

Chapitre 8 Item 124 – UE 5 – Ostéopathies fragilisantes

- I. Définitions de l'ostéoporose
 - II. Épidémiologie
 - III. Physiopathologie
 - IV. Diagnostic de l'ostéoporose
 - V. Traitement
-
-

Objectifs pédagogiques

Nationaux

- Diagnostiquer une ostéoporose, évaluer le risque fracturaire.
- Argumenter l'attitude thérapeutique devant une ostéoporose et planifier le suivi du patient.
- Diagnostiquer une ostéomalacie et connaître les principes du traitement d'une ostéomalacie carencielle.

COFER

- Connaître la définition de l'ostéoporose.
- Connaître la définition densitométrique de l'ostéoporose selon l'OMS.
- Connaître les données épidémiologiques et physiopathologiques des ostéoporoses communes (TV, FESF et mortalité).
- Connaître les circonstances devant conduire à rechercher une ostéoporose (en particulier fracture du poignet).
- Savoir distinguer l'ostéoporose des autres ostéopathies fragilisantes bénignes et malignes sur des arguments cliniques, radiologiques et biologiques (gammopathies, ostéomalacie et hyperparathyroïdie) chez la femme et chez l'homme.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et connaître les éléments du suivi du patient ostéoporotique et planifier ce suivi.

■ Connaître les indications, les contre-indications et la surveillance des mesures thérapeutiques préventives et curatives de l'ostéoporose post-ménopausique, masculine et cortisonique : traitement hormonal substitutif (THM : savoir expliquer le rapport bénéfice/risque du THM en l'état actuel des connaissances) et autres alternatives (SERM, BP, PTH, anti-RANKL etc.).

I Définitions de l'ostéoporose

A Définition de l'OMS

« L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture. »

Les études biomécaniques montrent que la densité minérale osseuse (DMO) est le déterminant essentiel de la fragilité osseuse. Les fractures sont « la » complication de la maladie ostéoporotique et constituent toute la gravité de cette maladie.

Actuellement, le diagnostic de la maladie peut être anticipé, avant la première fracture, grâce à l'analyse des facteurs de risque et à la mesure de la DMO.

B Définition densitométrique de l'ostéoporose

1 Mesure de densité minérale osseuse

L'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) est la technique de référence pour la mesure de la DMO

■. Elle mesure la densité du tissu minéralisé (et ne permet donc pas de préjuger de la cause d'une densité basse). Les caractéristiques de la DXA sont : temps d'examen de quelques minutes, faible irradiation, exactitude de la mesure (5 à 8 % d'erreur) et reproductibilité (1 à 3 %) satisfaisantes. Elle utilise deux faisceaux de rayons X d'énergie différente et permet la mesure de la DMO en de nombreux sites squelettiques dont le contenu respectif en os cortical et en os trabéculaire est différent, tels que le rachis, l'extrémité supérieure du fémur et l'avant-bras qui sont les sites de fracture ostéoporotique les plus fréquents. La mesure de la DMO doit être réalisée en deux sites, habituellement le rachis lombaire et la hanche. Autour de la ménopause, le site lombaire est particulièrement intéressant car la perte osseuse prédomine au rachis dans la période post-ménopausique

précoce. En revanche, la mesure peut être artificiellement augmentée par des lésions arthrosiques. C'est pourquoi, l'intérêt de la mesure de la DMO lombaire diminue après 65–70 ans. À partir de cet âge, c'est surtout la valeur de la DMO fémorale (mesure « à la hanche totale ») qui est analysée, d'autant plus que le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur augmente alors de façon exponentielle. De nombreuses études épidémiologiques ont validé l'utilisation de la DXA pour l'évaluation prospective du risque de fracture ostéoporotique et ont servi de base à l'établissement de critères densitométriques pour le diagnostic de l'ostéoporose.

Concernant les résultats de la DXA :

- la densité minérale osseuse (DMO) est exprimée en g/cm^2 ;
- le *Z-score* est le nombre d'écart-types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne des adultes de même sexe et même âge. La densité osseuse, comme toute variable biologique, a une répartition gaussienne. Par conséquent, 95 % des individus ont une valeur de densité située entre $Z = + 2$ et $Z = - 2$;
- le *T-score* est le nombre d'écart-types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne des adultes jeunes de même sexe.

2 Évolution de la DMO au cours de la vie

La **figure 8.1** montre l'évolution de la DMO lombaire au cours de la vie chez la femme et chez l'homme. Dans les deux sexes, la valeur maximale de la DMO est atteinte en fin de croissance et correspond au *pic de masse osseuse* (valeurs de DMO de l'adulte jeune, globalement entre vingt et trente ans). La variance de la masse osseuse dépend de la génétique dans une proportion de 70 à 80 %. L'activité physique, la puberté et les apports calciques sont d'autres déterminants fondamentaux de l'acquisition du pic de masse osseuse.

Fig. 8.1

Évolution de la masse osseuse chez l'homme et la femme en fonction de l'âge.

