



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>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Emmanuel JEANPIERRE

Le jeudi 19 juin 2014

L'ostéoporose et son traitement à l'épreuve des faits.
Etude rétrospective des pratiques cliniques de la prise en charge médicale
proposée à 222 patients, recrutés en 4 ans dans la filière
« pour la Qualité de l'Os en Lorraine » (QOL)

Examineurs de la thèse :

M. WERYHA Georges
M. KLEIN Marc
M. GALOIS Laurent
Mme KEARNEY-SCHWARTZ Anna
M. DOLLET Jean-Marc

Professeur, Président
Professeur, Juge
Professeur, Juge
Docteur, Juge
Docteur, Directeur

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
• « Gestion DU – DIU »	Professeur Bruno LEHEUP
- Plan campus :	Professeur Laurent BRESLER
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Didier MAINARD
- Recherche :	Professeur Jacques HUBERT
- Relations Internationales :	Docteur Christophe NEMOS
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Professeure Annick BARBAUD
- Réingénierie professions paramédicales :	

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
 Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
 Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
 Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
 Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT
 Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
 Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
 Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
 Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
 Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER
 Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET
 Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christos CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIOWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO
=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS – Madame Natalia DE ISLA – Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Georges WERYHA,

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques.

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté la présidence de ce jury de thèse.

Nous éprouvons une importante gratitude pour votre grande disponibilité, votre patience et vos conseils précieux lors de la réalisation de ce travail.

Veillez accepter ce travail comme le témoignage de notre reconnaissance pour la qualité supérieure de votre enseignement et l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Marc KLEIN,

Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous avons eu l'honneur au cours de notre cursus de bénéficier de la grande qualité de votre enseignement et de vos qualités humaines.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profonde estime.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Laurent GALOIS,

Professeur de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique.

Nous vous sommes extrêmement reconnaissants d'avoir accepté avec spontanéité de juger notre travail.

Nous avons eu l'occasion au cours de nos études d'apprécier la qualité et la rigueur de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et juge,

Madame le Docteur Anna KEARNEY-SCHWARTZ,

Docteur en Gériatrie et en Angéiologie.

Nous avons été sensibles à l'accueil que vous nous avez fait et nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

Votre pratique de la médecine et vos qualités humaines sont un exemple.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de nos sentiments respectueux.

A notre juge et Directeur,

Monsieur le Docteur Jean-Marc DOLLET,

**Docteur en Diabétologie, en Nutrition et en Maladies
Métaboliques.**

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger et de juger ce travail.

Nous vous remercions pour votre soutien tout au long de ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

Merci à Séverine PETIT et Dominique RENAUD, attachées de Recherche Clinique dans le service d'Endocrinologie du CHU de Nancy, pour leur accueil chaleureux, leur soutien et leur gentillesse tout au long de ce travail.

Merci à Annick LELIEVRE et Monique GAYET, secrétaires dans le service d'Endocrinologie du CHU de Nancy, pour leur aide indispensable au cours de la phase de recherche des dossiers.

Merci à Madame le Docteur NGUYEN Phi Linh, Praticien Hospitalier dans le service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques du CHU de Nancy, pour sa grande disponibilité et son aide précieuse dans l'élaboration des statistiques.

Merci à Madame le Docteur DOUSSET Brigitte, Praticien Hospitalier au Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire de l'Hôpital Central du CHU de Nancy, pour son accueil et son écoute dans la collecte des données biologiques.

Merci à mes 2 Marie pour leur relecture sérieuse et attentionnée, riche d'enseignements.

Merci à Julien pour ses prouesses informatiques et son sauvetage.

Merci à mes grands-parents, à ma famille et à mes amis pour leurs pensées, leur réconfort et leur soutien tout au long de ce travail.

Merci aux médecins, à mes maîtres de stage et au personnel hospitalier qui m'ont accompagné et formé tout au long de mon cursus.

Merci à Monsieur le Docteur STEFFANN Laurent pour son soutien.

A la mémoire de mon papa, parti trop tôt

A la mémoire de mon grand-père, un papy et un médecin exemplaires

A ma maman, au courage inégalable et à l'amour inébranlable

A ma sœur, Marie

A Marie

A ma famille

A mes amis d'enfance déodatiens

A mes amis et collègues

A mes amis

A ma belle-famille

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

LISTE DES ABREVIATIONS

AFLAR : Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ATCD : Antécédent
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BJD : Bone & Joint Decade
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
CH : Centre Hospitalier
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CLU : Cortisol Libre Urinaire
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use
DMO : Densité Minérale Osseuse
DS : Déviation Standard
DXA ou DEXA : Dual Energy photon X-ray Absorptiometry (ou en français : ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique aux rayons X)
EMA : European Medicines Agency
EPP : Electrophorèse des Protéines Plasmatiques
ETP : Education Thérapeutique des Patients
F : Femme
FESF : Fracture de l'Extrémité Supérieure du Fémur
FESH : Fracture de l'Extrémité Supérieure de l'Humérus
FSH : Follicle Stimulating Hormone
γGT : Gamma Glutamyl Transpeptidase
GRIO : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
H : Homme
HAS : Haute Autorité de Santé
HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate
HDJ : Hospitalisation De Jour
IDM : Infarctus Du Myocarde
IGF : Insulin-like Growth Factor
IL : Interleukine
IMC : Indice de Masse Corporelle
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IOF : International Osteoporosis Foundation
IPP : Inhibiteur de Pompes à Protons
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LH : Luteinizing hormone
NFS : Numération Formule Sanguine
NOF : National Osteoporosis Foundation
NOGG : National Osteoporosis Guideline Group
NOS : National Osteoporosis Society
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OPG : Ostéoprotégérine
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PR : Polyarthrite Rhumatoïde
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PTH : Parathormone
QOL : filière « pour la Qualité de l'Os en Lorraine »
RP : Radiographie Pulmonaire
SAU : Service d'Accueil des Urgences
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulates
SFR : Société Française de Rhumatologie
SOFCOT : SOciété Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
SSR : Soins de Suite et de Rééducation
Sv : Sievert
TDM : Tomodensitométrie
THS : Traitement Hormonal Substitutif
TNF : Tumour Necrosis Factor
TGF : Tumour Growth Factor
TP : Taux de Prothrombine
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
UE : Union Européenne
UI : Unités Internationales
VS : Vitesse de Sédimentation

Table des matières

1. INTRODUCTION	20
1.1. Historique	20
1.2. Définition	21
1.2.1. Définition nominale.....	21
1.2.2. Définition densitométrique	21
1.3. Physiologie osseuse et physiopathologie	22
1.3.1. Physiologie du remodelage osseux	22
1.3.2. Rôle des œstrogènes	23
1.3.3. Mécanismes physiopathologiques de l'ostéoporose	24
1.4. Données épidémiologiques	29
1.4.1. Epidémiologie de l'ostéoporose	29
1.4.2. Epidémiologie des fractures ostéoporotiques	31
1.4.3. Epidémiologie des chutes	34
1.5. L'approche diagnostique	35
1.5.1. Evaluation anamnestique du risque de fracture	35
1.5.2. Signes radio-cliniques d'appel	38
1.5.3. Outil FRAX : une estimation du risque individuel absolu de fracture	40
1.6. Diagnostics différentiels et causes d'ostéoporose secondaire.....	44
1.7. Prévention et précautions à prendre avant de commencer un traitement	46
1.7.1. Nutrition	46
1.7.2. Alcoolisme et tabagisme.....	50
1.7.3. Exercice physique.....	51
1.7.4. Prévention des chutes	51
1.7.5. Education thérapeutique du patient.....	52
1.8. Traitements médicamenteux de l'ostéoporose.....	53
1.8.1. Traitements anti-résorptifs.....	53
1.8.2. Traitements ostéoformateurs.....	56
1.8.3. Découplants positifs	57
1.8.4. Place du traitement hormonal de la ménopause (THS)	58
1.8.5. Les nouvelles cibles thérapeutiques	58
1.9. Observance et éducation thérapeutique	60
1.10. Résultats des traitements.....	62
1.10.1. Traitements antirésorptifs	62
1.10.2. Traitements ostéoformateurs	63
1.10.3. Découplants positifs	64
1.10.4. Place du traitement hormonal de la ménopause (THS)	64
1.10.5. Les nouvelles cibles thérapeutiques.....	64

2. PRISE EN CHARGE DE L'OSTEOPOROSE A NANCY	66
2.1. Objectif	66
2.2. Mode de sélection	66
2.3. Critères d'exclusion	66
2.4. Prise en charge des patients au sein de la filière	67
2.5. Conclusion	67
3. DIAGNOSTIC DE L'OSTEOPOROSE : MYTHES STATISTIQUES OU REALITES CLINIQUES ? ...	68
3.1. Diagnostic positif : la fracture	68
3.2. Prévenir la cascade fracturaire	70
3.2.1. Une notion bien démontrée	70
3.2.2. Pour limiter les conséquences en termes de morbidité et de mortalité... ..	71
3.2.3. ... et maîtriser un coût socio-économique croissant	73
3.3. Place des marqueurs biologiques dans le diagnostic d'ostéoporose	75
3.3.1. Biologie standard	75
3.3.2. Marqueurs du remodelage osseux	76
3.3.3. Densitométrie osseuse	76
4. ETUDE CLINIQUE	83
4.1. Introduction	83
4.2. Matériels et méthodes	84
4.2.1. Population de l'étude	84
4.2.2. Recueil des données	84
4.2.3. Support de l'étude	84
4.2.4. Analyses statistiques	86
4.3. Résultats	87
4.3.1. Population d'étude	87
4.3.2. Données socio-démographiques	87
4.3.3. Année de consultation	89
4.3.4. Caractéristiques cliniques des patients	89
4.3.5. Caractéristiques anamnestiques des patients	92
4.3.6. Caractéristiques thérapeutiques des patients	94
4.3.7. Caractéristiques biologiques des patients	96
4.3.8. Caractéristiques densitométriques des patients (Tableau 16)	97
4.3.9. Caractéristiques radiologiques des patients	98
4.3.10. Caractéristiques des scores FRAX des patients	99
4.3.11. Caractéristiques des indications thérapeutiques à l'issue de l'HDJ	99
4.3.12. Caractéristiques des indications selon les recommandations du GRIO	100
4.3.13. Etude comparative des sous-groupes	101
4.4. Discussion	121

4.4.1.	La population de l'étude.....	121
4.4.2.	Déterminants des fractures sévères	122
4.4.3.	Déterminants de la cascade fracturaire	124
4.4.4.	L'intérêt indiscutable de la filière « QOL »	126
4.4.5.	Discordances entre la pratique clinique et le score FRAX	128
4.4.6.	Déterminants de la décision thérapeutique	130
4.4.7.	Les filières de soins : en réponse au défaut de prise en charge	131
4.4.8.	Perspectives	132
4.4.9.	Limites méthodologiques de l'étude.....	133
4.4.10.	Les points forts de l'étude	134
5.	CONCLUSION.....	135
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	136
	ANNEXE.....	151

1. INTRODUCTION

1.1. Historique

L'étymologie du nom ostéoporose provient du grec. Le mot est composé du préfixe « ostéo » signifiant « l'os », et du radical « poros » signifiant « conduit, passage, pore », suivi du suffixe « ose » servant à définir une maladie. Il prend littéralement le sens « d'os poreux ».

Ce nouveau terme apparaît au début du XIXème siècle suite aux travaux autopsiques de l'anatomo-pathologiste Jean Georges Lobstein (1777-1835), plus connu pour la maladie éponyme : l'ostéogénèse imparfaite ou maladie des os de verres.

Un siècle auparavant, le chirurgien français, Jean-Louis Petit (1674-1750) ouvrait la voie avec son Traité des maladies des os, paru en 1705. Il avait remarqué que certaines fractures osseuses pouvaient être favorisées par « des causes internes qui rendent les os plus fragiles » (1) et que les conséquences n'étaient pas les mêmes. « Celles (les fractures) qui n'ont que de causes externes sont moins dangereuses que celles qui sont compliquées de quelqu'un de ces vices intérieurs capables de rendre les os plus fragiles. » (1)

Ce n'est qu'un siècle plus tard que les travaux autopsiques de J.G. Lobstein lui permettent d'identifier cette nouvelle maladie des os, l'ostéoporose parmi les ostéopathies fragilisantes.

Le Traité d'anatomie pathologique de Lobstein publié en 1829 décrit explicitement cette nouvelle entité : « l'atrophie des os entraîne nécessairement leur fragilité, ils deviennent si friables qu'ils se fracturent pour les causes les plus légères. » (2) Parlant de la fracture spontanée de la cuisse d'un de ses collègues à 88 ans, Lobstein assure qu'il s'agit « probablement en lui d'une suite de l'âge et non de l'effet d'un vice de constitution. » (2) Il avait de plus remarqué que l'âge et la grabatisation favorisaient cet état, « les causes de l'atrophie du système osseux sont, outre certaines maladies (...) la vieillesse et la décrépitude. » (2)

Il parle de « raréfaction de tissu » qui « consiste dans une diminution de cohésion entre les molécules qui composent les parties (...) avec diminution de la masse de ces parties. » (2)

En 1832, le dictionnaire de la langue française et vocabulaire universel des sciences, des arts et des métiers de Raymond répertorie le terme.

C'est à partir des années 1980 et de l'avènement de l'ostéodensitométrie (absorptiométrie biphotonique ou DEXA) qu'il devient possible de diagnostiquer l'ostéoporose avant l'apparition de ses complications fracturaires et de proposer un traitement préventif.

1.2. Définition

1.2.1. Définition nominale

Définie depuis la conférence de consensus de Hong Kong en 1993, éditée par 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 d'un risque élevé de fracture. » (3)

Cette définition a été actualisée et simplifiée en 2001. L'ostéoporose est reconnue comme « une maladie générale du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse prédisposant le patient à un risque accru de fractures. » (4)

La diminution des propriétés biomécaniques de l'os résulte d'une perte progressive de la masse osseuse, mais également d'altérations de la qualité de l'os, en particulier de sa microarchitecture.

Ces phénomènes pathologiques se compliquent de fractures dites de fragilité, survenant spontanément ou à la suite de traumatisme de faible énergie (c'est-à-dire inférieur ou égal à l'énergie d'une chute de sa hauteur à l'arrêt ou à la marche).

La dualité de cette définition repose sur la diminution de la quantité et sur l'altération de la qualité du tissu osseux.

C'est l'ostéopathie fragilisante la plus fréquente (5).

1.2.2. Définition densitométrique

Le développement de la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par l'ostéodensitométrie et la mise en évidence d'une corrélation inverse entre la DMO et le risque fracturaire (risque doublé en moyenne pour la diminution d'un écart-type de la DMO) (6), ont conduit un groupe d'experts de l'OMS à proposer en 1994, une approche quantitative de la définition de l'ostéoporose (7) (Tableau 1).

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

Tableau 1 : Définition ostéodensitométrique de l'ostéoporose, selon l'OMS (8).

1.3. Physiologie osseuse et physiopathologie

1.3.1. Physiologie du remodelage osseux

L'os, tissu vivant, est en perpétuel renouvellement. Chez l'adulte, le tissu osseux « ancien » est remplacé par une quantité équivalente de tissu osseux nouveau. Ce mécanisme est le remodelage osseux, assurant une bonne et permanente trophicité de l'os.

Le remodelage osseux est un équilibre entre résorption et formation osseuses, dépendant de 2 grands types cellulaires :

- Les ostéoclastes, cellules multinucléées issues de la lignée monocytes/macrophages (cellules souches hématopoïétiques), spécialisées dans la résorption osseuse, par l'intermédiaire d'enzymes comme les métalloprotéases et la cathepsine K.
- Les ostéoblastes, d'origine mésenchymateuse, responsables de la formation osseuse (9), en produisant les constituants de la matrice et en assurant la minéralisation du tissu ostéoïde (10).

Ces cellules sont contrôlées par des hormones systémiques, des cytokines et de nombreux facteurs locaux, qui interagissent dans cette régulation (Figure 1). Leurs mécanismes d'action sont étroitement liés.

La formation et l'activité des ostéoclastes sont régulées par des facteurs directement synthétisés par les ostéoblastes. Ces facteurs sont la cible actuelle des nouvelles thérapeutiques, dont deux jouent un rôle essentiel (11):

- Le M-CSF (macrophage stimulating factor) qui est un facteur de survie des précurseurs ostéoclastiques.
- Le RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) qui, une fois fixé à son récepteur membranaire ostéoclastique, possède une action double : stimulante sur la différenciation des précurseurs ostéoclastiques et activatrice des ostéoclastes matures.

