



HAL
open science

Ostéoporose et maladie de Paget : dysfonctionnements du métabolisme phospho-calcique liés à l'âge

Franck Zwolinski

► **To cite this version:**

Franck Zwolinski. Ostéoporose et maladie de Paget : dysfonctionnements du métabolisme phospho-calcique liés à l'âge. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297947

HAL Id: hal-03297947

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297947v1>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2019

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 23 septembre 2019, sur un sujet dédié à :

**Ostéoporose et maladie de Paget, dysfonctionnements du métabolisme
phospho-calcique liés à l'âge**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Franck ZWOLINSKI

né(e) le 15 avril 1994

Membres du Jury

Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur des université en Biochimie

Juges : Mme Ndeye Coumba NDIAYE, Maître des conférences en Epidémiologie et Santé Publique

Mme BLANCHARD Sandrine, Pharmacien d'officine à Champigneulle

Mme ANTOINE Monique, Pharmacien d'officine à Sarreguemines

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Marie-Paule SAUDER

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Thérèse GIRARD
 Michel JACQUE
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Philippe MAINCENT
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU
 *

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER ^H	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</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>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</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>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF ^H	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

^H En attente de nomination

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

* *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

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

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

« 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,

Mme Brigitte LEININGER-MULLER

Vous nous avez dispensé de nombreux enseignements durant notre cursus pharmaceutique et vous me faites aujourd'hui l'honneur de présider mon jury, veuillez trouver ici un témoignage de ma gratitude.

A ma directrice de thèse,

Mme Ndeye Coumba NDIAYE

Vous avez accepté de diriger mon travail, vos corrections, conseils et réponses les plus rapides m'ont permis de mener à bien ce projet. Vous trouverez ici un témoignage de mes plus vifs et sincères remerciements

A mes juges,

Mme Sandrine BLANCHARD

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Lors de mon stage de sixième année en officine ton expérience m'a beaucoup apporté dans l'apprentissage de mon métier. Ta bonne humeur et ta bienveillance ont été un exemple pour moi, tu trouveras ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance

Mme Monique ANTOINE

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai énormément appris en exerçant à vos côtés et ces premières années d'exercice seront à jamais gravées dans ma mémoire et ne comportent que d'excellent souvenirs. Vous trouverez ici l'expression de ma profonde estime.

A mon père : Thierry,

Merci d'avoir toujours été là pour moi pendant toutes ces nombreuses années ainsi que le soutien que tu m'as apporté durant ces dernières années qui n'ont pas été des plus faciles. Tu es un exemple pour moi et grâce à toi et à tes sacrifices je peux aujourd'hui fièrement exercer ce métier.

A mes grands-parents : Daniel, Jeanine, Pierrette et Stan,

Vous m'avez, tous les quatre, soutenus et félicités durant ces longues années d'études et de rédaction. Mais c'est pour tous les sacrifices que vous avez fait et tous les services rendus dans la vie de tous les jours que je tenais à vous remercier. Vous êtes des grands-parents géniaux et je vous remercie pour tout.

A mon frère : Valentin,

Pour tous les bons moments qu'on a passés ensemble, toutes les bagarres mais aussi toutes les rigolades, merci beaucoup.

A ma marraine et mon parrain : Mélanie et Philippe,

Vous avez toujours été présents, vos attentions durant toutes ces années ne sont pas passées inaperçues. Merci

A mes amis de longue date : Jonathan, Kevin, Tristan, Jacob, Jon, Charlotte, Lucas et tous les autres,

Merci d'avoir toujours été là depuis le début, mes meilleurs souvenirs, les soirées, les concerts, les histoires insolites ... C'est tout avec vous et j'ai hâte d'en ajouter d'autres !

A mes amis de la faculté : Bertrand, Quentin, Alexis, Caroline, et tous les autres de l'équipe de Mercy,

Merci pour les bons souvenirs, les soirées et tous les petits cafs ! Là aussi, il y a des souvenirs que je n'oublierai pas, je souhaite le meilleur à chacun d'entre vous dans notre métier !

A l'équipe de la pharmacie Antoine à Sarreguemines : Thierry, Laetitia, Brigitte, Stéphanie, Mélissa, Elodie, Sarah, Lola, Danielle et Linda,

Merci à tous, j'ai passé deux années superbes à vos côtés, je ne pouvais rêver d'une meilleure équipe pour commencer et j'espère encore passer de merveilleux moments avec vous. Vous êtes tous fantastiques ! Mention spéciale à Thierry que je tenais à remercier tout particulièrement, j'ai un profond respect pour toi et je suis honoré de t'avoir comme « boss » et confrère pour débiter ma carrière. Merci encore à tous !

A l'équipe de la pharmacie des Arcades à Champigneulle,

Merci à vous tous de m'avoir appris mon métier. J'ai passé de merveilleux moments en votre compagnie, vous m'avez tous accueilli chaleureusement, même Greg, et m'avez fait sentir comme partie de l'équipe dès le début. Je vous en suis reconnaissant, merci beaucoup !

To all my LAN mates : Kieran, Ross, Kristaps, Bradley, Jay, Jamie, Callum, Adam, Joe, Kat and all the others,

Cheers ! You guys are amazing

To all the members of Exile,

You guys are the best :peepoheart:

To Sarah,

My psycho, find here proof of my, hypothetically, everlasting love and hatred for you.

Contents

Liste des abréviations.....	14
Introduction :	15
1. Généralités sur l'ostéoporose et la maladie de Paget.....	17
1.1. Physiologie et structure de l'os	17
1.1.1. Rôle de l'os	17
1.1.2. Différents types d'os et Anatomie de l'os.....	18
1.1.3. Le tissu osseux	21
1.1.4. La matrice osseuse	24
1.1.5. Le remodelage osseux.....	24
1.1.6. La régulation du remodelage osseux.....	27
1.1.7. L'évolution de la masse osseuse au cours de la vie	31
1.2. Physiopathologie de l'ostéoporose	32
1.2.1. Ostéoporose et classifications.....	32
1.3. Diagnostic et suivi de l'ostéoporose :	35
1.3.1. Densitométrie osseuse :.....	35
1.3.2. T score :.....	36
1.4. Epidémiologie étiologique de l'ostéoporose :.....	39
1.4.1 Facteurs de risque généraux.....	39
1.4.2. FRAX :	40
1.4.3. Fractures :.....	42
1.4.4. Impact économique des fractures :.....	50
1.5. Maladie de Paget :	52
1.5.1. Clinique :	52
1.5.2. Symptômes :	54
1.5.3. Physiopathologie :	54
1.5.4. Epidémiologie descriptive.....	56
1.5.5. Génétique de la maladie de Paget :	57
1.5.6. Une possible origine virale ?	61
1.5.7. Diagnostic et investigations :	62
1.5.8. Epidémiologie étiologique :.....	63
2. Les traitements de l'ostéoporose et la maladie de Paget	65
2.1 Traitements médicamenteux	65
2.1.1 Les biphosphonates	67
2.1.2 Le raloxifène :.....	72
2.1.3. Le téraparatide :	73

2.1.4.	Le denosumab :	75
2.1.5.	La calcitonine :	78
2.1.6.	Les traitements hormonaux par œstrogènes :	78
2.1.7.	Le ranélate de strontium :	81
2.1.8.	Le calcium :	81
2.1.9.	La vitamine D :	86
2.2.	Nouveaux traitements en perspective :	88
3.	La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de ces pathologies :	90
3.1.	Repérage, orientation et conseils à l'officine :	90
3.2.	Conseils hygiéno-diététiques.....	90
3.3.	L'éducation thérapeutique du patient ostéoporotique :	93
3.4.	Bilan partagé de médication :	97
	Conclusion :	100
	Bibliographie	101
	RESUME :	110

Liste des abréviations

DMO :	Densité Minérale Osseuse
ETP :	Education Thérapeutique du Patient
HAS :	Haute Autorité de Santé
PTH :	Hormone Para Thyroïdienne
RANK-L :	RANK Ligand
TNF- α :	Tumor Necrosis Factor α
M-CSF :	Macrophage Colony-Stimulating Factor
OPG :	Ostéoprotégérine
TGF- β :	Transforming Growth Factor β
MCP-1 :	Monocyte Chemoattractant Protein 1
IGF :	Insulin Like Growth Factor
FRAX :	Fracture Risk Assessment
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
QALY :	Quality Adjusted Life Years
PAL :	Phosphatase Alcaline Osseuse
P1NP :	Procollagen type 1 N-terminal propeptide
SMR :	Service medical Rendu
BP :	Biphosphonates
SERM :	Selective Estrogen Receptor Modulator
FDA :	Food and Drug Administration

Introduction :

L'ostéoporose et la maladie de Paget sont des pathologies osseuses chroniques et invalidantes pouvant toucher toutes les populations, avec une forte prévalence chez la femme ménopausée et les personnes âgées pour l'ostéoporose.

Ces pathologies ont été mises en évidence il y a de très nombreuses années : la maladie de Paget notamment porte le nom d'un chirurgien et anatomo-pathologiste britannique reconnu pour sa description au 19^e siècle. Néanmoins il y a encore de nombreuses inconnues dans cette pathologie malgré les progrès importants réalisés dans les domaines du traitement, du dépistage et de la prise en charge globale de l'ostéoporose et la maladie de Paget.

Le vieillissement de la population française pour les prochaines années à venir ne fera qu'accentuer le nombre de personnes concernées par ces pathologies et donc augmentera le besoin envers tous les professionnels de santé en termes de dépistage mais aussi de prise en charge. En effet une prise en charge tardive de ces pathologies peut s'avérer être des plus délétères pour les patients.

Le rôle des professionnels de santé, dont le pharmacien est donc d'être de plus en plus vigilants face à ces pathologies silencieuses, afin d'en reconnaître les signes d'appel et d'éviter des conséquences pouvant être très lourdes pour le patient, à savoir des fractures à répétition pouvant par la suite être cause de perte d'autonomie ainsi que de mortalité.

L'ostéoporose et la maladie de Paget sont des pathologies à plusieurs dimensions et nécessitent des solutions sur le long cours en termes de traitements médicamenteux, mais également en ce qui concerne la prévention et l'éducation thérapeutique des patients à travers les nombreux conseils associés et moyens mis en place afin de permettre une meilleure prise en charge et une amélioration de la qualité de vie.

Les conséquences économiques de ces pathologies suivront également l'évolution du nombre de personnes touchées, représentant un challenge supplémentaire pour notre système de santé. En effet les dépenses liées aux fractures, en relation avec ces pathologies sont en nette augmentation et continueront d'augmenter selon les prévisions de nombreuses études.

Dans une première partie nous étudierons la physiologie de l'os dans son ensemble, de sa composition au cycle du remodelage osseux ; puis sera étudié la physiopathologie de l'ostéoporose et de la maladie de Paget afin de mieux comprendre les mécanismes associés.

Dans une seconde partie nous passerons en revue l'ensemble des thérapies médicamenteuses existant à l'heure actuelle dans le cadre de ces pathologies, souvent communes aux deux maladies.

Dans une troisième et dernière partie nous reverrons la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge globale des patients concernés, notamment dans le cadre de l'ostéoporose.

1. Généralités sur l'ostéoporose et la maladie de Paget

1.1. Physiologie et structure de l'os

1.1.1. Rôle de l'os (1) (2)

Le tissu osseux est un tissu vivant, dynamique et constamment renouvelé à travers l'action de ses différentes cellules. Il s'agit d'un tissu conjonctif, dont la matrice est minéralisée. Le tissu osseux va assurer quatre rôles principaux dans l'organisme :

- Protection : Le squelette assure la protection des organes les plus fragiles. La cage thoracique protège le cœur et les poumons, le crâne protège le cerveau et la colonne vertébrale abrite la moelle épinière. Les os, du fait de leur solidité offrent une résistance aux chocs et traumatismes.
- Mécanique : Le squelette est la véritable charpente du corps, sur laquelle vont s'insérer muscles et tendons, permettant le mouvement.
- Métabolique : Le squelette a une fonction de stockage de certains minéraux dans l'organisme, il est composé de 50 à 70% de minéraux, notamment le calcium et le phosphore. 99% du calcium total de l'organisme est situé dans l'os, ainsi que 90% du phosphore total. Le squelette peut libérer ou capter ces éléments selon les besoins du corps pour maintenir l'homéostasie de ces minéraux.
- Hématopoïétique : Les os du corps assurent la production des cellules sanguines, à savoir les leucocytes, érythrocytes et thrombocytes.

1.1.2. Différents types d'os et Anatomie de l'os : (3)

Les os du corps humain se divisent en trois catégories, selon leur anatomie (Figure 1) :

Les os longs, peu larges et peu épais, sont principalement situés au niveau des membres, comme par exemple le fémur et la fibula. Ils sont composés de trois parties majeures : la diaphyse, les épiphyses et les métaphyses.

La diaphyse représente le corps de l'os long qui sera, à ses extrémités, bordé par les épiphyses. Les régions de contact entre la diaphyse et les épiphyses sont les métaphyses. La diaphyse, partie généralement cylindrique, contient en son sein la cavité médullaire, qui est remplie de la moelle jaune.

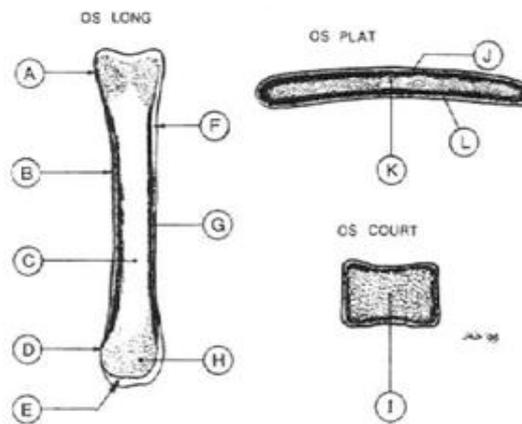
Les épiphyses contiennent de la substance osseuse spongieuse entourée d'os compact, lui-même recouvert de cartilage permettant l'absorption des chocs et la diminution des frottements au niveau des articulations.

Les os plats, peu épais, servent de paroi ou de cavité protégeant les organes, comme par exemple le sternum ou les os du crâne.

Les os courts sont de dimensions similaires en termes de longueur, largeur et d'épaisseur. Ils sont principalement retrouvés au niveau des poignets et des chevilles, comme par exemple les os du carpe.

Les os plats et courts sont composés de substance spongieuse entourée par de la substance compacte. Les os sont également entourés par le périoste, il s'agit d'une couche de tissu conjonctif constitué d'une couche externe fibreuse et d'une couche interne cellulaire, permettant la production de l'os. Il existe également une membrane tapissant la face interne de l'os, ainsi que les trabécules de l'os spongieux qui seront décrits par la suite, il s'agit de l'endoste, fine couche de cellules permettant la résorption du tissu osseux, mais également d'autres cellules ostéoprogénitrices.

FIGURE 2.3 Anatomie macroscopique de l'os



- A. Épiphyse; B. Diaphyse; C. Cavité médullaire;
D. Épiphyse; E. Cartilage (articulaire);
F. Périoste; G. Substance compacte;
H. Substance spongieuse; I. Substance
spongieuse; J. Substance compacte (table
externe); K. Substance spongieuse (diploë);
L. Substance compacte (table interne).

Figure 1. Anatomie macroscopique de l'os (3)

En termes d'histologie, il est possible de différencier deux types d'os, l'os cortical compact (Figure 2) et l'os trabéculaire spongieux (Figure 3) évoqué ci-dessus. (4)

Le squelette humain dans son ensemble est composé de 80% d'os cortical et de 20% d'os trabéculaire, différents os ont cependant un ratio différent dans leur composition en os cortical et trabéculaire. Par exemple une vertèbre est composée à 75% d'os trabéculaire, alors qu'une tête fémorale aura une composition mixte des deux types d'os et enfin, la diaphyse du radius par exemple, sera composée à 95% d'os cortical.

- L'os cortical, ou os compact, est dense et solide et se situe principalement autour de la cavité médullaire. Il est constitué d'un grand nombre d'unités appelées ostéons, ou également systèmes de Havers. Il s'agit de lamelles osseuses concentriques réparties autour d'un canal de Havers, contenant des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques ainsi que du tissu conjonctif. Les canaux de Havers sont reliés à la cavité médullaire ou entre eux par des canaux transversaux, dits canaux de Volkmann, permettant ainsi d'assurer la nutrition de l'os.

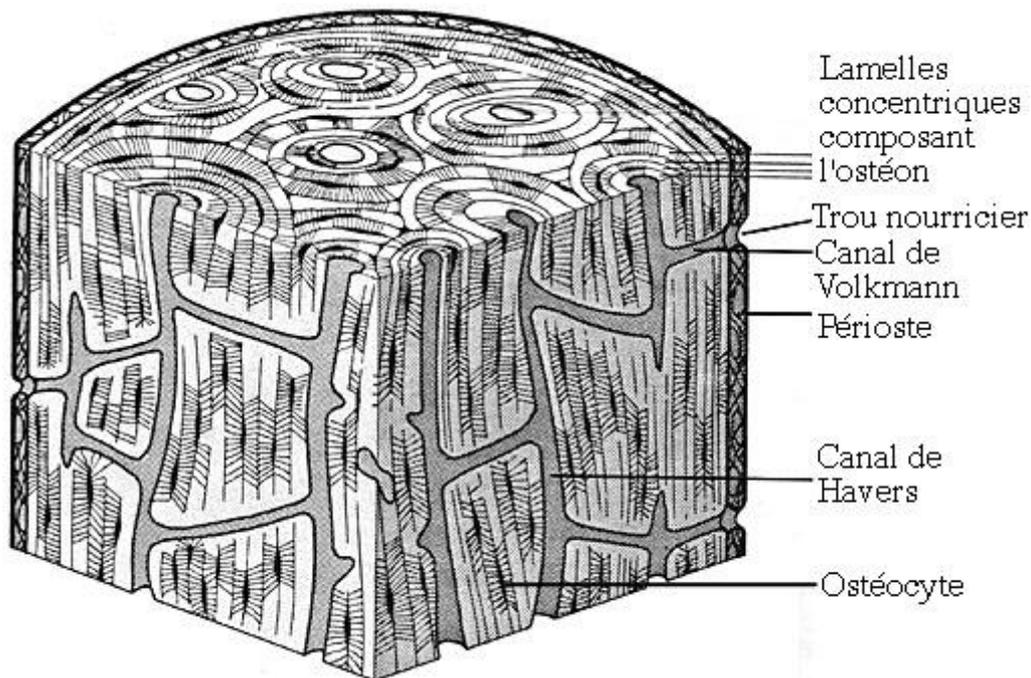


Figure 2. Structure de l'os cortical (5)

- L'os trabéculaire, ou os spongieux, majoritairement situé au centre des os plats ainsi que dans les épiphyses des os longs. Il est constitué de travées en forme de plaques ou de colonnes, reliées entre elles et entourées de tissu adipeux et hématopoïétique, richement vascularisé. L'os trabéculaire est également constitué d'ostéons, concentriques et en forme de croissants. L'os spongieux représente une grande surface d'échange, en effet, chez un adulte sain le tissu de l'os spongieux représenterait une surface totale d'environ 7m².

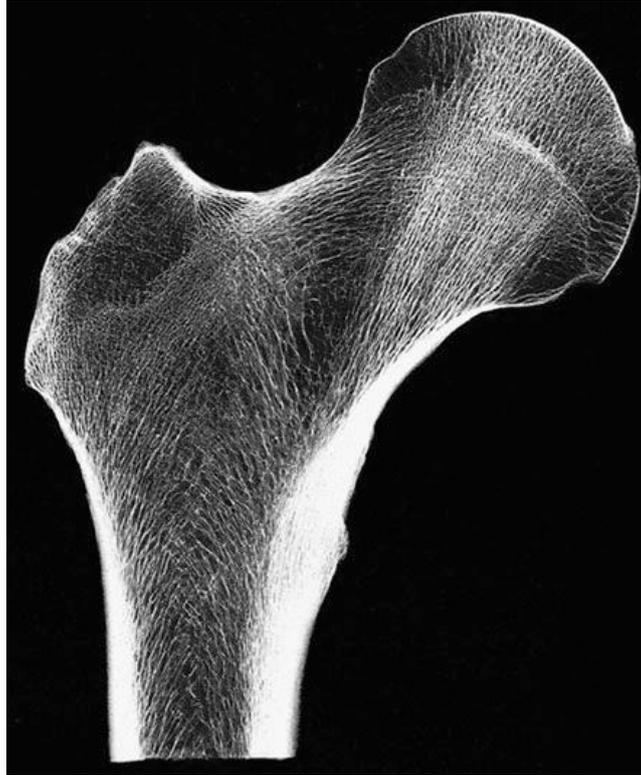


Figure 3. Image par rayons X montrant la structure complexe formée par l'os trabéculaire au niveau de la tête fémorale (6)

1.1.3. Le tissu osseux : (7)

Le tissu osseux est un tissu minéralisé qui comporte quatre types de cellules : les ostéoblastes, les ostéoclastes, les ostéocytes et les cellules bordantes. Les cellules du tissu osseux jouent un rôle dans la formation et le renouvellement de l'os.

- Les ostéoblastes :

Les ostéoblastes sont des cellules formatrices d'os, cubiques et localisées à la surface du tissu osseux, elles représentent environ 4 à 6 % des cellules résidant dans l'os. Ils présentent les caractéristiques de cellules synthétisant des protéines à savoir un réticulum endoplasmique granuleux abondant et un appareil de Golgi proéminent. Les ostéoblastes sont des cellules polarisées, elles vont donc sécréter l'ostéoïde, composant de la matrice osseuse, vers cette dernière.

Les facteurs de transcription Cbfa1 et Runx2 sont responsables de la différenciation des cellules ostéoblastiques, sous contrôle de différents facteurs comme par exemple l'hormone parathyroïdienne (PTH), la vitamine D via son métabolite actif, ou encore les hormones sexuelles.

La synthèse de la matrice osseuse par les ostéoblastes se fait en deux étapes. En premier lieu, les ostéoblastes produisent des protéines collagéniques, notamment le collagène de type I, ainsi que des protéines non collagéniques comme par exemple l'ostéopontine et enfin un protéoglycane formant la matrice organique. Ensuite, la cellule ostéoblastique mature va minéraliser la matrice, via la dégradation par phosphatase alcaline, sécrétée par l'ostéoblaste, de composés à base de phosphate, formant des ions phosphate qui vont par la suite former en combinaison avec le calcium environnant des cristaux d'hydroxyapatite dans des vésicules. Après formation de ces cristaux la saturation de ces vésicules entraîne - après rupture de cette structure - la libération environnante des cristaux dans la matrice.

Après leur activité ostéoformatrice les ostéoblastes peuvent se différencier en ostéocytes, après calcification entière de la matrice entourant la cellule ; se mettre au repos et ainsi devenir des cellules bordantes ou d'enclencher un processus de mort par apoptose.

- Les ostéoclastes : (8)

Les ostéoclastes sont des cellules plurinucléées, émergeant des précurseurs hématopoïétiques, ils sont responsables de la résorption de l'os.

Les ostéoclastes sont membres de la famille des monocytes et des macrophages, ils se différencient en ostéoclastes sous l'action de deux cytokines majeures, RANKL (Rank Ligand) et M-CSF (*Macrophage Colony-Stimulating Factor*). Le TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*) promeut également l'ostéoclastogenèse, notamment dans les cas d'ostéolyses d'origine inflammatoire. Il existe un mécanisme par lequel les ostéoblastes peuvent exercer un contrôle sur cette différenciation et ainsi la réguler, via l'OPG (Ostéoprotégérine), cette dernière peut se lier sur le RANK, empêchant ainsi la liaison avec son ligand, rendant la différenciation en ostéoclaste impossible.

Une fois différencié, la capacité de l'ostéoclaste mature à résorber l'os dépend de sa capacité à former et synthétiser des enzymes de dégradation (comme la cathepsine K notamment) ainsi que divers électrolytes. L'ostéoclaste va devoir créer un microenvironnement isolant entre lui-même et la surface de l'os dans lequel il va sécréter des protons H⁺ via une pompe à protons de type H⁺ATPase. L'adhésion à la surface de l'os est permise par des protéines d'adhésion spécifiques (l'ostéopontine, la fibronectine, le collagène et la sialoprotéine présente sur la

surface de l'os). Les mutations de cette pompe à protons sont l'une des causes les plus communes d'ostéoporose chez l'Homme.

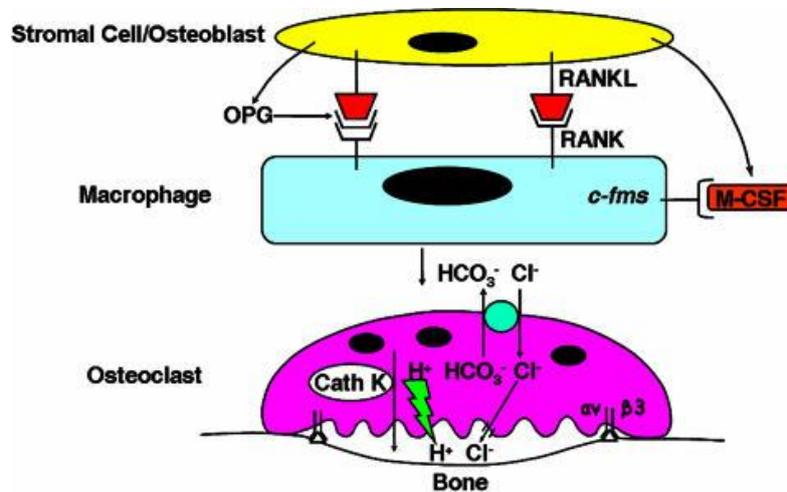


Figure 4. Schéma résumant la différenciation ainsi que l'activité ostéoblastique(8)

- Les ostéocytes : (9)

Les ostéocytes représentent l'une des différenciations terminales des ostéoblastes, ils sont retrouvés dans la matrice osseuse, plus précisément dans des lacunes appelées ostéoplastes et forment un réseau de canalicules. Les ostéocytes expriment des protéines de surface ainsi que d'autres protéines de la matrice osseuse, ils sont interconnectés par des extensions cytoplasmiques, mais également connectés aux ostéoblastes ainsi qu'aux cellules bordantes.

Leur fonction principale est la transmission de signaux mécano-sensoriels vers les cellules bordantes et les ostéoblastes, à savoir lors d'un stress induit par le fléchissement ou l'élongation de l'os par exemple, l'ostéocyte va transcrire ses signaux en activité biologique et ainsi déclencher une grande variété de réponses. Ils ont également pour fonction de faire circuler minéraux, cytokines et autres facteurs hormonaux provenant de la moelle.

