestin, le rein et l'os : ces trois organes sont responsables de la balance entre les apports et des pertes en calcium et en phosphore dans l'organisme.

- La parathormone

La parathormone (PTH) est une hormone polypeptidique à plusieurs actions :

- La PTH agit sur toutes les étapes du cycle de remodelage. Elle interviendrait par stimulation de la production de RANK-L, de l'IGF-1 et réduirait l'expression de sclérotine par les ostéocytes avec pour conséquence de stimuler la libération du calcium dans la circulation sanguine.
- La PTH a aussi deux actions sur le rein. Elle augmente l'hydroxylation rénale en  $1\alpha$  de la vitamine D induisant une absorption intestinale accrue du calcium et la réabsorption tubulaire rénale du calcium. In fine, la PTH vise à l'augmentation du taux de calcium dans le sang. (13)

Le métabolisme de régulation phosphocalcique est complexe et multifactoriel, nous ne l'aborderons pas dans notre sujet.

- La calcitonine

La calcitonine est sécrétée dans les cellules C, parafolliculaires, de la thyroïde. Spécifiquement, cette hormone polypeptidique réduit la calcémie en inhibant les ostéoclastes et activant les ostéoblastes, ce qui diminue la résorption osseuse et donc augmente le stockage du calcium dans l'os. Elle diminue la résorption du calcium par le duodénum en diminuant l'activité de la vitamine D.

- La vitamine D

La source physiologique de la vitamine D est le 7-déhydrocholestérol situé dans la peau, qui s'active pour former la vitamine D3 (cholécalférol) lors d'une exposition à un rayonnement UV d'une longueur d'onde appropriée, généralement la lumière du soleil. La disponibilité de la vitamine

D à partir de cette source dépend de la saison et de la latitude ainsi que du degré d'exposition de la peau, son pigment et son épaisseur. Une peau pigmentée et âgée sont des facteurs réduisant la production de vitamine D3. La vitamine D3 et vitamine D2 (ergocalciférol, obtenue par irradiation UV du stérol végétal, ergostérol) peuvent se retrouver soit naturellement dans l'alimentation, soit à la suite d'une supplémentation, les deux formes étant métabolisées de manière similaire. La vitamine D en tant que tel n'est pas active biologiquement et nécessite une activation par deux étapes d'hydroxylation successives, premièrement dans le foie, à la position 25 de la chaîne latérale pour former la 25-hydroxycholecalciférol (25 (OH) D), puis dans les reins, à la position de  $1\alpha$ , sous l'impulsion de la baisse de la calcémie, de l'augmentation de la PTH et du phosphore, pour obtenir le métabolite actif, la 1,25-dihydroxycholecalciférol (1,25 (OH) 2D). Elle fonctionne comme une hormone stéroïde en se liant à son récepteur spécifique intranucléaire provoquant des changements dans la transcription d'une grande variété de gènes liés à la fois à l'homéostasie calcique et à d'autres fonctions. La muqueuse de l'intestin grêle est l'organe cible de la vitamine D. Elle favorise l'absorption du calcium de l'alimentation par la médiation de la transcription des gènes codant pour des protéines, comme la Calcium Binding Protein ou CaBP, qui facilitent le transport intramembranaire du calcium. (14)

- Les hormones sexuelles

La première action des œstrogènes est l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium. Les œstrogènes protègeraient aussi contre l'apoptose des ostéocytes : des études ont mis au jour une augmentation de TGF- $\beta$  (stimulant de la formation osseuse) lors de traitement par œstrogènes. La privation d'œstrogènes augmente l'apoptose des ostéocytes, qui ensuite à son tour, pourrait conduire à l'activation des ostéoclastes, en parallèle avec l'augmentation globale de la résorption osseuse survenant après la ménopause. (6)

## Mécanismes de la perte osseuse accélérée à la ménopause

---

Dans les années suivant la ménopause une perte osseuse rapide au niveau des sites osseux trabéculaires (radius distal, vertèbres) est constatée. Cela semble dû à une augmentation de la vitesse du remodelage osseux et à une diminution de la quantité d'os déposée lors de chaque cycle de remodelage. La microarchitecture osseuse se modifie, il apparaît une augmentation de la séparation des travées osseuses entraînant une augmentation du nombre d'ostéoclastes présents et par là même un cercle vicieux d'augmentation de sites de résorption.

L'hypothèse d'une augmentation sérique d'hormones sexuelles responsable de la perte osseuse n'est plus envisagée, ou à tout le moins comme le seul facteur unique responsable. Le mécanisme des hormones sexuelles serait plus local, via l'aromatase et expliquerait le freinage de la perte osseuse à distance de la ménopause.

On constate paradoxalement une augmentation de la taille extérieure de l'os aussi bien chez l'homme que chez la femme. Mais c'est au niveau de l'os cortical que la diminution d'épaisseur se produit chez les femmes à partir de la ménopause. Il semblerait que cette composante cortical n'influence que très peu dans le risque de fracture car la proportion d'os cortical est plutôt faible au niveau des sites de fractures souvent rencontrées dans l'ostéoporose.

### Définition

---

L'ostéoporose se définit comme « une maladie caractérisée par une faible masse osseuse et la détérioration micro-architecturale du tissu osseux, une fragilité osseuse et par suite, une augmentation du risque de fracture. ».

Cette définition de l'ostéoporose a été admise par une conférence de consensus en 1991 aux Etats unis, reprise par l'OMS dans son évaluation du risque de fracture et son application au dépistage de l'ostéoporose publiée en septembre 1994 (15).

Cette définition réunit plusieurs critères de la maladie ostéoporotique : la densité minérale osseuse (DMO), la microarchitecture de l'os et l'augmentation du risque fracturaire.

#### 1. La densité minérale osseuse

La DMO établie par absorptiométrie radiologique donne une indication sur la masse de l'os. Il a été convenu quatre catégories distinctes :

- normale : valeur de la DMO supérieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type »;
- ostéopénie : valeur de la DMO comprise entre la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type » et la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type »;
- ostéoporose : valeur de la DMO inférieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type »
- ostéoporose grave (ou confirmée) : valeur de la DMO inférieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type » et coexistant avec une ou plusieurs fractures

La quatrième catégorie est controversée, les experts ne l'utilisent plus car l'ostéoporose maladie est le stade précédant la fracture.

#### 2. La microarchitecture

La microarchitecture de l'os est liée intimement à sa qualité qui englobe sa géométrie, ses propriétés, ses capacités de renouvellement et son architecture microscopique. (16)

#### 3. Augmentation du risque fracturaire

L'augmentation du risque de fracture définit l'ostéoporose comme un facteur de risque fracturaire. La fracture devient une complication de l'ostéoporose. On parle d'ostéoporose fracturaire ou compliquée (17).

### Variations de la masse osseuse au cours de la vie

---

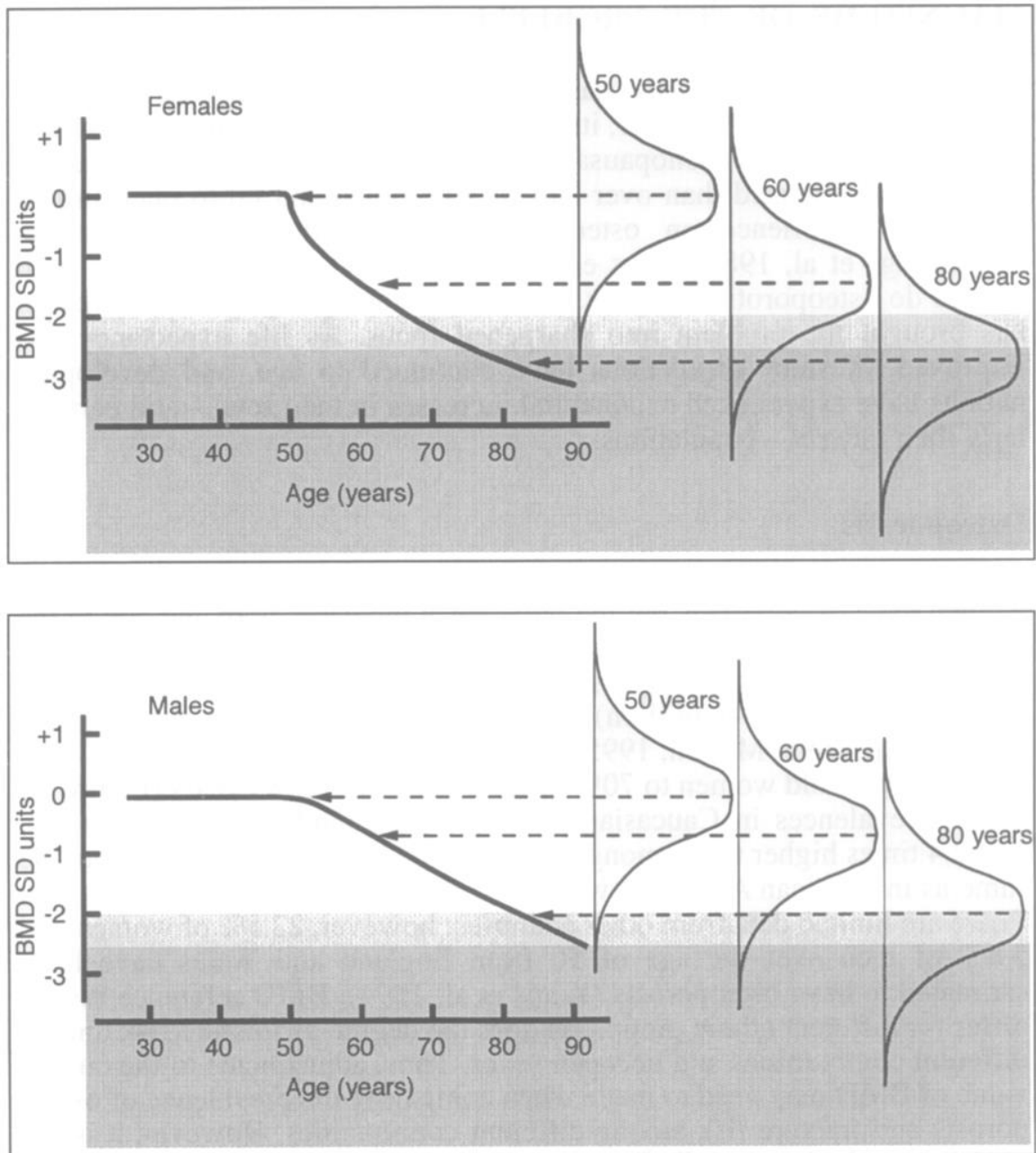
L'acquisition de la masse osseuse se fait principalement et rapidement pendant la puberté et continue d'augmenter pendant quelques années jusqu'à atteindre un pic, la densité osseuse maximale (ou « peak bone mass »). Ce pic est atteint chez les filles dès 16 ans et chez les garçons dès 18 ans.

La masse osseuse se maintient en général à son maximum environ vingt ans chez l'homme, puis diminue de 0,5 à 1 % par an. Chez la femme, la décroissance de la masse osseuse commence quelques années avant la ménopause et se poursuit au rythme, bien plus élevé que chez l'homme, de 1 à 2 % par an durant huit à dix ans, puis ralentit jusqu'à ce que son rythme soit le même que chez l'homme (Figure 4).

Le pic de masse osseuse est en partie déterminé par la génétique. Le gène LRP5, pour LDL-Related Protein 5, de la famille des récepteurs LDL, serait un gène contrôlant l'acquisition de la masse osseuse.

Les autres facteurs qui influencent ce capital osseux sont aussi la teneur en calcium de l'alimentation et l'activité physique.

Les sujets qui ont une masse osseuse maximale faible sont probablement plus exposés à l'ostéoporose que les autres. Et plus particulièrement les femmes entrant en période de pré ménopause avec un pic de masse osseuse faible (17) (18).



**Figure 4** Diminution de la densité osseuse chez les hommes et femmes selon l'âge. La zone grisée la plus sombre représente la densité osseuse charnière définissant l'ostéoporose. Les courbes de distribution gaussienne à la droite du diagramme montrent comment la proportion de la population des patients ostéoporotiques varie selon les âges (19).

### Les différents types d'ostéoporose

Il existe différents types d'ostéoporose. Le plus connu et qui se confond facilement avec le terme d'ostéoporose est l'ostéoporose post-ménopausique. C'est le déficit en hormones sexuelles oestrogéniques qui est le point de départ de la maladie. Mais il existe beaucoup d'autres origines résumées dans le Tableau 1. On distingue les ostéoporoses primitives et les ostéoporoses secondaires à une pathologie ou à un événement iatrogénique. Seule l'ostéoporose post-ménopausique sera traitée en détail.

<b>Ostéoporose primitives</b>	<b>Ostéoporoses secondaires</b>	
<b>Ostéoporose post-ménopausique</b>	<b><i>à une pathologie</i></b>	<b><i>à un événement iatrogénique</i></b>
<b>Ostéoporose masculine</b>	Anorexie mentale	Ostéoporose cortisonique
<b>Ostéoporose du sujet âgé</b>	Sportives de haut niveau	Chimiothérapie
	Synd. de Turner et de Klinefelter	Immunosuppresseurs
	Dépression	Anticonvulsivants
	Maladies inflammatoires chroniques	Antiacides contenant de l'aluminium (complexe avec le calcium)
	Mastocytose	Inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, exemestane, létrozole)
	Hémochromatose	Héparine
	Thalassémie	Lithium
	Artériopathie	Inhibiteurs de la pompe à protons
	Immobilisation	Glitazones
	Maladies digestives	
	Cancers	
	Hypercalciurie idiopatique	
	Tubulopathies	
	Maladie de Löbstein	
	BPCO	
	Alcoolisme, tabagisme	
	Hyperthyroïdie chronique	
	Hyperparathyroïdie	
	Hypogonadisme	

Tableau 1 Différents types d'ostéoporose (17) et (20).

L'ostéoporose est la maladie la plus courante des troubles osseux dans le monde occidental. Elle touche principalement les femmes. On estime à 200 millions le nombre de femmes souffrant d'ostéoporose dans le monde (21), toutes ostéoporoses confondues. En France, la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) estime dans son rapport de 2003, le nombre des femmes ostéoporotiques entre 2 et 2,8 millions. Les taux de prévalence de l'ostéoporose en France sont approximativement de 10% chez les femmes âgées de plus de 50 ans, de 20% chez celles de plus de 60 ans et 40 % chez celles de plus de 70 ans (22). L'étude Instant menée en 2009 en France corrobore ces estimations : la prévalence globale de l'ostéoporose diagnostiquée est estimée aux alentours de 10% (IC 95%: 8,6%; 10,9 %) (Figure 5). Elle augmente de façon linéaire en fonction de l'âge de 1,6% pour le groupe 45–50 ans, à 17,2% pour le groupe 70–74 ans, au-delà duquel le taux de prévalence restait relativement stable, avec peut-être une légère baisse dans le groupe de plus de 85 ans. L'âge moyen des femmes avec un diagnostic d'ostéoporose était de  $67,9 \pm 10,0$  ans (IC 95%: 66,1–69,1 ; médiane : 68 ; extrêmes : 46–93) (23).

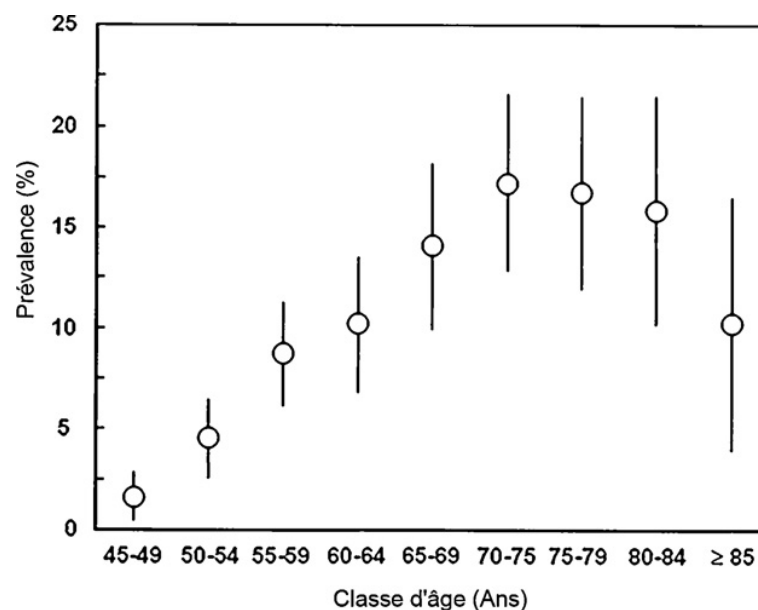


Figure 5 : Prévalence de l'ostéoporose diagnostiquée en fonction de l'âge dans la population Instant en France. (IC 95%) (23).

## Epidémiologie des fractures

Dans le monde, l'ostéoporose cause plus de 8,9 millions de fractures par an dont un tiers apparaissent en Europe et plus de 200 000 en France (24). La fréquence des fractures est un autre moyen de quantifier la prévalence de l'ostéoporose mais n'est pas totalement complet.

Une fracture est souvent liée à la conjonction d'un traumatisme et d'une fragilité osseuse. Le traumatisme en question peut être de faible énergie, il est défini comme une chute de la propre hauteur d'un individu, ou même dans une moindre mesure comme un traumatisme qui n'aurait pas causé une fracture chez un individu sain. On parle aussi classiquement d'une chute d'une hauteur inférieure ou égale au deuxième barreau d'une échelle. Cette caractérisation du traumatisme de

faible énergie indique que la vaste majorité des fractures du poignet et de l'avant bras sont dues à ces mêmes traumatismes. On estime qu'à l'âge de 50 ans, 75% des personnes hospitalisées pour fractures vertébrales ont des fractures attribuables à des traumatismes de basse énergie, allant jusqu'à 100% à l'âge de 90 ans (24). Cependant il faut bien tenir compte du risque de chute plus élevé dans les populations plus âgées indépendamment de la maladie ostéoporotique.

L'incidence des fractures quel que soit le site augmente avec l'âge et plus particulièrement l'incidence des fractures de la hanche. Dans les pays occidentalisés, on estime qu'après l'âge de 50 ans, 40 à 50 % des femmes et 13 à 22 % des hommes seront victimes d'au moins une fracture ostéoporotique au cours du restant de leur vie (25).

Tous les os peuvent être le siège d'une fracture ostéoporotique, sauf le crâne, les os de la face, le rachis cervical, les trois premières vertèbres thoraciques, les mains et les orteils (où les fractures sont presque toujours traumatiques ou tumorales).

Certaines fractures dites sévères sont associées à une augmentation significative de la mortalité : les fractures ostéoporotiques de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), de l'extrémité supérieure de l'humérus (FESH) ou fracture du poignet et des vertèbres.

### *Fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF)*

---

En France, on dénombre entre 50 000 et 70 000 nouveaux cas par an de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, ce qui correspond à 7,91 FESF par an par 10000 personnes. En 2006, la DEES a dénombré 75 600 séjours motivés par une fracture du col du fémur pour les personnes âgées de 65 ans ou plus. Ces séjours ont concerné un peu plus 71 000 patients différents. 5,5 % des personnes hospitalisées ont compté deux séjours. Dans près de huit cas sur dix, il s'agissait de femmes. Elles ont totalisé les deux tiers des séjours effectués par les 65-74 ans, 77 % de ceux des 75-84 ans et 82 % de ceux des 85 ans ou plus. (26)

A âge égal, le nombre de FESF est environ 2 fois plus élevé chez la femme que chez l'homme. Ceci s'explique par plusieurs raisons: les femmes ont une perte osseuse plus importante que les hommes, les femmes sont plus à risques de chutes que les hommes, les femmes vivent plus longtemps que les hommes. A 80 ans, le risque d'avoir une FESF au cours du restant de la vie est compris entre 2,6% et 5,1 % chez les femmes et entre 1,3% et 3,1 % chez les hommes (selon les différentes études voire Tableau 2).

Ce risque monte respectivement à 33,4 % et 17,4 % après 95 ans. En raison du vieillissement de la population mondiale, le nombre des FESF devrait tripler dans 50 ans en France et dans le monde. (25).



**Tableau 2 Incidence des fractures de hanche selon l'âge et le genre en France (pour 10 000 personnes-années) (10).****Table 2**  
Age- and gender-specific hip fracture incidence rates in France (per 10,000 person-years).

Study	Age class (years)	Men	Women	Note
<sup>a</sup> Schott et al. 1998 [13]	75–80		125	EPIDOS study
	> 80		200	
<sup>b</sup> Baudoin et al. 1996 [6]	≥ 20	5.8	16.8	Surveys 2–7
	≥ 50	13.4	37.6	Surveys 2–7
	≥ 50	13.6	42.6	Death certificates
	≥ 65	26.2	67.9	Surveys 2–7
	≥ 65	27.8	77.9	Death certificates
<sup>b</sup> Baudoin et al. 1996 [6]	≥ 65	27.8	76.1	Survey 1
	≥ 20	5.8	16.8	Surveys 2–7
	≥ 60	19.7	53.4	Surveys 2–7
<sup>c</sup> Maravic et al. 2005 [17]	≥ 80	71.2	154.9	Surveys 2–7
	46–65	3.8	3.7	French National Hospital Database
	66–80	19.0	38.4	
≥ 81	125.6	258.5		
<sup>d</sup> Blachier 1999 [39]	60		50	
	> 80		150	
Ribot et al. 1990 [40]	> 50	5.1	21.3	Toulouse
	> 50	4.9	23.8	Île-de-France

<sup>a</sup> Incidence for a subset of 3043 women from the EPIDOS study classified as osteoporotic; estimated per 1000 woman-years and multiplied by 10.

<sup>b</sup> Survey 1 includes national data collected in France between 1978–1982; Surveys 2–7 include data collected from six surveys carried out in five different regions of France between 1986–1992; Incidence of hip fractures declared on death certificates.

<sup>c</sup> Estimated incidence of fracture per 10<sup>5</sup> inhabitants of France standardised according to age and gender and divided by 1000.

<sup>d</sup> Incidence of hip fracture estimated per 1000 person-years multiplied by 10. EPIDOS: Epidemiology of Osteoporosis.

La fracture de la hanche est la fracture ostéoporotique la plus sérieuse. Elle peut apparaître après un traumatisme de faible énergie ou même parfois spontanément. Cette fracture est douloureuse et nécessite une hospitalisation. C'est la partie proximale du fémur qui est fracturée, soit au niveau du col du fémur, appelée fracture cervicale vraie (sous capital ou trans-cervicale, intra capsulaire), soit au niveau du trochanter (extra capsulaire). Les fractures du trochanter sont plus souvent rencontrées dans les fractures ostéoporotiques et le risque de ces fractures est plus élevé chez les personnes les plus âgées que le risque de fracture cervicale vraie. Le traitement est évidemment chirurgical. Dans la majorité des cas, il consiste en une fixation par clou-plaque, la question de la prothèse de hanche est posée lorsque la fracture est déplacée (prothèse de Moore ou prothèse totale). La fracture du trochanter se guérit bien, en particulier si l'opération a lieu dans les 3 jours suivant l'incident. Les complications surviennent surtout à cause de la grande période d'immobilisation. La mortalité est en revanche extrêmement élevée. Plus de 20% des patients décèdent dans l'année qui suit une fracture de la hanche.

Certes ces patients ont souvent des pathologies associées, responsables du décès sans que la fracture puisse être incriminée directement. On estime à 30% les morts dues à la fracture en elle-même (24). Pour comparaison, ces décès correspondent à plus de deux fois le nombre de décès sur la route et, sont quasi-équivalents à ceux par cancer du sein (27).

## *Fracture vertébrale*

---

La fréquence du diagnostic de fracture vertébrale en France est sous évaluée. En effet le diagnostic est difficile car la pathologie peut être silencieuse, la fracture peut être asymptomatique et indolore. Environ un tiers seulement des fractures vertébrales serait diagnostiqué (17). Les chiffres épidémiologiques varient en fonction des études selon les méthodes utilisées pour définir une fracture vertébrale. Une estimation des nouvelles fractures vertébrales (diagnostiquées par radiologie) par an en France a été donnée par l'étude EPIDOS conduite par Grados et al. Cette estimation peut atteindre le chiffre de 40 000 à 65 000. L'étude a montré aussi que 735 000 femmes de 75 ans et plus ont subi une ou plusieurs fractures vertébrales et que la projection à 10 ans (2020) est de 1 077 000 femmes présentant au moins une fracture vertébrale.

L'étude européenne EPOS effectuée dans 29 pays a quant à elle estimé l'incidence annuelle des nouvelles fractures vertébrales à 1,1% par an chez les femmes de plus de 50 ans et l'incidence tout âge confondu à 10,7 pour 1000. Elle a aussi mis en lumière des disparités notables d'incidence entre les régions d'Europe : la Scandinavie subit des taux plus élevés aux alentours de 17,7 pour 1000 personnes par an à l'inverse de l'Europe de l'Ouest avec 7,3 pour 1000 personnes par an.

Cette projection alarmante est expliquée par le vieillissement de la population (28) (29).

La fracture vertébrale ou tassement vertébral survient après un mouvement banal, un épisode de toux ou un effort de soulèvement et arrive rarement après une chute, seulement dans un quart des cas. Elle est thoracique ou lombaire, sans compression neurologique et se consolide en 4 à 6 semaines. La période d'immobilisation doit être la plus courte possible car elle peut entraîner une perte osseuse importante (17). L'hospitalisation n'est souvent pas nécessaire et le traitement est antalgique, il peut être ajouté un corset d'immobilisation à cage ouverte réalisé sur mesure en pharmacie spécialisée ou chez un orthopédiste. Le corset doit avoir une hauteur englobant les trois vertèbres au dessus de la vertèbre tassée. La vertébroplastie est une mesure exceptionnelle, efficace à court terme et doit être réalisée rapidement après la survenue de la fracture vertébrale, dans un délai de 2 à 8 semaines maximum. (1)

## *Fracture du poignet*

---

La dénomination de fracture du poignet est une traduction littérale de l'anglais « wrist fracture », qui est en réalité une fracture de l'extrémité inférieure du radius. On la dénomme aussi fracture de Pouteau-Colles.

Les données épidémiologiques sur l'incidence de la fracture du poignet ne sont pas retrouvées dans la littérature. Il existe cependant des estimations à partir des données américaines. Chez les femmes de 50 à 59 ans, l'incidence est estimée à 3 % et chez les femmes de plus de 60 ans à 5% ce qui correspond à 35000 cas de fracture du poignet en France chaque année (29). Les femmes ont quatre fois plus de risque que les hommes de se fracturer le poignet.

Elle survient majoritairement lors d'une chute main tendue et se situe à moins de 2,5 cm de l'interligne radio-carpien (Figure 6).



**Figure 6** Fracture de Pouteau-Colles.

La fracture du poignet est la moins grave des fractures ostéoporotiques mais elle nécessite une hospitalisation dans 16% des cas pour les femmes de 45 à 54 ans et dans 76% des cas pour les femmes de plus de 85 ans, une orientation en service orthopédique pour réduction de fracture dans 25% des cas et des complications de type algodystrophie peuvent survenir dans 20% des cas. Un plâtre pendant une durée de 4 à 8 semaines est nécessaire pour consolider la fracture.

Dans leur étude sur les hospitalisations pour fracture du poignet certains auteurs ont remarqué une augmentation du nombre des hospitalisations entre 2002 et 2006 et une augmentation du cout lié à ces fractures.

La fracture du poignet doit pousser le diagnosticien à pratiquer une ostéodensitométrie chez les individus non diagnostiqués ostéoporotiques car le risque de subir une autre fracture est accru après une première fracture, ainsi dénommée « fracture d’alerte » (17) (1) (30).

**Table 1** Hospitalizations and incidence for 10<sup>6</sup> inhabitants of wrist fractures adjusted for age and gender.

Age-classes <sup>a</sup>	2002		2006	
	Hospitalizations	Incidence	Hospitalizations	Incidence
	Women/men		Women/men <sup>a</sup>	
30–49	2981/3991	347/473	2733/3628	315/428
50–69	10,277/3095	1595/506	11,155/3080	1587/466
> 69 years	17,014/1352	3968/502	17,011/1382	3657/469
> 29 years	30,279/8348	1566/489	30,899/8090	1518/448

<sup>a</sup> Statistical effect of age ( $p < 0.0001$ ).

**Figure 7** Hospitalisations et incidence (par million d'hab) des fractures du poignet par age et genre (30).

D'autres fractures peuvent apparaître sur des sites bien différents. Ces sites représentent une proportion de 23% de toutes les fractures, comme par exemple la partie supérieure de l'humérus, le péroné, le plateau tibial, la main (et les carpes), la cheville, le pied, et les côtes (17). Dans une étude européenne, les auteurs ont reporté une incidence de ces autres fractures entre 4 et 8,4 pour 1000 personnes année (29). Les fractures de fatigue ou fractures de contrainte nécessitent un diagnostic et une surveillance attentive, une contrainte mécanique de type surmenage ne doit pas être donnée comme élément suffisant pour exclure l'ostéoporose. Des fractures identiques histologiquement mais sans être la suite d'une contrainte, appelées fractures par insuffisance osseuse, situées préférentiellement au niveau du petit bassin ou des membres inférieurs, nécessitent aussi de la vigilance et une ostéodensitométrie doit être pratiquée.

L'étiologie de ces fractures doit être correctement évaluée, afin de ne pas occulter une ostéoporose sous-jacente.

### Projection épidémiologique en France pour 2020

---

Certains auteurs se sont penchés sur la projection à 10 ans des données épidémiologiques dans l'ostéoporose. Ils utilisent un modèle mathématique : le modèle de Markov. Le modèle de Markov est largement utilisé dans les évaluations économiques pour modéliser des maladies chroniques ou des événements récurrents. Il est notamment très utilisé dans les études statistiques de la maladie ostéoporotique.

Dans leur étude parue en août 2012, Cawston et al, ont utilisé ce modèle. Les auteurs n'ont retenu que la période allant de 2010 à 2020. Leurs données de base proviennent d'organismes officiels français que sont l'INSEE et l'INED.

Selon les estimations extrapolées du modèle mathématique, le nombre annuel total de fractures ostéoporotiques chez les femmes après la ménopause va augmenter de 18,1%, passant de 204 200 à 241300 entre 2010 et 2020, même si la population des femmes âgées de plus de 50 ans n'augmente que de 13,3%. Durant cette période, l'augmentation la plus importante du nombre de fractures surviendra dans les classes des femmes âgées de plus de 80 ans et des 65-79 ans (respectivement + 21,5% et + 20,1%). La classe des 50-64 ans ne subira qu'une petite augmentation des fractures (+4,8%). Le risque relatif de décès suivant une fracture ostéoporotique est présumé constant. Comme on prévoit que le nombre de femmes âgées de 80 ans et plus devrait augmenter de 14,7%, le nombre de décès attribuables aux fractures dans ce groupe d'âge devrait augmenter de 20,1%, alors que ce nombre est appelé à diminuer dans les autres groupes d'âge.

Ainsi les conséquences sanitaires et économiques des fractures de hanches, à l'origine de perte d'autonomie ou même de décès vont augmenter et seront corrélées directement au nombre de patients atteint d'ostéoporose. Ceux-ci pourraient passer de 2,96 millions à 3,41 millions en France dans les prochaines années.

Ces estimations permettent de rendre compte du fléau de la maladie et incitent les autorités sanitaires à mettre en place des plans de prévention et des actions d'accompagnement des patients pour limiter l'augmentation de la morbidité et de la mortalité de l'ostéoporose. Elles peuvent aussi être utilisées pour mesurer l'impact de ces actions et de la prise en charge globales du patient ostéoporotique pendant les dix années citées (22).

**Tableau 3 Estimation du nombre de femmes à risque de fractures et de décès liés aux fractures en France par âge et par année civile de 2010 à 2020 (22).**

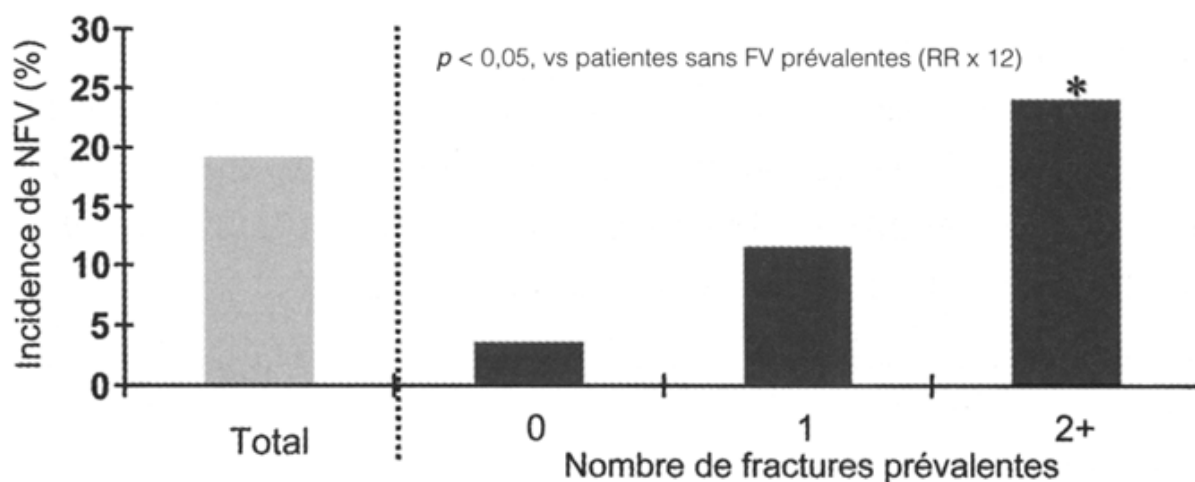
	Number (per year)			Increment 2010–2020 (%)
	2010	2015	2020	
Women aged 50+years (official projections)	12,206,889	13,075,625	13,829,680	13.3
Aged 50–64 years	6,137,491	6,333,312	6,385,481	4.0
Aged 65–79 years	3,903,331	4,329,053	4,959,722	27.1
Aged 80+years	2,166,067	2,413,260	2,485,477	14.7
Osteoporotic fractures	204,234	224,276	241,267	18.1
Aged 50–64 years	35,553	36,869	37,268	4.8
Aged 65–79 years	66,396	70,189	79,752	20.1
Aged 80+years	102,286	117,217	124,248	21.5
Hip fractures	54,045	60,578	65,000	20.3
Aged 50–64 years	2,839	2,956	2,992	5.4
Aged 65–79 years	12,236	12,482	13,967	14.1
Aged 80+years	38,969	45,140	48,041	23.3
Clinical vertebral fractures	29,775	32,666	35,438	19.0
Aged 50–64 years	5,009	5,207	5,245	4.7
Aged 65–79 years	11,357	12,073	13,817	21.7
Aged 80+years	13,409	15,386	16,376	22.1
Non-hip non-vertebral fractures	120,415	131,032	140,829	17.0
Aged 50–64 years	27,704	28,707	29,030	4.8
Aged 65–79 years	42,803	45,634	51,968	21.4
Aged 80+years	49,907	56,691	59,831	19.9
Deaths attributable to fractures	9,050	9,743	10,429	15.2
Aged 50–64 years	206	199	194	–5.6
Aged 65–79 years	1,324	1,150	1,202	–9.2
Aged 80+years	7,521	8,394	9,032	20.1

## Le phénomène de cascade fracturaire

La survenue d'une première fracture, dite « fracture sentinelle », signe l'entrée dans la maladie ostéoporotique. Quelque soit son site, elle double le risque de fracture ultérieure vertébrale ou non. Ce risque est majoré dès l'année suivant la première fracture. Il grandit selon le nombre de fractures déjà subies. La première fracture accompagne le processus de fragilisation qui conduit à la dépendance. C'est le premier facteur de risque ostéoporotique. Dans une étude canadienne, il a été démontré que 40 % des fractures chez la femme ménopausée étaient en fait des « refractures ».

Par exemple, une personne n'ayant subi aucune fracture a un risque relatif de moins de 5% de subir une fracture vertébrale, alors qu'une personne qui a déjà subi une fracture a un risque de plus de 12% de souffrir d'une fracture vertébrale, soit plus du double. En poursuivant cette échelle, une personne ayant subi deux fractures au cours de sa vie, aura un risque de plus de 25% de développer une fracture vertébrale (Figure 5). Ce phénomène, qui ne concerne pas uniquement les fractures vertébrales, est appelé « cascade fracturaire ».

C'est ce phénomène qui pousse les professionnels de santé et les autorités sanitaires à promouvoir la prévention primaire, c'est-à-dire précédant une fracture, et non plus seulement la prévention secondaire, c'est-à-dire après une ou plusieurs fractures ostéoporotiques. Le traitement de l'ostéoporose contribue aussi à la réduction de la fragilisation et à l'éloignement dans le temps de la date d'entrée dans la dépendance. Cet objectif est commun aux patients, aux professionnels de santé dont les pharmaciens en particulier et aux politiques. (31) (32)



**Figure 8.** La cascade fracturaire. Le risque de fracture vertébrale (FV) est majeur dans l'année qui suit une 1<sup>ère</sup> FV: une femme sur cinq se fracture dans l'année qui suit une 1<sup>ère</sup> FV ; le risque de nouvelle fracture vertébrale (NFV) augmente avec le nombre de FV prévalentes (31).

## Impact sur la qualité de vie

La connaissance de la qualité de vie d'une personne atteinte d'ostéoporose est essentielle pour apprécier toutes les conséquences sur le quotidien et l'espérance de vie du patient ainsi que de mesurer les coûts économiques des traitements engagés.

Un indicateur important dans l'évaluation de l'impact d'une maladie sur la qualité de vie, DALY (Disability-adjusted life year), est souvent utilisé dans les maladies invalidantes. DALY est le seul indicateur quantitatif (exprimé en années) du fardeau réel d'une maladie donnée. Il reflète, sur une période de temps donnée, la somme totale des années de bonne santé perdues, (*lost years*), «années perdues» résultant, soit de mortalité prématurée, soit d'invalidité (disability) (33).

Dans toute l'Europe, on estime à 2 millions la perte d'années de vie saine par an chez les patients ostéoporotiques. C'est bien plus que chez les patients hypertendus ou atteints de polyarthrite rhumatoïde. (24)

Un autre indicateur utilisé est QALY (quality adjusted life year), unité de gain de qualité de vie estimé en année. La plupart des recommandations stipulent de comparer les interventions en termes de coût par nombre d'année avec un gain de qualité de vie. QALY estime en même temps les bénéfices de la réduction de mortalité et la réduction de morbidité. Il est calculé sur une échelle de 0 à 1, où 1 correspond à une santé optimale et 0 à un état aussi mauvais que la mort (coma ...). Ainsi une étude a centralisé les données et a résumé dans le Tableau 4 la perte de qualité de vie après différentes fractures. Elle a permis de montrer que durant l'année suivant une fracture de hanche, la

qualité de vie est nettement perturbée (perte de plus de deux indices QALY à 0,797). Malgré la consolidation de la fracture, la perte de qualité de vie pour les années suivantes est toujours estimée à un indice QALY (34). Une autre étude, suédoise, corrobore ces données. Les auteurs ont estimé à 21%, la perte de qualité de vie la première année après une fracture de hanche, et à 10% la perte de qualité de vie pour les années suivantes (35).

Les patientes qui ont subi une fracture de la hanche ou des vertèbres ne reviendront jamais à leur état de santé précédant. Les fractures de la hanche et des vertèbres entraînent une perte irréversible de la qualité de vie.

**Tableau 4 Estimation de QALY après différentes fractures, la première année puis les années suivantes (34).**

Fracture	Years	Value
Hip fracture	First year	0.797 (CI 0.77–0.825)
	Subsequent years	0.899 (CI 0.885–0.91)
Clinical vertebral fracture	First year	0.720 (CI 0.66–0.775)
	Subsequent years	0.931 (CI 0.916–0.946)
All vertebral fractures	First year	0.860 (CI 0.83–0.89)
	Subsequent years	0.965 (CI 0.957–0.972)
Distal forearm fracture	First year	0.940 (CI 0.91–0.96)
	Subsequent years	1
Other osteoporotic fracture	First year	0.910 (CI 0.88–0.94)
	Subsequent years	1

L'indice QALY ne peut être utilisé que pour différencier deux actions thérapeutiques entre elles. Il n'intègre pas l'influence des choix thérapeutiques sur l'entourage immédiat de la personne malade : difficultés éducatives d'un enfant, perte d'emploi du conjoint pour soutenir la personne souffrante, fatigue des aidants, etc ... (36)

Les autorités estiment qu'un coût de 40 000 euros pour les actions d'amélioration d'un indice de qualité est considéré comme acceptable, ou rentable en termes de santé publique. (31)

### Impact sur la société du coût de l'ostéoporose :

Outre les conséquences physiques et invalidantes, psychiques et morales que constitue l'ostéoporose sur les malades qui en sont atteints, il ne faut pas négliger les coûts financiers et sociaux qu'une telle pathologie engendre dans la société.

Dans l'Union européenne, on a estimé que l'ostéoporose coûtait plus de 3500 millions d'euros par an aux finances publiques pour les seuls soins hospitaliers.

Il existe de nombreuses études tentant de rendre compte du coût réel de la maladie. Il est difficile d'estimer l'ensemble des coûts associés au traitement de la pathologie car ils sont nombreux, variés et dispersés et par conséquent difficilement comptabilisables.

Les coûts pour l'hospitalisation et le traitement des fractures sont plus facilement chiffrables.

Une étude équivalente à celle de Cawston et al. sur la projection des données épidémiologiques entre 2000 et 2020 a été effectuée en Suisse en 2005 en ajoutant un volet sur le coût de la prise en

charge de la fracture ostéoporotique et sur la prise en charge globale de l'ostéoporose. Dans cette étude, les auteurs ont estimé que le total des dépenses d'hospitalisation de la première année suivant une fracture allait augmenter de 33,5% pour toute fracture ostéoporotique, passant de 388,2 millions de francs suisses soit près de 315 millions d'euros à 518,3 millions de francs suisses soit près de 420,5 millions d'euros. Les estimations ponctuelles correspondent à 1,0% et 1,3% des dépenses de santé suisse en l'an 2000. Les parts relatives des hôpitaux, de la réadaptation pour les patients hospitalisés et les soins infirmiers à domicile sont, dans la première année suivant une fracture liée à l'ostéoporose, relativement constantes au fil du temps. En 2000, les soins hospitaliers de courte durée contribuent à hauteur de 51,5% (2020: 51,3%), la réadaptation en milieu hospitalier contribue à 33,4% (2020: 33,1%) et les soins infirmiers à domicile à 15,1% (2020: 15,7%). Les conséquences financières à long terme de fractures sont incluses dans cette perspective, ce qui se traduit par une proportion des coûts de soins infirmiers à domicile qui est à peu près constant au fil du temps (54%).

En conclusion de ce rapport, les coûts globaux peuvent être estimés à 578 millions d'euros en 2000 pour passer à 767 millions en 2020, représentant une augmentation de 32 % et une évolution sensible de 1,6% à 2.2% du budget global sur celui général de la santé publique suisse (37).

En Allemagne une étude s'est portée sur la répartition des coûts liés à l'ostéoporose par année. Le coût total se porterait à près de 5,4 milliards d'euros en 2003 soit près de 3,5% des coûts de soins de santé nationaux.

Les auteurs ont classé les coûts selon la survenue d'une fracture et selon qu'ils proviennent de l'hospitalisation, des soins ambulatoires, de la rééducation, des traitements médicamenteux, de la kinésithérapie, des aides à domicile et des soins infirmiers (Tableau 5). Sur ce tableau, nous remarquons que l'hospitalisation après fracture représente près des deux tiers des dépenses totales. La deuxième catégorie la plus onéreuse est constituée par celle des soins infirmiers.

En l'absence de fracture, la répartition des dépenses est plus homogène, le traitement médicamenteux occupe une place importante mais bien moindre au regard des coûts d'hospitalisation. Comparée au coût total de récupération de l'état de santé avant une fracture éventuelle, la dépense en médicaments peut être considérée comme très basse. Le traitement comprend les analgésiques (62,9%) et le traitement spécifique de l'ostéoporose (37,1%). Les bisphosphonates ont une contribution de 22,7% sur le total des coûts du traitement ostéoporotique.



Tableau 5 Coûts directs de l'ostéoporose par fracture et par catégorie de coût en Allemagne (2003) (38).

**Table 5** Direct costs of osteoporosis by fracture and cost category

	Costs (million €) for patients	
	with fracture	without fracture
Inpatient	2,144	882
Outpatient	142	90
Rehabilitation	181	52
Medication	51	741
Physical therapy	119	50
Medical aids	52	22
Nursing	632	262
Total	3,321	2,099

Les fractures sont la source majeure de la consommation de soins. Les patients souffrant de fractures représentent 4,3% des patients atteints d'ostéoporose mais influent pour 61, 3% sur le coût total des dépenses. Le coût moyen est de 9 962 € pour un patient présentant une fracture et 281 € pour un patient de l'ostéoporose sans fracture. Le tableau 5 indique que dans une proportion très importante, 94% du coût total des médicaments sont à attribuer aux patients sans fractures.

Selon les catégories, près de 81% à 86% des coûts sont attribuables aux femmes. La plupart des coûts des patients souffrant de FESF (12 284 € par patient) sont consacrés aux femmes, âgées de 65 à 74 ans, utilisés en ambulatoire, en hospitalisation et en service de réadaptation. Les femmes âgées de 75 ans et plus ont eu la plus forte contribution au coût total pour toutes les catégories de coûts (38). Chez les femmes de plus de 45 ans, l'ostéoporose est responsable d'un plus grand nombre de jours d'hospitalisation que toute autre maladie, y compris le diabète, l'infarctus du myocarde et le cancer du sein. (25)

Le potentiel d'économies des dépenses se situe à l'hôpital et fournit aux autorités une motivation pour promouvoir les stratégies de prévention de l'ostéoporose et des fractures consécutives de la pathologie.

L'ensemble des données chiffrées précédemment peut aisément être transposé à l'économie et à la démographie françaises, bien que les coûts hospitaliers soient plus faibles en France qu'en Allemagne (facteur de 0,94).

Quelques études françaises ont reporté le coût réel des fractures ostéoporotiques dont celle de Fardellone et al, en 2009 et celle de Maravic et al, en 2005. Ce dernier a établi le coût des fractures selon leur localisation et la durée d'hospitalisation (Tableau 6).

**Tableau 6 Durée d'hospitalisation des personnes de plus de 45 ans selon la localisation de la fracture en 2001 en France et coûts liés à cette hospitalisation**

Fracture	S-DRG	Length of stay (days) <sup>o</sup>	Costs (Euros)*
HUM No. = 12,262	53%	6 (1–149)	4,348 ± 2,375–3,786 (660–38,919) <sup>1</sup> 4,496 ± 2,622–3,786 (660–38,919) <sup>2</sup>
RAD No. = 33,633	83%	2 (1–96)	2,312 ± 1,294–2,363 (660–33,365) <sup>1</sup> 2,429 ± 1,361–2,574 (660–33,365) <sup>2</sup>
HIP No. = 72,944	91%	14 (1–405)	8,022 ± 2,382–8,048 (660–141,742) <sup>1</sup> 8,570 ± 2,368–8,727 (660–1,417,442) <sup>2</sup>

HUM: proximal humerus; RAD: distal radius and/or ulna; HIP: proximal hip; S-DRG: surgical diagnosis-related group; <sup>o</sup>median (minima-maxima); \*mean ± standard deviation—median (minima-maxima). Costs: after application of the lower<sup>1</sup> or the higher<sup>2</sup> price for DRGs split in two between 2001 and 2004 and of those for non-split DRGs

Le type de fracture la plus onéreuse est la fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), qui coûterait par patient, selon les auteurs, pour les frais d'hospitalisation entre 6000 et 11 000 euros et pour les coûts de rééducation entre 2500 et 3000 euros. Du fait de la prévision d'une augmentation des fractures de 50 000 en 1990 à 150 000 en 2050, il est possible de mesurer l'augmentation des coûts induits par la pathologie (38) (39) (40) (41).