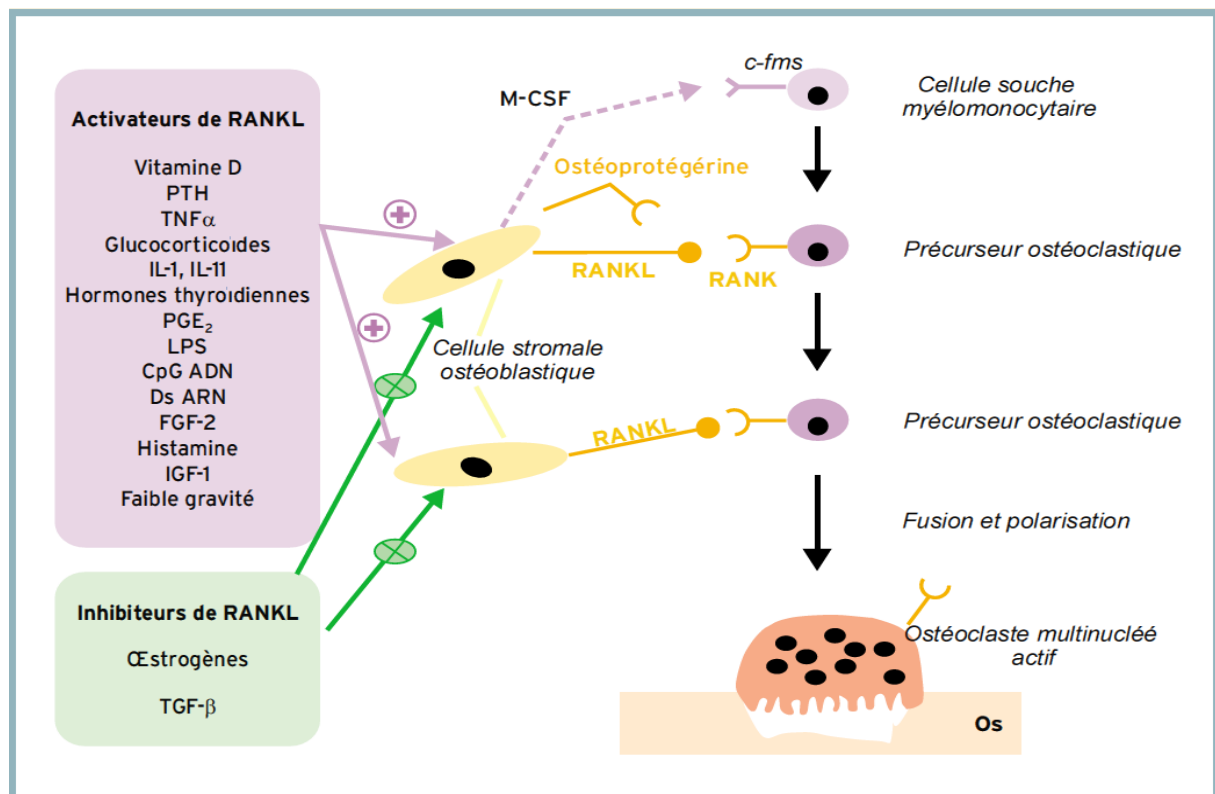


Figure 1: Facteurs de régulation du couple ostéoblastes/ostéoclastes et différenciation ostéoclastique (9). PTH : hormone parathyroïdienne ; TNF- α : tumour necrosis factor α ; IL1 et IL11 : interleukine 1 et 11 ; PGE₂ : prostaglandine E₂ ; LPS : lipopolysaccharides ; CpG ADN : motifs cytosine liés à une guanine par une liaison phosphate, reconnue comme de l'ADN étranger par les organismes vertébrés ; Ds ARN : ARN double brin ; FGF-2 : fibroblast growth factor ; IGF-1 : insuline growth factor ; TGF- β : transforming growth factor β ; M-CSF : macrophage stimulating factor ; c-fms : récepteur du M-CSF ; RANKL : receptor activator of NF kappa B ligand ; RANK : receptor activator of NF kappa B, récepteur de RANKL.

1.3.2. Rôle des œstrogènes

Il s'agit, chez la femme, d'un facteur hormonal important, à l'origine des troubles de la régulation du remodelage osseux à la ménopause. Ils agissent comme un puissant inhibiteur de la résorption osseuse par les ostéoclastes, en bloquant la production de facteurs pro-ostéoclastiques tels que le RANKL, l'IL1, l'IL6, le TNF, M-CSF, la prostaglandine E₂, et en favorisant celle de facteurs anti-ostéoclastiques tels que l'OPG, l'IL1ra et le TGF β (12).

Le déficit en œstrogènes (notamment en période ménopausique) s'accompagne d'une augmentation des taux circulants des facteurs pro-ostéoclastiques aboutissant à une augmentation du recrutement de la différenciation et de l'activation des ostéoclastes. Il en résulte une résorption osseuse accrue (13).

Dans le cadre de la contraception, l'apport extrinsèque de faibles doses d'éthinylestradiol prescrites à de très jeunes filles pourrait limiter l'acquisition du pic masse osseuse (14).

1.3.3. Mécanismes physiopathologiques de l'ostéoporose

Anatomiquement, l'ostéoporose se caractérise par une réduction de la masse osseuse associée à des anomalies de la microarchitecture (3).

Ces altérations osseuses quantitatives et qualitatives (Figure 2), notamment la structure tridimensionnelle du réseau trabéculaire osseux, sont à l'origine d'une diminution de la résistance mécanique des structures osseuses ostéoporotiques et contribuent donc à l'augmentation de la fragilité osseuse.

L'équilibre physiologique entre les processus de résorption ostéoclastique et d'apposition ostéoblastique est altéré au cours du vieillissement, notamment par le biais de perturbations hormonales.

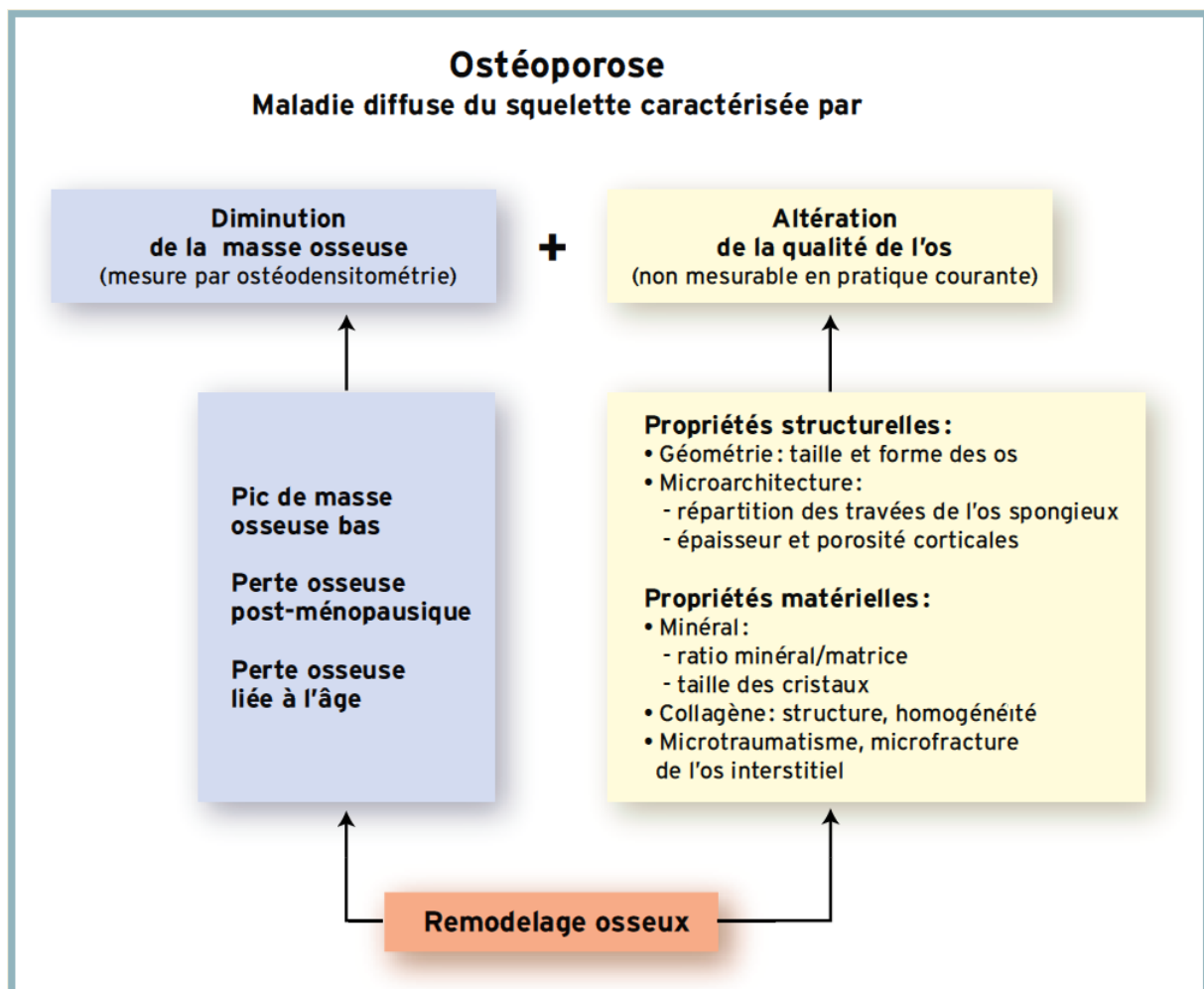


Figure 2 : Les déterminants de la fragilité osseuse dans l'ostéoporose (9).

1.3.3.1. Variation de la masse osseuse au cours de la vie

La masse osseuse augmente rapidement pendant la croissance, en parallèle à la puberté puis continue d'augmenter encore quelques années pour atteindre une valeur maximale aux alentours de 20 ans (un peu plus tôt chez la femme). Il s'agit du pic de masse osseuse.

Le capital osseux d'un individu à un instant donné est défini par la masse osseuse acquise à la fin de la période de croissance (soit le pic de masse osseuse) amputé de la perte osseuse survenue par la suite (Figure 3).

Ce pic de masse osseuse ou capital osseux initial doit être le plus élevé possible pour que la perte osseuse à venir ait le moins possible de retentissement en évitant de franchir (trop rapidement) la zone de risque fracturaire élevé (3).

La masse osseuse se maintient généralement à son maximum pendant une vingtaine d'années. A partir de 35/40 ans, s'opère une lente et progressive perte osseuse, dite physiologique, au rythme de 0,5% par an. Elle est attribuée au vieillissement cellulaire osseux, en particulier des fonctions ostéoblastiques (13).

Chez l'homme, la perte osseuse se poursuit au même rythme, aboutissant à une amputation globale d'environ 20 à 30% de la masse osseuse au moment de son pic (15).

Chez la femme, la ménopause, avec la carence œstrogénique qui la caractérise, est responsable d'une brutale accélération de la perte osseuse de l'ordre de 1 à 3% par an pendant une dizaine d'années, immédiatement après la ménopause. L'amplification de cette perte est plus marquée les 3 premières années et touche préférentiellement l'os spongieux (présent dans les corps vertébraux) (16). Cette aggravation rapide entraîne une perte osseuse globale de 40 à 50% du capital osseux initial (15). Cette carence œstrogénique induit une cascade de perturbations moléculaires avec pour conséquence un déséquilibre des fonctions des cellules osseuses engendrant une augmentation de la résorption osseuse liée à une augmentation du recrutement de l'activité et de la durée de vie des ostéoclastes, et une baisse de l'ostéoformation liée à une diminution de la durée de vie des ostéoblastes. Les lacunes osseuses, dues à cet excès de résorption, ne sont pas comblées par de l'os « nouveau », les travées osseuses s'affinent puis se perforent, fragilisant la résistance mécanique de l'os (17). A ce stade, l'os spongieux trabéculaire est plus particulièrement touché, entraînant une perte osseuse marquée au niveau du radius et des corps vertébraux ce qui explique la chronologie des sites atteints par les complications fracturaires.

Vers la soixantaine, on observe un ralentissement de la perte osseuse, qui reste cependant supérieure à la perte osseuse lente.

Cette perte osseuse peut à nouveau s'accélérer chez le sujet âgé après 70 ans sans distinction de sexe. Ce phénomène est la conséquence d'une diminution de la formation osseuse ostéoblastique

(due au vieillissement des fonctions cellulaires) et d'une hyperparathyroïdie secondaire à la carence vitamino-calcique (par diminution de la synthèse cutanée de vitamine D aggravée par manque d'exposition solaire et par baisse de l'absorption digestive de calcium) (16). L'excès de parathormone (PTH) accélère le remodelage et la résorption, particulièrement dans l'os cortical des os longs comme l'extrémité supérieure du fémur. Ces modifications tardives du remodelage osseux rendent compte de l'apparition plus tardive du risque de FESF.

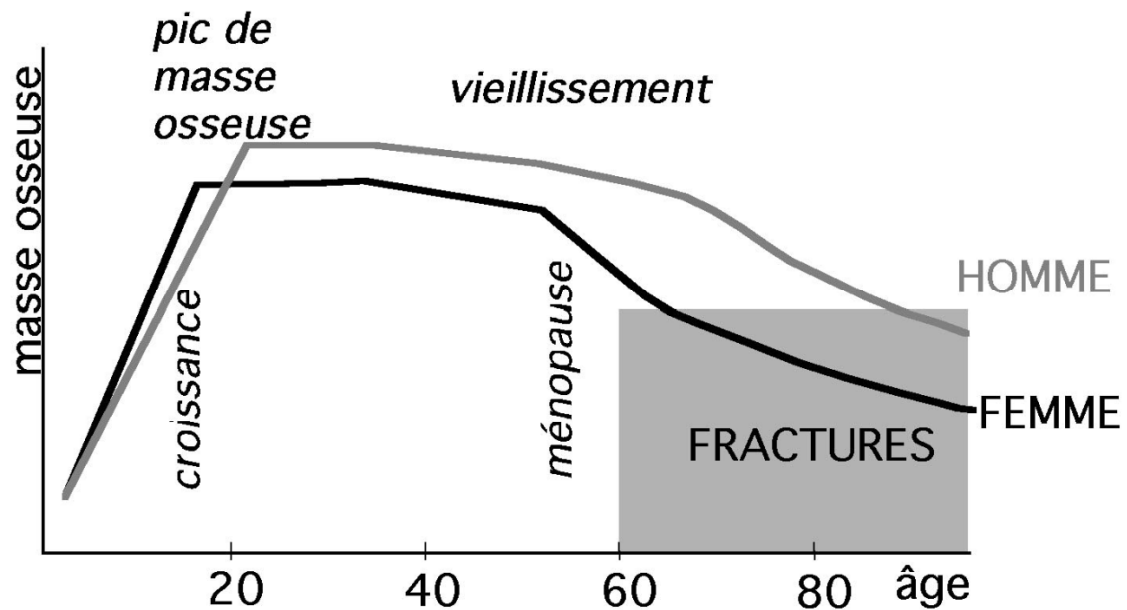


Figure 3 : Évolution de la masse osseuse avec l'âge. Les courbes sont schématiques et indiquent, chez les femmes et les hommes, les principales étapes du vieillissement osseux après l'acquisition du pic de masse osseuse (18).

1.3.3.2. Déterminants de la masse osseuse

L'acquisition du capital osseux (et le niveau du pic de masse osseuse) et le degré de perte osseuse sont variables d'un individu à l'autre. Ces deux éléments sont déterminés par de multiples facteurs (Figure 4).

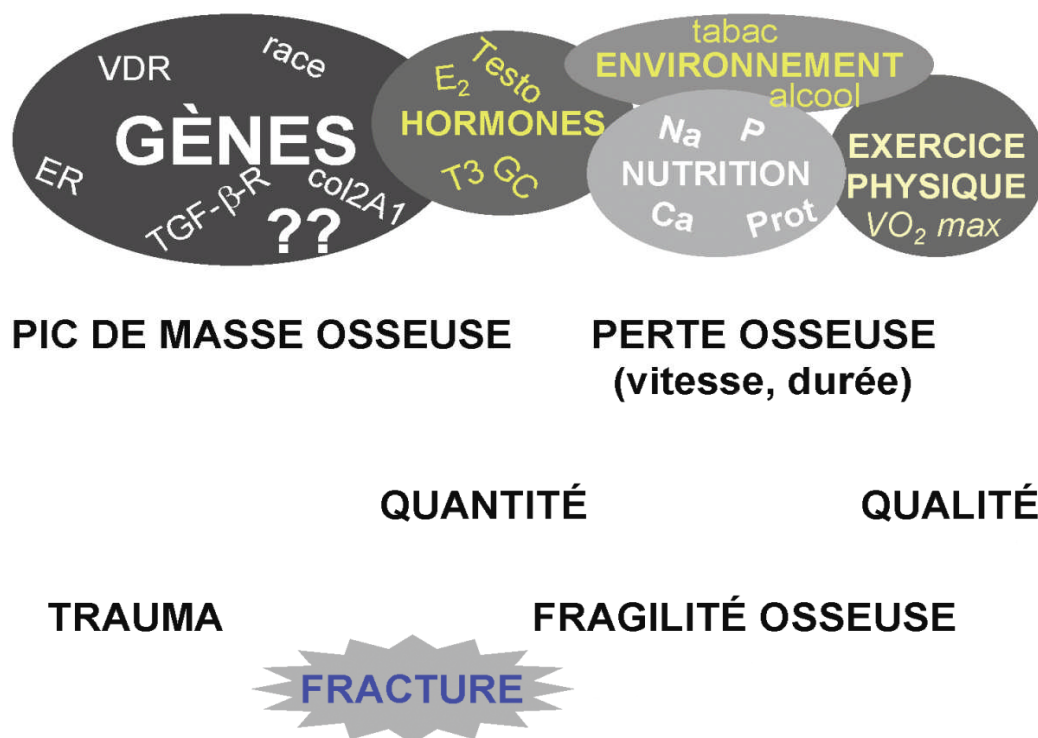


Figure 4 : Déterminants de la masse osseuse et de la perte osseuse (18). Les facteurs génétiques, hormonaux, nutritionnels, physiques et d'environnement déterminent la masse osseuse («quantité»). Les altérations qualitatives contribuent, avec l'amputation du capital osseux initial, à la fragilisation du squelette, qui augmente le risque de fracture.

Les facteurs hormonaux participent à la constitution de la masse osseuse, en particulier les œstrogènes chez la femme. Une équipe canado-espagnole vient peut être d'explorer une nouvelle piste thérapeutique. Dans une récente publication, ces chercheurs ont montré qu'une supplémentation en mélatonine (hormone de la régulation des rythmes circadiens) était capable d'exercer des effets bénéfiques contre la perte de masse osseuse, chez le rat âgé, en améliorant à la fois les propriétés biomécaniques et la microstructure des os âgés (19).

Le niveau du pic de masse osseuse est principalement déterminé par des facteurs génétiques, avec, selon les études, un déterminisme génétique variant de 70 à 85% (9). De nombreux gènes semblent impliqués (20), ce qui fait de l'ostéoporose une maladie multi-génique (gènes du récepteur à la vitamine D, du récepteur aux œstrogènes, codant pour l'IL6 ou pour le collagène de type 1) (21). Ce déterminisme génétique explique la forte héritabilité du pic de masse osseuse, du risque ostéoporotique et de fractures. Ce point essentiel a fait l'objet d'une attention particulière à l'occasion de la dernière Journée Mondiale contre l'Ostéoporose le 20 octobre 2013.