- Les cellules bordantes :

Les cellules bordantes sont également une forme finale de différenciation des ostéoblastes, elles sont des ostéoblastes au repos, aplaties, présentant peu d'activité cellulaire et ayant par la suite la capacité de se redifférencier en ostéoblaste suite à des stimuli d'origine mécaniques ou encore hormonaux.

1.1.4. La matrice osseuse : (10)

Elle est synthétisée par les ostéoblastes et est composée de deux fractions différentes.

La matrice organique, qui constitue environ 35% de la matrice osseuse totale. Elle est très dense et est majoritairement composée de fibres de collagène de type I, croisées les unes dans les autres. Elle est également constituée de protéines accessoires ou non-collagéniques, comme par exemple l'ostéocalcine et l'ostéopontine. Ces protéines jouent un rôle essentiel dans la coordination entre la matrice osseuse et les minéraux de l'os, permettant la minéralisation osseuse.

L'ostéocalcine, ou GLA-protéine, est composée de résidus gamma-carboxyglutaminiques lui permettant de fixer le calcium de l'os. L'ostéopontine est une protéine d'adhérence permettant la liaison entre l'hydroxyapatite et les cellules osseuses. Il existe également d'autres protéines comme les protéoglycanes qui permettent l'arrangement entre elles des fibres de collagène.

La fraction minérale de la matrice osseuse est majoritairement composée de cristaux d'hydroxyapatite situés entre les fibres de collagène et durcissant le tissu osseux. Il s'agit de phosphate de calcium cristallisé ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) donnant à l'os sa résistance mécanique. Le calcium contenu dans ces cristaux, et dans l'os, représente environ 98% du calcium total de l'organisme et joue un rôle majeur dans le remodelage osseux.

1.1.5. Le remodelage osseux : (11)

L'os est un tissu dynamique qui s'adapte de manière continue durant la vie afin de préserver l'intégrité du squelette, en taille et en structure, mais également l'homéostasie des minéraux du squelette. Deux procédés indépendants mais coordonnés, modelage et remodelage osseux, sont présents durant la croissance permettant d'atteindre la densité osseuse maximale en fin de croissance. Par la suite, seul le remodelage osseux persiste, ce procédé est responsable de la dégradation et de la réparation de l'os endommagé pour maintenir l'intégrité de l'os, ainsi que de la mise à disposition du calcium et autres minéraux qui y sont stockés.

Le remodelage osseux se déroule dans une structure temporaire que l'on appelle le « Basic Multicellular Unit » (BMU) formée d'amas d'ostéoblastes, d'ostéoclastes et d'ostéocytes. Le procédé de remodelage durera plusieurs semaines dans le BMU (Figure 5).

Le BMU est composé tout d'abord d'ostéoclastes qui vont résorber l'os, suivis de cellules dites « reversal cells » qui vont recouvrir la surface de l'os maintenant exposée, et enfin les ostéoblastes vont déposer la matrice osseuse non minéralisée et diriger cette minéralisation. Il s'agit là d'un arrangement particulier et critique pour le remodelage de l'os qui se déroule en cinq phases différentes : activation, résorption, inversion, formation et terminaison.

- Phase d'activation :

La première étape consiste en la détection d'un signal initiant le remodelage osseux, ce signal peut être de nature mécanique ou hormonal (la PTH ou parathormone). Les ostéocytes ont un rôle majeur dans l'activation mécanique des ostéoclastes. En effet lors de chocs répétés ou de dégâts de la matrice osseuse, ces cellules entrent en apoptose, produisant à ce moment le ligand RANK-L (précurseur de la différenciation des cellules pré ostéoclastiques), mais également diminuant la production de TGF- β (*Transforming Growth Factor β*) inhibiteur de l'ostéoclastogénèse.

- Phase de résorption :

Une fois les précurseurs ostéoclastiques recrutés, par exemple via la cytokine MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*), les cytokines produites par les ostéoblastes vont être modulées. L'expression de RANK-L et CSF-1 va augmenter, CSF-1 promouvant la prolifération et la survie des précurseurs ostéoclastiques et RANK-L ayant pour effet de promouvoir la différenciation ostéoclastique des précurseurs. La production de l'OPG, empêchant la différenciation en ostéoclaste, va quant à elle diminuer.

Des métalloprotéases matricielles (MMPs) sont secrétées par l'ostéoclaste afin de dégrader l'ostéoïde non minéralisé et d'exposer des sites d'adhésions dans l'os minéralisé permettant un meilleur attachement de l'ostéoclaste. Un microenvironnement, appelé lacune de Howship, est créé entre la cellule et la matrice via un ancrage des ostéoclastes par des intégrines $\alpha_v\beta_3$, des ions H⁺ vont y être déversés par une pompe à protons dissolvant ainsi la matrice minéralisée. Le reste de la matrice organique de l'os est ensuite dégradé par des enzymes collagénolytiques, en particulier la cathepsine K.

- Phase d'inversion :

Après apoptose des ostéoclastes, des cellules de lignée indéterminée, que l'on supposait de lignée macrophagique, mais qui plus récemment ont été apparentées à des ostéoblastes,

viennent tapisser le fond de la lacune de Howship. Ces cellules seront ensuite remplacées par des précurseurs ostéoblastiques.

- Phase de formation :

L'identité des signaux coordonnant la transition entre cellules d'inversion et précurseurs ostéoblastiques, attirés dans la lacune de résorption, est encore discutées actuellement. Il a toujours été supposé que ces molécules soient stockées dans la matrice osseuse, à savoir l'Insulin-like Growth Factor (IGF) I et II, ainsi que le TGF- β . Il est cependant possible que les ostéoclastes secrètent également certains facteurs permettant ce recrutement, il s'agit des facteurs de couplement suivant : la sphingosine 1-phosphate et le complexe de signalisation EphB4-ephrin-B2. Cette hypothèse provient du fait que chez des souris, mais également chez des humains, ayant des ostéoclastes incapables de résorber de l'os et ne permettant donc pas de relâcher les facteurs présents dans la matrice osseuse, les ostéoblastes sont cependant normalement mobilisés et la formation d'os est préservée.(12) Les ostéocytes en repos produisent également la sclérotine qui inhibe la formation d'os, les signaux mécaniques et endocriniens ont pour action de diminuer cette production par les ostéocytes.

Les précurseurs ostéoblastiques se différencient et prolifèrent dans la lacune et secrètent les molécules qui formeront le nouvel os, à savoir majoritairement du collagène de type I ; mais également des protéines non collagéniques comme les protéoglycanes, ainsi que des protéines glycosylées, comme la phosphatase alcaline ostéoblastique. Cette dernière va permettre la minéralisation de la matrice osseuse nouvellement formée, son action clivante sur le Glucose-6-phosphate va permettre la mobilisation importante d'ions phosphate qui vont se combiner au calcium relargué par les ostéoblastes et ainsi former les cristaux d'hydroxyapatite.

La formation de l'os est un procédé long, durant généralement au moins deux mois.

- Phase de terminaison :

Lorsqu'une quantité suffisante d'os a été reformée, le cycle touche à sa fin. Les mécanismes d'arrêt de ce cycle ne sont pas encore totalement connus, cependant la sclérotine y jouerait un rôle, via la reprise de sa production par les ostéocytes. Après la phase de minéralisation de la matrice les ostéoblastes matures peuvent entrer en apoptose, ou alors revenir en l'état de cellules bordantes ou enfin ils peuvent aussi se retrouver dans la matrice osseuse et se différencier en ostéocytes.

La surface de l'os est alors quiescente et cet environnement ainsi établi sera maintenu jusqu'à l'initiation d'un éventuel nouveau cycle de remodelage.

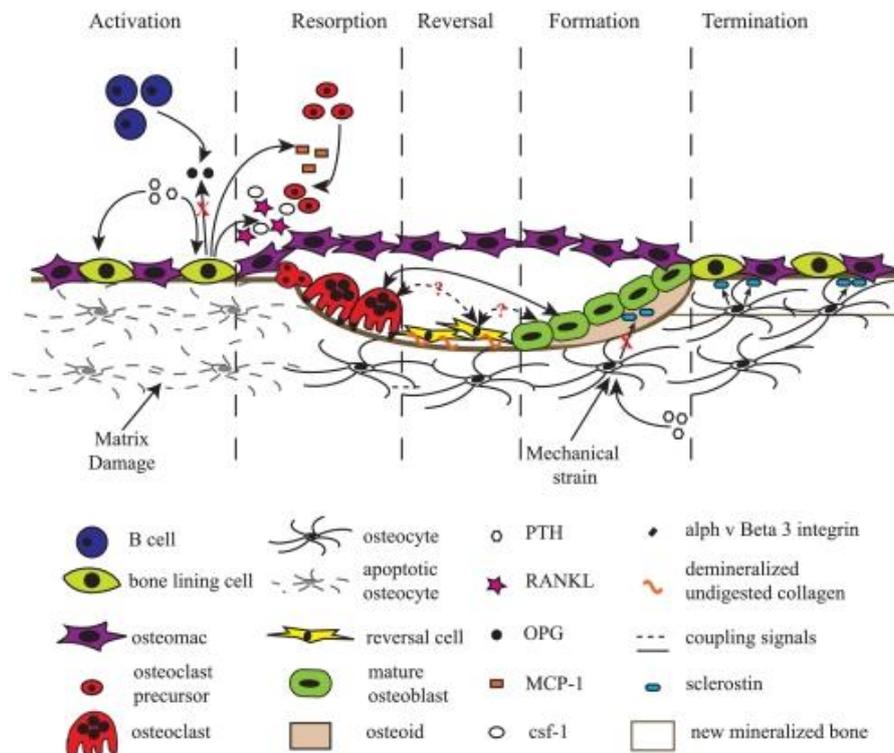


Figure 5. Schéma d'un BMU et du procédé de remodelage osseux (11)

1.1.6. La régulation du remodelage osseux : (13)

Le remodelage osseux est influencé par de nombreux facteurs. Les facteurs locaux, majoritairement retrouvés dans la matrice osseuse, ont pour rôle principal de recruter et d'intervenir dans le cycle de vie de l'ostéoblaste, de sa différenciation à son éventuelle apoptose. Les facteurs systémiques quant à eux sont hormonaux et ont pour rôle principal de stimuler ou d'inhiber l'activité des ostéoclastes.

- Les facteurs locaux : (14)
 - Le TGF- β (*Transforming Growth Factor β*) : Le TGF- β est un polypeptide à effet multiple, il va favoriser la formation de l'os par son action sur la

différenciation des ostéoblastes, mais également par sa production de collagène de type I et d'ostéopontine. Il possède également une influence sur l'activité ostéoclastique via l'augmentation de la production d'OPG par les ostéoblastes, ayant une action de contrôle sur la différenciation ostéoclastique, réduisant ainsi la résorption de l'os.

- L'OPG (Ostéoprotégérine) : Cette protéine produite par les ostéoblastes agit sur le système RANK/RANK-L comme un anticorps anti RANK-L, elle se fixe donc sur le ligand rendant l'interaction avec le récepteur RANK impossible. L'OPG, protéine de la famille des TNF est un puissant inhibiteur de la différenciation et de l'activation des ostéoclastes.
 - L'IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor-1*) : Hormone de croissance, produite localement au niveau de l'os a pour effet de stimuler les cellules résorbant l'os mais aussi, et majoritairement, les cellules formant de l'os, résultant en un effet ostéoformateur dominant. Elle active également la synthèse de collagène de type I.
 - Les cytokines : L'interleukine 1 (IL-1) est un polypeptide intervenant dans la résorption osseuse par son effet d'activation et de stimulation des ostéoclastes. L'interleukine 6 (IL-6) stimule la différenciation et la prolifération des ostéoclastes, ce facteur est également retrouvé dans la circulation sanguine. Le TNF- α stimule également la résorption de l'os, il est également produit par les ostéoblastes, il inhibe également la production de collagène ostéoblastique et va stimuler la production d'IL1 par les macrophages.
- Les facteurs systémiques :
 - La PTH (Parathormone) : Hormone produite par les glandes parathyroïdes, qui ont pour rôle le contrôle de la calcémie. Une diminution du taux de calcium dans le sang entraîne la production de PTH, cette dernière va agir sur le rein afin de conserver le calcium et va également stimuler la production de vitamine D, augmentant l'absorption intestinale de calcium. Une production trop élevée de PTH, souvent due à de petites tumeurs des glandes parathyroïdes, peut entraîner des pertes osseuses, il s'agit de l'hyperparathyroïdie. La parathormone a également un rôle de stimulation de la production du ligand RANK-L.
 - La vitamine D (ou 1,25 dihydroxyvitamine D) (9,15) : Le 7-déhydrocholestérol est la source de vitamine D retrouvée naturellement

dans l'organisme. Cette dernière sera activée après exposition UV, de manière usuelle la lumière du soleil, cette activation formera la vitamine D3 ou cholécalférol. Le manque d'exposition au soleil, par les habitudes de vie (vêtements, personnes restant beaucoup à l'intérieur) ou encore par la situation géographique (plus au Nord où les rayons du soleil sont filtrés, notamment en hiver, diminuant la capacité d'activation de la vitamine D), mais également la pigmentation et l'épaisseur de la peau, sont tous des facteurs ayant une influence sur l'activation de la vitamine D. La forme cholécalférol n'est cependant pas une forme biologiquement active, elle devra encore subir deux hydroxylations dans l'organisme, une première par le foie en position 25, puis une seconde par le rein en position 1, formant ainsi la 1,25-dihydroxycholecalciférol. Cette dernière ira se fixer à un récepteur particulier entraînant de nombreux changements dont majoritairement des modifications sur l'absorption calcique, en particulier au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle, augmentant ainsi cette absorption et donc par conséquent le taux de calcium disponible en vue de la fabrication d'os. La vitamine D aurait également un rôle d'activation directe de la résorption osseuse, en favorisant la différenciation et l'activation des précurseurs ostéoclastiques.

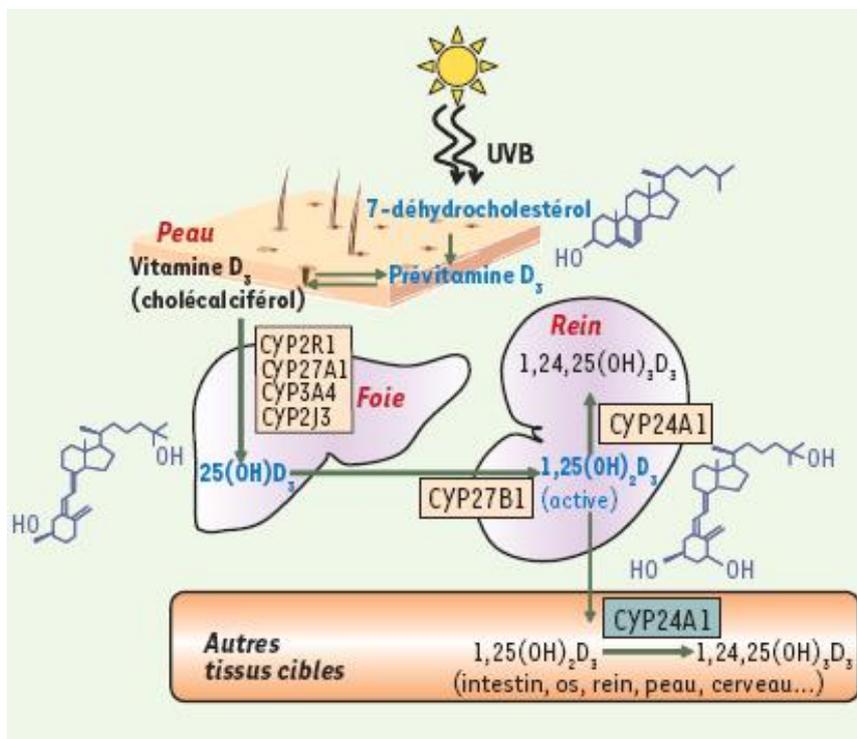


Figure 6. Schéma complexe du métabolisme de la vitamine D (15)

- La calcitonine (15): Hormone produite par les cellules de la glande thyroïde, elle a pour effet d'inhiber la résorption osseuse par les ostéoclastes et donc ainsi de diminuer le taux de calcium dans le sang (le calcium restant stocké dans l'os). Elle a également une action inhibitrice de la vitamine D activée, par stimulation de l'activité du CYP24A1 entraînant une troisième hydroxylation de la 1,25 dihydroxyvitamine D, la rendant ainsi inactive, diminuant ainsi l'activité hypercalcémisante de la vitamine D.
- Les hormones sexuelles : Ces hormones, à savoir les œstrogènes et la testostérone, jouent un rôle majeur dans la régulation de la croissance et de la régulation de l'os tout au long de la vie. Les œstrogènes produits chez l'enfant et au début de la puberté peuvent augmenter la croissance de l'os. Les concentrations élevées en œstrogènes atteintes à la fin de la puberté ont un effet particulier, à savoir qu'ils permettent de stopper la croissance de l'os en taille en fermant les plaques cartilagineuses aux extrémités des os longs. Les œstrogènes agissent sur les ostéoblastes et ostéoclastes tout au long de la vie et ont un effet inhibiteur de la résorption osseuse et stimulant de la formation d'os. La ménopause, période de la vie où les taux de ces hormones diminuent, est associée à une perte plus rapide en masse osseuse. La testostérone a un effet direct stimulant la formation de l'os, mais également un rôle indirect par sa stimulation de la masse musculaire, entraînant une augmentation de la pression exercée sur l'os et donc augmentant la formation d'os par conséquent. La testostérone est également une source d'œstrogènes pour l'organisme, non négligeable chez l'homme comme chez la femme.
- D'autres hormones sont impliquées dans le remodelage osseux : Les hormones thyroïdiennes ont un effet stimulant sur la production de nombreuses cellules dans le corps, y compris les cellules de l'os, augmentant ainsi la résorption et la formation osseuse. Le cortisol est une hormone majeure des glandes surrénaliennes. De faibles quantités sont nécessaires au développement osseux, mais il a été démontré que des quantités trop élevées en cortisol ont pour effet de bloquer la formation de l'os. (16)

1.1.7. L'évolution de la masse osseuse au cours de la vie : (17)

La masse osseuse augmente au cours du plus jeune âge et pendant l'adolescence, elle subit une rapide progression pour atteindre, entre 20 et 30 ans son capital maximal, il s'agit du pic de masse osseuse. Le capital osseux maximal est influencé par de nombreux facteurs, génétiques mais aussi environnementaux, comme l'activité physique, les apports en vitamine D, mais aussi en calcium.

Après avoir atteint le pic de masse osseuse, le capital osseux restera plus ou moins stable jusqu'à environ 40 ans où il commencera à diminuer progressivement. Cette diminution est plus importante chez la femme que chez l'homme, notamment après la ménopause où elle s'accélère augmentant ainsi le risque de fracture.

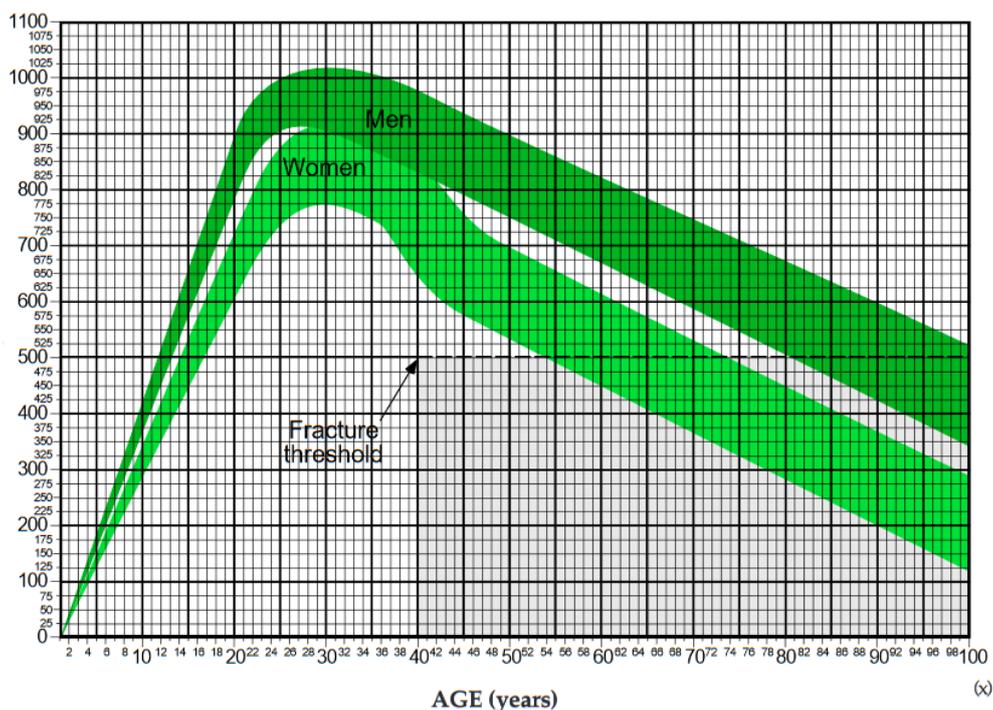


Figure 7. Evolution de la densité osseuse (mesurée ici par la concentration en calcium de l'os en mg/cm²) en fonction de l'âge, chez l'homme et la femme (18)

1.2. Physiopathologie de l'ostéoporose

1.2.1. Ostéoporose et classifications

L'ostéoporose est une maladie ayant de nombreuses causes possibles, permettant ainsi de classer l'ostéoporose de primaire ou secondaire selon sa nature. L'ostéoporose d'origine primaire peut être soit l'ostéoporose du sujet âgé ou alors l'ostéoporose post-ménopausique, cette dernière étant la plus fréquente. Mais certains cas d'ostéoporose sont induits par des causes autres, comme par exemple une pathologie ou encore un événement iatrogénique dû à un traitement médicamenteux, l'on parlera ici d'ostéoporose secondaire.

Ostéoporose primaire : (19)

L'ostéoporose primaire peut être soit post-ménopausique ou alors due au vieillissement. L'ostéoporose post-ménopausique survient en général chez les femmes à partir de 60 ans, caractérisée par une perte rapide et importante de masse osseuse (allant jusqu'à 20% en 5 à 7 ans). La diminution rapide des taux d'œstrogènes circulants dans le sang entraîne une production accrue en cytokines (notamment IL-1 et IL-6) étant responsable d'une augmentation du nombre d'ostéoclastes actifs. Il y a donc un excédent de résorption osseuse, la formation de l'os restant inchangée. Les œstrogènes jouant un rôle dans l'induction de l'apoptose des ostéoclastes, la carence en estrogènes due à la ménopause entraîne ainsi une augmentation de leur durée de vie.

L'architecture de l'os est ainsi modifiée suite à cette augmentation de la résorption osseuse, les travées osseuses sont de plus en plus perforées, augmentant ainsi le risque de fracture sur le long terme.

L'ostéoporose du sujet âgé est caractérisée par une augmentation de la fragilité au niveau des corticales de l'os, due à un accroissement de sa porosité. Les os longs sont les plus touchés, rendant ainsi certains types de fractures plus fréquents, notamment la fracture du col du fémur. Ce type d'ostéoporose affecte les individus des deux sexes, avec cependant une prédominance féminine (environ trois femmes pour un homme sont touchées).

Le sujet âgé présente de nombreux facteurs prédisposant à ce type d'ostéoporose. Des carences en calcium et en vitamine D deviennent plus importantes, soit par déficience en

apports nutritionnels, par un manque d'exposition solaire diminuant ainsi la production de vitamine D activée. La fonction rénale du sujet âgé étant diminuée, l'on peut ainsi également observer un potentiel déficit au niveau de l'hydroxylation de la vitamine D, au niveau rénal. L'absorption intestinale du calcium est donc également réduite, entraînant une réaction au niveau des glandes parathyroïdes, qui suite à des carences en calcium et vitamine D va sécréter la PTH, qui aura pour effet de stimuler les ostéoclastes et par conséquent, la résorption de l'os.

D'autres facteurs sont également mis en cause, comme par exemple le manque d'activité physique chez le sujet âgé entraînant, par exemple, des diminutions de production en facteurs de croissance, diminuant ainsi l'activité ostéoblastique. (20)

Ostéoporose secondaire: (21) (22)

L'ostéoporose est dite secondaire lorsqu'elle est induite par des causes ou des conditions spécifiques. Elle pourra être d'origine endocrinienne (hyperparathyroïdie, hypogonadisme ...) mais également d'origine iatrogène, comme le cas le plus fréquent d'ostéoporose secondaire, l'ostéoporose cortisonique.

L'ostéoporose induite par les corticoïdes est la cause la plus fréquente d'ostéoporose chez le jeune adulte, elle est variable d'un individu à l'autre, dose dépendante, mais également influencée par la durée du traitement. Un traitement préventif devra être instauré pour toute corticothérapie de plus de 7.5mg d'équivalent prednisone par jour pour une durée de plus de trois mois.

Les glucocorticoïdes ont un effet délétère sur l'os à différents niveaux. Le principal mécanisme d'action est une réduction de la réplication des ostéoblastes, ainsi qu'un effet négatif sur leur différenciation, entraînant ainsi une diminution de la formation de l'os. Les ostéocytes sont également affectés, leur apoptose étant augmentée, diminuant ainsi la capacité de réparation de l'os.

Les glucocorticoïdes vont également influencer la balance ostéoprotégérine/RANK-L en faveur du RANK-L, augmentant ainsi la formation et l'activation des ostéoclastes. La diminution de la calcémie par les corticoïdes (par diminution de son absorption intestinale) contribuera également à l'apparition de l'ostéoporose. Le traitement par corticoïdes entraînant une faiblesse musculaire, il y aura également par ce biais, diminution de formation d'os, mais également un risque de chute accru.