Dans son étude, Fardellone a aussi évalué le coût des différents traitements (Tableau 7). Nous remarquons très facilement l'économie qui peut être réalisée en favorisant la prévention primaire par la prise de traitements oraux qui coûtent entre 564 euros et 1127 euros, plutôt que de soigner une fracture (entre 2360 et 8727 euros l'hospitalisation). L'aspect financier et comptable ne constitue qu'un élément probant mais non déterminant de la stratégie thérapeutique en comparaison à la prévention primaire, qui permet avant tout d'améliorer et de prolonger le confort et la qualité de vie de tout patient vieillissant.

**Tableau 7 Tableau des coûts d'hospitalisation et des principes actifs (40).**

	Limite inférieure	Moyenne	Limite supérieure
<i>Coûts (pour un événement)</i>			
Fracture vertébrale	0		6148
Fracture non-vertébrale		2359	–
Fracture de hanche	8048		8727
<i>Coûts des produits actifs (sur 3 ans)</i>			
Bisphosphonate	563,53		865,96
Ranélate de strontium		1126,55	–
Raloxifène		794,98	–
Tériparatide		10 111,35	–
Acide zolédronique	758,88		829,82

D'autres études ont été menées pour évaluer le coût du traitement et de la fracture selon l'adhésion. Dans celle de Borgström et al, les auteurs ont comparé le coût du traitement selon qu'il est complètement suivi par le patient (« full adherence »), partiellement suivi (« partial adherence ») ou pas du tout suivi voire non mis en place (« no treatment ») (Tableau 8). Leur principale conclusion est qu'une adhésion optimale est susceptible d'être une valeur ajoutée pour le système de santé. Toutes les actions d'éducatives, d'accompagnements et d'informations sont nécessaires pour aider les patients à atteindre cette adhésion optimale (42).

Tableau 8 Coûts des traitements selon l'adhésion (42).

Table I. Base case analysis including the no-treatment arm (€). <sup>23</sup>					
	No treatment	Partial adherence	Full adherence	Difference	
				Partial versus no treatment	Full versus partial
Treatment cost	0	1101	3434	1101	2333
Fracture costs	14,626	14,022	12,401	-604	-1621
Total cost	14,626	15,123	15,835	497	712
Hip fractures	0.400	0.390	0.364	-0.009	-0.027
Life-years	15.3985	15.4076	15.4289	0.009	0.021
QALYs	7.7588	7.7739	7.8118	0.0151	0.0379
Cost per QALY gained				32,914	18,809

QALY, quality-adjusted life-year.

L'incidence financière du traitement médicamenteux ne peut être occultée. Elle influe sur la décision de l'instauration de la thérapeutique.

Des auteurs posent même directement la question dans l'intitulé de leur article : « À partir de quel risque de fracture de la hanche est-il rentable de traiter ? » (43). Les auteurs ne répondent que partiellement à la question tant elle est vaste, mais s'appuie sur le gain de QALY rapporté au produit intérieur brut d'un pays.

Des études ont été et sont menées pour connaître et mieux apprécier le rapport coût efficacité des traitements engagés : acide alendronique, ranélate de strontium, acide risédronique. Elles font ensuite l'objet de prises en compte dans les recommandations nationales ou de bonnes pratiques (44).

## Diagnostic

Le diagnostic de l'ostéoporose se fait majoritairement après la première fracture. La caractéristique d'un diagnostic de fracture est de relever d'un événement simple et précis, permettant des conclusions cliniques plus faciles à établir. Il faut cependant pratiquer une ostéodensitométrie pour vérifier si la fracture est due à un traumatisme de basse énergie et connaître la densité minérale osseuse (DMO). Le diagnostic est différentiel, les causes d'ostéopathies fragilisantes, métaboliques, malignes et génotypiques doivent être éliminées.

Le désavantage majeur de cette approche est le diagnostic retardé chez certains sujets à haut risque de fracture (39). Évaluer le risque fracturaire devient alors crucial dans le diagnostic de l'ostéoporose. De nombreux outils d'évaluation du risque sont à la disposition des praticiens qu'ils soient hospitaliers ou de ville. Ce sont trois calculateurs de risque de fracture qui sont disponibles en ligne, à savoir FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12>), QFracture™ (<http://www.qfracture.org>) et le calculateur de risque de fracture Garvan (<http://www.garvan.org.au>).

L'outil FRAX®, Fracture Risk Assessment, est l'outil le plus reconnu et le plus utilisé en pratique (Figure 9). C'est cet outil qui est recommandé par l'OMS et repris par K.Briot et al. dans « l'actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique ». Il permet d'identifier les sujets à risque de fracture selon différents facteurs détaillés dans le Tableau 9.

**FRAX® Outil d'Evaluation des Risques de Fractures**

Accueil Outil de Calcul Tableau sur papier FAQ Références Français

### Outil de Calcul

Veuillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO

Pays: France Nom/Identité: A propos des facteurs de risques

**Questionnaire:**

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance  
 Âge:      Date de Naissance:  
      A:  M:  J:
2. Sexe       Masculin  Féminin
3. Poids (kg)
4. Taille (cm)
5. Fracture antérieure       Non  Oui
6. Parents ayant eu une fracture de la hanche.       Non  Oui
7. Actuellement Fumeur       Non  Oui
8. Glucocorticoïdes       Non  Oui
9. Polyarthrite rhumatoïde       Non  Oui
10. Ostéoporose secondaire       Non  Oui
11. Acool trois unités par jour ou plus       Non  Oui
12. DMO du Col Fémoral (g/cm<sup>2</sup>)  
 Choisissez BMD

**Weight Conversion**  
 Pounds → kg

**Height Conversion**  
 Inches → cm

**00068565**  
 Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

Figure 9 L'outil FRAX (45)

Tableau 9 Outil FRAX, les différents facteurs

Variable	Caractéristiques
<b>Age</b>	Le modèle accepte les âges entre 40 et 90 ans. Si des âges inférieurs à 40 ans ou supérieurs à 90 ans sont entrés, le programme calculera les probabilités à 40 et 90 ans respectivement.
<b>Sexe</b>	
<b>Poids</b>	Le poids doit être entré en kg
<b>Taille</b>	La taille doit être entrée en cm.
<b>Antécédent de fracture</b>	Une fracture précédente signifie plus précisément une fracture antérieure 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.
<b>Antécédent de fracture de la hanche chez un parent</b>	Demander s'il y a eu une fracture de la hanche chez la mère ou le père du patient.
<b>Actuellement Fumeur</b>	Entrez oui ou non selon que le patient fume actuellement du tabac.
<b>Glucocorticoïdes</b>	Entrez oui si le patient est exposé aux glucocorticoïdes oraux ou y a été exposé pendant plus de trois mois à une dose de prednisolone de 5 mg par jour ou plus (ou une dose équivalente d'autres glucocorticoïdes).
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	Entrez oui si le patient a un diagnostic confirmé de polyarthrite rhumatoïde.
<b>Ostéoporose secondaire</b>	Entrez oui si le patient a des pathologies fortement associées à l'ostéoporose. Ceci inclut le diabète de type 1 (insulino-dépendant), l'osteogenesis imperfecta chez l'adulte, l'hyperthyroïdisme de longue date non-traité, l'hypogonadisme ou la ménopause prématurée (inférieure à 45 ans). la malnutrition chronique, la malabsorption et les maladies chroniques du foie.
<b>Alcool : trois unités par jour ou plus</b>	Entrez oui si le patient prend 3 unités d'alcool par jour ou plus. Une unité d'alcool varie légèrement d'un pays à l'autre de 8 à 10 g d'alcool. C'est équivalent à un verre standard de bière (285 ml), une mesure unitaire de spiritueux (30 ml), un verre de vin de taille moyenne (120 ml), ou une mesure d'apéritif (60 ml)
<b>Densité minérale osseuse</b>	La DMO du col fémoral est entrée soit en T-score, soit en Z-score. Chez les patients sans test DMO, le champ doit être laissé blanc

Le résultat de ce test est une probabilité à dix ans de fracture de l'ESF, de l'humérus, du poignet ainsi que les fractures vertébrales cliniques. Parmi les différents modèles disponibles, FRAX incorpore dans les calculs, des fonctions de décès et des données de l'épidémiologie en fonction du pays de résidence du patient (46).

K. Briot et al. ont émis les recommandations suivantes :

- le calcul du FRAX<sup>®</sup> n'est pas utile chez les sujets pour lesquels l'indication de traiter est évidente : antécédent de fracture ostéoporotique sévère ou T score inférieur ou égal à -3 au site vertébral et fémoral (fémur total ou col fémoral)
- le calcul du FRAX<sup>®</sup> est utile en cas d'antécédent de fracture non sévère, ou autres facteurs de risque et T score supérieur à -3

Il n'existe pas de seuil d'intervention validé en France. Le seuil d'intervention proposé est de choisir la valeur de FRAX<sup>®</sup> qui correspond au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture (47) (Figure 10 Seuil d'intervention (traitement pharmacologique) en fonction de la valeur du FRAX pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge pour la France Figure 10). La valeur du seuil de décision qui augmente avec l'âge illustre bien l'évolution spontanée du risque de récurrence de fracture liée à la présence de la fracture et à l'âge (47).

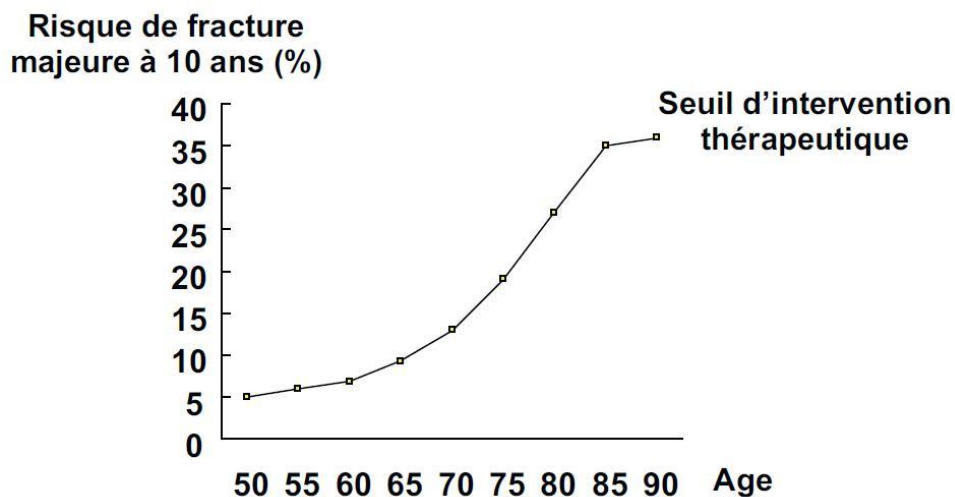


Figure 10 Seuil d'intervention (traitement pharmacologique) en fonction de la valeur du FRAX pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge pour la France (47).

## Ostéodensitométrie

De nombreuses nouvelles techniques différentes de mesure de la densité osseuse sont développées pour améliorer le diagnostic et pour rendre compte de la microarchitecture osseuse qui semble être nécessaire à explorer. Mais c'est bien l'ostéodensitométrie biphotonique ou DXA (absorptiométrie biphotonique aux rayons X ou « Dual Energy X-ray Absorptiometry») qui reste la technique de référence pour mesurer la DMO. Elle doit être réalisée sur deux sites (de préférence rachis lombaire et extrémité supérieure du fémur). Sa réalisation doit respecter les normes de contrôle de qualité définies en 2005 par l'ancienne Afssaps (ANSM) et les conditions préconisées par la Haute autorité de santé (HAS) dans son avis de juin 2006.

La mesure par absorptiométrie est basée sur l'atténuation de deux faisceaux de photons par les différents tissus, cette technique est donc non invasive et indolore. La précision et la reproductibilité sont satisfaisantes dans cette technique. L'irradiation par les faisceaux est très faible, comparé à une radiographie classique (de 5 à 10 fois moins d'irradiation). Il n'y a pas de conséquence biologique connue à ce jour après avoir effectué cet examen. La densité osseuse se définit comme la quantité de masse osseuse par unité de surface ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) ou par unité de volume ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ).

Comme nous l'avons vu dans la définition de l'ostéoporose, le résultat se décline en T-score, qui est la différence entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique des femmes jeunes au même site osseux (exprimé en écart type). Le seuil diagnostique de T inférieur ou égal à  $-2,5$  n'est pas un seuil de décision thérapeutique. Il convient d'utiliser l'outil Frax pour une décision d'instauration de traitement. Pour toute diminution d'une déviation standard de la DMO par rapport aux témoins, le risque de fracture est multiplié par deux.

Le résultat de la densitométrie osseuse n'est pas toujours suffisant pour la décision thérapeutique. Il faut prendre en compte d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier le risque de chutes (47).

L'examen est remboursé sous conditions depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2006 (Figure 11).

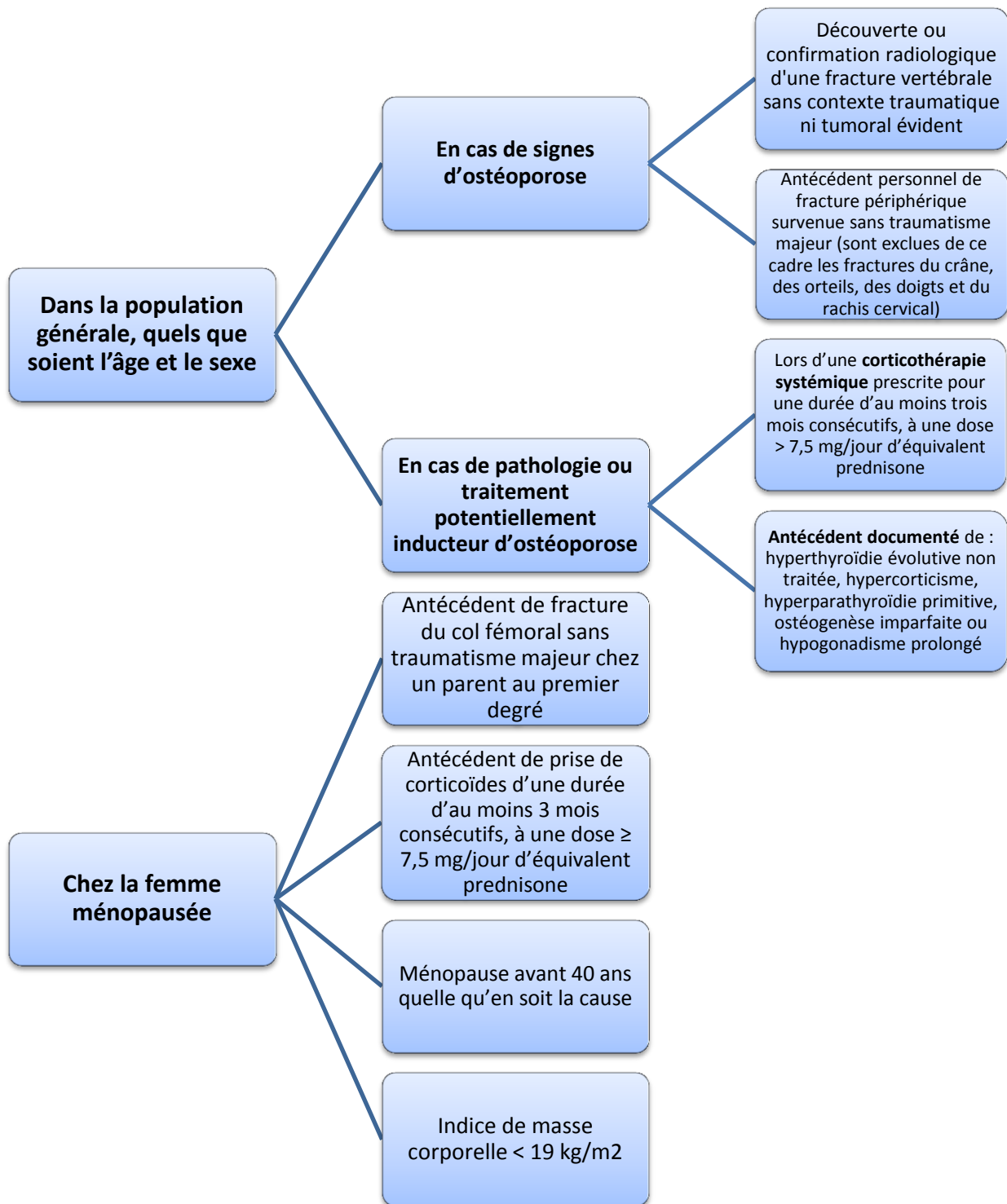


Figure 11 Conditions de remboursement de l'ostéodensitométrie

L'ostéodensitométrie n'est pas utilisée dans le suivi du patient ostéoporotique ni pour estimer l'efficacité du traitement ostéoporotique, ni pour apprécier son observance (48). Chez la femme ménopausée, une seconde ostéodensitométrie peut être réalisée dans deux indications seulement : elle est recommandée à l'arrêt du traitement anti-ostéoporotique, en dehors d'un arrêt précoce pour effet indésirable et lorsqu'un traitement n'a pas été mis en route après une première ostéodensitométrie montrant une valeur normale ou une ostéopénie, et d'autre part une seconde



ostéodensitométrie peut être proposée 3 à 5 ans après, en fonction de l'apparition de nouveaux facteurs de risque.

L'ostéodensitométrie est une bonne technique reproductible non invasive pour évaluer la quantité de l'os mais elle ne permet pas d'évaluer ni la microarchitecture osseuse ni la qualité de la matrice osseuse. De nombreuses techniques telles que la tomодensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique, les ultrasons ou bien celle plus invasive de l'histomorphométrie, sont à l'étude. Les recherches se portent aussi sur les marqueurs de la minéralisation osseuse. La seule véritable inconnue reste l'évaluation de la résistance mécanique.

## Facteurs de risques

---

Les facteurs de risques sont nombreux et nécessitent tous une attention particulière lors du diagnostic mais aussi lors de l'instauration du traitement ainsi que lors de son évaluation à 3 ans. Certains de ces facteurs de risques sont intégrés au calcul du risque fracturaire dans l'outil international FRAX®. (20) (39) (47) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58)

- Age
- Sexe féminin
- Origine ethnique  
Les femmes caucasiennes et d'origine asiatique sont plus sujettes à l'ostéoporose.
- Antécédents familiaux de fractures / génétique  
Nous l'avons vu précédemment la génétique et l'hérédité sont des composantes essentielles.
- Antécédent personnel de fracture
- Indice de masse corporelle (IMC)  
L'IMC inférieur à 19, caractérisant la minceur, est un facteur de risque important. Il est inclus dans le calcul du FRAX. A l'inverse, un IMC dépassant 25 (surpoids) serait un facteur positif, le fait de supporter le poids du corps augmenterait la DMO.
- Alimentation / apport en calcium / carence en vit D  
Chez la femme ménopausée on constate une diminution de l'absorption intestinale du calcium par transport actif. De nombreux facteurs influencent également la résorption intestinale du calcium : un régime très riche en phosphore, oxalates, fer, phytates, caféine et une carence en vitamine D diminuent la résorption intestinale du calcium, tandis que le lactose et la vitamine D l'augmentent. On observe également en post-ménopause une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium. De plus, un régime riche en sodium augmente la calciurie, cet effet étant d'autant plus marqué que les apports calciques sont bas.

Ces modifications liées au vieillissement expliquent que les besoins en calcium augmentent après la ménopause (ou après 65 ans chez l'homme), passant de 1000 mg à 1200 mg/jour. Cette ration est atteinte par la consommation de 4 portions de produits riches en calcium par jour. D'après une synthèse des différentes enquêtes alimentaires menées en France, la ration calcique moyenne chez les femmes de plus de 50 ans est de 690 mg/j et 75 % des femmes de plus de 50 ans consomment moins de deux tiers des apports recommandés.

L'alimentation se modifie au fur et à mesure de l'avancée dans l'âge, soit par manque d'appétit, soit par changements d'habitudes de vie. Cette modification peut entraîner des carences en particulier en calcium, en protéines et en vitamines et donc provoquer une baisse de la DMO.

- Précocité de la ménopause (avant 40 ans)

La précocité de la ménopause, c'est-à-dire avant 40 ans, et la survenue de phases prolongées d'aménorrhée par hypoestrogénie sont des facteurs de risques d'apparition de la maladie ostéoporotique.

- Absence de sport/ sédentarité

L'activité physique est un important facteur de risque de la densité minérale osseuse et l'indice de masse corporelle. L'activité physique modérée est associée à une augmentation de la DMO, à une diminution concomitante de l'IMC et à une réduction du risque de fracture. Le lien entre la perte de poids et la perte osseuse peut être rompu si la perte de poids est associée à l'activité physique. Un large éventail d'exercices accessibles à tous (la marche, la gymnastique, la musculation...) permet d'améliorer la DMO. Il est évident que l'activité physique doit être adaptée aux capacités physiques de chacune. Chez les femmes plus âgées, le simple fait de reprendre la marche permet d'augmenter de 1,3 % la DMO au niveau du rachis et de 0,9 % la DMO au niveau fémoral.

- Tabac

Le tabac entraîne une augmentation du remodelage osseux. La nicotine entre en compétition au niveau des récepteurs osseux aux estrogènes. Ce qui provoquerait des changements de la microarchitecture osseuse.

Par ailleurs, les fumeuses ont une ménopause plus précoce et ont souvent une activité physique réduite.

- Café

L'excès de caféine est délétère pour l'os. En effet, elle diminue l'absorption digestive du calcium et augmente son excrétion urinaire. Chez les femmes consommant de grandes quantités de cola, une association négative a été mise en évidence entre la consommation de caféine et les risques de fracture de la hanche.

- Alcool

L'action de l'alcool sur le squelette se fait par inhibition de l'activité des ostéoblastes. Cependant, des apports modérés et réguliers sont associés à une diminution de l'incidence

des déformations vertébrales et un effet positif sur la DMO, via une augmentation de l'aromatisation des précurseurs des œstrogènes.

- Comorbidité :

Les maladies inflammatoires digestives ou articulaires avec ou sans corticothérapie associée, les cancers du sein et de la prostate traités par chimiothérapie ou hormonothérapie, le diabète (surtout de type I) et la maladie cœliaque font partie des maladies impliquant un risque d'ostéoporose. Les mécanismes en cause sont incomplètement élucidés mais comportent un impact sur les stéroïdes sexuels (hormonothérapie des cancers), sur le métabolisme phosphocalcique (maladie cœliaque), sur le remodelage osseux et en particulier la résorption osseuse (maladies inflammatoires) avec des conséquences sur la cinétique de la perte osseuse et sur la qualité du réseau trabéculaire.

Non seulement les maladies interviennent dans le risque de fracture mais aussi dans les conséquences physiologiques de ces maladies. Ainsi dans le cas du diabète, même si la DMO est proche de la normale, la fragilité osseuse est révélée par les chutes fréquentes liées à la sévérité des complications neurologiques et vasculaires.

A l'inverse, l'arthrose rachidienne est associée à une augmentation de la DMO par un mécanisme supposé de diminution de la perte osseuse lors du remodelage osseux.

- Insuffisance rénale

Les patientes avec une clairance de la créatinine inférieure à 45 ml/mn, plus âgées, plus maigres, ont une densité osseuse plus basse et un risque de fracture plus élevé.

- Risque élevé de chutes

La définition d'une chute est «un changement soudain et non intentionnel dans la position qui pousse une personne à terre à un niveau inférieur, sur un objet ou le sol, autrement que comme une conséquence de l'apparition soudaine de paralysie, de crise d'épilepsie, ou de force extérieure écrasante ».

Une étude a avancé le chiffre de 1,7 % des personnes âgées vivant en communauté et qui ont connu une fracture causée par une chute. Le taux de chute est plus élevé chez les femmes que chez les hommes, environ 20 à 30 % de chutes supplémentaires chez les femmes que chez les hommes.

Les causes potentielles de chutes sont nombreuses et multiples. La baisse d'acuité visuelle et de l'audition semblent être deux des causes les plus souvent observées. Suivent les traitements médicamenteux à effets sédatifs que sont entre autres les benzodiazépines et les hypnotiques. Les troubles de la marche et de l'équilibre, la consommation d'alcool, les troubles neuromusculaires et orthopédiques, la faiblesse musculaire, les troubles cognitifs et l'exposition aux dangers de l'environnement sont d'autres causes de chutes chez les patientes ostéoporotiques. Les facteurs de risques de chutes sont résumés dans le Tableau 10.

**Tableau 10 Facteurs de risque de chutes (47).**

Facteurs de risques de chutes	
	Âge (plus de 80 ans)
	Antécédent de chute dans l'année précédente
	Troubles locomoteurs et neuromusculaires
	Diminution de la force musculaire des membres inférieurs
	Préhension manuelle réduite
	Difficultés à la marche
	Troubles de l'équilibre
	Baisse de l'acuité visuelle et de l'audition
	Prise de psychotropes
	Polymédication (au-delà de 4 médicaments)
	Pathologies spécifiques : Maladie de Parkinson, démences, séquelles d'accident vasculaire cérébral...
	Consommation d'alcool
	Facteurs environnementaux : Habitat mal adapté (escaliers, tapis), utilisation ou non utilisation d'une aide à la marche, environnement public (trottoirs irréguliers, surfaces glissantes)
	Mauvaise utilisation ou non utilisation d'une canne
	Facteurs socioéconomiques : éducation, revenu, logement, intégration sociale

- Allaitement maternel prolongé  
Une étude a conclu que l'allaitement maternel prolongé pendant plus d'un an par enfant a été associée à un risque accru d'ostéoporose.
- Handicaps neurosensoriels, plongée en apnée...

Les facteurs de risques sont pris en compte lors du diagnostic de l'ostéoporose sans fracture, c'est la première ligne de recherche de la maladie. Ils font partie des recommandations nationales. Cependant ils expliquent seulement 20 à 40 % de la variance de la masse osseuse. Ils ne permettent pas de distinguer clairement les sujets ayant une DMO basse. C'est la raison pour laquelle les autorités et les sociétés savantes estiment que la mesure directe de la DMO reste le meilleur moyen clinique d'apprécier la fragilité osseuse. (39) (47)

## Traitements

Le traitement de l'ostéoporose se compose d'un traitement médicamenteux anti-resorptif ou ostéoformateur (ou mixte), d'une complémentation en vitamine D et en calcium si la patiente est en carence et de mesures hygiéno-diététiques. Il existe trois grandes familles de traitements médicamenteux :

- les inhibiteurs de la résorption osseuse ou appelés aussi anti-resorptifs (bisphosphonates, sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMS), le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) et le denosumab)
- un traitement ostéoformateur (le tériparatide ou fraction de PTH)
- le ranélate de strontium dont l'action est mixte.

La finalité d'un traitement ostéoporotique est d'augmenter significativement la densité de l'os (mesurée au travers de la DMO) et de diminuer l'incidence des fractures.

Les recommandations nationales, émises en 2012 par la société française de rhumatologie, le groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) et les sociétés savantes (Collège national des gynécologues et obstétriciens français, groupe d'étude de la ménopause et du vieillissement hormonal, Fédération nationale des gynécologues médicaux, Société française de chirurgie orthopédique et de traumatologie, Société française d'endocrinologie, Société française de gériatrie et gérontologie) sont très explicites et simples à mettre en place. Elles sont résumées dans la Figure 12.

Les bisphosphonates sont les traitements de première intention et donc les plus prescrits. Nous commencerons alors l'exposé des différents traitements par les bisphosphonates.

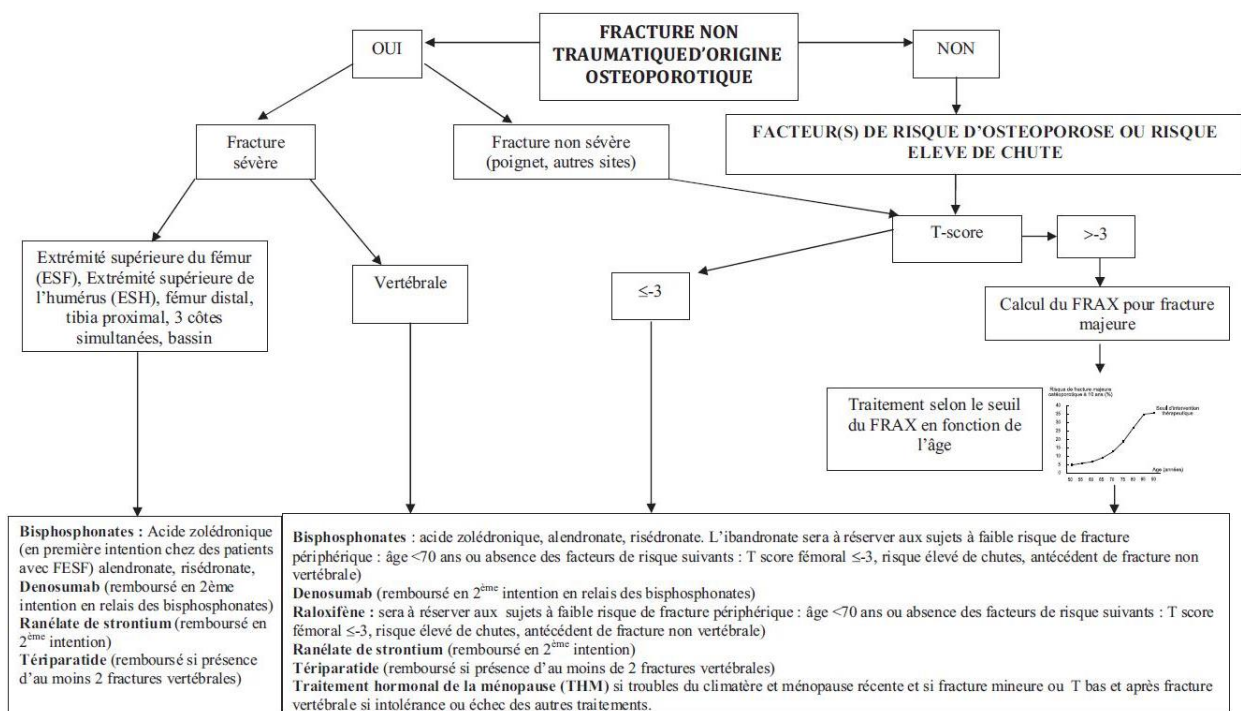


Figure 12 Récapitulatif des recommandations nationales (47).

## Les bisphosphonates

Les bisphosphonates (BP) sont des puissants inhibiteurs de la résorption osseuse, traitements de référence dans la prise en charge de l'ostéoporose. Ils sont des analogues structuraux du pyrophosphate inorganique, caractérisé par un squelette commun phosphore-carbone-phosphore (P-C-P) qui a une forte affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite de l'os.

Les propriétés respectives des BP dépendent de deux chaînes latérales, R1 qui détermine principalement la puissance d'attachement à la matrice et R2 qui influence la puissance d'inhibition ostéoclastique des molécules (Figure 13).

On distingue différents types de bisphosphonates en fonction de la structure de leurs chaînes latérales (59) (60):

- les amino-bisphosphonates : alendronate (ALN), pamidronate, ibandronate (IBN)
- les bisphosphonates cycliques : risédronate (RIS) (qui contient un atome d'azote), zolédronate
- les bisphosphonates non aminés : étidronate, clodronate.

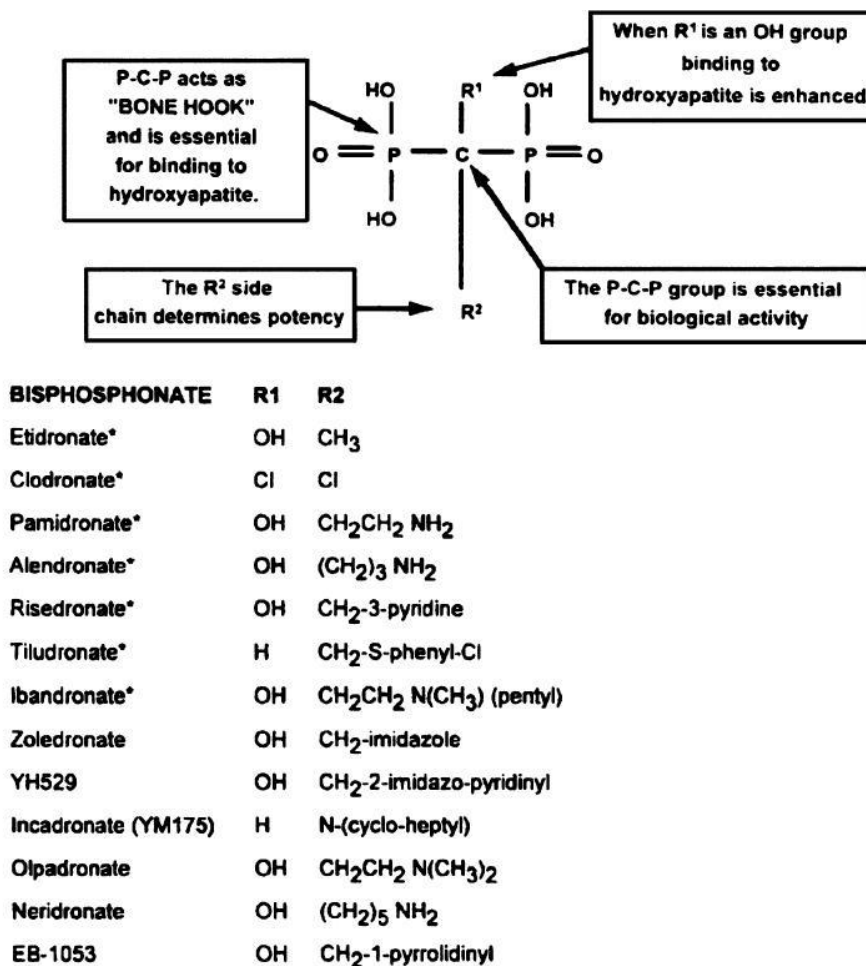


Figure 13 Structure des BP (59).

Les BP disponibles en France disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) avec comme indication l'ostéoporose post-ménopausique:

- Alendronate ou FOSAMAX® ou couplé à la vitamine D : FOSAVANCE® et ADROVANCE®
  - Dosages : 5mg (non remboursé), 10mg, 70mg  
FOSAVANCE® deux dosages : 70mg d'alendronate et 70mg de Vitamine D3 = 2800UI, 70mg d'alendronate et 140mg de Vitamine D3 = 5600UI  
ADROVANCE® un dosage : 70mg d'alendronate et 70mg de Vitamine D3 = 2800UI
  - Posologie : 1 comprimé par jour pour les dosages 5 et 10mg, 1 comprimé par semaine pour le dosage à 70mg, le FOSAVANCE® et l'ADROVANCE®
- Risédronate ou ACTONEL® ou couplé à la vitamine D : ACTONELCOMBI®
  - Dosages : 5mg, 35mg, 70mg, 75mg  
ACTONELCOMBI® un dosage : 35mg de risédronate, 1g de calcium et 880UI de vitamine D3
  - Posologie : 1 comprimé par jour pour les dosages 5 et 30mg, 1 comprimé par semaine pour le dosage 35mg, 1 comprimé par mois pour le dosage 70mg, 2 comprimés 2 jours de suite par mois pour le dosage 75mg et 1 sachet par jour d'ACTONELCOMBI® (contenant qu'une fois par semaine le risédronate).
- Acide zolédronique ou ACLASTA® (ZOMETA® n'est indiqué que dans la prévention des complications osseuses chez des patients ayant une atteinte osseuse maligne et dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs)
  - Dosage : 5mg
  - Posologie : une fois par an à la dose de 5 mg en perfusion IV lente (15 minutes), voire fiche de bon usage du médicament produite par la haute autorité de santé (HAS) (**Erreur ! Référence non valide pour un signet.**)

### *Mécanisme d'action des BP*

---

Les bisphosphonates se déposent sur les surfaces osseuses dans le squelette et se fixent sur la partie minérale de l'os.

Les bisphosphonates azotés inhibent les fonctions des ostéoclastes en inhibant l'enzyme farnésyl pyrophosphate (ou diphosphate) synthétase empêchant ainsi, lors de la synthèse du cholestérol, la prénylation de petites protéines de signalisation GTPase dépendantes nécessaires à la fonction des ostéoclastes (ras, rho, rac, rab). Ils altèrent les fonctions du cytosquelette des ostéoclastes dont la morphologie cellulaire, la transduction de signaux par les intégrines, la bordure en brosse et le trafic

endosomal. A côté de l'inhibition de l'activité des ostéoclastes, les BP azotés réduisent le nombre d'ostéoclastes en inhibant le recrutement et l'adhésion des ostéoclastes et en raccourcissant leur durée de vie par la promotion de l'apoptose. De plus, ils peuvent augmenter le nombre d'ostéoblastes par inhibition de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes.

Les BP non azotés, quant à eux, se substituent aux groupements phosphates d'adénosine triphosphate (ATP) et deviennent des analogues d'ATP toxiques, insolubles dans l'eau, qui inhibent la fourniture d'énergie intracellulaire des ostéoclastes, entraînant l'apoptose. Ils ne sont pas utilisés en pratique clinique en France.

Les BP, en diminuant la résorption osseuse et en comblant l'espace de remodelage, conduisent à un gain net de masse osseuse, à une augmentation de la densité minérale osseuse et, finalement, un risque diminué de fractures. Grâce à la vitesse de renouvellement plus lente, ils permettent également d'améliorer la minéralisation osseuse secondaire, processus lent de maturation du cristal, incomplet quand il y a une augmentation de la vitesse de remodelage et de la fréquence d'activation consécutifs aux carences oestrogéniques.

Les BP induisent une augmentation de la DMO par une balance osseuse positive à l'échelon de chaque unité de remodelage, une réduction du risque de fractures de 10-30%, réduisent le remodelage osseux et peuvent avoir un impact sur la qualité de l'os en améliorant la microarchitecture trabéculaire. (17) (59) (60)

### *Pharmacocinétique / Métabolisation*

---

La résorption après une prise orale est relativement rapide (tmax environ 1 heure) et indépendante des doses étudiées. La résorption des BP administrés par voie orale est faible, inférieure à 3 % (voire 1 % pour les BP azotés). La biodisponibilité moyenne orale des comprimés est proche de 0,6% mais devient nulle en cas de prise alimentaire concomitante. C'est pourquoi la prise du médicament à distance du repas est essentielle. Elle est similaire chez les hommes et chez les femmes.

Après administration orale, le profil de concentration plasmatique montre une élimination en trois temps, avec une demi-vie finale de 480 heures (61). La demi-vie osseuse des BP varie selon les individus et dépend du remodelage mais peut dépasser plusieurs années : celle de l'ALN est supérieure à dix ans, supérieure de près d'un tiers à celle du RIS. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 24 %. (17) (60) (61)

En ce qui concerne l'acide zolédronique injectable, les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) sont atteintes à la fin de la période de perfusion (15min), puis la concentration diminue rapidement, atteignant des concentrations de 1% de la Cmax à 24 heures après l'injection. Le médicament est lié à 43 %-55 % aux protéines plasmatiques indépendamment de la concentration. (62)

Les BP s'accumulent dans les os. Cependant, ils deviennent inactifs lorsqu'ils sont bloqués dans la matrice plus profonde. Il a été émis l'hypothèse que lors de la résorption osseuse, une partie des BP



peuvent être libérés et remis en circulation pour se lier à nouveau aux surfaces proches composées d'hydroxyapatite. Ces phénomènes en relation avec une présence prolongée des BP sur les surfaces osseuses expliqueraient après l'arrêt des traitements le retour progressif de la densité minérale osseuse et des marqueurs de résorption osseuse à l'état et aux niveaux initiaux.

Ce retour est considéré comme inversement proportionnelle à l'affinité du bisphosphonate à la surface minérale des os. (63)

Leur résistance à l'hydrolyse enzymatique de la phosphodiesterase explique que les BP ne sont pas catabolisés et sont rapidement excrétés par le rein sous forme intacte. Environ 50 % de la dose ingérée est éliminée dans les urines en 24 heures ; 85 % d'une dose intraveineuse sont retrouvés dans les urines en 28 jours. (59) (60) (61)

Les bisphosphonates sont donc difficilement résorbables, se lient aux aliments, aux ions et faiblement aux protéines plasmatiques et sont facilement excrétés par voie rénale. Ces caractéristiques métaboliques justifient le caractère contraignant du strict respect des modalités de prise.

### *Durée du traitement*

---

La société française de rhumatologie et les sociétés savantes ont estimé la durée de traitement des BP de 3 à 5 ans. A l'issue de cette période, le praticien effectue un bilan complet et évalue si le traitement doit être poursuivi pour une durée équivalente. Le bilan complet tient compte de l'âge de la patiente, de l'évolution de l'ostéoporose, de la tolérance osseuse et générale du traitement et du BP utilisé (rémanence variable d'une molécule à l'autre). (47)

L'arrêt du traitement après 5 ans ne peut subvenir que si certaines conditions sont remplies :

- pas de fracture sous traitement ;
- pas de nouveaux facteurs de risque ;
- pas de diminution significative de la DMO; et en cas de fracture ostéoporotique sévère, un T score fémoral de fin de traitement supérieur à  $-2,5$ .

Il semblerait que l'action des BP sur la DMO vertébrale se poursuit encore 5 années après 10 ans de traitement d'alendronate, même si sur les autres sites la DMO diminue progressivement au cours du temps. Les taux des marqueurs osseux à la même période restent inférieurs à ceux de la période avant le traitement.

Dans l'étude américaine Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy–North America (VERT-NA), la DMO au niveau du rachis, du col fémoral et du trochanter, a diminué 1 an après l'arrêt d'un traitement de 3 ans de risédronate, bien que les DMO au rachis et trochanter fussent encore au-dessus de ceux de prétraitement. Les niveaux urinaires de N téloptide collagène de type I (NTx) ont augmenté après l'arrêt mais sont restés nettement inférieur à la valeur de référence de prétraitement à la fin de l'année de suivi.

Certains auteurs suggèrent que les mesures de DMO après 5 ans de traitement pourraient être utiles pour identifier les personnes les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par BP continu. (63)

### *Tolérance des BP et effets indésirables*

---

Une revue récente des effets indésirables chez les patients traités par bisphosphonates a montré que pour la grande majorité des patients, les bisphosphonates sont bien tolérés (20). Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets secondaires gastro-intestinaux (administration orale) et des symptômes aigus d'allure grippale (administration intraveineuse) qui imposent le plus souvent un arrêt prématuré du traitement. (63) (64)

- BP oraux :

Alors que la dyspepsie non ulcéreuse est plus fréquente, l'œsophagite, le rétrécissement de l'œsophage, les ulcères duodénaux et de l'estomac ont été décrits, même chez les femmes qui prenaient correctement leur traitement. Le mécanisme des effets secondaires gastro-intestinaux des bisphosphonates semble être lié à une irritation directe et à l'action érosive des bisphosphonates. Des dérivés cristallins d'alendronate ont été retrouvés dans les biopsies de patients atteints d'œsophagite et d'ulcère gastrique induits par l'alendronate. Les bisphosphonates agissent aussi comme irritants topiques en diminuant la barrière hydrophobe de la muqueuse gastrique. En outre, les ulcères gastriques induits par l'alendronate se produisent généralement sur la partie la plus courbe de l'estomac, site où les comprimés se déposent et se dissolvent. (48)

- BP intraveineux :

En raison de la néphrotoxicité potentielle, l'utilisation de bisphosphonates injectables (acide zolédronique) chez les patients présentant un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 35 ml/min est contre-indiquée. L'administration intraveineuse de bisphosphonates a été impliquée dans un certain nombre de cas présentant une toxicité rénale, peut-être liée à la vitesse de perfusion rapide de fortes doses de bisphosphonates. Une hydratation adéquate avant le traitement et un contrôle rigoureux du taux de perfusion sont préconisés. En respectant ces recommandations, il est rare d'atteindre la toxicité rénale du médicament pour les patients présentant une fonction rénale dans les normes.

Un effet indésirable controversé des BP est la survenue d'ostéonécrose de la mâchoire. Il a effrayé bon nombre de praticiens, en particulier les chirurgiens dentistes implantologues. Bien que les bisphosphonates utilisés à des doses cumulées élevées dans les indications oncologiques aient été clairement associés à l'augmentation de l'incidence d'ostéonécrose de la mâchoire, l'incidence chez les patients atteints d'ostéoporose est beaucoup plus faible et peut être similaire à celle observée chez ceux qui n'ont jamais été sous traitement par BP. Certaines études suggèrent que le risque pourrait augmenter avec la durée d'exposition aux bisphosphonates. Ce risque persisterait uniquement avec les BP injectables.

Il existe une réaction de phase aiguë avec des bisphosphonates par voie parentérale, décrite comme de type grippale avec prédominance de fièvre, de myalgies, de fatigue et dans de nombreux cas, de douleurs osseuses. Les symptômes ne sont pas persistant et se résolvent en quelques heures ou quelques jours, un traitement symptomatique avec du paracétamol ou d'autres analgésiques / antipyrétiques est souvent utile. Cet événement indésirable est généralement un peu plus prononcé après la première perfusion qu'après les doses ultérieures. En 1997 Thiebaud et al. ont démontré que l'acide zolédronique augmente la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF- $\alpha$ ) dans le sang total (65). Une autre étude publiée en mai 2012 a essayé de caractériser les facteurs entraînant cette réaction de phase aiguë. Les auteurs ont conclu que l'incidence de la réaction de phase aiguë suivant une administration IV d'acide zolédronique est de 54,9% et n'est pas significativement diminuée chez les patients ayant reçu une précédente administration orale de BP. Aucun paramètre clinique ou biochimique ne peut indépendamment prédire le risque de développement d'une réaction de phase aiguë, sauf peut être un nombre supérieur de lymphocytes avant administration (66).

Une association potentielle entre la prise de bisphosphonates prolongée et un risque accru de fractures atypiques du fémur (trochantériennes et fémorales) a été récemment identifiée et discutée par les organisations professionnelles et les autorités de santé. Un récent rapport de la fondation internationale pour l'ostéoporose (IOF) a démontré qu'une exposition à long terme aux bisphosphonates (plus de 5 ans) peut augmenter le risque de fractures trochantériennes du fémur. En raison de la réduction de la survenue de fractures ostéoporotiques chez les patients sous BP démontrée dans de nombreuses études, le rapport bénéfice/risque demeure favorable à l'utilisation du traitement.

Une étude épidémiologique récente indique que les patients traités sous alendronate ont un risque moindre de cancer de l'estomac et aucune risque accru de cancer de l'œsophage (63) (67).

## *Interactions*

---

Le risédronate (et par analogie tous les BP) ne sont pas métabolisés, ont de faibles taux de fixation aux protéines et n'entraînent pas d'induction enzymatique au niveau du cytochrome P450. (61)

## *Modalités de prise des BP oraux*

---

Comme nous l'avons exposé plus haut, les bisphosphonates ont une très faible biodisponibilité, sont excrétés rapidement sous forme inchangée par le rein et se fixent très aisément aux aliments et aux ions. La prise du médicament et ses modalités spécifiques sont essentielles dans le succès du traitement.

Les modalités de prises des BP sont les suivantes :

- **Prise à jeun** pour limiter la fixation aux aliments, 30 minutes minimum avant la prise de nourriture ou d'autres liquides que l'eau et 4h minimum après. En comparaison avec un

jeûne de 4 heures après la prise de risédronate, la biodisponibilité diminue respectivement de 50 et 30% lorsque le petit déjeuner est pris 30 minutes ou 1 heure après la prise du comprimé de risédronate.