Des facteurs environnementaux, nutritionnels, physiques et comportementaux influencent également l'acquisition et/ou le maintien de ce capital osseux.

Certains facteurs, comme les facteurs anatomiques, n'ont pas d'influence directe sur la masse osseuse, mais interviennent dans la survenue de fractures, qui apparaissent plus fréquentes en cas de col fémoral long (16).

L'ensemble des facteurs de risque de densité minérale osseuse basse est résumé dans le Tableau 2.

Génétiques	Ethnie (caucasienne et asiatique > africaine) Maladie génétique (Lobstein, Marfan, Ehlers-Danlos) Antécédent familial de fracture ostéoporotique Petite taille Faible index de masse corporelle
Gonadiques	Puberté tardive (> 15 ans) Anorexie mentale Ménopause précoce (< 40 ans) Absence de contraception orale, grossesses multiples, allaitement (?)
Environnement	Intoxication tabagique Faible exposition solaire
Nutritionnels	Intoxication alcoolique (> 3 verres par jour) Apport calcique faible (< 800 mg/j) Carence en vitamine D Malnutrition Nutrition parentérale Apports protidiques, phosphatés, sodés élevés (entraînant une hypercalciurie) Café (?)
Activité physique	Vie sédentaire Immobilisation prolongée
Médicaments	Corticoïdes (y compris les corticoïdes inhalés) Hormones thyroïdiennes Agonistes de la GNRH (gonadotrophin releasing hormone) Héparine Chimiothérapie anticancéreuse Lithium Antidépresseurs (?)

Tableau 2 : Facteurs de risque d'ostéoporose idiopathique (et médicamenteuses) (15).

1.3.3.3. Cas particulier de l'ostéoporose cortisonique

Le traitement prolongé par les corticoïdes est une cause d'ostéoporose. Ils interagissent précocement sur les cellules osseuses, essentiellement formatrices, en diminuant la prolifération, l'activité et la survie des ostéoblastes. La perte osseuse est rapide, identifiable dès les premiers mois. Elle peut atteindre 5 à 10% après un an de traitement cortisonique. Son importance est dose-dépendante mais aussi sujette à une variabilité interindividuelle (18).

1.4. Données épidémiologiques

1.4.1. Epidémiologie de l'ostéoporose

Elle est la plus fréquente des maladies fragilisantes du squelette. Elle touche avec prédilection la femme ménopausée mais pas seulement. A l'âge de la ménopause, on recense seulement 15% de femmes ostéoporotiques et à 80 ans la proportion passe à 70% (18). Si l'on considère l'ostéoporose définie par densitométrie osseuse en utilisant le seuil de -2,5 DS, 30% des femmes caucasiennes ménopausées ont une ostéoporose de hanche, du rachis et de l'avant-bras (22). En extrapolant ces données, la HAS a estimé autour de 3 millions le nombre de femmes souffrant d'ostéoporose en France (23).

Sa prévalence est en constante augmentation en partie du fait de l'accroissement continu de l'espérance de vie.

Les données de la cohorte OFELY, collectées entre 1992 et 1993, portant sur 671 femmes ayant bénéficié d'une ostéodensitométrie, ont rapporté une prévalence d'ostéoporose diagnostiquée par cet examen de 21,3% (24).

Partant du constat que peu de données sont disponibles sur la prévalence ou l'incidence des fractures vertébrales et des membres dans la population générale française (25, 26), des chercheurs ont lancé une étude épidémiologique sur l'ostéoporose en 2006 : l'étude Instant (27). Dans cette étude, la prévalence globale de l'ostéoporose diagnostiquée par densitométrie osseuse était de 9,7% (soit 254 femmes de plus de 45 ans sur les 2613 de l'échantillon), avec un âge moyen de 67,9 ans. Elle augmente de façon linéaire avec l'âge (Figure 5). Par extrapolation à la population française totale, cela signifierait qu'environ 1,1 million de femmes en France ont été diagnostiquées ostéoporotiques par mesure de la DMO. La prévalence réelle de l'ostéoporose est sûrement sous-estimée en raison de l'exclusion des femmes institutionnalisées de l'étude, d'un réservoir de femmes atteintes n'ayant pas eu recours à la mesure de la DMO et d'un non remboursement de l'ostéodensitométrie au moment de l'étude.

Une étude française en soins primaires sur les femmes diagnostiquées ostéoporotiques a révélé que 25% d'entre elles n'avaient jamais passé d'ostéodensitométrie (28). La mesure systématique de la DMO dans l'étude Ofely permet d'obtenir un taux de prévalence 2 fois plus élevé (24).

L'ostéoporose est souvent sous-diagnostiquée et le nombre de sujets atteints également. Le diagnostic est souvent tardif et n'est posé qu'après une complication fracturaire dans près de 50% des cas (28, 29).

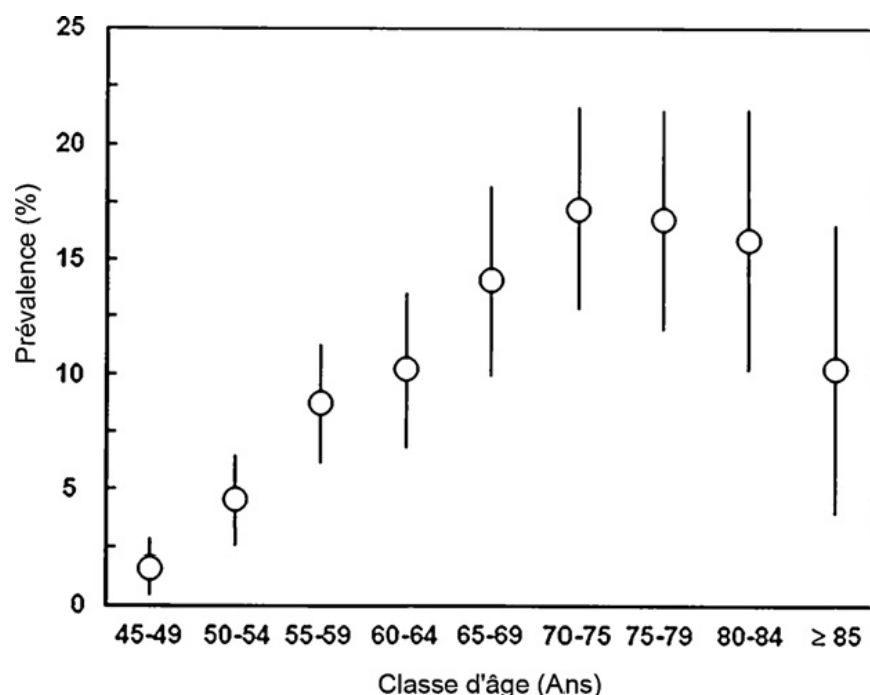


Figure 5 : Prévalence de l'ostéoporose diagnostiquée en fonction de l'âge dans la population Instant (27). Données présentées avec des intervalles de confiance à 95 %.

A l'instar des données européennes, les données épidémiologiques des autres sociétés occidentales vieillissantes établissent des résultats sensiblement identiques.

Au Canada, on estime à 2 millions le nombre de Canadiens atteints d'ostéoporose (sur une population totale de 33,4 millions d'habitants en 2011), 1 femme sur 4 de plus de 50 ans et 1 homme sur 8 au même âge en souffrent (30). La plus importante cohorte prospective canadienne sur le sujet, CaMos (Canadian Multicentre Osteoporosis Study), menée auprès de plus de 10 000 Canadiens et Canadiennes âgés de plus de 20 ans pendant 10 ans, a permis de déterminer la prévalence de l'ostéoporose, dans la population canadienne âgée de plus de 50 ans, à 15,8% chez les femmes et 6,6% chez les hommes (31).

Le Japon est un des pays les plus vieillissants de la planète : les individus âgés de plus de 65 ans y représentent 25,2% de la population en 2013. En d'autres termes, 1 Japonais sur 4 a plus de 65 ans selon l'Institut National de Recherches sur la Population et la Sécurité Sociale de Tokyo (population japonaise : 127 millions). Le nombre estimé de personnes souffrant d'ostéoporose au Japon est de 13 millions (32).

Enfin, l'ostéoporose masculine est moins fréquente que l'ostéoporose post-ménopausique. Chez les hommes de plus de 50 ans, sa prévalence est évaluée à 15% (33). Contrairement à la pathologie féminine, l'ostéoporose masculine est, dans 60% des cas, la conséquence d'une maladie ou de la prise d'un traitement. Chez les hommes entre 30 et 60 ans, la pathologie est idiopathique dans 40% des cas (34).

1.4.2. Epidémiologie des fractures ostéoporotiques

L'indicateur le plus représentatif de cette pathologie est le nombre de fractures ostéoporotiques. Les fractures reflètent le poids de la pathologie elle-même et de ses conséquences directes sur la société en termes de morbidité, de handicap et de coût.

L'incidence des fractures est diversement appréciée. Le nombre de fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) est précisément mesurable actuellement grâce aux données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) car cet événement donne toujours lieu à une hospitalisation (Figure 6) (35). Le nombre des autres fractures, en particulier celles des vertèbres (rarement hospitalisées), est souvent sous estimé par le recueil des données hospitalières et le PMSI.

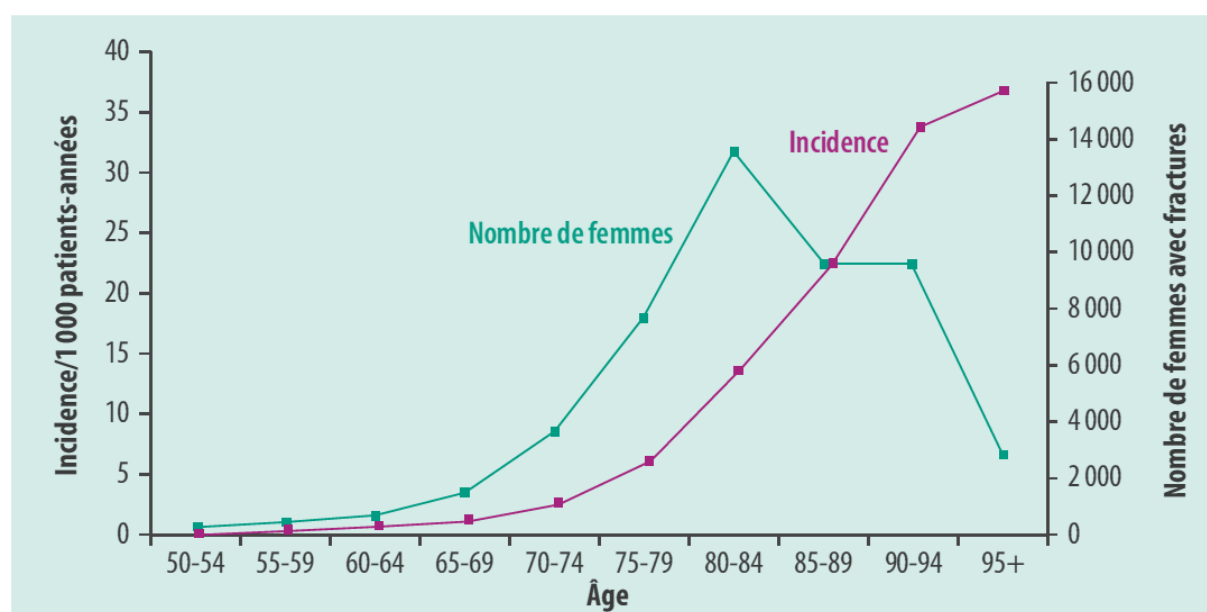


Figure 6 : Incidence fracturaire et nombre de FESF (femmes) en fonction de l'âge (35).

Le vieillissement progressif des populations occidentales explique en grande partie l'accroissement continu du nombre de fractures ostéoporotiques.

En Europe de l'Ouest en 2002, les plus de 65 ans représentaient 15% de la population ; en 2025 on estime qu'ils représenteront le quart de la population. Au-delà de 50 ans, 1 femme ménopausée sur 2 et 1 homme sur 5 auront une fracture de fragilité au cours de leur vie. Du fait du vieillissement de la population, l'incidence va croître d'un facteur 2 à 4 dans les prochaines décennies selon certains auteurs (36). Toutes les 30 secondes, un Européen est victime d'une fracture en rapport avec l'ostéoporose (37).

Les données canadiennes rapportent que 80% des fractures subies chez les sujets âgés de 60 ans et plus sont attribuables à l'ostéoporose (30).

On dénombre, en France, 150 000 à 200 000 fractures de fragilité chaque année. On estime aujourd'hui que le risque de fracture chez les femmes à l'âge de 50 ans dépasse le risque combiné d'avoir un cancer du sein, de l'utérus ou de l'ovaire et chez les hommes on estime ce risque supérieur à celui d'avoir un cancer de prostate (38). D'autres auteurs ont montré que l'incidence de ces fractures dans cette même population féminine excédait celle combinée de l'ischémie myocardique, des AVC et du cancer du sein (39). Après 80 ans, 70% des femmes sont ostéoporotiques et 60% ont eu une ou plusieurs fractures (40).

La population masculine est moins fréquemment touchée par les fractures ostéoporotiques. Elles atteignent 15% des hommes de plus de 50 ans mais elles sont plus graves (41) : l'excès précoce de mortalité dans les suites d'une FESF est 3 fois plus important chez l'homme que chez la femme).

1.4.2.1. Epidémiologie des fractures de hanche

On estime le nombre annuel de FESF, aujourd'hui en France à 70 000, dont 50 000 chez la femme ménopausée (40), contre 48 000 en 1990 (18). On a assisté, sur une période de 10 ans (entre 1980 et 1990) dans les pays occidentaux, à une augmentation annuelle de l'incidence des FESF chez la femme de 2 à 3%. Son incidence augmente exponentiellement après 70 ans. Les chirurgiens ont présenté, lors du Symposium SOFCOT 2003, leurs résultats sur les fractures des personnes âgées qui révélaient que 70% des fractures périphériques du vieillard étaient des fractures du fémur parmi lesquelles 65% de FESF et seulement 5% de fractures de la diaphyse et de l'extrémité inférieure (42).

En raison du vieillissement de la population, certains auteurs prévoyaient que le nombre de fractures de hanche dans le monde pourrait quadrupler dans les années à venir, passant de 1,66 million par an en 1950 à 6,3 millions en 2050 (37). D'autres auteurs corrigent à la hausse ces estimations anciennes qui n'auraient pas tenu compte de l'accroissement de l'espérance de vie et de l'augmentation de l'incidence de 2 à 3% par an qui en a découlé.

Selon eux, on doit s'attendre à soigner 8 à 10 millions de fractures de hanche en 2050 (36). Outre l'allongement de l'espérance de vie, d'autres facteurs pouvant expliquer cette hausse des FESF ont été avancés : l'augmentation de la taille, la sédentarité, la prévalence croissante de la consommation d'alcool et de tabac, l'augmentation des hystéro-ovariectomies (depuis la fin de la seconde guerre mondiale) et un meilleur codage. En corrélation avec cette augmentation de fractures, leur répartition va également évoluer avec 80% des cas survenant hors d'Europe et du continent nord-américain en raison des bouleversements démographiques rapides qui accompagnent la croissance économique des pays d'Asie et d'Amérique du Sud (43).

Toutefois, une analyse française, étudiant l'évolution des fractures de hanche en France sur la période de 2002 à 2008 à partir des données du PMSI et de l'INSEE (Tableau 3), n'a montré qu'une augmentation modérée du nombre absolu de ces fractures (+0,2% chez les femmes et +13% chez les hommes) accompagnée d'une augmentation plus importante de l'échantillon de la population ayant pour conséquence une réduction de l'incidence de ces fractures chez la femme de 8% et une légère hausse chez l'homme de 4% (44).

La lutte face à cette complication a été une des cibles de la loi de santé publique de 2004 avec comme objectif une diminution de 10% du nombre de FESF (45).

Au Canada, on dénombre 25 000 FESF par an dont 80% sont directement reliées à l'ostéoporose (30).

Au Japon, ce chiffre s'élève à 130 000 chaque année (32).

	2002	2004	2006	2008	Variations entre 2002 et 2008 (%)
Nombre de fractures de hanche					
Femmes > 40 ans	50 793	48 984	50 034	50 910	+ 0,2
Femmes de 60-74 ans	6568	6068	5816	5564	- 15,0
Femmes de 75-84 ans	18 668	20 271	19 829	18 749	+ 0,4
Population des femmes					
Femmes > 40 ans	15 135 810	15 583 873	16 076 397	16 461 661	+ 9,0
Femmes de 60-74 ans	4 210 517	4 192 542	4 196 846	4 383 589	+ 4,0
Femmes de 75-84 ans	2 168 450	2 278 274	2 386 353	2 417 713	+ 11,0
Incidence pour 1 million habitant					
Femmes > 40 ans	3356	3143	3112	3093	- 8,0
Femmes de 60-74 ans	1560	1447	1386	1269	- 19,0
Femmes de 75-84 ans	8609	8898	8309	7755	- 10

Tableau 3 : Évolution entre 2002 et 2008 du nombre de fractures de hanche, de la population et de l'incidence des fractures de hanche chez les femmes françaises de plus de 40 ans (44).

1.4.2.2. Epidémiologie des fractures vertébrales

Elles représentent 10% des fractures de fragilité chez les sujets de moins de 80 ans et 50% au-delà. Leur incidence, plus difficile à évaluer, est estimée à 150 000 par an en France. Elle est de 12 pour 1 000 femmes-années, en Europe (46). Souvent méconnues, elles ne seraient diagnostiquées que dans un tiers des cas. Leur incidence augmente avec l'âge dans les 2 sexes mais elles sont plus fréquentes chez la femme.

Elles peuvent toucher 5 à 10% des femmes entre 50 et 60 ans et leur prévalence peut atteindre 25 à 35% chez les femmes de 80 ans (47). Aux Etats-Unis, leur prévalence est estimée à 25% chez les femmes de plus de 50 ans (15).