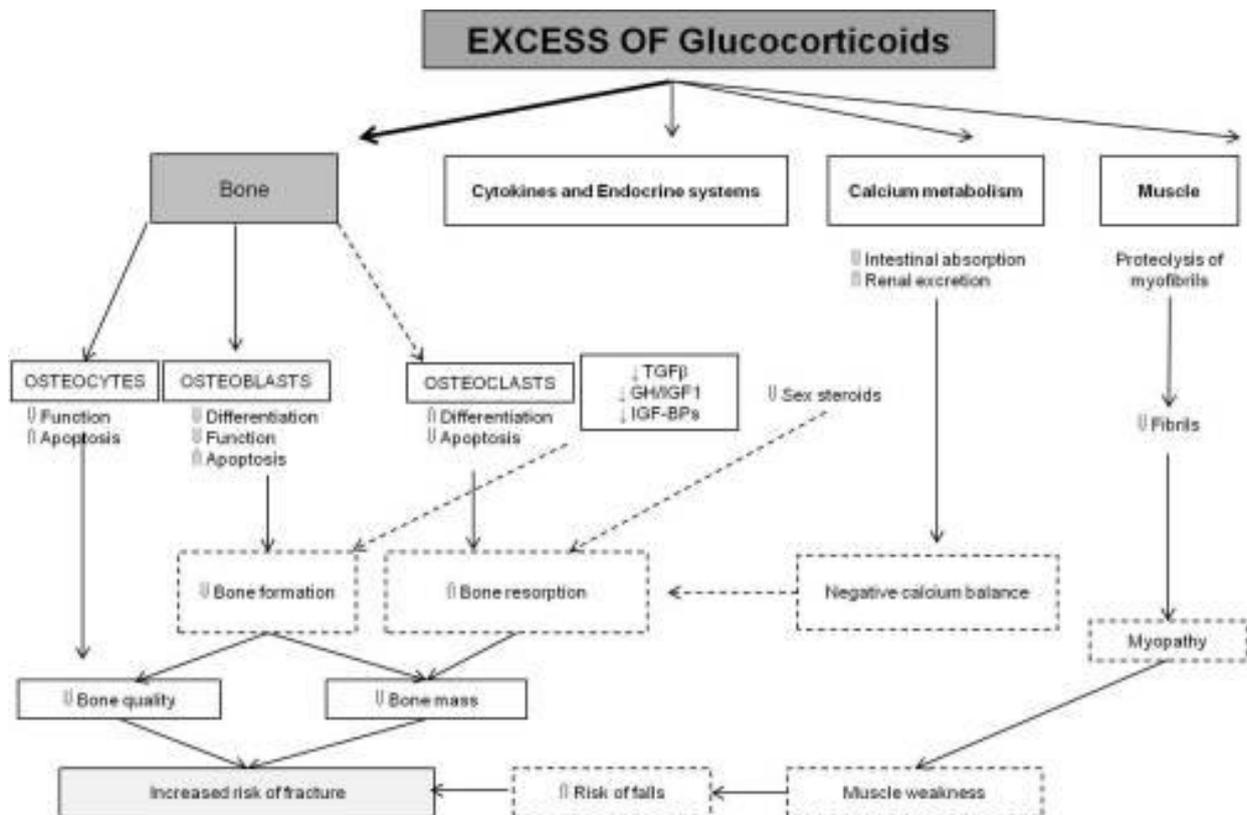


Figure 8. Mécanismes de l'apparition de l'ostéoporose corticoinduite (23)

1.3. Diagnostic et suivi de l'ostéoporose :

L'ostéoporose est une pathologie comprenant plusieurs facteurs et qui est, hors cas d'apparition de fractures ou de micro-fractures, silencieuse et sans symptômes spécifiques entraînant une suspicion claire. La douleur liée à l'ostéoporose est très souvent inaperçue ou estimée trop minime et n'est pas associée à la pathologie.

Du fait de son défaut de manifestations cliniques significatives, surtout dans ses stades primaires, l'ostéoporose est difficile à diagnostiquer. Généralement identifiée suite à une fracture ostéoporotique, il est cependant important pour les praticiens de prendre en compte les facteurs de risque de la maladie (étudiés plus tard dans ce document) afin d'établir un diagnostic le plus précoce possible, avant l'apparition de fractures liées à l'ostéoporose. (24)

1.3.1. Densitométrie osseuse :

La densitométrie osseuse est la méthode de référence d'investigation de l'os dans l'ostéoporose, que ce soit en termes de diagnostic ou de suivi de l'évolution de la pathologie.

Les méthodes classiques de radiographie permettent de visualiser la structure de l'os, mais n'offrent pas d'informations sur la densité minérale osseuse (DMO) que propose la densitométrie osseuse. La DMO permet donc d'offrir un aspect quantitatif de l'avancée de la pathologie ainsi que des temps de mesure plus courts et plus précis.

Plusieurs méthodes furent développées, toutes utilisant le principe d'absorption de particules, l'absorptiométrie. En premier fut développée l'absorption biphotonique (ou DPA) utilisant le gadolinium-153, mais celle-ci fut remplacée par une technique permettant des mesures plus précises et plus rapides de DMO au niveau de la hanche et du rachis lombaire, tout en gardant la même efficacité de mesure sur les os périphériques, il s'agit de l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (ou DXA). La DXA offre également une meilleure résolution de l'image, une meilleure calibration des instruments ainsi qu'une dose délivrée en radiations inférieure à la DPA pour le patient. (25)

Les appareils à DXA sont formés d'un générateur de rayons X à deux énergies, une table d'examen et un détecteur, le tout relié à un système informatique. La transmission de rayons X à basse et haute énergie, à travers le corps du patient, est ainsi mesurée. Les intensités initiales et celles captées par le détecteur (atténuées après avoir traversé le corps) sont

comparées et permettent d'établir un coefficient d'atténuation massique et la densité surfacique du tissu, permettant par la suite de déterminer la densité minérale osseuse. (26)

1.3.2. T score :

Le résultat de la densitométrie osseuse, obtenu en g/cm^2 , est alors comparé à une base de données d'individus de même ethnicité, taille, poids et âge. Le T-score, pour un site osseux précis, est une valeur obtenue par la comparaison de la DMO obtenue par rapport à la DMO moyenne d'un individu comparable à l'âge de 20 ans (pic de la masse osseuse au cours de la vie). La valeur du T-score correspond à celle de l'écart entre ces deux valeurs et nous donne les tables de valeurs suivantes (selon la Haute Autorité de Santé, HAS) : (27)

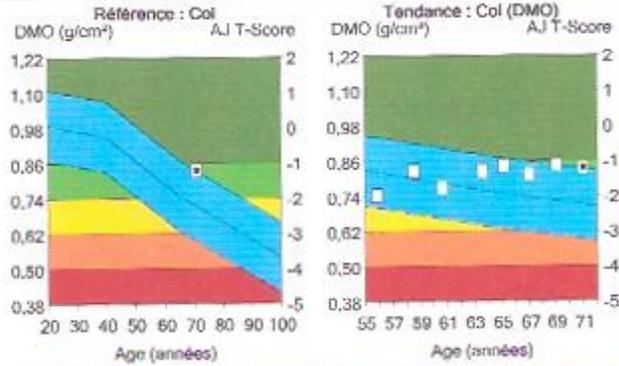
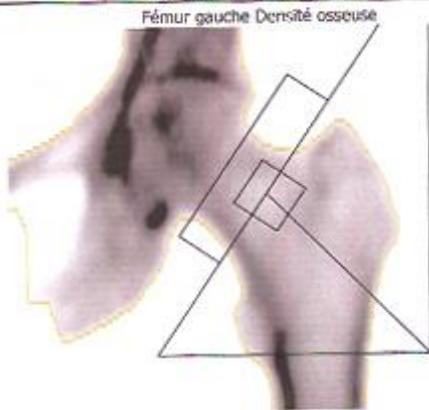
- T-score > -1 : densitométrie normale
- $-2.5 < \text{T-score} \leq -1$: ostéopénie
- T-score ≤ -2.5 : ostéoporose (jugée sévère en cas de fracture)

Le Z-score correspond à l'écart-type par rapport à une population du même âge, il est utile pour définir une ostéoporose dans certains contextes particuliers, par exemple chez l'enfant ou l'adulte jeune n'ayant pas encore atteint leurs pics de masse osseuse. Un Z-score inférieur à -2 reflète une perte osseuse supérieure à celle habituellement observée à un âge donné, pouvant demander la réalisation d'une enquête diagnostique approfondie, supposant l'existence de facteurs étiologiques spécifiques autres que l'âge ou la ménopause.

Les figures suivantes correspondent aux résultats d'examen de densitométrie osseuse d'une patiente de 70 ans, sous traitement ostéoporotique depuis 15 ans, réalisé sur les deux zones osseuses habituellement étudiées (rachis lombaire et col du fémur). On y retrouve les éléments diagnostiques mentionnés précédemment (T-score, DMO), ainsi que la notion d'évolution et de suivi de l'ostéoporose par étude de la DMO. (Figures 9 et 10)

CENTRE D'IMAGERIE MEDICALE

Patient : [REDACTED] Date de naissance : [REDACTED] 71,0 ans Taille / Poids : 154,0 cm 52,0 kg Sexe / Ethnie : Femme Blanc	ID de l'installation : [REDACTED] Médecin Prescripteur : [REDACTED] Mesuré : 19/03/2019 17:33:55 (10,51) Analysé : 19/03/2019 17:33:56 (10,51)
---	---



Région	1	2		3	
	DMO (g/cm ²)	Adulte-Jeune (%)	T-Score	Age-Egal (%)	Z-Score
Col	0,836	85	-1,2	117	1,0
Troch.	0,719	91	-0,6	120	1,1
Total	0,831	83	-1,4	112	0,7

Commentaires :

Mesuré Date	Age (ans)	DMO (g/cm ²)	Tendance : Col	
			Ligne de bas (%)	Ligne de bas (%/an)
19/03/2019	71,0	0,836	12,8	0,8
03/04/2017	69,0	0,846	14,1	1,1
09/04/2015	67,0	0,811	9,3	0,8
11/06/2013	65,2	0,841	13,4	1,4
04/11/2011	63,6	0,824	11,2	1,4
...
06/02/2004	55,9	0,741	ligne de base	ligne de base

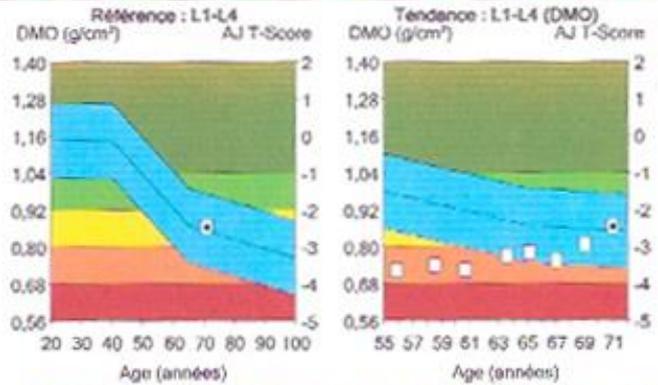
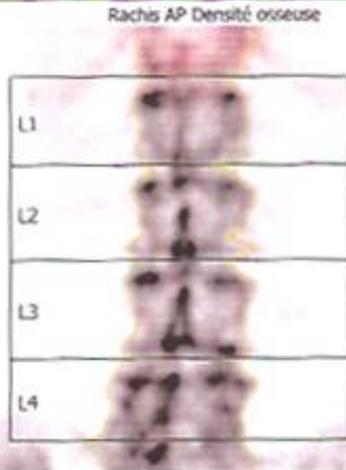
Image non diagnostique
 Imprimé : 19/03/2019 17:34:22 (10,51)76:0,38:76,52:7,8 0,00:-1,00
 0,60x1,20 14,6:1%Gras=22,5%
 0,00:0,00 0,00:0,00
 Angle du col (degré)= 56
 Nom de fichier : ggmopfinu1
 Mode de balayage : Mirce 5,0 µGy

- 1 - Statistiquement, 68% des balayages répétés sont à $\pm 1DS$ ($\pm 0,014$ g/cm² pour Fémur gauche Col)
- 2 - France (âges 20-40) Fémur Population de référence (v10/7)
- 3 - Ajusté pour l'Age, le Poids (femmes 25-100 kg), l'ethnie

Figure 9. Rapport de densitométrie osseuse réalisée au niveau du fémur chez une patiente de 71 ans montrant l'étude du résultat de DMO et du T-score par rapport à une référence ainsi que le suivi de l'évolution au fil des années par le graphique "Tendance"

CENTRE D'IMAGERIE MEDICALE

Patient : [REDACTED]	ID de l'installation : [REDACTED]
Date de naissance : [REDACTED] 71,0 ans	Médecin Prescripteur : [REDACTED]
Taille / Poids : 154,0 cm 52,0 kg	Mesuré : 19/03/2019 17:29:28 (10,51)
Sexe / Ethnie : Femme Blanc	Analysé : 19/03/2019 17:29:29 (10,51)



Région	1		3	
	DMO (g/cm ³)	Adulte-Jeune (%) T-Score	Age-Egal (%)	Z-Score
L1	0,795	72 -2,6	99	0,0
L2	0,808	69 -3,1	93	-0,5
L3	0,889	75 -2,4	102	0,1
L4	0,939	80 -2,0	108	0,6
L1-L4	0,862	74 -2,5	101	0,1

Commentaires :

Mesuré Date	Tendance : L1-L4			
	Age (ans)	DMO (g/cm ³)	Changer au profit de Ligne de bas (%)	Ligne de bas (%/an)
19/03/2019	71,0	0,862	19,1	1,3
03/04/2017	69,0	0,805	11,2	0,9
09/04/2015	67,0	0,753	3,9	0,4
11/06/2013	65,2	0,777	7,3	0,8
04/11/2011	63,6	0,769	6,2	0,8
06/02/2004	55,9	0,724	ligne de base	ligne de base

Image non diagnostique
 Imprimé : 19/03/2019 17:29:39 (10,51) 76:1,50:152,04:3,9 0,00:1,00
 0,60x1,20 15,3:1%Gras=14,4%
 0,00:0,00 0,00:0,00
 Nom de fichier : v1amopfin.nst
 Mode de balayage : Standard 20,0 µHy

1 - Statistiquement, 68% des balayages répétés sont à ±10% (à 0,010 g/cm³ pour Rachis AP L1-L4)
 2 - France (âges 20-40) Rachis AP Population de référence (v107)
 3 - Ajusté pour l'Age, le Poids (femmes 25-100 kg), l'ethnie

Figure 10. Rapport de densitométrie osseuse réalisée au niveau du rachis lombaire chez une patiente de 71 ans montrant l'étude du résultat de DMO et du T-score par rapport à une référence ainsi que le suivi de l'évolution au fil des années par le graphique « Tendance »

1.4. Epidémiologie étiologique de l'ostéoporose :

1.4.1 Facteurs de risque généraux : (27–30)

Différents facteurs de risque permettent de s'orienter sur une éventuelle suspicion d'ostéoporose, et ainsi de déterminer le risque de fracture. Ces facteurs de risques sont généralement liés et commun à l'ostéoporose et au risque de fracture :

- L'âge : La diminution de la masse osseuse commence environ à l'âge de 30 ans, il est généralement considéré qu'un risque d'ostéoporose est considérable à partir de l'âge de 40 ans.
- Le sexe : Chez la femme, la perte osseuse est plus rapide et plus précoce que chez l'homme, du fait de la diminution de la production d'œstrogènes à la ménopause.
- L'ethnicité : Les populations d'origines caucasiennes et asiatiques seraient plus exposées à l'ostéoporose.
- L'IMC (indice de masse corporelle) : Le poids et la taille d'un individu sont deux facteurs qui entrent en compte dans le calcul du risque de fracture, plus l'IMC est bas plus le risque de fracture est élevé.
- Les antécédents familiaux : Un parent proche ayant été diagnostiqué comme ayant de l'ostéoporose où ayant eu une ou plusieurs fractures notamment après des traumatismes mineurs, présente une augmentation du risque de développer de l'ostéoporose. Un antécédent de fracture de la hanche chez la mère ou le père est également très évocateur.
- Les facteurs de risque liés au style de vie : La consommation de tabac et d'alcool augmentent le risque de fracture par diminution de la masse osseuse. Le manque d'exercice physique tels que la marche, la course à pied ou autres activités physique dans lesquelles muscles et os travaillent contre la gravité, permettent la conservation d'une meilleure densité osseuse.
- Une alimentation pauvre en calcium (produits laitiers) et vitamine D augmente le risque de fracture.
- Une ménopause précoce chez la femme, avant 40 ans, constitue un risque supplémentaire d'ostéoporose.
- Les affections ou traitements inducteurs d'ostéoporose : Par exemple une corticothérapie systémique prolongée d'au moins trois mois à des doses d'au moins 7.5mg/jour d'équivalent prednisone augmente le risque d'ostéoporose. Il en est de même pour les antécédents d'hypogonadisme prolongé chirurgical (par exemple une

ovariectomie) ou médicamenteux (traitement par agoniste de la Gn-RH), l'hyperthyroïdie si non traitée, l'hypercorticisme ou encore l'hyperparathyroïdie primitive.

- La découverte par radiologie d'une fracture vertébrale sans contexte traumatique ni tumoral est généralement un signe d'ostéoporose.

Le risque de fracture est également augmenté chez la personne de plus de 60 ans, considérée plus fragile, ayant également une éventuelle baisse de l'acuité visuelle ainsi que des troubles neuromusculaires et/ou orthopédiques.

Tous ces éléments ont permis de mettre en place un outil de calcul, appelé FRAX, reprenant nombre de ces éléments ainsi que des mesures de DMO afin de déterminer ce risque éventuel de fracture.

1.4.2. FRAX :

L'outil de calcul FRAX (ou *Fracture Risk Assessment*) est un outil permettant de déterminer le risque individuel de fracture sous la forme d'une probabilité de fracture à 10 ans. Il est recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et utilisé en pratique, notamment chez la femme ménopausée, en cas de facteurs de risque d'ostéoporose et en l'absence d'une indication thérapeutique évidente (à savoir des antécédents de fracture ou un T-score ≤ -3) (Figure 11)

Outil de Calcul

Veillez 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/cm²)
Choisissez BMD

Figure 11. Capture d'écran de l'outil FRAX (31)

Le calcul de ce score prend en compte des généralités sur le patient, tel que l'âge (l'outil accepte les âges entre 40 et 90 ans), le sexe, la taille et le poids, ainsi que des facteurs de risque (tabac, prise de corticoïdes, alcool) couplés aux antécédents (familiaux et personnels) afin d'établir un pourcentage de risque de fracture sur 10 ans.

Le score établi peut être utilisé en comparaison à un seuil d'intervention thérapeutique afin de mettre en place ou non un traitement spécifique. (Figure 12)

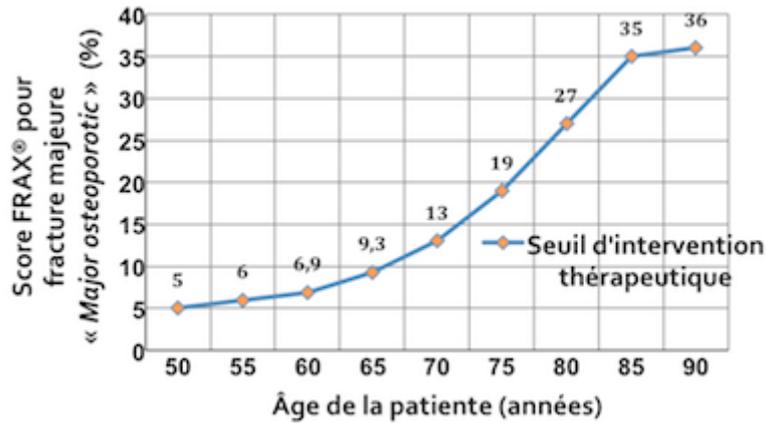


Figure 12. Seuil d'intervention thérapeutique établi en fonction du score FRAX en fonction de l'âge de la patiente(32)

1.4.3. Fractures :

La fracture ostéoporotique est la conséquence principale de l'ostéoporose, elle peut se développer au niveau de nombreux sites osseux avec cependant une préférence pour les sites suivants :

- La fracture de hanche (col du fémur)
- La fracture vertébrale
- La fracture du poignet (l'avant-bras de manière générale)

Selon les facteurs de risques vus précédemment (âge, sexe, ethnie, etc.) la probabilité de développer une fracture due à l'ostéoporose varie. (33)

La figure suivante représente la probabilité de l'origine ostéoporotique d'une fracture pour l'ensemble du squelette, dans deux populations différentes. En rouge sont représentées les zones pour lesquelles une fracture est très probablement attribuable à une ostéoporose. En jaune sont représentées les zones à probabilité intermédiaires et en vert sont représentées les zones pour lesquelles une fracture est peu attribuable à une ostéoporose. Nous ne tiendrons pas compte des zones rayées, ne présentant aucun intérêt dans ce document. (Figure 13)

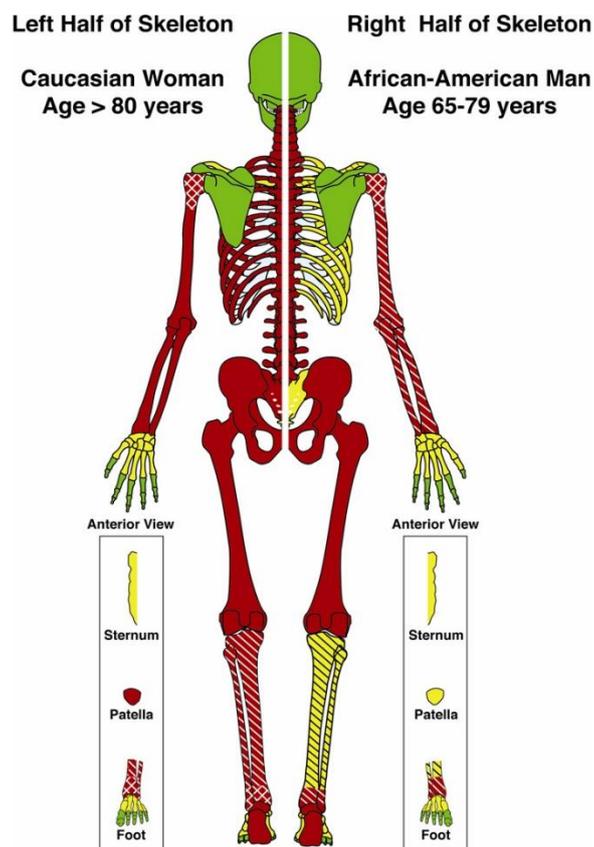


Figure 13. Représentation schématique du risque de fracture osseuse attribuable à l'ostéoporose dans deux populations différentes. (34)

Il a été recensé, en 2010, qu'environ 377 000 fractures dues à des fragilités osseuses ont eu lieu en France, représentant un coût total de prise en charge estimé à 4,8 millions d'euros. Après une présentation de chaque type de fracture, sera étudié l'impact économique de l'ostéoporose, ainsi que sur la qualité de vie. (35)

La fracture du col du fémur :

La fracture du col du fémur a un impact profond sur la santé physique et mentale du patient, ainsi qu'un aspect économique non négligeable. Elle représente à elle seule, en 2010, environ 74 000 fractures parmi les 377 000 fractures attribuées à des fragilités osseuse, soit environ 20%. (Tableau I) La fracture du col du fémur est la fracture la plus courante dans le cadre des fragilités osseuses. Elle touche notamment les femmes de plus de 75 ans, population la plus exposée en termes de facteurs de risque, de par leur âge avancé, fragilité ainsi que de facteurs additionnels tel que la perte d'acuité visuelle.

Tableau I. Estimation du nombre de fractures associées à une fragilité osseuse, en France en fonction de leur localisation, 2010 (36)

Age (years)	Fracture at the				All fractures
	hip	vertebra	forearm	other	
Women					
50–74	7,791	12,194	23,416	30,422	73,823
75+	47,143	23,875	23,716	87,530	182,264
Total	54,935	36,069	47,131	117,952	256,087
Men					
50–74	5,265	9,493	6,186	35,642	56,586
75+	13,430	10,063	2,783	37,825	64,101
Total	18,695	19,556	8,969	73,467	120,687
Men and Women					
50–74	13,057	21,687	29,602	66,063	130,409
75+	60,573	33,938	26,498	125,355	246,365
Total	73,630	55,625	56,100	191,418	376,774

La hanche est une articulation synoviale multiaxiale, prenant la forme d'une sphère correspondant à la tête arrondie du fémur qui vient s'articuler dans la face concave de l'acetabulum du pelvis. Sa fonction principale est le soutien du poids du corps, dans tous types de posture, statique ou dynamique ; donc bien que très mobile comparée à d'autres articulations, la stabilité reste son but principal.

Chez un individu sain, les fractures au niveau de la tête fémorale ne se produisent généralement qu'en cas d'impact à haute énergie, par exemple lors d'un accident de voiture à grande vitesse. Cependant, la tête fémorale est soutenue par une structure plus fine appelée le col du fémur, en faisant une zone plus vulnérable, notamment chez les individus souffrant de désordres au niveau osseux comme la maladie de Paget et l'ostéoporose. Chez ces individus des fractures sont possibles suite à des traumatismes survenant après des impacts de faible énergie, comme par exemple une simple chute à hauteur d'homme. (37)

La fracture de la hanche est la complication la plus sérieuse de l'ostéoporose. Une grande diminution de la qualité de vie, ainsi que de l'espérance de vie sont associées à ce type de fracture, il est estimé que le risque de décès survenant dans les cinq années suivant la fracture du col du fémur est 20% supérieur à la normale. Les patients âgés avec un historique de fracture de hanche ont un risque de récurrence élevé, augmentant d'un facteur de 2.3 leur risque de développer une nouvelle fracture du col du fémur dans le futur. Le risque de ce type de

fracture est proportionnel à l'âge, mais également au risque de chute, 98% des fractures de hanche sont dues à des chutes. Les populations âgées dépendantes sont donc plus exposées en termes de risque, mais également en termes de conséquences : les individus âgés dépendants, vivants à domicile et sous prise en charge infirmière, ont un risque de décès dans les cinq années à suivre 40% supérieure à la normale. (38,39)

Tableau II. Nombre de QALY perdues attribuées aux fractures en 2010 chez les femmes en France(36)

	Age (years)		
	50-74	75+	50+
Women			
Incident hip fractures	1,870	9,717	11,587
Incident vertebral fractures	4,031	6,757	10,788
Incident forearm fractures	828	715	1,542
Incident other fractures	3,650	8,989	12,640
Prior hip fractures	7,266	37,697	44,963
Prior vertebral fractures	4,645	10,950	15,595
Total	22,290	74,825	97,115

La qualité de vie est très grandement impactée dans le cadre de la fracture de hanche. Le tableau précédent (Tableau II) présente le nombre estimé de QALY (*quality adjusted life years*) perdus chez les femmes françaises de 50 ans et plus (par tranche d'âge), pour cause de fractures au moment de leur survenue ou en cas d'antécédents, en 2010. Le QALY est une unité de mesure économique visant à estimer l'espérance de vie en y ajoutant la notion de qualité de vie. En médecine, une année en bonne santé correspond à un QALY de 1, toute année suivant un évènement (intervention thérapeutique par exemple) affectant les conditions de vie mais prolongeant l'espérance de vie correspondra à un QALY entre 0 et 1. Il est intéressant de noter que la fracture du col du fémur, peu importe la tranche d'âge, possède l'impact le plus important sur la qualité de vie dans le cadre d'antécédents de fracture de la hanche.