- **Prise du comprimé avec de l'eau de source (ou du robinet) et un minimum volumique de 30ml (deux petits verres).** Les minéraux, en particulier les ions calcium, forment des complexes avec les BP et sont excrétés tels quels. Il a été montré qu'avalier le comprimé de BP avec de l'eau riche en calcaire diminuait de 60% la biodisponibilité par rapport à de l'eau douce. Dans les régions où l'eau du robinet est très riche en calcaire, il faudra donc préférer les eaux de source. Tout autre liquide utilisé pour avaler le comprimé (lait, café, thé...) doit être proscrit.
- **Prise à distance de tout autre médicament en particulier ceux contenant du calcium, du fer, de l'aluminium ou tout autre ion divalent** susceptible de se lier avec les BP. Une attention particulière doit être portée aux antiacides qui contiennent des ions divalents. Cependant, en raison des risques gastro-intestinaux, l'utilisation simultanée des antiacides et des BP devrait être l'exception.
- **Prise en station debout ou assise pour éviter les effets indésirables de type d'œsophagite.** La patiente ne devra pas se recoucher dans la demi-heure qui suit la prise du médicament pour qu'il n'y ait pas de contact prolongé entre le comprimé et la muqueuse de l'œsophage. Les modalités de prise sont très importantes, notamment le choix de l'heure d'administration du traitement, en évitant un réveil anticipé avec retour au lit en position couché après la prise.
- Prise sans croquer, ni sucer, ni couper, ni laisser fondre dans la bouche, ni déliter le comprimé. Le risque d'œsophagite et de remontées acides en dépend.
- Pour les prises à schéma particulier, bien suivre la fréquence de prise

Même lorsqu'ils sont pris correctement à jeun, tous les BP administrés par voie orale sont mal résorbés, avec une biodisponibilité de moins de 1%. La présence d'aliments ou de minéraux (en particulier le calcium) au cours de la même prise réduit encore cette faible résorption.

La possibilité d'évènements indésirables gastro-intestinaux, la mauvaise résorption, l'excrétion rénale rapide sous forme inchangée justifient, pour les BP oraux, le respect des conditions d'administration. (60) (61)

## Le denosumab

---

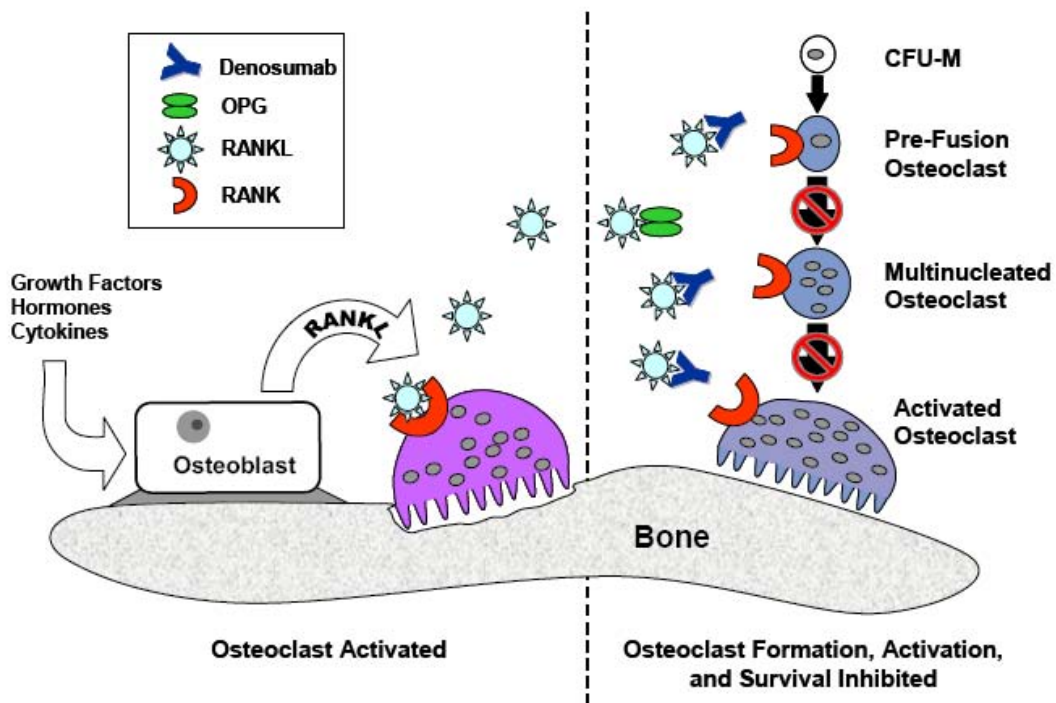
Le traitement par denosumab (PROLIA®) est un traitement de deuxième intention, remboursé après un premier essai par bisphosphonates en cas d'impossibilité de poursuivre ce traitement, possédant un SMR (service médical rendu) de niveau important mais une ASMR (amélioration du SMR) de niveau IV (mineure). Il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

chez les femmes à risque élevé de fractures. L'étude FREEDOM pour Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis a démontré que le denosumab réduisait significativement le risque de nouvelles fractures vertébrales, fractures de la hanche et fractures non vertébrales chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose. Même s'il agit de façon unique par rapport aux autres agents anti-ostéoporotique, le denosumab fait partie de la catégorie des médicaments anti-résorptif. (68) (69)

- PROLIA® existe sous forme de solution stérile, sans conservateur, destiné à être administré par injection sous-cutanée, en flacon ou en seringue pré-remplie.
  - Dosage : 60mg
  - Posologie : 60 mg administrée en dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou l'arrière du bras.

### Mécanisme d'action

Le denosumab est un modulateur du métabolisme osseux. C'est un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humain, qui inhibe par liaison directe l'activateur du facteur nucléaire  $\kappa$ B ligand (RANK-L), ligand nécessaire à la formation des ostéoclastes, à leur fonction et à leur survie (Figure 14). Il est produit dans des cellules d'ovaire d'hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant. C'est un analogue de l'ostéoprotégérine (OPG), mais qui détient une demi-vie plus longue, l'OPG étant le premier médicament d'origine biologique dans le traitement de l'ostéoporose.



CFU-M - colony-forming unit-macrophage; OPG = Osteoprotegerin; RANK = receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B; RANKL = RANK ligand

Figure 14 Mécanisme d'action du denosumab (68).

Le denosumab a aussi des effets sur les marqueurs osseux. Il provoque une diminution des doses des marqueurs urinaires de dégradation osseuse (C télopeptide (CTX) et N télopeptide (NTX)) et de formation osseuse (phosphatase alcaline spécifique de l'os). CTX et NTX sont des marqueurs de la dégradation du collagène dans les tissus osseux. Les doses retrouvées dans le sérum et dans les urines sont réduites au maximum quelques jours après l'injection de denosumab. Malgré les faibles doses de denosumab administrées (0,01 mg par kg de poids corporel) et la modulation des marqueurs du remodelage osseux, une dose de 60 mg supprime les marqueurs osseux pendant plus de six mois. Cette dose permet également une réduction beaucoup plus rapide et plus forte des marqueurs osseux qu'une dose de 70 mg d'alendronate hebdomadaire (70). L'étude clinique de phase III DECIDE, étude effectuée sur un an en double aveugle comparant le denosumab (60 mg / 6 mois) avec l'alendronate par voie orale (70 mg / semaine) chez les femmes ménopausées ayant une faible DMO a permis de révéler que le denosumab augmentait de façon significative la DMO au niveau de la hanche par rapport à l'alendronate (3,5% contre 2,6%). (71)

### Le développement des antagonistes de RANK-L

La découverte de la voie RANK/RANK-L dans les années 1990 a ouvert la possibilité de développer de nouvelles thérapeutiques qui réduiraient la résorption osseuse des ostéoclastes en inhibant RANK-L. L'effet de l'inhibition de RANK-L a été évalué d'abord dans des études précliniques et cliniques utilisant des protéines de fusion (Fc). L'ost oprot g nine a été fusionnée à la portion Fc de l'immunoglobuline humaine G1 (IgG1) pour donner Fc-OPG et OPG-Fc. Une troisième molécule, RANK-Fc a été formée par fusion du domaine extracellulaire de RANK à la partie Fc d'IgG1. Des études ultérieures ont étudié l'inhibition de RANK-L avec denosumab, un anticorps monoclonal entièrement humain qui cible RANK-L (Figure 15). Le denosumab a plusieurs avantages par rapport à OPG-Fc ou Fc-OPG. Contrairement   OPG-Fc et à Fc-OPG il ne se lie pas aux membres de la famille du TNF, y compris le TNF-à et le TNF- . Deuxièmement, en raison de sa masse moléculaire, sa demi-vie est prolongée par rapport aux constructions Fc. Enfin, les anticorps neutralisants dirigés contre OPG-Fc pourraient avoir des effets neutralisants à la fois sur le médicament et sur l'OPG, ce qui n'est pas le cas avec le denosumab.   l'heure actuelle, aucun anticorps neutralisant du denosumab n'a été identifié. (72)

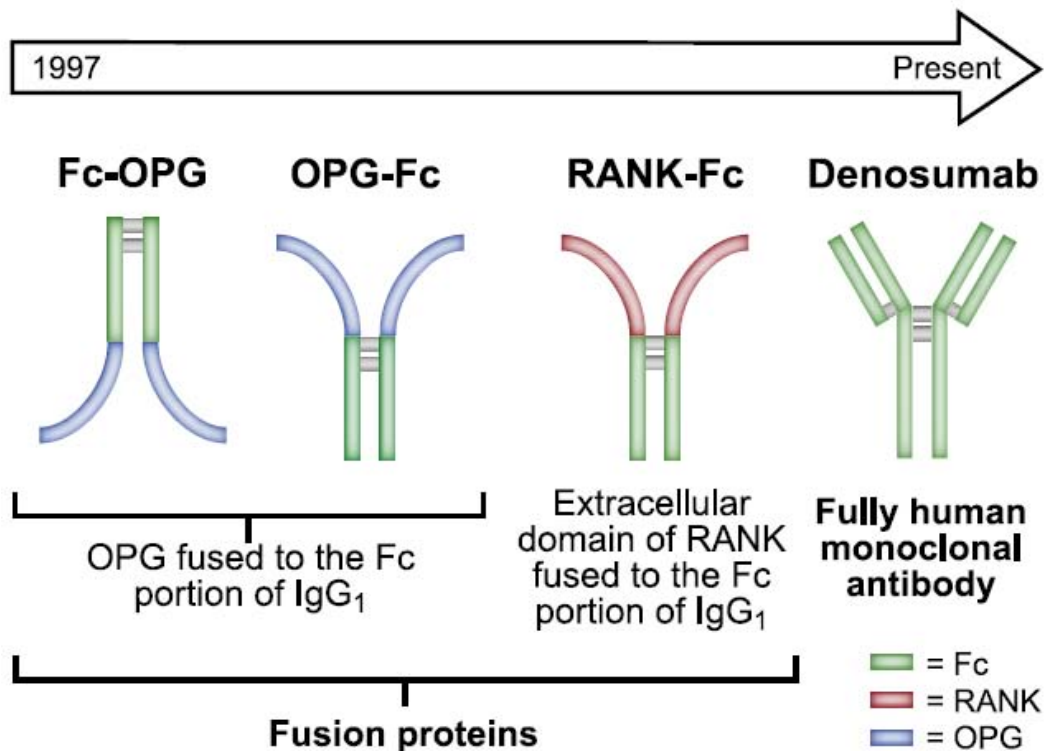


Figure 15 Histoire du développement des inhibiteurs de RANK-L (72).

### *Pharmacocinétique / Métabolisation*

Après administration par voie sous cutanée, la biodisponibilité est d'environ 60 %.

Le volume de distribution est similaire au volume plasmatique avec l'absence de distribution extravasculaire.

La concentration sérique maximale (C<sub>max</sub>) de denosumab est obtenue en 10 jours (6 µg/ml). Après avoir atteint la C<sub>max</sub>, les taux sériques diminuent, avec une demi-vie de 26 jours.

Le denosumab est métabolisé en d'autres anticorps du système réticulo-endothélial, puis ces anticorps sont éliminés par le système rénal.

### *Durée du traitement*

La DMO augmente durant les 3 premières années de traitement contrairement au plateau de la DMO observé habituellement avec les bisphosphonates après 2 à 3 ans. Il n'a pas été mis en évidence de perte d'efficacité après une prescription prolongée de 5 ans (phase d'extension de l'étude FREEDOM). Cependant les études n'ont pas montré la nécessité d'une durée de traitement minimale ou maximale. Les sociétés savantes et les autorités n'ont pas statué sur la durée du traitement par denosumab. Il faut rappeler qu'il est utilisé qu'en deuxième intention en relai des BPs.

Les études ont montré qu'après une année de retraitement par denosumab (après 12 mois d'arrêt), la DMO augmente de nouveau (plus rapidement qu'au début du traitement) sur les sites de la colonne vertébrale et de la hanche à des niveaux comparables à ceux obtenus après les 24

premiers mois de traitement. L'interruption de traitement est donc possible pour reprendre si la situation clinique l'exige.

### *Effets indésirables*

---

Le denosumab est en général sûr et bien toléré. Les événements indésirables les plus fréquents observés avec le denosumab sont l'infection des voies urinaires, l'infection des voies respiratoires supérieures et la sciatique.

Le denosumab étant un anticorps monoclonal, le risque d'effet indésirable immunogénique doit être étudié. Pour le moment, aucun effet indésirable sur le point de vue de l'immunogénicité n'a été rapporté.

En raison de l'importance de RANK / RANK-L dans l'immunité, l'inhibition de ce système pourrait rendre les patients vulnérables aux infections et au cancer. Pourtant, en ce qui concerne le risque de cancer, les événements cardio-vasculaires et la douleur aux extrémités, les études montrent qu'ils ne sont pas augmentés avec l'administration de denosumab. Toutefois, une augmentation significative du risque d'eczéma a été démontré (comparaison entre le denosumab avec l'alendronate versus placebo) (71).

### *Interaction*

---

Aucune étude n'a été réalisée pour le moment sur les interactions potentielles avec d'autres traitements. Les professionnels de santé sont mis à contribution dans le suivi et dans la découverte d'effet indésirables ou d'interactions par la méthode française de pharmacovigilance.

Le traitement par denosumab apporte plusieurs avantages considérables en particulier l'administration sous-cutanée semestrielle, avantage notable par rapport aux bisphosphonates dont l'efficacité est contrebalancée par une observance médiocre à long terme, le retraitement possible, sa réversibilité rapide et les faibles effets indésirables. Il permet d'éviter les risques d'oublis de prises par voie orale et son administration par voie sous-cutanée favorise une meilleure et est plus facile d'administration que l'acide zolédronique qui nécessite un abord intraveineux. Le risque d'oubli d'injection ou de retard dans l'agenda des injections est toutefois bien présent. Le personnel médical se doit de mettre en place un système de rappel aux patients pour les différentes injections. Il peut aussi être utilisé en cas d'insuffisance rénale chronique, ceci est d'autant plus avantageux que 85 % des femmes ayant une ostéoporose ont un déclin associé de fonction rénale. Les bisphosphonates sont eux contre indiqués en dessous d'une clairance de la créatinine à 35 ml/min. (73)

Il reste cependant indiqué qu'en deuxième intention après un premier traitement par bisphosphonates du fait sans doute du manque de recul sur ce médicament relativement nouveau. Nous avons résumé dans un tableau les différences entre les BPs et le denosumab (Tableau 11).



## Comparaison BPs et denosumab

Tableau 11 Comparaison des traitements par BPs et par Denosumab (72).

Caractéristiques	BPs	Denosumab
<b>Chimie</b>	Agent chimique	Anticorps monoclonal
<b>Cibles</b>	L'inhibition de la FPP synthétase	Inhibiteur sélectif de RANK-L
<b>Distribution</b>	Surface minérale de l'os	Circulant dans le sang et dans le milieu extracellulaire
<b>Principales cellules cibles osseuses</b>	Ostéoclastes matures. Effets possibles sur les précurseurs des ostéoclastes et ostéocytes	Précurseurs des ostéoclastes et ostéoblastes matures
<b>Mécanisme d'action</b>	Inhibe la résorption osseuse des ostéoclastes, leur fonction et leur survie en perturbant les voies de signalisation intracellulaires. Des ostéoclastes dysfonctionnels peuvent persister.	Prévient la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Diminue le nombre d'ostéoclastes
<b>Mode d'administration</b>	Orale ou IV (selon le bisphosphonate). Quotidienne, hebdomadaire ou mensuel (oral), trimestrielle ou annuelle (IV)	Sous-cutanée, 60 mg tous les 6 mois
<b>Délai d'action</b>	Délai d'action rapide si administré par voie parentérale, plus lent par voie orale	Délai d'action plus faible que pour l'alendronate par voie orale
<b>L'inhibition de la résorption osseuse</b>		Semble réduire davantage la résorption osseuse que l'alendronate (DECIDE)
<b>Effet sur la DMO</b>		Le denosumab provoque une augmentation plus importante de la DMO sur tous les sites du squelette par rapport à l'alendronate
<b>Durée de l'action et réversibilité de l'effet après arrêt du traitement</b>	Dépend du type de BP et la durée du traitement. Arrêt de l'effet progressif et lent	Entièrement réversible. Arrêt de l'effet relativement rapide
<b>Contre-indications</b>	Grossesse, insuffisance rénale sévère, anomalies de l'œsophage qui retardent sa vidange (comprimés), Incapacité à se tenir debout ou assise bien droite pendant au moins 30-60 min (comprimés), patients présentant un risque accru de fausse route (comprimés),hypocalcémie, hypersensibilité à l'un des composants	Grossesse, hypocalcémie, hypersensibilité à l'un des composants

## Les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulator)

---

Le raloxifène (EVISTA® et OPTRUMA®) est un SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator, modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes) qui, comme les bisphosphonates, est un agent antiostéoclastique (Figure 16). Son utilisation première était réservée aux traitements adjuvants du cancer du sein. Cette famille de traitement permet de mimer les effets favorables du traitement hormonal substitutif sur le tissu osseux sans en avoir les conséquences néfastes sur le système cardiovasculaire et sur le tissu mammaire.

- EVISTA® et OPTRUMA® et leurs médicaments génériques existent sous forme de comprimés.
  - Dosage : 60mg soit 56 mg exprimé en raloxifène base
  - Posologie : 60 mg par jour par voie orale, qui peut être pris à n'importe quelle heure de la journée, avant, pendant ou après les repas.

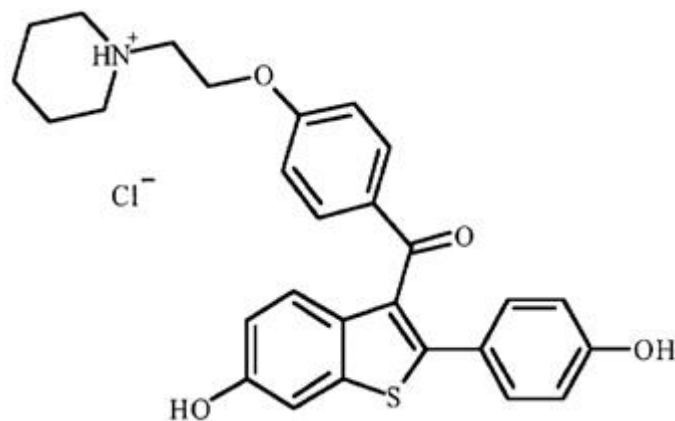


Figure 16 Structure chimique du raloxifène

L'efficacité du raloxifène, tant en termes de prévention de la perte osseuse post-ménopausique que de réduction de l'incidence des fractures vertébrales, a été validée pour trois ans de traitement dans l'essai MORE chez 7700 femmes ménopausées ostéoporotiques (avec ou sans antécédents de fracture vertébrale).

L'augmentation de la DMO est ainsi de 2,1 % au rachis et de 2,6 % au col du fémur après trois ans de traitement.

Le gain de DMO est significatif entre deux et trois ans mais pas ne l'est pas entre trois et quatre ans. L'essai MORE a également bénéficié d'une extension de trois ans, pour une durée totale de huit ans (essai CORE pour Continuing Outcomes Relevant to Evista). Pour sept ans de traitement (quatre ans de MORE + trois ans de CORE), la DMO était supérieure de +2,2 % au rachis et de +3 % à la hanche totale chez les femmes traitées par le raloxifène par rapport au placebo (74) (75).

### Mécanisme d'action

---

La molécule a un effet tissu spécifique, agoniste sur l'os et le métabolisme lipidique, antagoniste sur le sein et l'endomètre. Ces effets opposés résultent de l'existence de deux types de récepteurs cellulaires aux œstrogènes, les récepteurs  $\alpha$  qui la plupart du temps agissent comme des activateurs cellulaires et les récepteurs  $\beta$  qui interviennent comme des inhibiteurs des récepteurs  $\alpha$ . (17)

Le raloxifène exerce son action par l'intermédiaire de sa liaison aux récepteurs des œstrogènes. Dans le tissu osseux, il va ainsi moduler, de manière comparable aux œstrogènes, la production de différents facteurs de croissance et/ou cytokines qui vont réguler l'ostéoclastogénèse et l'activité ostéoclastique. Les SERMs comme les œstrogènes réduisent donc l'hyperactivité ostéoclastique observée après la ménopause.

### *Pharmacocinétique/Métabolisation*

---

Le raloxifène est rapidement résorbé après administration orale. Environ 60 % de la dose orale est résorbée. Sa biodisponibilité est de 2 %. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (98-99 %)

Le raloxifène est largement distribué dans l'organisme. Le volume de distribution n'est pas proportionnel à la dose.

Le raloxifène subit un important métabolisme en métabolites glucuroconjugés lors du premier passage hépatique. Le raloxifène comprend moins de 1 % des concentrations combinées de raloxifène et des métabolites glucuroconjugés. Les concentrations de raloxifène sont maintenues par le cycle entérohépatique, donnant une demi-vie plasmatique de 27,7 heures.

L'augmentation des doses de raloxifène entraîne une augmentation pratiquement proportionnelle de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (AUC).

La majorité d'une dose de raloxifène et des métabolites glucuroconjugés est excrétée dans les 5 jours et se retrouve essentiellement dans les fèces, moins de 6 % étant excrétés dans l'urine. (75)

### *Durée de traitement*

---

L'arrêt du raloxifène après cinq ans de traitement entraîne une diminution significative de la densité osseuse au rachis lombaire et au fémur (-2,4 %) à un an. Mais nous ne disposons d'aucune donnée sur le risque fracturaire. De plus, il n'existe pas au-delà de quatre ans de traitement, de preuve de l'effet antifracturaire du raloxifène. Les sociétés savantes préconisent un traitement de 3 à 5 ans non renouvelable. (74)

### *Effets indésirables*

---

Dans l'étude CORE, il a été démontré une incidence plus élevée de polypes utérins, de bouffées de chaleur et de crampes musculaires. L'effet secondaire majeur reste l'augmentation du risque thromboembolique veineux (VTE pour Venous thromboembolic events). La monographie du raloxifène relate aussi des effets indésirables articulaires, infectieux à type de syndrome grippal et l'apparition de sueurs. (74)

### *Interactions*

---

Le raloxifène ne doit pas être administré en association avec la cholestyramine (ou autres résines échangeuses d'ions) qui réduit significativement l'absorption et le cycle entérohépatique du raloxifène. En revanche l'administration simultanée d'antiacides contenant du carbonate de calcium ou de l'hydroxyde de magnésium et d'aluminium n'a pas d'incidence sur la biodisponibilité du raloxifène. (75)

La sélectivité tissulaire des SERMs a conduit les chercheurs à caractériser les qualités d'un «SERM idéal» qui aurait une activité agoniste dans les os, le système cardio-vasculaire et le système nerveux central, et une activité neutre voire antagoniste sur le sein ou le tissu endométrial. Beaucoup de recherches ont porté sur le développement d'une nouvelle génération de SERMs structurellement distinctes de leurs prédécesseurs (i.e. le tamoxifène et le raloxifène) dans un effort de conservation des qualités favorables de la classe de médicaments (i.e. les effets positifs sur l'os), tout en minimisant certains des effets secondaires défavorables (par exemple, la stimulation de l'endomètre ou du sein).

De nouveaux SERMs entrent donc en fin d'étude clinique (76):

- le bazedoxifène en fin d'étude de phase 3. L'étude a montré que ce SERM augmente significativement la DMO, soulage des bouffées de chaleurs et évite l'atrophie vaginale (VVA), tout en assurant la sécurité au niveau de l'endomètre et du sein chez les femmes non hystérectomisées en post-ménopause.
- le lasofoxifène en fin d'étude de phase 2 (PEARL). Dans cette étude il a été observé les mêmes désagréments qu'avec le raloxifène, doublés d'une augmentation significative de l'épaisseur de l'endomètre, d'apparition de fibrome utérin et vaginal, de saignements, de candidose et d'incontinence urinaire.
- l'arzofoxifène en fin d'étude de phase 3. Le traitement par arzofoxifène était associé à une incidence plus élevée d'événements indésirables graves, comme la cholécystite aiguë, l'ostéonécrose et l'apparition de métastases pulmonaires. Des bouffées de chaleur, des crampes musculaires, des pertes vaginales, une vulvo-vaginite, une toux, des infections des voies respiratoires supérieures ont également été rapportés plus fréquemment chez les femmes traitées avec arzofoxifène. En outre, il existe une augmentation de 2,3 fois de l'incidence des VET. Sur la base des résultats de l'étude de phase 3, le développement clinique de l'arzofoxifène a été récemment abandonné par le laboratoire.
- L'ospémifène en cours d'étude de phase 3. Au cours de la phase 2 l'ospémifène s'est montré efficace dans la réduction du remodelage osseux, avec des niveaux similaires de marqueurs biochimiques de la résorption osseuse par rapport au raloxifène. L'ospémifène est associée à une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre et du volume utérin. Les bouffées de chaleur sont toujours présentes.

Enfin certaines molécules pourraient être considérées comme des analogues des SERMs. En particulier, le DT 56a, un nouveau phyto-SERM, pourrait agir dans la prise en charge de l'ostéoporose en stimulant la formation osseuse.

Des associations médicamenteuses ont été proposées :

L'association concomitante du raloxifène avec l'alendronate, association de deux médicaments antiostéoclastiques, entraîne une augmentation plus importante de la DMO mais ne paraît pas d'un grand intérêt.

L'association du raloxifène avec un médicament ostéoformateur et en particulier le tériparatide montre des effets intéressants : augmentation de la formation osseuse, supérieure à celle obtenue avec le tériparatide seul alors que la résorption est plutôt diminuée résultant en une augmentation de la DMO lombaire et fémorale.

## Le Tériparatide

---

Le tériparatide FORSTEO<sup>®</sup>, seul anabolisant osseux commercialisé à l'heure actuelle, est un fragment 1-34 de la parathormone humaine recombinante (rhPTH(1-34)), qui sous la forme d'une injection sous-cutanée quotidienne, stimule les deux versants du remodelage osseux au profit de la formation osseuse. Les chercheurs ont isolé ce fragment car la majorité de l'activité biologique de la parathormone réside dans les 34 premiers acides aminés de la partie aminoterminal. Il est fabriqué par la technique de l'ADN recombinant sur colonies d'*E.coli*.

Différentes formulations thérapeutiques de l'hormone parathyroïdienne ont été étudiées pour le traitement de l'ostéoporose : le tériparatide synthétique hPTH (1-34), reconstitué à partir de poudre lyophilisée ; le tériparatide humain recombinant (rhPTH (1-34)), qui est disponible sur le marché depuis 2002, et la PTH (1-84), qui est actuellement en phase clinique aux Etats-Unis.

Ce traitement est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée des femmes présentant au moins deux fractures vertébrales (77).

C'est un médicament d'exception, il nécessite donc une ordonnance spécifique pour les médicaments ou les produits et prestations d'exception à 4 volets établie par tout prescripteur. Il suit la législation des produits de la chaîne du froid. Le stylo doit être remis au réfrigérateur immédiatement après l'utilisation et ne doit pas être congelé. Après la première utilisation, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum entre + 2°C et + 8°C. (78)

- FORSTEO<sup>®</sup> existe sous forme de stylo pré-rempli de 3 ml contenant 600 µg de tériparatide (correspondant à 250 µg/ml)
  - Dosage : 20 µg par prise
  - Posologie : 20 µg administrée en dose unique une fois par jour, par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen.

## Mécanisme d'action

---

La PTH et ses analogues actifs ont des effets multiples sur les cellules osseuses. Leur action peut être catabolisante ou anabolisante en fonction de la dose et de la voie d'administration. In vivo, la PTH administrée de façon chronique augmente la fréquence d'apparition des cycles de remodelage. A l'inverse, de faibles doses de PTH administrées de façon discontinue ont un effet anabolisant.

Les ostéoblastes et les cellules précurseurs bordant la surface osseuse possèdent des récepteurs à la PTH. La liaison de l'hormone à son récepteur (PTH / PTHrP, Figure 17) induit une réponse faisant intervenir plusieurs messagers secondaires. Deux systèmes de seconds messagers pourraient être activés par la PTH : la voie de la protéine Gs activant l'adénylcyclase et la voie de la protéine Gq activant la phospholipase C et la protéine kinase membranaire C (PKC).

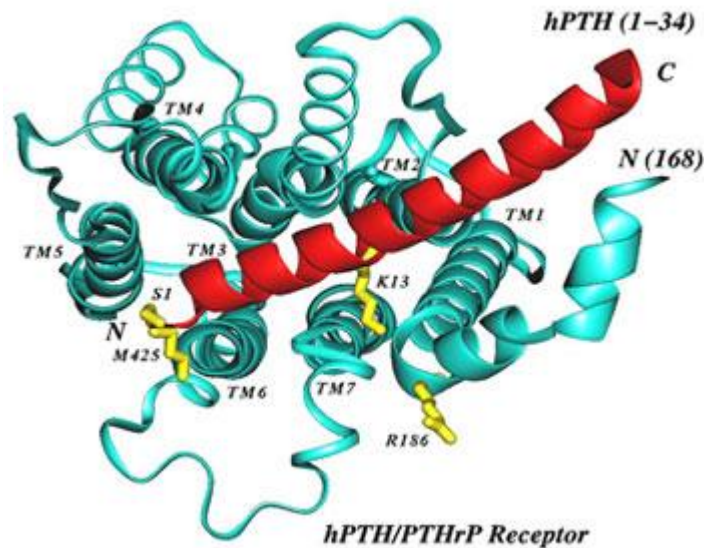


Figure 17 Teriparatide et le récepteur PTHrP

L'action principale de la PTH ou du tériparatide est l'augmentation de la prolifération des cellules ostéoblastiques qui pourrait être en partie liée à la stimulation par la PTH de la synthèse et de la libération de médiateurs tels que l'insuline-like growth factor 1, le fibroblast growth factor 2, l'interleukine 6, les BMPs, TGF- $\beta$ , facteur de croissance pour les ostéoblastes. Cette augmentation pourrait aussi être liée à l'action de la PTH sur la diminution de l'apoptose des ostéoblastes, prolongeant ainsi la survie de ces cellules.

La PTH augmentent aussi indirectement l'absorption intestinale du calcium, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion rénale du phosphate.

Les études cliniques sur la PTH ou sur les fractions de PTH ont noté un accroissement du volume trabéculaire osseux et des surfaces sièges d'une formation ostéoblastique active (79) (80).

### *Pharmacocinétique / Métabolisation*

L'action principale de la PTH ou du tériparatide est l'augmentation de la prolifération des cellules ostéoblastiques qui pourrait être en partie liée à la stimulation par la PTH de la synthèse et de la libération de médiateurs tels que l'insuline-like growth factor 1, le fibroblast growth factor 2, l'interleukine 6, les BMPs, TGF- $\beta$ , facteur de croissance pour les ostéoblastes. Cette augmentation pourrait aussi être liée à l'action de la PTH sur la diminution de l'apoptose des ostéoblastes, prolongeant ainsi la survie de ces cellules.

La PTH augmentent aussi indirectement l'absorption intestinale du calcium, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion rénale du phosphate.

Les études cliniques sur la PTH ou sur les fractions de PTH ont noté un accroissement du volume trabéculaire osseux et des surfaces sièges d'une formation ostéoblastique active (79) (80).

## *Durée du traitement*

---

Le traitement par tériparatide 20 µg/jour est limité à 18 mois, en raison de l'arrêt prématuré de l'étude suite à la survenue de sarcomes osseux dans une lignée de rats, dont le métabolisme osseux différait de celui de l'homme (74).

## *Effets indésirables*

---

Les principaux effets secondaires observés du tériparatide sont des nausées, des céphalées et une hypercalcémie le plus souvent modérée et transitoire. Des vertiges, des crampes des jambes et des réactions au point d'injection ont été également notés.

Il n'y a pas eu de cas d'ostéosarcome, ni d'influence sur l'incidence des cancers ou sur la mortalité. (81)

## *Interactions*

---

Des notifications de cas sporadiques d'incidents cardiaques ont suggéré que l'hypercalcémie pouvait prédisposer les patients à la toxicité des digitaliques. Du fait de l'augmentation transitoire de la calcémie par tériparatide, la prudence s'impose chez les patients traités par des digitaliques. (82)

Le tériparatide entraîne aussi une augmentation de la vitamine D2 et une diminution de vitamine D3 chez les hommes et les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. (83)

De nouvelles modalités d'administration du tériparatide sont étudiées et laissent entrevoir des perspectives intéressantes dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. L'administration cyclique de parathormone a été récemment rapportée. (81)

L'association entre le tériparatide et le denosumab augmente la DMO d'une façon bien plus nette qu'avec n'importe quel traitement seul. Le traitement combiné pourrait donc être utile pour traiter les patients à risque élevé de fracture.

## *La Calcitonine*

---

La calcitonine est un peptide hormonal endogène produit dans la thyroïde. La libération de calcitonine est augmentée par une élévation du taux de calcium dans le sang.

Ce traitement ne fait pas partie de l'arsenal thérapeutique de l'ostéoporose en France. Il est utilisé dans les pertes osseuses suite aux fractures ostéoporotiques, l'hypercalcémie maligne et la maladie de Paget.

Il a été montré in vitro qu'à de faibles concentrations, la calcitonine provoque un changement rapide dans la structure du cytosquelette des ostéoclastes actifs. Ce changement de structure rend les ostéoclastes inactifs mais ne provoque pas leur apoptose et conduit à une réduction de la

résorption osseuse. Les effets de la calcitonine sont plus visibles dans l'os trabéculaire que dans l'os cortical, ce qui est probablement dû à l'augmentation du remodelage osseux dans l'os trabéculaire.

L'étude PROOF (prévenir la récurrence de la fracture ostéoporotique) s'est déroulée sur une durée de 5 ans. Elle a eu pour but d'évaluer l'efficacité de calcitonine de saumon sous forme de spray nasal dans la prévention des fractures vertébrales chez les femmes ménopausées. Les patients ont reçu 1 des 4 dosages différents (100, 200 ou 400 unités internationales (UI) par jour, ou un placebo). Un groupe de 1255 patients a été inclus dans l'étude. Toutefois 60% des sujets de l'étude ont été perdus de vue. L'étude a montré que la dose de 200 UI de calcitonine de saumon intranasale par jour réduit le taux de fractures vertébrales de 33% comparativement au placebo mais pas celui des fractures non périphériques (84). La calcitonine a aussi montré une activité antalgique.

La plupart des experts estiment qu'il est préférable de traiter l'ostéoporose avec un traitement plus puissant et gérer la douleur séparément. L'agence européenne du médicament a rendu un avis négatif sur son utilisation dans l'ostéoporose en 2012. (20) (85)

## Le Calcium

---

Le calcium, élément indispensable à la bonne constitution des os est principalement contenu (99%) sous forme d'hydroxyapatite dans le squelette : sa réserve. Il subit un mécanisme de contrôle couplé au phosphore pour maintenir son homéostasie, c'est le mécanisme phosphocalcique. La régulation de la concentration de ces deux éléments se fait grâce aux hormones parathyroïdiennes, à la calcitonine et à la vitamine D. Ainsi, lors d'une carence calcique prolongée, la sécrétion d'hormone parathyroïdienne s'accroît, ce qui entraîne, entre autre, une augmentation de la résorption osseuse permettant le maintien de la teneur en calcium du plasma avec pour conséquence une réduction de la densité minérale osseuse et de la résistance mécanique du squelette, en particulier de l'os cortical.

L'équilibre calcique est déterminé par la relation entre les apports calciques alimentaires d'une part et l'absorption et l'excrétion du calcium d'autre part. Des variations relativement faibles dans l'absorption et l'excrétion du calcium peuvent neutraliser un apport élevé ou compenser un apport faible.

À partir de la ménopause et notamment chez le sujet âgé, les apports alimentaires en calcium ont tendance à s'appauvrir (intolérance digestive relative aux produits laitiers, régime hypocholestérolémiant mal adapté, hypochlorhydrie gastrique...). Ainsi, seuls 25 à 50 % des sujets âgés français, consomment au moins 800 mg/jour de calcium, ce qui est très inférieur aux apports quotidiens optimaux recommandés par la conférence de consensus du National Institut of Health chiffrés à 1 g chez les femmes ménopausées sous estrogènes et à 1500 mg chez les autres au-delà de 65 ans et même aux recommandations françaises actuelles (900 mg avant 55 ans et 1200 mg après) (47). Il existe aussi une valeur seuil en dessous de laquelle la masse osseuse baisse parallèlement aux apports calciques (700 à 800mg) (86).

En pratique, il est possible d'évaluer les apports alimentaires par un auto-questionnaire fréquentiel disponible en ligne (Figure 18) ou disponible en version papier sur le site du GRIO



(Annexe 2) (87). Une version canadienne interactive permet de calculer exactement les lacunes et propose des solutions pour changer son alimentation (Annexe 3) (88).

**GRIO** Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses

Devenez membre du GRIO  
Le GRIO regroupe des médecins d'horizons différents ayant en commun leur intérêt scientifique pour l'OSTÉOPOROSE.  
>> cliquez ici

> Grand Public

**GRIO** Calcul des apports calciques quotidiens

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Réalisé le : 22-08-2013

Imprimer

**1- Buvez-vous du lait tous les jours ?**

- Si oui, combien en buvez-vous par jour ?
  - nombre de verres/tasses :
  - nombre de bols :
- Si non, combien en buvez-vous par semaine ?
  - nombre de verres/tasses :
  - nombre de bols :

**2- Mangez-vous des yaourts ou des crèmes dessert ?**

- Si oui, combien par semaine ?

**3- Mangez-vous du fromage blanc ?**

- Si oui :
  - Combien de pots de 100 g par semaine ?
  - Combien de pots de 500 g par semaine ?
  - Combien de pots de 1 kg par semaine ?

**4- Mangez-vous des petits suisses ?**

- Si oui :
  - Combien de petits modèles par semaine ?
  - Combien de grands modèles par semaine ?

**5- Mangez-vous du fromage à pâte dure ?**

Figure 18 Autoquestionnaire apport calcique (87), disponible sur : <http://www.grio.org/calculapport-calcique-quotidien1.php>.

Il est conseillé de privilégier les apports alimentaires (produits laitiers et eaux minérales riches en calcium) plutôt qu'une supplémentation de calcium synthétique en raison de la possible toxicité cardiaque du calcium administré par voie orale. Si cette supplémentation est nécessaire, sa posologie est déterminée en fonction de l'évaluation des apports alimentaires. Les suppléments doivent être pris en dehors des repas à cause d'un risque de complexation ionique. (17) (89)

- Le calcium existe sous forme de comprimés à sucer ou à croquer, de comprimés effervescents ou sous forme de sachet couplé ou non à la vitamine D ou encore couplé au risedronate.

- Dosages : 500, 750 ou 1000 mg de calcium
- Posologie : 1 fois par jour pour les formes de 750 et 1000mg et 1 à 2 fois par jour pour les formes de 500mg selon les carences.
- Principales spécialités et leurs génériques: actonelcombi<sup>®</sup>, cacit 1000mg<sup>®</sup>, cacit 500mg<sup>®</sup>, cacit vit d3 1000mg/880ui<sup>®</sup>, cacit vit d3 500mg/440ui<sup>®</sup>, calcidia 1,54g<sup>®</sup>, calcidose 500mg<sup>®</sup>, calcidose vit d3 500mg/400ui<sup>®</sup>, calciforte vit d3 500mg/400ui<sup>®</sup>, calciprat 1000mg<sup>®</sup>, calciprat 500mg<sup>®</sup>, calciprat 750mg<sup>®</sup>, calciprat vit d3 1000mg/800ui<sup>®</sup>, calciprat vit d3 500mg/400ui<sup>®</sup>, calperos 500mg<sup>®</sup>, calperos d3 500mg/400ui<sup>®</sup>.

Ces sels de calcium sont bien absorbés, de l'ordre de 30 % à 40 % de la dose ingérée. Le calcium est éliminé par les urines, les fèces et les sécrétions sudorales. Ils sont contre-indiqués chez les personnes à risque de lithiases calciques. Ces dernières constituent en outre un des effets indésirables du traitement. (90)

Le calcium joue un rôle primordial tout au long de la vie, de l'adolescence où le plus grand pic de masse osseuse est atteint, à la ménopause où la diminution de la masse osseuse s'accélère jusqu'à la vieillesse marquée par le risque fracturaire accru.

Les autorités sont conscientes de ce rôle et ont intégré dans le programme national nutrition-santé (PNNS) un volet sur le calcium et les produits laitiers. Il est détaillé dans le document d'accompagnement du guide alimentaire pour tous destiné aux professionnels de santé (Figure 19 et Annexe 4). Le calcium reste au cœur de la prévention primaire et secondaire de la maladie et nécessite donc l'action de tous les professionnels de santé.

VOTRE PATIENT(E) :	VOUS POUVEZ :
N'aime pas ou ne supporte pas le lait	Lui proposer de consommer des produits laitiers frais (yaourts, fromage blanc, lait fermenté) ou des fromages. Le sensibiliser à l'équivalence en calcium entre différents produits laitiers et le convaincre d'en consommer un à chaque repas. S'il consomme de l'eau minérale naturelle, lui conseiller plutôt les eaux riches en calcium.
Trouve que les produits laitiers sont chers	Lui rappeler que, pour une quantité donnée de calcium, le lait est la source la moins chère, suivi des produits laitiers frais (yaourt et fromage blanc) et des fromages à pâte cuite. L'encourager à jouer la diversité dans cette gamme et à compléter les plats à base de lait pour les repas du soir (bechamel, gratin, semoule ou riz au lait, clafoutis...)
A un petit appétit	Lui proposer d'enrichir les préparations culinaires avec des produits laitiers (lait en poudre ou gruyère rapé) : c'est un moyen simple d'augmenter les apports en calcium sans augmenter le volume des plats. L'encourager à fractionner les repas et à prendre une collation dans la matinée et l'après-midi en plus des trois repas.
A peur de manger des produits laitiers par crainte de consommer trop de graisses	Lui conseiller de varier les fromages en jouant sur leur teneur en calcium et en matières grasses ; privilégier les produits laitiers frais demi-crémés ; lait, yaourt, fromage blanc. Le rapport acides gras saturés / calcium est favorable dans les fromages à pâte pressée (emmental, comté...).
Est consommateur d'eau minérale naturelle	Lui conseiller de consommer surtout des eaux riches en calcium, mais de manière modérée si elles sont également riches en sodium et en sulfates.
Consomme surtout des desserts lactés comme produits laitiers	Lui rappeler que les desserts lactés comme les flans, les crèmes dessert, ne sont pas équivalents sur le plan nutritionnel aux yaourts ou aux laits fermentés. Ils contiennent moins de lait, donc moins de calcium et apportent des quantités de sucre importantes, et souvent trop de matières grasses.

### Consommation actuelle de calcium, besoins et apports nutritionnels conseillés

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont définis dans une préoccupation de santé publique. Ils visent à assurer la couverture des besoins de presque toute la population (97,5 % exactement).

Les ANC en calcium pour la population française selon les tranches d'âge sont présentés dans le tableau suivant.

### Apports nutritionnels conseillés en calcium pour la population française selon les tranches d'âge

TRANCHES D'ÂGE	APPORTS CONSEILLÉS (mg/jour)
Enfant 1-3 ans	500
Enfant 4-6 ans	700
Enfant 7-9 ans	900
Adolescent 10-19 ans	1200
Adulte au-delà de 19 ans	900
Femme au-delà de 55 ans	1200
Homme au-delà de 65 ans	1200
Femme enceinte (3 <sup>e</sup> trimestre) ou allaitante ou après allaitement	1000

Au sein de la population française, les pourcentages d'individus ne consommant pas les deux tiers des ANC en calcium (soit pratiquement la moyenne des besoins) sont relativement élevés : environ 20 % des hommes de 18 à 65 ans, 30 % des adolescents et des femmes de 18 à 50 ans, 50 % des hommes de plus de 65 ans et 75 % des femmes de plus de 55 ans.

### Consommations recommandées en fonction des populations spécifiques

#### Enfants et adolescents

De nombreux arguments donnent à penser qu'un pic de masse osseuse élevée représente une bonne protection contre la perte osseuse liée à l'âge et le risque de fractures qui en découle. Ce pic dépend, en grande partie, du capital osseux constitué pendant l'enfance et surtout l'adolescence.

Du début de la puberté à la fin de l'adolescence (de 9 à 15 ans chez les filles, un peu plus tardivement chez les garçons), la masse osseuse connaît sa phase de croissance la plus rapide, le stade pubertaire étant sans doute le facteur le plus déterminant. En quelques années, le squelette acquiert près de la moitié de son capital osseux. Augmenter au maximum sa masse

Figure 19 Extrait du guide des aliments PNNS 09/2002

Le ranélate de strontium est le seul traitement de l'ostéoporose qui soit à la fois antirésorptif et ostéoformateur. Du fait de son profil de tolérance, son indication est restreinte au « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique [...] ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates ou n'ayant pas d'antécédent d'événement thrombo-embolique veineux ou d'autres facteurs de risque d'événement thrombo-embolique veineux notamment l'âge supérieur à 80 ans ». (91)

- Le ranélate de strontium, PROTELOS® existe sous forme de sachets à diluer extemporanément avec de l'eau pauvre en calcium.
  - Dosages : 2g
  - Posologie : 1 fois par jour à distance du repas du soir (2h d'intervalle) soit au coucher.

### *Mécanisme d'action*

---

Le ranélate de strontium agit à trois niveaux, au niveau des ostéoclastes, des ostéoblastes et des adipocytes (Figure 20). (92) (93)

- Le ranélate de strontium agit au niveau des ostéoclastes en réduisant leur différenciation et leur activité induisant une diminution de la résorption osseuse. Il réduit l'adhésion des ostéoclastes à l'os en perturbant l'actine contenue dans la zone de contact. Il diminue également la différenciation des ostéoclastes en modulant la voie de signalisation NFκB ainsi que le nombre et l'activité des ostéoclastes en culture.
- Le ranélate de strontium induit également des effets pharmacologiques sur les cellules formant l'os. Il augmente la réplication des cellules pré-ostéoblastiques et l'activité des ostéoblastes fonctionnels, entraînant une augmentation de la synthèse de la matrice osseuse. Il provoque aussi un accroissement de la différenciation des ostéoblastes. Dans les cellules précurseurs d'ostéoblastes et les cellules ostéoblastiques matures, le ranélate de strontium augmente l'activité de la phosphatase alcaline, marqueur de différenciation des ostéoblastes, et de la synthèse du collagène, marqueur de la fonction des ostéoblastes. Le ranélate de strontium a également augmenté l'expression des marqueurs des ostéoblastes tels que les BMPs et l'ostéocalcine, entraînant une augmentation de l'ostéogénèse. La combinaison de ces actions sur les cellules de la lignée ostéoblastique dans le mécanisme de différenciation ostéogénique induit une augmentation de la minéralisation de la matrice.
- Le ranélate de strontium contrôle la différenciation de la lignée de cellules mésenchymateuses. Il réduit l'expression des gènes adipocytaires comme PPARγ2 et inhibe ainsi la différenciation adipocytaire et l'adipogénèse. Les cellules mésenchymateuses se différencient donc préférentiellement en cellules de la lignée ostéoblastique. Cela a pour effet d'augmenter la formation osseuse, de diminuer l'adipogénèse et d'augmenter la masse osseuse in vivo.