Les données japonaises sur la prévalence de ces fractures sont sensiblement identiques aux données européennes (voire plus élevées). La prévalence est d'environ 30% chez les femmes de plus de 70 ans et atteint 40% au-delà de 80 ans (32). Une étude comparative révèle que la prévalence de ces fractures dans les 2 sexes confondus est plus élevée au Japon que chez ses voisins d'Asie du Sud Est (Hong Kong, Thaïlande, Indonésie) (48).

1.4.2.3. Epidémiologie des fractures du poignet

On recense 35 000 fractures du poignet par an en France (40). Leur incidence augmente uniquement en période post-ménopausique chez la femme, pour atteindre des taux d'incidence multipliés par 9 (15), puis se stabilise ensuite. Chez l'homme, elle est constante.

1.4.3. Epidémiologie des chutes

Un tiers des femmes après 65 ans est victime de chutes. Elles occasionnent pour 5% d'entre elles une fracture, dont 1% de FESF (40).

1.5. L'approche diagnostique

La démarche vise à établir le diagnostic d'ostéoporose en éliminant les diagnostics différentiels, à rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose et à statuer sur les risques de fracture. Le diagnostic est évoqué devant l'apparition de complications fracturaires et devant une mesure densitométrique osseuse basse.

1.5.1. Evaluation anamnestique du risque de fracture

Outre la mesure de la DMO, l'évaluation du risque de fracture repose sur l'âge, les antécédents personnels de fracture et les facteurs de risque d'ostéoporose et de chutes. Les facteurs de risque de fracture, résumés dans le tableau 4, incluent les facteurs de risques d'ostéoporose et de chutes, pondérés par les éléments qui modifient l'impact d'un traumatisme sur le squelette (9). Cette évaluation optimise le dépistage ostéodensitométrique et conditionne la décision thérapeutique.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• <u>Indépendants de la densité minérale osseuse</u> :<ul style="list-style-type: none">- âge +++,- antécédent personnel de fracture,- corticothérapie ancienne ou actuelle,- antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les parents du 1^{er} degré,- diminution de l'acuité visuelle,- insuffisance de masse corporelle ($< 19 \text{ kg/m}^2$),- troubles neuro-musculaires ou orthopédiques,- tabagisme,- mauvais état de santé ; plus de 3 maladies chroniques,- hyperthyroïdie,- polyarthrite rhumatoïde,- cancer du sein,- augmentation du remodelage osseux : élévation des marqueurs de résorption.• <u>Liés à la densité minérale osseuse</u> :<ul style="list-style-type: none">- ménopause précoce,- aménorrhée primaire ou secondaire,- immobilisation prolongée,- carence vitamino-calcique. |
|--|

Tableau 4 : Facteurs de risque de fracture ostéoporotique (52).

1.5.1.1. Antécédent personnel de fracture de faible traumatisme

C'est le principal facteur de risque de nouvelles fractures ostéoporotiques (53-56). Tous les types de fracture sont concernés.

1.5.1.2. Facteurs de risque d'ostéoporose (Tableaux 2 & 5)

Il s'agit bien d'une maladie hétérogène aux causes multiples.

NON MODIFIABLES	MODIFIABLES
▸ Origine ethnique* ▸ Antécédents familiaux* ▸ Sexe féminin* ▸ Âge*	▸ Hypogonadisme* ▸ Indice de masse corporelle abaissé ▸ Tabagisme, alcoolisme ▸ Faibles apports en calcium ▸ Faible activité physique, immobilisation ▸ Corticothérapie* ▸ Hormonothérapie thyroïdienne excessive

*Facteurs de risque majeurs

Tableau 5 : Facteurs de risque de l'ostéoporose en fonction de leur caractère (9).

1.5.1.3. Facteurs de risque de chute

Le traumatisme responsable des fractures ostéoporotiques, dites de fragilité, est toujours de faible énergie. Il correspond la plupart du temps à une simple chute de sa hauteur (hormis pour les fractures vertébrales spontanées qui peuvent survenir sans chute). La chute est donc un élément déterminant dans la survenue de fractures (surtout périphériques), comme le confirment les résultats de l'étude prospective EPIDOS qui indique qu'une chute est à l'origine de plus de 80% des fractures non vertébrales (57).

Il est nécessaire de rechercher certains facteurs, résumés dans le tableau 6, afin d'évaluer le risque de chute et d'influer sur l'incidence des fractures. Parmi cette liste, 2 facteurs font partie de la liste de facteurs de risque de l'AFSSAPS (Tableau 4).

L'âge, déjà facteur de risque d'ostéoporose, est en outre un important facteur de risque de chute. Comme cité précédemment, 1/3 des femmes âgées de plus de 65 ans est victime de chute, 5% de ces chutes occasionnent une fracture dont 1% de FESF (40).

Cette évaluation peut requérir une approche pluridisciplinaire, tant sur le plan diagnostic que préventif et thérapeutique.

Des recommandations ont été rédigées par la HAS en 2005 et 2009 concernant les modalités de dépistage des sujets à risques de chute (58). Précédemment en 2001, l'American Geriatrics Society, avait proposé un algorithme de prise en charge des chutes chez les sujets âgés (59).

En marge des recommandations de la HAS, le centre EFORVIE du CHU de Nancy a développé sa propre échelle clinique d'évaluation du risque de chutes répétées pour les seniors de plus de 65 ans (Tableau 7).

La iatrogénie est un facteur de risque de chute modifiable chez le sujet âgé, la limitation des médicaments agissant sur la vigilance et le tonus musculaire et la lutte contre la polymédication sont de rigueur.

Facteurs de risque de chutes.

Facteurs intrinsèques

Âge (plus de 80 ans)

Antécédent de chute dans l'année précédente

Troubles locomoteurs et neuromusculaires

Diminution de la force musculaire des membres inférieurs

Préhension manuelle réduite

Difficultés à la marche

Troubles de l'équilibre

Baisse de l'acuité visuelle

Baisse de l'audition

Prise de psychotropes

Polymédication (au-delà de 4)

Pathologies spécifiques

Maladie de Parkinson

Démences

Dépression

Séquelles d'accident vasculaire cérébral

Carence en vitamine D

Facteurs extrinsèques

Consommation d'alcool

Sédentarité

Malnutrition

Facteurs environnementaux

Habitat mal adapté (escaliers, tapis)

Utilisation ou non utilisation d'une aide à la marche

Environnement public (trottoirs irréguliers, surfaces glissantes)

Mauvaise utilisation ou non utilisation d'une canne

Facteurs socioéconomiques : éducation, revenu, logement, intégration sociale

Tableau 6 : Facteurs de risque de chute (60).

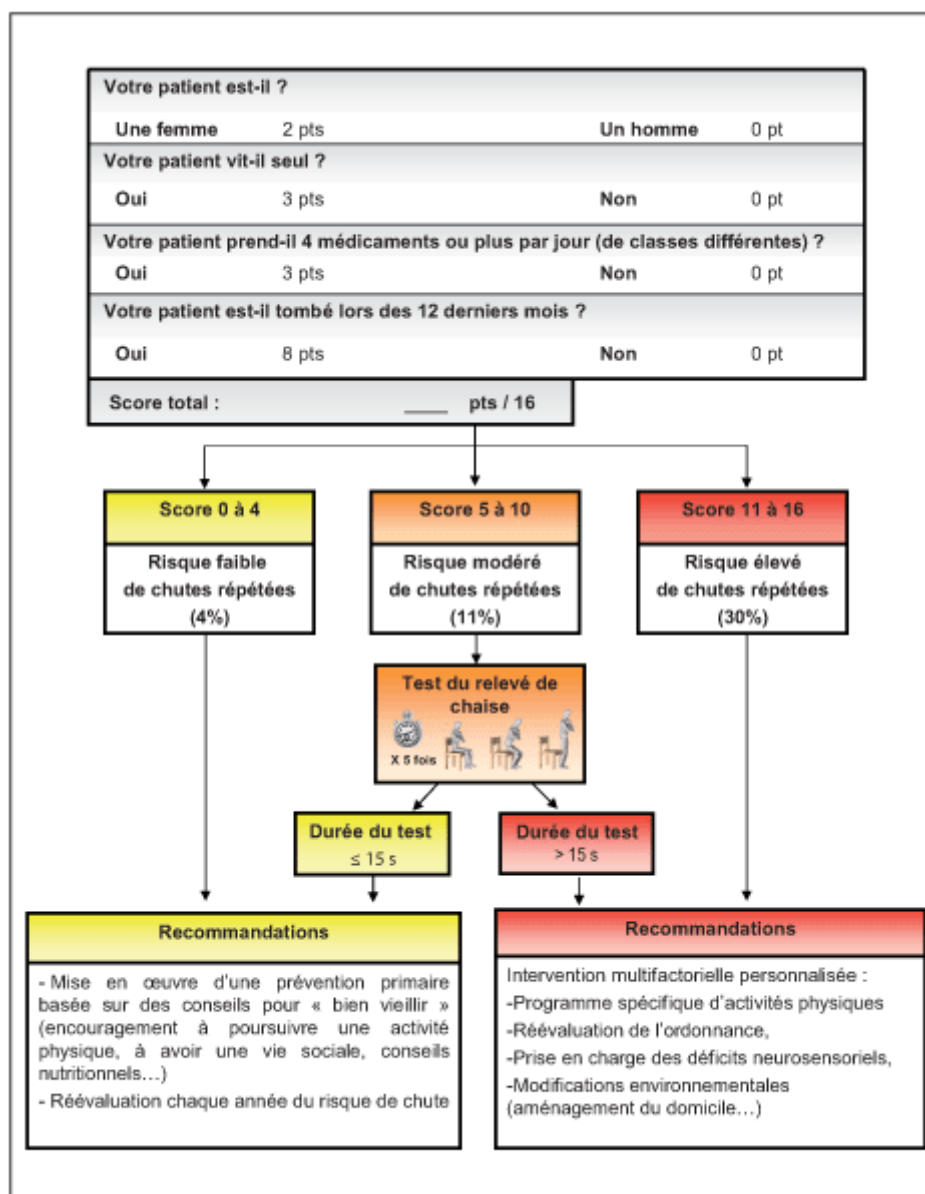


Tableau 7 : Echelle clinique d'évaluation du risque de chutes répétées et recommandations (61).

1.5.2. Signes radio-cliniques d'appel

Les radiographies standards permettent le diagnostic de fractures, mais pas celui d'ostéoporose. Une « déminéralisation » radiographique doit être quantifiée par une mesure ostéodensitométrique et ne peut, à elle seule, conduire au diagnostic.

Le diagnostic peut être porté devant l'apparition de toute fracture survenant suite à un traumatisme de basse énergie. Le siège des fractures ostéoporotiques a été évoqué ci-dessus.

Le diagnostic des fractures périphériques est généralement simple à poser devant les clichés radiologiques. Le contexte de survenue de ces fractures dans des conditions de traumatisme faible est le plus souvent identifié au cours de l'anamnèse.

Le diagnostic peut être moins aisé devant des fractures moins franches. Les fissures (sans rupture corticale) sont courantes, notamment au niveau du bassin et des membres inférieurs (métatarse, calcanéum, 1/3 inférieur du tibia, fibula et même col fémoral).

Le diagnostic des fractures vertébrales peut parfois poser problème, en raison de leur caractère souvent asymptomatique (de découverte fortuite) et de leur aspect de déformation variable, souvent occulté des comptes-rendus (avec des signes sémio-radiologiques parfois peu spécifiques). Elles sont de ce fait sous-estimées par les praticiens (49).

Les arguments de sémiologie radiologique en faveur d'une fracture vertébrale ostéoporotique sont (8) :

- l'existence d'une déminéralisation homogène, avec raréfaction de la trame trabéculaire expliquant l'aspect « peigné » ou « en liseré de deuil » des vertèbres, sans signe d'ostéolyse (ou lacunes ostéolytiques).
- l'absence de fracture au-delà de T4 (en particulier au rachis cervical).
- l'intégrité du mur vertébral postérieur, de l'arc postérieur (en particulier des pédicules).
- l'absence d'ostéolyse des plateaux, appelée « signe du puzzle », la corticale peut être suivie sur toute la longueur (plateaux fracturés et non lysés).
- l'absence d'anomalie des parties molles.

En l'absence de spécificité des signes, le moindre doute doit conduire à la réalisation d'un TDM voire d'une IRM, avec étude de l'ensemble du rachis et recherche de modification du signal de la moelle osseuse sur les vertèbres non fracturées (50).

En cas de diagnostic douteux, seule l'étude histologique d'une biopsie osseuse de la vertèbre fracturée apportera le diagnostic.

La scintigraphie osseuse n'a pas sa place dans le diagnostic de fracture vertébrale récente, responsable d'une hyperfixation quelle que soit son origine. Elle peut cependant se révéler utile pour évaluer l'ancienneté de la fracture : une hyperfixation est plutôt en faveur d'une malignité.

La radiographie standard, y compris au niveau du rachis dorsolombaire, est un mauvais examen de dépistage de l'ostéoporose. Elle ne révèle la déminéralisation que tardivement lorsque la perte osseuse dépasse 30% et ne quantifie pas le degré d'avancée de l'ostéoporose (15). Elle n'a pas de place dans le diagnostic d'ostéoporose mais identifie les fractures d'origine ostéoporotique.

Ainsi, les radiographies du rachis sont nécessaires et aident au diagnostic de fractures vertébrales, en cas de rachialgies (aiguës ou chroniques) ou de perte de taille de plus de 4 cm par rapport à celle rapportée à l'âge adulte jeune (51).

1.5.3. Outil FRAX : une estimation du risque individuel absolu de fracture

1.5.3.1. Naissance de l'outil

En se basant sur la définition de l'ostéoporose, proposée en 1994 par l'OMS (3), on se rend compte que la maladie était uniquement définie par un facteur de risque et non pas par une expression clinique ou une structure anatomopathologique. Durant de nombreuses années, le diagnostic d'ostéoporose reposait, comme vu précédemment, sur la seule mesure quantitative : la mesure de la DMO, excluant les paramètres qualitatifs osseux (microarchitecture, minéralisation osseuse...).

Ce seuil densitométrique de l'ostéoporose ($T\text{-score} \leq -2,5$) fait partie de la démarche diagnostique mais ne suffit pas à prédire le risque de fracture (62). La sensibilité de l'ostéodensitométrie, proche de 50 à 60% ne permet d'identifier que très partiellement les patients qui présenteront une fracture (63). Près de la moitié des femmes aux antécédents de fracture ostéoporotique ont un $T\text{-score} \geq -2,5$. Inversement, sa spécificité d'environ 70% rappelle que des femmes avec un $T\text{-score}$ bas ne se fractureront jamais (52). Plusieurs études de larges cohortes ont mis en évidence que moins de la moitié des fractures de fragilité survenait chez des patientes avec un $T\text{-score} \leq -2,5$ (64).

La qualité de l'os influe autant que sa quantité sur le risque fracturaire, même si chaque diminution d'1 DS de la DMO multiplie par 2 le risque de fracture. La masse osseuse évaluée par la DMO n'explique que 70% de la résistance mécanique de l'os (65). Les autres facteurs influençant la fragilité ou la résistance de l'os sont difficilement mesurables comme la détérioration de la microarchitecture.

La mesure de la DMO ne doit plus être l'unique donnée qui fixe les seuils thérapeutiques mais l'évaluation doit être multifactorielle englobant le recueil de facteurs de risque cliniques associés au risque de fracture.

Face à ce constat, la démarche diagnostique a dû être affinée, aboutissant au développement de scores ou d'outils dont l'objectif est d'aider le praticien à évaluer les risques d'ostéoporose et de fracture d'un patient à titre individuel, dont l'outil FRAX.

L'outil FRAX (66, 67), conçu sous l'égide de l'OMS, à partir de bases de données de 12 cohortes internationales (travaux épidémiologiques sur 20 ans, études rétrospectives et prospectives, soit environ 60 000 patients, recherchant un lien statistique sur la corrélation entre certaines caractéristiques initiales et la présence ou la survenue d'ostéoporose) tente d'apporter une réponse à cette demande en quantifiant le risque de fracture (67, 68).

L'outil est disponible en libre accès sur internet (69).

1.5.3.2. Définition

Cet algorithme adapté à chaque pays permet de calculer une probabilité à 10 ans de survenue de fracture ostéoporotique « dite majeure » (regroupant les FESF, les fractures de l'humérus, du poignet et des vertèbres cliniques) d'une part, et de FESF d'autre part. Il est établi à partir de 11 facteurs de risque cliniques (âge, poids, taille, sexe, antécédent personnel de fracture, antécédent parental de FESF, tabac, alcool, PR, corticothérapie générale et ostéoporose secondaire) (Tableau 8) et du résultat du T-score fémoral (facultatif). Ces facteurs de risque cliniques déterminent un risque quantitativement suffisant, indépendamment les uns des autres.

Deux de ces facteurs sont particulièrement édifiants : l'âge et l'antécédent personnel de fracture. Le risque calculé à 10 ans pour une femme de 50 ans dont le T-score est inférieur à 3 est de l'ordre de 4% : si cette femme a 70 ans, ce risque passe à 15%. Un T-score égal à -2,5 à 70 ans multiplie par 2 le risque fracturaire par rapport au même T-score avec 10 ans de moins. En cas de DMO basse, le risque de récurrence de fracture est multiplié par 4 chez une personne aux antécédents fracturaires par rapport au risque de fracture d'une personne indemne (70).