Chez la femme, la perte osseuse débute quelques années avant la ménopause mais s'accélère nettement lorsque débute la carence œstrogénique. Cette perte osseuse rapide (autour de 2 à 3 % par an au rachis) persiste 3 à 5

ans, puis tend à s'atténuer. La perte osseuse est plus importante pour les sites squelettiques riches en tissu trabéculaire. Chez l'homme, la perte osseuse liée au vieillissement est linéaire. Ainsi, deux mécanismes essentiels s'associent plus ou moins chez un individu pour expliquer la survenue d'une ostéoporose : l'acquisition d'un pic de masse osseuse faible au cours de la croissance et une perte osseuse accrue à l'âge adulte.

3 Définition densitométrique de l'ostéoporose

Selon un groupe d'experts de l'OMS, l'ostéoporose peut être définie à partir du résultat densitométrique (tableau 8.1). Deux précautions s'imposent :

- cette définition s'applique seulement après avoir éliminé d'autres causes d'ostéopathie fragilisante qui peuvent entraîner une diminution de la DMO mesurée en DXA mais qu'il faut distinguer de l'ostéoporose car les implications thérapeutiques qui en découlent sont différentes. Il s'agit principalement de l'*ostéomalacie* et des *affections malignes osseuses* (métastases et myélome) ;
- elle s'applique théoriquement exclusivement aux femmes ménopausées caucasiennes. Avant la ménopause, la densité osseuse s'interprète en fonction du *Z-score* : compte tenu du fait que, par définition, 2,5 % seulement de la population a un Z inférieur à - 2, la découverte d'une telle valeur doit déclencher une enquête étiologique. Chez l'homme de plus de cinquante ans, il est admis que l'on peut utiliser le seuil diagnostique de $T \leq - 2,5$ pour l'ostéoporose, à condition de se référer à des valeurs normales masculines. Pour les hommes jeunes, comme pour les femmes non ménopausées, on utilise le *Z-score*.

Tableau 8.1 Définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose, selon l'OMS.

Normalité	$T\text{-score} \geq - 1$
Ostéopénie densitométrique	$- 1 > T\text{-score} > - 2,5$
Ostéoporose densitométrique	$T\text{-score} \leq - 2,5$
Ostéoporose sévère ou confirmée	$T\text{-score} \leq - 2,5$ et présence d'une ou plusieurs fractures

II Épidémiologie

Chez la femme, la prévalence de l'ostéoporose densitométrique ($T\text{-score} \leq -2,5$) augmente avec l'âge à partir de cinquante ans. Elle est estimée à 39 % à soixante-cinq ans et autour de 70 % après quatre-vingts ans.

L'ostéoporose concerne environ 40 % des femmes ménopausées et 15 % des hommes après cinquante ans.

L'incidence des fractures augmente de façon exponentielle à partir de cinquante ans. On estime que chaque année surviennent environ 50 000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), 35 000 fractures du poignet (fracture de Pouteau-Colles) et 50 000 à 75 000 fractures vertébrales. Moins de 50 % des patients souffrant d'une fracture vertébrale consultent un médecin, ce qui explique l'incertitude importante de l'estimation ; ces fractures sont donc mal évaluées par l'interrogatoire et seules les radiographies permettent de les détecter. Une diminution de taille > 3 cm permet de les suspecter. Certaines fractures dites « sévères » sont associées à une augmentation significative de la mortalité : il s'agit des FESF (surmortalité de 20 % la première année après la FESF), des fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus (FESH), des vertèbres, du pelvis, de trois côtes simultanées, du fémur distal et du tibia proximal. Compte tenu du vieillissement attendu de la population française, le nombre de FESF devrait tripler d'ici 2050. Chez l'homme, l'incidence des fractures ostéoporotiques est environ trois fois moindre que celle observée chez la femme. En revanche, l'excès précoce de mortalité suivant la survenue d'une FESF est environ trois fois plus important chez l'homme que chez la femme, traduisant la grande fragilité des hommes victimes de ces fractures.

À côté de ces fractures principales, il ne faut pas négliger les autres fractures ostéoporotiques car elles témoignent d'une complication de la maladie. En pratique, toute fracture survenant après un traumatisme à bas niveau d'énergie (comme une chute de sa hauteur) et après l'âge de cinquante ans, doit faire évoquer une ostéoporose sauf en cas de fracture du crâne, de la face, du rachis cervical, des trois premières vertèbres thoraciques, des doigts et des orteils. Ceci élargit considérablement le champ des fractures ostéoporotiques : humérus, tibias, côtes... Les fractures de cheville n'ont pas toujours un profil typique de fracture ostéoporotique (masse osseuse et poids supérieurs à ceux des témoins).

III Physiopathologie

De manière un peu artificielle, il est habituel de distinguer l'ostéoporose primitive, plus fréquente chez la femme (capital osseux plus faible, ménopause, plus grande longévité) des ostéoporoses secondaires, plus fréquentes chez l'homme (cause retrouvée dans environ 50 % des cas). Bien entendu, les causes peuvent être intriquées.

A Physiologie osseuse

Le squelette est composé d'os cortical (majoritaire dans la diaphyse des os longs) et d'os trabéculaire (majoritaire dans les vertèbres). En plus de sa fonction de soutien et de protection de l'organisme, et de levier pour les muscles, le tissu osseux a une fonction métabolique, notamment pour maintenir l'homéostasie calcique. Il existe un remaniement constant de ce tissu (remodelage osseux), beaucoup plus important dans l'os trabéculaire. Le remodelage osseux comporte schématiquement : une phase d'activation, une phase de résorption assurée par les ostéoclastes, suivie d'une phase de formation assurée par les ostéoblastes. À l'état normal, il existe un équilibre permettant d'adapter la formation à la résorption ; ceci aboutit au renouvellement et à la réparation du tissu osseux. Dans les situations de déséquilibre, augmentation de la résorption (ménopause) ou diminution de la formation (corticothérapie), il existe une perte osseuse. En pratique, les deux mécanismes sont souvent intriqués.