Dans les études cliniques, le strontium fournit une efficacité précoce et soutenue contre les fractures vertébrales et non-vertébrales (y compris la hanche), et augmente la densité minérale osseuse au rachis et au niveau de la hanche. Les études humaines montrent également une amélioration de la microarchitecture, et donc de la qualité osseuse, sous traitement par ranélate de strontium. (94)

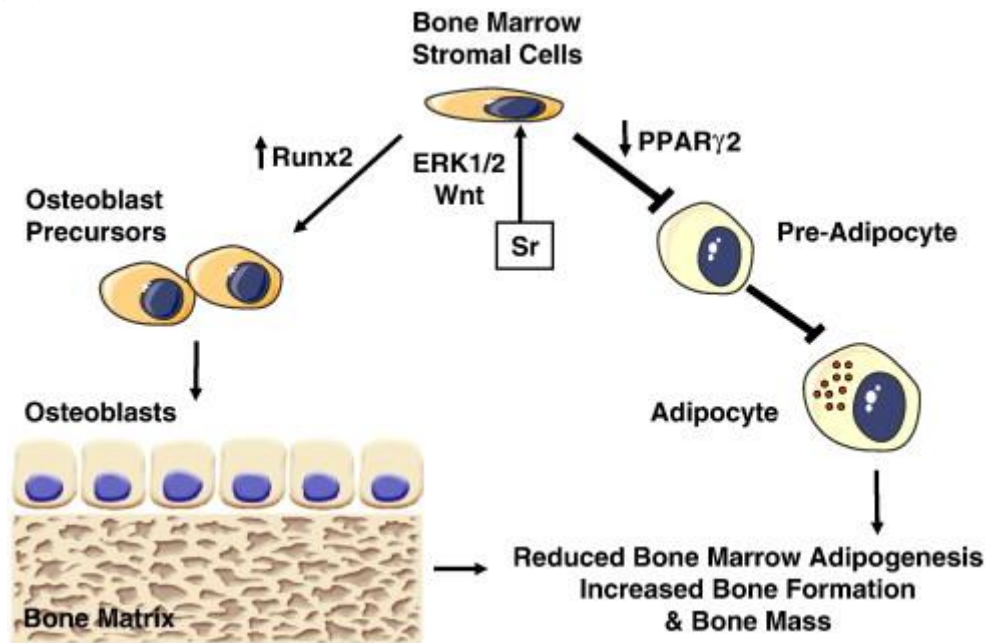


Figure 20 Effets du mécanisme moléculaire du ranélate de strontium (94).

### *Pharmacocinétique/Métabolisation*

Le strontium étant un ion divalent proche structurellement du calcium, il s'insère dans l'os à raison d'un ion strontium pour 10 ions de calcium. Sa demie-vie tissulaire peut atteindre 25 ans.

### *Durée de traitement*

Les études SOTI et TROPOS, initialement prévues sur 5 ans ont été prolongées pour couvrir une durée totale de 10 ans. Ces travaux ont permis de prouver l'efficacité en révélant un taux de fracture stable et le maintien de la DMO sur 10 ans, malgré une augmentation de l'âge et de la prévalence des fractures dans la population. Ils ont aussi confirmé le bon profil de tolérance sur cette même durée de 10 ans, les taux d'événements thromboemboliques et des troubles neurologiques étant conformes à ceux observés sur 5 ans dans les études originales. Le ranélate de strontium peut donc être utilisé sur une période de 10 ans (95).

### *Effets indésirables*

Les principaux effets indésirables sont la survenue d'événements thrombo-emboliques et de réactions cutanées de type allergique ou eczémateux graves (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS syndrom). Suite à une réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'agence européenne du médicament, l'ANSM a adressé aux professionnels de santé le 12/04/2012 une lettre indiquant la contre-indication du Protelos® chez les femmes immobilisées ou souffrant de troubles thrombo-emboliques. La prudence est demandée chez les femmes de plus de 85 ans, ainsi que l'arrêt du traitement chez les personnes atteintes de troubles cutanés (Annexe 5).

Les autres effets indésirables sont des troubles nerveux, des maux de tête, des troubles gastro-intestinaux (nausée, diarrhée).

### *Interactions*

---

Les aliments, le lait et ses produits dérivés ainsi que les médicaments contenant du calcium peuvent réduire la biodisponibilité du ranélate de strontium d'environ 60 à 70 %. Par conséquent, les administrations de ces médicaments et de ces produits doivent être distantes d'au moins deux heures.

Dans la mesure où les cations divalents peuvent former des complexes avec les tétracyclines et les quinolones orales au niveau gastro-intestinal et ainsi réduire leur résorption, l'administration simultanée du ranélate de strontium avec ce type de médicaments n'est pas recommandée. Par mesure de précaution, le traitement par ce médicament sera suspendu lors de la prise par voie orale de ces antibiotiques.

Les sels d'aluminium et de magnésium, qu'ils soient administrés simultanément ou deux heures avant la prise de ranélate de strontium, provoquent une légère diminution de la résorption alors que celle-ci n'est pratiquement pas modifiée lorsque ces médicaments sont donnés deux heures après la prise. Il est donc préférable de prendre les antiacides au moins deux heures après l'administration de ce sel. (91)

### *Le Traitement hormonal substitutif (THS)*

---

Le traitement hormonal substitutif (THS) ou appelé aussi THM (traitement hormonal de la ménopause) est un des tous premiers traitements préventifs de l'ostéoporose apparus il y a plus de 30 ans. Il comprend un œstrogène seul ou combiné à un progestatif.

Le traitement hormonal de la ménopause a deux objectifs :

- traiter les symptômes de carence en œstrogènes lors de l'installation de la ménopause (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, ...).
- prévenir, à plus long terme, la perte osseuse post-ménopausique pour éviter la survenue de fractures. La dose d'hormone est plus élevée pour prévenir les fractures

ostéoporotiques que celle utilisée pour contrôler les désordres hormonaux de la ménopause.

Les études WHI I et WHI II (Women's Health Initiative) et l'étude HERS (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study) ont prouvé une augmentation significative de la DMO aux niveaux des trois sites critiques (vertèbres, col du fémur et poignet) et des réductions des marqueurs du remodelage osseux.

Le THM est capable de réduire d'environ 30 % le risque de fracture chez les femmes ménopausées. (96) (97) (98)

### *Mécanisme d'action*

---

Les œstrogènes réduisent l'apparition des phénomènes d'apoptose des ostéocytes, qui empêche l'activation des ostéoclastes. L'action inhibitrice indirecte des œstrogènes sur les ostéoclastes ralentit le remodelage osseux et permet de préserver le capital osseux mais aussi les qualités micro-architecturales du tissu osseux. Cependant ces effets sont stoppés lors de l'arrêt du traitement, il n'existe pas d'effet de rémanence avec ce traitement. Cette réduction de protection s'accompagne d'une diminution de la densité minérale osseuse et d'une augmentation des marqueurs osseux revenant aux niveaux antérieurs au traitement en 3 à 5 ans. (99)

### *Pharmacocinétique/Métabolisation*

---

Les œstrogènes subissent globalement deux grandes voies métaboliques.

- Une conjugaison permettant d'obtenir des composés inactifs qui sont éliminés dans la bile et les fèces. Ces métabolites peuvent cependant être activés au niveau de différents tissus cibles en composés à action œstrogénique plus ou moins marquée.
- Une oxydation, essentiellement par hydroxylation par des cytochromes P450 : CYP1, CYP2, CYP3 et leurs isoformes expliquant la possibilité de variations interindividuelles mais aussi inter-tissulaires de la réponse aux œstrogènes. Certains métabolites des œstrogènes pourraient induire au niveau du génome des mutations favorisant l'apparition de cancer. Il est bien admis actuellement que ce stress oxydatif constitue un mécanisme critique dans l'initiation et le développement de la tumeur du sein et sa capacité à métastaser. Ces métabolites conservent ou non une activité œstrogénique.

Pour ce qui concerne la progestérone circulant pour 96 à 99 % sous forme liée à des protéines de transport, en particulier l'albumine, elle peut être métabolisée par des enzymes de type réductase en dérivés pregnenes ou pregnanes qui vont avoir une action opposée sur la prolifération cellulaire et l'apoptose. Tous ces métabolites peuvent à leur tour être conjugués et éliminés par voie urinaire ou digestive. (99) (100)

### *Durée de traitement*

---

L'ASNM a communiqué à plusieurs reprises avec les praticiens par l'intermédiaire de lettres (2003, 2006, 2008) sur les recommandations de l'utilisation des THMs. L'agence précise que le THM « doit être prescrit à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible, dans le respect des précautions d'emploi et des contre-indications » et que « toutes les femmes traitées par THM doivent bénéficier d'une ré-évaluation régulière de leur traitement, au moins une fois par an ». (101)

L'utilisation du THS, administré tôt et sur une durée limitée, doit être intégrée dans une stratégie de prévention à long terme de l'ostéoporose.

### *Effets indésirables*

---

Comme tout traitement hormonal, le THM peut causer des troubles du métabolisme comme l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie ou une modification du rapport HDL-/LDL- cholestérol.

Des données récentes (WHI II et ESTHER) ont montré une augmentation des risques d'accidents artériels, d'AVC et de maladie thromboemboliques veineuses (102). Ces risques seraient associés surtout à la prise orale d'œstroprogestatifs.

Outre les risques vasculaires, le THM pourrait causer un accroissement des cancers du sein ou de l'ovaire. En revanche, il pourrait contribuer à une baisse de l'incidence du cancer colorectal (103).

### *Interactions*

---

Le métabolisme des œstrogènes peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des iso-enzymes du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, oxcarbazépine) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine, éfavirenz). Les préparations à base de plante contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) pourraient modifier le métabolisme des estrogènes.

L'augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs peut conduire à une diminution de l'effet thérapeutique.

Une surveillance et une adaptation éventuelle de la posologie du THS sont recommandées pendant le traitement par inducteur enzymatique et après son arrêt.

Mis en place au bon moment, c'est-à-dire en début de ménopause pour limiter les risques cardiovasculaires, le THM a une action préventive démontrée sur le risque de fracture. Avec la disponibilité d'alternatives thérapeutiques efficaces, ce n'est plus la première ligne de traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il faudrait en priorité, après la ménopause, un traitement hormonal véritablement substitutif, c'est-à-dire basé sur l'utilisation d'hormones bio-identiques et en l'occurrence le 17  $\beta$ - estradiol et la progestérone. Ce principe qui est la base actuelle du traitement de toute insuffisance hormonale, doit redevenir la règle pour la substitution partielle de la fonction ovarienne de la femme ménopausée.

### *La Vitamine D*

---



La vitamine D est un élément essentiel au bon maintien de l'homéostasie du calcium et donc indirectement à la bonne santé osseuse.

La source physiologique de la vitamine D est le 7-déhydrocholestérol qui devient activé au niveau de la peau pour former la vitamine D3 (cholécalférol) par exposition aux rayons UV, principalement par la lumière du soleil. La production de la vitamine D dépend de la saison et de la latitude ainsi que du degré d'exposition de la peau, sa pigmentation et son épaisseur. Une peau pigmentée et âgée est moins productrice de vitamine D3. La vitamine D3 et la vitamine D2 (ergocalciférol) peuvent aussi être apportées, soit par l'alimentation riche en vitamine D, soit par une supplémentation médicamenteuse, les deux formes sont métabolisées de la même manière chez l'homme. Les apports quotidiens recommandés diffèrent selon l'âge : 200 UI (5µg) pour les individus de moins de 50 ans, 400 UI (10µg) entre 21 et 70 ans et 800 UI (20µg) pour les plus de 70 ans. Les taux sériques de vitamine D peuvent varier selon les individus, selon les morbidités associées, l'exposition aux rayons ultraviolets (UV) et l'apport alimentaire. Les personnes à risque de carence en vitamine D sont celles atteintes de malabsorption (la maladie cœliaque), d'insuffisance rénale chronique et les personnes qui ne peuvent sortir à l'extérieur (c'est à dire avec une exposition limitée aux UV, hospitalisées, alitées, sédentaires ...). Les personnes âgées sont donc plus sujettes aux carences vitaminiques D, car elles ne s'exposent pas au soleil et que leur alimentation ne contient que peu de vitamine D. Le Tableau 12 nous montre les aliments riches en vitamine D. (17) (20) (104) (105)

**Tableau 12 Contenu en vitamine des aliments (17).**

<b>Aliments</b>	<b>Contenu en Vitamine D (UI/100g)</b>
<b>Huile de foie de morue</b>	5000-25000
<b>Hareng salé</b>	900
<b>Maquereau à l'huile</b>	320
<b>Thon à l'huile, sardines, poissons gras</b>	250-1000
<b>Jaune d'œuf</b>	200
<b>Beurre</b>	30-80
<b>Fromages</b>	10-40
<b>Viandes</b>	5-50

La vitamine D peut être dosée dans le sang. On classe les sujets en trois catégories distinctes :

- Concentration inférieure à 25 nmol/l (10 ng/ml) : carence en vitamine D
- Concentration entre 25 et 75 nmol/l (30 ng/ml) : insuffisance en vitamine D
- Concentration supérieure à 75 nmol/l (30 ng/ml) : valeurs normales de vitamine D

On estime à un milliard le nombre de personnes sur terre dont la vitamine D est en dessous du seuil de 75 nmol. En France, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 78 % chez les femmes âgées de 50 ans d'après l'extrapolation des données provenant de l'étude Supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants (SUVIMAX) et atteint 97 % chez les patientes hospitalisées pour fractures ostéoporotiques. (106)

La supplémentation peut se faire sous forme d'ampoule buvable (Uvedose® (100 000UI), Zymad® (80 000UI et 200 000UI)) de goutte buvable (Dedrogy®, Zymaduo®, Fluosterol®, Uvesterol®) ou combinée au calcium dans les comprimés (voir le paragraphe sur le Calcium).

Une étude menée sur les patients ambulatoires cherchant des conseils sur l'ostéoporose conclue que ces derniers sont en carence en vitamine D. Cela implique que les efforts en cours et/ou les recommandations sont soit insuffisants, soit inefficaces ou bien les deux. Les patients de divers groupes d'âge sous-estiment l'importance des apports journaliers recommandés en vitamine D pour une santé optimale des os en particulier. (105)

### *Pharmacocinétique/Métabolisation*

---

La vitamine D n'a pas d'activité biologique en tant que telle et nécessite une activation en deux étapes successives d'hydroxylation. La première se situe dans le foie, à la position 25 de la chaîne latérale pour former la 25-hydroxy-vitamine D. La seconde se produit dans le rein, à la position 1 $\alpha$ , sous l'impulsion de la PTH, pour produire le métabolite actif, la 1,25-dihydroxy-vitamine D.

Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles mais aussi le sang. La 25-hydroxy-vitamine D liée à sa protéine porteuse est la forme majeure de réserve circulante de la vitamine D. Sa demi-vie dans le sang est de 15 à 40 jours. L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale, sous forme non transformée ou sous forme hydrosoluble. (104) (107)

### *Mécanisme d'action*

---

Les métabolites actifs de la vitamine D agissant comme des hormones stéroïdiennes se lient à leur récepteur intranucléaire spécifique provoquent des changements dans la transcription d'une grande variété de gènes, associée en partie à l'homéostasie du calcium.

La muqueuse de l'intestin grêle est le principal organe cible pour la vitamine D favorisant la résorption du calcium de l'alimentation par la médiation de la transcription des gènes codant des protéines qui facilitent le transport du calcium. Il existe aussi des preuves récentes qui appuient l'hypothèse d'une action non génomique rapide sur les canaux de calcium qui peuvent impliquer un récepteur membranaire. Des taux sériques adéquats de vitamine D sont nécessaires pour assurer un apport de calcium disponible pour le remodelage osseux mais aussi pour la synthèse ostéoblastique de l'ostéopontine, de l'ostéonectine et de l'ostéocalcine.

Une carence en vitamine D augmente les taux sériques de PTH avec comme conséquence une stimulation de la résorption ostéocalcique et de l'ensemble du remodelage, ce qui conduit à une fragilité osseuse accrue.

Il n'existe pas de durée maximale de traitement, la carence doit être comblée tout au long de la vie. (17) (104)

### *Effets indésirables*

---

L'hypercalcémie est l'effet indésirable le plus souvent rencontré. Les recommandations indiquent qu'il faut suivre l'évolution sérique du calcium lors de la supplémentation en vitamine D.

L'intoxication à la vitamine D est extrêmement rare, elle conduit à une hypercalciurie, avec un risque de lithiase urinaire et à une hypercalcémie avec hyperphosphatémie.

## Marqueurs osseux

---

Il est possible de doser des marqueurs spécifiques du tissu osseux qui sont le reflet de l'activité du remodelage osseux. Il s'agit notamment du dosage sérique de l'ostéocalcine et de l'iso-enzyme osseuse des phosphatases alcalines pour ce qui est de l'activité de formation osseuse et d'autre part il y a le dosage des molécules de pontage du collagène (pyridinoline et déoxy-pyridinoline libres et totales) et surtout de leurs formes associées à des peptides (Propeptide C- terminal du collagène de type I (PICP), Propeptide N- terminal du collagène de type I (PINP), N (NTX) et C-télopeptides (CTX) du collagène de type I) reflétant fidèlement le niveau de résorption.

L'apport de ces marqueurs biologiques dans l'évaluation du risque individuel d'ostéoporose fait toujours l'objet d'un débat, bien que l'hyper-remodelage osseux constitue un facteur prédictif du risque fracturaire indépendant de la valeur de la DMO. (108) (109)

## Nouvelles pistes de traitement

---

Les avancées dans la compréhension des mécanismes moléculaires liés à l'ostéoporose promettent de nouvelles pistes de traitement. La sclérotine et les BMPs sont les premières cibles des essais pré-cliniques pour les traitements ostéoformateurs. Les facteurs de croissances des ostéoclastes et les substances se fixant aux récepteurs des ostéoclastes (cathepsine K, Glucose like peptide 2, ostéoprotégérine, intégrine, RANK-L, ligand soluble de l'ostéoprotégérine) sont des cibles potentielles pour la fabrication de nouveaux médicaments anti-resorptifs. Les essais cliniques de l'ostéoprotégérine indiquent un effet positif sur la densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées. Un inhibiteur de la cathepsine K est en cours d'étude. Les inhibiteurs des cytokines, en particulier IL-1 et IL-6 pourraient être intéressants dans l'ostéoporose pour contrer les effets des ostéoclastes. Le problème vient du fait de l'action sur plusieurs organes de ces cytokines (**Figure 21**). (11) (110) (111)

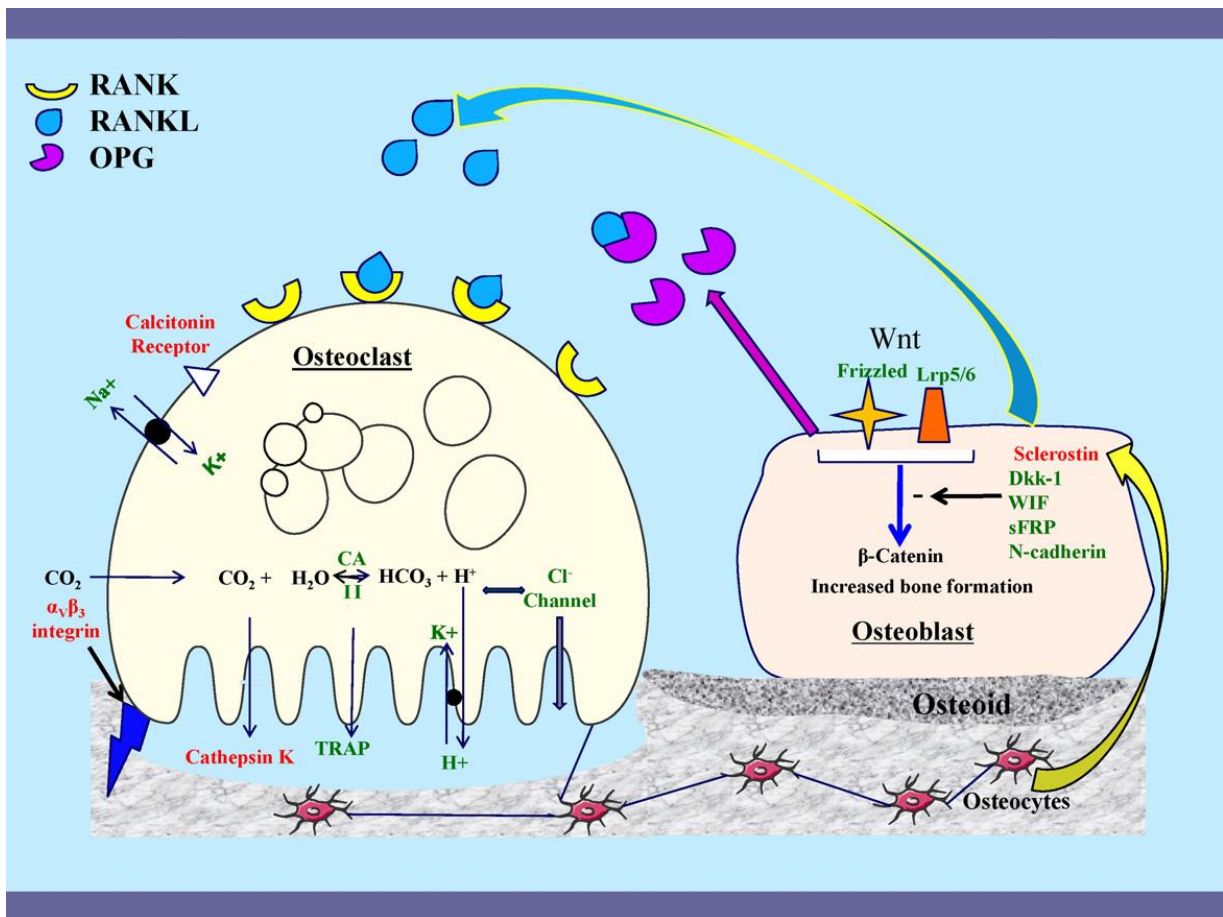


Figure 21 Différentes pistes moléculaires (en rouge) pour les nouveaux médicaments (11).

Les approches futures peuvent inclure la modification génétique et les méthodes de pharmacogénétique en raison de notre connaissance toujours grandissante de la génétique des maladies osseuses. Un certain nombre de gènes ont été identifiés comme pouvant être associés à l'ostéoporose et aux fractures, mais les résultats sont contradictoires. Il a été démontré que le polymorphisme des gènes du collagène, des récepteurs aux œstrogènes et des récepteurs à la vitamine D est associé à la densité minérale osseuse et aux fractures chez les femmes âgées.

Dans une perspective globale, le traitement doit être abordable et accessible à la plupart des personnes dans le besoin, mais les médicaments nouvellement développés ont tendance à être coûteux.

### Traitement non pharmacologique

Il est recommandé de pratiquer une activité physique qui permet de porter son propre poids et de faire des exercices de renforcement musculaire (par exemple, la marche, la course, la danse, le tai-chi, le step, le tennis, l'aérobic). L'activité physique réduit le taux de chutes et diminue les risques de fracture. Des études prospectives et cas-témoins indiquent que l'activité physique est associée à une réduction de 20% à 40% du risque de fracture de la hanche. Une méta-analyse de 18 essais cliniques, randomisés chez des femmes ménopausées, qui analysaient les effets de l'exercice sur la DMO a indiqué que la marche a des effets bénéfiques sur la DMO à la fois au niveau de la colonne vertébrale et au niveau de la hanche, alors que l'exercice aérobic a été efficace dans l'augmentation

de la DMO au niveau du poignet. L'impact au sol est nécessaire pour faire pencher la balance du remodelage osseux vers la formation osseuse. La durée de cette activité doit être de 30 à 60 minutes par jour. Les activités de groupe sont aussi préconisées avec des exercices personnels à effectuer à domicile. (112) (113) (114) (115) (116)

Tous les facteurs de risques évitables, tels que la consommation excessive d'alcool, de tabac, de café ou de médicaments à risque de somnolence doivent être bannis.

Le lieu d'habitation doit être adapté au mieux pour éviter les chutes : supprimer les tapis ou les fixer au sol, aménager la salle de bain avec des tapis antidérapants, vérifier la luminosité de chaque pièce.

Il existe des solutions de protection anatomique, le protecteur de hanches, qui peut être porté par les personnes les plus à risque de chute. Il permet de réduire le risque de fracture du col du fémur. (117) (102) (118)

## Partie II : Education thérapeutique du patient (ETP), généralités et application à l'ostéoporose

---

### Généralités

---

#### Définition

---

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

- Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient.
- Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières ainsi que des comportements liés à la santé et à la maladie. L'objectif est d'aider les patients ainsi que leur famille à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. »

En terme de méthode, l'éducation thérapeutique doit être distinguée de la simple diffusion d'information ou de l'accompagnement du malade, défini comme un processus externe veillant à soutenir le patient et son entourage, y compris dans le cas d'un accompagnement pour une bonne adhésion aux traitements. Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. Il en est de même de l'information sur les traitements, en vue d'une participation du patient à la prise de décision.

La gestion d'un traitement chronique relève d'un certain nombre d'habiletés, tant techniques (gestes, manipulations...) que cognitives (rapports, règle de trois, gestion du temps, mémorisation, analyse et adaptation...) et psychoaffectives (communication, sollicitation d'aide, expression et explication, négociation, refus...). Il s'agit d'aider le patient à développer de réelles compétences afin de lui permettre de vivre au quotidien, sachant qu'il devra en permanence s'adapter, changer et qu'une prescription ne peut en aucun cas tenir compte des aléas rencontrés.

Bien qu'il soit plus rapide et facile de montrer un geste, une technique, il est plus efficace de rechercher une réelle intégration de la compétence. Il est préférable de laisser le patient découvrir tranquillement le dispositif et le laisser agir, dans un premier temps, spontanément. Cette notion de découverte est trop souvent absente de la logique d'éducation des soignants. De plus, il est rare mais néanmoins indispensable que les soignants réévaluent la manipulation des techniques alors que le patient gère son traitement depuis des années. (119)

## Quand proposer l'éducation thérapeutique du patient ?

---

L'éducation du patient est planifiée comme un processus continu lié aux besoins du patient et à sa compréhension. L'ETP peut être proposée à n'importe quel moment dans le parcours du patient. Un programme structuré d'ETP se déroule indépendamment du temps de consultation mais doit être inclus dans le parcours de soin du patient. La présence de l'entourage du patient aux séances d'ETP est souhaitée.

## La loi Hôpital Patient Santé Territoires (HPST)

---

La loi Hôpital Patient Santé Territoires définit le cadre réglementaire de l'éducation thérapeutique du patient en France. Elle introduit dans le code de la santé publique par la loi du 21 juillet 2009 « HPST » (art. L. 1161-1 à L. 1161-4), pour la première fois en Europe, la conception moderne d'ETP et définit l'ETP comme un processus ayant pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie (art. L. 1161-1 de CSP).

Par ailleurs, elle précise que le patient peut refuser d'adhérer à un programme l'ETP et, cela, sans conséquence pour lui. Les programmes d'ETP doivent être conformes à un cahier des charges national dont les modalités d'élaboration et le contenu sont définis par arrêté du Ministre chargé de la Santé. Ils sont mis en œuvre au niveau local, après autorisation des ARS (art. L. 11612) qui coordonnent d'ailleurs l'offre territoriale. L'ETP est proposée au malade par le médecin prescripteur et donne lieu à l'élaboration d'un programme personnalisé (art. L. 1161-2), en accord avec les préconisations de l'HAS.

D'après la loi HPST, l'éducation thérapeutique comporte:

- les programmes d'éducation thérapeutique proprement dit comme définis par l'HAS ;
- les actions d'accompagnement qui ont pour objet d'apporter une assistance et un soutien aux malades, ou à leur entourage, dans la prise en charge de la maladie (art. L. 1161-3) ;
- les programmes d'apprentissage qui ont pour objet l'appropriation par les patients des gestes techniques permettant l'utilisation d'un médicament le nécessitant (art. L. 1161-5).

Enfin, la loi HPST indique que les entreprises exploitant un médicament, un dispositif médical ou un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) ne doivent avoir aucun contact avec le malade ou son entourage (art. L. 1161-1). Elles ne peuvent ni élaborer, ni mettre en œuvre des programmes d'éducation en direct. En revanche, ces actions peuvent être soutenues financièrement par ces industriels (art. L. 1161-4 et L. 1161-5).

Des dispositions pénales sont présentes : selon la loi du 21 juillet 2009 – art. 84, est puni de 30 000 € d'amende le fait de mettre en œuvre un programme sans une autorisation.

## Les décrets n° 2010-904 et -906 et arrêtés relatifs aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient

---

Les décrets n° 2010-904 et -906 précisent la teneur des dossiers de demande d'autorisation à l'ARS en respectant la déclaration d'un certain nombre d'items, notamment les effectifs et la

qualification des personnels, les objectifs du programme, la population concernée par le programme, et les sources de financements. Les ARS doivent répondre dans les trois mois suivant le dépôt du dit dossier et l'autorisation est accordée pour quatre ans, sous réserve que le programme démarre dans les 12 mois et qu'il soit sans interruption de plus de six mois. Un retrait de l'accord est possible, si les conditions sont non requises. Tout changement dans le programme initialement déposé doit être signalé et peut donner lieu à une nouvelle demande d'autorisation. (120) (121)

L'ETP concerne, sauf exception (répondant à un besoin particulier à expliciter), une ou plusieurs des 30 affections de longue durée exonérant du ticket modérateur (ALD 30), ainsi que l'asthme et les maladies rares ou un ou plusieurs problèmes de santé considérés comme prioritaires au niveau régional.

### Comment être autorisé :

Le décret précise que, pour que le programme d'ETP soit autorisé par les ARS, il faut que le programme soit coordonné par un médecin. Un échange est prévu entre les intervenants et en particulier le médecin traitant (compte-rendu de séances d'ETP).

Le programme comporte au minimum deux professionnels de santé différents, dont un médecin s'il n'est pas le coordonnateur. Enfin il faut qu'au moins un des acteurs du programme justifie des compétences en ETP ou d'une expérience rapportée par écrit d'au moins deux ans. Il doit prouver avoir bénéficié d'une formation initiale ou d'une formation continue d'une durée minimale de 40 heures (certificat ou diplôme).

Les patients, individuellement ou par le biais de leurs associations, sont sollicités dans les phases de conception, de mise en œuvre et d'évaluation d'un programme d'ETP spécifique à une ou des pathologies chroniques.

### Compétences requises

L'éducation thérapeutique du patient peut être dispensée par les professionnels de santé mentionnés aux livres I<sup>er</sup> et II et aux titres I<sup>er</sup> à VII du livre III de la quatrième partie du code de la santé publique.

- « Elle peut être assurée avec le concours d'autres professionnels ». C'est donc un travail en coopération.
- « Les membres des associations agréées et des organismes œuvrant dans le champ de la promotion de la santé, la prévention ou l'éducation pour la santé peuvent participer à l'éducation thérapeutique du patient dans le champ déterminé par les cahiers des charges. » L'éducation thérapeutique peut nécessiter un réseau ou une association de patients ou de professionnels de santé pour sa mise en place. L'intervention de patients dans les séances collectives d'éducation thérapeutique peut être complémentaire de l'intervention des professionnels de santé (partage d'expérience sur la maladie et ses traitements, relais des messages délivrés par les professionnels de santé).

Les formations de 40 heures apportent à l'éducateur en ETP 15 compétences, regroupées en sept compétences génériques et associées à quatre domaines :



- **Compétences relationnelles** comme savoir communiquer de manière empathique, savoir s'adapter au niveau socio-éducatif du patient, savoir encourager la motivation du patient tout au long de sa maladie.
- **Compétences pédagogiques et d'animation** comme savoir choisir et utiliser de manière adéquate des techniques et des outils pédagogiques qui facilitent l'acquisition des compétences d'auto-soins et d'adaptation.
- **Compétences méthodologiques et organisationnelles** comme savoir concevoir et organiser un programme individuel d'ETP, savoir coordonner les actions entre les professionnels de santé dans la durée.
- **Compétences biomédicales et de soins** comme avoir une connaissance de la maladie chronique et de ses stratégies de prise en charge thérapeutique.

Les compétences pour dispenser l'éducation thérapeutique peuvent être partagées au sein d'une équipe pluridisciplinaire.

Le référentiel déclinant ces compétences et les conditions nécessaires à leur acquisition sont fixés par l'arrêté du ministre chargé de la santé :

Compétences pour dispenser l'éducation thérapeutique	Domaine associé			
	I	II	III	IV
<b>A. - Identifier les besoins, notamment d'apprentissage, du patient, y compris les attentes non verbalisées</b>				
- « 5. Identifier les besoins objectifs et subjectifs des patients »		X	X	
<b>B. - Adapter son comportement et sa pratique professionnelle au patient et à son entourage</b>				
- « 1. Adapter son comportement professionnel aux patients et à leur maladie (aiguë/chronique) »	X			
- « 2. Adapter son comportement professionnel aux patients, à leurs familles et à leurs proches »	X			
- « 3. Adapter en permanence ses rôle et actions avec le rôle et les actions des équipes de soins et d'éducation avec lesquelles il travaille »			X	
<b>C. - Communiquer et développer des relations avec le patient afin de le soutenir dans l'expression de ses besoins de santé</b>				
- « 4. Communiquer de manière empathique avec les patients »	X	X		
- « 6. Prendre en considération l'état émotionnel des patients, leur vécu et leurs représentations de la maladie et de son traitement »	X	X		
<b>D. - Acquérir et développer une posture éducative, notamment pour négocier des objectifs éducatifs partagés avec le patient</b>				
- « 7. Aider les patients à apprendre »		X		
- « 8.a) Apprendre aux patients à gérer leur traitement »				X
- « 8.b) Apprendre aux patients à utiliser les ressources sanitaires, sociales et économiques disponibles »		X		
- « 9. Aider les patients à gérer leur mode de vie »		X	X	
- « 12. Tenir compte dans l'éducation thérapeutique du patient des dimensions pédagogiques, psychologiques et sociales de la prise en charge à long terme »	X		X	
<b>E. - Utiliser les outils pédagogiques adaptés et gérer l'information et les documents nécessaires au suivi de la maladie</b>				
- « 10. Choisir des outils adaptés à chaque patient »		X	X	
- « 11. Utiliser ces outils et les intégrer dans la prise en charge des patients et dans leur propre processus apprentissage »		X	X	
<b>F. - Evaluer la démarche éducative et ses effets, et apporter en conséquence des ajustements</b>				
- « 13. Evaluer l'éducation du patient et ses effets thérapeutiques (cliniques, biologiques, psychologiques, pédagogiques, sociaux, économiques) et apporter les ajustements indiqués »		X		X
- « 14. Evaluer et améliorer de façon périodique la performance pédagogique des soignants »			X	
<b>G. - Adapter la démarche éducative aux situations interférant dans la gestion normale de la maladie</b>				
- « 15. Eduquer et conseiller les patients quant à la gestion des crises et aux facteurs qui interfèrent avec la gestion normale de leur maladie »				X

Figure 22 Compétences nécessaires à la pratique de l'ETP

## Auto-évaluation :

Chaque programme doit être auto-évalué annuellement en interne selon une procédure établie par l'HAS. C'est une démarche d'évaluation pédagogique qui engage les équipes et coordonnateurs à évaluer eux-mêmes et pour eux-mêmes leur programme d'ETP et à prendre des décisions pour en améliorer la qualité et l'ajuster tout au long de sa mise en œuvre. Elle repose sur une analyse qualitative et quantitative des points forts et des points faibles du programme d'ETP. L'auto-évaluation permet aux équipes de comparer leurs pratiques, leur organisation et leur coordination, à un référentiel construit par les équipes elles-mêmes dans le cadre du dossier d'autorisation ARS. Elle s'attachera à analyser différents critères de jugement, tels que le taux de participation des patients, le nombre de séances réalisées, collectives et individuelles, le profil des patients, etc... En parallèle, une évaluation quadriennale du programme doit être pratiquée et envoyée à l'ARS pour valider le renouvellement de l'autorisation.

Le programme d'ETP doit être personnalisé avec des objectifs éducatifs partagés avec le patient, définis en amont et des critères précis d'efficacité (qualité de vie, autonomie, critères psychosociaux, etc.). Les finalités spécifiques sont l'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins et d'adaptation. Il faut prévoir un dossier d'ETP (papier ou électronique) contenant le consentement de participation au programme par le patient, ainsi que l'accord pour la transmission des informations (ex : déclaration à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)). Il faut aussi prévoir un engagement de confidentialité et de déontologie signé par les éducateurs.

## L'éducation thérapeutique du patient en pratique

---

Un programme d'ETP s'attache théoriquement à agir sur trois niveaux : l'information, le savoir-être et le savoir-faire, afin de changer le comportement du patient, dans le but d'améliorer son observance, son état de santé et donc sa qualité de vie :

- **l'information** agit sur la connaissance du patient, en permettant de fournir des explications, en agissant sur la connaissance et l'acceptation de la maladie, en faisant connaître l'utilité et les limites des traitements mais également les personnes et structures ressources ;

- **le savoir-être ou le faire-face** agit sur l'attitude vis-à-vis d'une situation ou d'un état en permettant au patient par exemple de penser que l'on peut intervenir pour améliorer sa santé, en lui permettant d'intégrer les notions de prévention et lui faisant accepter de solliciter de l'aide et de former des alliances ;

- **le savoir-faire** agit plus particulièrement sur les comportements du patient en lui permettant de pouvoir gérer ses traitements, d'utiliser les ressources, de protéger sa santé, de gérer les complications/symptômes et de gérer les répercussions psychologiques entre autre. (122)

L'ETP contribue à **l'acquisition de compétences d'auto-soins** en lien avec la prise en charge de la maladie chronique, les besoins et les attentes du patient. Les compétences d'auto-soins représentent des décisions que le patient prend avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé.

Cela peut être par exemple :

- Soulager les symptômes, prendre en compte les résultats d'une auto-surveillance, d'une auto-mesure.
- Adapter des doses de médicaments.
- Mettre en œuvre des modifications du mode de vie (équilibre diététique, programme d'exercices physiques.. ).
- Prévenir les complications évitables.
- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie.
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie et des traitements.

L'ETP s'appuie sur le vécu et les expériences antérieures du patient. Elle prend en compte ses **compétences d'adaptation** qui peuvent être existantes, à mobiliser ou à acquérir.

Selon l'OMS, les compétences d'adaptation sont « des compétences personnelles, cognitives et physiques, qui permettent à des individus de maîtriser et de diriger leur existence, et d'acquérir la capacité à vivre dans leur environnement et à modifier celui-ci ».

Les compétences d'adaptation recouvrent des dimensions telles que :

- Se connaître soi-même, avoir confiance en soi.
- Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.
- Prendre des décisions et résoudre un problème.
- Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.
- S'observer, s'évaluer et se renforcer.

Les compétences d'adaptation reposent sur le développement de l'auto-détermination et de la capacité d'agir du patient. Elles permettent de soutenir l'acquisition des compétences d'auto-soins.

### Intégration de l'éducation dans la stratégie thérapeutique :

Les recommandations internationales et nationales soulignent l'importance d'intégrer l'éducation dans la stratégie globale de prise en charge de la maladie chronique. Elle doit être complémentaire des traitements et des soins, de la prévention des complications et de leurs conséquences et des priorités de vie définies par le patient.

### Programme spécialisé d'ETP :

L'ETP doit être structurée à partir d'un programme et les étapes de sa mise en œuvre doivent être organisées. Chacune des étapes s'inscrit dans un cadre logique :

- **Première étape** : Identification des besoins du patient. C'est l'étape du diagnostic éducatif
- **Deuxième étape** : Formuler les compétences à acquérir. Il faut définir avec son patient les compétences à acquérir, mobiliser ou maintenir au regard de son projet. Il faut veiller à l'établissement de compétences à acquérir négociées avec le patient.

- **Troisième étape** : Sélectionner le contenu de l'information à proposer. Il faut sélectionner les méthodes et les techniques participatives d'apprentissage qui vont faciliter les interactions avec le patient pour l'acquisition des compétences.
- **Quatrième étape** : Evaluer les compétences acquises. Il s'agit d'évaluer les acquisitions de compétences, l'adaptation du patient, les changements mis en œuvre dans sa vie quotidienne mais aussi évaluer le déroulement et la pertinence du programme en montrant au patient et au professionnel de santé ce que le patient a compris, la manière dont il s'adapte à sa maladie et éventuellement ce qu'il lui reste à accomplir.

La mise en place d'un programme d'ETP exige des structures et un nouveau mode d'organisation de plus en plus complexes. La récente création des sociétés interprofessionnelles de soins ambulatoires (SISA) permettra aux professionnels de ville de créer dans un cadre réglementaire des programmes d'ETP, sous financement des ARS.

## Education Thérapeutique et ostéoporose

L'ostéoporose est une pathologie grave nécessitant des changements importants d'habitudes de vie. Elle requiert des patientes une attention particulière sur les apports alimentaires, les modalités de prises de médicaments et la prévention des chutes. Elle exige de la part des médecins de pratiquer le dépistage et les diagnostics les plus précoces, d'être attentifs sur le ressenti des patients sur leurs traitements et de vérifier la compliance de ces derniers. Lors de la dispensation, les pharmaciens doivent faire preuve d'exigence sur les explications des médicaments délivrés au patient et être attentifs sur la bonne adhésion au traitement lors des renouvellements.

Trois facteurs sont essentiels à une prise en charge optimale de l'ostéoporose :

- une bonne perception de la maladie par le patient
- une prise en charge efficiente en particulier lors de la première fracture
- une adhésion pérenne au traitement

## Perception des patientes sur leur maladie et leur traitement

L'OPM n'est pas souvent considérée par les patientes comme une maladie grave. Les patientes n'ont pas conscience des risques accrus de fractures qu'elles encourent. Une étude a montré qu'une majorité de femmes ayant déjà subi une fracture (près de 69%) pense qu'elles ont un risque de fracture identique ou plus faible que les femmes du même âge indemne de fracture. Une seconde étude, GLOW (Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women), avance le chiffre de 25% de femmes conscientes d'avoir un risque de fracture parmi celles ayant un index élevé de fracture.

Selon l'enquête française ROAD qui a porté sur la perception de femmes nouvellement diagnostiquées, les patientes ont globalement peur de la maladie (67 %) et 92 % perçoivent le risque ultérieur de fracture et de perte d'autonomie. La prise de conscience augmente avec l'âge. Comme le

rappelle Eric Lespessailles et coll dans leur revue de la littérature, « nombre de patientes ne font pas le lien entre l'OPM et les fractures et particulièrement dans leur cas personnel, celles-ci étant attribuées aux chutes et non à la fragilité osseuse ». Ainsi, le terme de fracture par fragilité ou par traumatisme minime, bien qu'ayant un sens précis pour les praticiens et un lien fort avec une densité osseuse basse, n'est pas très évocateur chez les patientes et peut même chez certaines personnes âgées être perçu comme inapproprié. Certaines patientes perçoivent l'OPM comme relevant uniquement de la vieillesse ou de la fatalité. La variabilité des profils de patientes est confirmée par une autre étude montrant que 58 % des patientes ne se sentaient pas concernées par la maladie.

Si la perception du risque fracturaire par les patientes s'estompe ou s'efface, il faut craindre une absence d'écoute de la part de ces dernières auprès de leur environnement médical. Le malade n'est plus acteur de la prise en charge de sa pathologie mais en devient le simple spectateur résigné devant une situation considérée comme normale et inéluctable. La portée des séances d'ETP s'en trouve annihilée. La bonne perception de la maladie est donc essentielle pour obtenir une évolution ultérieure favorable. (123) (124)

## Prise en charge après la première fracture

---

Bien qu'essentiel dans le dépistage, le diagnostic de l'ostéoporose n'est pas prioritaire et systématique après une fracture. On constate un décalage entre le soin des fractures de basse énergie et le diagnostic. Cette discordance a pour conséquence une absence de traitement adéquat et immédiat de l'ostéoporose. Ce constat est international. Il faut cependant remarquer que les femmes sont dépistées en plus grand nombre que les hommes.

Plusieurs facteurs peuvent influencer la recherche de l'ostéoporose chez les patients atteints de fractures : l'âge du patient, le sexe ou le type de fracture.

Avant de procéder à l'amélioration des pratiques professionnelles, il faut réaliser une évaluation des stratégies nationales. La gestion de la maladie ostéoporotique doit être intégrée dans les protocoles de soins post-fracture. Les personnes âgées de plus de 40 ans qui présentent des fractures de fragilité devraient être soumises automatiquement à un processus de diagnostic et de traitement de l'ostéoporose afin de réduire le risque d'une nouvelle fracture dans l'avenir. (125)

Le manque de communication entre les services de chirurgie orthopédique et les spécialistes en rhumatologie ou les médecins traitants conduit souvent à un diagnostic retardé voire inexistant. Une équipe de l'université de Vancouver a testé un programme d'alerte organisé à partir de la fracture sentinelle du poignet appelé Wristwatch. Un groupe de patient reçoit une petite éducation (à partir de flyer, de suivi par téléphone et de demande de lettre du chirurgien pour le médecin traitant) et un autre reçoit les soins habituels. L'objectif est d'informer le médecin traitant de la fracture pour dépister les patients. Les résultats indiquent que 92% des sujets du groupe informé ont été dépistés pour l'ostéoporose par rapport au groupe témoin dont seulement 23% ont été dépistés. (126)

Suite à une fracture, la communication réactive tant vers les professionnels de santé que les patients ainsi que l'information précoce sur l'ostéoporose et ses protocoles de soins sont indispensables pour obtenir un pronostic favorable et une évolution bénéfique de la maladie.

Bernard Cortet et Olivier Bénichou dans leur publication ont bien défini les différents termes utilisés pour caractériser la prise effective de médicament et le suivi de la prescription par le patient.

Ainsi « l'observance est définie comme l'étendue du comportement d'un individu (en termes de prise médicamenteuse ou de suivi des recommandations diététiques) par rapport à un avis médical ou d'une façon plus générale à un avis concernant la dispensation de conseils de bonne santé.

Le concept d'observance dans son acceptation la plus large repose donc sur la soumission et l'attitude passive du patient vis à vis du corps médical. Il occulte le comportement proactif du soigné vers le soignant pour se limiter à une relation d'autorité du professionnel de santé considéré comme le sachant vers son patient soumis. C'est pourquoi, le terme d'adhésion est désormais préféré à celui d'observance, car il prend en compte la relation équilibrée entre le patient et le professionnel de santé.

La persistance se définit comme le pourcentage de patients toujours sous traitement à l'issue d'une période donnée alors que l'adhérence étudie le nombre de jours de prise médicamenteuse effective sur une période donnée. » (127)

Même s'il est difficile de quantifier l'adhésion à un traitement, plusieurs équipes utilisent le *medication possession ratio* (MPR), défini par le nombre de jours de traitement délivrés par le pharmacien pendant une période donnée divisé par le nombre total de jours dans cette période.

Une autre méthode plus fiable mais pas infaillible consiste à utiliser des piluliers intelligents transmettant le plus souvent par internet la prise effective du médicament. Après cette dernière, il reste bien entendu à s'assurer que le médicament a bien été ingéré par le patient. A ce jour, aucune publication sur l'utilisation de ces appareils n'a été effectuée dans le cadre de l'ostéoporose.

On estime à 80 % le taux d'adhésion admis comme satisfaisant sachant qu'à partir de 60% les effets des BPs commencent à être bénéfiques.

Un patient est considéré comme persistant si l'écart entre les renouvellements d'ordonnances ne dépasse pas 30 jours.

Plusieurs études ont évalué l'adhésion du traitement ostéoporotique, en particulier des BPs. Leurs résultats se rejoignent : après un an de traitement seulement **50% des patients sont adhérents, 35% après 2 ans de traitement et 30% après 3 ans de traitement**. Le chiffre de la **persistance n'atteint pas 30% à 4 ans**, c'est-à-dire qu'il y a moins d'un tiers des patients qui continuent leur traitement pendant la durée minimale, et sur ce tiers, au maximum seulement 50% sont adhérents. En conclusion, il y a **moins de 15% des patients ostéoporotiques qui prennent bien leur traitement par BPs sur la durée minimale de prescription de 4 ans** (renouvelable une fois). (128) (129)

Il en est de même pour les SERMS avec seulement 54% de patients adhérents à 2 ans et pour le THM avec environ 40 % d'abandon de traitement au cours de la première année. (130) (127)

Une étude anglaise a démontré la différence entre le point de vue du médecin traitant sur l'adhésion au traitement et l'adhésion réelle, basée sur les relevés de délivrance en pharmacies. En moyenne, les médecins ont estimé que 67,2% de leurs patients étaient adhérent tandis que 40,0% des patients l'étaient réellement. (131)

Des chercheurs ont comparé l'adhésion à un traitement par bisphosphonates en fonction des modalités d'administration : une fois par jour ou une fois par semaine. Les informations étaient issues d'une base de données américaine obtenues à partir de 14 000 pharmaciens soit environ 25 % de l'ensemble des pharmaciens américains. Des patients de plus de 50 ans ont été ainsi divisés en deux groupes, le premier recevant un bisphosphonate per os au quotidien (alendronate 5 ou 10 mg ou risédronate 5 mg) et le second recevant un bisphosphonate sous forme hebdomadaire (alendronate 35 ou 70 mg ou risédronate 35 mg). L'adhésion était meilleure pour les formes hebdomadaires (65 %) que pour les formes quotidiennes (54 %). Une autre étude équivalente a comparé l'adhésion pour les formes hebdomadaires obtenant un résultat de 58,1% d'adhésion contre 44,6% pour les formes quotidiennes. (127)

Une équipe de l'université d'Ottawa a développé une aide à la décision du traitement pour inclure les patientes dans le choix du traitement et surtout pour les informer des risques qu'elles encourent du fait de leur maladie. Après avoir rempli le questionnaire, les connaissances et l'implication des patientes sont passés de 47% à 87%. (132)

Une étude a évalué les préférences des patients quant à leur choix des traitements contre l'ostéoporose. Les patients préfèrent d'abord réduire le risque de fracture (57%) et ensuite ne pas avoir d'effets secondaires (20%). (133)

L'adhésion au traitement par le patient est essentielle au succès thérapeutique. En cas d'échec, il faut s'interroger sur les causes qui conduisent à l'absence d'adhésion.