Items	Type de réponse
Âge	Le modèle accepte les âges entre 40 et 90 ans
Sexe	Homme ou femme
Poids	En kg
Taille	En cm
Antécédent personnel de fracture par fragilité	Oui/non
Antécédent de fracture de hanche chez le père ou la mère	Oui/non
Tabagisme	Oui/non
Prise de corticoïdes	Actuelle ou passée, au moins 5 mg/j d'équivalent prednisolone, pendant au moins 3 mois
Polyarthrite rhumatoïde	Oui/non
Ostéoporose secondaire	Oui/non, diabète de type 1, ostéogénèse imparfaite, hyperthyroïdie non traitée, hypogonadisme (y compris ménopause avant 45 ans), malnutrition, malabsorption, maladie hépatique chronique
Alcool	3 unités ou plus
Densité minérale osseuse	Saisie optionnelle ; chiffre du col fémoral

Tableau 8 : Items entrant dans le calcul de probabilité FRAX (69).

1.5.3.3. Recommandations

S'appuyant sur les études de validation et de calibration nationales (68, 71, 72, 73, 74) et des recommandations internationales (NOF, NOS, NOGG), des indications d'utilisation de l'outil ont été publiées (Figure 7):

- L'utilisation du calcul FRAX apparaît inutile chez les sujets pour lesquels l'indication thérapeutique est évidente (antécédent de fracture ostéoporotique sévère ou T-score ≤ -3 au site vertébral ou fémoral).

- Son calcul est légitime dans les situations où l'évaluation du risque fracturaire semble importante sans qu'une indication thérapeutique soit formellement reconnue. C'est le cas des sujets aux antécédents de fractures non sévères, ou autres facteurs de risque et T-score > -3.
- Une autre utilité de cet outil est parfois avancée, à visée didactique, vis-à-vis des patients pour faire accepter le traitement ou leur indiquer qu'il n'est pas justifié.

1.5.3.4. Seuil d'intervention thérapeutique

Il est difficile à définir, il dépend de l'interprétation des résultats. De nombreuses évaluations pharmaco-économiques ont permis d'établir un seuil coût-efficacité dans chaque tranche d'âge qui définit une valeur-seuil fixe du FRAX pour laquelle la décision thérapeutique est convenue (40). Les valeurs-seuils diffèrent selon les interprétations des données médico-économiques propres à chaque pays.

Aux Etats-Unis, le seuil de décision thérapeutique est proposé pour un score FRAX pour FESF > 3% et/ou pour un score FRAX > 20% pour les fractures ostéoporotiques majeures (70).

En Angleterre, le seuil retenu de 7% pour les fractures majeures se base sur des données de rentabilité pour le système médico-social britannique en intégrant notamment le prix du générique de l'alendronate (70).

En France, il n'existe pas de seuil d'intervention thérapeutique validé. Le seuil proposé correspond à la valeur du score FRAX égal au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture (67). Cette valeur dépend de l'âge (Figure 10). Ce seuil défini est obtenu sur la base du consensus qui reconnaît que les sujets ostéoporotiques ayant présenté une fracture et donc à risque de récurrence doivent être traités. Il en découle que la valeur-seuil de décision thérapeutique du FRAX doit se confondre avec la probabilité de récurrence fracturaire chez ces sujets (Figure 7). L'évaluation du risque individuel sera toujours déterminée à partir des données épidémiologiques (75).

En clair, hormis les indications évidentes de traitement sus citées, les traitements s'adressent aux patients dont le calcul du FRAX révèle une probabilité de fracture supérieure ou égale à celle d'une patiente déjà fracturée.

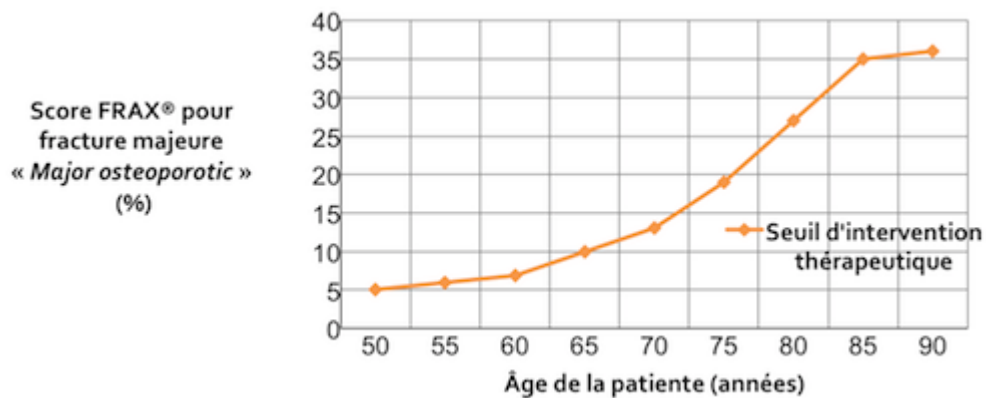


Figure 7 : Seuil d'intervention thérapeutique en fonction de la valeur du FRAX pour fracture majeure ostéoporotique selon l'âge pour la France (67).

1.5.3.5. Points forts et limites de l'outil FRAX

Cet outil est diversement exploité au sein des pays européens. Très utilisé en Grande-Bretagne, au contraire de l'Allemagne, il est critiqué en France (76).

Il présente de nombreux points forts :

- L'outil est simple, reproductible, facile d'utilisation, validé par l'OMS à partir de cohortes représentatives.
- Les résultats sont généraux, pour la femme et pour l'homme.
- Les interactions entre les facteurs de risque ont été prises en considération.

Mais il est critiquable en de nombreux points et présente certaines limites :

- Le mode d'expression binaire (oui ou non) manque de précision.
- La sévérité des facteurs de risque n'est pas bien prise en compte à plusieurs niveaux. L'item « antécédent de fracture personnelle » ne distingue pas le type de fracture (les FESF ou les fractures vertébrales ont un impact plus grave sur le risque de récurrence fracturaire), ni le nombre de fractures antérieures. De la même manière, l'item « antécédent de fracture de hanche chez un parent » ne précise pas le nombre de sujets atteints, ni le nombre de fracture. L'item « corticothérapie » ne permet pas de quantifier la dose cumulée, ni la durée du traitement (le risque fracturaire décroît à mesure que l'on s'éloigne de la prise du traitement). La même remarque s'applique aux items « alcool » et « tabac ».
- La notion de chute est absente.
- Chez les femmes jeunes (< 60 ans), le risque théorique calculé avec le FRAX est inférieur au risque réel.
- Il n'y a pas de données pour les sujets âgés de moins de 50 ans.

- Le choix de la mesure de la DMO au col fémoral expose au risque de moins bonne reproductibilité de la mesure (par rapport aux autres sites) et de discordance entre les valeurs au col fémoral et celles au rachis parfois plus basses, en particulier chez les femmes ménopausées les plus jeunes (40). En cas de pose de prothèse totale de hanche bilatérale, la mesure de la DMO au col fémoral devient impossible.

Malgré ses limites, l'outil FRAX est appelé à être un outil d'aide à la décision thérapeutique des patients ostéoporotiques en combinant les résultats de la DMO et un certain nombre de facteurs de risque pour une approche objective individuelle de l'évaluation du risque de fracture de ces patients.

1.6. Diagnostics différentiels et causes d'ostéoporose secondaire

Devant une fracture d'allure ostéoporotique ou lors de la découverte d'une ostéoporose densitométrique, il est indispensable de rechercher et d'éliminer une cause locale de faiblesse osseuse (ostéolyse tumorale ou dysplasique), une autre ostéopathie fragilisante générale et les ostéoporoses secondaires (Tableau 8), avant de conclure au diagnostic d'ostéoporose primitive ou idiopathique. La priorité est d'écarter une pathologie tumorale puis l'ostéomalacie. Cette démarche diagnostique est obligatoire avant tout traitement. De nombreuses affections peuvent se compliquer d'ostéoporose et toute atypie dans la présentation clinique, ou toute anomalie dans les explorations complémentaires initiales (notamment radiologiques et biologiques) doivent faire rechercher un autre diagnostic (8) :

- Le myélome multiple doit être systématiquement écarté en raison de sa « forme décalcifiante diffuse » évoquant une ostéoporose.
- Les fractures sur métastases osseuses de tumeurs solides sont à évoquer en cas d'antécédent de cancer, de douleur inflammatoire, d'altération de l'état général et de signes radiologiques évocateurs. Les anomalies suspectes radiologiques et biologiques (images de déminéralisation lacunaire, vertèbre borgne par effacement d'un pédicule, lyse corticale, VS élevée, pic monoclonal, protéinurie non physiologique, hypercalcémie/hypophosphatémie) sont en faveur d'une cause tumorale.
- La corticothérapie est à l'origine d'une perte osseuse proportionnelle à la dose reçue et à la durée d'exposition.
- Les affections endocriniennes, métaboliques ou inflammatoires de la liste se compliquent fréquemment d'ostéoporose.

L'importance de cette enquête est d'autant plus grande chez l'homme. Une cause secondaire d'ostéoporose est retrouvée dans 60% des cas chez l'homme contre seulement 10 à 15% chez la femme.

<i>Endocrinopathies</i>
Hypercorticisme
Hypogonadisme
Hyperparathyroïdie
Adénomes hypophysaires à prolactine
Hyperthyroïdie
Diabète insulino-dépendant
Acromégalie
<i>Maladies inflammatoires et systémiques</i>
Rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies)
Mastocytose
<i>Maladies digestives</i>
Gastrectomie
Entérocolopathies inflammatoires
Réssections intestinales étendues
Malabsorptions, malnutritions
Hépatopathies chroniques sévères
<i>Maladies néoplasiques</i>
Myélome multiple
Cancers métastatiques
Chimiothérapies anticancéreuses
<i>Maladies génétiques</i>
Maladie de Lobstein (ostéogenèse imparfaite)
Maladies du tissu collagène ou du tissu élastique (maladies d'Ehlers-Danlos, de Marfan, élastorrhexie)
Homocystinurie
Hémochromatose
<i>Médicaments</i>
Corticoïdes (pas de consensus pour les corticoïdes inhalés)
Agonistes de la GnRH
Inhibiteurs de l'aromatase
Hormones thyroïdiennes à forte dose (suppressive de la TSH)
Héparine en traitement prolongé
Chimiothérapie anticancéreuse
Lithium
Antidépresseurs, inhibiteurs de la pompe à protons (?)

Tableau 8 : Causes d'ostéoporose secondaire (40).

1.7. Prévention et précautions à prendre avant de commencer un traitement

La prévention des fractures dues à l'ostéoporose a été déclarée « cause prioritaire » par l'OMS en 2000 (5). Cela implique la prévention de l'ostéoporose elle-même. Elle vise à corriger les facteurs de risque modifiables. Elle se base essentiellement sur les règles hygiéno-diététiques, qui ont pour objectif la constitution d'une masse osseuse la plus importante possible, pendant les 2 premières décennies de la vie, puis la limitation de sa perte.

Les mécanismes physiopathologiques, qui font de l'ostéoporose une maladie à déterminisme pédiatrique et à révélation gériatrique, expliquent l'importance de la prévention dès le plus jeune âge. Autrement dit, la « véritable prévention primaire » de l'ostéoporose se joue donc pendant l'adolescence et chez l'adulte jeune.

A l'âge adulte, une évaluation globale du patient et de son mode de vie est une étape indispensable pour optimiser la prise en charge des patients ostéoporotiques ou à risque de le devenir.

1.7.1. Nutrition

L'efficacité des traitements anti-ostéoporotiques n'est acquise qu'après normalisation des apports vitamino-calciques. Une supplémentation vitamino-calcique chez le sujet carencé est utile.

1.7.1.1. Le calcium

Les apports semblent insuffisants à tous les âges dans la population française (77).

L'INPES recommande la consommation de 3 produits laitiers par jour ou d'eaux riches en calcium (Courmayeur 500 mg/L, Contrex ou Hépar 450 mg/L, Vittel 200 mg/L) (78).

Chez le sujet jeune, l'apport suffisant en calcium est essentiel au cours de la constitution du pic de masse osseuse. Une alimentation riche accélère son acquisition, ce que confirme cet essai étudiant l'impact d'une alimentation enrichie en calcium (79).

Après la ménopause et au-delà de 65 ans chez l'homme, les besoins en calcium passent de 1000 à 1200 mg par jour, en raison de la baisse de l'absorption intestinale du calcium par transport actif et de l'excrétion urinaire du calcium accrue chez la femme (80).

Cette ration de calcium est idéalement apportée par l'alimentation (Tableau 8), en s'assurant qu'aucun autre facteur ne perturbe son absorption ou ne favorise son excrétion urinaire. Il convient donc de limiter les apports en café (< 350/450 ml/j), en soda et en sels (avec un objectif de natriurèse de 100 mmol/j) (81).

Certains médicaments interagissent aussi avec l'absorption du calcium, c'est le cas des IPP pris à fortes doses, qui seraient à long terme responsables d'une augmentation significative du risque de FESF, par des mécanismes mal élucidés (82).

L'évaluation des apports calciques alimentaires est importante, car d'une part, supplémenter les sujets non carencés n'a pas de conséquence bénéfique sur le tissu osseux et est économiquement néfaste, et d'autre part, une supplémentation supérieure à 500 mg par jour de calcium augmenterait le risque d'IDM, selon une méta-analyse récente (83, 84).

Pour ce faire, le questionnaire du Professeur Fardellone (disponible en ligne : <http://www.grio.org/calcul-apport-calcique-quotidien.php>) permet d'évaluer les apports calciques alimentaires rapidement.

Il est préconisé de privilégier les apports alimentaires en ajustant la ration calcique plutôt que de proposer une supplémentation qui est très souvent mal tolérée et de ce fait arrêtée précocement. En cas d'apports alimentaires insuffisants, une supplémentation médicale est prescrite au moment des repas sauf en cas d'hypochlorhydrie (gastrite atrophique, IPP) où la prise s'effectue en dehors des repas.

PRODUITS	CALCIUM moy ou ext.	EAU %	LIPIDES g/100 g	AGS g/100 g	PORTION	CALCIUM mg/portion	ENERGIE kcal/portion
Fromages (par ordre décroissant en Ca)	mg/100 g				30 g		
• à pâte pressée cuite (emmental, comté, beaufort...)	1000-1100	37	31	18,6		308	116
• à pâte non cuite (tome, cantal, pyrénées...)	600-800	43	28,7	18,1		210	104
• à pâte persillée* (bleus, roquefort)	600-700	43	31	20		185	107
• à pâte molle : - à croûte lavée (munster, reblochon, vacherin...) - à croûte fleurie* (camembert, brie...)	350-700 300-400	49 52	26,9 25	17,1 16		156 100	96 92
• fromages de chèvre (du frais au sec*)	100-300	31-85	6-39	4-25		30-80	24-140
Lait et produits laitiers frais	mg/100 g						
crèmes dessert	135	71	4	2	125 g	169	127
fromages blancs* (20 % MG)	113	82	4	2	100 g	113	80
petits-suisses* (40 % MG)	111	76	10	6	60 g	66	86
yaourt	150-180	85	0-3	0-2	125 g	200	90
lait de vache (tout type) 0-3,5 % MG	120	90	0-3,5	0-2,2	25 cl = 1 bol	300	75-150
Autres aliments	mg/100 g						
légumes secs* (lentille, fève, flageolet, pois chiche, haricots blancs)	20-60	70	<2	<1	150 g = 50 g secs	30-90	138
légumes* : poireau, petits pois, carotte, chou vert	26	90			150 g	40	45
haricot vert, brocoli, épinards	40-112	90				110	30
certaines salades* (mâche, frisée, chou rouge, cresson...)	40-160	>90			50 g	20-80	17
fruits* (mûre, orange, cassis, figue, rhubarbe)	30-90	85			100 g	55	40
moules, crevettes	100	70	<2	<1	50 g	50	55
fruits secs (raisin, pruneau, abricot, datte, figue)	40-160	20	<1		30 g	10-50	70
oléagineux* (olives, cacahuètes, noix, amandes...)	40-250	5	45	5	30 g	15-75	150
chocolat (noir/au lait)	50-200	<2	31	18	20 g	10-40	100
Eaux	mg/l				200 ml		
eau minérale très calcique	467-555					100	
eau minérale calcique	150					30	
eau minérale faiblement calcique	<10					<2	
eau du robinet (valeur moyenne)	80					16	

Tableau 8 : Teneurs en calcium, eau, lipides totaux et acides gras saturés (AGS) de différents types d'aliment. Teneur en calcium et apport en énergie par portion habituelle correspondante (78).

1.7.1.2. Vitamine D

Cette vitamine liposoluble intervient dans le métabolisme osseux, notamment en stimulant l'absorption intestinale du calcium et en jouant un rôle clé dans le processus de minéralisation.

Son insuffisance est directement responsable d'un risque d'ostéoporose et indirectement par l'intermédiaire d'une réaction parathyroïdienne secondaire (85). La carence calcique majore le déficit en vitamine D.

Le risque de chute est indirectement augmenté par le déficit en vitamine D, qui influence la fonction musculaire (86).

La carence en vitamine D est associée à la sarcopénie et est responsable d'une déminéralisation et d'une augmentation des chutes. Elle s'accompagne d'une augmentation du risque de fractures, en particulier des FESF (86).

Sa correction aboutit à une réduction de la perte osseuse mais insuffisamment si la vitamine D est prescrite seule (86). L'association de 1200 mg de calcium et de 800 UI de vitamine D quotidienne entraîne une réduction du risque de fracture si l'observance est supérieure à 80% (86). La vitamine D réduit aussi de 22% le risque de chute chez les sujets vivant au domicile ou institutionnalisés (87). En cas d'ostéoporose, les taux recommandés de vitamine D par le GRIO se situent entre 30 et 70 ng/ml, ce qui permet de normaliser la PTH (Tableau 9).

Pour rechercher un déficit en vitamine D, on dose la forme de réserve, la 25-(OH)-vitamine D, reflet de l'imprégnation en vitamine D (coût 21,60 €). L'ordonnance doit être précise et stipuler clairement « dosage de 25-(OH)-vitamine D (D2+D3) », afin de ne pas surestimer les carences selon la technique de dosage utilisée, car les 2 formes de réserve ne sont pas toujours détectées (88).

Il est recommandé de procéder au dosage avant toute prise en charge, quel que soit le type d'ostéoporose, afin d'adapter le schéma de la supplémentation (88). Elle est systématique en cas de carence ou d'insuffisance. Elle est prise au cours du repas.