La fracture vertébrale : (40,41)

La fracture vertébrale par compression est une cause très courante de douleurs et de morbidité chez le patient âgé, elle survient généralement lors d'activités de la vie de tous les jours comme le simple fait de se baisser, marcher ou porter un objet de poids relativement faible. Les symptômes les plus courants de ce type de fracture sont des douleurs de type musculo-squelettiques au niveau du dos ainsi que des déformations de la colonne vertébrale résultant en une diminution de la taille et une modification de la posture.

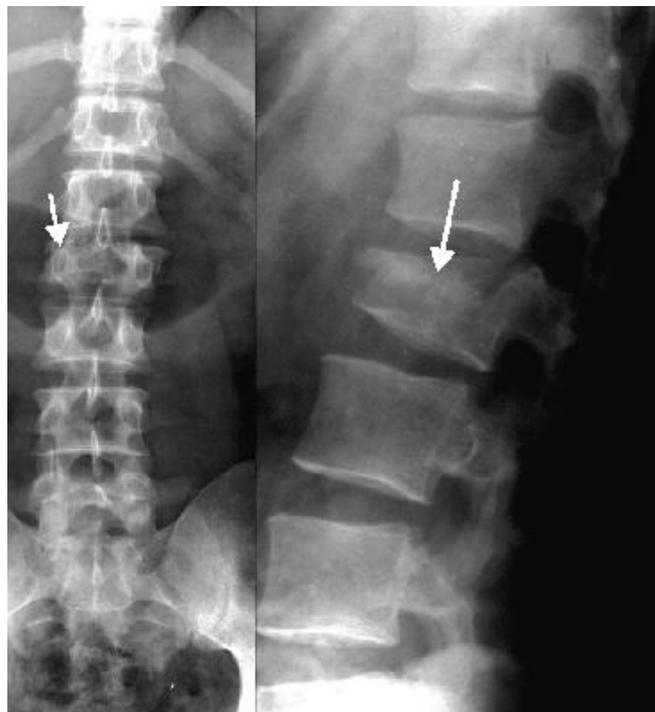


Figure 144. Radiographie d'une fracture vertébrale osseuse par compression (42)

La fracture vertébrale représente plus de 55 000 cas sur les 377 000 cas de fractures attribuées à des fragilités osseuses survenues en 2010 (Tableau I), soit environ 15% des fractures totales.

Une grande partie des patients souffrant d'une fracture vertébrale ne s'orientent pas nécessairement vers une prise en charge médicale, résultant du fait que de nombreux cas ne présentent pas l'apparition de symptômes sévères.

L'apparition de ce type de fracture peut par la suite entraîner la survenue de comorbidités cardio-pulmonaires ainsi que d'éventuelles dépressions liées à la diminution de la mobilité et

l'impossibilité de réaliser les tâches quotidiennes. Il est donc à noter l'impact important de ce type de fractures sur la qualité de vie (Tableau II), la fracture de hanche à sa survenue représentant la plus grande perte en QALY chez les femmes de 50 à 75 ans, représentant une population plus active que la tranche des plus de 75 ans, mettant l'accent sur le côté handicapant de ce type de fracture.

Ce type de fracture pouvant survenir à tout moment de la vie quotidienne, n'étant pas lié à des traumatismes tels que la chute dans le cas de la fracture du col du fémur, il est important de mettre l'action sur la prévention afin d'éviter leur survenue. Dans le cas d'antécédents de fracture vertébrale par compression, la focalisation se fait sur la rééducation et par la suite la prévention de fractures suivantes, l'individu à antécédents de fracture vertébrale étant fortement sujet à récurrence.

La fracture du poignet :

Également appelée fracture de Pouteau-Colles, la fracture dite du poignet correspond à une fracture de l'extrémité distale du radius. En 2010, elle représente environ 56 000 cas de fractures associées à des fragilités osseuses en France, soit environ 15% de ce type de fractures. (Tableau I). Il est intéressant de noter que la tendance homme-femme au niveau de l'incidence des fractures et encore plus accentuée pour la fracture du poignet, les femmes représentant environ 5 cas sur 6.

L'impact sur la qualité de vie de ce type de fracture est cependant minime et généralement ne s'en suit pas nécessairement une hospitalisation. La pose d'un plâtre et une possible rééducation en cas de complications sont envisageables.



Figure 15. Fracture de Pouteau-colles au niveau de l'extrémité distale du radius (43)

La fracture du poignet, dans les populations concernées, doit être vue comme une piste orientant vers un possible diagnostic de fragilité osseuse entraînant la réalisation d'examens tel qu'une densitométrie osseuse. Le risque de subir une fracture augmente considérablement après une première fracture, dite fracture sentinelle. (44)

Cascade fracturaire :

Une première fracture, quelle que soit sa localisation augmentera grandement le risque de fracture ultérieure, au niveau de la même zone ou non (par exemple, une fracture vertébrale augmentera le risque de fracture du col du fémur). Le risque augmentera avec le nombre de fractures précédentes, conduisant à un phénomène de fragilisation et d'enchainements des fractures appelé cascade fracturaire.

Tableau III. Tableau représentant le facteur multiplicatif du risque de survenue de fracture ultérieure en fonction des localisations des fractures primaires

Localisation de la première fracture	Facteur de risque de fracture ultérieure en fonction de la localisation		
	Poignet	Vertèbre	Fémur
Poignet	3.3	1.7	1.9
Vertèbre	1.4	4.4	2.3
Fémur	/	2.5	2.3

Une étude américaine (Tableau III) de 2010 présente le risque relatif de développer une fracture au niveau de chacun des sites principaux de fractures ostéoporotiques, suite à la survenue d'une première fracture en fonction de sa localisation. Il est possible d'observer ce phénomène de cascade fracturaire, ainsi que de fragilisation représenté par des facteurs de 4.4 et 3.3 respectivement pour les situations vertèbre/vertèbre et poignet/poignet. (39)

Le nombre de fractures sur un même site augmente également le risque de fractures ultérieures sur ce même site, mettant encore une fois en évidence ce phénomène de cascade fracturaire. (Figure 16)

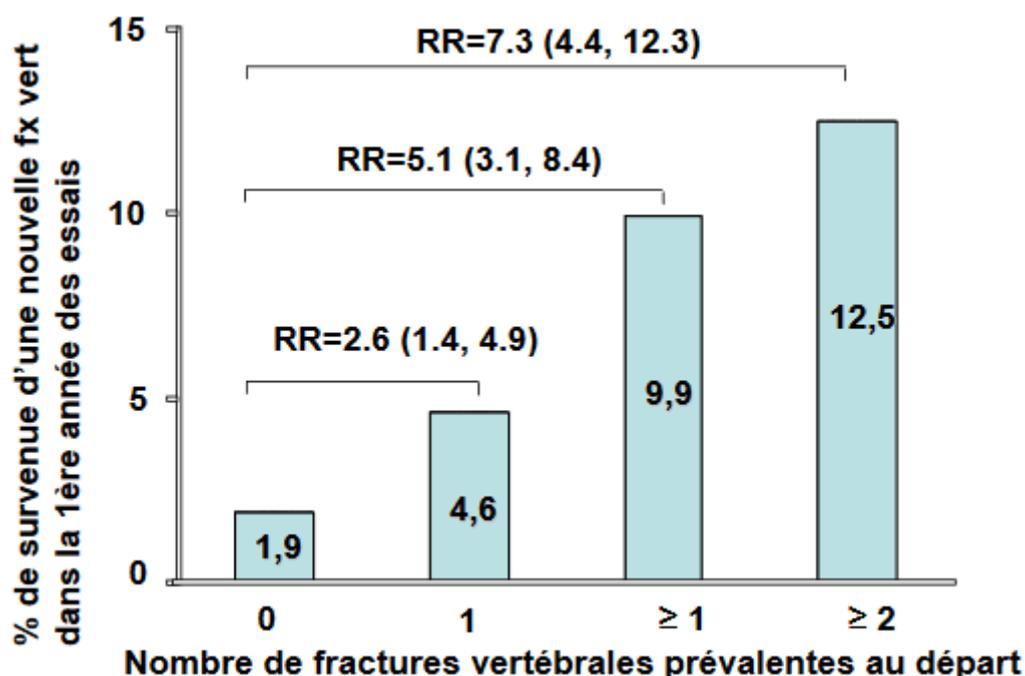


Figure 16. Données sur le risque relatif de survenue de fracture vertébrale issues d'essais internationaux conduits entre 1993 et 1998 sur 2725 femmes ménopausées (45)

1.4.4. Impact économique des fractures :

Les fractures liées à des fragilités osseuses représentent actuellement une importante charge économique. Il a été estimé en 2010 que 3,5 millions de fractures de fragilités sont survenues à l'échelle de l'Union Européenne, représentant une charge économique pour la prise en charge de l'ostéoporose et de ces fractures estimée à 37 milliards d'euros.

En France, lors de la même année le coût total de prise en charge des fractures et de la prévention liée à l'ostéoporose est estimé à 4,8 milliards d'euros, prenant également en compte les coûts liés aux handicaps et conséquences aux long terme de ces fractures. Ce coût total estimé ne prend pas en compte le coût des traitements pharmaceutiques liés à la prévention et au traitement des fractures, étant impossible d'estimer les proportions de prise de chaque traitement en fonction de son indication.

Tableau IV. Coût total estimé lié à l'ostéoporose en France par tranche d'âge, en 2010 (36)

Age (years)	First year fracture cost	Long term disability costs	Fracture prevention cost	Total cost
Women				
50-74	364,928,299	92,548,930	175,079,905	632,557,134
75+	1,867,451,272	893,294,694	127,925,092	2,888,671,058
All	2,232,379,571	985,843,623	303,004,997	3,521,228,191
Men				
50-74	313,374,227	79,613,811	27,665,751	420,653,790
75+	632,976,473	263,320,557	14,853,148	911,150,178
All	946,350,700	342,934,369	42,518,899	1,331,803,967
Women and Men				
50-74	678,302,526	172,162,741	202,745,657	1,053,210,923
75+	2,500,427,745	1,156,615,251	142,778,239	3,799,821,235
All	3,178,730,271	1,328,777,992	345,523,896	4,853,032,159

Il est également intéressant d'étudier les différentes localisations de ces fractures, afin d'en comparer les coûts associés. L'étude menée à l'échelle européenne s'est penchée sur la question et en conclut que la fracture de hanche représente une proportion très importante des coûts totaux liés aux fractures, sans prendre en compte les coûts liés à la prévention, mais uniquement les coûts des traitements et de complications.

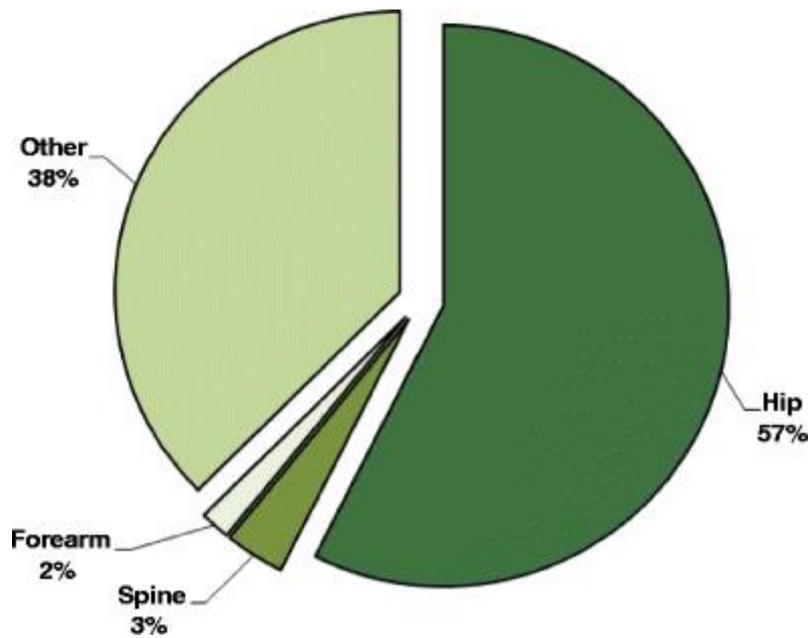


Figure 17. Proportions des coûts attribués au traitement et complications liés aux fractures liées à des fragilités osseuses en fonction de leur localisation (36)

Une prévision des coûts liés à l'ostéoporose en France en 2025 a été réalisée dans cette même étude en 2010. En prenant en compte l'évolution en nombre de la population des plus de 50 ans, il a été estimé une possible augmentation des coûts liés à la prise en charge de l'ostéoporose d'environ 20%, portant le coût initial de 4.8 milliards d'euros en 2010 à 6.1 milliards d'euros estimés en 2025.

1.5. Maladie de Paget :

Introduction :

La maladie de Paget est une maladie chronique des os touchant uniquement les humains, ayant une prévalence plus élevée chez les personnes âgées et d'étiologies différentes. Tout d'abord catégorisée comme étant d'origine majoritairement génétique, l'évolution de la maladie au fil des années met également en évidence une possible cause environnementale.

En 1876, le médecin britannique James Paget a publié son étude concernant une pathologie qu'il appela *osteitis deformans*. Il y met en évidence et décrit, après des années d'observation, les caractéristiques suivantes de la maladie : douleurs osseuses, augmentation du volume crânien, surdité, déformations osseuses et fractures.

1.5.1. Clinique :

La maladie de Paget est caractérisée par l'apparition de lésions osseuses simultanées dans certains os, qui resteront localisées dans la même zone. Elle fait généralement son apparition chez les personnes âgées, bien qu'actuellement le diagnostic se fait de plus en plus précocement.

Une étude (46) sur 100 patients a démontré, par scintigraphies osseuses répétées, qu'en moyenne 5 ans et demi après le diagnostic, aucun patient n'a développé de nouvelles lésions, suggérant ainsi une apparition synchronisée des premières lésions dues à la maladie de Paget chez un même individu, bien que ces lésions se développent dans plusieurs sites différents. La greffe d'os pagétique, par chirurgie, permet cependant l'apparition de nouvelles lésions dans de nouveaux sites auparavant non atteints. (47)

Les premières lésions osseuses dues à la maladie de Paget se forment en général au niveau de l'épiphyse des os concernés, puis ont tendance à se diriger vers le centre de l'os. Ces lésions progressent en moyenne d'environ 8mm par an et prennent une forme de « V » en direction du centre de l'os, reflétant l'avancée de la résorption ostéoclastique. Dans le cas où ces lésions atteignent une étendue maximale au niveau de l'os, la maladie semble rester stable, sans évolution particulière que ce soit en termes d'activité ou de marqueurs du

remodelage osseux. Certains cas voient même un déclin non expliqué du remodelage osseux de leurs os pagétiques, laissant ainsi un os sclérosé et métaboliquement non actif.



Figure 18. Comparaison de radiographies du genou. A gauche, radiographie d'une femme de 57 ans atteinte de la maladie de Paget, montrant l'aspect caractéristique des lésions pagétiques, au niveau de la partie distale du fémur. A droite, radiographie d'un individu sain(48)



Figure 19. Radiographie de la ceinture pelvienne d'un individu atteint de la maladie de Paget. La tête du fémur droit ainsi que la partie droite du pelvis présentent des lésions dues à la maladie de Paget, causant également une arthrose secondaire de l'articulation de la hanche(49)

1.5.2. Symptômes :

Le symptôme le plus courant associé à la maladie de Paget est la douleur. Ces douleurs ne sont cependant pas systématiques puisqu'il est estimé qu'environ 25% des diagnostics de maladie de Paget se font de manière inattendue chez des patients asymptomatiques.(50)

Les douleurs osseuses sont les plus courantes et sont généralement accentuées au repos et sont soulagées par la mise en mouvement, sauf dans le cadre d'arthrose secondaire à une maladie de Paget, où la mobilisation d'une articulation touchée tendra à accentuer les douleurs. Il est cependant difficile d'établir le réel impact de la maladie de Paget sur ces douleurs, puisque touchant notamment des sujets âgés, l'origine de nombreuses douleurs d'origine musculo-squelettiques peuvent également être attribuée à l'âge.

D'autres symptômes possibles, dus à des complications osseuses, sont les fractures osseuses (surtout au niveau des os longs), les fissures au niveau des os, un élargissement et une augmentation de volume de l'os, et enfin l'apparition de possibles difformités osseuses.

Dans certains cas particuliers, comme par exemple celui d'une maladie de Paget touchant le crâne, il est également possible d'observer une augmentation du volume crânien, ainsi que l'apparition d'une surdité. La maladie de Paget peut également survenir au niveau vertébral et peut, à ce niveau, très rarement causer des myélopathies aiguës dues à des compressions vasculaires ou nerveuses.(51)

1.5.3. Physiopathologie :

La maladie de Paget est caractérisée par un remodelage osseux de très forte activité, localisé uniquement dans les os affectés, lors de chaque étape du cycle de remodelage osseux, des anomalies sont retrouvées.(52) Les lésions formées par la maladie sont caractérisées par une forte augmentation de la résorption osseuse, mais également par une certaine augmentation de la formation osseuse, cette dernière étant cependant très désorganisée, il est également constaté une augmentation de la vascularisation de l'os.

La principale de ces anomalies est retrouvée au niveau des ostéoclastes, affectant leur régulation. Ils sont de taille supérieure à la normale, ainsi qu'en surnombre, ils sont également hypernucl s, pouvant posséder jusqu'à 50 noyaux par cellule.

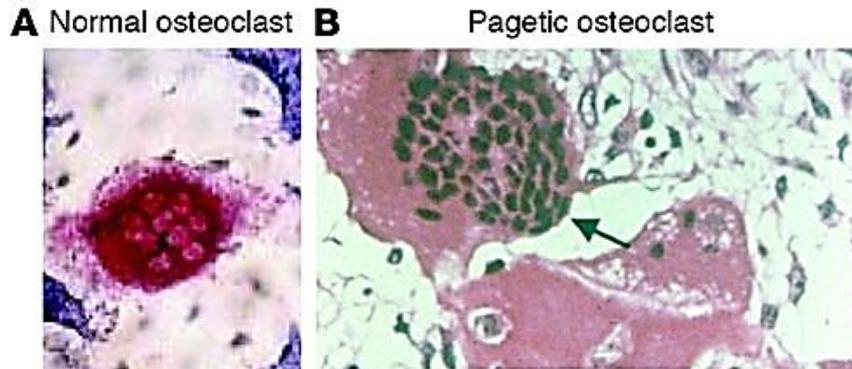


Figure 17. Comparaison entre un ostéoclaste normal (A) contenant quelques noyaux avec un ostéoclaste d'un os atteint de la maladie de Paget(B), contenant un nombre plus élevé de noyaux (53)

La lésion initiale au niveau de l'os est due à l'augmentation de l'activité ostéoclastique, focalisée en un point dans l'os, qui entrainera par la suite, une augmentation de la formation d'os en réponse. La formation de l'os augmentera graduellement, elle pourra atteindre 6 à 7 fois son intensité normale. Cette nouvelle résorption osseuse accélérée ne permet pas aux nouvelles fibres de collagène de se disposer de manière horizontale et linéaire, mais plutôt dans une structure assez « chaotique ». Ce nouvel os formé sera plus large, plus sclérosé qu'un os normal, mais également de mauvaise qualité, il sera donc bien plus sensible et augmentera le risque de déformations ou de fractures.

Des études (54,55) effectuées *in vitro* sur de la moelle osseuse d'os pagétique ont mis en évidence un phénotype anormal chez les précurseurs ostéoclastiques, notant une hypersensibilité aux facteurs d'ostéoclastogenèse comme RANK-L, TNF- α ainsi que la vitamine D₃ 1,25(OH)₂ ou encore vitamine D activée. Des concentrations 10 à 100 fois inférieure à la normale en ces facteurs de différenciation sont nécessaires à ces précurseurs pour former des ostéoclastes.

D'autres facteurs ont été retrouvés en quantités augmentées dans le sang, comme par exemple l'interleukine-6 et l'interféron γ , cependant il n'y a pas de preuve que les quantités élevées en ces facteurs ne soient pas simplement une conséquence à l'augmentation importante du remodelage osseux. (56)

Le niveau en TAFII-17, une protéine de liaison faisant partie du récepteur à la vitamine D, a été déterminé bien supérieur chez le précurseur ostéoclastique dans la maladie de Paget. La protéine TAFII-17 permet une activation du récepteur à la vitamine D à des concentrations bien inférieures en vitamine D activée, entraînant ainsi cette augmentation de sensibilité chez les précurseurs ostéoclastiques. (57) Cette augmentation du taux de la protéine TAFII-17

reflète l'augmentation de l'expression du gène MVNP, codant cette protéine, permettant de faire la liaison sur l'aspect génétique de la maladie de Paget.

1.5.4. Epidémiologie descriptive : (58)

La maladie de Paget est caractérisée par de nombreuses variations géographiques et ethniques de sa morbidité.

La prévalence la plus élevée de la maladie de Paget est retrouvée au Royaume-Uni, mais elle est également très commune en Europe (France, Espagne, Italie, ...), Amérique du Nord, Australie et Nouvelle-Zélande. Au sein de ces pays, certaines régions sont également plus touchées que d'autres, comme par exemple le Nord-Ouest de l'Angleterre où sa prévalence est 2 à 3% plus élevée (59)

Les populations d'origine caucasienne sont plus affectées par la maladie de Paget que les populations d'origine africaine ou asiatiques, expliquant de très faibles prévalences en Afrique, Inde et Asie (notamment Asie de l'Est et du Sud-Est). Cette distribution explique des incidences plus élevées dans les pays à forte migration d'origine britannique comme l'Australie et la Nouvelle-Zélande ou encore l'Amérique du Nord (l'Inde faisant figure d'exception).

La maladie de Paget affecte de préférence la population âgée, notant également une augmentation de sa prévalence en fonction de l'âge. Les hommes sont généralement plus atteints que les femmes. (Figure 21)

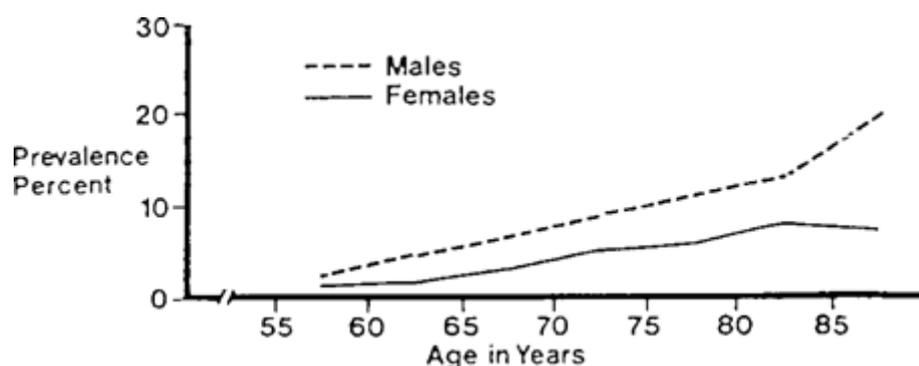


Figure 181. Prévalence de la maladie de Paget en fonction de l'âge et du sexe, étude réalisée en Angleterre et Pays de Galle (60)

1.5.5. Génétique de la maladie de Paget :

La composante génétique de la maladie a été initialement mise en évidence dans les années 1920, il est actuellement estimé que jusqu'à 30% des individus ayant déclaré une maladie de Paget ont au moins une autre personne de leur famille également atteinte de la maladie. L'aspect génétique de la maladie de Paget a été grandement étudié ces dernières décennies.

Le gène *SQSTM1* et la protéine p62 :

Le gène *SQSTM1*, ou encore sequestosome 1, encode p62, une protéine de 440 acides aminés qui comporte un domaine de liaison à l'ubiquitine (ou domaine UBA), pouvant lier de façon non covalente les chaînes multi-ubiquitinées des protéines, entraînant leur stockage ou leur destruction en les amenant au protéasome. Cette protéine est impliquée dans la voie de transcription de *nfkB*, qui participe à la régulation des ostéoclastes.(61) La protéine p62 est également impliquée dans des canaux de signalisation ostéoclastiques activés par RANK-L, résultant en l'activation d'autres facteurs, tel NFATc1 (ou encore comme vu précédemment *nfkB*) qui vont promouvoir la différenciation, l'activité et la survie des ostéoclastes.(62)

Environ 30% des cas de maladie de Paget familiale présentent une mutation dominante sur le gène *SQSTM1*, majoritairement la mutation *P392L*, correspondant à la substitution d'une proline par une leucine en position 392. Il s'avère également que les cas de mutations sur ce gène sont caractérisés par une maladie de Paget plus précoce et plus étendue que la normale.
(63)

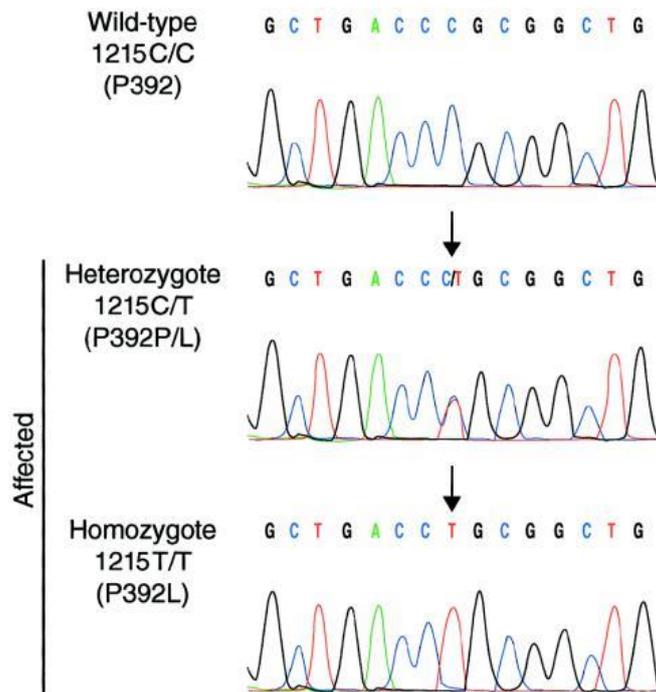


Figure 19. Séquences d'électrophorèse démontrant la dominance de la mutation P392L du gène SQSTM1. Les patient hétérozygotes étant affectés, ainsi que les cas homozygotes (63)

Il existe environ une quinzaine de mutations différentes retrouvées au niveau de ce gène dans le cadre de la maladie de Paget familiale. La majorité de ces mutations se situent sur la région codant le domaine de liaison à l'ubiquitine.