### Causes de la non-adhésion

Les effets secondaires et leur survenue souvent plus hypothétique que réelle constituent un frein à l'adhésion. Les patientes ayant entendu parler des effets secondaires ou les ayant ressentis adhèrent moins facilement.

Une autre cause fréquente du non-respect des prises est la survenue d'une fracture sous traitement par bisphosphonate. Aucun avantage n'est alors perçu à prendre le traitement.

Les patientes sont souvent réticentes à prendre un médicament pour une maladie asymptomatique, surtout si elles ont peu confiance dans l'« efficacité » du médicament.

Certaines patientes perçoivent les médicaments comme inutiles si elles sont en bonne santé ou elles préfèrent un traitement « naturel » et estiment que la supplémentation en calcium et en vitamine D est suffisante. Les patientes peuvent être plus adhérentes si elles craignent les conséquences de la fracture, à condition de se percevoir comme un sujet à risque. La disponibilité du calculateur FRAX qui permet aux professionnels de santé de calculer le risque de fracture sur 10 ans peut favoriser une meilleure compréhension des patientes de leur risque sur leur risque fracturaire et améliorer l'adhésion.

Plus les schémas et modalités de prise d'un traitement sont compliqués et contraignants, plus l'adhésion recule. Il a été décrit et prouvé que la complexité d'un traitement diminue sensiblement l'adhérence et la persistance du traitement.

La possibilité d'utiliser un bisphosphonate intraveineux une fois par an a le potentiel d'améliorer de façon significative la question de l'adhésion aux médicaments. Avec cette option de traitement, le respect est garanti pendant un an. En outre, elle supprime également l'un des principaux obstacles à



l'adhésion des patients avec des thérapies orales : les effets secondaires gastro-intestinaux potentiels. Toutefois, la prise annuelle ajoute une nouvelle dimension de l'adhésion, elle exige de la part de l'équipe pluridisciplinaire une attention supplémentaire et spécifique sur le suivi annuel du calendrier afin d'éviter toute omission du traitement. Dans ce cas, il faut veiller à ce que la patiente ne se désintéresse pas d'un traitement trop rare et finisse par obérer toutes les règles hygiéno-diététique acquises.

Des facteurs tels que l'âge, les antécédents d'examen ou de fractures sont peu discriminants entre les patients adhérents ou non adhérents. Lorsqu'une patiente est déjà suivie pour une autre pathologie asymptomatique comme l'hyperlipidémie, dont le traitement requière une adhésion optimale, elle bénéficie d'un facteur supplémentaire prédictif de grande adhésion aux bisphosphonates par voie orale. (134)

L'acceptation du changement de vie conditionne une meilleure adhésion.

Hors de l'hôpital, dans le champ ambulatoire, les médecins, les pharmaciens mais également les autres professionnels de santé comme les infirmières et les kinésithérapeutes ont un rôle important dans le maintien de l'adhésion et la persistance du traitement.

### Besoin d'un programme individualisé en présentiel

---

De multiples équipes éducatives ont constitué des questionnaires pour évaluer les connaissances des patientes ostéoporotiques. L'utilisation de ces questionnaires a permis de démontrer des lacunes dans les connaissances sur l'ostéoporose. Les résultats suggèrent une participation de la majorité des patientes à de séances d'éducation collective ou individuelle pour la réussite du traitement. (135)

Une étude relativement ancienne a comparé deux moyens d'éducation, un programme spécifique individualisé et un programme d'information standard. Il s'avère que le programme qui s'adapte aux différences de chacun permet un meilleur apprentissage que le programme d'information. (136)

Le suivi par téléphone des patients ne montre aucun impact sur l'adhésion au traitement dans l'ostéoporose. (137)

Ces différentes études renforcent l'idée d'un besoin d'un programme individualisé, basé sur les connaissances antérieures du patient (évalué par le diagnostic éducatif) et réalisé en contact direct et en présence du patient.

### Connaissances et formation continue

---

Une étude a prouvé qu'une équipe multidisciplinaire de ville a son rôle dans l'éducation thérapeutique sur l'ostéoporose. Il est essentiel que les équipes multidisciplinaires reçoivent une formation continue spécifique sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

Une étude de la fondation internationale contre l'ostéoporose a montré les lacunes des médecins traitant dans leur connaissance de l'ostéoporose et des médicaments contre l'ostéoporose.

Ces médecins demandent un système national de dépistage obligatoire pour leurs patients à risque de fracture ou ayant déjà subi une fracture (138). Une étude similaire nord-américaine a montré que les pharmaciens ne connaissent pas bien les modalités de prises des bisphosphonates. Compte tenu de l'importance des modalités de prises des BPs pour optimiser l'absorption du médicament et pour réduire sa toxicité, l'actualisation des connaissances sur l'ostéoporose et ses traitements doit être incluse dans la formation des pharmaciens d'officine désormais obligatoire depuis 2013 sous la forme du développement professionnel continu. (139)

Une équipe américaine a testé une méthode de mise à jour des connaissances par internet pour les médecins généralistes. Elle conclue que les connaissances d'un médecin augmentent après une seule lecture en ligne mais la prise en charge des patients n'est pas modifiée. (140)

La formation continue revêt essentiellement deux approches. La première est personnelle et concerne l'acquisition indépendante des connaissances sur des documentations et des programmes structurés reconnus et validés. La seconde est collective, s'inscrivant dans les structures professionnelles représentatives avec non seulement l'acquisition des connaissances mais leur évaluation avec celles des pratiques. Certaines formations doivent par ailleurs s'inscrire dans le champ interprofessionnel pour confronter les connaissances entre les différents professionnels de santé et se référer à des bases communes de connaissance dans le respect mutuel des champs de compétence, en ciblant une meilleure coordination médicale dans l'intérêt du patient.

L'OMS a ainsi recommandé une approche multidisciplinaire nationale coordonnée. Celle-ci intégrant un programme standardisé permettrait d'éviter le caractère clanique et isolé de l'exercice de chaque professionnel de santé en promouvant l'exercice collaboratif interprofessionnel. (141)

Le DPC (développement professionnel continu) illustre bien toutes ces exigences pour les pharmaciens.

## La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'ostéoporose

### Participer au programme d'ETP

Le pharmacien a pleinement sa place dans la participation aux programmes d'ETP. La loi HPST institue les bases législatives d'encadrement de l'ETP. Au même titre que d'autres professionnels de santé, le pharmacien est cité comme un intervenant potentiel important.

La nouvelle convention nationale des pharmaciens, notamment son sous-titre II article 17, qui incite au développement de l'éducation thérapeutique et son article 22 qui incite à la coordination interprofessionnelle des soins devrait permettre au pharmacien de ville de s'intégrer plus facilement dans des programmes d'ETP ou d'en créer de nouveaux avec l'appui d'une équipe de professionnels de santé. La question de la rémunération et du mode de rémunération est loin d'être tranchée et finalisée dans un contexte actuel de tension budgétaire importante pour les organismes financeurs de la santé quel qu'ils soient.

Aux Etats Unis, pays où les soins sont majoritairement à charge des patients, une équipe de recherche a montré que les patientes sont prêtes à rémunérer directement le pharmacien pour l'éducation, le suivi et le conseil relatifs à la ménopause et au traitement substitutif de la ménopause. (142)

### Relever la non-adhésion et augmenter l'adhésion au traitement :

Le dépistage de la non-adhésion est au cœur du métier de pharmacien d'officine. Un entretien individuel dans les mêmes conditions de confidentialité que les entretiens AVK suffit pour dépister une adhésion insuffisante. Le pharmacien peut s'aider de l'historique médicamenteux, du dossier pharmaceutique qui permet l'accès, grâce à la carte vitale, aux quatre derniers mois de dispensation de médicament ou d'un logiciel de suivi de délivrance médicamenteuse. Le pharmacien peut transmettre à l'équipe soignante le calcul du MPR. L'association Aferdos a créé un questionnaire permettant d'estimer l'adhésion et qui pourrait être transmis à toutes les patientes ostéoporotiques par les pharmaciens d'officine.

Après avoir détecté les causes de non-adhésion, le pharmacien peut avoir recours à un entretien pharmaceutique, au service du médecin prescripteur, celui d'une infirmière libérale ou de la famille de la patiente. (143)

Une étude a comparé l'adhésion de deux groupes de patientes. Le premier groupe était constitué par les patientes qui suivaient un entretien pharmaceutique, alors que le second était le groupe témoin exempt d'entretiens. Le premier groupe avait des résultats en termes d'adhésion significativement supérieur à 6 et 12 mois comparé au groupe témoin. (144)

Une équipe malaisienne a étudié l'impact d'entretiens pharmaceutiques. Elle a conclu que ceux-ci amélioraient les connaissances, la qualité de vie et la satisfaction chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, démontrant ainsi que les pharmaciens par leur pratique professionnelle ont la capacité et le potentiel de participer à l'amélioration de la santé osseuse des patientes. (145)

La mise en place d'entretien pharmaceutique peut donc augmenter l'adhésion et la persistance au traitement anti ostéoporotique.

### Appliquer le principe de conciliation médicamenteuse et déclarer les effets indésirables

Le pharmacien est le professionnel de santé impliqué dans la recherche des interactions entre médicaments. Il a donc sa place dans l'ostéoporose pour éviter ces interactions, les notifier et les faire remonter. Il en est de même pour les effets indésirables. Les patientes qui ne supportent pas bien leur traitement en parlent avec leur pharmacien. Celui-ci se doit de déclarer tout nouvel effet indésirable non connu au centre de pharmacovigilance de sa région. Il en informe le prescripteur et ensemble ils peuvent modifier la prescription.

### Adapter le schéma posologique et mettre en place la prescription électronique

Une méta-analyse américaine a démontré que changer le schéma posologique des traitements des patientes ostéoporotiques permet de gagner en confort et d'augmenter l'adhésion au traitement. L'e-prescription permet aussi d'augmenter l'adhésion et la persistance au traitement. Le pharmacien d'officine a son rôle à jouer dans la mise en place de l'e-prescription et dans les adaptations du schéma posologique en lien avec toute l'équipe multidisciplinaire. (137) (146)

Le pharmacien a aussi un rôle de prévention en délivrant des messages simples aux patients. Il peut aussi dépister les personnes à risques d'ostéoporose. Une équipe canadienne a testé un programme de dépistage de l'ostéoporose en pharmacie de ville chez des individus ayant au moins un facteur de risque. Le nombre d'individus testés par une ostéodensitométrie a doublé par rapport à la population nationale et ont été dirigés vers leur médecin (147).

Une étude américaine a quantifié le gain financier potentiel pour la société lors du dépistage en pharmacie de ville. Ils estiment à près de 5000 dollars ce gain potentiel. (148)

Un programme standardisé de dépistage en pharmacie peut permettre d'améliorer le nombre de patients diagnostiqués et éviter la survenue de fracture et l'entrée dans la dépendance.

## Expériences existantes

---

Il existe de nombreux programmes d'ETP utilisés dans le monde dans la prise en charge de l'ostéoporose. La participation des pharmaciens aux programmes reste toutefois marginale.

Les auteurs d'une étude américaine ont réalisé une revue systématique de la littérature des interventions visant à améliorer l'adhésion au traitement de l'ostéoporose. Seules les études contrôlées décrivant l'intervention et les résultats sur l'adhésion ont été sélectionnées (Figure 23).

Les auteurs concluent qu'une intervention ciblée dans la prise en charge des patientes ostéoporotiques permet d'améliorer significativement l'adhésion et la persistance au traitement. Compte-tenu du faible nombre d'études, les auteurs n'ont pas pu déterminer quel type d'intervention apportait le meilleur résultat. Cependant, dans tous ces essais, un suivi périodique entre les patients et les professionnels de la santé semble être bénéfique. Aucune étude n'impliquait directement un pharmacien. (149)

Characteristics of selected studies designed to improve osteoporosis medication adherence

Study	Design	Country	Setting	Study Population and Description	
				No. of participants	Description
Shu et al, 2008 [23]	RCT	US	Physicians' offices/Telephone/Mail	Control:	46 Usual care.
				Intervention:	80 Patients received a letter with osteoporosis information and an automated phone call inviting them for a BMD test. Their physicians received osteoporosis education.
Delmas et al, 2007 [25]	RCT	Multinational	Hospital-based and academic clinics	Control:	1113 Patients received Calcium, Vitamin D, and risedronate (5mg) with instructions for taking the medication. At weeks 13 and 25 patients received information about the importance of adherence with therapy.
				Intervention:	1189 Same as control except patients also received feedback on their response to therapy based on BTM measurements at weeks 13 and 25.
Cook et al, 2007 [27]	NRHCT	US	Clinic/Telephone	Control:	NR National baseline data on osteoporosis medication adherence was used.
				Intervention:	188 Patients received phone calls from nurse educators who provided counseling consistent with motivational interviewing principles.
				Control:	529 Weekly alendronate tablet (70mg) prescribed.
Cooper et al, 2006 [24]	RCT	UK	Physicians' offices	Intervention:	547 Monthly ibandronate tablet (150mg) and a patient support program that included information about osteoporosis; monthly reminder phone calls from nurses who provided dosing instructions, osteoporosis information, and stressed the importance of adherence; and a newsletter at 3 months.
				Control:	259 <sup>a</sup> Patients met with a physician (no leaflet provided).
Guilera et al, 2005 [26]	RCT	Spain	Physicians' offices	Intervention:	269 <sup>a</sup> Patients received a leaflet with information about osteoporosis and the importance of therapy adherence. The attending physician reviewed the leaflet with the patient.
				Control:	31 Patients received an osteoporosis informational brochure.
Schousboe et al, 2005 [28]	RCT	US	Clinic/Telephone	Intervention:	37 Patients received an osteoporosis informational brochure, BMD test, and four telephone consultations with a nurse educator.
				Control:	24 Usual care.
Clowes et al, 2004 [29]	RCT	UK	Osteoporosis clinic	Intervention:	Arm A: 24 Arm B: 25 Arm A: Patients met with nursing staff at 12, 24, 36 weeks and participated in pre-defined interviews consisting of open questions related to well-being and medication problems. Arm B: Same as Arm A except following each interview, patients were also presented with a graph showing their response to therapy based on BTM measurements.

Definitions of measured outcomes and results

Study	Measured Outcome(s)	Definition	Results			
			Control	Intervention	Effect Size <sup>e</sup>	P Value
Shu et al, 2008 [23]	Adherence <sup>a</sup>	A medication possession ration (MPR) – the ratio of available medication to the total number of days in the follow-up period.	76%	89%	0.24	0.28
	Persistence <sup>b</sup>	Days until discontinuation – where discontinuation is considered as at least 30 days without medication.	79 days	85 days	0.19	0.16
Delmas et al, 2007 [25]	Persistence <sup>c</sup>	Time in days from first dose of risedronate until discontinuation of therapy.	77%	80%	0.07	0.16
Cook et al, 2007 [27]	Adherence <sup>d</sup>	Pharmacy fill records were used to measure adherence, but an explicit definition of adherence was not provided.	41%	69%	0.58	0.009
Cooper et al, 2006 [24]	Adherence <sup>d</sup>	Filling at least five of six prescriptions.	73%	80%	0.17	0.008
	Persistence <sup>c</sup>	Number of days from study entry to date of the first failure to persist – where failure to persist is missing a month's prescription or withdrawal from the study.	39%	57%	0.36	< 0.0001
Guilera et al, 2005 [26]	Adherence <sup>d</sup>	A subject self-reported measure based on the responses to a four question adherence questionnaire – the Morisky test. (No items failed = high adherence)	47%	53%	0.10	0.38
Schousboe et al, 2005 [28]	Persistence <sup>c</sup>	A subject self-reported measure. Subjects asked if they were taking the medication in a survey 12 months from enrollment. (Yes = persistent, No = non-persistent)	71%	65%	-0.13	NS
Clowes et al, 2004 [29]	Adherence <sup>d</sup>	Ratio of tablets taken to tablets prescribed. (>75% = Adherent)	42%	Arm A: 68% Arm B: 63%	0.53 0.42	.05 .15
	Persistence <sup>c</sup>	Continuing to take medication for ≥ seven days prior to a 12 month study visit.	67%	Arm A: 88% Arm B: 79%	0.52 0.27	.06 .26

Figure 23 Description des différentes expériences d'éducation (49).

Aux Etats-Unis, une expérience a été menée auprès de pharmaciens d'officine pour optimiser la prise en charge médicamenteuse dans l'ostéoporose. Les pharmaciens ont préalablement participé à une formation spécifique certifiante (en présentiel et par auto-formation). Ils devaient envoyer par fax aux chercheurs, les rapports décrivant les difficultés des patients, les interventions réalisées pour y remédier et les interventions prévues à venir. Les pharmaciens ont listé les difficultés des patientes quant à leurs traitements : 18 % des femmes se plaignaient d'effets indésirables médicamenteux et 51% d'entre elles ne suivaient pas leur traitement correctement. Dans 90 % des cas, les pharmaciens ont directement conduit des entretiens avec leur patientes en les éduquant sur leur maladie et la gestion de celle-ci, ainsi qu'en leur proposant un traitement limitant les effets indésirables.

Les pharmaciens ont suggéré aux patientes de parler avec leur médecin de médicaments listés (sur ordonnance) (37,1%). Dans 17,9% des cas, ils ont contacté les médecins pour discuter des médicaments recommandés ou pour planifier un rendez-vous pour le patient. Environ 25 % des patientes ont consulté leur médecin et ont reçu un nouveau médicament.

Les pharmaciens ont passé en moyenne 14 minutes avec chaque patient pour identifier les problèmes et pratiquer l'entretien. Dans 85,1% des cas, le pharmacien se sentait confiant pour pratiquer les entretiens pharmaceutiques.

Sa fonction de dispensation place le pharmacien dans une position privilégiée et proche de chaque patiente pour identifier les difficultés rencontrées dans le traitement de sa pathologie. Les études statistiques démontrent clairement que dès lors que les pharmaciens approfondissent leur dispensation en identifiant les obstacles au bon déroulement du traitement et qu'ils pratiquent un entretien ciblé concomitant, la compliance médicamenteuse est très sensiblement améliorée. (150).

Il existe plusieurs expériences françaises de programme d'ETP :

- ALCOV : association de Lutte contre l'Ostéoporose dans les Vosges : c'est un réseau de prévention et d'éducation pour la santé des personnes à risque ostéoporotique.

Ce réseau est constitué par des personnels de santé (Médecins, Pharmaciens, Kinésithérapeutes, Diététiciens, Ergothérapeutes) concernés par la prévention du risque fracturaire chez les patients ostéoporotiques. Ces professionnels ont signé une charte d'adhésion. (151)

Les objectifs de ce réseau sont :

- D'informer les patientes sur le thème de l'ostéoporose
  - De façon individuelle lors de la prise en charge dans les différents ateliers ou collective (journée mondiale de l'ostéoporose)
- D'éduquer les patientes avec prise en charge dans le cadre de trois ateliers animés par des professionnels de santé.
  - Ostéoporose et diététique
  - Ostéoporose et prévention des chutes
  - Ostéoporose et exercices physiques
- De former les professionnels de santé

- Ecole de l'ostéoporose (CHR Orléans)

C'est un programme mise en place sous l'égide du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) en 2003. Les ateliers d'éducation sont quasiment identiques à ceux de l'ALCOV mais se déroulent sur 3h espacés d'un mois. 10 à 20 patients participent aux ateliers. Il y a 12 ateliers par an. Plus de 1000 personnes ont déjà participé à ces programmes.

- Programme d'ETP CHR Laon
- Consultations éducatives (Hopital Cochin)
- Programme d'ETP Metz-Thionville

Selon les recommandations européennes, l'adhésion au traitement, l'alimentation calcique et la prévention des chutes seraient les principales compétences à mettre en œuvre chez les patients. (123)

Le groupe de travail SOLID'OS de la Société Française de Rhumatologie a émis une liste de compétences à acquérir par les patients ostéoporotiques. Ce groupe pluridisciplinaire comprenant médecins, pharmaciens, paramédicaux et patients a travaillé selon la méthodologie définie par la HAS.

Ils ont défini trois principaux domaines de compétences :

- la compréhension de la maladie, des objectifs et modalités des traitements (savoir)
  - Comprendre et expliquer les facteurs de risque de l'OPM, des fractures et des chutes
  - Repérer, analyser et mesurer des potentielles conséquences de l'OPM ainsi que les signes d'alerte (la perte de taille, la survenue brutale ou la durée prolongée d'une douleur rachidienne)
- la réalisation des certains gestes ou pratiques (savoir-faire)
  - Suivre les modalités de prises des médicaments parfois contraignantes
  - Initier ou maintenir des apports calciques suffisants
- l'adaptation à la maladie (savoir-être).
  - Pratiquer et maintenir une activité physique adaptée.

Le groupe pluridisciplinaire a résumé les compétences à acquérir dans un tableau lors de la présentation au CHU d'Orléans le 21 janvier 2012 (Figure 24) (152).

OBJECTIFS SPECIFIQUES	COMPETENCES
Faire connaître ses besoins, informer son entourage	Exprimer vécu OP , savoir explique OP , ses conséquences , principes thérap ,
comprendre, s'expliquer	Le bilan de la maladie, les examens biologiques ,le risque de fracture, prise en charge médicamenteuse ,la prise en charge non médicamenteuse
repérer , analyser , mesurer	Evaluer ses apports calciques journaliers Mesurer pour se suivre : par exemple sa taille,, son activité physique, ses apports calciques, ses oublis de traitement
faire face, décider	En cas d'effet secondaire possiblement lié au traitement,
résoudre un problème de thérapeutique quotidienne , résoudre un problème de prévention	•Gérer son traitement (prises, gérer les effets secondaires, les oublis, connaître les principes de suivi des traitements, garder ou connaître la liste)
pratiquer , faire	•Pratiquer et maintenir une activité physique adaptée (seul ou en groupe) •Maintenir un régime riche en calcium •Prendre son traitement en suivant les modalités de prise •Prévoir ses rendez-vous et d'examens •Se motiver pour changer
Adapter , réajuster	Adapter son activité physique en fonction de évolution de l'OP, •Adapter son alimentation quotidienne
utiliser les ressources du système de soins	Consulter son dentiste devant toute douleur dentaire sous traitement

Figure 24 Tableau récapitulatif des compétences à acquérir par les patients lors des programmes d'ETP (152).



## Partie III Description du modèle hospitalier d'éducation thérapeutique du patient ostéoporotique et mise en place de son suivi par les professionnels de ville en Moselle

---

La prise en charge de l'ostéoporose ne peut être circonscrite à la seule prescription médicamenteuse mais doit être soutenue par des conseils hygiéno-diététique ainsi qu'une bonne adhésion des traitements prescrits, deux facteurs essentiels au succès thérapeutique. L'éducation thérapeutique est le moyen le plus efficace pour assurer cette réussite, qui commence par l'adhésion du patient à son traitement. Chaque personne suivie devient alors acteur de son propre traitement.

Il est important que chaque participant engagé dans des séances d'éducation thérapeutique comprenne que l'objectif de la discipline est l'amélioration de sa qualité de vie et la diminution du risque fracturaire.

Dans le nord-est de la France, l'incidence des fractures de tous types est la plus élevée du pays. Il était donc très utile de mettre en place des séances d'ETP. (41)

L'objectif primaire est chiffré et a pour but d'améliorer l'adhésion et la poursuite du traitement :

- 50% d'adhésion au traitement médicamenteux à un an
- 40% d'adhésion au traitement médicamenteux à 2 ans
- 30 % d'adhésion au traitement médicamenteux à 3 ans

Les objectifs secondaires ont pour but de limiter la survenue de fractures en sensibilisant les patientes sur les changements d'habitude de vie, l'amélioration de leur habitat, leur alimentation (4 produits laitiers par jour) et la durée minimale d'un traitement par BPs (4ans).

### Séances d'ETP ostéoporose à l'hôpital Bel Air de Thionville puis à l'hôpital Mercy à Metz

---

Les séances d'éducation thérapeutiques ont débuté au mois de janvier 2011 au sein du CHU Thionville-Bel air grâce à l'implication de deux médecins spécialistes en rhumatologie et d'un pharmacien hospitalier (Dr Poivret et Dr Saint-Eve rhumatologues, Dr Noirez pharmacien hospitalier).

### Recrutement/environnement

---

Les patients ont participé à la première séance d'ostéoporose dite ETP1, dès que le diagnostic a été posé. Ce dernier est établi, soit en milieu hospitalier au sein des services de traumatologie ou de chirurgie orthopédique qui travaillent en liaison étroite, soit auprès des spécialistes tels que les rhumatologues, les pneumologues ou les cancérologues.

Les patients sont recrutés uniquement en hospitalisation ou après un séjour dans cet hôpital (externe). Les séances sont collectives : six à huit patients participent aux séances, éventuellement accompagnés par un de leurs proches. Cette présence est vivement souhaitée, car l'entourage participe aussi activement à la bonne adhésion du patient.

Le choix des horaires des séances est important. Le déroulement est prévu en journée pour éviter une conduite de nuit ou des chutes quand la luminosité baisse. Le choix de la période est utile, il faut proscrire l'hiver où les conditions climatiques avec la neige et le verglas rendent les

déplacements difficiles, ainsi que les congés scolaires traditionnellement consacrés à la visite des enfants et petits-enfants.

Le rendez-vous est donné au sein même de l'hôpital, dans une salle de réunion munie d'un vidéoprojecteur, de tables et chaises modulables et d'un paperboard. La séance se déroule de 13h30 à 17h, une durée suffisante et adaptée au maintien de l'attention et de la vigilance des personnes âgées. L'après-midi est organisé sur deux périodes scindées par une pause de repos et de détente de 20 minutes. Le maintien de l'attention des participants est essentiel et est également largement soutenue par le recours aux jeux interactifs.

Les participants à une même séance sont regroupés par tranche d'âge et si possible par niveau socioprofessionnel.

## Pré requis avant le début la séance

---

Quelques jours avant la date de la séance, un intervenant formé, le plus souvent une infirmière, fait remplir aux patients un document administratif en vue du diagnostic éducatif (Annexe 7).

Dans ce document, y sont notés outre les données administratives du patient, ses données morphologiques, ses antécédents de fractures, les dates de diagnostic de la maladie, le mode de vie (en couple ou seul, présence d'animaux domestiques) et la prise éventuelle de tabac. Les connotations plus personnelles relatives au vécu et à la psychologie du patient, aux changements de mode de vie, aux appréhensions et aux relations avec l'entourage y sont également consignées. Le patient doit être en capacité de mentionner son traitement avec ses modalités de prises, ses durées, ses effets indésirables éventuels et les modifications survenues.

La question subsidiaire est consacrée à l'attente du patient sur la première séance ainsi que les remarques qu'il souhaiterait aborder ou les questions qu'il envisagerait de poser.

Un questionnaire sur l'alimentation doit aussi être rempli par les patients (Annexe 6).

C'est sur l'ensemble des diagnostics éducatifs réalisés que les animateurs basent leur intervention et structurent l'orientation des séances.

Chaque patient se voit remettre une note d'information d'avant séance ainsi qu'un formulaire de consentement consignait l'acceptation et l'engagement du participant dans un protocole d'éducation thérapeutique.

## Déroulement de la séance ETP 1

---

Avant de débiter la séance, chaque intervenant se présente. Le groupe d'animateurs est en général composé d'un ou deux rhumatologues, d'un pharmacien hospitalier, d'une diététicienne et d'une animatrice de la CPAM titulaire d'un master en gérontologie. Ensuite chaque participant se présente ainsi que son ou ses accompagnants éventuels. L'entourage est généralement représenté par le conjoint mais il arrive qu'un frère, une sœur ou des neveux et nièces accompagnent le patient.

### 1. Jeux de cartes

Le premier atelier commence par un jeu de cartes (Ipsen, Parades) où chaque participant tire une carte avec au recto un élément écrit et dessiné qu'il doit commenter. Au recto des cartes se trouvent les éléments qui doivent être abordés. Le participant exprime à l'aide de ses propres mots ce qu'il pense du sujet discuté. Les intervenants peuvent retranscrire les

points importants ou les questions sur le paperboard pour y revenir ultérieurement soit avec une documentation visio-projetée, soit par une intervention dans l'après-midi. Les points importants sont débattus entre les patients eux même, avec des autocorrections, bien plus efficaces pour l'acceptation des messages clés que les directives présentées par les animateurs, ces derniers n'intervenant que si nécessaire dans un but de recadrage de l'échange.

Les différentes cartes proposent les thèmes :

- a. Le soleil
- b. Les chutes
- c. Les traitements
- d. La DMO
- e. Les mesures hygiéno-diététiques (tabac, alcool...)
- f. La vitamine D
- g. Le calcium / apports de produits laitiers
- h. L'os
- i. Le soleil
- j. L'eau minérale
- k. La perte de poids
- l. La natation
- m. La marche
- n. Les centimètres
- o. Le yoga
- p. Les fractures
- q. Les baby-boomers
- r. Le soja

Ces thèmes peuvent paraître redondants ou se recouper mais les messages adressés doivent être répétés et reformulés pour permettre leur assimilation par chaque participant. Pour une bonne compréhension de l'ensemble des points abordés, un power point récapitulatif est présenté par un médecin rhumatologue. Ce dernier reprend certaines notions d'épidémiologie, l'examen de DMO, les dangers des fractures, leurs causes et leurs couts, la prévention des chutes, la structure de l'os (calcium + vitamine D), les facteurs de risque... Certains sujets sont rappelés succinctement, car ils seront abordés de manière plus précise au cours de l'après-midi. Il ne s'agit en aucun cas d'évoquer des éléments détaillés nouveaux qui alourdiraient le contenu de la séance en s'éloignant de l'objectif pédagogique initial mais de souligner et d'explicitier les découvertes faites par les patients pendant le jeu de carte.

Après cette première partie de séance consacrée à l'acquisition des connaissances, les patients font une pause pendant laquelle ils peuvent déguster un yaourt, symbole diététique d'une alimentation enrichie en calcium et échanger plus directement et librement avec les animateurs.

## 2. Puzzle

A la reprise de séance, un nouveau jeu est mis en place. Il s'agit d'un puzzle avec une partie, os ostéoporotique (type gruyère) et une partie, os solide. Les pièces sont disposées anarchiquement. Les patients vont devoir, dans un premier temps, trier les pièces pour savoir si elles appartiennent à l'os ostéoporotique (

Figure 26) ou à l'os solide (

Figure 27). Ce tri est toutefois difficile car il y a des pièces sur lesquelles sont inscrits soit des facteurs de déminéralisation soit des facteurs protecteurs de l'os, qui peuvent concerner chacune des catégories d'os sain ou ostéoporotiques (Figure 25).

Les doutes qui sont émis par les patients sont recherchés par les intervenants pour amener les participants à se poser des questions sur ce qui est bon pour leur maladie ou pour ce qui ne l'est pas (« il y a un os ! »). Ainsi la natation est une activité qui à première vue en sa qualité de discipline sportive peut être considérée comme favorable dans les règles hygiéno-diététiques. Cependant, elle est positionnée sur l'os ostéoporotique, car elle est un sport porté, le corps flottant dans l'eau, évitant à l'os de subir des contraintes de poids et des microfractures, déclencheurs du remodelage osseux nécessaire au renforcement osseux.

La marche paraît être une activité physique plus adaptée. La natation reste tout de même un sport très appréciable pour les articulations, la souplesse, le renforcement musculaire et donc pour l'équilibre en général et la prévention des chutes.



Figure 25 Tri des pièces du puzzle, séance ETP1 (les participantes ont donné leur accord pour la publication de ces photographies)



**Figure 26 Puzzle séance ETP1, os ostéoporotique**



Figure 27 Puzzle séance ETP1, os solide



### 3. Atelier médicaments

Après le jeu du puzzle, le pharmacien refait un point complet sur les traitements, présentation adaptée aux médicaments des patients présents renseignés dans le diagnostic éducatif et très schématique (Figure 28). Il présente les différentes classes pharmacologiques et leurs actions, rappelle les modalités d'administration et les effets indésirables potentiels et donne des astuces pour éviter l'oubli de prise du médicament et favoriser l'adhésion et la poursuite au long terme du traitement. Ces outils d'aide à la prise médicamenteuse sont simples et faciles à mettre en œuvre par le patient. Il peut ainsi mettre en place un calendrier papier ou électronique, notant les jours de traitements et cochant les prises effectuées, ceci est d'autant plus utile pour les BPs à prise mensuelle. Le pharmacien donnera aussi des indications sur les conduites à tenir en cas d'oubli de prise et expliquera le mécanisme de complexation médicament/aliment pour justifier la prise à jeun des bisphosphonates. Un patient qui a compris pourquoi il lui est imposé des règles d'administration sera plus enclin à les suivre. Les apports calciques et en vitamine D sont rappelés sous forme de tableau interactif. Les patients revoient l'importance de l'exposition modérée au soleil, 15 min par jour tête et avant bras, pour sécréter de la vitamine D et entrevoient des sources insoupçonnées de calcium (eau minérale).



Figure 28 Power point sur les médicaments

### 4. Atelier diététique

La séance se poursuit par un atelier diététique. Toujours de façon très ludique et en groupe, la diététicienne va proposer aux participants de trier des aliments de la vie de tous les jours selon leur propension à contenir du calcium (aliments factices mais facilement reconnaissables).

Trois groupes de produits doivent être constitués, un dans lequel les aliments contiennent le maximum de calcium, un second dans lequel ils ne contiennent pas du tout de calcium et un troisième intermédiaire ou groupe pour les aliments dont les doutes étaient les plus élevés. La diététicienne fait le point en reclassant tous les aliments et en interrogeant les participants. Les doutes se portent principalement sur le lait de soja, le beurre et la crème. Ces trois aliments ne contiennent pas ou très peu de calcium malgré leur provenance ou leur appellation. L'importance des quatre apports calciques par jour est bien intégrée par les patients. Pour évaluer les apports calciques et adapter l'alimentation de chacun des participants, la diététicienne propose de remplir le test CoCoNuT (Conseil Concis en Nutrition). Pour remplir ce test qui se présente sous

forme de tableau, le patient entoure la case correspondant à la fréquence de consommation en une semaine (indiquée en colonne) de différents aliments riches en calcium (200ml de lait, yaourt, fromage, flan...), indiqués en ligne. Dans la case correspondante, il y a un chiffre qui varie de 0 à 9. En additionnant tous ces chiffres, on obtient un résultat qui constitue le score du test. Les patients qui obtiennent un score entre 13 et 16 points ont un apport journalier compris entre de 1200 à 1500mg de calcium, ce qui correspond aux recommandations. Les patients ayant obtenu un résultat inférieur à 13 expliquent leurs habitudes de vie, leur(s) maladie(s) associée(s) et se voit suggérer des astuces et des sources de calcium inconnues (eau minérale, béchamel, gratin, adjonction de poudre de lait dans les préparations, fromage blanc avec concombre ...). Un rendez-vous personnalisé leur est proposé avec la diététicienne de l'hôpital pour établir un programme diététique adapté.

Pour résumer et reformuler cette partie de séance, la diététicienne présente un power point, avec les recommandations d'apports journaliers en calcium, les trucs et astuces pour varier les produits, car 4 produits laitiers par jour à ingérer peuvent vite devenir lassant. Elles y indiquent, entre autre, que tous les fromages n'ont pas la même teneur en calcium : 50g de camembert équivaut à 200 g de chèvre frais (ou boursin) et à 25g de gruyère.

## 5. Atelier équilibre

On termine la séance par l'intervention d'une animatrice de la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) qui vient présenter les ateliers équilibre de CARSAT (Caisse d'Assurance Retraite et de la Santé au Travail). Un atelier prend la forme de 10 séances hebdomadaires d'une heure, regroupant 10 à 14 personnes d'âge minimum de 55 ans et au cours desquelles elles suivront un programme d'exercices adaptés et personnalisés. Durant cet atelier, un éducateur sportif enseignera des exercices de gymnastique douce qui renforcent le tonus musculaire, améliorent la souplesse et maintiennent le sens de l'équilibre. Chaque atelier sera précédé et suivi d'une séance de tests d'évaluation des capacités physiques de chaque participant (exemple d'atelier (153)). Il s'agit d'une action tout à fait complémentaire de la prévention des accidents domestiques et qui s'inscrit dans le cadre du PAPA (plan de préservation de l'autonomie des personnes âgées). Les objectifs de ces ateliers sont :

- a. Sensibiliser les seniors sur l'incident "chute" et les facteurs de risque
- b. Travailler les points cible de l'équilibre
- c. Réassurer la stabilisation posturale, promouvoir l'activité physique
- d. Favoriser ou créer du lien social



## 6. Conclusion de la journée

En guise de conclusion, il est demandé à chaque patient de faire le point sur cette demi-journée et de remplir deux fiches de synthèse. Une première fiche permet d'évaluer les connaissances des patientes (Annexe 8) et une seconde de recueillir leur ressenti (Annexe 9).

Le médecin traitant reçoit les données du diagnostic éducatif, les apports alimentaires calciques (test coconut), l'estimation de l'activité physique (Carsat) et les éléments de compréhension de la maladie.

## Déroulement de la séance ETP2

La deuxième séance d'éducation thérapeutique se déroule à un an d'intervalle et s'organise suivant le même schéma que la première : diagnostic éducatif, jeux interactifs, récapitulation des points importants, point de vue sur la diététique et cela à une année d'intervalle. Le contenu en diffère un peu pour l'adapter aux connaissances persistant chez les patients et informer des nouveautés sur la maladie ainsi que des nouveaux traitements.

L'objectif de maintien et de persistance du traitement impose de rappeler aux patients les recommandations et les modalités de prises relatives aux médicaments.

### 1. Qui veut gagner des os solides

Le premier support de l'après-midi est un jeu créé sur la base de « Qui veut gagner des millions », un jeu de question réponse intitulé : « Qui veut gagner des os solides » (Figure 29). Bien évidemment, ici, le but est que chaque patient soit un gagnant de la partie et préserve ainsi son capital osseux.

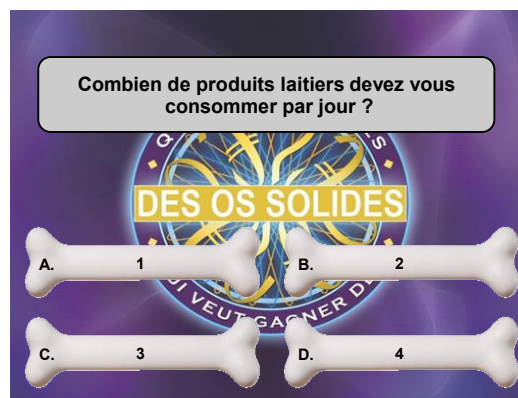


Figure 29 Aperçu du jeu "Qui veut gagner des os solides"

Les questions abordent la durée du traitement, le nombre de produits laitiers à consommer par jour, l'activité physique et la prévention des chutes. Ce jeu présente un grand avantage, car il est modulable selon les groupes d'âges, de connaissances ou de souvenirs par rapport à la séance précédente. Il permet aussi d'ajouter des questions au fur et à mesure de l'avancée des sciences pharmaceutiques ou médicales. De plus, il est

très facile de se rendre compte des difficultés ou des lacunes que peut présenter chaque participant.

## 2. Ostéopoly

Le deuxième jeu interactif s'intitule « Ostéopoly » sur le principe du jeu mondialement connu du Monopoly (Figure 30).



Figure 30 Ostéopoly

A leur tour, les participants lancent le dé. A chaque case (au dos) correspond une question spécifique à laquelle il faut répondre seul, le groupe pouvant ensuite proposer des compléments de réponses. Il n'y a pas de réponse type, chaque joueur formulant sa propre réflexion. Les rues de l'ostéopoly sont nommées de façon à couvrir les sujets les plus pertinents, spécifiques à leur pathologie :

- a. Rue de la radiologie
- b. Impasse de l'ostéoporose
- c. Rue du calcium
- d. Rue de la fromagerie
- e. Bvd des poissons gras
- f. Place solid'os
- g. Rue des médicaments
- h. Rue du calendrier
- i. Rue des vertèbres
- j. Rue du soja
- k. Impasse de la sédentarité
- l. Rue des interdits
- m. Rue de la piscine
- n. Rue de la prévention
- o. Place de l'hérédité
- p. Jardin de l'équilibre
- q. Bvd des eaux minérales
- r. Case trucs et astuces

Cette forme de jeu, que tout le monde connaît, permet les échanges faciles entre les participants. Cette proximité, par le jeu, est essentielle pour la communication entre eux. Ils argumentent chacun leur réponse et se corrigent mutuellement. On remarque aussi plus facilement les personnes qui ont retenu les points importants et celles qui nécessiteront un rappel adapté. Les éducateurs retranscrivent les notions que chacun a su mémoriser et énoncer durant le jeu dans une fiche synthèse.

La pause yaourt vient interrompre la séance. Elle permet à chacun de se reposer et d'absorber un produit laitier riche en calcium. Entraîner les patients vers des changements de mode de vie est essentiel, la simple instauration d'un goûter riche en calcium en constitue déjà un exemple simple et probant.

### **3. « Je compose mes menus pour une journée »**

La deuxième grande partie de l'après-midi se focalise sur la diététique. Les patients ont préalablement rempli un formulaire sur leurs habitudes alimentaires (Annexe 6). Ce formulaire permet d'une part de préparer la séance et de savoir si les participants ont changé leurs habitudes alimentaires et rencontré des difficultés et d'autre part de connaître les raisons de ces empêchements. L'équilibre alimentaire fait aussi partie du questionnaire, pour savoir si les patients ne grignotent pas, s'ils prennent un petit déjeuner et s'ils mangent équilibré et varié (poissons, viandes, légumes, féculents, fruits).

L'intervention de la diététicienne commence par un tour de table pour connaître les aliments et les apports nutritionnels de chacun, grâce au support écrit « je compose mes menus pour une journée ». L'animatrice présente ensuite un par un les menus des participants et les inscrit sur le paperboard, permettant ainsi à tous de visualiser l'ensemble des propositions. Ce sont les patients qui vont commenter les menus à travers un plan implicite proposé par l'animatrice : ce menu apporte-t-il :

- a. 4 produits riches en calcium (ou laitiers) ?
- b. Une alimentation équilibrée ?
  - Des légumes
  - Des féculents
  - Des protéines

Malgré leur participation à la séance ETP1, il semble que les patients aient du mal à ne pas associer beurre et crème, au calcium. Les idées reçues ont parfois la vie dure mais il faut cependant constater que les patients ont en général fait des efforts et modifiés en cela leurs habitudes alimentaires.

L'éducatrice leur montre alors la pyramide de l'équilibre alimentaire, pour qu'ils aient une référence pour composer leurs menus, ainsi que de nouvelles astuces (vache qui rit dans la soupe, lait sans lactose...). De plus, elle leur remet un livret complet avec un

nombre conséquent de recettes qui contiennent les apports calciques recommandés (Annexe 12).

Le pharmacien fait ensuite un petit rappel sur les médicaments :

- Que faire en cas d'oubli
- Associations médicamenteuses (Levothyrox<sup>®</sup>)
- Interactions médicamenteuses
- Eviter les chutes : prises de somnifères/acuité visuelle, audition, bonnes chaussures
- Astuces de chacune pour ne pas oublier de prendre le médicament

La séance une fois terminée est évaluée par le questionnaire Competens et par un entretien individuel avec détermination d'objectifs personnalisés comme pour la séance 1.

Les séances 3 et 4 n'ont pas encore eu lieu au moment de la rédaction de notre thèse.

## Résultats à six mois de la séance ETP1

Une évaluation a été effectuée auprès de 35 patients (sur 44 participants), six mois après leur première séance collective d'éducation thérapeutique (Figure 31). Les résultats sont très encourageants :

- Tous les patients continuent leur traitement.
- 20 patients ont changé leur habitude d'alimentation pour manger 4 produits laitiers par jour.
- 8 patients ne connaissent pas la durée minimale du traitement.
- 15 patients prennent des précautions pour éviter les chutes
- 17 patients ont intégré le programme CARSAT pour améliorer l'équilibre

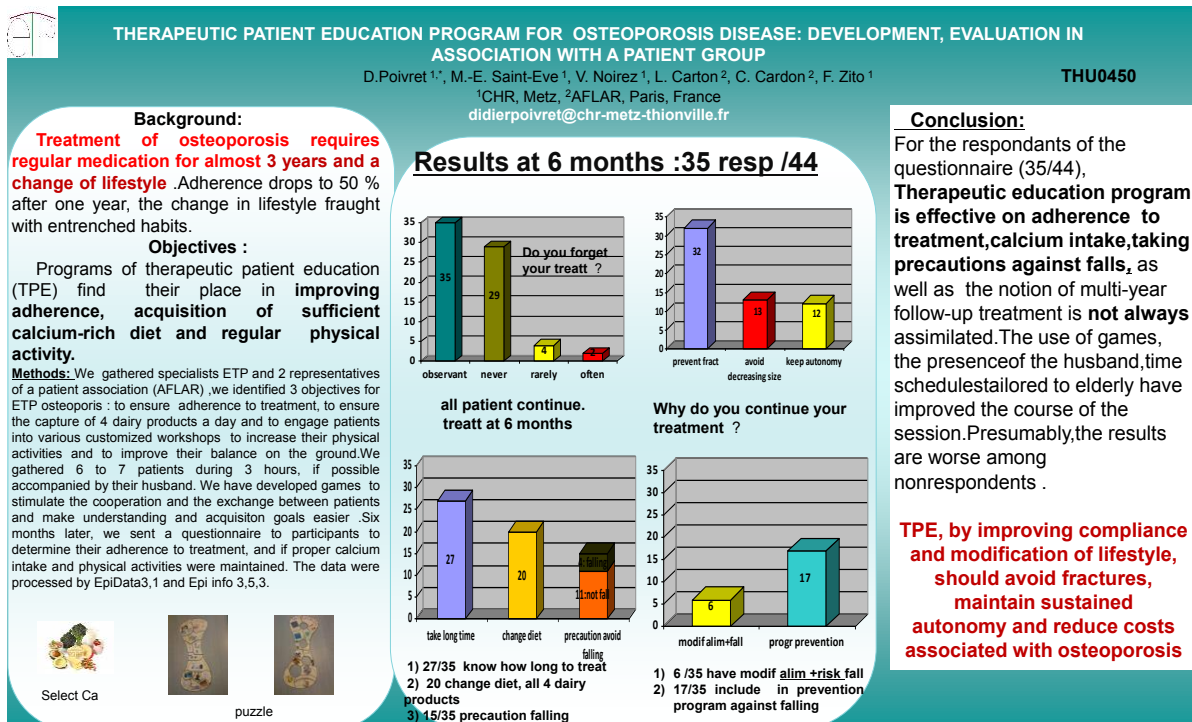


Figure 31 Poster EULAR 2012 Didier Poivret

La durée du programme hospitalier d'ETP Ostéoporose est de 3 ans. Le suivi du patient en ETP est difficile et peut vite devenir très aléatoire. Avec un rendez-vous annuel dans le cadre du programme, le contact avec les patients est rare et le risque d'avoir certains d'entre eux qui oublient les compétences acquises est avéré. Pour son suivi de traitement, le patient passe du champ hospitalier au champ ambulatoire où il peut organiser ses rendez-vous avec les médecins et son passage à la pharmacie comme il le souhaite. C'est donc à ce niveau qu'il faut garder le contact pour éviter tout abandon et maintenir un haut niveau d'adhésion au traitement instauré. C'est sur ce constat que les fondateurs et acteurs du programme d'ETP, médecins et pharmaciens ont décidé d'instaurer en milieu ambulatoire une coopération interprofessionnelle en vue du suivi du patient ostéoporotique engagé dans un programme d'ETP.