Un schéma de supplémentation en fonction du taux initial est proposé dans le tableau 10. La dose du traitement d'entretien est déterminée à partir du dosage préconisé 3 mois après la fin du traitement d'attaque. La périodicité est adaptée au patient : quotidienne, mensuelle, trimestrielle ou biannuelle. En cas d'insuffisance les doses sont augmentées ou rapprochées. Les doses fortes (500 000 ou 600 000 UI en 1 à 2 prises par an) sont déconseillées suite aux résultats négatifs d'études proposant ce schéma (89).

Le dépistage et le traitement d'un déficit ou d'une carence en vitamine D font partie intégrante de la prise en charge de l'ostéoporose, avec un rapport bénéfice-risque hautement favorable.

	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/mL	nmol/L
Carence vitaminique D	< 10	< 25
Insuffisance vitaminique D	10 à 30	25 à 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication vitaminique D	> 150	> 375

Tableau 9 : Seuils de 25-(OH)-vitamine D circulante recommandés (90).

	Traitement d'attaque (cholécalférol) *
Carence < 10 ng/mL	4 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours
Insuffisance entre 10-20 ng/mL	3 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours
Insuffisance entre 20 et 30 ng/mL	2 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours
	Traitement d'entretien (cholécalférol) *
Après obtention taux $\geq$ 30 ng/mL	5 600 à 7 000 UI / semaine ou 100 000 UI / trimestre ou ZymaD 3 gouttes/j (900 UI de D3) ou Stérogyl 2 à 3 gouttes/j (800 à 1 200 UI de D2)

Tableau 10 : Schéma de supplémentation vitaminique (90).

1.7.1.3. Apports protéiques

Le déficit nutritionnel dont souffre le plus fréquemment le sujet âgé est la malnutrition protéino-énergétique (80, 91). Il est responsable d'une baisse de l'absorption digestive du calcium, d'une accentuation du remodelage et d'anomalies de la microarchitecture et de la résistance osseuse (88). Par conséquent, cette carence est fréquemment retrouvée chez les patients présentant une FESF. Le but de la supplémentation est de renforcer la force musculaire et de diminuer les complications et la durée d'hospitalisation.

L'augmentation de la DMO, et la réduction du risque de fracture en parallèle, est obtenue par un apport alimentaire protéique (d'origine animale ou végétale) qui stimule la formation osseuse.

Il convient de rechercher et de corriger une malnutrition protéino-énergétique (apports < 0,7g/kg/j) (88) et à l'extrême une anorexie mentale.

1.7.2. Alcoolisme et tabagisme

Ces 2 facteurs ont un effet délétère sur le métabolisme osseux.

Le risque fracturaire augmente pour une consommation supérieure à 2 unités d'alcool par jour (1 unité correspondant à 10 grammes d'alcool). L'action de l'alcool est directement nuisible sur la formation osseuse et les hormones régulant le métabolisme calcique. A fortes doses, son action est également indirecte en raison de son association fréquente à des apports protéino-calciques bas, à un mauvais état nutritionnel, à une carence en vitamine D et aux chutes courantes (92).

Le tabagisme, dont les mécanismes sont encore mal élucidés, paraît avoir une toxicité sur la densité osseuse corrélée à son intensité et partiellement réversible à son arrêt (93).

1.7.3. Exercice physique

Les exercices physiques (81, 94, 95) sans impact avec le sol ne sont pas ostéogéniques. Les effets bénéfiques sur la DMO de la pratique régulière (2 à 4 heures par semaine) d'exercices physiques en charge sont démontrés. Ces effets bénéfiques sont spécifiques du site sollicité. Il est recommandé d'encourager à tout âge une activité physique régulière, adaptée aux capacités et aux volontés du patient en privilégiant les exercices en charge responsables d'impacts intenses, brefs et répétés. Si la marche rapide ou les exercices visant à solliciter le psoas, les muscles pelvitrochanteriens et de l'avant bras sont impossibles, d'autres exercices ciblés, référencés sur le site de l'IOF, peuvent être proposés (<http://www.iofbonehealth.org/>).

Chez l'enfant, l'activité physique a un rôle prépondérant dans l'établissement du pic de masse osseuse.

Chez la femme ménopausée, elle ralentit la perte de la masse osseuse, bénéfice persistant même à l'arrêt de l'exercice. Une étude de 2004 révèle que les femmes passant plus de 9 heures par jour assises encourent un risque de FESF 1,5 fois supérieur à celles passant moins de 6 heures par jour assises (96).

Chez le sujet âgé, l'effet bénéfique est double, d'une part pour la masse osseuse et d'autre part pour l'entretien de la musculature et de l'équilibre, contribuant à limiter les risques de chutes et donc de fractures.

La HAS, en reprenant les recommandations de l'AFSSAPS, recommande une activité physique régulière en charge avec impact au sol pendant 1 heure, trois fois par semaine (97), l'INPES conseille 30 minutes de marche par jour (78).

1.7.4. Prévention des chutes

Dans la mesure où plus de 80% des fractures non vertébrales sont la conséquence d'une chute, il est fortement souhaitable de lutter contre le risque de chute (81, 94).

Une série de tests (« get up and go » chronométré, l'étude de la station unipodale), un interrogatoire complet et un bilan d'ergothérapie permettent d'identifier les sujets à risque.

La recherche des facteurs de risque et leur correction portera sur :

- La notion de chutes dans les 12 derniers mois.
- Les facteurs liés à l'environnement, énumérés dans le tableau 11.
- Les médicaments susceptibles de diminuer la vigilance et le tonus musculaire (somnifères, anxiolytiques, antidépresseurs, neuroleptiques), ainsi que ceux pouvant occasionner des hypotensions artérielles ou des troubles ioniques (antihypertenseurs, digitaliques, diurétiques, médicaments de l'HBP). La lutte contre la polymédication est bénéfique.

- Les facteurs liés aux affections neuromusculaires, rhumatologiques, orthopédiques ou aux troubles de la vision. Un réajustement thérapeutique et /ou le traitement d'une pathologie négligée seront discutés.

Les différents axes de prise en charge sont l'entretien de la force musculaire et de l'équilibre par une activité physique adaptée (kinésithérapie) et l'intervention pluridisciplinaire globale visant les affections gériatriques régulièrement associées.

- Éclairage satisfaisant du domicile y compris dans le grenier et la cave
- Éclairage automatique à l'entrée d'une villa
- Interrupteur électrique accessible depuis le lit pour sécuriser le lever, lampe de poche
- Éviction ou fixation des tapis et barres d'appui
- Dégagement des zones de passage
- Assurer les conditions de sécurité lors d'activités à risque (p. ex. monter sur un escabeau pour attraper un objet placé en hauteur)
- Chaussage fermé au talon : éviter les mules y compris comme pantoufles
- Escaliers : équiper de rampes pour les rendre plus sûrs et éviter de cirer

Tableau 11 : Conseils pour limiter les facteurs de risque environnementaux de chute (88).

1.7.5. Education thérapeutique du patient

A l'instar de l'adhésion médiocre aux traitements anti-ostéoporotiques, responsable d'une perte d'efficacité, il est indéniable que le problème d'observance s'étende aux mesures préventives et aux traitements non médicamenteux car modifier le mode de vie d'un sujet est un véritable défi.

Le patient doit pleinement être acteur de cette prise en charge active.

L'éducation thérapeutique a sûrement un rôle important à jouer comme en témoigne une récente revue systématique de la littérature évaluant l'impact de l'éducation par les professionnels de santé sur les comportements des patients dans le domaine de l'ostéoporose (98). Les études concernaient essentiellement des femmes entre 45 et 69 ans qui ont bénéficié d'entretiens en groupe ou individuels. Il en résultait que ces sessions d'ETP amélioraient les scores de connaissance sur l'ostéoporose et l'adhésion aux exercices physiques.

1.8. Traitements médicamenteux de l'ostéoporose

Avant tout traitement médical curatif (et préventif secondaire), il est essentiel de ne pas omettre les mesures non médicamenteuses sus-citées en prévention qui gardent toute leur place. La recherche et la correction de carence vitamino-calcique sont un préalable indispensable au traitement, tout comme la prévention des chutes. Car si les traitements pharmacologiques de l'ostéoporose sont efficaces, sa prise en charge pour être optimale doit être globale, incluant toutes les mesures non pharmacologiques (88).

Les traitements médicamenteux ont pour but de corriger la fragilité osseuse afin de réduire le risque fracturaire. Ils s'envisagent différemment selon la cause de l'ostéoporose, sa localisation prédominante, les localisations des fractures, l'âge du patient, le sexe, le profil fracturaire du patient, leur tolérance, les contre-indications et leurs modalités d'administration (influençant l'observance). Leurs prescriptions sont également influencées par les conditions de remboursement des différentes molécules disponibles.

L'instauration d'un traitement sous-entend que toute autre cause d'ostéopathie fragilisante ait été écartée.

L'adhésion des patients à leur traitement est primordiale, l'inobservance étant responsable d'un échec de la thérapeutique (99). La moitié des patientes interrompt leur traitement après 6 et 12 mois (40).

Les thérapeutiques disponibles sont classées selon leur mode d'action sur le métabolisme osseux : les inhibiteurs de la résorption osseuse, les agents anaboliques osseux ou les 2.

1.8.1. Traitements anti-résorptifs

1.8.1.1. *Les Bisphosphonates*

Ils sont utilisés dans le traitement et la prévention des troubles osseux. Ils sont utilisés depuis le début des années 1990 dans l'UE dans les indications suivantes : l'hypercalcémie et la prévention des problèmes osseux chez les patients atteints d'un cancer. Ils sont disponibles depuis le milieu des années 1990 pour le traitement de l'ostéoporose et de la maladie de Paget (100).

Ce sont des analogues stables du pyrophosphate à forte affinité osseuse. Ils agissent en inhibant l'action des ostéoclastes ce qui freine le remodelage osseux et empêche la résorption osseuse.

Leur absorption digestive est faible (< 3%) et chute encore en cas de prise concomitante d'aliments ou de minéraux (calcium notamment). 50% de la dose absorbée est adsorbée par le squelette, les 50% restants sont éliminés par voie urinaire.

Les effets indésirables portent sur les risques :

- de syndromes pseudo-grippaux avec les formes intraveineuses,
- d'œsophagite ou de gastrite, en raison du potentiel d'irritation de la muqueuse digestive (notamment des aminobisphosphonates), expliquant les conditions strictes de prises des molécules (« au lever, strictement à jeun, avec un grand verre d'eau faiblement minéralisé, en position debout ou assise sans s'allonger »),
- de fractures atypiques du fémur « en bâton de craie » résultant vraisemblablement d'un effet de classe (100), en particulier lié à une utilisation de longue durée dans l'ostéoporose, sans que cela remette en cause des effets bénéfiques supérieurs aux risques (101, 102),
- très faibles d'ostéonécrose de la mâchoire (dont la majorité des cas est apparue à fortes doses intraveineuses en oncologie) qui justifient d'éventuels soins dentaires avant le début du traitement et un suivi buccodentaire annuel (identique à celui de la population générale) mais qui ne sont pas une contre-indication à la pose d'implants dentaires en cas de traitement (103, 104). Les auteurs d'une revue critique de la littérature (105) concluent que l'incidence de cet évènement aux doses recommandées dans le traitement de l'ostéoporose (peut être proche de celle de la population générale) est très faible et que le rapport bénéfice-risque reste largement favorable.
- les risques augmentés de fibrillation auriculaire liés à la prise de ces traitements ne semblent pas formellement corrélés selon une méta-analyse (106) de l'ensemble des essais contrôlés, dont les résultats apparaissaient discordants.

Les contre-indications sont l'ostéomalacie, la grossesse (faute d'études), l'insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30ml/min), l'hypocalcémie et l'hypersensibilité à l'un des composants.

Il existe un grand nombre de molécules : acide alendronique, acide clodronique, acide étidronique, acide ibandronique, acide nérédronique, acide pamidronique, acide risédronique, acide tiludronique, et acide zolédronique.

1.8.1.2. Les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (SERM)

Une seule molécule appartenant à cette famille (comme le tamoxifène) est actuellement disponible pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique : le raloxifène (Evista®, Optruma®). Ces molécules analogues des œstrogènes, mais de structure non stéroïdienne, ont une liaison de haute affinité aux récepteurs aux œstrogènes et assurent la régulation de l'expression génique, leur conférant une action proche de celle des œstrogènes. Leur effet est variable selon les tissus cibles. Elles se comportent comme agonistes sur l'os, le système vasculaire et le métabolisme lipidique et comme antagonistes sur le sein et l'endomètre (Tableau 12).

Ce traitement agit en diminuant le remodelage osseux et prévient la perte osseuse en augmentant la DMO quel que soit le site (lombaire ou fémoral), en particulier chez la femme récemment ménopausée.

Ses effets indésirables sont l'augmentation du risque thromboembolique, bouffées de chaleur, crampes, œdèmes périphériques et syndrome grippal.

Les contre-indications sont les femmes en âge de procréer, les antécédents d'accidents thromboemboliques, d'insuffisance hépatocellulaire, d'insuffisance rénale chronique sévère et de cancer de l'endomètre.

Une mise en garde est à apporter concernant les patients traités et stabilisés par levothyroxine, sur la possible formation de complexes au niveau gastro-intestinal qui pourraient potentiellement diminuer l'efficacité de ce dernier. Il convient de prendre ces 2 traitements à des moments différents de la journée pour éviter les interactions (107).

	LDL-cholestérol	HDL-cholestérol	Sein	Tissu osseux	Endomètre
Estradiol	Diminué	Augmenté	Agoniste	Agoniste	Agoniste
Raloxifène	Diminué	Augmenté	Antagoniste	Agoniste	Neutre

Tableau 12 : Comparaison des effets biologiques et cellulaires de l'Estradiol et du Raloxifène (108).

1.8.1.3. Le dénosumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain dirigé contre le RANK-ligand (RANK-L), une cytokine, décrite auparavant, produite par les ostéoblastes et indispensable à la différenciation des ostéoclastes (Figure 8) (109). Il diminue donc la différenciation ostéoclastique et inhibe la résorption osseuse.

La tolérance est bonne, les effets indésirables rapportés sont quelques cas d'infections sous-cutanées (cellulites ou érysipèles), en raison de son mode d'administration et 2 cas de nécrose de la mâchoire. L'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication, contrairement aux bisphosphonates.

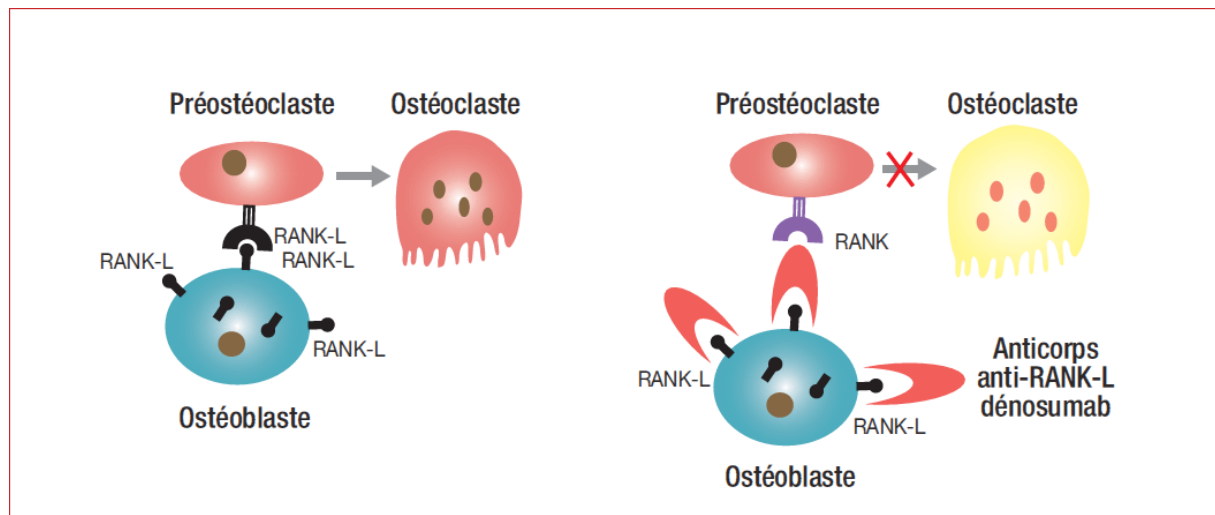


Figure 8 : Différenciation ostéoclastique et cible du dénosumab (109). La protéine RANK-ligand (RANK-L) produite par les ostéoblastes interagit avec le récepteur RANK des précurseurs des ostéoclastes pour stimuler la différenciation des ostéoclastes. En présence de dénosumab, anticorps monoclonal anti RANK-L, cette interaction est inhibée et la différenciation des ostéoclastes se trouve fortement diminuée.

1.8.2. Traitements ostéoformateurs

1.8.2.1. Le tériparatide (Forstéo®) : analogue de la PTH

Il s'agit du fragment 1-34 de la parathormone humaine recombinante (partie active de la PTH).

A l'instar de la PTH, elle régule le métabolisme phosphocalcique en permettant l'hydroxylation en 1 de la 25-(OH)-vitamine D par le rein, en augmentant l'absorption intestinale de calcium et sa réabsorption rénale et en diminuant celle du phosphore, et en stimulant la fonction osseuse, par effets directs sur les ostéoblastes.

Le tériparatide exerce donc un effet anabolique en augmentant le remodelage osseux et en favorisant la formation de nouveau tissu osseux par stimulation des ostéoblastes et non par inhibition des ostéoclastes.

Ses effets indésirables sont des crampes des membres inférieurs, des nausées et céphalées occasionnelles et un risque d'hypercalcémie exceptionnelle aux doses thérapeutiques.