La conséquence de ces mutations sur p62 est méconnue, mais plusieurs hypothèses sont évoquées, il pourrait s'agir d'une perte de liaison à une protéine ubiquitinylée sur le domaine UBA de la protéine, mais il est également évoqué une possible modification de la structure entière de p62 qui entrainerait une perturbation de sa régulation par d'autres protéines. Il a également été observé que les mutations de type *stop*, aboutissant à la formation d'une protéine p62 tronquée provoquent un phénotype aggravé de la maladie.(64)

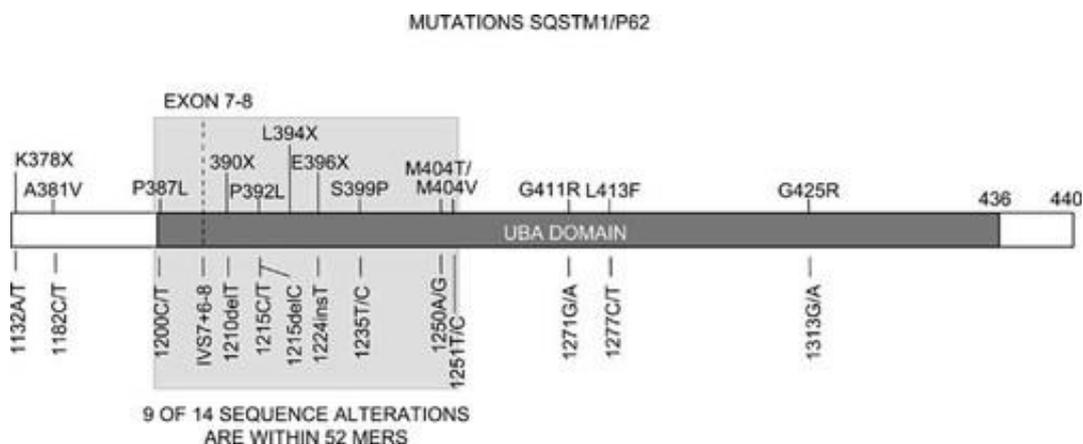


Figure 203. Schéma présentant les mutation C-terminales du gène SQSTM1 au niveau du domaine UBA(65)

Des études menées ont démontré une diminution de la pénétrance dans la maladie de Paget, ainsi que, dans le cas de nouvelles générations des phénotypes atténués, que ce soit en termes d'âge d'apparition des symptômes ainsi qu'en terme d'étendue de la maladie. Certaines familles atteintes de forme familiale de la maladie de Paget, portant une mutation du gène SQSTM1, ont présenté des cas de maladie de Paget non porteurs de la mutation, orientant ainsi SQSTM1 comme un facteur participant au phénotype de la maladie, mais pas comme seul et unique facteur de cause de la maladie, impliquant ainsi d'autres facteurs potentiels.(66)

La maladie de Paget à cellules tumorales :

De rares cas de Maladie de Paget sont amenés vers une évolution maligne, il s'agit de l'ostéosarcome, d'origine ostéoblastique, représentant environ 80% des cas de dégénérescence des lésions pagétiques. Il existe également un sous-groupe de complications malignes dans lequel il y aura développement de cellules tumorales géantes.

L'incidence de l'ostéosarcome dans la maladie de Paget a été évalué à environ 1% (67), touche des sujets plutôt jeunes chez lesquels la maladie de Paget aura fait une apparition plus précoce que la normale et touchera plusieurs os. Il y a une forte implication d'une origine familiale dans ces cas. En effet, un lien a été fait avec des mutations du gène ZNF687 codant une protéine à doigt de zinc C2H2 se liant à l'ADN et prenant part dans un système de régulation de la transcription, présent dans la majorité des tissus, y compris les os.(68)

Le « multisystem proteinopathy » ou MSP :

Il s'agit d'un groupe de pathologies génétiques associées, pléiotropiques (c'est-à-dire qu'un seul gène détermine plusieurs phénotypes ou caractéristiques), ainsi que dégénératives, pouvant affecter les muscles, les os ainsi que le système nerveux. Le MSP a initialement été mis en évidence comme un cas familial de maladie du système nerveux moteur associée à une maladie de Paget.

La phénotype MSP comporte les pathologies suivantes : la sclérose latérale amyotrophique (ou encore maladie de Charcot), des démences fronto-temporales, des myosites à inclusion et la maladie de Paget. Une personne présentant deux ou plus de ces caractéristiques sera considérée comme ayant un MSP. La maladie de Paget dans le cadre du MSP est généralement développée à un plus jeune âge, et peut même parfois être le facteur conduisant au diagnostic du MSP. (69)

Tous les tissus affectés dans les cas de MSP ont en commun des mutations liées à des systèmes en relation avec l'ubiquitine, contenant des protéines telles que hnRNPA1, hnRNPA2B1, mais également p62 qui a été étudiée précédemment. Au total, 5 gènes ont été mis en évidence comme associés au MSP : VCP, HNRNPA2B1, HNRNPA1, SQSTM1 et MATR3. La maladie de Paget possède un lien avec chacun d'entre eux sauf MATR3. Dans les cas de MSP associés à des mutations du gène *SQSTM1*, ces mutations sont retrouvées sur plusieurs régions du gène, même en dehors du domaine UBA codant l'ubiquitine. Les gènes impliqués dans le MSP encodent tous soit des protéines de liaison à l'ARN, soit des protéines jouant un rôle dans le système de dégradation lié à l'ubiquitine. (70,71)

Etudes sur l'ensemble du génome :

Certaines études effectuées sur l'ensemble du génome ont permis la mise évidence de certains autres loci encodant des protéines jouant un rôle dans la fonction ostéoclastique : CSF1, TNFRSF11A, TM7SF4 et RIN 3. L'étude des polymorphismes de ces gènes permet d'identifier d'éventuelles prédisposition à la maladie de Paget. (72) Cependant, bien qu'ayant un rôle potentiel dans la maladie de Paget, il semble que ces derniers facteurs aient un impact bien moins important sur la sévérité et l'étendue de la maladie de Paget par rapport aux autres facteurs génétiques étudiés précédemment.

1.5.6. Une possible origine virale ?

Une ancienne hypothèse quant à l'origine de la maladie de Paget est celle de son apparition suite à une infection virale. Cette hypothèse est le résultat de l'observation de certaines inclusions d'allure virale dans les noyaux d'ostéoclastes pagétiques.

Ces inclusions paraissent être semblable à des nucléocapsides de Paramyxovirus de par leur taille, morphologie et localisation. Certaines études ont démontré la présence de protéines dérivées du virus de la rougeole, ou encore du virus respiratoire syncytial au niveau des ostéoclastes pagétiques, ainsi que dans les cultures de moelle osseuse pagétique. Ces virus pourraient être responsable d'une infection lente débutant lors d'une infection par la rougeole à un plus jeune âge. (73)

Des études par hybridation in situ ou par RT-PCR, ont mis en évidence des transcrits de nucléocapsides du virus de la rougeole dans les ostéoblastes et ostéocytes. Un séquençage de ces transcrits d'ARNm a révélé quelques mutations introduisant une modification de 1% par rapport au génome viral sauvage. Ces mutations n'ont cependant pas de conséquences connues.

L'introduction dans des ostéoclastes normaux d'ADN codant pour une protéine de nucléocapside du virus de la rougeole a entraîné une multinucléation des ostéoclastes et une hypersensibilité au calcitriol, ainsi qu'une sécrétion spontanée d'IL-6. Ces caractéristiques se rapprochant des caractéristiques de l'ostéoclaste pagétique.

Il est toutefois important de noter que malgré ces études, aucun taux élevé d'anticorps spécifiques dirigés contre ces virus n'a jamais été mis en évidence chez un patient atteint de maladie de Paget, ainsi qu'aucun isolement de particule virale n'a été effectué. D'autres études utilisant des techniques de biologie moléculaire, n'ont pas mis en évidence la présence de protéines ou de transcrits de Paramyxovirus. (74,75)

dépasser les limites habituelles. Les variations des taux de PAL sériques peuvent être utilisés pour étudier le taux de réponse au traitement de patients.

Une possibilité de découverte initiale d'un cas de maladie de Paget peut se faire par la découverte d'un niveau de phosphatase alcaline élevé sans augmentation concomitante des autres enzymes et marqueurs habituellement étudiés au niveau hépatique.

Un nouveau marqueur du remaniement osseux a cependant été identifié et possède une efficacité supérieure à la PAL dans l'étude biologique de la maladie de Paget, il s'agit du « procollagen type 1 N-terminal propeptide » (ou P1NP). Le marqueur P1NP est plus sensible et sera plus élevé que la normale même en cas d'une maladie peu étendue, il possède également une meilleure réponse en termes de variation de taux lors d'un traitement par biphosphonates, permettant un meilleur suivi de l'évolution de la maladie, et il permettra également l'identification le plus tôt possible d'éventuelles rechutes de la maladie.(76)

La biopsie osseuse consiste en le prélèvement d'une très petite partie de l'os afin, par la suite, d'en étudier l'aspect. Dans le cadre de l'établissement du diagnostic de la maladie de Paget, cet examen n'est que très rarement nécessaire. En effet de manière habituelle, l'aspect caractéristique des radiographies couplé à un examen biologique permet d'effectuer le diagnostic de la maladie de Paget. La biopsie osseuse possède cependant un intérêt dans l'établissement d'un diagnostic différentiel, lorsque les données radiographiques et biologiques ne permettent pas d'éliminer d'autres éventuelles pathologies. Le cas le plus courant est dans le but d'éliminer un diagnostic de métastase osseuse, souvent d'origine prostatique, mais également plus rarement dans le cadre d'une dysplasie ou ostéopathie métabolique ou encore d'une ostéomyélite chronique. (77)

1.5.8. Epidémiologie étiologique :

Bien qu'étant l'une des pathologies de l'os les plus communes, peu de données concrètes permettent d'établir un profil des facteurs de risque de la maladie de Paget. En effet, la seule évidence étant la forte prédisposition génétique de la maladie, d'autres facteurs de risque tels qu'une exposition au Paramyxovirus de la rougeole ou encore l'exposition à des animaux de compagnie lors de la jeunesse, la consommation de lait (pasteurisé ou non) ainsi que le niveau d'éducation, n'ont démontré aucun impact significatif sur l'apparition de la maladie de Paget entre sujets atteints d'une forme familiale de la maladie de Paget et sujets sans historique familial. (78) (Tableau V)

Tableau V. Résultats du New England Registry for Paget's Disease of Bone, étude réalisée en 2009, analysant les facteurs de risque environnementaux de la maladie de Paget

	<i>Patients with family history (N = 41)</i>	<i>Patients without family history (N = 161)</i>	<i>All patients (N = 202)</i>
Age (yr)	75	74	74
Age of onset (yr)	51*	59*	57
Women, N (%)	19 (46) [‡]	66 (41) [‡]	85 (42)
Birth order	4	3	3
Number of siblings	5*	4*	4
Calendar birth year	1926	1927	1927
History of measles	28 (68)	117 (63)	145 (64)
Education >12th grade (%)	19 (46)	77 (41)	96 (42)
History of pet before adulthood (%)	26 (63)	106 (57)	132 (58)
History of unpasteurized milk use (%)	22 (54)	87 (47)	109 (48)
History of milk use (%)	29 (71)	137 (73)	166 (73)

* $p < 0.05$.

[‡] $p < 0.1$.

Au vu des éléments actuels il semble très peu probable qu'une étiologie exclusivement génétique ou environnementale de la maladie de Paget soit mise en évidence. Il est très probable qu'une combinaison de facteurs environnementaux agissant localement ou au niveau systémique, soit responsable d'une modification du risque de développer la maladie de Paget chez les individus génétiquement prédisposés.

2. Les traitements de l'ostéoporose et la maladie de Paget

2.1 Traitements médicamenteux

Un traitement médicamenteux dans le cadre de ces pathologies a pour but de prévenir le risque de fracture dû à une fragilité accrue au niveau de l'os. Il est composé d'un traitement actif sur l'os, mais également d'un traitement complémentaire à base de calcium et de vitamine D, ainsi que de mesures hygiéno-diététiques. Il existe plusieurs classes de médicaments utilisées actuellement : (79)

- Les traitement anti-resorptifs, traitements inhibant la résorption de l'os parmi lesquels on retrouvera les biphosphonates, les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators), le traitement hormonal substitutif de la ménopause ou THS, et enfin, une thérapie par anticorps, le denosumab
- Un traitement formateur d'os, par le tériparatide
- Un traitement d'action combinée, par le ranélate de strontium

Les recommandations actuelles dans le cadre du choix de la mise en place d'un traitement se basent sur le T-score et suivent le schéma suivant :

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

Figure 22. Indications thérapeutiques dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique, actualisation des recommandations françaises 2018 (80)

Les traitements mis en place tiennent compte de plusieurs facteurs, le T-score après ostéodensitométrie, la présence d'une fracture évocatrice d'ostéoporose et également le cas

d'une corticothérapie justifiant un traitement. La mise en place d'un traitement médicamenteux se fait selon l'arbre décisionnel suivant : (81)

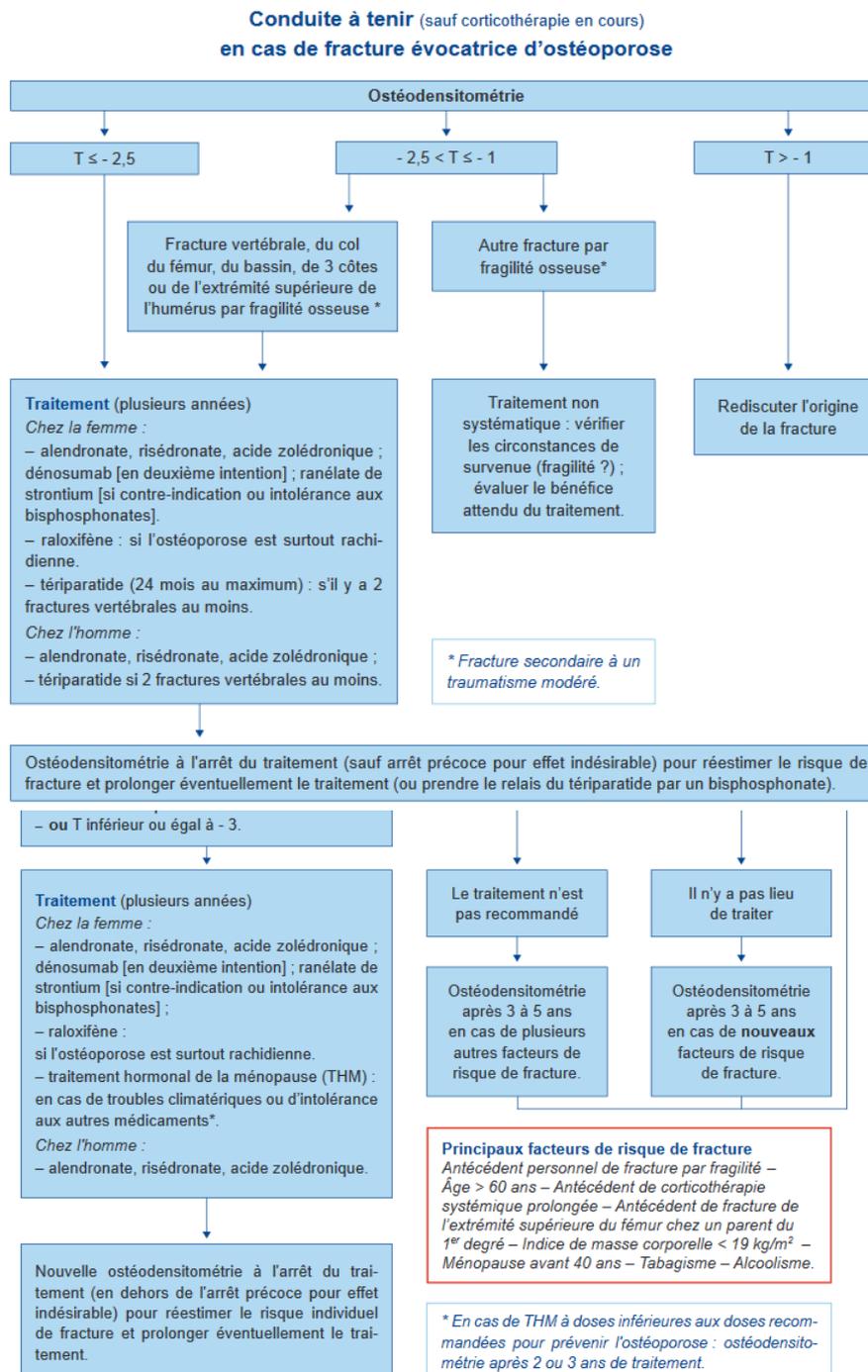


Figure 15. Conduite à tenir lors de la mise en place d'un traitement médicamenteux dans le cadre de l'ostéoporose, selon la HAS

2.1.1 Les biphosphonates : (82–84)

Les biphosphonates sont actuellement prescrits en première intention dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose. Ils sont utilisés depuis maintenant de nombreuses années, leur mécanisme d'action au niveau cellulaire n'est cependant pas encore entièrement élucidé.

Les biphosphonates possèdent une structure chimique semblable à celle des pyrophosphates retrouvés naturellement dans l'organisme (comme par exemple l'ADP ou adénosine diphosphate).

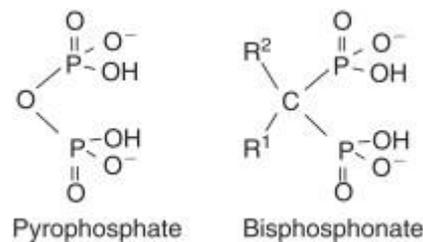


Figure 26. Structure chimique d'un pyrophosphate comparée à celle d'un biphosphonate et ses chaînes latérales R1 et R2 (83)

De manière générale les biphosphonates ont une action anti-résorptive au niveau de l'os en agissant directement et indirectement sur les ostéoclastes, que ce soit au niveau du recrutement, de la différenciation, ou bien même en induisant leur apoptose. Ils peuvent être classés en deux catégories différentes :

- Les biphosphonates possédant un groupement azoté sur leurs chaînes latérales : Ils sont généralement considérés comme plus efficaces, via leur action inhibitrice de l'enzyme FPPS (Farnésyl Pyrophosphate Synthase), enzyme jouant un rôle clé dans le système de production du mévalonate. Le FPP, stérol est indispensable à la prénylation de certaines GTPases, empêchant ainsi la formation de la bordure en brosse des ostéoclastes, nécessaire à la fixation de la cellule et donc à la résorption de l'os. Ils sont également capables d'induire l'apoptose de l'ostéoclaste.
- Les biphosphonates ne possédant pas de groupement azoté sur leurs chaînes latérales : Ils peuvent être intégrés en tant qu'analogues de l'ATP et une fois métabolisés, ils présentent une structure légèrement différente au métabolite retrouvé habituellement au niveau des ostéoclastes (structure en P-C-P, en opposition au P-O-P retrouvé en temps normal), les rendant ainsi non hydrolysables. Ces métabolites non hydrolysables une fois accumulés sont cytotoxiques et entraînent ainsi la mort de la cellule.

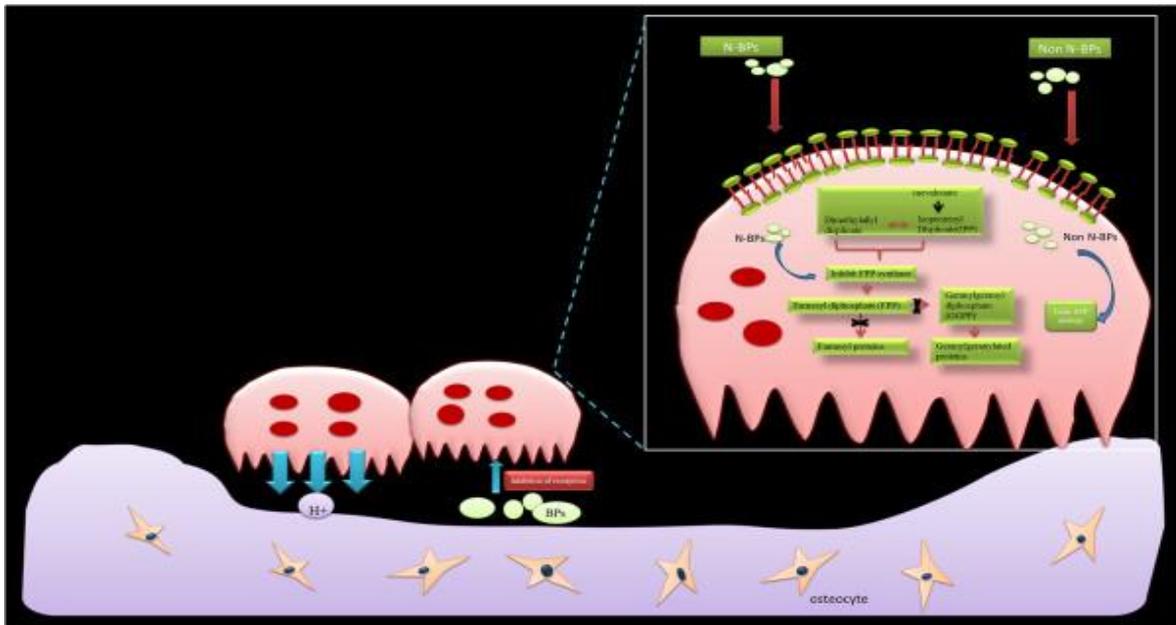


Figure 237. Schéma présentant les mécanismes d'action des deux groupes de bisphosphonates : azotés et non azotés (84)

Il existe actuellement trois molécules appartenant à la famille des bisphosphonates ayant une autorisation de mise sur le marché en France ; l'acide alendronique et l'acide risédronique en prise par voie orale, et l'acide zolédronique en prise par voie intraveineuse.

Formes par voie orale : (85,86)

- L'acide alendronique (ou alendronate) est commercialisé sous le nom de marque Fosamax® lorsque présent seul, Steovess® sous forme de comprimés effervescents, ou alors Fosavance® ou encore Adroavance® en association avec de la vitamine D. Les dosages actuellement commercialisés sont de 10mg et 70mg en acide alendronique (en association possible avec 2800UI ou 5600UI de vitamine D). Des génériques sont présents sur le marché. L'alendronate est indiqué dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse, ainsi que chez les patients atteints d'ostéoporose, ayant un risque avéré de fracture ostéoporotique. Le dosage à 10mg est également indiqué dans le cadre de l'ostéoporose chez l'homme. Il possède un Service Médical Rendu (SMR) important et est remboursé à 65%.

- La posologie de l'acide alendronique est d'un comprimé à 70mg par semaine ou d'un comprimé de 10mg par jour.
- L'acide risédronique (ou risédronate) est commercialisé sous le nom de marque Actonel® lorsque présent seul sous forme de comprimés ou sous le nom d'Actonelcombi®, comprimés en association avec des sachets de granulés effervescents contenant du calcium et de la vitamine D. Les dosages actuellement commercialisés sont de 5mg, 35mg et 75mg en acide risédronique (en dosage à 35mg et en association avec 1000mg de calcium et 880UI en vitamine D par sachet pour Actonelcombi®). Des génériques de la spécialité Actonel® sont présents sur le marché. Le risédronate est indiqué dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse, ainsi que chez les patients atteints d'ostéoporose, homme ou femme, ayant un risque avéré de fracture ostéoporotique. Il possède un SMR important et est remboursé à 65%.
 - La posologie de l'acide risédronique varie selon le dosage utilisé :
 - Un comprimé par jour pour le dosage à 5mg
 - Un comprimé par semaine pour le dosage à 35mg, ainsi qu'un sachet de calcium et vitamine D les autres jours de la semaine dans le cas d'Actonelcombi®
 - Un comprimé à prendre deux jours consécutifs dans le mois, tous les mois, pour le dosage à 75mg

Modalités de prise des biphosphonates par voie orale :

Les biphosphonates pris par voie orale, à savoir l'acide alendronique et l'acide risédronique, sont à prendre en respectant des conditions de prise bien particulière en vue d'éviter d'éventuels effets indésirables, mais également d'augmenter l'efficacité du traitement.

Il est recommandé de prendre le biphosphonate par voie orale à jeun avec un grand verre d'eau, au moins trente minutes avant l'ingestion de toute nourriture, afin d'améliorer l'absorption du médicament. Il sera également recommandé de rester en position droite, assis ou debout, pendant au moins trente minutes afin d'éviter toute possibilité de reflux pouvant entraîner une irritation de l'œsophage.(87)

Forme intraveineuse :

L'acide zolédronique est commercialisé sous le nom de marque d'Aclasta®, sous forme de solution pour perfusion intraveineuse, un flacon de 100mL contient 5mg d'acide zolédronique. L'acide zolédronique est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ou les hommes à risque élevé de fractures (notamment chez les patients ayant eu une fracture de hanche récente secondaire à un traumatisme modéré), ou de l'ostéoporose causée par un traitement corticoïde associé. Il est également indiqué dans le traitement de la maladie de Paget. Il possède un SMR important et est remboursé à 65%.

L'acide zolédronique sera administré par perfusion intraveineuse sur une durée d'au moins 15 minutes, en administration unique dans le cadre de la maladie de Paget ou à raison d'une administration par an pendant trois ans pour l'ostéoporose. La perfusion pourra être réalisée en milieu hospitalier mais également à domicile.

Les patients souffrant d'insuffisance rénale ou prenant des traitements affectant le fonctionnement rénal devront le signaler avant d'administrer le traitement, il est également recommandé de boire un demi-litre d'eau avant et après le traitement pour éviter une éventuelle déshydratation. En cas de fracture, notamment fracture de hanche, il sera recommandé d'attendre deux semaines après réparation de la fracture avant de débiter le traitement.

Les effets indésirables les plus courants sont de la fièvre et des frissons, des douleurs dans les muscles ou articulations et des maux de tête, ils sont le plus souvent observés suite à la première perfusion mais sont moins fréquents lors des perfusions suivantes. La majorité de ces effets indésirables surviennent lors des trois premiers jours suivant l'administration d'acide zolédronique. L'apparition d'éventuels troubles rénaux (comme la diminution du volume urinaire) ont été observés, certains cas ayant nécessité la réalisation d'une dialyse, soulevant l'importance des mesures de précautions citées précédemment.

Dans le traitement de la maladie de Paget, l'acide zolédronique expose à un potentiel risque d'hypocalcémie pouvant se traduire par des manifestations neurologiques et musculaires (fourmillements des mains et des pieds, crampes musculaires, convulsions). Un dosage du calcium sanguin est recommandé avant la perfusion et des apports suffisants de calcium et de vitamine D sont nécessaires pendant au moins 10 jours après la perfusion.

L'ostéonécrose maxillaire : (88,89)

Les biphosphonates, qu'ils soient administrés par voie orale ou intraveineuse, sont également associés à un potentiel risque d'ostéonécrose maxillaire, notamment chez les personnes ayant subis des interventions dentaires récentes ou encore ayant un mauvais état général bucco-dentaire.