La résistance mécanique des pièces osseuses dépend en grande partie de la DMO. Cependant, d'autres facteurs, souvent regroupés sous le terme de « qualité osseuse » aboutissent de façon indépendante à une fragilité osseuse : altération de la microarchitecture osseuse (amincissement des travées osseuses, diminution de leur nombre et de leur connectivité, de leur répartition spatiale...), anomalies du collagène de type I, géométrie osseuse... Actuellement seule la DMO est accessible en pratique courante.

B Physiopathologie de l'ostéoporose

À partir de quarante ans environ, il existe une perte osseuse minimale dans les deux sexes, prédominant en secteur trabéculaire d'environ 3 % tous les dix ans. À la ménopause, la perte osseuse s'accélère en raison de la carence œstrogénique avec une perte osseuse initiale rapide de l'ordre de 2 % par an pendant une dizaine d'années.

Chez 25 % des femmes, cette perte osseuse peut être encore plus importante, dépassant 2,5 % par an jusqu'à 5 à

8 %. La perte osseuse est ensuite plus lente, égale dans les deux sexes pour s'accélérer à nouveau après soixante-quinze ans. En moyenne, la perte osseuse trabéculaire chez la femme entre vingt et quatre-vingts ans est de 40 % et de 25 % chez l'homme.

- La carence œstrogénique joue, dans les deux sexes, un rôle déterminant dans les mécanismes de la perte osseuse liée au vieillissement ■. L'arrêt brutal à la ménopause de la sécrétion œstrogénique ovarienne est responsable, chez la femme, d'une accélération du remodelage osseux et notamment de la résorption, ayant pour conséquences l'amincissement des corticales et des travées osseuses, ainsi que la perforation des travées et la diminution de leurs connexions. Ces mécanismes expliquent la baisse de la DMO et l'altération de la microarchitecture corticale et trabéculaire.
- *Chez l'homme*, la diminution progressive, et non brutale, de la sécrétion androgénique testiculaire liée au vieillissement, ainsi qu'un moindre amincissement des corticales, expliquent la perte osseuse trabéculaire linéaire et une moindre altération de la microarchitecture osseuse. Cependant, la survenue d'un hypogonadisme entraîne une perte osseuse.
- L'*hyperparathyroïdie secondaire* correspond à l'augmentation réactionnelle de la sécrétion de parathormone en réponse à une hypocalcémie, souvent causée par une insuffisance en vitamine D par manque d'exposition solaire et diminution de la capacité de synthèse liée au vieillissement. Elle entraîne une augmentation du remodelage osseux qui se traduit par une perte osseuse corticale et trabéculaire. La correction de la carence en calcium et en vitamine D permet de prévenir ce phénomène.
- L'*héritabilité* : l'héritabilité de la variabilité du pic de masse osseuse est de l'ordre de 80 % et le risque de survenue d'une ostéoporose est élevé chez les descendants d'un sujet ostéoporotique.
- Une *activité physique régulière*, « en charge », augmente le gain de masse osseuse au cours de la croissance et contribue à préserver le capital osseux à l'âge adulte. À l'inverse, l'immobilisation ou l'alitement prolongé induisent une perte osseuse.

C Facteurs de risque de fracture ostéoporotique

Comme cela a été souligné précédemment, la diminution de la DMO est le déterminant principal du risque de fracture ostéoporotique ■. Les études épidémiologiques montrent qu'une diminution d'un écart-type de la

DMO par rapport à la moyenne pour l'âge multiplie par deux le risque de fracture. Cependant, la valeur de la DMO, ou sa variation sous l'effet d'un traitement, ne permet d'expliquer qu'une partie de ce risque et il existe un important chevauchement des valeurs de DMO entre les sujets ayant et ceux n'ayant pas de fracture. Environ la moitié des fractures ostéoporotiques surviennent chez des patients qui ont simplement une ostéopénie en DXA. Il existe donc d'autres facteurs de risque de fracture à prendre en compte comme les facteurs de qualité osseuse et notamment l'étude de la microarchitecture, déterminant indépendant du risque fracturaire. L'étude de la microarchitecture osseuse nécessite la réalisation d'une biopsie osseuse et n'est donc pas accessible pour tous les patients. Des méthodes non invasives utilisant des tomodensitomètres (pQCT) ou des IRM de haute définition sont en cours d'étude sur les os périphériques.