Ses contre-indications sont l'insuffisance rénale sévère, l'hypercalcémie, les maladies métaboliques osseuses (dont l'hyperparathyroïdie et la maladie de Paget), les élévations inexpliquées de phosphore, les antécédents de radiothérapie du squelette (en raison du risque théorique de dégénérescence sarcomateuse d'un os irradié soumis à un traitement stimulant la formation osseuse) (110) et les tumeurs osseuses malignes (primitives ou métastases).

Il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose sévère (post-ménopausique ou masculine) chez des patients à risque élevé de fracture ou de l'ostéoporose cortisonique. Il est remboursé uniquement chez les patients ayant au moins 2 antécédents de fractures vertébrales. Il est prescrit à la dose d'une injection sous-cutanée par jour pour une durée de 18 mois maximum non renouvelable, avec la possibilité de poursuivre la thérapie par un bisphosphonate (111).

Il est recommandé, en le prescrivant, de limiter la prise totale quotidienne de calcium à 1500 mg afin de réduire les risques d'hypercalcémie (112) et d'être vigilant en cas d'association avec la digoxine en raison du risque d'hypercalcémie transitoire observée qui pourrait entraîner une intoxication digitalique (112).

1.8.3. Découplants positifs

1.8.3.1. *Le ranélate de strontium (Protélos®)*

Cette molécule, porteuse de 2 atomes de strontium, agit par l'intermédiaire d'un double mécanisme. Elle augmente à la fois la formation osseuse et diminue la résorption réalisant un découplage du remodelage osseux au bénéfice de l'anabolisme osseux. Il est le seul à avoir cette propriété d'agent découplant positif.

D'un point de vue pharmacologique, son absorption est faible et son élimination rapide par les urines sous forme inchangée. Son absorption étant, de plus, lente et perturbée par la prise alimentaire, le sachet quotidien de 2 grammes doit être administré à distance des repas, de préférence au coucher, au moins 2 heures après le dîner.

La suspension temporaire du traitement est préconisée, en cas de traitement intercurrent par quinolones ou tétracyclines, en raison du risque de moins bonne absorption de ces antibiotiques, suite à la formation de complexes (108).

En janvier 2006 lors de sa commercialisation en France, sa tolérance est jugée bonne, quelques céphalées et diarrhées en début de traitement sont parfois enregistrées.

En raison de l'avènement d'évènements thromboemboliques plus importants chez des patients présentant déjà des facteurs de risque thromboemboliques, et de réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson) signalées (113), sa prescription était restreinte aux sujets de moins de 80 ans ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates et à risque élevé de fractures, par les autorités de santé européennes (EMA), saisies par l'Agence française du médicament de l'époque (AFSSAPS). De nouveaux effets indésirables ont été identifiés en 2013, avec un risque majoré d'évènements cardiovasculaires, notamment d'IDM, réduisant encore son utilisation aux patients sans risque cardiovasculaire.

1.8.4. Place du traitement hormonal de la ménopause (THS)

Il comporte une association œstroprogestative ou une œstrogénothérapie seule. Les œstrogènes ont une action frénatrice sur les ostéoclastes, limitant ainsi le remodelage osseux et prévenant la perte osseuse postménopausique. Cet effet s'interrompt à l'arrêt du traitement. Cette prévention pour être efficace nécessite un traitement œstrogénique débuté précocement. L'action des œstrogènes est dose-dépendante, chaque dérivé œstrogénique est défini par une dose minimale efficace sur la perte osseuse. Ces doses, dans la prévention fracturaire, sont supérieures à celles envisagées pour atténuer les symptômes climatiques de la ménopause. Les modalités de prescription des œstrogènes sont clairement établies, il est nécessaire d'y associer un progestatif chez les femmes ayant leur utérus pour éviter l'hyperplasie endométriale. Le schéma d'administration peut être continu (évitant les hémorragies de privation) ou cyclique.

Son utilisation est limitée par ses effets non osseux. Il est impératif d'évaluer la balance bénéfice/risque. Au cours de la 1^{ère} année du THS, le risque relatif d'accidents thromboemboliques veineux est multiplié par 3, mais le risque absolu est faible. Les traitements prolongés sont responsables d'une faible augmentation significative du risque de cancer du sein (+ 30 à 35% pour un traitement de plus de 5 ans) (18), ce qui justifie ses indications restreintes et une surveillance gynécologique mammaire renforcée.

Le THS est donc recommandé, à dose efficace pour prévenir la perte osseuse, chez les femmes entre 50 et 60 ans avec des troubles climatiques liés à la ménopause et une densitométrie basse (T-score < -3 sans fracture prévalente), ou de manière élargie en l'absence de troubles climatiques lorsque les autres traitements sont mal tolérés ou inefficaces.

Les contre-indications sont les événements thromboemboliques artério-veineux, le cancer du sein et celui de l'endomètre.

1.8.5. Les nouvelles cibles thérapeutiques

Les médicaments actuels montrent des limites d'efficacité et de tolérance ce qui pousse la recherche à cibler de nouvelles classes thérapeutiques (10).

Les nouvelles molécules, anaboliques osseux ou inhibiteurs de la résorption osseuse, sont développées à partir de nouvelles cibles biologiques qui émanent des progrès de la biologie cellulaire osseuse et de la compréhension des mécanismes moléculaires de maladies génétiques rares (109, 114).

Le fait est qu'actuellement les produits disponibles (sauf le ranélate de strontium mais son AMM est remise en cause) sont soit inhibiteurs de la résorption osseuse ou anti-ostéoclastiques, soit des anaboliques osseux qui favorisent l'ostéoformation dépendant des ostéoblastes.

En raison du couplage physiologique des activités cellulaires ostéoblastiques et ostéoclastiques, on constate que les anti-ostéoclastiques inhibent aussi la formation osseuse et que les anaboliques (tériparatide par exemple) augmentent aussi un peu la résorption. Le but serait de développer un agent uniquement anabolique ou seulement anti-résorptif, afin d'améliorer l'efficacité et la tolérance. L'idéal en théorie serait de parvenir à développer une molécule capable de découpler le remodelage positivement (à savoir de diminuer la résorption et d'augmenter la formation).

1.8.5.1. Les anti- cathepsine K

L'étude de la physiopathologie d'une maladie génétique rare, la pycnodysostose (dont était atteint le peintre Toulouse-Lautrec), caractérisée par un aspect dysmorphique du squelette avec ostéocondensation importante, a permis d'ouvrir la voie à une nouvelle cible thérapeutique : la cathepsine K (109).

Cette collagénase, exprimée par les ostéoclastes, est nécessaire pour son activité de résorption de la matrice protéique de l'os. Même présente, les ostéoclastes privés de cette enzyme fonctionnelle ne fonctionnent plus.

L'odanacatib, un inhibiteur sélectif de la cathepsine K est en cours de développement.

A l'instar du dénosumab, l'inhibition de la résorption osseuse est rapidement réversible à l'arrêt du traitement.

Il semble être un anti-ostéoclastique pur sans retentissement négatif sur la formation osseuse et donc sur le remodelage osseux, à l'inverse du dénosumab et des bisphosphonates.

1.8.5.2. Les agents anaboliques

A ce jour, seul existe le tériparatide. Une autre cible potentielle est le récepteur sensible au calcium (CaSR) qui régule la sécrétion de PTH. Les « calcilytiques », inhibiteurs de ce récepteur, stimuleraient transitoirement la PTH et son rôle anabolique sur l'os (109).

D'autres agents anaboliques osseux sont en cours d'études, les inhibiteurs de la sclérostine. Cette protéine, synthétisée uniquement dans le tissu osseux par les ostéocytes, inhibe la formation osseuse (109, 114) par interaction avec le récepteur membranaire LRPS.

L'idée est d'augmenter la formation osseuse en bloquant la sclérostine.

1.9. Observance et éducation thérapeutique

La relation d'un patient avec son traitement se traduit par 3 grands principes : l'adhésion, c'est-à-dire l'ensemble des conditions qui sous-tend une bonne participation du patient, ce qui permet l'observance, qui est la concordance entre la prise de médicament et la prescription médicale initiale, dont la durée de son respect définit la persistance.

L'adhésion aux traitements reste un défi dans le traitement de l'ostéoporose pour les raisons suivantes : parce qu'il s'agit d'une maladie chronique (asymptomatique), dont les traitements n'ont pas d'impact sur la qualité de vie tant que les complications fracturaires sont absentes ou peu symptomatiques et que leurs bénéfices ne sont pas immédiatement visibles (5).

Une méta-analyse de la littérature a montré que près d'1 femme sur 2 abandonnait son traitement avant la fin de la première année et que les autres ne respectaient pas leur prescription correctement (115). Malgré des rythmes d'administration divers, une étude française a analysé la persistance aux bisphosphonates oraux chez des patientes suivies dans la base de données nationale de prescription Thales sur un an, et a montré que la persistance après un an n'était que de 47,5% chez les patientes traitées avec la forme mensuelle contre 30,5% chez celles sous une forme hebdomadaire (116). Une évaluation britannique par questionnaire au sujet du respect de la prise d'un bisphosphonate oral chez des patientes suivies dans un centre spécialisé dans la prise en charge de l'ostéoporose confirme cette tendance avec seulement 74% des patientes qui prennent correctement leur traitement (117).

La non-persistance dans la prise de traitement n'induit pas forcément son arrêt définitif. Une étude de cohorte de plus de 26 600 femmes traitées par anti-résorptif et non persistantes (avec arrêt d'au moins 60 jours) a montré que 30% reprenaient leur traitement dans un délai de 6 mois et 50% dans un délai de 2 ans (118).

Comme pour de nombreuses pathologies chroniques, notamment des rhumatismes inflammatoires chroniques, l'adhésion aux traitements de l'ostéoporose est médiocre. Une mauvaise adhésion, induisant un défaut d'observance, entraîne une perte d'efficacité de la thérapeutique prescrite (99, 119, 120).

Une étude de cohorte canadienne (sur des femmes traitées par anti-résorptifs avec une observance définie comme une couverture par les médicaments dans 80% du temps) a conclu qu'un défaut d'observance était suivi d'une majoration de 25 à 35% du risque de fracture (121). L'étude de cohorte de 2 bases de données américaines rapporte qu'en dessous de 50% d'observance, l'incidence des fractures ne diminuent pas (99). Alors que la persistance au traitement par bisphosphonates s'accompagne d'une réduction du risque de fracture de hanche. Le risque relatif de cette fracture est réduit de 60%, d'après une étude belge chez les femmes observant leur traitement

par bisphosphonates par rapport aux autres (122) et ce risque de FESF est augmenté de 0,4% pour chaque diminution du ratio de possession de médicaments de 1% (correspondant au nombre de jours de traitement délivré par le pharmacien pendant une période donnée divisé par le nombre de jours total de cette période).

Cette mauvaise observance a finalement un double coût pour la société, celui inhérent à la maladie supposée traitée et à ses complications et celui lié au traitement lui-même qui n'est pas pris de façon optimale pour être efficace (5).

Il faut améliorer cette prise en charge et le suivi des patients.

On note une timide amélioration dans l'observance et la persistance de cette thérapeutique, de l'ordre de 10 à 15% depuis l'avènement des traitements à administration plus espacée (116).

Les études prouvent que le procédé le plus efficient, dans l'optique d'améliorer la prise en charge des patients ostéoporotiques est l'éducation thérapeutique qui comprend un suivi personnalisé effectué par un professionnel de santé, avec soutien et éducation sur la maladie et son traitement. Cette démarche a l'inconvénient d'être chronophage et de demander un investissement humain non négligeable. L'effet est moindre sur l'adhésion avec des méthodes plus impersonnelles comme la remise de documents informatifs (123).

L'analyse d'autres études évoque un effet plus mitigé de l'éducation thérapeutique sur la prise en charge des patients ostéoporotiques avec 4 études sur 7 qui la jugent positive (124).

Dans le but de développer et de valider un outil de mesure des besoins et des attentes en éducation thérapeutique dans la prise en charge de patients atteints d'ostéoporose, un groupe de travail a été mis en place par les sections spécialisées Société Française de Rhumatologie section Os (SFR OS) et Education Thérapeutique du Patient (ETP) sous l'égide de la SFR (125).

Dans le cadre de l'ostéoporose, l'éducation thérapeutique a pour objectif de s'assurer que le patient comprend les effets escomptés du traitement, son intérêt, sa durée, son mode d'administration, sans omettre l'importance des mesures non médicamenteuses sus-citées (88). Cet exercice est primordial tant cette pathologie silencieuse est mal connue comme l'atteste une étude observationnelle dans laquelle il est noté que plus de 60% des femmes ayant eu une fracture ostéoporotique ignoraient qu'elles étaient de ce fait plus à risque de présenter une nouvelle fracture que les femmes indemnes de fracture jusqu'alors, que seules 43% de celles avec un diagnostic d'ostéoporose pensaient être plus à risque de fracture et que les 2/3 des femmes présentant 2 facteurs de risque de la pathologie (tabac et consommation de glucocorticoïdes) ne se percevaient pas plus à risque.

L'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge globale des patients atteints d'ostéoporose.

1.10. Résultats des traitements

1.10.1. Traitements antirésorptifs

1.10.1.1. Les bisphosphonates

Les molécules disponibles en France sont l'alendronate (Fosamax®), le risédronate (Actonel®) et le zolédronate (Aclasta®). Ces molécules présentent des modes d'administration et de fréquences de prise différents. Les essais cliniques menés avec ces 3 molécules ont prouvé leur efficacité, notamment chez les sujets à risque de FESF (126). L'acide zolédronique, administré en perfusion intraveineuse annuelle, prévient à la fois les fractures vertébrales et non vertébrales. Son évaluation dans une étude portant sur son utilisation chez des sujets âgés de 75 ans en moyenne avec FESF récente a montré son efficacité avec une diminution de 35% du risque de fracture, de 30% du risque de seconde FESF et de 28% de la mortalité (127). L'étidronate et l'ibandronate, n'ayant pas fait la preuve d'une efficacité établie, ne sont plus remboursés par arrêté de la HAS et pratiquement abandonnés.

1.10.1.2. Les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (SERM)

Plusieurs études ont évalué son efficacité anti-fracturaire au niveau vertébral, sans toutefois démontrer une diminution du risque de fracture non vertébrale (notamment de FESF) (128). Une étude d'intervention, contrôlée contre placebo, plus ancienne, a permis de mettre en évidence une réduction du risque de fracture vertébrale chez les femmes ménopausées jeunes, de 50% pour le risque de première fracture en cas d'ostéoporose densitométrique et de 30% pour le risque de récurrence de fracture vertébrale, sans effet sur les autres sites (18).

Outre cette efficacité anti-fracturaire, ce traitement bénéficie d'effets extra-osseux bénéfiques avec notamment une amélioration du profil lipidique (sans effet bénéfique sur les coronaropathies) (129), une réduction du risque de cancer du sein (présentant des récepteurs aux œstrogènes), sans augmenter le risque de cancer de l'endomètre (contrairement au tamoxifène) et d'effets négatifs avec l'augmentation du risque thromboembolique.

Il est donc principalement indiqué chez les patientes au risque élevé de fractures vertébrales, avec ou sans fracture, c'est-à-dire aux patientes ménopausées de moins de 70 ans (après cet âge le risque de FESF est prépondérant).

1.10.1.3. Le dénosumab

Plusieurs études confirment son efficacité, avec l'augmentation de la DMO vertébrale et périphérique et la réduction des marqueurs de résorption (89), effets plus importants qu'avec les bisphosphonates, et l'alendronate en l'occurrence (130).

Ces effets sont rapidement réversibles à l'arrêt du traitement, contrairement aux bisphosphonates (131). L'étude Freedom, qui portait sur une population de 7800 femmes ménopausées ostéoporotiques traitées pendant 36 mois, a montré une diminution de l'incidence des fractures ostéoporotiques vertébrales et non vertébrales, notamment des FESF (avec diminution du risque de fracture vertébrale de 68% par rapport au placebo, celui de FESF de 40% et augmentation de 8,8% de la DMO au niveau lombaire et de 6,4% au niveau du col fémoral) (132).

En relai d'un traitement par alendronate, le gain de densité osseuse est plus important chez les femmes traitées par le dénosumab que chez celles ayant poursuivi le bisphosphonate (133). Il n'existe pas d'étude comparative directe avec les bisphosphonates concernant la réduction des fractures.

Il a obtenu en mai 2010 une AMM européenne dans l'indication ostéoporose, sous la forme d'injections sous-cutanées semestrielles à la dose de 60 mg, pouvant améliorer la compliance au traitement en comparaison à l'alendronate par exemple (134).

1.10.2. Traitements ostéoformateurs

1.10.2.1. Le tériparatide (Forstéo®) : analogue de la PTH

Son efficacité anti-fracturaire vertébrale a été démontrée dans une étude portant sur plus de 1600 femmes ménopausées, à la fois au niveau vertébral et non vertébral (135). D'après cette même étude, il améliore également la DMO, de manière plus marquée avec le dosage de 40 µg qu'avec celui de 20 µg, mais les effets bénéfiques sur la diminution du risque fracturaire étaient similaires. Dans une population de femmes atteintes d'ostéoporose sévère, ce traitement a permis de prévenir près de 2/3 des fractures vertébrales, et dans une moindre mesure les fractures périphériques à l'exception des FESF (128). D'après une autre étude conduite sur 48 mois, qui comparait les bénéfices sur les DMO vertébrales et au niveau de la hanche, chez des personnes ménopausées recevant soit du tériparatide soit de l'alendronate, les résultats de la DMO étaient meilleurs dans le groupe traité par tériparatide (136). Cette réduction du risque de fracture vertébrale perdue au moins 18 mois après l'arrêt du traitement (111).

1.10.3. Découplants positifs

1.10.3.1. Le ranélate de strontium (Protélos®)

Une première étude relate les bénéfices en termes de réduction du risque de fracture vertébrale (137). L'étude TROPOS, menée sur plus de 5000 femmes ménopausées, confirme ces résultats et apporte des données supplémentaires concernant l'efficacité de ce traitement sur la réduction du risque de toutes les fractures non vertébrales, y compris les FESF (138).