L'ostéonécrose de l'os maxillaire se définit par la présence d'un os situé dans la région maxillo-faciale, ne présentant pas de signe de guérison dans les 8 semaines suivant son observation par un professionnel de santé, chez des patients sans antécédents de radiothérapies locales ou de métastases au niveau des maxillaires. Le patient présentera une zone osseuse qui sera dénudée, de consistance dure, de couleurs brun jaunâtre et à surface rugueuse. L'atteinte peut se manifester par des douleurs, ou encore par des paresthésies au niveau du nerf alvéolaire inférieur, mais peut également être asymptomatique.

La mâchoire a une forte vascularisation associée à un taux de renouvellement osseux élevé de par la présence des dents nécessitant un remodelage fréquent. Par conséquent, la région maxillaire présente des concentrations habituellement plus élevées en biphosphonates comparée à celles des autres os, en faisant la région la plus ciblée par l'ostéonécrose liée aux biphosphonates.

Il est donc recommandé chez les patients devant recevoir un traitement par un biphosphonate dans le cadre de leur ostéoporose ou maladie de Paget, d'effectuer un bilan bucco-dentaire, suivi des soins dentaires nécessaires. Ces soins ne doivent cependant pas retarder l'instauration du traitement par BP chez les patients à risque élevé de fractures. Par la suite un suivi par un chirurgien-dentiste ou un stomatologue est recommandé, au moins une fois par an.

Il est important de noter que l'arrêt du traitement par biphosphonate n'assure pas la guérison des nécroses, de par la très longue demi-vie des biphosphonates au niveau squelettique, d'environ dix ans. Un arrêt du traitement aurait cependant un effet de stabilisation des lésions et de réduction du risque d'apparition de nouveaux sites d'ostéonécrose.

2.1.2 Le raloxifène :

Le raloxifène est un modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes, ou SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) de deuxième génération. Il est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée. Les SERMs sont des dérivés d'hormones stéroïdiennes ayant des propriétés œstrogéniques ou anti-œstrogéniques selon la substance et le tissu cible. (90)

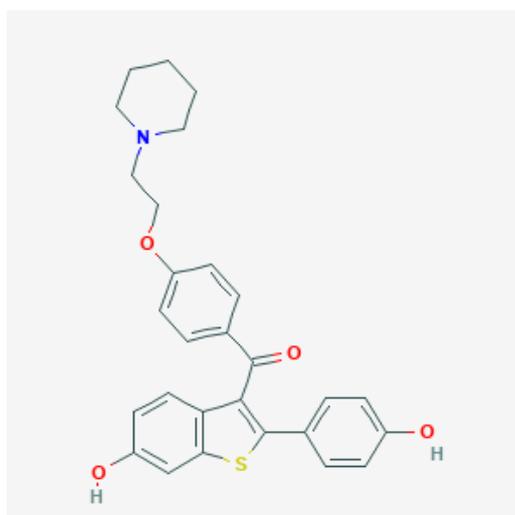


Figure 28. Structure chimique du raloxifène (91)

Le raloxifène agit comme un agoniste des œstrogènes sur l'os, partiellement sur le métabolisme du cholestérol (réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol), mais pas sur l'hypothalamus ou l'utérus ou le sein. Son effet à long terme sur le cancer du sein n'est pas connu et il n'a pas été démontré d'effets néfastes sur l'endomètre. Les effets biologiques du raloxifène, comme ceux des œstrogènes, résultent d'une liaison de haute affinité aux récepteurs aux œstrogènes et d'une régulation de l'expression génique. Cette liaison entraîne des expressions différentes des nombreux gènes régulés par les œstrogènes dans différents tissus. Au niveau squelettique, le raloxifène diminue la résorption osseuse, cet effet osseux se traduit par une réduction du niveau des marqueurs de remodelage osseux sériques et urinaires, et par une augmentation de la DMO et une réduction de l'incidence des fractures. (92)

Le raloxifène est absorbé à 60% mais subit un fort effet de premier passage hépatique, résultant en une biodisponibilité absolue d'environ 2%. Il est également très fortement lié aux protéines plasmatiques et est éliminé par voie fécale.

Le raloxifène est utilisé dans le cadre des fractures vertébrales, réduisant leur incidence, cependant aucune efficacité sur les fractures périphériques, fractures de hanche notamment, n'a été observée. Il est commercialisé en France sous les noms de marque suivants : Evista® et Opruma®, ainsi que les médicaments génériques correspondants. Il possède un SMR important et est remboursé à 65%.

La posologie du raloxifène est d'un comprimé de 60mg par jour. Le traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance hépatique, de cancer de l'endomètre par absence de données sur ce terrain et d'antécédents de maladies thrombo-emboliques ou d'accident thrombo-embolique récent ou en évolution. Il est également contre-indiqué chez la femme en âge de procréer car il peut provoquer des anomalies fœtales chez la femme enceinte. Les effets indésirables les plus fréquents du raloxifène sont des bouffées de chaleurs, des crampes et une augmentation du risque thrombo-embolique veineux. (92)

Il existe également d'autres SERMs qui ont été soit en essais clinique ou bien même commercialisés en France comme par exemple le bazédoxifène, qui en association avec des œstrogènes conjugués, a été commercialisé en France jusqu'au 1^{er} novembre 2017 dans la spécialité Duavive®. Le raloxifène est actuellement le seul SERM commercialisé en France dans le cadre de l'ostéoporose. (93)

2.1.3. Le tériparatide :

Commercialisé sous le nom de FORSTEO®, il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture, dans le cadre de l'ostéoporose post ménopausique, mais également dans l'ostéoporose masculine. Il est généralement proposé dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant au moins 2 fractures vertébrales et une DMO présentant un T-score inférieur à -2,5. (94)

Le tériparatide est un agent anabolique osseux formateur d'os, il représente la séquence active (1-34) de la parathormone humaine endogène, qui est l'un des principaux régulateurs du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. L'administration du tériparatide va préférentiellement stimuler l'activité ostéoblastique par rapport à l'activité ostéoclastique.

La parathormone et ses différents analogues possèdent de nombreux effets au niveau osseux, notamment lié à la dose utilisée : Une administration chronique de PTH augmentera la fréquence des cycles de remodelage osseux alors qu'une administration de plus faibles

quantités de manière discontinue aura un effet anabolisant recherché. L'administration de téréparatide une fois par jour accroît l'apposition d'os nouvellement formé à la surface de l'os trabéculaire et cortical

L'action principale de la PTH ou du téréparatide serait 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 (*bone morphogenetic proteins*), TGF- β , facteur de croissance des 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.(95)

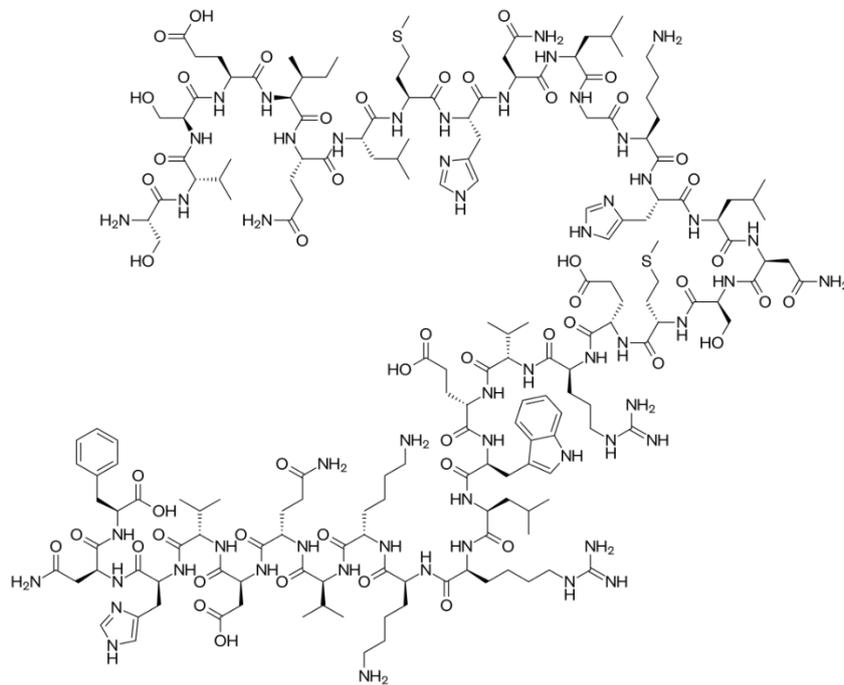


Figure 29. Structure chimique du téréparatide, correspondant à un enchaînement de 34 acides aminés, analogue de la PTH

Le téréparatide aurait également d'autres effets physiologiques indirects tels que l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium ou encore la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion rénale du phosphate. (96)

La spécialité FORSTEO® est commercialisée sous forme de solution injectable dans des stylos préremplis. La posologie est d'une injection de 20 microgrammes (dans 80 microlitres) quotidienne administrée en une seule fois par injection sous-cutanée dans la cuisse ou

l'abdomen. L'administration pourra être réalisée par le patient et le médicament doit être conservé au réfrigérateur.

La durée totale maximale du traitement est limitée à 24 mois, non renouvelable au cours de la vie du patient. En effet une étude réalisée en 2009 a étudié la réponse au traitement après une injection quotidienne d'une dose de 30µg pendant deux ans, suivi d'un arrêt de traitement d'un an, puis enfin, de la reprise du traitement pendant deux années supplémentaires. (97)

Il a été observé que la réponse au traitement lors de la deuxième période d'utilisation est bien moins élevée que lors des deux années d'utilisation initiale.

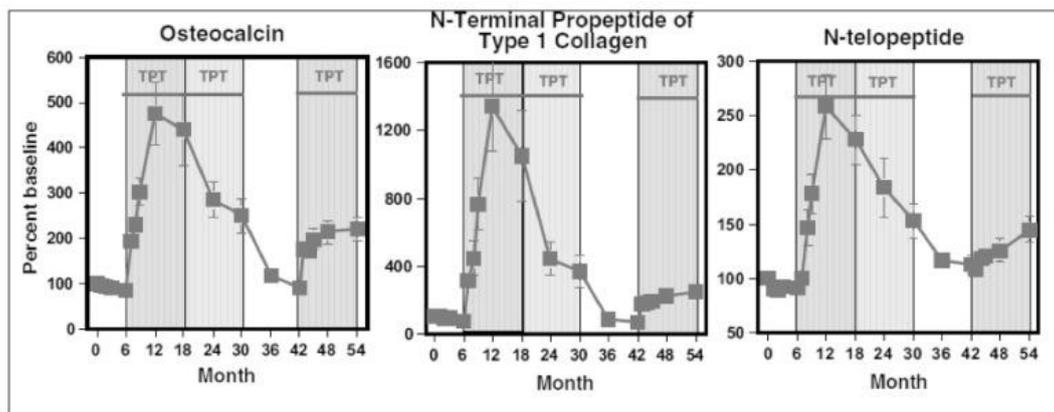


Figure 240. Graphiques décrivant l'évolution de différents marqueurs du remodelage osseux montrant la différence de l'impact d'un traitement par TPT (tériparatide) lors d'une première thérapie de deux ans par rapport à une seconde thérapie(95)

La cause de cette différence n'a pas été mise en évidence mais serait attribuée au développement d'une éventuelle résistance au traitement après deux ans d'utilisation.

Le FORSTEO® étant classé comme médicament d'exception il sera nécessaire de le prescrire sur une ordonnance d'exception à 4 volets. Il possède un SMR important.

Les effets indésirables les plus fréquents observés suite à la prise de tériparatide sont de nausées, des céphalées, des vertiges ainsi que de potentielles hypercalcémies.

2.1.4. Le denosumab :

Commercialisé sous le nom de PROLIA®, il est indiqué dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique. La prise en charge par l'assurance maladie est, pour cette spécialité, réservée dans le cas d'un traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les

patientes à risque élevé de fracture en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates ayant été interrompu ou non efficace. Seront considérées comme patientes à risque élevé de fracture les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < - 3) ou ayant un T score < ou = - 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture. (98)

Le denosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain, modulateur du métabolisme osseux, qui cible le RANK-L, ligand du récepteur RANK. Le denosumab se lie de façon spécifique au RANK-L avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Le blocage de l'interaction RANK/RANK-L inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et diminue ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

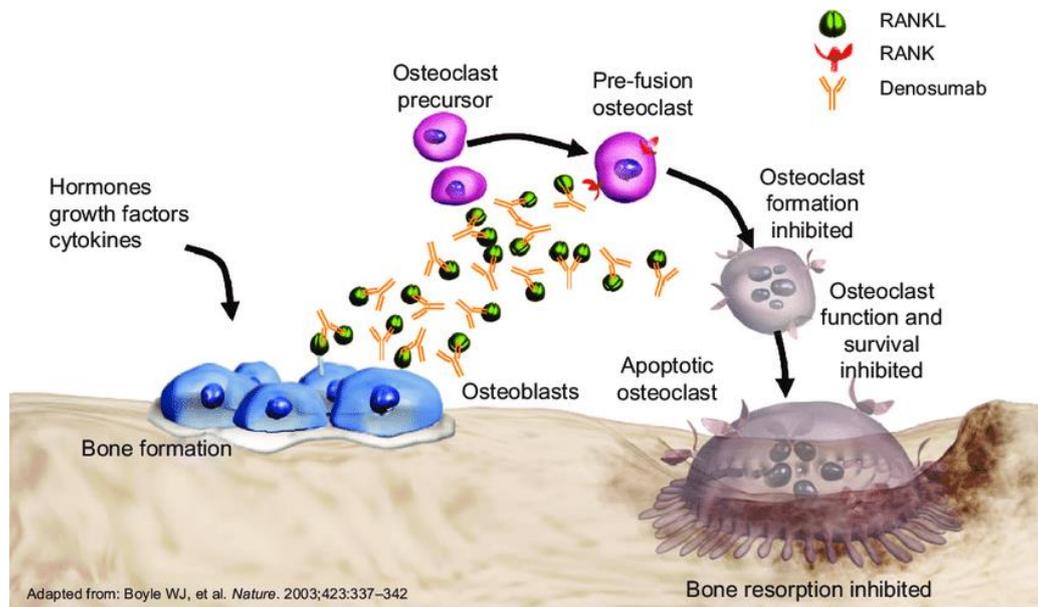


Figure 251. Schéma présentant la fixation du denosumab sur le RANK-L empêchant sa liaison au récepteur RANK des précurseurs ostéoclastiques, inhibant leur activation et la formation des ostéoclastes, réduisant ainsi la résorption osseuse(99)

Le denosumab réduit le risque de fracture vertébrale et de fracture de hanche. L'étude FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis) a démontré une augmentation de la DMO sur de nombreux sites squelettiques n'ayant pas été observée chez le groupe de patient ayant reçu le placebo, bénéfiques qui ont été conservés jusqu'à 10 ans après le début de la thérapie par denosumab. Il a également été observé une efficacité supérieure du denosumab par rapport aux bisphosphonates en termes d'augmentation de la densité minérale osseuse, incluant également des femmes ayant d'abord démarré un traitement par bisphosphonates dans des essais d'une durée d'un an. Il n'est cependant pas

démonstré que ces différences se traduisent par une diminution objective du risque de fracture.(100)

Le denosumab était généralement bien toléré bien qu'une augmentation du risque de multiples fractures vertébrales ait été observée après arrêt de la prise du traitement. Cette étude a donc établi le denosumab comme étant un traitement de choix pour les femmes souffrant d'ostéoporose post-ménopausique chez lesquelles le risque de fracture est très élevé et/ou ayant subi un échec ou une intolérance à d'autres traitements ostéoporotiques.(101)

Dans les essais cliniques, il n'a pas été observé d'anticorps neutralisants avec le denosumab. Utilisant une méthode de dosage immunologique de grande sensibilité, moins de 1 % des patients traités par le denosumab pendant une durée maximale de 5 ans ont été testés positifs pour des anticorps non neutralisants sans qu'il n'y ait de modification du profil pharmacocinétique, du profil de toxicité ou de la réponse clinique.

La spécialité PROLIA® se présente sous forme de solution stérile à administrer par injection sous-cutanée en seringue préremplie. L'administration se fait une fois tous les six mois, il s'agit d'un dosage de 60mg, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou l'arrière du bras.

Le denosumab suit un profil pharmacocinétique dose-dépendant. Une injection présente une biodisponibilité de 61% et des concentrations sériques habituellement détectables une heure après l'injection. Les concentrations maximales en denosumab sont généralement atteintes entre le 5^e et le 20^e jour suivant l'injection. Le denosumab est métabolisé par le système réticuloendothélial ainsi que filtré et éliminé par le rein, suivant le modèle classique de la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux. La demi-vie du denosumab est d'environ 32 jours. (100)

Aucune durée maximale d'utilisation du denosumab n'a été établie, ainsi qu'aucune perte d'efficacité sur le long cours n'a été démontrée.

Le denosumab est généralement bien toléré et ne présente pas d'effets indésirables liés à son injection. Les effets secondaires majeurs et les plus préoccupants sont les infections, notamment au niveau urinaire ainsi que la possible survenue d'une ostéonécrose maxillaire de la face, étudiée précédemment dans ce document. Il n'y a cependant pas d'étude démontrant un lien direct entre le denosumab et le système immunitaire, bien que le RANK-L ait été identifié comme cytokine co-activatrice dans le développement et l'activation des lymphocytes T.

2.1.5. La calcitonine :

La calcitonine est une hormone peptidique calciotrope normalement secrétée par la glande thyroïde, notamment lors d'hypercalcémies, elle a pour action de directement freiner l'activité des ostéoclastes. En inhibant l'activité ostéoclastique par des récepteurs spécifiques, la résorption osseuse est ainsi diminuée par la calcitonine, elle a également démontré une activité antalgique sur des modèles animaux. (102)

La calcitonine n'est cependant pas utilisée dans le traitement de l'ostéoporose a proprement parler, elle est cependant mentionnée dans ce document pour ces indications telle que la prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes, mais également dans la maladie de Paget, chez les patients pour lesquels d'autres stratégies thérapeutiques se sont montrées inefficaces ou inutilisables. La calcitonine de saumon est utilisée en thérapeutique. (103)

Des diminutions de la résorption osseuse, mise en évidence par une réduction de l'hydroxyproline et de la désoxypyridinoline urinaires, ont été observées après un traitement par la calcitonine à la fois chez des volontaires sains et chez des patients atteints de troubles d'origine osseuse, y compris la maladie de Paget et l'ostéoporose.

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

2.1.6. Les traitements hormonaux par œstrogènes :

Les traitements hormonaux de la ménopause constituent l'un des premiers traitements préventifs de l'ostéoporose, utilisés il y a déjà plus de 20 ans. Les œstrogènes seront soit utilisés seuls ou encore en associations oestroprogestatives.

Ils sont administrés pour corriger les troubles climatériques liés à la carence estrogénique de la femme ménopausée. Leur administration limite ou supprime la perte osseuse importante survenant souvent au début de la ménopause.

Ils sont anti-ostéoclastiques et ralentissent le remodelage osseux. En l'absence d'hystérectomie, ils doivent être associés à un traitement par progestatif pour prévenir l'hyperplasie endométriale.

Ils sont indiqués dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose. Ils provoquent une augmentation de la densité osseuse de 2 à 4% au cours de deux premières années de traitement, se maintenant par la suite à un plateau. A l'arrêt du traitement cette augmentation est réversible.(104,105)

Les principales spécialités actuellement commercialisées en France dans le cadre de cette indication sont disponibles soit sous forme orales ou sous forme percutanées :

- Estradiol oral seul :
 - Estreva® 2mg comprimé pelliculé
 - Oromone® 2mg comprimé pelliculé
 - Provames® 2mg comprimé pelliculé
- Estradiol percutané :
 - Oestrodose® 0.06% gel pour application cutanée
 - Vivelledot® 50,75 ou 100µg/24h dispositif transdermique
- Estradiol en association avec un progestatif (dydrogestérone) :
 - Climaston® 1mg/10mg comprimé pelliculé
 - Climaston® 1mg/5mg comprimé pelliculé
 - Climaston® 2mg/10mg comprimé pelliculé

Les posologies recommandées pour la protection osseuse en 17-bêta estradiol par voie orale est de 1 à 2 mg par jour ; en 17-bêta estradiol en gel est de 1.5mg par jour, soit deux pressions du flacon ; en 17-bêta estradiol par voie transdermique est de 37.5µg à 75µg par jour.

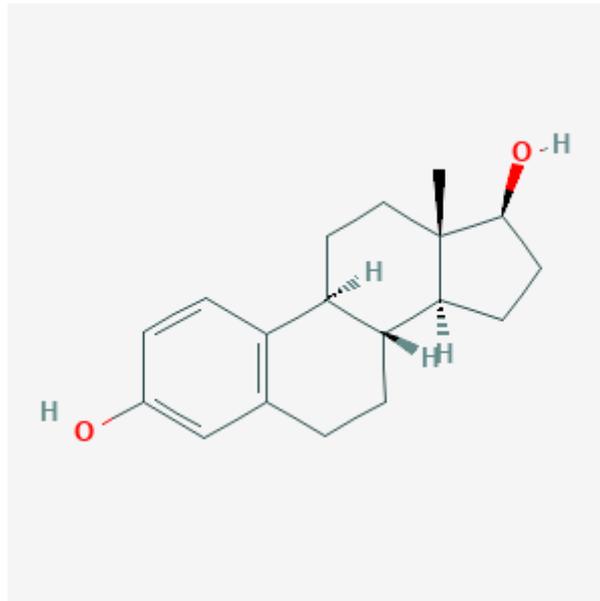


Figure 262. Structure chimique du 17-bêta estradiol(106)

La métabolisation des composants estrogéniques se fait via deux voies métaboliques distinctes. 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 estrogénique 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 estrogènes. Certains métabolites des estrogènes 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 estrogénique. Les taux plasmatiques de 17 bêta-estradiol diminuent la 6ème heure et peuvent remonter en raison de l'existence d'un cycle entéro-hépatique.

Un traitement par estrogène peut être à l'origine de maladies thromboemboliques, de céphalées, de nausées, de tension mammaire, d'irritabilité ou encore de mastopathies bénignes ou malignes. Un suivi gynécologique est également recommandé au moins une fois par an en raison des risques de cancers du sein et de l'endomètre. L'augmentation du risque potentiel de cancer du sein pour certaines associations oestroprogestatives doit également être pris en compte lors de l'utilisation de ces thérapies.

Du fait de sa voie de métabolisation, le 17-bêta estradiol est fortement concerné par de nombreuses interactions médicamenteuses potentielles, notamment celles touchant aux cytochrome P450 comme les anticonvulsivants (phénobarbital, carbamazépine ...) ou encore

certaines anti infectieux (rifampicine, rifabutine) et même certaines préparations à base de plantes comme par exemple le millepertuis qui a un impact sur le métabolisme des estrogènes, résultant en un potentielle diminution d'efficacité.

2.1.7. Le ranélate de strontium :

Commercialisé sous le nom de spécialité PROTELOS®, le ranélate de strontium est un médicament ostéoformateur et inhibiteur des ostéoclastes indiqué dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de hanche, il a une efficacité antifracturaire observée y compris au-delà de 80 ans.

Le ranélate de strontium a cependant été retiré du marché en 2017, après un déremboursement en 2015 suite à une décision du laboratoire exploitant en raison du suivi particulier dont le médicament faisait l'objet pour cause d'effets secondaires cutanés graves observés. En effet, ce médicament provoquait un syndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) d'évolution parfois fatale, déjà rapporté en 2007. Il se caractérise par l'apparition d'une fièvre, d'une hyperéosinophilie, associée à des atteintes systémiques (adénopathie, hépatite, pneumopathie) apparaissant en général trois à six semaines après l'instauration du traitement. Des thromboses veineuses ont également été rapportées avec la prise de ranélate de strontium. (107)

2.1.8. Le calcium :

Le calcium est l'élément majeur dans la formation et le métabolisme de l'os. Plus de 90% du calcium de l'organisme est retrouvé dans l'os sous forme d'hydroxyapatite (dans les os ou les dents) où il procure force et solidité à ces tissus. Le calcium retrouvé au niveau circulatoire est crucial dans la médiation de la contraction vasculaire et la vasodilatation, la transmission nerveuse, les différentes fonctions associées aux muscles ainsi que dans la signalisation intracellulaire.

Le métabolisme du calcium est en large partie régulé par un système endocrine faisant intervenir la PTH ainsi que la vitamine D. Il subit un mécanisme de contrôle associé au phosphore, appelé mécanisme phospho-calcique Le relâchement rapide de minéraux osseux

dans le sang est essentiel dans l'objectif de maintenir l'homéostasie du calcium au niveau sérique. (108)

L'équilibre du calcium est estimé par la balance entre les apports calciques et l'excrétion du calcium, de faibles modifications soit dans l'absorption, soit dans l'excrétion du calcium peuvent combler un déficit en apport ou neutraliser un excédent. Les apports en calcium se font majoritairement par l'alimentation, qui a tendance à diminuer avec l'âge par divers mécanismes (régimes mal adaptés, intolérances aux produits laitiers développées avec l'âge)

Les besoins journaliers en calcium sont de l'ordre de 900 à 1500mg de calcium élément. Un apport diminué en calcium va diminuer la quantité de calcium absorbé, ce qui augmentera le taux de parathormone sérique, entraînant une aggravation de la perte osseuse.