Pour le clinicien, un certain nombre de facteurs cliniques doivent être pris en compte ■:

- un *antécédent de fracture ostéoporotique personnel*, quel qu'en soit le site, augmente significativement le risque de survenue d'une nouvelle fracture, indépendamment de la valeur de la DMO, et cette augmentation est proportionnelle au nombre initial de fractures ;
- le *vieillessement* est un facteur de risque fracturaire primordial, indépendant de la DMO. Chez le sujet âgé, le risque de survenue d'une fracture ostéoporotique, en particulier d'une FESF, est étroitement lié au risque de chute ;
- la survenue d'une *chute* est un facteur de risque majeur de fracture, particulièrement chez les personnes âgées. Parmi les facteurs de risque de chute, on peut citer les facteurs intrinsèques : neuromusculaires et les troubles de l'équilibre et de la marche, la diminution de l'acuité visuelle, la baisse de l'audition, l'utilisation de médicaments psychotropes, la polymédication, les altérations des fonctions cognitives, la maladie de Parkinson, les séquelles d'AVC, la dépression et la démence, la carence en vitamine D. Sont reconnus comme facteurs de risque de chute extrinsèques, les facteurs suivants : consommation d'alcool, sédentarité, malnutrition, facteurs environnementaux (habitat mal adapté, terrain irrégulier, etc.), mauvaise ou non-utilisation d'une canne, les facteurs socio-économiques.

En pratique, la décision thérapeutique est guidée par une évaluation du risque individuel de fracture ostéoporotique ■. Ce risque repose sur la prise en compte des facteurs de risque suivants :

- *âge ;*
- *densité minérale osseuse basse ;*
- *antécédent personnel de fracture ostéoporotique ;*
- *antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les parents du premier degré ;*
- *corticothérapie ancienne ou actuelle ;*
- *maigreur : IMC < 19 kg/m² ;*
- *ménopause précoce (< 40 ans) ;*
- *aménorrhée primaire ou secondaire ;*
- *tabagisme ;*
- *consommation excessive d'alcool ;*
- *mauvais état de santé ; plus de trois maladies chroniques ;*
- *hyperthyroïdie ;*
- *polyarthrite rhumatoïde ;*
- *cancer du sein ;*
- *augmentation du remodelage osseux : élévation des marqueurs de résorption ;*
- *diminution de l'acuité visuelle ;*
- *troubles neuromusculaires ou orthopédiques ;*
- *immobilisation très prolongée ;*
- *risque de chute ;*
- *faibles apports calciques ;*
- *carence en vitamine D.*

La *corticothérapie*, quel qu'en soit le motif, est à l'origine d'une perte osseuse dont l'intensité dépend de la dose reçue et de la durée du traitement, pouvant conduire à la survenue de fractures avec un niveau de DMO plus élevé que dans l'ostéoporose post-ménopausique.

Les *causes médicamenteuses d'ostéoporose* sont : corticoïdes, antiaromatases (cancer du sein), antiandrogènes (cancer de la prostate), HBPM...

La recherche d'une cause d'ostéoporose secondaire est importante ■, tout particulièrement chez l'homme : corticothérapie, hypogonadisme, hyperparathyroïdie primitive, surconsommation alcoolique (> 3 unités par jour), tabagisme, hémochromatose génétique, maladies de l'appareil digestif (gastrectomie, résections intestinales étendues, entérocolopathies inflammatoires, syndromes de malabsorption, maladie cœliaque...), maladies inflammatoires chroniques en dehors de toute corticothérapie (polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrites...), hyperthyroïdie (ou un traitement trop dosé en hormones thyroïdiennes), anorexie mentale, mastocytose.

Le *score du FRAX*® est un outil proposé par l'OMS qui permet de quantifier le risque de fractures majeures (FESF, humérus, poignets et fractures vertébrales cliniques) et de FESF dans les dix ans et qui a été validé chez les femmes ménopausées. Le calcul du FRAX® n'est pas utile chez les patientes dont l'indication de traiter est évidente (antécédent de fracture ostéoporotique sévère ou $T\text{-score} \leq -3$). Le calcul du FRAX® est en revanche utile chez les patientes aux antécédents de fracture non sévère ou ayant une DMO > -3. La décision de traiter dépend dans ce dernier cas de la valeur du FRAX® calculé et de l'âge de la patiente. Le calcul du FRAX® peut être réalisé directement à partir du site internet gratuit du FRAX®¹.

IV Diagnostic de l'ostéoporose

L'ostéoporose doit 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 (ostéoporose densitométrique).

A Fractures ostéoporotiques

La survenue de fractures fait toute la gravité de la maladie ostéoporotique ■. Les fractures ostéoporotiques sont la conséquence d'une diminution des capacités de résistance mécanique du squelette. À ce titre, elles sont classées dans le groupe des fractures par insuffisance osseuse (on distingue trois groupes de fractures : les fractures traumatiques, les fractures pathologiques et les fractures de contrainte ; les fractures de contrainte comprennent les fractures de fatigue et les fractures par insuffisance osseuse).

Toute fracture survenant en dehors d'un traumatisme violent, c'est-à-dire pour une énergie correspondant à une simple chute de sa hauteur, doit faire évoquer le diagnostic d'ostéoporose (sauf les fractures du crâne, du rachis

¹ Site internet du FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12>).