Le médecin traitant et le pharmacien étant les seuls professionnels de santé à revoir les patients tous les mois ou lors de renouvellements plus long, tous les 3 mois, il est apparu judicieux d'instaurer un suivi sous forme de rendez-vous tous les 6 mois chez les deux professionnels de santé sur une période de trente six mois. Cette coopération interprofessionnelle a été validée par l'Agence Régionale de Santé (ARS) de Lorraine après une demande conjointe du CHR Metz-Thionville, de l'Ordre Régional des Pharmaciens de Lorraine et des deux Unions Régionales des Professionnels de Santé médecins et pharmaciens (URPS). De nombreuses réunions se sont déroulées en 2012 pour élaborer ce projet novateur et unique en France. Depuis début 2013, celui-ci s'inscrit dans une convention tripartite entre l'ARS de Lorraine et les deux URPS médecins et pharmaciens sous la forme d'une étude expérimentale, intitulée SIOUX pour Suivi Intégré de l'Ostéoporose par les URPS X.

Au niveau des textes législatifs et conventionnels, le suivi SIOUX s'inscrit dans :

- Le plan national d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de pathologies chroniques 2007-2011
- La loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique dont l'objectif quantifiable N° 82 concernait l'ostéoporose et visait en particulier la réduction de 10% l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur pour 2008. Cet objectif n'a pas été atteint.
- Les textes d'application de la loi HPST relatifs à l'éducation thérapeutique du patient, désormais inscrite officiellement dans le parcours de soins, publiés le 4 août 2010, selon la loi HPST (Art. L. 1161-1 à L. 1161-4).
- La nouvelle convention nationale des pharmaciens, notamment son sous-titre II article 17 qui incite au développement de l'éducation thérapeutique et son article 22 qui incite à la coordination interprofessionnelle des soins.
- Le communiqué du 15 mai 2012 de la HAS : Promouvoir les parcours de soins personnalisés pour les malades chroniques.
- La prévention de l'entrée en dépendance, une des priorités du Projet Régional de Santé de l'ARS Lorraine.

A l'issue de la première séance d'ETP, il est remis au patient un carnet de suivi dont il devient propriétaire (Figure 32). Ce carnet est le moyen choisi pour communiquer entre l'équipe d'ETP, le pharmacien, le médecin de ville et le patient. Il est imprimé en version papier, le patient doit le conserver et le présenter à chaque professionnel lors des rendez-vous.

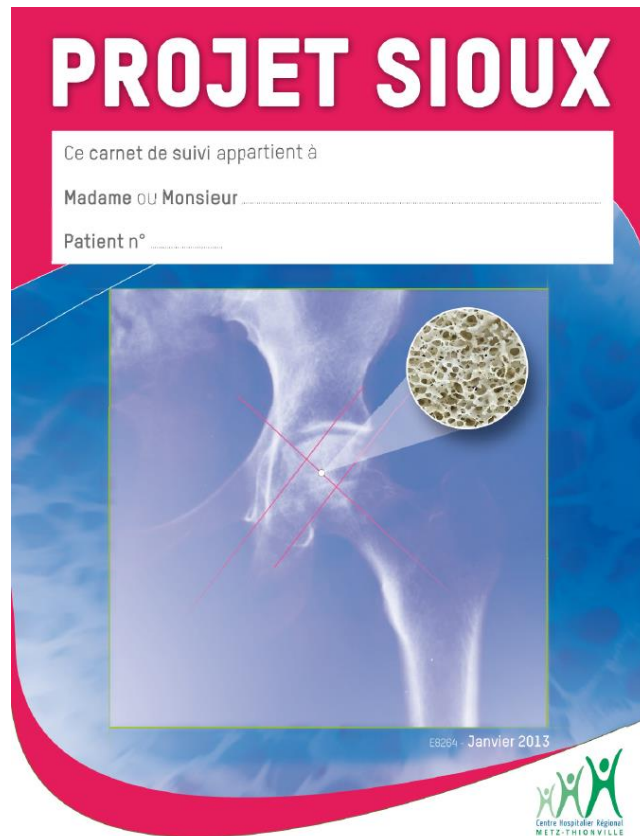


Figure 32 Carnet de suivi personnel

Ce carnet de suivi comporte :

- Un formulaire d'accord du patient avec une note d'information de son inclusion à l'étude (Annexe 15)
- Un formulaire d'accord du médecin traitant
- Un formulaire d'accord du pharmacien
- 6 exemplaires de questionnaires médecin alternés avec six exemplaires de questionnaires pharmacien, selon le traitement suivi : bisphosphonates oraux, perfusion annuelle de bisphosphonates (ACLASTA®), ranélate de strontium, ...
- Un agenda visualisant le suivi sur un calendrier (Figure 33).



# AGENDA PATIENT PROGRAMME ETP OSTEOPOROSE

PATIENT N° ---

Monsieur, Madame.....Prénom :.....Date de naissance :.....

Calendrier des RDV	1 <sup>ère</sup> séance ETP	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	30 mois	36 mois
Séance collective ETP OSTEOPOROSE	X		X		X		X
Entretien de suivi médecin traitant		X	X	X	X	X	X
Entretien de suivi pharmacien d'officine		X	X	X	X	X	X

Date de la 1<sup>ère</sup> séance ETP :.....

#### RDV médecin traitant

	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	30 mois	36 mois
Dates						

#### RDV pharmacien d'officine

	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	30 mois	36 mois
Dates						

#### RDV séances collectives ETP OSTEOPOROSE

	12 mois	24 mois	36 mois
Dates			

Figure 33 Agenda patient SIOUX

Les rendez-vous suivent toujours le même modèle : Séance ETP annuelle suivie d'un rendez-vous chez les professionnels de ville tous les 6 mois. La durée totale du suivi est donc de 36 mois. Six rendez-vous sont alors prévus chez les professionnels de santé de ville. Les questionnaires médecins et pharmaciens ne sont pas identiques mais complémentaires.

#### Consultation chez le médecin

Le patient remplit le questionnaire concernant l'adhésion (ADEOS) dans la salle d'attente.

Le document dûment complété est ensuite repris avec le médecin lors de la consultation (Annexe 16). Ensemble, ils font le point sur l'adhésion au traitement et aux changements de mode de vie (questionnaire médecin, Annexe 17). Des objectifs peuvent être fixés pour le patient. Dès la

consultation terminée, celui-ci reprend son carnet de suivi pour le présenter ensuite à son pharmacien.

Le questionnaire médecin comprend les notions d'apports calciques, d'activité physique et d'équilibre.

### Entretien pharmaceutique

Un questionnaire spécifique est rempli par le pharmacien et le patient lors d'un entretien pharmaceutique, qui est réalisé dans un endroit de confidentialité de l'officine, qui peut être par exemple le bureau du pharmacien. Ce dernier s'assure au préalable que le patient a compris qu'il devait revoir son médecin traitant à l'issue de la durée du traitement qui lui a été délivré.

Le questionnaire pharmacien comprend les notions du traitement pharmacologique, de son action, de sa durée, de ses modalités de prises et de sa tolérance. Cet entretien peut être l'occasion de rappeler les modalités de prises, de rassurer sur les effets indésirables et de détecter les facteurs de non-adhésion au traitement.

Les professionnels de ville envoient par courrier les questionnaires remplis et leur bilan à la plateforme informatique et de recherche du CHR. Un duplicata est conservé dans le carnet de suivi. Pour les besoins numériques de l'étude, les questionnaires sont rendus anonymes par l'attribution d'un numéro spécifique à chaque patient.

Il est prévu deux entretiens par an et par professionnel pendant trois ans, auxquels s'ajoute une réunion de synthèse annuelle entre professionnels dans le cadre du programme. Le parcours du patient est résumé dans la Figure 34.

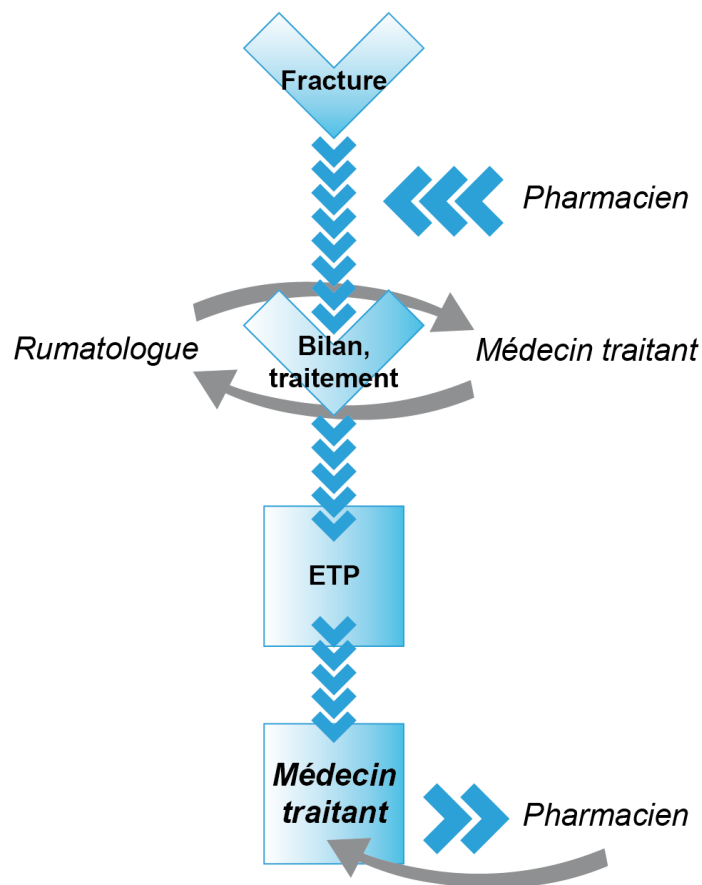


Figure 34 Parcours éducatif du patient ostéoporotique

## Organisation de l'étude

---

L'inclusion des patients à l'étude SIOUX a commencé en janvier 2013, sur les sites de Metz et Thionville. L'objectif est de recruter 40 patients par an sur 3 ans.

Pour la première année (2013), la file active est de 40 patients qui seront suivis jusqu'en 2016. 40 nouveaux patients seront inclus en 2014 et suivi jusqu'en 2017. La file active en 2014 sera donc de 80 patients. 40 nouveaux patients seront inclus en 2015, suivis jusqu'en 2018. La file active sera donc de 120 patients en 2015.

Le recrutement des patients pour le suivi SIOUX se fait exclusivement à l'hôpital après la participation aux séances d'éducation thérapeutique. L'inclusion des patients au programme d'ETP est plus ouverte. Elle peut se faire après une fracture (collaboration service chirurgie orthopédique), après une DMO de dépistage ou par l'intermédiaire des associations de patients, toujours sous la coupelle du médecin traitant. L'URPS Pharmacien a demandé l'ajout d'un avenant à la convention pour permettre aux pharmaciens d'officine, en accord avec le médecin traitant, d'inclure les patients aux séances d'ETP. L'équipe a confectionné des flyers pour l'information et le recrutement des patients au programme (Annexe 19).

## Groupe de travail

Le groupe de travail est coordonné par le Dr Didier Poivret, rhumatologue, attaché au CHR de Metz Thionville, coordinateur ETP rhumatologie, fondateur avec le Dr Eric Lespesailles du groupe d'étude Solid'os, chargé de coordonner ETP ostéoporose au sien de la Société française de rhumatologie.

Les membres actifs sont les représentants locaux des URPS : Dr Moustapha Moulla, médecin généraliste, vice président URPS médecins Lorraine ; Dr Christophe Wilcke, président URPS pharmaciens Lorraine ; Benoit Beaudouin, pharmacien, vice président URPS pharmaciens Lorraine ; Dr Véronique Noirez, pharmacien hospitalier CHR Metz-Thionville.

Les membres associés : Monique Durand, pharmacien, présidente du conseil régional de l'Ordre de Pharmaciens et nous même.

## Objectifs

L'objectif principal est d'améliorer l'adhésion au traitement et aux changements de mode de vie.

**L'objectif chiffré est l'amélioration à 3 ans, de l'adhésion au traitement médicamenteux (30%), du maintien de l'activité physique et de l'amélioration de l'habitat pour ceux qui chutent.**

Ces objectifs sont atteints essentiellement dans le cadre de programme de coordination inter professionnelle des différents acteurs engagés.

L'objectif dérivé est de :

- mettre en place une coopération médecins/ pharmaciens dans le domaine de l'ostéoporose. Ce schéma novateur et original en France pourra être étendu à d'autres pathologies et d'autres régions. Il faudra cependant qu'il soit standardisé, accessible à tous et instauré en collaboration avec chacune des agences régionales de santé.
- mettre en place une coopération exemplaire URPS médecins, URPS pharmaciens, ARS au profit du patient en diminuant les facteurs de risque d'entrée en dépendance, tout en

développant une réflexion collaborative interprofessionnelle avec les structures de l'état en charge de la santé, dans la perspective permanente de la meilleure rationalisation des coûts de prise en charge de la pathologie.

Les résultats de ce projet feront l'objet de communications dans la presse médicale et lors de congrès internationaux. Une publication de présentation a déjà eu lieu dans le périodique national, le moniteur des pharmacies du 06/07/2013.

### Présentation du programme aux professionnels de ville

L'implication des médecins et des pharmaciens demande le concours du patient car c'est lui qui va demander leur participation par la présentation de son carnet de suivi.

L'équipe de pilotage a mis en place des réunions d'informations aux professionnels prenant en charge les patients inclus. La première d'entre elles a eu lieu le 04 avril 2013 et elle a réuni une vingtaine de pharmaciens et deux médecins généralistes. La forte proportion de pharmaciens démontre l'engouement et la motivation de la profession pour la démarche éducative et le travail coopératif.

Un suivi téléphonique est aussi mis en place pour permettre l'explication du programme aux professionnels de ville et permet de répondre aux interrogations et de finaliser l'accord de participation.

Les promoteurs du projet ont communiqué à différentes occasions pour faire connaître le projet :

- Présentation aux préparateurs en pharmacie hospitalière (13/10/12)
- Présentation aux médecins et pharmaciens de la région (5/12/12) (2 médecins, 16 pharmaciens)
- Présentation aux médecins de la région (toutes les ETP existantes) (25/10/12)
- Soirée formation pharmaciens UTIP 03/04/2012
- Journée mondiale de l'ostéoporose à l'Arsenal de Metz, tout public

### Evaluation

L'étude des carnets de suivi permettra de connaître l'adhésion au traitement et aux changements de mode de vie.

Le protocole d'évaluation est bien défini dans la convention (Figure 35). Le taux d'adhésion au traitement et aux règles hygiéno-diététiques ainsi que les connaissances des patients seront évalués après 1 an, 2 ans et 3 ans de suivi avec un intervalle de confiance à 95%, pour chaque vague de patients et de façon globale.

Une analyse qualitative des facteurs liés à une mauvaise adhésion au traitement ou aux règles hygiéno-diététiques sera réalisée.

Une analyse qualitative et quantitative (% de retour des questionnaires) de l'adhésion des médecins et des pharmaciens au programme sera réalisée à un an, deux ans et trois ans, de façon globale et pour chaque vague d'inclusion. Les avis des médecins et pharmaciens seront recueillis durant les réunions de synthèse annuelle.

L'évaluation finale aura lieu en septembre 2019.

Données contenues dans les rapports d'activité partiels				
Mai 2015	Résultats à un an - patients inclus en 2013			
Avis sur la décision de financement du suivi de la troisième vague d'inclusion (2016 à 2018)				
Mai 2016	Résultats à 2 ans - patients inclus en 2013	Résultats à un an - patients inclus en 2014		Analyse groupée à un an (vague 1 et 2)
Confirmation de la décision de financement du suivi de la troisième vague d'inclusion (2016 à 2018)				
Mai 2017	Résultats à 3 ans - patients inclus en 2013	Résultats à 2 ans - patients inclus en 2014	Résultats à un an - patients inclus en 2015	Analyse groupée à deux ans (vague 1 et 2)
Mai 2018		Résultats à 3 ans - patients inclus en 2014	Résultats à 2 ans - patients inclus en 2015	
Sept. 2019	Evaluation finale			

Figure 35 Calendrier des évaluations intermédiaires et finale

## Moyens alloués

- ARS Lorraine

La convention signée par l'ARS, les URPS et le CHR Metz-Thionville a permis de définir le budget alloué à cette étude. C'est l'article 2 de cette convention qui définit le montant de la subvention. Celle-ci est financée sur le Fond d'Intervention Régional (FIR). Celui-ci finance des actions et des expérimentations décidées par les agences régionales de santé en faveur de la performance des soins, de leur qualité, de leur coordination, de leur permanence mais également de la prévention et la promotion de la santé, ainsi que de la sécurité sanitaire.

Le montant total de l'étude atteint 12 212 euros sur les 3 ans (Figure 36).

Année	Montant de la subvention allouée sur le FIR	Montant total du projet	Part de la subvention allouée par le FIR sur le coût total du projet
2013	4174	4174	100 %
2014	4019	4019	100 %
2015	4019	4019	100 %
<b>Total</b>	<b>12 212</b>	<b>12 212</b>	<b>100 %</b>

Le montant de la subvention ARS accordée est calculé comme suit :

- Coordination et secrétariat : 35 h de temps de secrétariat à 31 € de l'heure
- Saisie des questionnaires : 10 minutes de temps TEC (PARC) par questionnaire x 12 questionnaires/patient x 38 €/ heure pour 120 patients au total.
- Méthodologie et exploitation des données : au total 30 heures de temps médecin recherche (PARC) à 67 € / l'heure.

Cette subvention représente **100 %** des dépenses réellement exposées par le bénéficiaire, plafonnée à **12 212€**. Seules les dépenses réellement engagées par le bénéficiaire seront couvertes dans la limite de ce plafond.

Figure 36 Extrait de l'article 2 de la convention ARS "Montant de la subvention"

Ce montant comprend

- Les frais d'impression des carnets de suivi, d'un total de 20 pages avec duplicata.

- Le recueil des carnets, leur gestion, le temps de secrétariat pour éviter les perdus de vue, le temps PRAC.
  - Le financement des professionnels de santé qui reçoivent une indemnisation de 20 euros par questionnaire rempli soit 120 euros par professionnel (deux entretiens par an pendant trois ans) et par patient inclus auxquels s'ajoutent trois réunions de synthèse rémunérées chacune à raison de 120 euros, quel que soit le nombre de patients inclus. Des équipes de dix médecins et dix pharmaciens participeront aux réunions annuelles.
- L'URPS médecin assure la logistique des réunions de synthèse : location de salle, rafraîchissements, repas léger pour un total de 5000 euros.
  - L'URPS pharmaciens assure les réunions de formation des professionnels pour un total de 5000 euros.

## Résultats à six mois du projet SIOUX

---

La première évaluation du programme ne doit se faire qu'en mai 2015. Cependant nous pouvons déjà faire le point sur les réponses et estimer la participation des professionnels de santé de ville.

Quarante patients ont été inclus durant le premier semestre 2013, à raison de 5 à 10 patients par séance une fois par mois. Une seule patiente a refusé d'entrer dans le programme, assurant que son médecin traitant n'accepterait pas de remplir le carnet. Un médecin traitant a refusé de participer, arguant qu'il ne voulait pas se compromettre avec des laboratoires pharmaceutiques, pourtant absents du programme.

A ce jour l'équipe de l'étude a reçu :

- pour les 9 inclusions de janvier 2013, 7 accords Médecin Traitant (MT), 4 Questionnaires Médecin (QM) et 8 accords Pharmaciens d'Officine (PO), 6 Questionnaires Pharmacien (QP)
- pour les 7 inclusions de février 2013, 2 accords MT, 1 QM et 4 accords PO, 1 QP
- pour les 8 inclusions d'avril 2013, 4 accord MT, 5 accord PO
- pour les 8 inclusions de mai 2013, 3 accords MT et 3 accords PO
- pour les 5 inclusions de juin 2013, il est trop tôt pour obtenir des retours.

Ces résultats, encore trop précoces, permettent de confirmer cependant le bon taux de participation des professionnels de santé de ville. Les pharmaciens montrent un intérêt immédiat pour le programme et sont les plus nombreux à avoir déjà procédé aux entretiens et à l'envoi des questionnaires vers la plateforme statistique. Les médecins perçoivent positivement l'objectif du programme mais manifestent peut-être un peu de réserves quant à la surcharge supplémentaire de travail occasionnée.

Il a fallu convaincre par téléphone un médecin traitant et apporter des explications supplémentaires à un second avant de l'inclure dans le programme.

Les réunions d'information sont peu suivies par les médecins traitants mais les contacts téléphoniques permettent de rappeler les champs de compétences respectifs et complémentaires des acteurs de santé et de convaincre ceux qui pourraient être encore réticents au programme. Le rôle des patients est essentiel : à l'exception d'une personne, la présentation du carnet au médecin traitant a été reçue positivement par l'ensemble des patients.

Le nombre d'accord reçu est encore faible, mais l'envoi des questionnaires permet souvent l'envoi associé des accords.

Les pharmaciens d'officines se sont interrogés sur la communication aux médecins traitants des difficultés décelées lors de l'entretien. Une fiche de liaison a été rajoutée au carnet de suivi. Les contacts pris avec les médecins traitants laissent entrevoir un accueil favorable des informations transmises par les pharmaciens d'officine.

Les résultats préliminaires présentés démontrent que le carnet de suivi permet d'engager une coopération interprofessionnelle efficace et d'améliorer l'adhésion des patients à leur traitement et aux règles d'hygiène de vie.

## Perspectives

---

Ce projet composé pour partie d'éducation thérapeutique en hôpital et pour une autre de suivi ambulatoire dépend de la bonne coopération entre les différents acteurs hospitaliers et de ville. Si les résultats de ce projet sont positifs, celui-ci pourrait être standardisé et appliqué à d'autres pathologies.

Il est possible d'envisager que ces projets puissent se dérouler uniquement en ambulatoire avec les professionnels de ville d'un territoire donné dans le cadre de réseaux de soins de proximité par exemple. Les patients se sentiraient ainsi moins isolés et plus soutenus puisqu'ils seraient plus proches de leurs praticiens qui les suivent régulièrement.

Cependant, le milieu ambulatoire ne peut tout assurer à lui seul. Le développement des réseaux de proximité est par ailleurs fortement bridé sur le plan budgétaire. C'est pourquoi, le recrutement à l'hôpital de nouveaux patients dans ces programmes est primordial et doit être amplifié et soutenu par une meilleure communication vers les professionnels de ville. Pour les pharmaciens, la conciliation pharmaceutique qui permet la confrontation du traitement d'un patient entre le pharmacien hospitalier et celui d'officine est essentielle et doit de surcroît s'intégrer dans une collaboration interprofessionnelle élargie et bâtie sur la complémentarité des champs de compétences réciproques.

En effet, la coopération interprofessionnelle est le pivot essentiel de ces programmes novateurs, elle est le gage de la confrontation nécessaire des pratiques et des compétences respectives et témoigne d'une meilleure efficacité des soins auprès du patient qui doit rester au centre du dispositif et plus généralement du parcours soins.

## Conclusion

---

Les traitements de l'ostéoporose ont progressé ces dernières années et contribuent avec le diagnostic biologique et le développement de l'imagerie médicale au succès thérapeutique contre cette pathologie. La prise en charge de cette dernière comme nous l'avons démontré au cours de ce travail ne peut être cependant efficace que dans le cadre d'une prise en charge globale du patient, intégrant la prévention et l'éducation thérapeutique. Nous avons souligné que ces programmes devaient être soutenus par un suivi de chaque personne incluse, condition indispensable de s'assurer du succès des programmes d'ETP.

Le programme SIOUX impose également d'évaluer les pratiques réalisées au sein de ce suivi d'ETP qui doit se prolonger jusqu'en 2016. Nous avons exposé ce projet qui débute seulement mais qui est emblématique d'une nouvelle pratique médicale. Il est indispensable que les professionnels libéraux travaillent aujourd'hui dans le cadre d'une coopération interprofessionnelle, en liaison étroite avec le secteur hospitalier. Les URPS, unions professionnelles représentant les professionnels de santé créés par la loi HPST, ont la responsabilité de soutenir cette nouvelle dynamique indispensable en liaison avec les ARS pour l'établissement de nouveaux programmes et de pratiques professionnelles adaptées à ces nouveaux défis de la santé.

La relation du patient avec le professionnel de santé évolue. L'avènement d'internet avec la consultation de sites spécialisés et les forums sur les réseaux sociaux modifient les comportements des soignés vis à vis des soignants, qui doivent faire face à des patients mieux informés et plus critiques. Cependant, ce constat n'occulte pas la nécessité de placer ces derniers au centre du parcours de soins et de le rendre compétents et acteurs de leur traitement.

L'ETP constitue une démarche interprofessionnelle très dynamique, qui a pour objectif majeur l'adhésion du patient à son traitement, une démarche différente des pays anglo-saxons qui privilégient la simple compréhension du projet thérapeutique. Le programme de suivi SIOUX s'inscrit dans une autre révolution que nous n'avons pas abordée compte tenu du sujet traité mais que nous ne pouvons occulter dans notre conclusion, celle de l'intégration et de la transmission de l'information médico-pharmaceutique. Le support retenu est actuellement le mode papier mais il est clair que celui-ci sera amené à disparaître. La mise en place de réseaux informatisés cryptés est en cours de développement et permettront une meilleure connaissance des profils médicaux des patients mais également d'évaluer la pertinence et l'efficacité du programme engagé, grâce à la communication notamment de données médicales et statistiques. Le programme SIOUX n'est qu'à l'aune de son développement et s'intègre parfaitement dans l'exigence thérapeutique à venir, celle de diminuer la prévalence du risque fracturaire dans une population démographiquement vieillissante, de lutter contre la perte d'autonomie et d'améliorer le bien être des personnes âgées. Sous l'acronyme SIOUX, il n'aurait pas été vain d'ajouter la mention : objectif zéro fracture !

Au cours de ce travail, nous avons souligné les enjeux de santé publique et économiques ainsi que l'adhésion du patient. Nous ne devons pas oublier les professionnels de santé, qui dans ce programme spécifique sont représentés par les seuls médecins et pharmaciens. Leur degré d'implication tant sur la formation continue que sur l'évolution des pratiques professionnelles conditionne le niveau d'efficacité et de réussite du programme SIOUX.



## Tables des figures et tableaux

---

### Figures

Figure 1 Le compartiment du remodelage osseux (5).....	18
Figure 2 Mécanisme du remodelage osseux (6).....	20
Figure 3 L'ostéoblaste et la formation osseuse (5).....	21
<b>Figure 4</b> Diminution de la densité osseuse chez les hommes et femmes selon l'âge. La zone grisée la plus sombre représente la densité osseuse charnière définissant l'ostéoporose. Les courbes de distribution gaussienne à la droite du diagramme montrent comment la proportion de la population des patients ostéoporotiques varie selon les âges (19).....	28
Figure 5 : Prévalence de l'ostéoporose diagnostiquée en fonction de l'âge dans la population Instant en France. (IC 95%) (23).....	30
Figure 6 Fracture de Pouteau-Colles.....	34
Figure 7 Hospitalisations et incidence (par million d'hab) des fractures du poignet par age et genre (30).....	34
<b>Figure 8.</b> La cascade fracturaire. Le risque de fracture vertébrale (FV) est majeur dans l'année qui suit une 1 <sup>ère</sup> FV: une femme sur cinq se fracture dans l'année qui suit une 1 <sup>ère</sup> FV ; le risque de nouvelle fracture vertébrale (NFV) augmente avec le nombre de FV prévalentes (31).....	37
Figure 9 L'outil FRAX (45).....	43
Figure 10 Seuil d'intervention (traitement pharmacologique) en fonction de la valeur du FRAX pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge pour la France (47).....	45
Figure 11 Conditions de remboursement de l'ostéodensitométrie.....	47
Figure 12 Récapitulatif des recommandations nationales (47).....	52
Figure 13 Structure des BP (59).....	53
Figure 14 Mécanisme d'action du denosumab (68).....	60
Figure 15 Histoire du développement des inhibiteurs de RANK-L (72).....	62
Figure 16 Structure chimique du raloxifène.....	65
Figure 17 Teriparatide et le recepteur PTHrP.....	69
Figure 18 Autoquestionnaire apport calcique (87), disponible sur : <a href="http://www.grio.org/calculapport-calcique-quotidien1.php">http://www.grio.org/calculapport-calcique-quotidien1.php</a> .....	72
Figure 19 Extrait du guide des aliments PNNS 09/2002.....	74
Figure 20 Effets du mécanisme moléculaire du ranélate de strontium (94).....	76
<b>Figure 21</b> Différentes pistes moléculaires (en rouge) pour les nouveaux médicaments (11).....	83
Figure 22 Compétences nécessaires à la pratique de l'ETP.....	89
Figure 23 Description des différentes expériences d'éducation (49).....	100
Figure 24 Tableau récapitulatif des compétences à acquérir par les patients lors des programmes d'ETP (152).....	103
Figure 25 Tri des pièces du puzzle, séance ETP1 (les participantes ont donné leur accord pour la publication de ces photographies).....	109
Figure 26 Puzzle séance ETP1, os ostéoporotique.....	109
Figure 27 Puzzle séance ETP1, os solide.....	111
Figure 28 Power point sur les médicaments.....	112
Figure 29 Aperçu du jeu "Qui veut gagner des os solides".....	114
Figure 30 Ostéopoly.....	115

Figure 31 Poster EULAR 2012 Didier Poivret .....	117
Figure 32 Carnet de suivi personnel .....	119
Figure 33 Agenda patient SIOUX.....	120
Figure 34 Parcours éducatif du patient ostéoporotique .....	121
Figure 35 Calendrier des évaluations intermédiaires et finale .....	124
Figure 36 Extrait de l'article 2 de la convention ARS "Montant de la subvention" .....	124

## Tableaux

Tableau 1 Différents types d'ostéoporose (17) et (20).....	29
Tableau 2 Incidence des fractures de hanche selon l'âge et le genre en France (pour 10 000 personnes-années) (10).....	32
Tableau 3 Estimation du nombre de femmes à risque de fractures et de décès liés aux fractures en France par âge et par année civile de 2010 à 2020 (22). .....	36
Tableau 4 Estimation de QALY après différentes fractures, la première année puis les années suivantes (34). .....	38
Tableau 5 Coûts directs de l'ostéoporose par fracture et par catégorie de coût en Allemagne (2003) (38). .....	40
Tableau 6 Durée d'hospitalisation des personnes de plus de 45 ans selon la localisation de la fracture en 2001 en France et coûts liés à cette hospitalisation .....	41
Tableau 7 Tableau des coûts d'hospitalisation et des principes actifs (40).....	41
Tableau 8 Coûts des traitements selon l'adhésion (42).....	42
Tableau 9 Outil FRAX, les différents facteurs .....	44
Tableau 10 Facteurs de risque de chutes (47). .....	51
Tableau 11 Comparaison des traitements par BPs et par Denosumab (72).....	64
Tableau 12 Contenu en vitamine des aliments (17). .....	80

## Table des annexes

---

Annexe 1 Bon usage du médicament, acide zolédronique HAS 2008 .....	1
Annexe 2 Autoquestionnaire : apport de calcium .....	132
Annexe 3 Calculatrice de calcium d'après (88) .....	133
Annexe 4 Extrait du PNNS 2002 apports de calcium et vitamine D.....	135
Annexe 5 Restrictions d'utilisation PROTELOS.....	141
Annexe 6 Questionnaire sur les habitudes d'alimentation .....	143
Annexe 7 Le diagnostic éducatif .....	146
Annexe 8 Fiche de synthèse d'évaluation séance ETP.....	149
Annexe 9 Questionnaire satisfaction patient .....	150
Annexe 10 Les dix recommandations contre l'ostéoporose, en page de garde du dossier remis aux patients.....	152
Annexe 11 Les dix commandements de l'atelier médicament.....	153
Annexe 12 Livret de recettes riches en calcium .....	154
Annexe 13 Lettre participation séance ETP, médecin traitant .....	156
Annexe 14 Questionnaire évaluation à 6 mois .....	157
Annexe 15 Accord patient SIOUX.....	159
Annexe 16 Questionnaire patient Adeos.....	160
Annexe 17 Consultation médecin .....	163
Annexe 18 Entretien de suivi pharmacien .....	167
Annexe 19 Flyers recrutement .....	170



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## BON USAGE DU MÉDICAMENT

# Quelle place pour l'acide zolédronique (Aclasta®) dans l'ostéoporose postménopausique ?

L'acide zolédronique est un bisphosphonate indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fracture, notamment ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré. Il est administré en perfusion intraveineuse une fois par an.

### L'ESSENTIEL

#### Perfuser annuellement mais surveiller attentivement

#### Posologie : une fois par an en perfusion IV

- L'acide zolédronique (4 mg) est indiqué sous le nom de Zometa® dans la prévention des complications osseuses chez des patients ayant une atteinte osseuse maligne et dans l'hypercalcémie induite par des tumeurs. L'acide zolédronique (5 mg) est indiqué, sous le nom d'Aclasta®, dans le traitement de la maladie osseuse de Paget, de l'ostéoporose postménopausique, de l'ostéoporose masculine et de l'ostéoporose cortisonique. Dans l'ostéoporose, il est administré une fois par an à la dose de 5 mg en perfusion IV lente (15 minutes).
- Le caractère de gravité de l'ostéoporose tient au risque fracturaire (une fracture du col fémoral peut compromettre le pronostic vital). Le rapport efficacité/effets indésirables de l'acide zolédronique dans la prévention des fractures ostéoporotiques est important. Le service médical rendu (SMR)\* par Aclasta® est important.
- L'acide zolédronique diminue le risque de fractures vertébrales et non vertébrales (y compris de la hanche) chez les femmes ayant une ostéoporose postménopausique. Aclasta® apporte une amélioration du service médical rendu mineure\*\* (ASMR IV) dans la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures. Il n'est remboursable que chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ou ayant, soit un T-score < -3, soit un T-score ≤ -2,5 associé à plusieurs facteurs de risque de fracture.

#### Surveillance cardiaque et bucco-dentaire

- En raison du risque d'arythmie cardiaque, voire de fibrillation auriculaire, l'emploi de l'acide zolédronique justifie une attention particulière.
- Comme pour tous les bisphosphonates, le risque d'ostéonécrose de la mâchoire impose d'effectuer un bilan bucco-dentaire avant le traitement. Pendant celui-ci, des soins adaptés et une surveillance au moins une fois par an seront assurés ; la patiente sera avertie de la nécessité de signaler à son médecin ou à son dentiste toute anomalie dentaire (mobilité) ou gingivale (douleur, gonflement).

## Comment savoir si vous manquez de calcium ?



### COMMENT REMPLIR LE QUESTIONNAIRE ?

Seuls les aliments riches en calcium les plus couramment consommés figurent dans ce questionnaire. Ce sont le lait, les fromages, les yaourts et les plats ou desserts à base de fromage ou de lait.

- 1 Essayez de faire une réponse « en général », en vous basant sur votre alimentation moyenne.
- 2 Pour chaque aliment proposé, 5 réponses sont possibles, mais une seule doit être entourée :

Pour ceux qui vous mangez au moins une fois par jour, entourez les cases gris-bleu.

Pour ceux que vous mangez moins souvent, mais au moins une fois par semaine, entourez les cases rouges.

- 3 N'entourez rien pour les aliments que vous mangez peu souvent, c'est-à-dire moins d'une fois par semaine.
- 4 Pour connaître votre score, faites le total des points obtenus par colonne puis le total des colonnes.

Âge : ..... Sexe :  masculin  féminin

	vous en mangez tous les jours		vous en mangez de temps en temps		
	2 à 3 fois par jour	1 fois par jour	6 à 6 fois par semaine	2 à 4 fois par semaine	1 à 2 fois par semaine
Lait (200ml) : un bol ou un grand verre	8	4	3	2	1
Sandwich au fromage ou croque monsieur ou sandwich au fromage ou plat au grain	9	4	3	2	1
Fromage (1 part)	8	4	3	2	1
1 Yaourt	6	3	2	1	0
Fromage blanc (1 part)	4	2	1	0	0
Œuf au ric ou lait ou gâteau de semoule ou glace ou crème dessert	7	3	2	1	0
TOTAL des POINTS par COLONNE					
	+	+	+	+	
	TOTAL des COLONNES =				

VOUS ÊTES :	POUR COUVRIR VOS BESOINS EN CALCIUM IL VOUS FAUT AU MOINS :
Un(e) ado-escen-te (10 à 18 ans) :	15 points
Une femme en-culan-te :	12 points
Un(e) adul-te :	10 points
Une femme ménopausée :	15 points
Un homme de plus de 65 ans :	15 points

### Attention,

si vous êtes dans les groupes à risque : essentiellement adolescentes et femmes ménopausées, vous pouvez manquer sérieusement de calcium si votre score est inférieur à 10 points.

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien : ils vous aideront à y remédier.



Diffusé par : l'Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de la pharmacie et du cosmétique (ANSES)

www.grio.org/calcul-apport-calcique-quotidien.php

## Annexe 3 Calculatrice de calcium d'après (88)

### Etape 1 Calcul très précis de l'apport en calcium

ALIMENTS RICHES EN CALCIUM	TAILLE DE LA PORTION	Nbre DE PORTIONS CONSOMMÉES	MILLIGRAMMES DE CALCIUM AU TOTAL
Brocoli	3/4 tasse ou 175 ml		
Oeufs	2	0.5	2.5
Muffin anglais ou bagel	1 entier		
Brocoli chinois (Gai lan), feuilles de moutarde	1/2 tasse ou 125 ml		
<b>50 mg</b>			
Amandes	1/4 tasse ou 60 ml		
Chou chinois, chou frisé, rapini, okra - cuits	1/2 tasse ou 125 ml		
Pois chiches, haricots (rouges, pinto, romano) - cuits	1 tasse ou 250 ml		
Fromage cottage - régulier ou réduit en gras	1/2 tasse ou 125 ml		
Dessert au tofu	100 g		
Crème glacée, yogourt glacé	1/2 tasse ou 125 ml	0.5	37.5
Fromage parmesan	1 c. à soupe ou 15 ml	1	7.5
<b>75 mg</b>			
Fèves au lard, fèves de soya, haricots blancs - cuits	1 tasse ou 250 ml		
Mélasse	1 c. à soupe ou 15 ml		
Chou cavalier - cuit	1/2 tasse ou 125 ml		
Fromages à pâte molle et demi-ferme par ex. bleu, fêta, mozzarella	25 g		
Crêpe ou gaufre	1 grande ou 2 petites		
Pouding - préparé avec du lait	1/2 tasse ou 125 ml		
Tofu - préparé avec du calcium - lisez les étiquettes	100 g		
<b>150 mg</b>			
Fromages à pâte ferme par ex. cheddar, suisse, gouda	25 g		
Tranches de fromage fondu de 21 g chacune	2 tranches		
Paneer (fromage traditionnel indien)	25g		
Saumon - en conserve, avec les arêtes			
Sardines - en conserve, avec les arêtes			
Soupe - préparée avec du lait			
Yogourt aux fruits - régulier ou réduit en gras			
<b>200 mg</b>			
<b>MON APPORT</b>		<b>MON APPORT TOTAL EN CALCIUM</b> 787.5 mg	

### Etape 2

### Plan d'action pour remédier aux carences

**EXEMPLE**

LE MATIN  
je consomme habituellement

UNE TÔTIE AVEC DU JAMBON  
Aliments riches en calcium que je vais

UNE TÔTIE AVEC DU FROMAGE ET

**MON PLAN D'ACTION**

MOMENT DE LA JOURNÉE  
je consomme habituellement

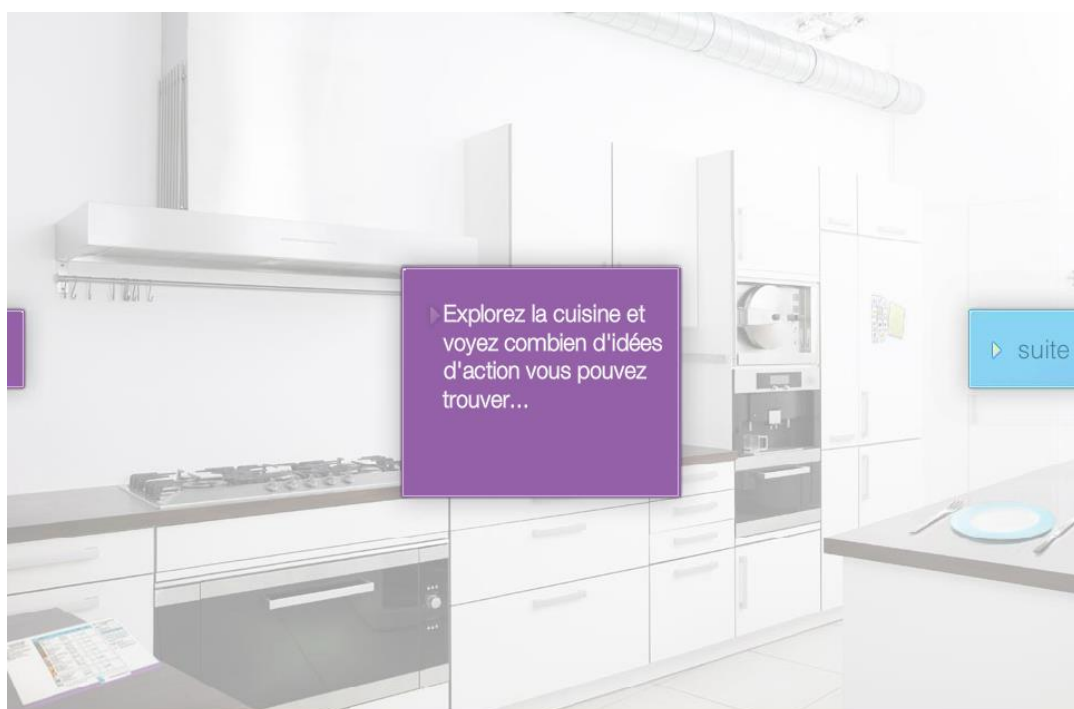
Aliments riches en calcium que je vais inclure à mon alimentation :

**ALIMENTS RICHES EN CALCIUM**

- Haricots noirs, haricots de Lima, lentilles - cuits
- Pain
- Brocoli
- Oeufs
- Muffin anglais ou bagel
- Brocoli chinois (Gai lan), feuilles de moutarde
- Hoummos
- Naan (pain indien)
- Orange
- Amandes
- Chou chinois, chou frisé, rapini, okra - cuits
- Pois chiches, haricots (rouges, pinto, romano) - cuits
- Fromage cottage - régulier ou réduit en gras
- Dessert au tofu
- Crème glacée, yogourt glacé
- Fromage parmesan
- Fèves au lard, fèves de soya, haricots blancs - cuits
- Mélasse
- Chou cavalier - cuit
- Fromages à pâte molle et demi-ferme par ex. bleu, fêta, mozzarella
- Crêpe ou gaufre
- Pouding - préparé avec du lait
- Tofu - préparé avec du calcium - lisez les étiquettes
- Fromages à pâte ferme par ex. cheddar, suisse, gouda
- Tranches de fromage fondu de 21 g chacune
- Paneer (fromage traditionnel indien)
- Saumon - en conserve, avec les arêtes
- Sardines - en conserve, avec les arêtes
- Soupe - préparée avec du lait
- Yogourt aux fruits - régulier ou réduit en gras
- Lait - écrémé, 1%, 2%, entier, babeurre, au chocolat, aromatisé
- Boissons enrichies de calcium par ex. soya-lisez les étiquettes

Vous pouvez imprimer cette liste plus tard!

Etape 3 Exploration interactif d'une cuisine fictive pour trouver de nouvelles idées pour consommer du calcium



**“ Augmenter la consommation de calcium afin de réduire de 25 % la population des sujets ayant des apports calciques en dessous des apports nutritionnels conseillés, tout en réduisant de 25 % la prévalence des déficiences en vitamine D. ”**

**Pourquoi favoriser la consommation de calcium ?**

Les deux nutriments les plus importants pour la santé osseuse sont le calcium et la vitamine D. L'activité physique joue également un rôle important.

**Rôle physiologique du calcium et de la vitamine D**

**Rôle du calcium**

Le calcium a des fonctions métaboliques importantes au niveau cellulaire et est accumulé dans le squelette, sorte de vaste réservoir calcique.

• Une ration calcique alimentaire insuffisante n'influence pratiquement jamais les fonctions cellulaires du calcium mais vient diminuer la réserve calcique par mobilisation du calcium afin de maintenir un taux normal de la calcémie. Cette mobilisation est liée à un accroissement de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne qui vient accélérer le remodelage osseux, donc la perte osseuse, avec réduction de la densité minérale osseuse et de la résistance mécanique du squelette, en particulier de l'os cortical.

• À l'inverse, une administration de calcium a un effet inhibiteur sur le remodelage osseux en réduisant le taux de l'hormone parathyroïdienne circulante. Ces mécanismes permettent de comprendre que la ration calcique joue un rôle important dans l'étiologie et la pathogénie de l'ostéoporose et ses complications fracturaires, en particulier les fractures périphériques du sujet âgé, dont la redoutable fracture du col fémoral.

• Il est également important de comprendre que le calcium fonctionne comme un "nutriment seuil" : cela signifie qu'au-dessous d'une valeur critique qui se situe à environ 700-800 mg par jour de calcium, la masse osseuse baissera parallèlement aux apports calciques disponibles alors que, au-delà de la valeur des apports nutritionnels conseillés (ANC), il n'y aura pas de bénéfice osseux particulier procuré par un accroissement de la ration calcique.

En réalité, chez les personnes âgées, l'effet de la parathormone sur la résorption osseuse est plus important lorsque les apports sont bas (< 800 mg), mais persiste pour des apports supérieurs, bien que de façon moins efficace.

**Rôle de la vitamine D**

La vitamine D facilite l'absorption du calcium à travers la muqueuse intestinale et facilite la fixation du calcium sur l'os. L'attention s'est portée depuis longtemps sur la vitamine D comme composante de la santé nutritionnelle de l'enfant, chez lequel le déficit en vitamine D est synonyme de rachitisme. Mais ce n'est qu'assez récemment que le rôle de la vitamine D pour la santé osseuse de l'adulte et du sujet âgé a été mis en évidence.

• La vitamine D intervient par deux mécanismes sur l'état osseux :  
 - une carence prolongée en vitamine D conduit à une ostéomalacie avec accumulation de tissu ostéoïde, due à l'inhibition complète de la minéralisation primaire de l'os ;  
 - mais il a été également montré, plus récemment, qu'une déficience en vitamine D peut avoir un effet négatif important sur la densité minérale osseuse, sans induire de véritable ostéomalacie, par l'intermédiaire d'une augmentation du taux sérique de la parathormone. Cette déficience vitaminique D sub-clinique a comme conséquence un hyperparathyroïdisme secondaire avec stimulation de la résorption ostéoclastique et de l'ensemble du remodelage, ceci conduisant à une fragilité osseuse accrue en particulier au niveau de l'os cortical.



- L'alimentation n'apporte que des quantités faibles de vitamine D : on en trouve principalement dans les poissons gras (thon, maquereau, hareng, sardine, saumon...) et les produits laitiers non écremés. En complément, la vitamine D dont nous avons besoin est synthétisée dans la peau exposée au soleil, et est mise en réserve au niveau du foie. Le statut en vitamine D fluctue au cours de l'année et les réserves hépatiques sont à leur niveau le plus bas à la fin du printemps. Une déficience en vitamine D peut s'observer chez les sujets peu exposés au soleil comme les enfants en bas âge, les personnes âgées vivant en institution, les personnes confinées dans leur domicile, celles vivant dans les régions de faible ensoleillement ou celles à peau mate ou pigmentée.