Il est estimé qu'actuellement, environ 30% des personnes âgées en France consomment un minimum de 900mg de calcium quotidiennement, valeur cependant inférieure aux recommandation actuelles chez les personnes âgées, estimées à au moins 1g chez la femme ménopausée. Ces valeurs démontrent l'intérêt d'une supplémentation médicamenteuse en calcium chez les personnes en déficit d'apports. (109)

Les sources alimentaires en calcium les plus intéressantes sont les produits laitiers (lait, fromage, yaourts, crèmes desserts ...), apportant une quantité importante de calcium qui sera plus facilement absorbée au niveau digestif. (110)

Tableau VII. Principales sources nutritionnelles de calcium (D'après Cliqual 2012, Dorosz)

Sources nutritionnelles de calcium		Teneur moyenne en calcium	
Aliments		pour 100 g	pour une portion individuelle
Lait et laitages	Lait	110 mg	120 mg pour un verre 350 mg pour un bol
	Yaourts	150 mg	190 mg pour un yaourt
	Fromage blanc frais Petit suisse	100 mg	100 mg pour un fromage blanc 60 mg pour un petit suisse
Fromages à pâte dure	Emmental Comté	900 mg	270 mg
	Cantal Tomme	800 mg	240 mg
	Bleu	600 mg	180 mg
Fromages à pâte molle	Reblochon	500 mg	150 mg
	Brie	350 mg	105 mg
	Camembert	250 à 500 mg	75 à 150 mg
	Chèvre	100 à 200 mg	30 à 60 mg
Autres aliments	Fruits secs (amande, noisette etc.) Chocolat au lait	200 mg	40 mg pour une barre de chocolat au lait
	Légumes secs (haricot, fève etc.)	150 mg	110 mg
	Œufs	50 à 100 mg	70 à 130 mg pour 2 œufs
	Légumes verts Chocolat noir	60 mg	120 mg pour une portion de lég. verts 12 mg pour une barre de chocolat noir
Boissons		pour 100 mL	pour 1 verre (150 mL)
Eaux minérales	Hépar	60 mg	90 mg
	Contrex	50 mg	75 mg
	Badoit Vittel	20 mg	30 mg
	Perrier	15 mg	22 mg
	Vichy Célestins St-Yorre	10 mg	15 mg
	Evian Eau du robinet	8 mg	12 mg
	Volvic	1 mg	1,5 mg

Lorsque les sources alimentaires d'apports en calcium sont jugées insuffisantes en vue de satisfaire les besoins en calcium de l'organisme, une supplémentation médicamenteuse est envisagée par le médecin.

Il est cependant 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. (109)

Les spécialités actuellement commercialisées en France sont présentées sous forme de comprimés à croquer, de comprimés à sucer, de comprimés effervescents, mais également sous forme de sachets de granulés. Ces spécialités contiennent soit du carbonate de calcium seul, soit du calcium en association avec de la vitamine :

- Carbonate de calcium seul :
 - Cacit® 500mg, 1000mg comprimés effervescent
 - Calcidose® 500mg poudre pour suspension buvable
 - Calciprat® 500mg, 1000mg comprimés à sucer
 - Caltrate® 600mg comprimés pelliculés
 - Calperos® 500mg comprimés pelliculés
 - Densical® 600mg comprimés à sucer
 - Orocal® 500mg comprimés à sucer
- Calcium + osséine :
 - Ossopan® 600mg, comprimés pelliculés
- Carbonate de calcium + cholécalciférol :
 - Cacit vitamine D3® 1000mg/880UI sachets de granulés effervescents
 - Cacit vitmaine D3® 500/440UI comprimés à croquer
 - Calciprat vitamine D3® 1000mg/800UI, 500mg/400UI comprimés à sucer
 - Calperos vitamine D3® 500mg/400UI comprimés à sucer
 - Caltrate vitamine D3® 500mg/400UI comprimés à sucer
 - Densical vitamine D3® 500mg/400UI
 - Fixical vitamine D3® 1000mg/800UI, 500mg/400UI comprimés à sucer
 - Ideos® 500mg/400UI comprimés à croquer
 - Natecal vitamine D3® 600mg/400UI comprimés orodispersibles
 - Orocal vitamine D3® 500mg/200UI, 500mg/400UI comprimés à sucer

Il existe également des formes associées à des levures, il s'agit des spécialités Calciforte® associées ou non à de la vitamine D3.

De manière générale l'intérêt des formes associant calcium et vitamine D est la favorisation de l'observance du traitement, associant supplémentation calcique à apport vitaminique. Le traitement mis en place aura une durée dépendante de la carence initiales en calcium et éventuellement en vitamine D3.

La posologie des spécialités citées précédemment dépend de leur teneur en calcium :

- Une prise par jour pour les formes contenant 1000mg de calcium
- Deux prises par jour pour les formes contenant 500mg ou 600mg de calcium

En milieu gastrique, le carbonate de calcium libère l'ion calcium en fonction du pH, il sera ensuite essentiellement absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle. Les taux d'absorption estimé par voie gastro-intestinale du calcium de ces spécialités est estimé à environ 30% de la dose totale ingérée. Une étude américaine menée par l'USDA (US Department of Agriculture) a estimée que la fraction moyenne absorbée par l'organisme d'une dose de calcium ingérée est environ équivalente à 25% de cette dose initiale (111), cependant cette même étude a également démontré une diminution de cette absorption avec l'âge.

Le calcium est éliminé par la sueur et les sécrétions digestive, le calcium urinaire dépend, quant à lui, de la filtration glomérulaire et du taux de réabsorption tubulaire du calcium. Environ 98% du calcium filtré par le rein est réabsorbé à différents sites du rein afin de maintenir la balance calcique dans l'organisme. (109,112)

Les spécialités à base de calcium sont contre-indiquées chez les gens à risque de lithiase calcique ainsi que chez les sujets immobilisés.

Le nombre de spécialités présentes sur le marché est évocateur du rôle majeur du calcium dans ces deux pathologies, qu'il s'agit de la prévention de l'ostéoporose ou bien d'un traitement adjuvant de l'ostéoporose ou de la maladie de Paget. Le calcium est nécessaire tout au long du développement, mais également à partir de la ménopause durant laquelle la masse osseuse diminue rapidement, et bien plus encore chez les personnes âgées ayant par la suite un risque de fracture plus élevé.

2.1.9. La vitamine D :

La vitamine D participe au maintien de l'homéostasie du calcium, élément crucial d'une bonne santé au niveau de l'os. La vitamine D est retrouvée dans l'organisme sous forme de 7-déhydrocholstérol qui sera ensuite activé par une exposition aux rayons UV en vitamine D3 (ou cholécalférol). Cette exposition aux rayons UV a un impact direct sur la production de vitamine D et donc de nombreux facteurs viendront influencer cette production, comme par exemple le degré d'exposition aux rayons du soleil, la latitude, la saison, mais également d'autres facteurs propres à chaque individu comme la pigmentation de la peau, en effet, une peau peu pigmentée produira plus de vitamine D. Une peau âgée quant à elle, produira moins de vitamine D activée, expliquant la nécessité d'apports supplémentaires en vitamine D chez les personnes âgées tout particulièrement. (113)

L'alimentation est également une source d'apports potentiels en vitamine D, un régime adapté permet ainsi donc d'augmenter ces apports au quotidien. Les aliments riches en vitamine D sont principalement les poissons gras (foie de morue, saumon, sardine, maquereau...), le jaune d'œuf et les champignons. Certains aliments peuvent également être enrichis en vitamine D, en France deux arrêtés autorisent l'enrichissement de certains aliments comme le lait, les produits laitiers et les huiles. (114)

Tableau VIII. Sources de vitamine D dans l'alimentation selon la HAS (2013) (114)

Produits	Apports en µg/100g	Apports en UI/100g
Huile de foie de morue	200	8000
Saumon, hareng, anchois	12 - 20	480 - 800
Sardine, truite, maquereau, margarine	8 - 12	320 - 480
Anguille, thon, huître, caviar, jaune d'œuf	3 - 8	120 - 320
Truite des rivières, limande, œufs de lompe	1.5 - 3	60 - 120
Rouget, foie, beurre, jambon, lard, pâtés, champignons	0.6 - 1.5	24 - 60

Une autre possible source de vitamine D est par une supplémentation médicamenteuse. En effet la vitamine D est contenue dans différentes spécialités, en forme et dosages variés, contenant soit de la vitamine D2 ou de la vitamine D3.

La supplémentation sous forme d'ampoules buvables est disponible par les spécialités suivantes :

- Uvedose® : Ampoule contenant 100 000 UI de cholécalciférol
- ZymaD® : Ampoule dosée à 50 000, 80 000 ou 200 000 UI de cholécalciférol

Les ampoules sont en prise unique à prendre pures ou à diluer dans un verre d'eau. Le rôle essentiel de la vitamine D s'exerce sur l'intestin, dont elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates, et sur le squelette, dont elle favorise la minéralisation (grâce à ses actions directes sur l'os en formation et à ses actions indirectes impliquant l'intestin).

La vitamine D est absorbée dans l'intestin grêle de façon passive, puis rejoint la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons. Après absorption, elle se lie à une protéine porteuse spécifique et est transportée jusqu'au foie pour y être convertie en 25-hydroxyvitamine D. Cette dernière se lie à son tour à la même protéine porteuse et est transportée jusqu'aux reins où elle est transformée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D. Ses sites de stockage essentiels sont le tissu adipeux, les muscles, mais aussi le sang. La 25-hydroxyvitamine 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. (115)

Le dosage de la 1,25-dihydroxyvitamine D ne permet pas d'évaluer le statut vitaminique D. Seul le dosage de la 25-hydroxyvitamine D permet d'apprécier les stocks de l'organisme. Pour la supplémentation des patients, deux formes de vitamine D sont disponibles sur le marché, la vitamine D2 et la vitamine D3. Les kits de dosage doivent pouvoir doser les deux formes de vitamine D sous peine de minimiser les résultats d'un dosage effectué chez une personne supplémentée en vitamine D2.

Actuellement deux types de méthodes sont utilisées pour doser la 25-hydroxyvitamine D. Les méthodes immunologiques compétitives, utilisant un traceur pour la reconnaissance par un anticorps anti 25-hydroxyvitamine D et les méthodes séparatives, non immunologiques de détection directe comme la HPLC (chromatographie en phase liquide à haute performance).(114)

Les concentrations sanguines en vitamine D permettent de définir plusieurs catégories de patients :

- Valeurs normales : Concentration supérieure à 75 nmol/mL
- Insuffisance en vitamine D : Concentration entre 25 et 75 nmol/mL
- Carence en vitamine D : Concentration inférieure à 25 nmol/mL

L'hypercalcémie est l'effet indésirable le plus souvent rencontré avec la prise de vitamine D. 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.

Les spécialités sous forme d'ampoules de vitamine D ont un SMR important et sont donc remboursées à 65%.

2.2. Nouveaux traitements en perspective :

De nouveaux traitements sont toujours en cours de recherche dans ces pathologies, notamment l'ostéoporose qui est toujours responsable de très nombreuses fractures quotidiennement dans les populations âgées.

Les thérapeutiques à venir sont majoritairement issues de la meilleure compréhension de la biologie de l'os, qui a mené à de nouvelles connaissances sur les fonctions des cellules de l'os et des liens et communications entre les ostéoblastes, les ostéoclastes et les ostéocytes au niveau moléculaire. Les nouvelles molécules en essais seront donc majoritairement des anticorps dirigés contre des inhibiteurs endogènes de la formation de l'os comme la sclérostine ou encore dickkopf-1. (116)

Dans l'étude d'une de ces nouvelles molécules, nous nous intéresserons brièvement à Evenity®, une nouvelle spécialité approuvée par la FDA (*Food and Drug Administration*), agence du médicament aux USA, dans le traitement de l'ostéoporose.

Evenity® est une spécialité composée d'un nouvel anticorps monoclonal, le romosozumab, dirigé contre une protéine, la sclérostine. La sclérostine est exprimée dans les ostéocytes lorsque ces cellules sont incluses dans une matrice calcifiée et joue un rôle dans l'inhibition de la formation osseuse, inhibant la voie Wnt nécessaire à la différenciation des ostéoblastes. Elle va se fixer sur BMP 7 (Bone Morphogenic Factor 7) et provoquer sa destruction, une protéine jouant un rôle dans la prolifération des ostéoblastes. (117,118)

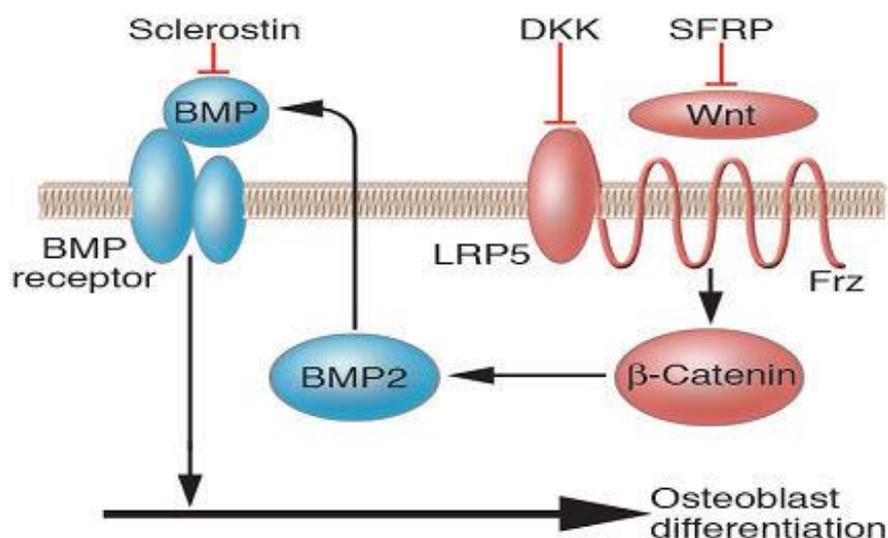


Figure 33. Schéma montrant l'implication de la sclérostine dans la régulation de la voie de signalisation Wnt et son inhibition de la différenciation ostéoblastique (119)

Les études menées pendant son développement ont démontré une diminution de 73% du risque de fractures vertébrales comparé au placebo, avec un bénéfice maintenu pendant la deuxième année de traitement. Un deuxième essai clinique le comparant à l'alendronate, un médicament de référence dans le traitement de l'ostéoporose, a mis en évidence une diminution du risque de fracture vertébrale de 50% comparé à ce dernier sur deux ans. (120)

Les effets secondaires cardio-vasculaires de ce médicament, entraînant une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus ont cependant été jugés comme dépassant les effets bénéfiques du romosozumab par l'Agence Européenne du Médicament, qui a refusé sa mise sur le marché en avril 2019. (121)

D'autres thérapies sont toujours en développement et dans les années à venir l'identification des patients et populations à risque sera un challenge des plus important ayant une place majeure dans la prise en charge de ces pathologies et les outils mis en place à cet effet ainsi qu'un meilleur accès à d'autres méthodes de mesure de la DMO auront un rôle central dans l'amélioration de la prise en charge de l'ostéoporose et la maladie de Paget.

3. La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de ces pathologies :

3.1. Repérage, orientation et conseils à l'officine :

La place du pharmacien d'officine dans le repérage des patients potentiellement à risque ostéoporotique est important et il se doit de savoir informer et rediriger son patient si nécessaire.

L'ostéoporose peut être évoquée en présence de facteurs de risque cliniques, lors de la survenue d'une fracture non traumatique et/ou devant la découverte d'une diminution de la DMO. Un pharmacien d'officine peut reconnaître les facteurs de risques de son patient (étudiés précédemment dans ce document) ou encore conseiller son patient en cas de risque de chutes et de fractures.

Il se doit également de rappeler à son patient qu'une DMO basse isolée n'est pas douloureuse, seules les fractures le sont. Dans la moitié des cas la fracture vertébrale ostéoporotique ne se manifeste pas par des douleurs aiguës. Elle peut être peu symptomatique initialement mais elle est souvent à l'origine de séquelles à type de rachialgies chroniques dues aux déformations.

3.2. Conseils hygiéno-diététiques : (122)

La décroissance de la masse osseuse, surtout chez la femme après la ménopause intervient rapidement dans les dix années suivantes. Une masse osseuse faible est, en présence d'autres facteurs de risque, souvent synonyme de survenue d'une ostéoporose accompagnée d'un risque majeur de fractures. Cependant une hygiène de vie adéquate permet de limiter ce processus, le dialogue entre professionnels de santé et patients est donc des plus importants.

Les apports en calcium et vitamine D :

Une alimentation riche en calcium, est nécessaire, non seulement au cours de la croissance pour constituer un bon capital osseux, mais aussi à l'âge adulte, pour le préserver. A la ménopause et chez les personnes âgées, un apport calcique alimentaire de 1 200 mg /jour

est recommandé. Pour cela, il est indispensable de consommer 3 à 5 produits laitiers par jour. Ces derniers ont l'avantage d'apporter aussi des protéines, essentielles à la santé de l'os et au maintien du capital musculaire qui limite les risques de chute. Les besoins quotidiens en protéines du sujet âgé sont de 1 g/kg de poids corporel. Certains légumes à feuilles vertes (brocoli), fruits secs (figue) et oléagineux (noix) ainsi que les eaux minérales à plus de 150 mg de calcium par litre, sont des sources de calcium moindres, mais non négligeables. (123)

Un exemple facile à retenir pour les patients :

- 300 mg de calcium peuvent être fournis par 250 mL de lait, 2 yaourts, 150 g de fruits secs, 500 g de légumes verts, 200g de légumes secs.
- En cas de régime amaigrissant, on recommande des produits écrémés ou demi-écrémés, leur teneur en calcium est peu modifiée.
- Le lait de soja est très pauvre en calcium et le beurre ne contient pas de calcium du tout !

Le site grio.org (Groupe de Recherche et d'Informations sur les Ostéoporoses) propose un outil test des apports calciques journaliers sous forme d'un questionnaire de 18 questions, ainsi que des recettes riches en calcium.



Calcul des apports calciques quotidiens

Nom : _____ Prénom : _____

Il est capital de retenir que souvent les apports en vitamine D sont très diminués chez les personnes âgées ayant peu d'exposition solaire. Une supplémentation en vitamine D est donc souvent utile sur ce terrain, notamment chez les sujets vivant en institution. Une exposition solaire d'au moins 15 minutes par jour est à conseiller (visage et avant-bras)

L'activité physique :

L'inactivité physique est un des facteurs de risque majeur les plus reconnus dans l'ostéoporose. En effet, l'exercice physique a un effet bénéfique sur la DMO.

A tout âge, l'intérêt d'une activité physique est incontesté. Selon l'Afssaps, l'activité physique doit être réalisée en charge, pendant une heure 3 fois par semaine, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) conseille 30 minutes de marche par jour. Chez la femme ménopausée, l'exercice ralentit la diminution de la masse osseuse, et ce bénéfice persiste même si la femme abandonne cette activité. Chez le sujet âgé, en plus du bénéfice pour la masse osseuse, l'exercice entretient la musculature et l'équilibre et diminue le risque de chute et de fracture.

Il est également intéressant de rappeler aux personnes âgées vivant à domicile que la diminution du risque de chute passe par une modification de l'habillement, du port de chaussures antidérapantes, de la modification de l'agencement du logement, ainsi que de l'utilisation de tapis anti-dérapant dans les salles de bain.

Maintien d'un IMC et d'un poids normaux :

Un indice de masse corporelle faible et un poids faible sont des facteurs de risque corrélés à une augmentation du risque d'ostéoporose et de fracture. L'un des effets d'un retour à un poids ou à un IMC normal est la réduction du risque d'ostéoporose. Ces mesures hygiéno-diététiques sont à encourager, en particulier chez les personnes à risque d'amaigrissement, de carence alimentaire ou d'inactivité physique, comme les personnes âgées. Les régimes d'amaigrissement trop restrictifs sont également à éviter.

Tabagisme et consommation d'alcool :

La consommation d'alcool et de tabac sont deux facteurs liés à une diminution de la densitométrie osseuse. Cependant les seuils correspondants à ces facteurs de risque ne sont pas connus. L'un des effets du sevrage tabagique et de la réduction de la consommation d'alcool est la réduction du risque ostéoporotique et de fractures associées. Il conviendra donc de recommander l'arrêt du tabac et la consommation maximum d'un verre standard de vin par jour.

3.3. L'éducation thérapeutique du patient ostéoporotique :

Le pharmacien pourra également avoir à sa disposition la possible orientation vers de l'éducation thérapeutique destinée aux patients ostéoporotiques.

Définition :

Selon la définition du rapport OMS-Europe publié en 1996, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) « 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, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. »

L'éducation thérapeutique participe à l'amélioration de la santé du patient, aux points de vue biologique et clinique, ainsi qu'à l'amélioration de sa qualité de vie et celles de ses proches également.

Les finalités spécifiques de l'éducation thérapeutique, définies selon la HAS, sont les suivantes :

- L'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'autosoins. Parmi elles, l'acquisition de compétences dites de sécurité vise à sauvegarder la vie du patient. Leur caractère prioritaire et leurs modalités d'acquisition doivent être considérés avec souplesse et tenir compte des besoins spécifiques de chaque patient
- La mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation. Elles s'appuient sur le vécu et l'expérience antérieure du patient et font partie d'un ensemble plus large de compétences psychosociales.

Un programme d'éducation thérapeutique doit prendre en compte ces deux dimensions tant dans l'analyse des besoins, de la motivation du patient et de sa réceptivité à la proposition

d'une ETP, que dans la négociation des compétences à acquérir et à soutenir dans le temps, le choix des contenus, des méthodes pédagogiques et d'évaluation des effets.

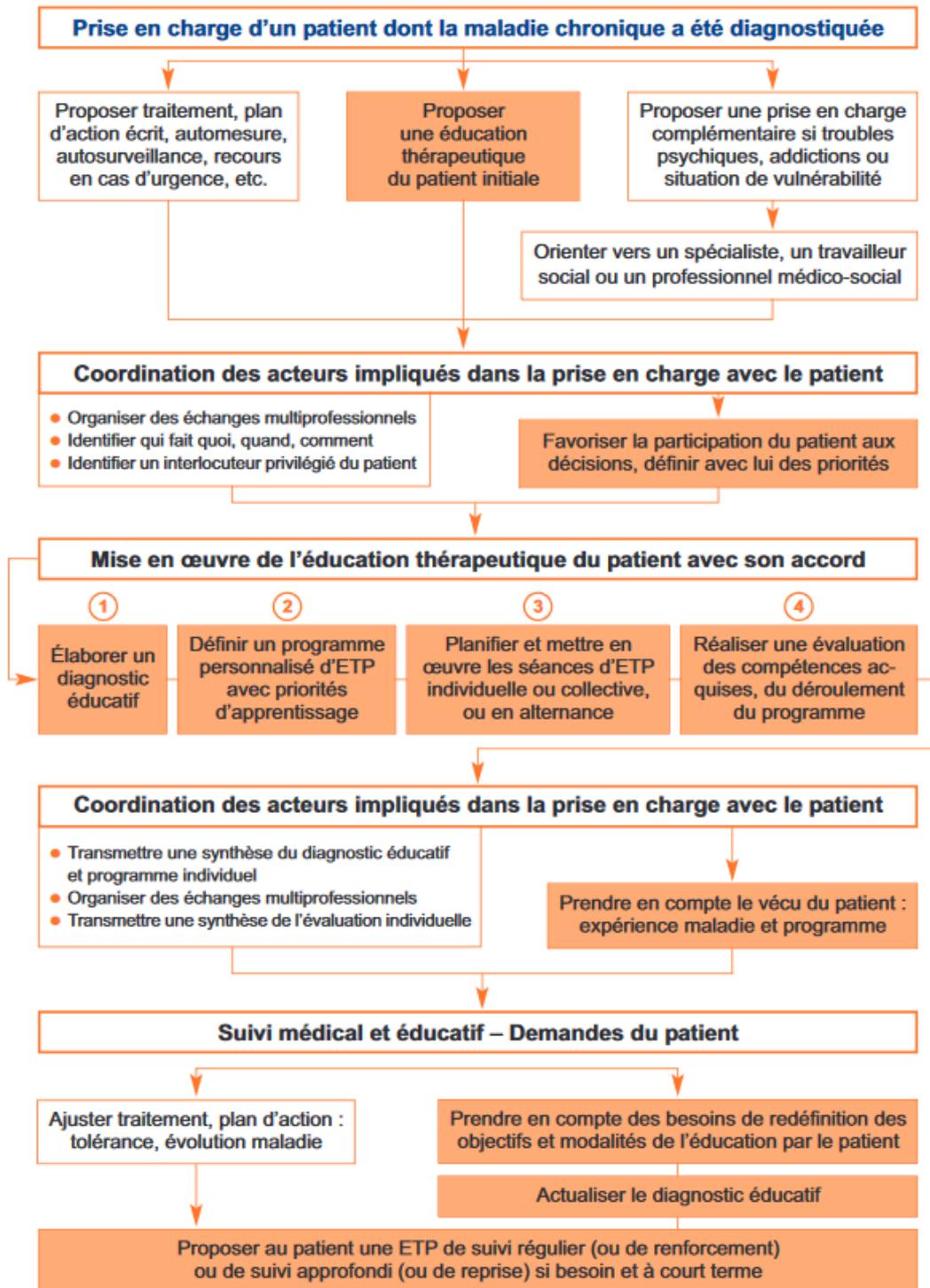


Figure 34. Schéma de la HAS présentant la place de l'ETP dans la stratégie thérapeutique globale du patient(124)

Tout professionnel de santé peut proposer à un patient de participer à une démarche d'ETP, mais celle-ci ne pourra être réalisée que par :

- Le professionnel de santé lui-même s'il est formé à l'ETP, lorsque l'apprentissage des compétences par le patient ne nécessite pas l'intervention d'emblée d'autres professionnels de santé
- Une équipe formée à l'ETP, comprenant ce professionnel lorsque l'apprentissage des compétences par le patient nécessite l'intervention d'emblée d'autres professionnels de santé
- Par une équipe multi professionnelle formée à l'ETP, à laquelle le patient sera adressé par le professionnel qui lui a proposé une ETP. L'intervention de patients dans des séances collectives d'ETP peut être complémentaire à celle des professionnels de santé

Dans la région Grand-est le CHR de Metz-Mercy ainsi que le site de Bel Air proposent des séances d'éducation thérapeutique destinées aux patient ostéoporotiques, réalisée par une équipe de professionnels composée de deux rhumatologues, un pharmacien et deux diététiciennes.



Programme d'éducation thérapeutique de l'ostéoporose

Programme



BILAN INITIAL

Lors de la consultation avec le médecin, vous renseignerez un questionnaire qui vous permettra d'établir votre programme éducatif à votre mesure.

SÉANCES ÉDUCATIVES

Une fois par an, vous serez amené à rencontrer, avec votre proche, une équipe qui vous proposera des ateliers, des exercices et des jeux afin de vous prémunir des complications et des gestes pour éviter la douleur.

BILAN FINAL

Le bilan final sera réalisé par l'équipe soignante en charge de ce programme éducatif. Cette séance a pour vocation de valider les compétences que vous avez acquises lors du programme proposé.

Figure 35. Programme d'éducation thérapeutique sur l'ostéoporose proposé au CHR de Metz-Thionville

3.4. Bilan partagé de médication :

Depuis 2018 le pharmacien d'officine s'est vu attribuer une nouvelle mission, le bilan partagé de médication (BPM). Le bilan de médication, qui doit être librement consenti par le patient, concerne toute personne de 65 ans et plus, souffrant d'au moins une affection de longue durée (ALD), ou toute personne âgée de 75 ans et plus, bénéficiant de traitements pour lesquels au moins cinq molécules sont prescrites pour une durée de six mois. L'objectif essentiel est de lutter contre la iatrogénie, mais aussi de répondre aux interrogations des patients et de les aider dans l'administration de leur traitement pour favoriser l'observance.