cervical, des doigts et des orteils). Les plus fréquentes des fractures ostéoporotiques sont la fracture du poignet (fracture de Pouteau-Colles, survenant autour de l'âge de soixante ans), la fracture vertébrale (préférer le terme de fracture à celui, ambigu, de tassement ; survenant autour de l'âge de soixante-dix ans) et la FESF (survenant autour de l'âge de quatre-vingts ans). Ainsi, la fracture du poignet doit être considérée comme un signal d'alarme conduisant à la recherche de facteurs de risque d'ostéoporose et à la réalisation d'une ostéodensitométrie. Ces trois types de fracture ne doivent pas faire oublier les autres fractures périphériques ostéoporotiques, trop souvent négligées : humérus, côtes, bassin, jambe... qui doivent être prises en compte dans la décision thérapeutique dès lors qu'elles apparaissent de nature ostéoporotique au sens défini plus haut. Une DMO basse isolée n'est pas douloureuse ! Seules les fractures le sont. Ainsi, devant des rachialgies aiguës ou chroniques, et en l'absence de fracture vertébrale sur les radiographies, d'autres diagnostics doivent être évoqués (rachialgies d'origine dégénérative, infectieuse, ou tumorale). 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. Elle peut au contraire se traduire par un syndrome fracturaire dorsal ou lombaire à l'origine de rachialgies aiguës d'horaire mécanique (la douleur est très nettement soulagée par le décubitus strict et elle s'aggrave à la moindre mobilisation) et d'une impotence fonctionnelle sévère. La douleur s'estompe habituellement en quatre à six semaines. L'état général du patient est conservé et l'examen neurologique est normal (la fracture ostéoporotique du corps vertébral respecte le mur postérieur). Au total, environ deux tiers des fractures vertébrales ne sont pas portées à la connaissance médicale lors de l'épisode fracturaire, ce qui pose un problème quant à leur mise en évidence et incite à pratiquer des radiographies en cas de suspicion ou de perte de taille significative (3 cm et plus) ; en effet, la constatation d'une fracture vertébrale ostéoporotique impose la mise en route d'un traitement efficace.

B Ostéoporose densitométrique

Lors de la survenue d'une fracture d'allure ostéoporotique (ou sa découverte sur des radiographies), ou devant la découverte par l'interrogatoire d'un ou plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose, la réalisation d'une ostéodensitométrie permet de confirmer l'existence d'une densité osseuse basse.

Surtout, la mesure de la densité minérale osseuse permet de faire le diagnostic **avant** la survenue d'une fracture en présence de facteurs de risque d'ostéoporose.

Les indications d'ostéodensitométrie reconnues et remboursées par l'Assurance maladie sont les suivantes.

- *Pour un premier examen dans la population générale, quels que soient l'âge et le sexe :*
 - en cas de signe d'ostéoporose : découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale, sans contexte traumatique évident ; antécédent de fracture périphérique sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, du rachis cervical, des orteils, des doigts) ;
 - en cas de pathologie ou de traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose : en cas d'initiation d'une corticothérapie $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone pour une durée de plus de trois mois ;
 - en cas d'antécédent documenté de pathologie ou de traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par analogue de la Gn-RH], hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive et ostéogenèse imparfaite).
- *Chez la femme ménopausée (y compris celles recevant un traitement hormonal de la ménopause aux posologies inférieures à celles recommandées) : indications supplémentaires :*
 - antécédent de FESF non traumatique chez un parent au premier degré ;
 - IMC < 19 kg/m² ;
 - ménopause avant quarante ans qu'elle qu'en soit la cause ;
 - antécédent de prise de corticoïdes pendant au moins trois mois consécutifs à une dose $\geq 7,5$ mg/kg d'équivalent prednisone.
- *Pour un deuxième examen :*
 - à l'arrêt d'un traitement anti-ostéoporotique (en dehors d'un arrêt précoce pour événement indésirable) chez la femme ménopausée ;
 - chez la femme ménopausée sans fracture, lorsqu'un traitement n'a pas été mis en route après un premier examen montrant une valeur normale ou une ostéopénie densitométrique, une deuxième

ostéodensitométrie peut être proposée trois à cinq ans après la première en fonction de l'apparition de nouveaux facteurs de risque.

C Explorations complémentaires

Elles ont pour objectif d'affirmer la nature ostéoporotique de la fracture, de mettre éventuellement en évidence une cause d'ostéoporose secondaire et surtout d'éliminer les autres causes de fragilité osseuse dont la prise en charge est différente ■(cf. § IV.D. Diagnostics différentiels).

1 Explorations par imagerie médicale

Les radiographies standard de la fracture montrent l'existence d'une déminéralisation homogène sans signe d'ostéolyse. Au rachis, plusieurs arguments plaident en faveur de la nature ostéoporotique d'une fracture vertébrale :

- fracture située sous la quatrième vertèbre dorsale ;
- absence d'ostéolyse (« signe du puzzle » : bien que fracturée, la corticale de la vertèbre peut être suivie sur toute sa longueur) ;
- respect du mur vertébral postérieur et de l'arc postérieur (en particulier les pédicules).

Cependant, aucun de ces signes n'est totalement spécifique. En cas de doute, la réalisation d'un scanner, ou mieux d'une IRM, permettra de confirmer l'absence de signes évocateurs d'une autre origine, en particulier tumorale.

2 Explorations biologiques

Il n'y a pas de consensus sur les examens initiaux à effectuer systématiquement. On peut proposer de doser initialement :

- hémogramme ;
- électrophorèse des protéines sériques ;
- CRP ;
- calcémie, phosphatémie, créatininémie avec estimation de la clairance selon la formule de Cockcroft ou MDRD ;
- 25(OH)D3 ;

- sur les urines des vingt-quatre heures : calciurie, créatininurie.