### Role du calcium dans la prévention de certaines pathologies

La ration calcique joue donc un rôle majeur dans l'étiologie et la pathogénie de l'ostéoporose, facteur favorisant des fractures périphériques du sujet âgé. Par ailleurs, des études récentes montrent que les apports en calcium pourraient intervenir dans la réduction du risque d'hypertension artérielle et du cancer du côlon. De plus, une limitation de la consommation de sodium réduit la fuite urinaire de calcium et contribue au maintien du statut calcique.

### Dialoguer avec les patients

#### Recommandation pratique

- Favoriser la consommation de produits riches en calcium et en vitamine D.
- Pour le calcium : trois produits laitiers par jour ; jouer sur la variété : lait, yaourt, fromages ; pour les fromages, privilégier les plus riches en calcium, les moins gras et les moins salés.
  - Pour la vitamine D : consommer au moins deux fois par semaine du poisson en privilégiant les poissons gras (thon, maquereau, hareng, sardine, saumon...) ; profiter sans excès des bienfaits des rayons solaires.

23

### Repérez le profil de vos patients

Essayez par quelques questions simples de vous faire une idée de l'importance de l'apport de calcium et de vitamine D de votre patient (voir également le tableau en page suivante) ; par exemple :

- Aimez-vous les différents types de produits laitiers : lait, yaourts, fromage blanc, fromages ?
- Consommez-vous les produits laitiers au petit-déjeuner, au déjeuner, au goûter ou au dîner ?
- Consommez-vous régulièrement des poissons gras ?
- Votre activité professionnelle ou vos activités de loisir vous permettent-elles de vous exposer au grand air ?

### Argumentaire

Si vous avez l'impression que votre patient est un petit consommateur de produits riches en calcium et à risque de déficience en vitamine D, essayez d'en déterminer les raisons en vous aidant du tableau de la page suivante. Vous y trouverez les arguments que peut avancer votre patient pour expliquer cette sous-consommation et les propositions que vous pouvez lui faire.

Rappelez-vous que le guide alimentaire pour tous. La santé vient en mangeant, fournit des conseils pratiques adaptés à la situation de chacun. Incitez donc votre patient à lire les pages correspondant à sa situation personnelle.

24

**VOUS POUVEZ :**

<b>VOTRE PATIENT(E) :</b>	<b>VOUS POUVEZ :</b>
N'aime pas ou ne supporte pas le lait	Lui proposer de consommer des produits laitiers frais (yaourts, fromage blanc, lait fermenté) ou des fromages. Le sensibiliser à l'équivalence en calcium entre différents produits laitiers et le convaincre d'en consommer un à chaque repas. S'il consomme de l'eau minérale naturelle, lui conseiller plutôt les eaux riches en calcium.
Trouve que les produits laitiers sont chers	Lui rappeler que, pour une quantité donnée de calcium, le lait est la source la moins chère, suivi des produits laitiers frais (yaourt et fromage blanc) et des fromages à pâte cuite. L'encourager à jouer la diversité dans cette gamme et à confectionner des plats à base de lait pour les repas du soir (béchamel, gratin, semoule ou riz au lait, clafoutis...)
A un petit appétit	Lui proposer d'enrichir les préparations culinaires avec des produits laitiers (lait en poudre ou gruyère râpé) : c'est un moyen simple d'augmenter les apports en calcium sans augmenter le volume des plats. L'encourager à fractionner les repas et à prendre une collation dans la matinée et l'après-midi en plus des trois repas.
A peur de manger des produits laitiers par crainte de consommer trop de graisses	Lui conseiller de varier les fromages en jouant sur leur teneur en calcium et en matières grasses ; privilégier les produits laitiers frais demi-écrémés : lait, yaourt, fromage blanc. Le rapport acides gras saturés / calcium est favorable dans les fromages à pâte pressée (emmentaler, comté...).
Est consommateur d'eau minérale naturelle	Lui conseiller de consommer surtout des eaux riches en calcium, mais de manière modérée si elles sont également riches en sodium et en sulfates.
Consomme surtout des desserts lactés comme produits laitiers	Lui rappeler que les desserts lactés comme les flans, les crèmes dessert... ne sont pas équivalents sur le plan nutritionnel aux yaourts ou aux laits fermentés. Ils contiennent moins de lait, donc moins de calcium et apportent des quantités de sucre importantes, et souvent trop de matières grasses.

**Consommation actuelle de calcium, besoins et apports nutritionnels conseillés**

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont définis dans une préoccupation de santé publique. Ils visent à assurer la couverture des besoins de presque toute la population (97,5 % exactement).

Les ANC en calcium pour la population française selon les tranches d'âge sont présentés dans le tableau suivant.

**Apports nutritionnels conseillés en calcium pour la population française selon les tranches d'âge**

TRANCHES D'ÂGE	APPORTS CONSEILLÉS (mg/jour)
Enfant 1-3 ans	500
Enfant 4-6 ans	700
Enfant 7-9 ans	900
Adolescent 10-19 ans	1200
Adulte au-delà de 19 ans	900
Femme au-delà de 55 ans	1200
Homme au-delà de 65 ans	1200
Femme enceinte (3 <sup>e</sup> trimestre) ou allaitante ou après allaitement	1000

Au sein de la population française, les pourcentages d'individus ne consommant pas les deux tiers des ANC en calcium (soit pratiquement la moyenne des besoins) sont relativement élevés : environ 20 % des hommes de 18 à 65 ans, 30 % des adolescents et des femmes de 18 à 50 ans, 50 % des hommes de plus de 65 ans et 75 % des femmes de plus de 55 ans.

**Consommations recommandées en fonction des populations spécifiques**

**Enfants et adolescents**

De nombreux arguments dorment à penser qu'un pic de masse osseuse élevée représente une bonne protection contre la perte osseuse liée à l'âge et le risque de fractures qui en découle. Ce pic dépend, en grande partie, du capital osseux constitué pendant l'enfance et surtout l'adolescence.

Du début de la puberté à la fin de l'adolescence (de 9 à 15 ans chez les filles, un peu plus tardivement chez les garçons), la masse osseuse connaît sa phase de croissance la plus rapide, le stade pubertaire étant sans doute le facteur le plus déterminant. En quelques années, le squelette acquiert près de la moitié de son capital osseux. Augmenter au maximum sa masse

osseuse pendant la phase de croissance, puis la préserver par des apports calciques appropriés et le maintien d'un bon statut en vitamine D, constitue ainsi la meilleure protection contre le risque de fracture au cours du vieillissement.

**La véritable "prévention primaire" de l'ostéoporose se joue donc pendant l'adolescence et chez l'adulte jeune.**

- Dans les faits, toutes les enquêtes alimentaires mettent en évidence qu'une partie des adolescents, et surtout des adolescentes, ont des apports calciques journaliers très inférieurs aux apports nutritionnels conseillés.
- Un nombre important d'adolescents, habitant plus souvent des régions du nord, a un taux de vitamine D inférieur aux normes. Ils risquent donc de ne pas couvrir leurs besoins en vitamine D. Ils présentent alors un risque d'insuffisance de minéralisation osseuse conduisant à un risque d'ostéoporose et de fractures à un âge plus avancé. En plus des recommandations nutritionnelles adaptées, une supplémentation hivernale en vitamine D (100 000 UI) est souhaitable pour les adolescents n'ayant pas d'activité de plein air en hiver.

**Femmes enceintes ou allaitantes**

Leurs besoins en calcium sont accrus et il est indispensable de les satisfaire. Quatre produits laitiers par jour sont recommandés. Les risques d'hypocalcémie néonatale ont amené à formuler des recommandations en termes de supplémentation en vitamine D des futures mères (100 000 UI au début du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse).

**Personnes habitant les régions françaises de faible ensoleillement**

En plus des recommandations nutritionnelles adaptées, une supplémentation médicamenteuse en vitamine D, sous contrôle médical, peut être conseillée.

**Personnes âgées**

L'insuffisance vitaminique D et une ration calcique basse sont très souvent associées chez les mêmes sujets. Cela est particulièrement vrai pour les

personnes âgées vivant en institution où cette double insuffisance, calcique et vitaminique D, a d'abord été décrite. Elle a aussi été retrouvée chez les sujets âgés vivant à domicile. De plus, la synthèse cutanée de la vitamine D et l'absorption intestinale du calcium sont diminuées chez les personnes âgées.

La prévention nutritionnelle de l'ostéoporose et des fractures chez le sujet âgé implique des apports adéquats en calcium, protéines et vitamine D. Il faut privilégier une ration énergétique globale suffisante et un apport adéquat de calcium par la consommation de trois, voire quatre produits laitiers par jour. Cet apport est important pour limiter les effets de l'hyperparathyroïdisme secondaire, à l'origine de l'augmentation de la perte osseuse. Mais il est souhaitable d'avoir également recours à d'autres moyens de prévention : les apports en vitamine D et le traitement hormonal substitutif à la ménopause. L'activité physique est également à encourager.

**La supplémentation médicamenteuse, dans les conditions précises dans la synthèse Prévention des fractures liées à l'ostéoporose, nutrition de la personne âgée\* peut être utile pour prévenir et traiter les états de carence des sujets institutionnalisés ou dans des situations de grande précarité.**

**Conseils pratiques**

**Il est recommandé de prendre du lait ou des produits laitiers au moins trois fois par jour en privilégiant la variété.**

Le lait et les produits laitiers (fromages et laitages) constituent nos premières sources alimentaires de calcium (environ les 2/3 du calcium que

\*document téléchargeable à partir du site du ministère de la Santé ([www.santé.gouv.fr](http://www.santé.gouv.fr)) : cliquer sur "Ministère", "les dossiers", "N", puis sur "Nutrition".

nous consommons) sous une forme particulièrement bien assimilable. La diversité des produits laitiers disponibles sur le marché permet de satisfaire les besoins en calcium en répondant aux goûts de chacun. En pratique, il est conseillé de consommer trois produits laitiers par jour.

Une sélection parmi les meilleures sources de calcium qui, par ailleurs, ne contribuent pas trop aux apports en graisses et en sel (voir tableau p. 36) permet, dans l'alimentation quotidienne de couvrir les besoins calciques :

- le lait, les yaourts et les fromages frais (faisselle, fromage blanc) : les recommander parmi les "demi-écrémés" (yaourt "nature", fromage blanc à 20 % MG) et non aromatisés pour limiter l'apport de matières grasses et de sucre.

**Attention**, un entremet ou un yaourt aux fruits apporte l'équivalent de trois à quatre morceaux de sucre, et pour certains, une quantité non négligeable de graisses :

- les fromages dont les dix premiers au classement sont : parmesan, emmental, beaufort, édam, gouda, cantal, maroilles, comté, roquefort, Saint-Paulin. Cependant, leur taux élevé en matières grasses doit conduire à en limiter la consommation : 1 à 2 parts par jour (30 g x 2) permettent de fournir plus de 300 mg de calcium. **Attention**, les fromages à tartiner (demi-sel, ail et fines herbes) sont peu riches en calcium, mais sont en revanche riches en matières grasses.

D'une manière générale, une consommation importante de fromage peut entraîner un apport trop élevé en lipides et en sel. Il est donc bon de conseiller à votre patient de varier les types de produits laitiers qu'il consomme. Vous pouvez notamment lui proposer de prendre, parmi les trois produits laitiers quotidiens, deux produits laitiers frais.

#### Remarques

- Bien qu'issus du lait, la crème fraîche et le beurre sont pauvres en calcium.
- L'opération d'écémage des produits laitiers n'influence pas leur teneur en calcium. En revanche, cette opération les appauvrit en vitamines

liposolubles (A et D). Ainsi, les laitages écrémés sont dépourvus de vitamines A et D. C'est pour cette raison que certains produits écrémés subissent, après l'écémage, un enrichissement artificiel en ces vitamines.

- Les légumes et les fruits peuvent compléter l'apport calcique de base.

Certains légumes à feuilles vertes, les fruits secs et quelques eaux minérales sont également des sources non négligeables de calcium. Mais un régime sans produits laitiers ne peut pas fournir plus de 500 mg de calcium par jour.

En ce qui concerne les eaux minérales, il vaut mieux conseiller, chez ceux qui en consomment et qui ingèrent peu de produits laitiers, des eaux minérales riches en calcium. Elles peuvent contribuer à augmenter les apports calciques (le calcium de l'eau est également bien absorbé). Attention, les eaux minérales peuvent venir en appoint mais ne doivent pas se substituer aux produits laitiers. Il vaut mieux également éviter de consommer régulièrement et de façon importante des eaux minérales très riches en sodium ou en sulfates.

L'étiquetage des eaux permet de connaître leur composition minérale.

### Teneurs en calcium, eau, lipides totaux et acides gras saturés (AGS) de différents types d'aliment

Teneur en calcium et apport en énergie par portion habituelle correspondante

PRODUITS	CALCIUM mg/100 g	EAU %	LIPIDES g/100 g	AGS g/100 g	PORCION g/100 g	CALCIUM mg/portion	ENERGIE kcal/portion
<b>Fromages (par ordre décroissant en Ca)</b>	<b>mg/100 g</b>				<b>30 g</b>		
• a pâte pressée cuite (emmental, comté, boursin...)	1000-1100	37	31	18,6		308	116
• a pâte non cuite (tomme, cantal, pyramides...)	600-800	43	28,7	18,1		210	104
• a pâte persillée* (bleus, roquefort)	600-700	43	31	20		185	107
• a pâte molle : - a croûte levée (munster, reblochon, vacherin...) - a croûte léeuse* (camembert, brie...)	350-700 300-400	49 52	26,9 25	17,1 16		156 100	96 92
• fromages de chèvre (du frais au sec*)	100-300	31-85	6-30	4-25		30-80	24-140
<b>Lait et produits laitiers frais</b>	<b>mg/100 g</b>						
crèmes dessert	135	71	4	2	125 g	169	127
fromages blancs* (20 % MG)	113	82	4	2	100 g	113	80
petits-suisses* (40 % MG)	111	76	10	6	60 g	66	86
yaourt	150-180	85	0-3	0-2	125 g	200	90
lait de vache (tout type) 0-3,5 % MG	120	90	0-3,5	0-2,2	25 cl = 1 bol	300	75-150
<b>Autres aliments</b>	<b>mg/100 g</b>						
légumes secs* (lentilles, fève, flageolet, pois chiche, haricots blancs)	20-60	70	<2	<1	150 g = 50 g secs	30-90	138
légumes* : poireau, petits pois, carotte, chou vert, haricot vert, brocoli, épinards	26 40-112	90	90		150 g	40	45
certaines salades* (mâche, frisée, chou rouge, cresson...)	40-160	>90			50 g	110	30
fruits* (mirre, orange, cassis, figue, rhubarbe)	30-90	85			100 g	20-80	17
moules, crevettes	100	70	<2	<1	50 g	55	40
fruits secs (raisin, pruneau, abricot, dattes, figue)	40-160	20	<1		30 g	10-50	70
oléagineux* (olives, cacahuètes, noix, amandes...)	40-250	5	45	5	30 g	15-75	150
chocolat (noir/au lait)	50-200	<2	31	18	20 g	10-40	100
<b>Eaux</b>	<b>mg/l</b>				<b>200 ml</b>		
eau minérale très calcique	467-555					100	
eau minérale calcique	150					30	
eau minérale faiblement calcique	<10					<2	
eau du robinet (valeur moyenne)	80					16	

\* également riches en folates

#### Étiquetage des matières grasses dans les fromages, les fromages blancs et les yaourts

Lorsqu'elle est indiquée, la teneur en matières grasses (MG) des fromages et des fromages blancs doit être en pourcentage (par exemple 20 % de MG) par rapport à l'extrait sec du produit, c'est-à-dire de la partie contenant les protéines, le lactose et les minéraux sans tenir compte de l'eau.

Cela ne signifie donc pas, par exemple, qu'un fromage blanc a 20 % de MG sur extrait sec contient 20 g de matières grasses dans 100 g de produit.

En effet, le produit riche en eau ne contient qu'environ 10 g d'extrait sec pour 100 g de produit fini. Il renferme donc en réalité 2 g de matières grasses pour 100 g de produit fini. En revanche, sur les yaourts, la teneur en matières grasses est souvent indiquée par rapport à l'ensemble du produit.

On ne peut donc pas comparer un fromage blanc à 40 % de matières grasses et un yaourt à 4,5 % de matières grasses sans connaître leur contenu en eau.

### Protelos (ranélate de strontium) : nouvelles restrictions d'utilisation en raison d'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde

Protelos est actuellement indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée ou chez l'homme<sup>1</sup> pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanches.

Ce médicament, qui bénéficie depuis 2007 d'une surveillance renforcée en France en raison de la survenue d'accidents thromboemboliques veineux et de réactions cutanées allergiques graves, a déjà fait l'objet en 2012, au niveau européen, de restrictions d'utilisation suite à une réévaluation de son rapport bénéfice/risque initiée par la France.

De nouvelles données indiquent une augmentation du risque d'infarctus du myocarde d'où la mise en place de nouvelles restrictions d'utilisation de la part de l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'initiation d'une nouvelle réévaluation complète de son rapport bénéfice/risque.

Protelos (ranélate de strontium), indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée ou chez l'homme pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanches, est commercialisé en France depuis 2006 où il fait l'objet, depuis 2007, d'une surveillance renforcée notamment en raison des risques d'accidents thromboemboliques veineux et de réactions cutanées allergiques graves (DRESS). C'est dans ce contexte et à l'initiative de la France, que ce médicament a fait l'objet en 2011 d'une réévaluation de son rapport bénéfice/risque au niveau européen. Le comité des médicaments à usage humain de l'EMA (CHMP) a ainsi conclu en mars 2012 à un rapport bénéfice-risque toujours positif du Protelos dans son indication restée inchangée, sous réserve de nouvelles contre-indications<sup>2</sup>.

Une lettre adressée aux prescripteurs en avril 2012 précisait que Protelos était désormais contre-indiqué chez les patientes présentant :

- un épisode ou ayant des antécédents d'événements veineux thromboemboliques (EVT), incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire,
- une immobilisation temporaire ou permanente due par exemple à une convalescence postchirurgicale ou à un alitement prolongé.

Il était également recommandé aux prescripteurs d'informer dorénavant leurs patientes des symptômes des réactions d'hypersensibilité sévères telles que le DRESS, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell. Dès l'apparition d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité<sup>3</sup>, les patientes doivent en effet arrêter immédiatement le traitement et contacter leur médecin. Il était également demandé aux médecins de réévaluer, chez les patientes de plus de 80 ans à risque d'EVT, la nécessité de poursuivre ou non le traitement par Protelos<sup>4</sup>.

#### De nouvelles données illustrent une augmentation du risque d'infarctus du myocarde

Des données récentes issues d'essais cliniques ont d'autre part mis en évidence une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, justifiant le réexamen de ce médicament au niveau européen. Dans l'attente de cette nouvelle évaluation européenne, l'ANSM a recommandé en avril 2013 de réserver ce médicament aux patients présentant une ostéoporose sévère et de ne pas l'utiliser chez les patients présentant un facteur de risque cardiovasculaire (pathologie cardiaque ischémique, artériopathie périphérique, hypertension artérielle non contrôlée, pathologie vasculaire cérébrale).

L'EMA, devant cette augmentation du risque d'infarctus du myocarde sans incidence sur la mortalité, a ainsi préconisé de restreindre la prescription de Protelos au traitement de l'ostéoporose sévère, chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture.

Elle a également précisé que ce traitement doit être instauré uniquement par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'ostéoporose et que la décision de prescrire Protelos doit reposer sur une évaluation individuelle de l'ensemble des risques pour chaque patient.

<sup>1</sup> Extension d'indication approuvée en mai 2012.

<sup>2</sup> Le périmètre de remboursement de Protelos dans le dernier avis de la HAS a d'ailleurs été limité aux patientes ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates ou à celles n'ayant pas d'antécédents d'événement thromboembolique veineux ou d'autres facteurs de risque d'événements thromboemboliques veineux (âge supérieur à 80 ans notamment).

<sup>3</sup> Le risque de survenue de ces réactions cutanées est prédominant pendant les premières semaines de traitement.

<sup>4</sup> Les données de ventes de Protelos ont montré en France une baisse de 70 % entre 2011 et 2012 suite à ces mesures puis une stabilisation des ventes depuis lors.

Protelos est désormais contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant des antécédents de pathologie cardiaque ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de pathologie vasculaire cérébrale ainsi que chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée. Il est donc recommandé aux prescripteurs d'évaluer le risque cardiovasculaire de leur patient avant d'initier tout traitement par Protelos<sup>5</sup> et de réévaluer ce risque à intervalles réguliers tout au long du traitement. Le traitement par Protelos doit être arrêté si le patient développe une pathologie cardiaque ischémique, une artériopathie périphérique, une pathologie vasculaire cérébrale ou si l'hypertension artérielle n'est pas contrôlée.

Une lettre aux professionnels de santé a été adressée au mois de mai 2013 pour préciser ces nouvelles restrictions d'utilisation.

A la demande de la Commission Européenne, L'EMA va procéder dans les prochains mois à une nouvelle réévaluation complète du rapport bénéfice/ risque de Protelos dans les indications approuvées. Une nouvelle communication est prévue à l'issue de cette procédure.

*L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)  
Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.*

**Lire aussi :**

- Lettre aux professionnels de santé (mai 2013)
- Communiqué de l'EMA (Retour sur les avis et recommandations du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance -PRAC- de mai 2013) :

Réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de ranélate de strontium (Protélos) utilisés dans l'ostéoporose : le PRAC poursuit la réévaluation du bénéfice/risque dans le cadre d'une procédure d'arbitrage déclenchée par la Commission Européenne (17 mai 2013).

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Retour-sur-les-avis-et-recommandations-du-comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC-de-mai-2013-Communique-du-PRAC>

- Lettre aux professionnels de santé (12 avril 2012)

[http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-contre-indications-et-precautions-d-emploi-du-ranelate-de-strontium-Protelos-R-Lettre-aux-professionnels-de-sante/\(langage\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-contre-indications-et-precautions-d-emploi-du-ranelate-de-strontium-Protelos-R-Lettre-aux-professionnels-de-sante/(langage)/fre-FR)


- Point d'information sur les nouvelles contre-indications du Protelos afin de minimiser le risque thromboembolique veineux après la réévaluation européenne (03/04/12)

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Protelos-R-ranelate-de-strontium-nouvelles-contre-indications-afin-de-minimiser-le-risque-thrombo-embolique-veineux-apres-la-reevaluation-europeenne-Point-d-information>

- Questions / Réponses sur les précautions à prendre lors de l'utilisation de ce médicament après la réévaluation de son rapport bénéfice/risque (3 avril 2012)

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6504b1c42c5ac356ef24b3fa60d667f4.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6504b1c42c5ac356ef24b3fa60d667f4.pdf)

<sup>5</sup> Les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ne doivent être traités par Protelos qu'après une évaluation attentive.

 <p>Centre Hospitalier Régional METZ-THIONVILLIER</p>	<p>Questionnaire d'analyse des habitudes alimentaires</p>	<p>Réf :</p>	<p>Date de révision :</p>
--	---	--------------	-------------------------------

NOM : ..... PRENOM : .....  
 Date de naissance : ..... Sexe : .....  
 Taille : ..... Poids : .....  
 Actuellement : vous maigrissez  vous grossissez  votre poids est stable

Avez-vous bon appétit ?  OUI  NON

Suivez-vous un régime alimentaire particulier ?  OUI  NON  
 Si OUI, lequel ou lesquels ? .....

Vous a-t-on conseillé une alimentation adaptée à votre ostéoporose ?  OUI  NON  
 Si OUI, indiquez ce que vous en retenir : .....

Selon vous, pour quelles raisons cette alimentation vous a-t-elle été conseillée ?  
 .....  
 .....

Éprouvez-vous des difficultés à suivre une alimentation « contrôlée » ?  OUI  NON  
 Si OUI, pour quelle(s) raison(s) ? .....

Les personnes qui partagent vos repas, suivent-elles un régime ?  OUI  NON  
 Si OUI, Qui ? ..... Le(s)quel ? .....  
 Qui fait les courses ? .....  
 Qui fait la cuisine ? .....

Prenez-vous vos repas à domicile ?  OUI  NON  
 Si non, précisez où sont pris vos repas .....

**EQUILIBRE ALIMENTAIRE :**

Combien de repas faites-vous chaque jour ? .....

Grignotez-vous entre les repas ?  jamais  rarement  souvent  tous les jours  
 Si oui, quels aliments ? .....  
 A quel(s) moment(s) de la journée ? .....  
 Pouvez-vous expliquer pour quelles raisons ? .....



Prenez vous un petit déjeuner ?  jamais  rarement  souvent  tous les jours  
De quoi se compose votre petit déjeuner ?

.....  
Mangez-vous de la viande à chaque repas ?  OUI  NON  
Si NON à quelle fréquence en mangez-vous ? .....  
Consommez-vous du poisson ?  OUI  NON  
Si OUI, combien de fois par semaine ? .....  
Consommez-vous de la charcuterie ?  OUI  NON  
Si OUI, combien de fois par semaine ? .....

Mangez-vous des légumes ?  
 jamais  rarement  souvent  à chaque repas

Consommez-vous du pain aux repas (déjeuner et dîner) ?  
 jamais  rarement  souvent  à chaque repas

Consommez-vous des féculents (pommes de terre, pâtes, riz, semoule, légumes secs...)  
 jamais  rarement  souvent  à chaque repas

Consommez-vous des frites ou des pommes de terre rôties ?  OUI  NON  
Si OUI, combien de fois par semaine ? .....

Mangez-vous des fruits ?  OUI  NON  
Si OUI, combien de fois par semaine ? .....

Quelles matières grasses utilisez-vous le plus souvent pour cuisiner ? .....  
En contrôlez-vous la quantité ?  OUI  NON

## CALCIUM

Buvez-vous du lait ?  
 Tous les jours. Quelle quantité ? .....  
 De temps en temps. Quantité par semaine .....  
 Jamais


Mangez-vous des laitages (yaourts, petits suisses, fromage blanc) ?  OUI  NON  
Si OUI, combien de fois par semaine ? .....

Mangez-vous des fromages à pâte cuite (gruyère, édam, bonbel, parmesan ...) ?  OUI  NON  
Si OUI, combien de fois par semaine ? .....

Mangez-vous des fromages à pâte molle (camembert, brie, munster, chèvre...) ?  OUI  NON  
Si OUI, combien de fois par semaine ? .....

## BOISSONS



 <p>Centre Hospitalier Régional METZ-THIONVILLI</p>	<p><b>Dossier</b>  <b>Education Thérapeutique du Patient</b>  <b>Entretien en vue du diagnostic éducatif</b></p>	<p>Réf :</p>	<p>de Date révision :</p>
	<p><b>OSTEOPOROSE</b></p>	<p>Date de diffusion : 06/2010 Version : Ostéoporose</p>	

Date :

Service :

Pôle :

## QUE SAVONS-NOUS DU PATIENT ?

GRANDE ETIQUETTE

- Personne ressource : .....
- Médecin traitant : .....
- Médecin(s) spécialiste(s) : .....
- Pharmaciens : .....

Date de naissance : .....

Taille : ..... Poids : ..... IMC : .....

### COMMENT VIVEZ-VOUS ?

Seul(e)  En couple  En famille

Quels sont vos loisirs :

**COMMENT VOTRE OSTÉOPOROSE A-T-ELLE ÉTÉ DÉCOUVERTE ?**

- Comment s'appelle votre maladie ?.....
- fractures, à préciser lesquelles ?.....quand ?.....
  - tassements de vertèbres, à préciser quand ?.....
  - DMO
  - Traitements médicamenteux (corticoïdes, hormonothérapie)

**QUE SAVEZ-VOUS DE L'OSTÉOPOROSE ?**

- D'après vous, cette maladie : est passagère  va durer   
peut s'aggraver  peut guérir  peut se stabiliser   
Selon vous, qu'est ce qui peut l'aggraver ?.....  
Selon vous, quelles sont les risques de l'ostéoporose ?  
.....  
Votre mère a-t-elle souffert d'ostéoporose , de fractures ?.....

**COMMENT VIVEZ-VOUS VOTRE MALADIE ?**

- Etes-vous inquiet par l'ostéoporose ? par ses conséquences ?.....
- Avez-vous modifié votre mode de vie ?  
Alimentation  activité physique   
comment ?.....
- Que pensez-vous pouvoir faire pour améliorer votre ostéoporose ?.....  
.....  
.....
- Avez-vous d'autres problèmes de santé ?.....

**QUELLES SONT VOS HABITUDES DE VIE ?**

- Fumez-vous ?  oui  non  
Suivez-vous un régime particulier ?  oui  non  
Si oui, lequel ?.....pour quelle raison ?.....  
Qui vous l'a conseillé ?.....
- Pensez-vous que les produits laitiers soient conseillés dans votre cas ?  
 oui  non  
pour quelle raison ?.....

Avez-vous une activité sportive régulière ?  oui  non  
Chez vous ?.....  
A l'extérieur ? Seul ? En groupe ?.....

Etes-vous déjà tombé(e) ?  oui  non  
Si oui, où ? (chez vous ? en ville ? ailleurs ?)  
Avez-vous peur de tomber ?  oui  non  
Avez-vous modifié l'aménagement de votre domicile ?  oui  non  
Si oui, de quelle façon ?.....  
Pour quelle raison ?.....  
Avez-vous une bonne vue ?  oui  non  
Entendez-vous bien ?  oui  non

#### **CONNAISSEZ-VOUS VOTRE TRAITEMENT ?**

Prenez-vous un traitement contre l'ostéoporose ?  oui  non  
Si oui, comment s'appelle-t-il ?.....

Depuis combien de temps le prenez-vous ?  
.....

Savez-vous combien de temps il faudra le  
prendre ?.....

Respectez vous les consignes de prise du  
médicament. ?.....

Le prenez-vous régulièrement ? ou vous arrive-t-il d'oublier quelque fois de le prendre ?  
.....  
.....

Vous sentez-vous rassuré(e) depuis que vous prenez ce traitement ?

oui  non

Celui-ci vous paraît-il indispensable ?  oui  non

Pourquoi ?.....


Est-ce une contrainte ?  oui  non

#### **QU'ATTENDEZ-VOUS DE LA SEANCE D'EDUCATION ?**

Quels sujets souhaitez-vous voir  
abordés ?.....  
.....

#### **SYNTHESE ET DIAGNOSTIC EDUCATIF (OBJECTIFS FIXES)**

Réalisé par : .....

 <p>Centre Hospitalier Régional METZ-THIONVILLE</p>	<p><b><u>FICHE DE SYNTHESE</u></b> <b><u>D' EVALUATION SEANCE OSTEOPOROSE</u></b></p>					<p>Réf :</p>	<p>Date de révision :</p>
<p>Questions posées</p>							
<p>Combien de temps faut-il prendre son traitement contre l'ostéoporose ?</p>							
<p>Y a-t-il des recommandations particulières à suivre selon les traitements ?</p>							
<p>Quels sont les effets attendus des traitements ?</p>							
<p>Combien de produits laitiers est-il recommandé de manger par jour ?</p> <p>Par exemple ?</p>							
<p>Qu'est-il recommandé de faire régulièrement chaque jour ?</p>							

## ETP OSTEOPOROSE

## Annexe 9 Questionnaire satisfaction patient

Nom

Prénom

Programme éducatif Ostéoporose : Date : .....

Pôle  
Appareil locomoteur  
Traumatologie

Service de Rhumatologie  
Unité d'éducation thérapeutique

Hôpital Bel-Air

Rhumatologues  
Dr D. POIVRET  
Dr M-E. SAINT-EVE  
Dr P. THOMAS

Pharmaciennes  
Dr V. NOIREZ  
Dr C. PICARD

Secrétariat  
Tél. 03 82 55 81 82  
Fax. 03 82 55 89 80

**Mode d'emploi du questionnaire de satisfaction**

Afin de répondre aux mieux à vos besoins, l'équipe soignante souhaite connaître votre avis et vous propose d'exprimer dans quelle mesure vous êtes en accord avec les propositions ci-dessous : entourer votre réponse.

**1) J'ai été suffisamment informé(e) sur les buts et les méthodes de l'éducation thérapeutique**

Pas du tout d'accord      Pas d'accord      D'accord      Tout à fait d'accord

**2) Les sujets abordés m'ont paru utiles pour comprendre ma maladie**

Pas du tout d'accord      Pas d'accord      D'accord      Tout à fait d'accord

**3) Les sujets abordés m'ont paru utiles pour ma vie au quotidien**

Pas du tout d'accord      Pas d'accord      D'accord      Tout à fait d'accord

**4) Je pense pouvoir mettre en application ce que j'ai appris**

Pas du tout d'accord      Pas d'accord      D'accord      Tout à fait d'accord

**5) Le matériel et la documentation utilisés par les soignants, pendant les séances, ont facilité mon apprentissage**

Pas du tout d'accord      Pas d'accord      D'accord      Tout à fait d'accord

**6) La documentation que j'ai reçue me paraît suffisante**

Pas du tout d'accord      Pas d'accord      D'accord      Tout à fait d'accord

**7) Mes questions, mes problèmes, mes attentes ont été pris en compte**

Pas du tout d'accord   Pas d'accord   D'accord   Tout à fait d'accord

**8) Le temps consacré à mes questions, à mes problèmes, à mes attentes a été suffisant**

Pas du tout d'accord   Pas d'accord   D'accord   Tout à fait d'accord

**9) Les soignants ont utilisé un langage clair et facile à comprendre**

Pas du tout d'accord   Pas d'accord   D'accord   Tout à fait d'accord

**10) J'ai apprécié les rencontres en groupe (si réunions de groupe prévues dans le programme)**

Pas du tout d'accord   Pas d'accord   D'accord   Tout à fait d'accord

**J'aurais souhaité approfondir les sujets suivants**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Remarques complémentaires**

.....  
.....  
.....  
.....



## Les dix recommandations contre l'ostéoporose

Bouger , marcher .

Manger équilibré et varié , consommer 3 à 4 produits laitiers par jour .

15 min. de soleil par jour, bras découvert , en pratiquant une activité.

Prendre garde aux chutes .

Aménager son logement : attention tapis , éclairage , salles de bains

Surveiller sa vue , son audition .

Limiter sa consommation d'alcool , arrêter de fumer .

Attention aux somnifères, tranquillisants, associations médicaments

Prendre son traitement , bien le prendre et savoir à quoi il sert.

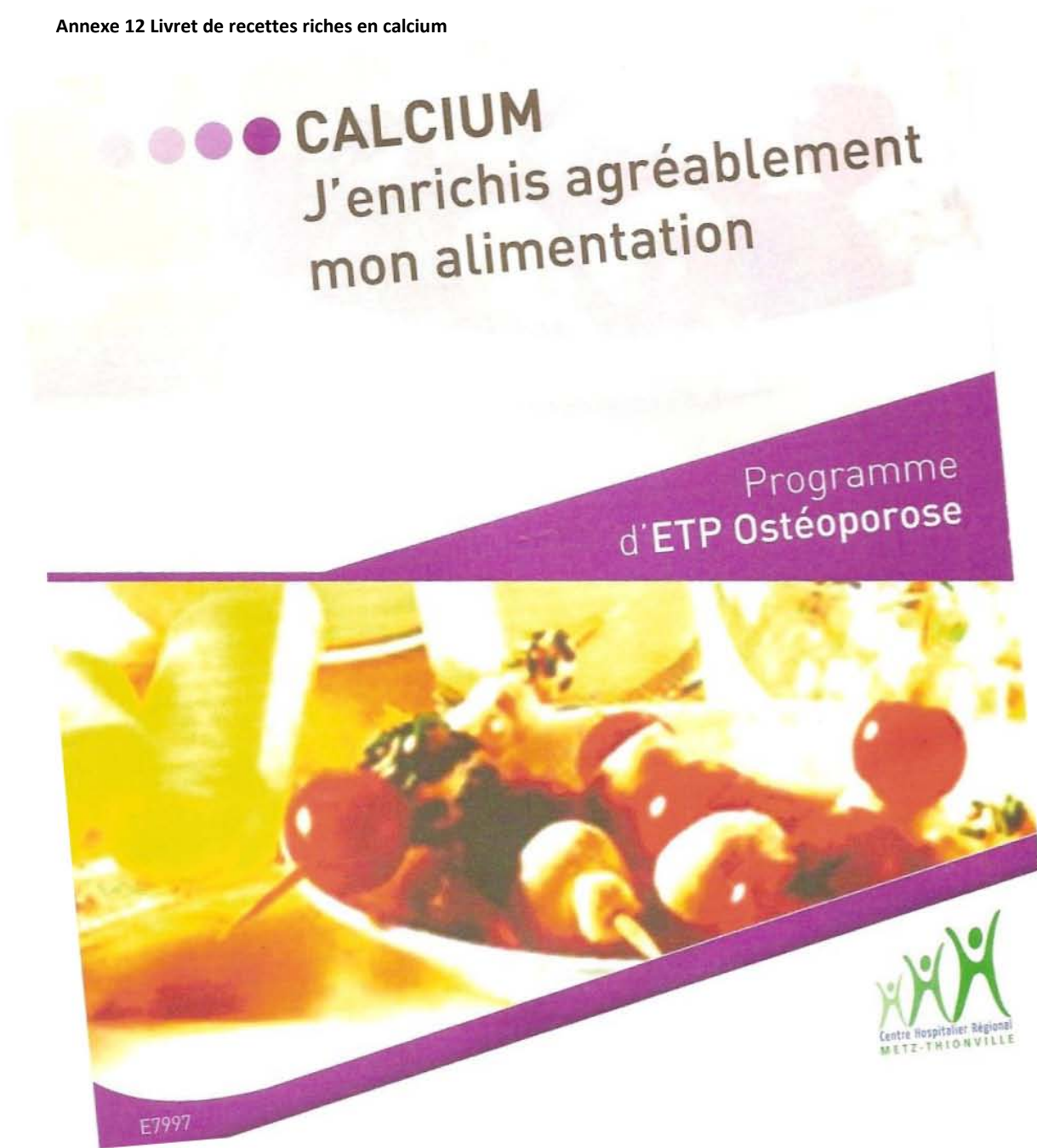
Consulter son médecin pour surveiller la tolérance du traitement



# Les dix commandements de l'Atelier Médicaments

**Votre médecin vous a prescrit un traitement de l'ostéoporose adapté à votre situation personnelle. Pour être efficace, celui-ci a besoin d'être pris régulièrement. Voici donc quelques conseils pratiques.**

- Respectez le rythme des prises noté sur votre ordonnance : une fois par jour, par semaine, par mois...
- Prenez votre médicament à jeun (pas de prise alimentaire depuis au moins 4h)
- Respectez un intervalle de 30 minutes après la prise du médicament avant de vous alimenter
- Respectez le moment de la prise de votre médicament par rapport aux autres médicaments associés (ex : Calcium, Vitamine D, pansements gastriques, etc.)
- Prenez votre médicament avec un grand verre d'eau du robinet
- Avalez votre comprimé sans le croquer ni le mâcher ni le sucer
- Prenez votre médicament en position debout ou assise mais jamais en position couchée
- Attendez au moins 30 mn (à 1h) avant de vous allonger après la prise de votre médicament
- Ne prenez pas d'autres médicaments sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien ; ils pourraient en modifier l'efficacité
- Pensez à informer votre médecin ou votre pharmacien des difficultés rencontrées avec votre traitement (effets indésirables, événements personnels, oublis de prises, etc.)



## Gratin dauphinois (4 personnes)

### Ingrédients :

- 600g de pommes de terre
- 2 œufs
- 30cl de lait demi-écrémé
- 30g de gruyère
- 1 gousse d'ail
- Noix de muscade, sel, poivre



Temps de cuisson : 45min

### Préparation :

- Eplucher et trancher finement les pommes de terre.
- Les mettre dans un plat préalablement frotté à l'ail.
- Battre le mélange œufs, lait, sel, poivre, muscade et verser sur les pommes de terre.
- Saupoudrer de gruyère râpé
- Mettre au four 45min à 210°C

## Amandine Dauphinoise (4 Personnes)

### Ingrédients :

- 8 pommes de terre (Amandine)
- 1 Saint Marcellin
- 4 fines tranches de poitrine fumée
- 25cl de crème liquide
- 10g de beurre
- 2 pincées de muscade
- Sel, poivre du moulin



Temps de préparation : 20min

Temps de cuisson : 40min

### Préparation :

- Mettre le four en position grill.
- Peler, laver et tailler les pommes de terre en fines rondelles. Réserver.
- Couper le Saint Marcellin en petits morceaux.
- Déposer les tranches de poitrine fumée sur une plaque du four. Enfourner et cuire jusqu'à ce qu'elles soient croustillantes. Les retirer du four, les déposer et les égoutter sur du papier absorbant. Les couper en morceaux.
- Réduire la température du four à 180°C (th.6)
- Beurrer 4 petits ramequins, répartir dans chacun d'entre eux une première couche de pomme de terre. Ajouter quelques morceaux de poitrine fumée et de fromage. Verser la crème. Assaisonner de sel, de poivre et de muscade. Répéter l'opération jusqu'à épuisement des ingrédients.
- Enfourner et cuire 30 à 40 minutes, la surface du gratin doit être bien dorée.

## Burger de dinde, sauce au yaourt (4 personnes)

### Ingrédients :

#### → Burger :

- 4 petits pains complets aux graines de sésame
- 350g de blanc de dinde
- 4 grandes feuilles de laitue
- 4 cornichons aigres-doux
- 1 œuf
- 4 cuillères à soupe de crème liquide
- 2 cuillères à soupe de chapelure
- 1 oignon
- 1 gousse d'ail
- 20g de beurre
- Sel, poivre



#### → Sauce au yaourt :

- 1 yaourt nature
- 1 cuillère à café de moutarde forte
- 2 cuillères à soupe de ciboulette
- 1 cuillère à café de câpres
- Sel, poivre



Temps de préparation : 15min

Temps de cuisson : 12min

### Préparation :

- Préchauffer le four à 130°C (t4).
- Laver et essorer la salade.
- Éplucher, laver et ciseler l'oignon et l'ail (dégermé).
- Hacher finement le blanc de dinde.
- Dans un saladier, casser et déposer l'œuf, ajouter le blanc de dinde, la crème, la chapelure, l'oignon et l'ail. Assaisonner de sel et de poivre. Bien mélanger.
- Faire fondre le beurre dans une poêle, y déposer 4 cuillères à soupe de la préparation ci-dessus. Laisser cuire 4 à 6 minutes sur chaque face. Maintenir au chaud à l'entrée du four.
- Laver et ciseler la ciboulette.
- Hacher les câpres.
- Dans un bol, réunir le yaourt, la moutarde, la ciboulette et les câpres. Assaisonner, bien mélanger et placer au frais.
- Couper les petits pains en deux. Garnir une face de sauce, déposer une feuille de salade, les cornichons émincés, la viande. Couvrir de nouveau de sauce au yaourt et de l'autre moitié de pain.
- Servir et déguster bien chaud.

**Annexe 13 Lettre participation séance ETP, médecin traitant**

Pôle  
Appareil locomoteur  
Traumatologie

Service de Rhumatologie  
Unité d'éducation thérapeutique

Hôpital Bel-Air

**Rhumatologues**  
Dr D. POIVRET  
Dr M-E. SAINT-EVE  
Dr P. THOMAS

**Pharmaciennes**  
Dr V. NOIREZ  
Dr C. PICARD

**Secrétariat**  
Tél. 03 82 55 81 82  
Fax. 03 82 55 89 80

Thionville, le

2012

**Objet : Education thérapeutique Ostéoporose**

Copie :

Cher confrère,

Votre patient(e), M , né(e) le , domiciliée , a bénéficié d'une journée d'éducation thérapeutique d'ostéoporose effectuée à l'hôpital Beauregard ce jeudi .

M a bénéficié d'un programme qui comprenait différents ateliers :

- Des connaissances générales de la maladie ostéoporotique
- Des connaissances générales sur les différents traitements avec les consignes de bonne utilisation du médicament et d'observance
- Des notions de diététiques adaptées et notamment sur les apports calciques et vitamines D
- Un atelier équilibre et prévention des chutes.

Les objectifs semblent être atteints, avec :


- sur le plan diététique un bon équilibre alimentaire et un apport qui semble suffisant sur le plan des laitages.
- M souhaitait plus d'informations sur

En espérant que cette journée lui sera bénéfique. Bien amicalement.

**Docteur**

**Toute l'équipe d'Education Thérapeutique**

Annexe 14 Questionnaire évaluation à 6 mois

 <p>Centre Hospitalier Régional METZ-THIONVILLE</p>	<p><b>FICHE</b> <b><u>D' EVALUATION A 6 MOIS DE LA SEANCE</u></b> <b><u>OSTEOPOROSE</u></b></p>	<p>Réf :</p>	<p>Date de révision :</p>
--	---	--------------	---------------------------

Nom

Prénom

Date d'ETP

Madame,

Vous avez participé le \_\_\_\_\_ à une journée d'éducation thérapeutique sur l'ostéoporose à l'hôpital Bel Air à Thionville et nous vous en remercions.

Nous espérons avoir apporté des réponses aux interrogations que vous pouviez vous poser à ce sujet et avoir contribué à l'amélioration de votre état de santé.

Nous cherchons à améliorer notre programme en essayant de connaître vos besoins

Dans ce but, pourriez-vous nous accorder quelques instants pour répondre au questionnaire suivant et nous le renvoyer dans l'enveloppe ci jointe :

**VOTRE TRAITEMENT :**

- Poursuivez vous toujours votre traitement contre l'ostéoporose ?  
 Comment s'appelle-t- il ?  
 Avez-vous du le modifier ?
- Vous arrive-t-il d'oublier de le prendre ?  
 Souvent  
 Rarement  
 Jamais
- Pensez vous qu'il soit utile ?  
 Pourquoi ?  
 Eviter des fractures  
 Eviter de perdre de la taille  
 Garder ses capacités
- Pensez vous qu'il faille le prendre longtemps ?

### **VOTRE ALIMENTATION :**

- Avez-vous modifié votre alimentation à la suite de la journée ?
- Vous assurez-vous de prendre 4 produits laitiers par jour ?
- Pouvez-vous citer des exemples ?

### **VOUS ARRIVE T-IL DE TOMBER ?**

- Avez-vous pris des précautions pour ne pas tomber ?

En modifiant votre habillement

En modifiant l'agencement de votre logement

En plaçant : un tapis anti dérapant dans notre salle de bains, des systèmes antidérapant sous vos tapis

**AVEZ-VOUS DES SUGGESTIONS** à nous faire pour la réalisation de cette journée, son organisation, son contenu

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire qui nous permettra de mieux prendre en compte vos questions et vos attentes.

Soyez assurés de notre écoute et de nos efforts à contribuer à l'amélioration de votre état de santé en collaboration avec les médecins qui vous soignent.

Nous vous prions de croire, Madame, en nos sentiments les plus cordiaux.

Toute l'équipe d'éducation thérapeutique-ostéoporose.

## ACCORD PATIENT

N° \_\_\_\_

Je, soussigné(e), Monsieur, Madame.....confirme par ce présent document mon accord pour que mon médecin traitant et mon pharmacien d'officine dont les coordonnées sont indiquées ci-dessous, partagent les informations me concernant avec l'équipe médicale et paramédicale du programme ETP OSTEOPOROSE auquel j'ai accepté de participer.

J'accepte également de me rendre aux entretiens de suivi qui me seront proposés.

J'ai été informé(e) que je pouvais me retirer de ce programme de suivi si je le souhaitais, sans aucune conséquence sur la prise en charge de ma maladie.

### Médecin traitant

Docteur.....

Adresse : .....

.....Téléphone : .....

### Pharmacien d'officine

Pharmacie.....

Pharmacien titulaire : .....

Adresse : .....

.....Téléphone : .....