Le BPM permet donc au pharmacien d'ouvrir un dialogue avec son patient sur ses pathologies et donc peut également servir de biais afin de discuter et conseiller la patient sur son ostéoporose.

Dans le cadre de ces bilans, ainsi que dans la mise en place d'une nouvelle filière d'ETP nous avons établi un questionnaire, avec le Dr Didier POIVRET, rhumatologue, afin d'évaluer l'adhésion du patient à son traitement pour l'ostéoporose.

Ce questionnaire a été distribué aux pharmaciens d'officine de Moselle (57) et Meurthe-et-Moselle (54) afin d'être utilisé avec leurs patients en attendant des retours sur son utilisation. Il pourra être par la suite repris dans les séances mises en place sur le site de Bel Air.

Les questions reprenant des éléments du questionnaire sur l'observance de Morisky ainsi que les éléments représentant les facteurs de risque majeur de l'ostéoporose permettent au pharmacien d'aborder les éléments cités précédemment concernant les règles hygiéno-diététiques.

Questionnaire ostéoporose

Evaluation de l'adhésion au traitement de l'ostéoporose

Quel est le nom de votre traitement contre l'ostéoporose ?

Votre réponse _____

Savez-vous à quoi sert votre traitement et pourquoi votre médecin vous a-t-il prescrit ce traitement ?

- Oui
- Non

Connaissez-vous les modalités de prise de votre traitement ?
(Posologie, fréquence de prise)

- Oui
- Non

Vous est-il déjà arrivé de ne pas prendre votre médicament parce que vous avez l'impression qu'il n'est pas efficace, ou parce que vous vous sentiez moins bien en le prenant ?

- Oui
- Non

Avez-vous déjà oublié de prendre votre traitement ?

- Oui, à plusieurs reprises
- Oui, rarement
- Non, jamais

Prenez-vous vous d'autres médicaments pour traiter votre ostéoporose ? (Calcium, vitamine D)

- Oui
- Non

Combien de produits laitiers consommez-vous par jour ?

- Aucun
- 1 à 2
- 3 à 5
- Plus de 5

Faites-vous de la marche tous les jours ? Si oui, combien de temps ?

- Non
- Oui, moins de 30 minutes
- Oui, 30 minutes ou plus

Avez-vous déjà participé à des entretiens d'éducation thérapeutique ou bilans partagés de médication ? Si non, seriez-vous intéressé par ce genre de services ?

- Oui
- Non, mais je suis intéressé
- Non et cela ne m'intéresse pas

Conclusion :

L'ostéoporose et la maladie de Paget tout particulièrement ont vu bien des progrès effectués dans le cadre de leur prise en charge. Que ce soit au niveau de du diagnostic ou encore des traitements médicamenteux. Cependant beaucoup d'éléments restent encore inconnus, comme par exemple les incertitudes sur l'origine de la maladie de Paget qui continuent à être l'objet d'études.

Les traitement médicamenteux sont également en perpétuelle évolution par rapport à ces dernières décennies et de nouvelles molécules ou thérapies sont actuellement en phases d'essais cliniques. Les traitements de ces pathologies étant généralement des traitements pris sur le long cours, il y a donc un besoin chez le patient d'un accompagnement.

Le pharmacien, comme tout autre professionnel de santé à un rôle majeur à jouer dans cet accompagnement. Il possède un rôle central, de proximité, dans cette prise en charge, ce qui lui permet d'être en première ligne afin d'augmenter la compréhension du patient envers ces pathologies, mais également l'adhésion au traitement et son observance. Ces pathologies étant silencieuses et n'ayant pas nécessairement de symptômes douloureux pouvant faire comprendre au patient l'intérêt de son traitement, il en est du ressort du pharmacien d'utiliser ses connaissances ainsi que les outils mis à sa disposition (ETP, sites internet, BPM ...) afin d'améliorer la compréhension du patient sur sa pathologie, et par la suite de réduire le risque majeur associé, les fractures en cascade.

Les personnes âgées étant les plus touchées, mais aussi les plus fragiles face aux conséquences de ces pathologies, le pharmacien se devra de faire évoluer sa relation avec son patient afin d'offrir une meilleure prise en charge globale face à une augmentation de la proportion de personnes âgées dans la population française dans les années à venir.

Bibliographie

1. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther.* janv 2006;86(1):77-91.
2. Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. In: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 1 mai 2018]. p. 1-46. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242317300471>
3. Guay M. Anatomie fonctionnelle de l'appareil locomoteur: os, articulations, muscles. PUM; 2005. 357 p.
4. Normal Bone Anatomy and Physiology [Internet]. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: http://cjasn.asnjournals.org/content/3/Supplement_3/S131.full.pdf&a=bi&pagenumber=1&w=100
5. osteone.JPG (Image JPEG, 510 × 340 pixels) [Internet]. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.afblum.be/bioafb/struos/osteone.JPG>
6. Parkinson IH, Fazzalari NL. Characterisation of Trabecular Bone Structure. In: Silva MJ, éditeur. *Skeletal Aging and Osteoporosis* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cité 21 mai 2018]. p. 31-51. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/8415_2011_113
7. Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Res Int* [Internet]. 2015 [cité 29 avr 2018];2015. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4515490/>
8. Teitelbaum SL. Osteoclasts: What Do They Do and How Do They Do It? *Am J Pathol.* févr 2007;170(2):427-35.
9. Normal Bone Anatomy and Physiology [Internet]. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: http://cjasn.asnjournals.org/content/3/Supplement_3/S131.full.pdf&a=bi&pagenumber=1&w=100
10. Blair HC, Larrouture QC, Li Y, Lin H, Beer-Stoltz D, Liu L, et al. Osteoblast Differentiation and Bone Matrix Formation In Vivo and In Vitro. *Tissue Eng Part B Rev.* 1 juin 2017;23(3):268-80.
11. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. *J Biol Chem.* 13 août 2010;285(33):25103-8.
12. Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med.* févr 2005;11(2):76-81.
13. General (US) O of the S. The Basics of Bone in Health and Disease [Internet]. Office of the Surgeon General (US); 2004 [cité 8 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45504/>
14. PubMed Central Full Text PDF [Internet]. [cité 17 août 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC329568/pdf/jcinvest00481-0003.pdf>

15. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. médecine/sciences. déc 2006;22(12):1095-100.
16. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. Ann N Y Acad Sci. juin 2002;966:73-81.
17. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Looker A, Marcus R, et al. Peak Bone Mass. Osteoporos Int. 1 déc 2000;11(12):985-1009.
18. Activity 5B: Plotting Points on the « Bone Mass Across a Life Span » Graph | Teacher Enrichment Initiatives (TEI) [Internet]. [cité 27 août 2018]. Disponible sur: <https://teachhealthk-12.uthscsa.edu/activity/activity-5b-plotting-points-bone-mass-across-life-span-graph>
19. Postmenopausal osteoporosis.pdf [Internet]. [cité 14 sept 2018]. Disponible sur: <http://medind.nic.in/jab/t04/i4/jabt04i4p281.pdf>
20. Borderie D, Cherruau B. Quelle biologie utile dans la prévention de l'ostéoporose lors du vieillissement ? Ann Biol Clin (Paris). 24 juill 2001;59(4):475-81.
21. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. RMD Open [Internet]. 8 avr 2015 [cité 26 sept 2018];1(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4613168/>
22. Briot K, Roux C. Ostéoporose cortico-induite. Rev Médecine Interne. 1 mai 2013;34(5):315-23.
23. Fraser L-A, Adachi JD. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Treatment Update and Review. Ther Adv Musculoskelet Dis. avr 2009;1(2):71-85.
24. de Souza MPG. OSTEOPOROSIS DIAGNOSIS AND TREATMENT. Rev Bras Ortop. 17 nov 2015;45(3):220-9.
25. Chun KJ. Bone Densitometry. Semin Nucl Med. 1 mai 2011;41(3):220-8.
26. Netgen. Absorptiométrie biphotonique à rayons X et composition corporelle : mise au point [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2412/22530>
27. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'ostéoporose et indications de l'ostéodensitométrie [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1194578/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-et-indications-de-l-osteodensitometrie
28. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=fr>
29. Osteoporosis Risk Factors [Internet]. HealthLink BC. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.healthlinkbc.ca/health-topics/te7603>
30. Kelsey JL. Risk factors for osteoporosis and associated fractures. Public Health Rep. 1989;104(Suppl):14-20.
31. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=fr>

32. APOROSE | Aide à la Prise en charge de l'OstéopoROSE en soins primaires | Site réservé aux professionnels de santé [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: http://aporose.fr/trait_frax.php
33. Osteoporosis [Internet]. nhs.uk. 2018 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/conditions/osteoporosis/>
34. Warriner AH, Patkar NM, Curtis JR, Delzell E, Gary L, Kilgore M, et al. Which fractures are most attributable to osteoporosis? *J Clin Epidemiol.* janv 2011;64(1):46-53.
35. Ostéoporose [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/osteoporose>
36. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2013 [cité 21 avr 2019];8(1-2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880492/>
37. Metcalfe D. The pathophysiology of osteoporotic hip fracture. *McGill J Med MJM.* janv 2008;11(1):51-7.
38. Ip TP, Leung J, Kung AWC. Management of osteoporosis in patients hospitalized for hip fractures. *Osteoporos Int.* déc 2010;21(Suppl 4):605-14.
39. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with Prior Fractures Have an Increased Risk of Future Fractures: A Summary of the Literature and Statistical Synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000;15(4):721-39.
40. Dionyssiotis Y. Management of osteoporotic vertebral fractures. *Int J Gen Med.* 21 juill 2010;3:167-71.
41. Griffith JF. Identifying osteoporotic vertebral fracture. *Quant Imaging Med Surg.* août 2015;5(4):592-602.
42. Compressed vertebral fracture [Internet]. [cité 22 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.klinikaikozpont.u-szeged.hu/radiology/radio/trauma2/a2trau1c.htm>
43. Peyron P-A, Cathala P, Baccino E. Fractures osseuses par électrisations à basse tension : à propos de deux cas. *Rev Médecine Légale.* 1 déc 2014;5(4):170-5.
44. Cerocchi I, Ghera S, Gasbarra E, Feola M, Tarantino U. The clinical significance of wrist fracture in osteoporosis. *Aging Clin Exp Res.* 1 oct 2013;25(1):81-2.
45. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 17 janv 2001;285(3):320-3.
46. Haddaway MJ, Davie MWJ, McCall IW, Howdle S. Effect of age and gender on the number and distribution of sites in Paget's disease of bone. *Br J Radiol.* juill 2007;80(955):532-6.
47. Hamadouche M, Mathieu M, Topouchian V, Pinieux GD, Courpied J. TRANSFER OF PAGET'S DISEASE FROM ONE PART OF THE SKELETON TO ANOTHER AS A RESULT OF AUTOGENOUS BONE-GRAFTING. *J Bone Jt Surg-Am Vol.* 1 nov 2002;84(11):2056-61.

48. Smith SE, Murphey MD, Motamedi K, Mulligan ME, Resnik CS, Gannon FH. From the Archives of the AFIP. *RadioGraphics*. 1 sept 2002;22(5):1191-216.
49. Cundy T. Paget's disease of bone. *Metab - Clin Exp*. 1 mars 2018;80:5-14.
50. Tan A, Ralston SH. Clinical Presentation of Paget's Disease: Evaluation of a Contemporary Cohort and Systematic Review. *Calcif Tissue Int*. 1 nov 2014;95(5):385-92.
51. Kremer MA, Fruin A, Larson TC, Roll J, Weil RJ. Vertebroplasty in focal Paget disease of the spine: Case report. *J Neurosurg Spine*. 1 juill 2003;99(1):110-3.
52. Shaker JL. Paget's Disease of Bone: A Review of Epidemiology, Pathophysiology and Management. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. avr 2009;1(2):107-25.
53. Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone [Internet]. 2005 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.jci.org/articles/view/24281/figure/3>
54. Menea C, Barsony J, Reddy SV, Cornish J, Cundy T, Roodman GD. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Hypersensitivity of Osteoclast Precursors from Patients with Paget's Disease. *J Bone Miner Res*. 2000;15(2):228-36.
55. Menea C, Reddy SV, Kurihara N, Maeda H, Anderson D, Cundy T, et al. Enhanced RANK ligand expression and responsivity of bone marrow cells in Paget's disease of bone. *J Clin Invest*. 15 juin 2000;105(12):1833-8.
56. Nagy ZB, Gergely P, Donáth J, Borgulya G, Csanád M, Poór G. Gene expression profiling in Paget's disease of bone: upregulation of interferon signaling pathways in pagetic monocytes and lymphocytes. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. févr 2008;23(2):253-9.
57. Kurihara N, Reddy SV, Araki N, Ishizuka S, Ozono K, Cornish J, et al. Role of TAFII-17, a VDR Binding Protein, in the Increased Osteoclast Formation in Paget's Disease. *J Bone Miner Res*. 2004;19(7):1154-64.
58. Tan A, Ralston SH. Paget's disease of bone. *QJM Int J Med*. 1 nov 2014;107(11):865-9.
59. Cooper C, Harvey NC, Dennison EM, Staa TP van. Update on the Epidemiology of Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res*. 2006;21(S2):P3-8.
60. Barker DJ, Clough PW, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone in 14 British towns. *Br Med J*. 7 mai 1977;1(6070):1181-3.
61. Nagy ZB, Gergely P, Donáth J, Borgulya G, Csanád M, Poór G. Gene Expression Profiling in Paget's Disease of Bone: Upregulation of Interferon Signaling Pathways in Pagetic Monocytes and Lymphocytes. *J Bone Miner Res*. 22 oct 2007;23(2):253-9.
62. Layfield R, Cavey JR, Najat D, Long J, Sheppard PW, Ralston SH, et al. p62 mutations, ubiquitin recognition and Paget's disease of bone. *Biochem Soc Trans*. nov 2006;34(Pt 5):735-7.
63. Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V. Recurrent Mutation of the Gene Encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget Disease of Bone. *Am J Hum Genet*. juin 2002;70(6):1582-8.

64. Mazières B. La maladie de Paget. *Réflex Rhumatol.* nov 2009;123.
65. Morissette J, Laurin N, Brown JP. Sequestosome 1: Mutation Frequencies, Haplotypes, and Phenotypes in Familial Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21(S2):P38-44.
66. Gennari L, Gianfrancesco F, Di Stefano M, Rendina D, Merlotti D, Esposito T, et al. SQSTM1 gene analysis and gene-environment interaction in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* juin 2010;25(6):1375-84.
67. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* déc 2006;21 Suppl 2:P58-63.
68. Reference GH. ZNF687 gene [Internet]. Genetics Home Reference. [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ZNF687>
69. Taylor JP. Multisystem proteinopathy: Intersecting genetics in muscle, bone, and brain degeneration. *Neurology.* 25 août 2015;85(8):658-60.
70. Le Ber I, Van Bortel I, Nicolas G, Bouya-Ahmed K, Camuzat A, Wallon D, et al. hnRNPA2B1 and hnRNPA1 mutations are rare in patients with "multisystem proteinopathy" and frontotemporal lobar degeneration phenotypes. *Neurobiol Aging.* 1 avr 2014;35(4):934.e5-934.e6.
71. Benatar M, Wu J, Fernandez C, Weihl CC, Katzen H, Steele J, et al. Motor neuron involvement in multisystem proteinopathy. *Neurology.* 14 mai 2013;80(20):1874-80.
72. (PDF) Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone. Albagha OM, Wani SE, Visconti MR, Alonso N, Goodman K, Brandi ML, Cundy T, Chung PY, Dargie R, Devogelaer JP, Falchetti A, Fraser WD, Gennari L, Gianfrancesco F, Hooper MJ, Van Hul W, Isaia G, Nicholson GC, Nuti R, Papapoulos S, Montes Jdel P, Ratajczak T, Rea SL, Rendina D, Gonzalez-Sarmiento R, Di Stefano M, Ward LC, Walsh JP, Ralston SH; Genetic Determinants of Paget's Disease (GDPD) Consortium. *Nat Ge* [Internet]. ResearchGate. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/233556392_Genome-wide_association_identifies_three_new_susceptibility_loci_for_Paget's_disease_of_bone Albagha_OM_Wani_SE_Visconti_MR_Alonso_N_Goodman_K_Brandi_ML_Cundy_T_Chung_PY_Dargie_R_Devogelaer_JP_Falchett
73. Singer FR. The Etiology of Paget's Disease of Bone: Viral and Genetic Interactions. *Cell Metab.* 5 janv 2011;13(1):5-6.
74. Teramachi J, Zhou H, Subler MA, Kitagawa Y, Galson DL, Dempster DW, et al. Increased IL-6 Expression in Osteoclasts Is Necessary But Not Sufficient for the Development of Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* juin 2014;29(6):1456-65.
75. Mirra JM. Pathogenesis of Paget's disease based on viral etiology. *Clin Orthop.* avr 1987;(217):162-70.
76. Alvarez L, Ricós C, Peris P, Guañabens N, Monegal A, Pons F, et al. Components of biological variation of biochemical markers of bone turnover in Paget's bone disease. *Bone.* 1 juin 2000;26(6):571-6.

77. Mohamed M. Two diagnoses from bone marrow biopsy: multiple myeloma and Paget's disease of bone. *BMJ Case Rep* [Internet]. 24 févr 2016 [cité 19 mars 2019];2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769461/>
78. Seton M, Choi HK, Hansen MF, Sebaldt RJ, Cooper C. Analysis of Environmental Factors in Familial Versus Sporadic Paget's Disease of Bone—The New England Registry for Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res*. 2003;18(8):1519-24.
79. Osteoporosis WSG on P and M of, Organization WH. Prevention and Management of Osteoporosis: Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization; 2003. 206 p.
80. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum*. oct 2018;85(5):428-40.
81. Haute Autorité de Santé - Les médicaments de l'ostéoporose [Internet]. [cité 30 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose
82. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc Mayo Clin*. sept 2008;83(9):1032-45.
83. Bisphosphonates - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 4 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/bisphosphonates>
84. Xu X-L, Gou W-L, Wang A-Y, Wang Y, Guo Q-Y, Lu Q, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? *J Transl Med*. 11 déc 2013;11:303.
85. ADROVANCE 70MG/70MCG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 9 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=21668>
86. STEOVESS 70 MG CPR EFF - Monographie spécialité [Internet]. [cité 9 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=32961&info=INDIC>
87. Les traitements de l'ostéoporose - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/osteoporose.html>
88. Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, et al. Les bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose. *Can Fam Physician*. avr 2014;60(4):e197-207.
89. Netgen. Risque d'ostéonécrose des maxillaires avec l'utilisation des bisphosphonates [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-446/Risque-d-osteonecrose-des-maxillaires-avec-l-utilisation-des-bisphosphonates>
90. CISMef. CISMef [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/page/raloxifene>

91. PubChem. Raloxifene [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5035>
92. OPTRUMA 60MG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: [http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=13904&popup=1&mpriemer=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&info\[\]=INTER&info\[\]=GROSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=13904&popup=1&mpriemer=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&info[]=INTER&info[]=GROSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)
93. Traitement hormonal de la ménopause : arrêt de commercialisation de DUAVIVE [Internet]. VIDAL. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22361/traitement_hormonal_de_la_menopause_arret_de_commercialisation_de_duavive/
94. forsteo_-_ct-_6739.pdf [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/forsteo_-_ct-_6739.pdf
95. Eastell R, Walsh JS. Anabolic treatment for osteoporosis: teriparatide. Clin Cases Miner Bone Metab. 2017;14(2):173-8.
96. FORSTEO 20MCG/80MICROL SOL INJ STYLO - Monographie spécialité [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=17122&info=CLASS#CLASS_bk2
97. Finkelstein JS, Wyland JJ, Leder BZ, Burnett-Bowie S-AM, Lee H, Jüppner H, et al. Effects of Teriparatide Retreatment in Osteoporotic Men and Women. J Clin Endocrinol Metab. juill 2009;94(7):2495-501.
98. PROLIA 60MG/ML SOL INJ SER - Monographie spécialité [Internet]. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=27403&info=INDIC>
99. Lipton A, R Smith M, Ellis G, Goessl C. Treatment-Induced Bone Loss and Fractures in Cancer Patients Undergoing Hormone Ablation Therapy: Efficacy and Safety of Denosumab. Clin Med Insights Oncol. 16 août 2012;6:287-303.
100. Narayanan P. Denosumab: A comprehensive review. South Asian J Cancer. 2013;2(4):272-7.
101. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. Drugs Aging. 2018;35(2):163-73.
102. Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? Clin Kidney J. avr 2015;8(2):180-7.
103. CALCITONINE SDZ 50UI/1ML SOL INJ - Monographie spécialité [Internet]. [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=19138&info=INDIC>
104. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. Przegląd Menopauzalny Menopause Rev. sept 2014;13(4):213-20.

105. PROVAMES 2MG CPR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 17 août 2019]. Disponible sur:
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=8707>
106. PubChem. Estradiol [Internet]. [cité 17 août 2019]. Disponible sur:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5757>
107. PROTELOS (ranélate de strontium) : prochain arrêt de commercialisation [Internet]. VIDAL. [cité 11 août 2019]. Disponible sur:
https://www.vidal.fr/actualites/21036/protelos_ranelate_de_strontium_prochain_arret_de_commercialisation/
108. Flynn A. The role of dietary calcium in bone health. *Proc Nutr Soc.* nov 2003;62(4):851-8.
109. Calcium I of M (US) C to RDRI for VD and, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD. Overview of Calcium [Internet]. National Academies Press (US); 2011 [cité 17 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56060/>
110. info_calcium.pdf [Internet]. [cité 17 août 2019]. Disponible sur:
http://aporse.fr/documents/info_calcium.pdf
111. Hunt CD, Johnson LK. Calcium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies. *Am J Clin Nutr.* oct 2007;86(4):1054-63.
112. CALCIDOSE VIT D3 500MG/400UI PDR - Monographie spécialité [Internet]. [cité 17 août 2019]. Disponible sur:
http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=9079&info=CLASS#CLASS_bk4
113. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(2):118-26.
114. Vitamine D_Note de cadrage. 2013;42.
115. UVEDOSE 100000UI SOL BUV AMP 2ML - Monographie spécialité [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur:
http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=3202&info=CLASS#CLASS_bk2
116. Lippuner K. The future of osteoporosis treatment - a research update. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13624.
117. Sclerostin, an emerging therapeutic target for treating osteoporosis and osteoporotic fracture: A general review. *J Orthop Transl.* 1 janv 2016;4:1-13.
118. Lewiecki EM. Role of sclerostin in bone and cartilage and its potential as a therapeutic target in bone diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* avr 2014;6(2):48-57.
119. Sagioglu C, Kilic-Okman T. Anabolic Agents as New Treatment Strategy in Osteoporosis. In 2013. p. 241-57.
120. Commissioner O of the. FDA approves new treatment for osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture [Internet]. FDA. 2019 [cité 18 août 2019].

Disponible sur: <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-osteoporosis-postmenopausal-women-high-risk-fracture>

121. questions-answers-refusal-marketing-authorisation-evenity-romosozumab_en.pdf [Internet]. [cité 18 août 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-evenity-romosozumab_en.pdf
122. osteoporose_synthese.pdf [Internet]. [cité 18 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf
123. http://fmc.univadis.fr/portlet/_middle/detail_new.php?sparam=cd. :2.
124. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation: Juin 2007. Obésité. mars 2009;4(1):39-43.

N° d'identification :

TITRE

Ostéoporose et maladie de Paget, dysfonctionnements du métabolisme phospho-calcique liés à l'âge

Thèse soutenue le 23 septembre 2019

Par Franck ZWOLINSKI

4. RESUME :

L'ostéoporose et la maladie de Paget sont des pathologies osseuses chroniques et invalidantes pouvant toucher toutes les populations, avec une forte prévalence chez la femme ménopausée et les personnes âgées pour l'ostéoporose.

Ces pathologies ont été mises en évidence il y a de très nombreuses années : la maladie de Paget notamment porte le nom d'un chirurgien et anatomo-pathologiste britannique reconnu pour sa description au 19^e siècle. Néanmoins il y a encore de nombreuses inconnues dans cette pathologie malgré les progrès importants réalisés dans les domaines du traitement, du dépistage et de la prise en charge globale de l'ostéoporose et la maladie de Paget.

Le vieillissement de la population française pour les prochaines années à venir ne fera qu'accentuer le nombre de personnes concernées par ces pathologies et donc augmentera le besoin envers tous les professionnels de santé en termes de dépistage mais aussi de prise en charge. En effet une prise en charge tardive de ces pathologies peut s'avérer être des plus délétères pour les patients.

Le rôle des professionnels de santé, dont le pharmacien est donc d'être de plus en plus vigilants face à ces pathologies silencieuses, afin d'en reconnaître les signes d'appel et d'éviter des conséquences pouvant être très lourdes pour le patient, à savoir des fractures à répétition pouvant par la suite être cause de perte d'autonomie ainsi que de mortalité.

L'ostéoporose et la maladie de Paget sont des pathologies à plusieurs dimensions et nécessitent des solutions sur le long cours en termes de traitements médicamenteux, mais également en ce qui concerne la prévention et l'éducation thérapeutique des patients à travers les nombreux conseils associés et moyens mis en place afin de permettre une meilleure prise en charge et une amélioration de la qualité de vie.

Les conséquences économiques de ces pathologies suivront également l'évolution du nombre de personnes touchées, représentant un challenge supplémentaire pour notre système de santé. En effet les dépenses liées aux fractures, en relation avec ces pathologies sont en nette augmentation et continueront d'augmenter selon les prévisions de nombreuses études.

MOTS CLES : Ostéoporose, Maladie de Paget, Traitements médicamenteux, Education Thérapeutique

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Ndeve Coumba NDIAYE</u>	INSERM U1256 NGERE – Nutrition, génétique et exposition aux risques environnementaux Faculté de Médecine – Bâtiment C 2 ^{ème} étage 9 Avenue de la Forêt de Haye – CS 50184 54505 VANDOEUVRE LES NANCY	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes



1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 23 septembre 2019

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : ZWOLINSKI Franck</p> <p>Sujet : Ostéoporose et maladie de Paget, dysfonctionnements du métabolisme phospho-calcique liés à l'âge</p> <p>Jury :</p> <p>Président : Mme Brigitte LEININGER, Professeur Directeur : Mme Ndey Coumba NDIAYE, Maître de Conférences Juges : Mme Sandrine BLANCHARD, Pharmacien Mme Monique ANTOINE, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. B LEININGER M. NC NDIAYE</p> <p align="center"> </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 30.08.2019</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 6 SEP. 2019</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 10836</p>