Ces dosages ont pour but d'*éliminer une ostéopathie maligne* (myélome ou métastases). Au cours de l'ostéoporose ces examens sont le plus souvent normaux. Il n'existe pas de syndrome inflammatoire, ni de gammopathie monoclonale. La découverte d'une hypercalcémie dans ce contexte doit faire rechercher une cause maligne ou une hyperparathyroïdie primitive (avec souvent une hypophosphatémie associée) ; les autres causes d'hypercalcémie ne doivent pas être oubliées (sarcoïdose, surdosage en vitamine D...).

À ces examens peuvent être ajoutés, dans un deuxième temps, en fonction des données de l'examen clinique et des premiers résultats, des dosages biologiques permettant d'identifier une *cause secondaire d'ostéoporose* :

- une *cause endocrinienne* : PTH (hyperparathyroïdie), TSH (hyperthyroïdie ou surdosage en hormone thyroïdienne lors d'un traitement), cortisolurie des vingt-quatre heures (hypercorticisme), coefficient de saturation de la transferrine (hémochromatose) et chez l'homme la testostérone plasmatique (hypogonadisme) ;
- une *malabsorption intestinale*, notamment la maladie cœliaque d'expression parfois infraclinique. Dans certains cas, on peut être amené à rechercher la présence d'anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminases ;
- une *mastocytose*.

Il existe des *marqueurs biologiques du remodelage osseux* capables d'évaluer l'activité de formation osseuse (ostéocalcine, phosphatases alcalines osseuses) ou l'activité de résorption osseuse (télopeptides du collagène : CTX, NTX). Ces marqueurs sériques n'ont pas leur place dans le diagnostic, ni le bilan initial d'une ostéoporose. Ils sont utilisés par certains lors des traitements antirésorbeurs dans deux circonstances :

- amélioration de l'estimation du risque fracturaire (le fait d'avoir une augmentation de la résorption osseuse en cas de densité basse augmente le risque de fracture) ;
- suivi à court terme des traitements : ces marqueurs sensibles permettent de juger de l'effet pharmacologique des traitements en quelques mois, avant les variations densitométriques ainsi que de l'observance.

À l'issue de ce bilan, il est rarement nécessaire de recourir à la biopsie osseuse avec double marquage à la tétracycline en cas d'ostéoporose fracturaire avec une DMO peu abaissée en l'absence de cause retrouvée, chez des gens jeunes, en cas d'incertitude diagnostique ou de suspicion d'ostéomalacie.

D Diagnostics différentiels

Devant une fracture d'allure ostéoporotique ou lors de la découverte d'une ostéoporose densitométrique, le *diagnostic d'ostéoporose ne peut être retenu qu'après avoir éliminé* :

- une ostéopathie déminéralisante maligne ;
- un trouble de la minéralisation osseuse comme l'ostéomalacie.

En effet, ces affections peuvent se manifester par une diminution de la DMO, mais leur prise en charge est évidemment différente.

Toute atypie dans la présentation clinique, ou toute anomalie dans les explorations complémentaires initiales, doit faire reconsidérer le diagnostic d'ostéoporose commune :

- un *myélome multiple* doit être évoqué systématiquement car, dans sa « forme décalcifiante diffuse », il peut parfaitement mimer une ostéoporose commune ;
- l'hypothèse d'une fracture sur une *métastase vertébrale de tumeur solide* doit être évoquée en cas d'antécédent de cancer ou lorsque la douleur est inflammatoire et que l'état général est altéré. La radiographie standard et l'IRM apportent habituellement des arguments pour cette hypothèse mais, parfois, seule la biopsie vertébrale en apporte la confirmation ;
- éliminer une *ostéomalacie* : dépister une carence en vitamine D qui peut se révéler par l'association d'une hypocalcémie, d'une hypophosphatémie et d'une hypocalciurie. Il existe d'autres causes d'ostéomalacie non carencielles. La seule façon d'affirmer le diagnostic est d'effectuer une biopsie osseuse avec double marquage à la tétracycline.

Le diagnostic de la carence en vitamine D repose sur le dosage de la 25-OH vitamine D. La carence en vitamine D est définie par une valeur de 25-OH vitamine D < 10 ng/mL (25 nmol/L), l'insuffisance en vitamine D par une valeur comprise entre 10 et 30 ng/mL (25 à 75 nmol/L). Actuellement, les taux de 25-OH vitamine D recommandés sont compris entre 30 et 70 ng/mL (75 à 175 nmol/L) et le risque d'intoxication en vitamine D

apparaît pour des taux supérieurs à 150 ng/mL (375 nmol/L). L'insuffisance en vitamine D est génératrice d'ostéoporose, le plus souvent par hyperparathyroïdie secondaire. La carence en vitamine D est responsable de rachitisme chez l'enfant et d'ostéomalacie chez l'adulte. Cette dernière est fréquemment observée chez les personnes âgées de plus de soixante-cinq ans et institutionnalisées. La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est observée chez les sujets ne s'exposant pas ou peu au soleil, chez les patients souffrant de maladies chroniques telles que les bronchopneumopathies chroniques obstructives, les insuffisances viscérales (cardiaques ou hépatiques), les cancers évolutifs, mais également chez les patients diabétiques, obèses et chez les femmes enceintes.