**Document à remettre au Dr POIVRET ou à un membre de l'équipe ETP à la fin de la séance d'ETP 1.**



**L'ostéoporose et son traitement**  
**Patient N° \_\_\_**  
**Consultation à 6 mois**

**Avant de compléter le questionnaire, merci d'indiquer la date d'aujourd'hui :**

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
jour      mois      année

Les questions suivantes concernent votre ostéoporose et son traitement.

Pour répondre aux questions suivantes, il vous suffit de cocher la ou les case(s) qui correspondent le mieux à votre situation.

Nous vous remercions de remplir ce questionnaire dans un endroit calme et si possible seul(e).  
Prenez tout le temps qui vous sera nécessaire.

Nous vous remercions de votre participation.

**Les informations contenues dans ce questionnaire sont strictement confidentielles et seront  
traitées dans le respect de votre anonymat.**

**Ce questionnaire porte sur le traitement pour l'ostéoporose suivant :**

.....

*A remplir par le médecin*

Pour chacune des questions suivantes, veuillez cocher la case ou les cases qui s'appliquent le mieux à votre situation :

1. Trouvez-vous que votre traitement pour l'ostéoporose est facile à prendre ?

- Très facile
- Moyennement facile
- Pas facile du tout

2. Avez-vous eu des consignes précises à suivre pour la prise de votre traitement pour l'ostéoporose ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

3. Les consignes pour prendre votre traitement pour l'ostéoporose sont-elles contraignantes ?

- Très contraignantes
- Moyennement contraignantes
- Pas contraignantes du tout

4. Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement pour l'ostéoporose ?

- Jamais
- Parfois
- Souvent

5. En cas d'imprévu, vous arrive-t-il de sauter une prise de votre traitement ?

- Jamais
- Parfois
- Souvent

6. Comment faites-vous pour penser à prendre votre traitement pour l'ostéoporose ? (vous pouvez cocher plusieurs cases)

- Mon entourage me le rappelle
- J'ai des astuces
- C'est un automatisme
- Autre : .....
- Je ne sais pas comment faire pour y penser

7. **Qu'est ce qui vous motive à prendre votre traitement pour l'ostéoporose ?** (vous pouvez cocher plusieurs cases)

- Mon médecin
- Mon entourage
- La peur des fractures
- Pour préserver mes os
- Il est facile à prendre
- Rien de particulier
- Autre : .....

8. **A quel point êtes-vous motivée pour poursuivre votre traitement pour l'ostéoporose ?**

- Très motivé(e)
- Moyennement motivé(e)
- Pas motivé(e) du tout

Pour chacune des affirmations suivantes, veuillez cocher la case qui correspond le mieux à ce que vous pensez :

9. **"Mon traitement pour l'ostéoporose est important pour ma santé."**

- Oui, tout à fait
- Plus ou moins
- Non, pas du tout

10. **"Je me suis bien habitué(e) à mon traitement pour l'ostéoporose."**

- Oui, tout à fait
- Plus ou moins
- Non, pas du tout

11. **"Je fais attention de suivre à la lettre les consignes qui m'ont été données pour prendre mon traitement pour l'ostéoporose."**

- Oui, tout à fait
- Plus ou moins
- Non, pas du tout

12. **"Les consignes à suivre pour prendre mon traitement sont suffisamment claires."**

- Oui, tout à fait
- Plus ou moins
- Non, pas du tout

## 1<sup>ère</sup> CONSULTATION DE SUIVI MEDECIN (6 mois)

N° PATIENT : \_\_\_ M1



Initiales du patient : \_\_\_ Prénom : \_\_\_

ENTRETIEN MEDECIN TRAITANT  
Docteur..... (tampon)

Date de l'entretien : .....

A remplir par le patient :

### APPORT CALCIQUE

Quels produits sont source de calcium parmi les suivants ?

*Vous pouvez cocher plusieurs cases.*

- le fromage
- le lait
- le beurre
- la crème



Combien prenez vous de produits laitiers par jour ?

*Ne cocher qu'une seule case.*

- aucun
- 1
- 2
- 3 ou plus

**Combien de produits laitiers devriez-vous prendre chaque jour pour avoir un apport en calcium suffisant ?**

*Ne cocher qu'une seule case.*

- aucun
- 1
- 2
- 3 ou plus

## ACTIVITE PHYSIQUE

**Marchez vous tous les jours (pour faire les courses, promener votre chien, ou vous promener par exemple) ?**

*Ne cocher qu'une seule case.*

- non
- oui, de 1 à 15 minutes
- oui, de 15 à 30 minutes
- oui, plus de 30 minutes

**Pratiquez vous une autre activité physique (jardinage, natation, vélo, etc.) ?**

*Ne cocher qu'une seule case.*

- non
- oui, moins d'une fois par semaine
- oui, une fois par semaine
- oui, plus d'une fois par semaine

**La pratique d'une activité physique est-elle recommandée lorsque l'on a de l'ostéoporose ?**

- oui
  - non
-

**EQUILIBRE**

**Avez-vous pris des précautions pour limiter les risques de chute à votre domicile et/ou à l'extérieur?**

- oui
- non



**Avez-vous participé aux Ateliers CARSAT équilibre, maintien activité physique (tel : 03 87 66 90 99) ?**

- oui
- non

**L'ostéoporose a-t-elle entraîné des changements dans votre vie (alimentation, activité physique, sorties...) ?**

- oui
- non

**Si oui, acceptez vous ces changements ?**

- oui
- non

**Etes-vous inquiet en raison de votre ostéoporose ?**

- oui
- non

**Avez-vous des remarques à faire ?**

.....

.....

.....

.....



**A remplir par le médecin traitant**

**Synthèse du médecin traitant :**

Quel est le traitement médicamenteux suivi par le patient ?.....

Avez-vous dû le modifier depuis la dernière consultation ?.....

Date de début de traitement ?.....

Adhésion traitement :       oui       non

Apport calcique suffisant :       oui       non

Activité physique :       baisse       maintien       amélioration

Equilibre au sol :       oui       non

Suivi ateliers équilibre, activité physique : tél - 03 87 66 90 99

.....  
.....  
.....

**Objectifs fixés avec le patient :**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**PROCHAINE CONSULTATION :** .... / .... / 20...

## 1<sup>er</sup> ENTRETIEN DE SUIVI PHARMACIEN (6 mois)

N° PATIENT : \_\_\_ P1



Initiales du patient : \_\_\_ Prénom : \_\_\_

### **A REMPLIR PAR LE PHARMACIEN lors de l'entretien à l'aide du guide d'entretien**

#### **ENTRETIEN PHARMACIEN**

Docteur .....

(tampon)

Date de l'entretien : ...../...../ 20.....

Date de dernière dispensation du médicament prescrit : ...../...../ 20.....

#### **Traitement suivi :**

Aclasta®     Biphosphonates     Ralénate de strontium     Raloxifène

Si Aclasta® : date de la dernière perfusion : .... /..... / 20....

Si Aclasta® : le patient a reçu à ce jour toutes les injections prévues :

oui     non

Le patient connaît le nom de son traitement contre l'ostéoporose :

oui     non

Le patient sait à quoi sert son traitement :

oui     non

Le patient sait pourquoi son médecin lui a prescrit ce traitement :

oui     non

Le patient connaît la date de début de son traitement (à un mois près) :

oui     non

Le patient connaît la durée pendant laquelle il devra prendre son traitement :

oui     non

Le patient respecte la fréquence de prise de son traitement :

oui     non



**Le patient prend son traitement au bon moment dans la journée (\*) :**

oui       non

**(\*) ne concerne pas le traitement par Aclasta®**

**Le patient respecte les précautions à suivre après la prise de son traitement :**

oui       non

**Le patient a déjà oublié son traitement :**

jamais       rarement       souvent

**Le patient sait comment réagir après un oubli de prise du traitement :**

oui       non

**Le patient a déjà eu envie d'arrêter son traitement :**

oui       non

**Si oui, pourquoi :**

- en raison d'effets secondaires
- en raison de l'absence d'efficacité perçue
- car c'est contraignant de le prendre
- car il ne comprend pas l'intérêt du traitement
- Autre : .....

**Le patient se sent rassuré par son traitement :**

oui       non

**Le patient prend-il d'autres médicaments pour traiter son ostéoporose :**

oui       non

Si oui, lesquels :

.....

.....

**Le patient prend-il des produits autres que des médicaments pour traiter son ostéoporose :**

oui       non

Si oui, lesquels :

.....

.....

**Commentaires sur ce que le patient fait au quotidien pour prévenir l'évolution de sa maladie ?  
(Activité physique, alimentation, aménagement du domicile ?)**

N° \_\_\_ P1

.....  
.....  
.....

**Objectifs fixés avec le patient pour améliorer son adhésion au traitement :**

.....  
.....  
.....

**Synthèse globale du pharmacien :**

.....  
.....  
.....

**Date du prochain entretien : ..... / ..... / 20.....**

**Document à retourner à l'adresse suivante:**

CHR Metz-Thionville – Hôpital de Mercy  
Plate-forme d'Appui à la Recherche Clinique (BAL 121)  
Etude ETP Ostéoporose  
1, allée du Château  
CS 45001  
57085 Metz Cedex 03



## Information

### ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DANS L'OSTÉOPOROSE : POURQUOI ? POUR VOUS !

Traiter l'ostéoporose c'est prendre des **médicaments**, c'est aussi bouger, **chanter et danser**, s'aguerrir contre les chutes, les pieds qui fourchent, les tapis qui glissent.

Il ne sert à rien de prendre un an un traitement qui doit être pris trois ans. Il ne sert à rien de se traiter si son logement est truffé de pièges à tomber : salles d'eau glissantes, cages d'escalier mal éclairées, marches inattendues.

Traiter l'ostéoporose, c'est **éviter la fracture**, éviter les douleurs résiduelles, les gestes limités, la dépendance pour l'un ou l'autre des gestes de la vie courante tels enfiler ses chaussettes, prendre le bus, se relever.

Pourtant il n'est **pas si facile** de suivre régulièrement un traitement qui n'a pas d'effet immédiat. Il n'est pas facile non plus de changer son mode de vie, s'astreindre à une activité physique, assurer un apport calcique alimentaire suffisant .

Pour vous y **aider**, nous avons organisé un programme d'éducation thérapeutique, qui vous est destiné. Il est plus simple de se motiver à plusieurs pour prendre son traitement. Il est plus simple d'adhérer aux conseils donnés quand on comprend pourquoi, et avec d'autres.

E8091

Nous vous proposons de venir passer une **après-midi avec nous**, autour d'une tasse de café et d'un yaourt. Nous vous donnerons les clés pour suivre votre traitement efficacement, vous adapter à ses impératif, optimiser votre alimentation, votre façon de bouger.

Nous chercherons à **vous connaître**, pour vous permettre de bénéficier des traitements modernes. Nous vous demanderons comment vous vivez, ce que vous mangez, ce que vous pensez de votre traitement.

Prendre un médicament, ça s'oublie, se reporte au lendemain, à moins qu'on ne l'installe dans une routine, une habitude, un parcours.

Nous vous emmènerons le long d'un **jeu de l'oie**, qui nous permettra de parcourir les travées osseuses, comprendre leur solidité, leur fragilité, les points d'impacts des traitements. Nous vous conduirons tout le long des façons de bouger plus, manger mieux, garder son équilibre au sol. Nous vous montrerons comment, **améliorer votre capital santé** et le conserver.

Nous vous **emmènerons au marché**, faire des courses, et choisir les aliments riches en calcium. Nous vous ferons remplir un sudoku, ou presque, pour que vous puissiez optimiser votre apport calcique alimentaire.

**La pause café** permettra de souffler et d'absorber un produit laitier en plus : un yaourt aux fruits, tout en bavardant.

Puis vous construirez ensemble un **puzzle**, avec un os solide, et l'autre fragile.

Enfin, un spécialiste de l'**équilibre et de l'activité physique** viendra vous parler des ateliers mis en place près de chez vous pour vous aider à bouger, à améliorer votre habitat, à éviter de tomber.

Six mois plus tard, nous vous écrivons, pour prendre de vos nouvelles, savoir ce que nous vous avons appris, pour estimer l'impact de notre travail et l'adapter à vos problèmes, pas à ceux des médecins.

Notre but est de vous faire **bénéficier** de toutes les conceptions modernes de la qualité de l'os, de vous permettre de vivre mieux et plus longtemps, hors du monde médical.

Nous vous attendons.

## POUR VOUS INSCRIRE

Hôpital **Beauregard** de Thionville  
Tél. **03 82 55 81 82**

Hôpital **Bon-Secours** de Metz  
Tél. **03 87 55 31 88**

Sites internet : **www.aferdos.fr**, **www.osteoporoses.fr**

## Bibliographie

---

1. **Pierre J. Meunier.** *L'ostéoporose.* s.l. : Masson, 2005.
2. **Dadoune JP, Hadjiisky P, Siffroi JP, Vendrely E.** *Histologie 2ème Ed. Paris.* s.l. : Médecine science flammariion, 2000.
3. **F. Pebret.** *Anatomie-physiologie-pharmacologie générale. 6ème Ed.* s.l. : Paris ; heures de France, 2003.
4. **Kierszenbaum.** *Histologie et biologie cellulaire.* s.l. : De Boeck, 2006.
5. **Judith Desoutter, Romuald Mentaverri, Michel Brazier, Said Kamel.** Le remodelage osseux normal et pathologique. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES.* 2012, Vol. 446.
6. **Kim Henriksen, Anita V. Neutzsky-Wulff, Lynda F. Bonewald, Morten A. Karsdal.** Local communication on and within bone controls bone remodeling. *Bone.* 2009, Vol. 44, 1026–1033.
7. **Taylor AF, Saunders MM, Shingle DL, Cimbala JM, Zhou Z, Donahue HJ.** Mechanically stimulated osteocytes regulate osteoblastic activity via gap junctions. *Cell Physiology.* 2007, Vol. 292.
8. **Karine Clément, Gérard Karsenty.** Neural control of bone remodeling: crucial role of leptin. *Médecine sciences.* 2005, Vol. 21, 8-9 et 681-682.
9. **David J Mellis, Cecile Itzstein, Miep H Helfrich, Julie C Crockett.** The skeleton: a multi-functional complex organ. The role of key signalling pathways in osteoclast differentiation and in bone resorption. *Journal of Endocrinology.* 2011, Vol. 211, 131-143.
10. **Kristina Kapinas, Anne M Delany.** MicroRNA biogenesis and regulation of bone remodeling. *Arthritis Research & Therapy.* 2011, Vol. 13, 220.
11. **J. Chris Gallagher, A.J. Sai.** Molecular biology of bone remodeling: Implications for new therapeutic targets for osteoporosis. *Maturitas.* 2010, Vol. 65, 301-307.
12. **Baohong Zhao, Lionel B Ivashkiv.** Negative regulation of osteoclastogenesis and bone resorption by cytokines and transcriptional repressors . *Arthritis Research & Therapy.* 2011, Vol. 13, 234.
13. **William J. Boyle, W. Scott Simonet, David L. Lacey.** Osteoclast differentiation. *Nature.* 2003, Vol. 423.
14. **Mawer, Davies.** Vitamin D Nutrition and Bone Disease in Adults. *Endocrine & Metabolic Disorders.* 2001, Vol. 2, 153-164.
15. **Organisation Mondiale De La Santé.** *Evaluation du risque fracturaire et son application au dépistage de l'ostéoporose.* Genève : s.n., 1994.
16. **Gavin Clunie, Richard Keen.** *Ostéoporose.* s.l. : Elsevier, 2009.
17. **Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses.** *Ostéoporoses.* s.l. : Collection conduites Doin, 2005.
18. **Le concours médical.** Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. *Le concours médical.* 2006, Vol. 128, 33-34.
19. **J. Center, J. Eisman.** The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1997, Vol. 11, 1.
20. **Brian J. Gates, Travis E. Sonnett, Cristina A.K. DuVall, Erin K. Dobbins.** Review of Osteoporosis Pharmacotherapy for Geriatric Patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy.* 2009, Vol. 7, 6 293.
21. **Nancy E Lane.** Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.*

22. **E. McCloskey, H. Cawston.** Epidemiological burden of postmenopausal osteoporosis in France from 2010 to 2020: estimations from a disease model. *International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2012.* 2012.
23. **Éric Lespessailles, François-Emerly Cotté, Christian Roux, Patrice Fardellone, Florence Mercier, Anne-Françoise Gaudin.** Prevalence and features of osteoporosis in the French general population: The Instant study. *Joint Bone Spine.* 2006.
24. **O. Ström, F. Borgström, John, Kanis et al.,** Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. *Arch osteoporos Springer.* A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA), 2011.
25. **Frédérique Retornaz, Gustavo Duque.** Ostéoporose chez le sujet âgé. *La presse médicale.* 2006.
26. **Drees.** *La santé des femmes en France.* 2009.
27. **Institut national du cancer.** Quelques chiffres. *Ecancer.* [En ligne] [Citation : 22 01 2013.] [http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/quelques-chiffres.](http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/quelques-chiffres)
28. **F. Grados, C. Marcelli, P. Dargent-Molina, C. Roux, J.F. Vergnol.** Prevalence of vertebral fractures in French women older than 75 years from the EPIDOS study. *Bone.* 2004, 34.
29. **Desmond Curran, Milka Maravic, Philippe Kiefer, Valérie Tochon, Patrice Fardellone.** Epidemiology of osteoporosis-related fractures in France: A literature review. *Joint Bone Spine.* 2010.
30. **M. Maravic, P. Taupin, P. Landais, C. Roux.** Hospitalized wrist fractures in France: Incidence and burden trend changes. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* 2010, Vol. 96, 662-666.
31. **Thierry, T.** La prévention de la première fracture ostéoporotique. *Revue du Rhumatisme.* 2007, Vol. 74.
32. **Tineke A. C. M. van Geel et al.** Timing of Subsequent Fractures after an Initial Fracture. *Curr Osteoporos Rep.* 2010, Vol. 8, 118-122.
33. **Organisation mondiale de la santé.** [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/metrics\\_daly/en/index.html#.](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/index.html#) [En ligne] [Citation : 15 01 2013.]
34. **Mickael Hiligsmann, Olivier Ethgen, Florent Richy, Jean-Yves Reginster.** Utility Values Associated with Osteoporotic Fracture : A Systematic Review of the Literature. *Calcif Tissue Int (2008)* 82:288–292. 2008, Vol. 82, 288-292.
35. **Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, Abdon P, Ornstein E, Lunsjo K, Thorngren KG, Sernbo I, Rehnberg C, Jonsson B.** Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int.* 2005, 1–14.
36. **T. Peasgood, K. Herrmann, J. A. Kanis, J. E. Brazier.** An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation.* 2009, Vol. 20, 853–868.
37. **Matthias Schwenkglens, Kurt Lippuner, Hans Jorg Hauselmann, Thomas D. Szucs.** A model of osteoporosis impact in Switzerland 2000–2020. *Osteoporos Int.* 16, 2005, 659-671.
38. **B. Häussler, H. Gothe, D. Göl, G. Glaeske, L. Pientka, D. Felsenberg.** Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany—the BoneEVA Study. *Osteoporos Int.* 2007, Vol. 18, 77-84.
39. **P. Dargent-Molina.** Epidémiologie et facteurs de risque d'ostéoporose. *La revue de médecine interne.* 2004, Vol. 25, 517-525.

40. **P. Fardellone et al.** Cost-effectiveness model of using zoledronic acid once a year versus current treatment strategies in postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2009, Vol. 77, 53–57.
41. **Milka Maravic, Christine Le Bihan, Paul Landais, Patrice Fardellone.** Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database. *Osteoporos Int*. 2005, Vol. 16, 1475-1480.
42. **Fredrik Borgstrom, John A. Kanis.** Health economics of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 5, 2008, Vol. 22, 885-900.
43. **C Rehnberg, F. Borgström, O. Johnell, J. A. Kanis, B. Jönsson.** At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? *Osteoporos Int*. 2006, Vol. 17, 1459-1471.
44. **O. Ström, F. Borgström, S. S. Sen, S. Boonen, P. Haentjens, O. Johnell, J.A Kanis.** Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries - an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int*. 2007, Vol. 18, 1047-1061.
45. **World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK.** [En ligne] [Citation : 18 06 2013.] <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12>.
46. **Eugene McCloskey, Helena Johansson, Anders Oden, John A Kanis.** Fracture risk assessment. *Clinical Biochemistry*. 2012, Vol. 45, 887-893.
47. **Société française de rhumatologie, GRIO.** 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2012, Vol. 79, 304–313.
48. **Haute autorité de santé.** *Prévention, diagnostic et traitement, Note de synthèse*. 2006.
49. **Claire David.** Sévérité de l'ostéoporose : quel est l'impact des pathologies associées ? *Revue du Rhumatisme*. 2010, Vol. 77, 43-46.
50. **Véronique Breuil, Liana Euller-Ziegler.** Nutrition et vieillissement osseux. L'ostéoporose. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2004, Vol. 18, 212-218.
51. **Yasser M. El Miedany, Annie N. Mehanna, Mohammed A. El Baddini.** Altered bone metabolism in patients with osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2000, Vol. 67, 900-907.
52. **M. Cohen-Solal, M.-C. de Vernejoul, P. Orcel.** Ostéoporose et diabète. *Médecine & Longévité*. 2009, Vol. 1, 22-25.
53. **L. Langsetmo, C.L. Hitchcock, E.J. Kingwell, K.S. Davison, C. Berger, S. Forsmo, W. Zhou, N. Kreiger, J.C. Prior, The Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group.** Physical activity, body mass index and bone mineral density : associations in a prospective population-based cohort of women and men : The Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Bone*. 2012, Vol. 50, 401-408.
54. **N. Emaus, T. Wilsgaard, L.A. Ahmed, G. Grimnes, R. Joakimsen, T.K. Omsland, G.K.R. Berntsen.** Lifestyle impact on lifetime bone loss in women and men : The Tromsø Study. *Bone*. 2009, Vol. 44, 18-55.
55. **J.Berdah.** Intérêt d'une bonne hygiène dans la prévention de l'ostéoporose : le rôle du gynécologue. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2007, Vol. 35, 785-790.
56. **Duygu Ozkale Okyay.** Prolonged breast-feeding is an independent risk factor for postmenopausal osteoporosis. *Maturitas*. 2013, Vol. 74, 270-275.
57. **Hwang Hwansik, Bae Jongmyon, Hwang Seungwook, Park Hoonki, Kim Inyoung.** Les effets de la plongée en apnée sur la densité minérale osseuse des femmes plongeuses. *Revue du Rhumatisme*. 2006, Vol. 73, 711-715.

58. **Alan Morrison.** Epidemiology of falls and osteoporotic fractures : a systematic review. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2013, Vol. 5, 9-18.
59. **Sumapa Chaiamnuay, Kenneth G Saag.** Postmenopausal osteoporosis. What have we learned since the introduction of bisphosphonates? *Rev Endocr Metab Disord*. 2006, Vol. 7, 101-112.
60. **Thierry Thomas, Véronique Breuil, Karine Briot.** Oral bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Revue du Rhumatisme*. 2006, Vol. 73, 817-827.
61. **Thériaque.** Monographie du risédronate. *Thériaque*. [En ligne] [Citation : 13 mai 2013.] <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=29129&info=CLASS>.
62. **Räkel.** Role of zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis. *Clinical Interventions in Aging*. 2011, Vol. 6, 89-99.
63. **Steven Boonen, Serge Ferrari, Paul D Miller, Erik F Eriksen, Philip N Sambrook, Juliet Compston, Ian R Reid, Dirk Vanderschueren, and Felicia Cosman.** Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives : Effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk : A perspective. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012, Vol. 27, 5, 963-974.
64. **Bo Abrahamsen.** Adverse effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 2010, Vol. 86, 421-435.
65. **Thiébaud D.** An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int*. 1997, Vol. 61, 386-92.
66. **A.D. Anastasilakis.** Acute phase response following intravenous zoledronate in postmenopausal women with low bone mass. *Bone*. 2012, Vol. 50, 1130-1134.
67. **Abrahamsen B, Pazianas M, Eiken P, Russell RG, Eastell R.** Esophageal and gastric cancer incidence and mortality in alendronate users. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012, Vol. 27, 679-686.
68. **European Medicines Agency.** CHMP ASSESSMENT REPORT FOR PROLIA. *Evaluation of Medicines for Human Use*. 18 03 2010.
69. **Thériaque.** Monographie du denosumab. *Thériaque*. [En ligne] [Citation : 06 08 2013.] [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=27403&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON\\_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C\\_INDIC&info\[\]=PREC\\_EMP&info\[\]=N\\_C\\_INDIC&](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=27403&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&).
70. **Unni Syversen.** Denosumab for handling av postmenopausal osteoporose. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2011, Vol. 19, 1893-1896.
71. **Lucía Silva-Fernández, María Piedad Rosario, Juan Antonio Martínez-López, Loreto Carmonad, Estibaliz Loza.** Denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic literature review. *Reumatol Clin*. 2013, Vol. 9, 42-52.
72. **Roland Baron, Serge Ferrari, R. Graham, G. Russell.** Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011, 677-692.
73. **M.-A. Quemerais-Durieu, V. Kerlan, O. Chabre.** Therapeutic innovation in osteoporosis (antisclerostin antibody and denosumab). *Annals of endocrinology*. 2011, Vol. 72, S15-S22.
74. **Karine Briot, Florence Trémollières, Thierry Thomas, Christian Roux, GRIO.** How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? *Revue du Rhumatisme*. 2007, Vol. 74, 27-34.



75. **Thériaque.** Monographie du raloxifène. *Thériaque*. [En ligne] [Citation : 06 08 2013.] [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=11589&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON\\_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C\\_INDIC&info\[\]=PREC\\_EMP&info\[\]=N\\_C\\_INDIC&](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=11589&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info[]=PREC_EMP&info[]=N_C_INDIC&).
76. **Barry S. Komm, Arkadi A. Chines.** An update on selective estrogen receptor modulators for the prevention and treatment of osteoporosis. *Maturitas*. 2012, Vol. 71, 221-226.
77. **Rachel B. Wagman, Paul D. Miller.** The Use of Teriparatide and PTH(1-84) for the Treatment of Osteoporosis. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 4, 2006, Vol. 4, 277-290.
78. **Ordre des pharmaciens.** *Meddispar*. [En ligne] [Citation : 06 08 2013.] <http://www.meddispar.fr/Medicaments/3400936221628-FORSTEO20B-1/%28type%29/name/%28value%29/forsteo/%28cip%29/3400936221628#nav-buttons>.
79. **Françoise Debais.** Efficacy data on teriparatide (parathyroid hormone) in patients with postmenopausal osteoporosis. *Revue du Rhumatisme*. 2003, Vol. 70, 836–841.
80. **Dore, Robin K.** Long-term safety, efficacy, and patient acceptability of teriparatide in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Patient Preference and Adherence*. 2013, Vol. 7, 435-446.
81. **Françoise Debais, Géraldine Durand.** Efficacy data on teriparatide (parathyroid hormone) in patients with postmenopausal osteoporosis. *Revue du Rhumatisme*. 2003, Vol. 70, 836–841.
82. **Thériaque.** Monographie du téraparatide. *Thériaque*. [En ligne] [Citation : 18 08 2013.] <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=17122&info=COMPO>.
83. **Felicia Cosman, Bess Dawson-Hughes, Xiaohai Wan, John H. Krege.** Changes in vitamin D metabolites during teriparatide treatment. *Bone*. 2012, Vol. 50, 1368-1371.
84. **Charles H. Chesnut, Stuart Silverman, Kim Andriano, Harry Genant, Alberto Gimona, Steven Harris, Douglas Kiel, Meryl LeBoff, Michael Maricic, Paul Miller, Cajé Moniz, Munro Peacock, Peter Richardson, Nelson Watts, David Baylink.** A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *The american journal of medicine*. 2000, 109.
85. **G. Gupta, W. S. Aronow.** Treatment of postmenopausal osteoporosis. *The American Society of Contemporary Medicine and Surgery*. 2007, Vol. 33, 3.
86. **Patrice Fardellone, Francois-Emery Cotté, Christian Roux, Eric Lespessailles, Florence Mercier, Anne-Francoise Gaudin.** Calcium intake and the risk of osteoporosis and fractures in French women. *Joint Bone Spine*. 2010, Vol. 77, 154–158.
87. **Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, Bonidan O, Leclercq G, Doutrelot C, Bellony R, Dubreuil A.** Evaluation de la teneur en calcium du régime alimentaire par autoquestionnaire fréquentiel. *Rev Rhum*. 2, 1991, Vol. 58, 99-103.
88. **Ostéoporose Canada.** Calculatrice de calcium. [En ligne] [Citation : 03 06 2013.] <http://www.osteoporosecanada.ca/osteoporose-et-vous/la-nutrition/calculiez-votre-apport-en-calcium/>.
89. **I. R. Reid, M. J. Bolland, A. Grey.** Effect of calcium supplementation on hip fractures. *Osteoporos Int*. 2008, Vol. 19, 1119–1123.
90. **Thériaque.** Monographie du calcium vitamine D 500mg/400ui. [En ligne] [Citation : 22 08 2013.] <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=17572&info=COMPO>.
91. —. Monographie du ranelate de strontium. *Thériaque*. [En ligne] [Citation : 22 08 2013.] <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=19499>.

92. **Zuzana Saidak, Pierre J. Marie.** Strontium signaling: Molecular mechanisms and therapeutic implications in osteoporosis. *Pharmacology & Therapeutics*. 2012, Vol. 136, 216–226.
93. **Edith Bonnelye, Anne Chabadel, Frédéric Saltel, Pierre Jurdic.** Dual effect of strontium ranelate: Stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone*. 2008, Vol. 42, 129.
94. **Georges Boivina, Audrey Doublier, Delphine Farlay.** Strontium ranelate – a promising therapeutic principle in osteoporosis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2012, Vol. 26, 153–156.
95. **Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, Diaz-Curiel M, Brandi ML, Badurski J, Wark J, Balogh A, Bruyère O, Roux C.** Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012, Vol. 3, 1115-22.
96. **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.** Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *Jama*. 2002, Vol. 288, 321-33.
97. **Jennifer Hays, Julie R. Hunt, F. Allan Hubbell, Garnet L. Anderson, Marian Limacher, Catherine Allen, Jacques E. Rossouw.** The women's health initiative recruitment methods and results. *Annals of epidemiology*. 2003, Vol. 13, 18-77.
98. **Joel A. Simon, Feng Lin, Eric Vittinghoff, Vera Bittner.** The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: the heart and estrogen–progestin replacement study (HERS). *Annals of Epidemiology*. 2006, Vol. 16, 138–145.
99. **Claude Ribot, Florence Trémollières.** Hormone replacement therapy in the management of postmenopausal osteoporosis and prevention of fracture risk. *Presse Med*. 2006, Vol. 35, 1557-63.
100. **C. Ribot, F. Trémollières.** Hormone replacement therapy in postmenopausal women: all the treatments are not the same. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2007, Vol. 35, 388–397.
101. **Agence nationale de sécurité du médicament.** Traitement Hormonal de la Ménopause (THM). ANSM. [En ligne] [Citation : 12 08 2013.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Traitement-Hormonal-de-la-Menopause-THM/%28language%29/fr-FR>.
102. **P. Orcel, T. Funck-Brentano.** Medical management following an osteoporotic fracture. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2011, Vol. 97, 860-869.
103. **P. Ha-Vinh, H. Clavaud, L. Sauze.** Caractéristiques individuelles et mortalité associées au traitement hormonal substitutif de la ménopause :étude d'une cohorte française de femmes d'âge compris entre 60 et 69 ans. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2010, Vol. 39, 453-465.
104. **E. Barbara Mawer, Michael Davies.** Vitamin D Nutrition and Bone Disease in Adults. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2001, Vol. 2, 153-164.
105. **G. Guardia, N. Parikh, T. Eskridge, E. Phillips, G. Divine, D. Sudhaker Rao.** Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis : a five-year cross-sectional study with public health implications. *Osteoporos Int*. 2008, Vol. 19, 13–19.
106. **C. De Jaeger, P. Cherin.** Vitamin D : Effects on the health. Recommendations of good use. *Médecine et Longévité*. 2010, Vol. 2, 182-199.

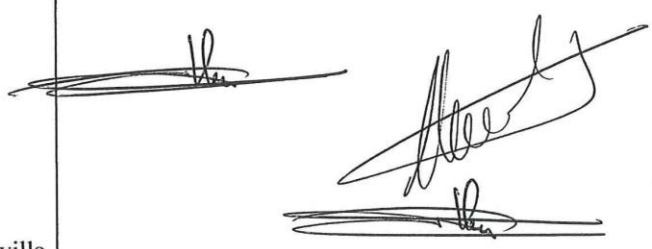


107. **Thériaque.** Monographie de l'Uvedose. *Thériaque*. [En ligne] [Citation : 2013 08 12.] <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=3202&info=CLASS>.
108. **Paccou J.** Évaluation du risque fracturaire au cours de l'ostéoporose post-ménopausique en pratique clinique à l'aide du FRAX® : place des marqueurs du remodelage osseux. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES*. 2012, Vol. 446, 53-62.
109. **Philippe ORCEL et le Service de Rhumatologie Centre Viggo Petersen Hôpital Lariboisière, Université Paris 7.** Aspects physiopathologiques et cliniques du vieillissement osseux. 2012.
110. **Åkesson, Kristina.** New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2003, Vol. 9, 81.
111. **Lewiecki, E. Michael.** Sclerostin : A novel target for intervention in the treatment of osteoporosis. *Discovery Medicine*. 2011.
112. **Gregg EW, Pereira MA, Caspersen CJ.** Physical activity, falls, and fractures among older adults: a review of the epidemiologic evidence. *J Am Geriatr Soc*. 2000, Vol. 48, 883-93.
113. **Moayyeri, Alireza.** The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Annals of Epidemiology*. 2008, Vol. 18, 827-835.
114. **Alireza Moayyeria, Hervé Besson, Robert N. Luben, Nicholas J. Wareham, Kay-Tee Kha.** The association between physical activity in different domains of life and risk of osteoporotic fractures. *Bone*. 2010, Vol. 47, 693-700.
115. **Natalie M. Schmitt, Jochen Schmitt, Martina Dören.** The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women—An update. *Maturitas*. 2009, Vol. 63, 34-38.
116. **Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G.** Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Vol. 7.
117. **Xavier Deprez, Patrice Fardellone.** Nonpharmacological prevention of osteoporotic fractures. *Joint Bone Spine*. 2003, Vol. 70, 448-457.
118. **Brian J. Gates, Travis E. Sonnett, Cristina A.K. DuVall, Erin K. Dobbins.** Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2009, Vol. 7, 293-323.
119. **Glock Sarah.** Prise en charge du transplanté d'organe : Visions croisées des pharmaciens d'officine et des patients et mise en place d'entretiens pharmaceutiques. Nancy : Thèse pharmacie, 31 mai 2013.
120. **Journal officiel de la république française.** Décret n° 2010-906 du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient. 4 août 2010. Texte 27 sur 128.
121. **Ministre de la santé et des sports.** JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE. Arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient. 4 août 2010. Texte 30 sur 128.
122. **Laurent Grange, Benoit Allenet.** Principe et réalisation pratique de l'éducation thérapeutique du patient (ETP). *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2013, Vol. 80, 146-151.
123. **Eric Lespessailles, Virginie Martailé, Catherine Beauvais.** Besoins et objectifs éducatifs des patients atteints d'ostéoporose. *Revue du rhumatisme monographies*. 2013, Vol. 80, 157-161.

124. **E. S. Siris, S. Gehlbach, J. D. Adachi, S. Boonen, R. D. Chapurlat, J. E. Compston, C. Cooper, P. Delmas, A. Díez-Pérez, F. H. Hooven, A. Z. LaCroix, J. C. Netelenbos, J. Pfeilschifter, M. Rossini, C. Roux, K. G. Saag, P. Sambrook, S. Silverman, N. B. Watt.** Failure to perceive increased risk of fracture in women 55 years and older: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int.* 2011, Vol. 22, 27-35.
125. **Giangregorio L, Papaioannou A, Cranney A, Zytaruk N, Adachi JD.** Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum.* 2006, Vol. 35, 293-305.
126. **Ashe M, Khan K, Guy P, Kruse K, Hughes K, O'Brien P, Janssen P, McKay H.** Wristwatch - distal radial fracture as a marker for osteoporosis investigation : a controlled trial of patient education and a physician alerting system. *J Hand Ther.* 2004, Vol. 17, 324-328.
127. **Bernard Cortet, Olivier Bénichou.** Adherence, compliance, persistence, concordance: do we provide optimal management to our patients with osteoporosis? *Joint Bone Spine.* 2006, Vol. 73, e1-e9.
128. **Sampalis JS, Adachi JD, Rampakakis E, Vaillancourt J, Karellis A, Kindundu C.** Long-term impact of adherence to oral bisphosphonates on osteoporotic fracture incidence. *J Bone Miner Res.* 2012, Vol. 27, 202-10.
129. **Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, Kahler KH.** Consequences of poor compliance with bisphosphonates. *Bone.* 2007, Vol. 41, 882-7.
130. **D. Serfaty, M.A. Bruhat, J.C. Colau, P. de Reilhac, B. de Lignières, D. Roger, M. Audrain.** Observance du traitement hormonal substitutif de la ménopause : effet d'un programme d'éducation original. L'étude COMET1. *Gynécol Obstét Fertil.* 2002, Vol. 30, 374-82.
131. **Jeffrey R. Curtis, Qian Cai, Sally W. Wade, Bradley S. Stolshek, John L. Adams, Akhila Balasubramanian, Hema N. Viswanathan, Joel D. Kallich.** Osteoporosis medication adherence: Physician perceptions vs. patients' utilization. *Bone.* 2013, 1-6.
132. **Cranney A, O'Connor AM, Jacobsen MJ, Tugwell P, Adachi JD, Ooi DS, Waldegger L, Goldstein R, Wells GA.** Development and pilot testing of a decision aid for postmenopausal women with osteoporosis. *Patient Educ Couns.* 2002, Vol. 47, 245-55.
133. **Jesus Walliser Duarte, Susan C. Bolge, Shuvayu S. Sen.** An evaluation of patients' preferences for osteoporosis medications and their attributes: The PREFER-International Study. *Clinical Therapeutics.* 2007, Vol. 29, 3.
134. **Amy H. Warriner, Jeffrey R. Curtis.** Adherence to Osteoporosis Treatments: Room for Improvement. *Curr Opin Rheumatol.* 2009, Vol. 21, 356-362. .
135. **Ketan C. Pande, Dominic de Takats, John A. Kanis, Veronica Edwards ,Pauline Slade, Eugene V. McCloskey.** Development of a questionnaire (OPQ) to assess patient's knowledge about osteoporosis. *Maturitas.* 2000, Vol. 237, 75-81.
136. **Lorish CD, Parker J, Brown S.** Effective patient education. A quasi-experiment comparing an individualized strategy with a routinized strategy. *Arthritis Rheum.* 1985, Vol. 28, 1289-97.
137. **Hiligsmann M, Salas M, Hughes DA, Manias E, Gwadry-Sridhar FH, Linck P, Cowell W.** Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: a systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence & Persistence Special Interest Group. *Osteoporos Int.* 2013.
138. **Renée Otmar, Susanne D. Reventlow, Geoffrey C. Nicholson, Mark A. Kotowicz, Julie A. Pasco.** General medical practitioners' knowledge and beliefs about osteoporosis and its investigation and management. *Arch Osteoporos.* 2012, Vol. 7, 107-14.

139. **Li WW, Kendler DL.** Pharmaceutical care and community pharmacists' understanding of bisphosphonate dosing information. *J Clin Pharm Ther.* 2004, Vol. 29, 531-6.
140. **Hansen KE, Rosenblatt ER, Gjerde CL, Crowe ME.** Can an Online Osteoporosis Lecture Increase Physician Knowledge and Improve Patient Care? . *J Clin Densitom.* 2007, Vol. 10, 10-20.
141. **Angela Horan, Fiona Timmins.** The role of community multidisciplinary teams in osteoporosis treatment and prevention. *Journal of Orthopaedic Nursing.* 2009, Vol. 13, 85-96.
142. **Jamie C. Barner, Andrea Branvold.** Patients' willingness to pay for pharmacist-provided menopause and hormone replacement therapy consultations. *Research in Social and Administrative Pharmacy.* 2005, Vol. 1, 77-100.
143. **AFERDOS.** La place du pharmacien dans la prise en charge de l'ostéoporose. *osteoporoses.* [En ligne] [Citation : 11 02 2013.] <http://www.osteoporoses.fr/spip.php?article52>.
144. **Lai PS, Chua SS, Chew YY, Chan SP.** Effects of pharmaceutical care on adherence and persistence to bisphosphonates in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Pharm Ther.* . 2011, Vol. 36, 557-67.
145. **Lai PS, Chua SS, Chan SP.** Impact of pharmaceutical care on knowledge, quality of life and satisfaction of postmenopausal women with osteoporosis. *Int J Clin Pharm.* 2013, Vol. 35, 629-37.
146. **Ordre des pharmaciens.** Comment déployer la prescription électronique. *Ordres des pharmaciens.* [En ligne] [Citation : 22 08 2013.] <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Rapports-Publications-ordinales/E-prescription-comment-deployer-la-prescription-electronique>.
147. **Yuksel N, Majumdar SR, Biggs C, Tsuyuki RT.** Community pharmacist-initiated screening program for osteoporosis: randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2010, Vol. 21, 391-8.
148. **Liu Y, Nevins JC, Carruthers KM, Doucette WR, McDonough RP, Pan X.** Osteoporosis risk screening for women in a community pharmacy. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2007, Vol. 47, 521-6.
149. **Gleeson T, Iversen MD, Avorn J, Brookhart AM, Katz JN, Losina E, May F, Patrick AR, Shrank WH, Solomon DH.** Interventions to improve adherence and persistence with osteoporosis medications: a systematic literature review. *Osteoporos Int.* 2009, Vol. 20, 2127-34.
150. **DH Berardo, P Kanjanarat.** PAO13: United states community pharmacists' interventions with female patients regarding osteoporosis. *Value in Health.* 2001, Vol. 4, 487.
151. **ALCOV.** Ostéoporose. *ALCOV.* [En ligne] [Citation : 07 07 2013.] <http://www.osteoporose-epinal.fr/ecoleosteoporose.php>.
152. **Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses GRIO.** Ostéoporama : les diaporamas par thèmes. *GRIO.* [En ligne] 21 01 2012. [Citation : 08 07 2013.] <http://www.grio.org/membres/osteoporama-grio-themes.php>.
153. **Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail, Caisse primaire d'assurance maladie.** [En ligne] [Citation : 30 04 2013.] <http://www.carsat-aquitaine.fr/348-mediatheque/811-video-ateliers-prevention-des-chutes.html>.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15 octobre 2013

<p style="text-align: center;"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : LEDUC CLEMENT</p> <p><u>Sujet</u> : Actualisation des traitements sur l'ostéoporose. Mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique sur l'ostéoporose au CHR de Metz et de son suivi en milieu ambulatoire auprès des médecins traitants et des pharmaciens d'officine (projet SIOUX sous la direction de l'ARS Lorraine)</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président et co-Directeur : <b>Mr le Professeur Pierre LABRUDE</b> Faculté de pharmacie Nancy</p> <p>Directeur : <b>Mr Benoit BEAUDOUIN</b> Pharmacien titulaire à Montigny-lès-Metz</p> <p><u>Juges</u> : <b>Mme le Docteur Véronique NOIREZ</b>, Pharmacien hospitalier au CHR Metz-Thionville <b>Mr le Docteur Didier POIVRET</b>, Rhumatologue au CHR Metz-Thionville</p>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le 23 septembre 2013</p> <p style="text-align: center;">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <div style="text-align: center;">  </div>
<p style="text-align: center;">Vu et approuvé, Nancy, le 23.09.13</p> <p style="text-align: center;">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <div style="text-align: center;">  </div>	<p style="text-align: center;">Vu, Nancy, le 26.9.2013</p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <div style="text-align: center;">  <p><b>Pierre MUTZENHARDT</b></p> </div> <p>N° d'enregistrement : 6619</p>

N° d'identification :

Actualisation des traitements sur l'ostéoporose. Mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique sur l'ostéoporose au CHR de Metz et de son suivi en milieu ambulatoire auprès des médecins traitants et des pharmaciens d'officine (projet SIOUX sous la direction de l'ARS Lorraine)

Thèse soutenue le 15 octobre 2013 par Clément LEDUC

**RESUME :**

Entre 2000 et 2050, le pourcentage de la population française âgée de plus de 75 ans doublera. Du fait du vieillissement de la population, le nombre de personnes âgées en perte d'autonomie augmentera sensiblement, notamment en raison d'une mobilité réduite. La prise en charge précoce et efficace des pathologies des personnes vieillissantes est primordiale. La prévention est essentielle pour prévenir les aggravations et assurer un maintien dans l'autonomie en évitant des placements prématurés en institution.

L'ostéoporose est une affection chronique et invalidante. C'est une maladie grave, silencieuse, la plus fréquente des maladies fragilisantes du squelette. Elle est caractérisée par une diminution de la résistance osseuse qui touche avec prédilection la femme ménopausée. Elle concerne près de 3 millions de personnes en France. L'ostéoporose est un enjeu de santé publique important du fait de sa prévalence en constante augmentation, liée en partie à l'accroissement continu de l'espérance de vie et des conséquences potentiellement graves des fractures, dont elle majore le risque.

Depuis les dernières décennies, des progrès importants ont été réalisés dans le domaine du dépistage de l'ostéoporose grâce notamment au perfectionnement des techniques permettant une bonne estimation de la densité minérale osseuse et à la création d'outils permettant de cibler les sujets à risque de fracture. Cependant l'ostéoporose reste sous-diagnostiquée, au moment de la survenue d'une fracture ou d'un examen médical courant. Il en résulte souvent des fractures graves, voire des cascades fracturaires successives, qui sont responsables d'une perte d'autonomie d'autant plus rapide que la personne est plus âgée. Les conséquences en termes de mortalité et de morbidité des fractures ostéoporotiques sont lourdes et les données récentes de mortalité montrent que l'ostéoporose est souvent le reflet d'un mauvais état de santé. L'ostéoporose est une pathologie multifactorielle et nécessite un traitement au long cours. Les traitements ont connu un essor extraordinaire avec l'avènement de médicaments ayant prouvé leur efficacité anti-fracturaire. Au côté des bisphosphonates, pour lesquels se sont développés de nouvelles molécules plus puissantes et des modes d'administration différents, sont apparus grâce aux progrès de la connaissance des mécanismes biomoléculaires de la perte et du remodelage osseux, des molécules ayant des modes d'action nouveaux et complémentaires. Les traitements existants sont donc nombreux et efficaces si tant est qu'ils soient bien suivis par les patients. En effet l'adhésion des patients aux traitements anti-ostéoporotiques est très faible et reste un enjeu pour les professionnels de santé. De plus, des règles hygiéno-diététiques simples et des changements de mode de vie et de l'organisation de l'habitat permettent de retarder ou d'éviter dans bons nombres de cas des aggravations et l'entrée en dépendance.

C'est dans ce contexte qu'une équipe pluridisciplinaire mosellane a mis en place un projet combinant des séances d'éducation thérapeutique du patient effectués à l'hôpital (ETP) et un suivi ambulatoire coopératif impliquant les médecins traitants et les pharmaciens (SIOUX). L'objectif de notre travail est d'exposer un rappel sur la physiologie de l'os, une description de l'ostéoporose post-ménopausique et une présentation des traitements actuels. Puis nous détaillons le programme d'éducation thérapeutique, son déroulement à l'hôpital (CHR de Metz) et son suivi en milieu ambulatoire dans le cadre d'une expérimentation novatrice, le projet SIOUX (Suivi Intégré de l'Ostéoporose par URPS X).

**MOTS CLES :** Ostéoporose, Education thérapeutique, Coopération interprofessionnelle.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr LABRUDE Pierre et Mr BEAUDOUIN Benoit	Laboratoire de physiologie	Expérimentale ■ Bibliographique ■ Thèmes : 3&6

Thèmes

- 1 – Sciences fondamentales
- 3 – Médicament
- 5 - Biologie

- 2 – Hygiène/Environnement
- 4 – Alimentation – Nutrition
- 6 – Pratique professionnelle