Bien que de nombreuses études démontrent une association entre ces pathologies chroniques et la carence en vitamine D, le rapport de la HAS 2013 recommande de dépister une carence en vitamine D seulement dans les cas suivants :

- suspicion de rachitisme ou d'ostéomalacie ;
- utilisation des médicaments de l'ostéoporose et suivi des recommandations de l'AMM ;
- situations particulières : personnes âgées faisant des chutes répétées, suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal, traitement chirurgical de l'obésité de l'adulte.

V Traitement

A Mesures générales

Quel que soit l'âge du patient et quel que soit l'objectif poursuivi (prévention de l'ostéoporose ou traitement d'une ostéoporose avérée), les mesures hygiéno-diététiques suivantes doivent toujours être mises en œuvre ■:

- assurer des apports calciques alimentaires satisfaisants de l'ordre de 1 g par jour et un taux sérique de vitamine D normal (≥ 30 g/mL) :
 - si nécessaire par la prescription d'une supplémentation médicamenteuse en calcium (après avoir évalué les apports alimentaires du patient par un questionnaire simple) et en vitamine D,
 - en cas de régime hypocholestérolémiant ou hypocalorique, on peut recourir aux laitages allégés dont la teneur en calcium demeure identique à celle des laitages non allégés,

- il ne faut pas négliger les apports calciques fournis par certaines eaux minérales fortement minéralisées (Contrex®, Hépar®, Courmayeur®, etc.) qui, de plus, chez les personnes âgées permettent une bonne hydratation ;
- inciter le patient à maintenir une activité physique régulière, en charge ;
- conseiller la suppression du tabac et traiter l'alcoolisme.

B Thérapeutiques de l'ostéoporose

1 Traitements disponibles

Les traitements anti-ostéoporotiques freinent la résorption osseuse, stimulent la formation osseuse ou peuvent avoir une action mixte. Surtout, ils diminuent le risque de fracture vertébrale d'environ 40 à 70 % (en fonction des médicaments et de la gravité de l'ostéoporose) et le risque de fracture périphérique de 30 à 40 %.

a

Médicaments freinant la résorption osseuse

Traitement hormonal de la ménopause

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) n'est plus proposé dans le cadre du traitement de l'ostéoporose en raison de l'augmentation modérée du risque de cancer du sein et d'accident cardiovasculaire qu'il induit. Néanmoins, si sa prescription est justifiée pour traiter des troubles climatiques invalidants, il s'agit d'un traitement préventif efficace qui permet de traiter les deux affections, en l'absence de contre-indication. Sa prescription est habituellement limitée dans le temps, en période post-ménopausique précoce.

Raloxifène

Le raloxifène appartient à la classe des SERM (modulateurs sélectifs du récepteur aux œstrogènes). Il est prescrit à la dose de 60 mg par jour. Il est contre-indiqué en cas d'antécédent thromboembolique et n'a aucune action contre les bouffées de chaleur qu'il peut parfois accentuer. Il freine le remodelage osseux, augmente la DMO et diminue l'incidence des fractures vertébrales. Il n'a pas montré d'efficacité sur les fractures périphériques. Il a été récemment démontré que le raloxifène pouvait également diminuer le risque de survenue d'un cancer du sein.

Bisphosphonates

Les bisphosphonates, alendronate (70 mg en une prise orale par semaine) et risédronate (35 mg en une prise orale par semaine), sont anti-ostéoclastiques et freinent le remodelage osseux, augmentent la densité osseuse et diminuent l'incidence des fractures vertébrales, non vertébrales et les fractures de l'extrémité supérieure du fémur. Ils sont contre-indiqués en cas d'antécédent d'œsophagite et nécessitent que les règles d'administration soient scrupuleusement respectées ; particulièrement la prise le matin à jeun avec un grand verre d'eau du robinet en dehors de toute prise alimentaire, médicamenteuse ou calcique sous peine que le produit ne soit pas absorbé. Les patients ne doivent pas se coucher dans les trente minutes suivant la prise pour éviter les effets secondaires œsophagiens. L'ibandronate (150 mg en une prise orale mensuelle ou 3 mg en intraveineux tous les trois mois) n'a pas démontré son efficacité pour prévenir la survenue de fractures périphériques alors que le zolédronate (5 mg) administré par voie intraveineuse tous les ans est efficace pour prévenir les fractures vertébrales et périphériques dont la FESF. Les bisphosphonates augmentent le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Les patients sous bisphosphonates doivent ainsi avoir un suivi régulier chez leur dentiste pour traiter les foyers infectieux dentaires chroniques, facteurs favorisant d'ostéonécrose de la mâchoire sous bisphosphonates.

Dénosumab

Le dénosumab est une biothérapie ciblant le RANKL (anticorps monoclonal anti-RANKL) ayant une action inhibitrice de la résorption osseuse. Il s'administre par voie sous-cutanée (à la posologie de 60 mg) tous les six mois. Il est indiqué dans l'ostéoporose post-ménopausique sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux bisphosphonates et chez l'homme en prévention de l'ostéoporose secondaire à un traitement hormono-ablatif pour cancer de la prostate. Il est contre-indiqué en cas d'hypocalcémie. Comme les bisphosphonates, il augmente le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

b

Médicaments stimulant la formation osseuse

Le *tériparatide* est un fragment recombinant 1–34 de la parathormone. C'est un traitement ostéoformateur lorsqu'il est administré quotidiennement par voie sous-cutanée à la dose de 20 µg pendant une durée de dix-huit mois. Il augmente le remodelage osseux au bénéfice de la formation osseuse et induit une augmentation de la

DMO et une diminution de l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales. Il est réservé aux formes sévères. Le libellé de l'AMM n'autorise le remboursement en France que lorsqu'il existe deux fractures vertébrales prévalentes. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'hypercalcémie, de maladies métaboliques osseuses autres que l'ostéoporose post-ménopausique (dont l'hyperparathyroïdie primitive et la maladie de Paget), d'élévation inexplicite des phosphatases alcalines, d'antécédent de radiothérapie et en cas de tumeur osseuse ou de métastases.

2 Chez l'homme

Chez l'homme, seuls l'alendronate, le risédronate, le zolédronate, le tériparatide, font l'objet d'une AMM en France.

C Indications thérapeutiques

En dehors des mesures générales toujours indiquées dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique, il est parfois nécessaire d'introduire un traitement anti-ostéoporotique. On peut distinguer plusieurs situations (fig. 8.2 et 8.3).

Fig. 8.3

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

Fig. 8.2

Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique.

1 En cas de fracture

- *Devant une fracture sévère* (vertèbre, FESF, FESH, trois côtes simultanées, fémur distal, tibia proximal, bassin) un traitement est impératif. Le choix peut se porter sur un bisphosphonate, du raloxifène (pour un âge inférieur à soixante-dix ans, car il n'est pas efficace sur la réduction des fractures périphériques), du dénosumab ; le tériparatide est réservé aux formes graves caractérisées par la présence d'au moins deux fractures vertébrales (si deux fractures vertébrales ou plus).

- *Devant une fracture périphérique non sévère* (par exemple, poignet, cheville), on propose un traitement si $T\text{-score} < -3$ et ou si le T est > -3 en fonction de la probabilité de fractures majeures dans les dix ans déterminée par le calcul du FRAX®. Le choix peut se porter sur un bisphosphonate, du raloxifène (pour un âge inférieur à soixante-dix ans), du dénosumab.

2 S'il n'existe pas de fracture

Un traitement est mis en route si :

- $T\text{-score} \leq -3$;
- $T\text{-score} > -3$ en fonction de la probabilité de fractures majeures dans les dix ans mesurée par le calcul du FRAX®.

En cas d'ostéopénie densitométrique ($-2,5 < T\text{-score} < -1$), les mesures générales sont habituellement suffisantes (marche à pied, apport de calcium et parfois de vitamine D, sevrage tabagique...) ; un traitement est parfois proposé chez une patiente qui cumule de nombreux facteurs de risque cliniques, selon les résultats du FRAX®.

3 Au cours de la corticothérapie

Le risque de fracture est très élevé, en particulier chez la femme ménopausée. Il est recommandé de proposer une supplémentation en calcium et en vitamine D à tous les patients et de mesurer la densité osseuse en début de traitement et de prescrire un bisphosphonate dès que $T\text{-score} < -1,5$. Chez les femmes et les hommes de 50 ans et plus, un traitement par bisphosphonate ou téraparatide sera prescrit si la dose de prednisone est $\geq 7,5$ mg par jour, ou en cas d'antécédent de fracture à basse énergie, ou si le sujet est âgé de 70 ans ou plus, ou en cas de $T\text{-score} < -2,5$ à l'un des sites mesurés.

D Prévention des chutes

Il s'agit d'une mesure thérapeutique fondamentale pour les patients les plus âgés ■.

Il faut repérer les patients « chuteurs » : les chutes sont favorisées par les affections neurodégénératives, la maladie de Parkinson, certains traitements (antihypertenseurs, benzodiazépines...), les troubles visuels (cataracte), un mauvais chaussage, des obstacles dans l'habitat... Il faut essayer de les prévenir en influant sur ces facteurs. Des ateliers « équilibre » avec des programmes préventifs existent dans certaines villes.

Des « protecteurs de hanches » ont montré une certaine efficacité antifracturaire chez des patients en institution dans certaines études mais pas dans d'autres...

Points clés

- L'ostéoporose concerne environ 40 % des femmes ménopausées. Son incidence augmente, surtout en raison du vieillissement de la population.
 - Après cinquante ans, l'existence de facteurs de risque cliniques d'ostéoporose fait évoquer le diagnostic d'ostéoporose, justifiant la réalisation d'une ostéodensitométrie.
 - La mesure de la densité minérale osseuse par l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X, couplée à l'analyse des facteurs de risque cliniques, est le meilleur moyen d'évaluer le risque de fracture ostéoporotique d'un individu.
 - La survenue non traumatique d'une fracture fait évoquer le diagnostic d'ostéoporose. L'existence d'une fracture augmente le risque de nouvelle fracture quelle que soit la valeur de la densité minérale osseuse.
 - Le diagnostic d'ostéoporose commune ne doit être retenu qu'après avoir éliminé les nombreuses causes d'ostéoporose secondaire et les autres ostéopathies fragilisantes.
 - Le traitement de l'ostéoporose peut être préventif ou curatif. Il doit comporter des mesures hygiéno-diététiques et, selon les cas, la prescription de médicaments augmentant la densité minérale osseuse et réduisant le risque de fracture ostéoporotique.
-