Les résultats des études visant à évaluer son efficacité démontrent une réduction du risque de fractures vertébrales et périphériques, dont les FESF, en particulier chez les femmes de plus de 74 ans avec DMO basse (139).

A ce jour, en raison des effets indésirables potentiellement graves imputables à ce traitement, le PRAC (disponible en ligne : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Retour-sur-les-avis-et-recommandations-du-comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC-de-mai-2013-Communique-du-PRAC>) recommande la suspension du médicament, le CHMP maintient la disponibilité du médicament suite à son récent communiqué (140). La commission européenne doit se prononcer prochainement pour adopter une décision finale.

1.10.4. Place du traitement hormonal de la ménopause (THS)

L'efficacité anti-fracturaire a été démontrée par des études épidémiologiques d'observation, chez des patientes jeunes de moins de 60 ans (141), avec une réduction du risque de fracture de l'ordre de 50% (l'efficacité osseuse du THS peut être contrôlée dès le 3^{ème} mois, par le dosage de marqueur du remodelage) (18).

1.10.5. Les nouvelles cibles thérapeutiques

1.10.5.1. Les anti- cathepsine K

L'odanacatib, un inhibiteur sélectif de la cathepsine K est en cours de développement, avec des données prometteuses aussi bien sur les marqueurs de remodelage que sur la DMO (142).

Deux études évaluant les effets de ce traitement à dose hebdomadaire contre placebo chez des femmes ménopausées ayant une DMO basse sur 24 mois avec 1 année supplémentaire ont permis d'enregistrer une augmentation de la DMO sur tous les sites osseux (vertébral et hanche totale) accompagnée d'une bonne tolérance (142, 143).

1.10.5.2. Les agents anaboliques

Après des essais probants chez l'animal, l'efficacité des « calcilytiques », inhibiteurs de ce récepteur chez l'homme est difficile à démontrer.

Les études en cours concernant les « anti-sclérostines » sont encourageantes (144).

2. PRISE EN CHARGE DE L'OSTEOPOROSE A NANCY

Le service d'Endocrinologie du CHU de Nancy est un centre expert européen pour les essais cliniques de l'ostéoporose depuis plusieurs années. Il a mis en place une filière de soins pour les patients recensés par le service d'accueil des urgences du CHU de Nancy : la filière « pour la Qualité de l'Os en Lorraine (QOL) ».

2.1. Objectif

Cette filière de soins consacrée aux ostéoporoses est destinée aux préventions de cette maladie. Créée en 2002 à l'initiative du service d'Endocrinologie du CHU de Nancy et des services collaborateurs, elle a pour objectif d'identifier les patients à risque d'ostéoporose, et notamment ceux victimes d'une fracture de fragilité, et de les informer sur la nécessité de diagnostiquer cette pathologie et de la prendre en charge de façon adaptée.

A partir de 2008 dans le but d'élargir le rayon d'action de la filière, de nouvelles collaborations avec des établissements hors CHU (CH de Toul, SSR de Bainville/Madon et de Flavigny/Moselle) sont développées. Cette extension de QOL a pour dessein de créer un observatoire régional de la maladie ostéoporotique (145).

2.2. Mode de sélection

Il existe 2 principaux modes d'accès à cette filière (145).

Les patients admis au SAU du CHU de Nancy pour une fracture d'allure ostéoporotique, appelée fracture sentinelle, sont recensés par l'attachée de recherche clinique de la filière « QOL ». Une lettre informative est adressée au médecin traitant du patient pour l'informer de l'importance d'une prise en charge spécifique de prévention secondaire du risque ostéoporotique.

Un autre groupe de patients peut être directement adressé par leur médecin (traitant ou spécialiste) dès lors qu'il identifie un antécédent de fracture de fragilité (prévention secondaire) ou qu'il recense des facteurs de risque d'ostéoporose (prévention primaire).

2.3. Critères d'exclusion

Le recensement des dossiers s'attache à ne sélectionner que les fractures non traumatiques et survenues sur un os pouvant être le siège de fracture ostéoporotique (en sont donc exclus les os

du crâne, de la face, du rachis cervical, des 3 premières vertèbres thoraciques, de la main, des métatarsiens et des orteils).

Les dossiers des patients grabataires et déments (ou présentant une sévère altération des fonctions cognitives) sont écartés de l'inclusion par l'attachée de recherche clinique (145).

2.4. Prise en charge des patients au sein de la filière

Les patients sont adressés par leur médecin traitant ou par leur médecin spécialiste. La prise en charge initiale se déroule en hospitalisation de jour dans le service d'Endocrinologie du CHU de Nancy. Il s'agit d'une prise en charge multidisciplinaire au cours de laquelle le patient rencontre les différents professionnels spécialisés : médecins endocrinologues, infirmières, manipulateurs en électroradiologie médicale, médecins radiologues et diététiciennes.

Le bilan est guidé par l'histoire du patient mais comprend généralement :

- Un bilan sanguin spécialisé complet
- Une mesure de la DMO par ostéodensitométrie
- Un scanner sans injection du rachis thoraco-lombaire pour analyser la structure osseuse et le nombre exact de fractures vertébrales
- Une enquête nutritionnelle accompagnée de conseils hygiéno-diététiques
- Une éducation thérapeutique
- Une consultation médicale

A l'issue de ce bilan, le médecin endocrinologue formule une proposition thérapeutique qu'il transmet par courrier au médecin traitant qui reste le juge de la décision finale.

La collaboration avec le service de Radiologie de Mr le Pr Blum permet également d'organiser, au sein de la filière, le traitement précoce par vertébroplastie et par kyphoplastie des cas de fractures récentes, évolutives et algiques.

La prise en charge thérapeutique, notamment l'organisation des injections annuelles des bisphosphonates injectables peut s'effectuer au sein du service.

2.5. Conclusion

A l'instar des autres pathologies chroniques, la filière « QOL » vise à améliorer la prise en charge de cette maladie afin de prévenir les complications de « cascade fracturaire » à un stade précoce. Elle propose un véritable parcours éducatif qui permet d'améliorer l'adhésion du patient à son traitement, responsable d'une meilleure observance (125).

3. DIAGNOSTIC DE L'OSTÉOPOROSE : MYTHES STATISTIQUES OU REALITES CLINIQUES ?

3.1. Diagnostic positif : la fracture

Les manifestations cliniques principales de l'ostéoporose sont les fractures osseuses, pouvant provoquer des douleurs chroniques (notamment rachidiennes).

En l'absence de complications, les sujets ostéoporotiques peuvent rester asymptomatiques, raison pour laquelle les Canadiens considèrent l'ostéoporose comme le « voleur silencieux » parce que la perte osseuse se produit sans symptôme (30).

Les déterminants d'une fracture sont de deux ordres : extrinsèques, liés au traumatisme et aux conditions de chute, mais aussi intrinsèques représentant la capacité de résistance mécanique de l'os (36).

On a tendance à différencier les fractures en 3 groupes : traumatiques, pathologiques et de contraintes. Ces dernières englobent les fractures de fatigue, associées à un excès de contrainte mécanique conduisant à la défaillance osseuse, et les fractures par insuffisance osseuse.

Les fractures ostéoporotiques, conséquence d'une fragilité osseuse exagérée, sont classées parmi les fractures par insuffisance osseuse (8).

Tous les sites osseux peuvent être le siège d'une fracture ostéoporotique (aussi appelée fracture par fragilité osseuse), à l'exception du crâne, des os de la face, du rachis cervical, des 3 premières vertèbres thoraciques, des mains et des orteils (où les fractures sont presque toujours traumatiques ou tumorales).

Elles surviennent à la suite d'un traumatisme de faible énergie, équivalent à l'énergie d'une chute de sa hauteur ou d'une hauteur maximum de 50 cm, survenue à l'arrêt ou à la marche. L'ostéoporose peut également faciliter les fractures lors de traumatismes d'énergie plus élevée (40).

La classification des fractures ostéoporotiques se base sur leur fréquence de survenue dans la population générale, ou selon leur degré de sévérité en termes de morbidité.

Les plus fréquentes sont les fractures du poignet (véritable signal d'alarme, survenant aux alentours de l'âge de 60 ans), les fractures vertébrales (aux alentours de 70 ans) et les FESF (plus fréquentes vers 80 ans) (8).

Les fractures dites sévères, en raison de l'augmentation significative de la mortalité sont les FESF, celles de l'extrémité supérieure de l'humérus, des vertèbres, du pelvis, du fémur distal, de 3 côtes simultanées et du tibia proximal (146).

Les fractures dites non sévères, peuvent avoir un retentissement sur la morbidité mais ne s'accompagnent pas d'une augmentation de la mortalité significative, à l'exception des sujets âgés de plus de 75 ans. Dans cette tranche de la population, tous les types de fractures s'accompagnent d'une surmortalité (146). Elles correspondent aux fractures, parfois très fréquentes, des 2 os de l'avant-bras et à celles des autres sites osseux.

Les fractures vertébrales sont spontanées ou provoquées par des traumatismes mineurs, intéressant habituellement les vertèbres qui supportent le poids du corps (D8 et inférieures).

Une fracture vertébrale de D4 ou supérieure évoque une origine néoplasique ou traumatique selon le contexte.

Dans les cas symptomatiques, il peut s'agir d'un syndrome fracturaire dorsal ou lombaire. La traduction en est un syndrome fracturaire à l'origine de rachialgies aiguës d'horaire mécanique (soulagées par le décubitus et aggravées par les mouvements) et responsable d'une impotence fonctionnelle pouvant être sévère (8). La douleur a un début aigu, n'irradie pas et peut se chroniciser. L'examen neurologique est normal (respect du mur postérieur). La multiplicité des fractures vertébrales peut être la cause d'une cyphose dorsale avec exagération de la lordose cervicale, responsable d'une perte de taille conséquente.

Les fractures des autres sites sont généralement secondaires à des chutes (habituellement de faible énergie) responsables de dysfonctions cliniques et de douleurs vives (13).

La survenue de telles fractures, véritables fractures sentinelles (notamment en regard des vertèbres), doit faire rechercher une maladie ostéoporotique sous-jacente.

Elles sont les principales complications de l'ostéoporose. Leur survenue est donc le reflet de cette pathologie et signe son diagnostic, souvent tardif. Cet aphorisme est à la base des recommandations thérapeutiques des sociétés savantes.

La NOF recommandait déjà avant les années 2000, que toute femme ménopausée présentant une fracture de fragilité soit considérée comme ostéoporotique et bénéficie d'un bilan permettant de le confirmer et d'un traitement adapté (147).

Le GRIO propose, dans son actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, que « *Compte tenu des conséquences sur la mortalité et la morbidité associées à la survenue d'une fracture sévère, un traitement est recommandé quel que soit l'âge après une fracture non traumatique d'origine ostéoporotique du FESF, et de vertèbre mais aussi fémur distal, FESH, bassin, tibia proximal et trois côtes simultanées* » (60).

La réalisation de la mesure de la DMO peut parfois permettre de confirmer l'origine ostéoporotique de la fracture dans certains cas atypiques ou douteux.

La figure 9 résume l'ensemble des recommandations.

Une revue de la littérature insiste sur ce phénomène, en montrant que la découverte d'une fracture vertébrale radiologique multiplie les risques de FESF par 2 et d'autres fractures vertébrales par 4 (53).

Selon une étude canadienne, une fracture chez une femme ménopausée est en fait une « refracture » dans 40% des cas (149).

Une étude américaine a conclu qu'1 patient sur 2, hospitalisé en orthopédie pour une FESF avait déjà eu une fracture de fragilité et que dans 17% des cas il s'agissait de la FESF controlatérale (150).

3.2.2. Pour limiter les conséquences en termes de morbidité et de mortalité...

L'ostéoporose est un enjeu majeur de santé publique du fait des conséquences potentiellement graves en termes de morbi-mortalité des fractures dont elle augmente le risque et du fait de sa fréquence liée à l'accroissement de l'espérance de vie (53, 146), dans nos sociétés vieillissantes.

La fracture de hanche est la plus grave de ces fractures, en termes de morbidité, de perte d'indépendance et de mortalité (Figure 10) (5). Elle entraîne une surmortalité, équivalente à celle des AVC : 20% décèdent dans l'année suivant la fracture (contre 7% des témoins de même âge sans fracture) (37). 30% des décès après FESF ont lieu au cours des 6 premiers mois et 21% au cours des 18 mois suivants. La mortalité après un an reste préoccupante puisque l'espérance de vie est amputée d'environ 40% chez les patients victimes de FESF (151). On retrouve cet excès de mortalité pendant la décennie qui suit la fracture (146). Ce risque de décès est multiplié par 2 à 4 au cours de la première année par rapport à la population générale. Une perte d'autonomie est retrouvée chez environ 50% des victimes de FESF, entraînant souvent une institutionnalisation dans les suites. En résumé : à 1 an de l'épisode fracturaire, on note que, parmi les survivants, 80% des patients ne recouvrent pas leur niveau d'autonomie initial (dans l'incapacité de réaliser une activité de la vie quotidienne sans aide), 40% sont incapables de marcher sans aide et 30% atteignent le stade de dépendance permanente (37). Même si le nombre de décès reste plus élevé chez la femme après FESF, leur taux est plus important chez les hommes (5,4 contre 2,4% chez les femmes en 2008), d'après une étude épidémiologique française (44), venant confirmer la gravité de cette fracture ostéoporotique chez l'homme.

Les fractures vertébrales sont responsables d'une importante morbidité (152) (rachialgies chroniques, accentuation de la cyphose thoracique (153), diminution des capacités physiques, augmentation du risque de chute, diminution de la capacité pulmonaire, augmentation du risque de hernie hiatale) et d'une altération de la qualité de vie (sur le plan fonctionnel et parfois un préjudice esthétique) (154). L'excès de mortalité est aussi démontré pour ce type de fracture (146), symptomatique ou non (155-157). Toutes les études s'accordent sur le fait que la présence de fractures vertébrales augmente le risque de mortalité : de 23% dans l'étude Study of Osteoporotic Fractures (155) portant sur près de 10 000 femmes de plus de 65 ans avec fractures incidentes et d'un facteur 2,3 à 2,4 dans une cohorte suédoise en cas de présence de déformations vertébrales sur les radiographies (158). L'étude australienne de la population de Dubbo (146), précédemment citée, constate que le risque de mortalité est augmenté à tout âge. Il est multiplié par 4 en cas de survenue de fracture entre 60 et 75 ans et par un facteur inférieur à 2 après 75 ans. La gravité de ces fractures est également corrélée à l'augmentation du risque de fracture ultérieure qu'elles occasionnent. La découverte radiologique d'une telle fracture s'accompagne d'un risque de FESF doublé et d'un risque de nouvelle fracture vertébrale multiplié par 4 (53).

Concernant les fractures de l'avant-bras, même si elles peuvent être responsables de troubles fonctionnels handicapants, elles ont surtout valeur d'alerte en raison de leur valeur prédictive de risque de fracture ultérieure, notamment le risque de FESF qui est plus que doublé dans les 15 années qui suivent cette fracture (18).

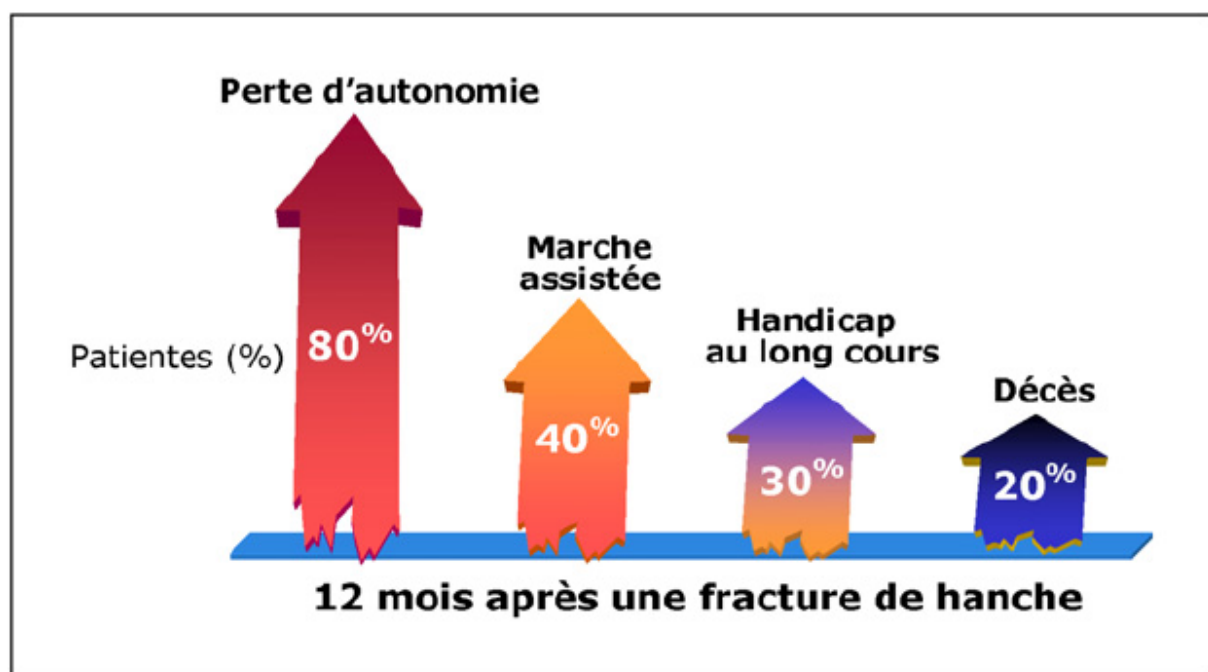


Figure 10 : Conséquences graves des fractures de hanche (37).

3.2.3. ... et maîtriser un coût socio-économique croissant

En raison des lourdes conséquences de ces fractures, l'OMS en 2000 a fait de leur prévention une « cause prioritaire ».

En France, la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique considère la lutte contre l'ostéoporose et ses complications comme une priorité nationale (45).

Les conséquences socio-économiques sont considérables. De nombreuses études ont révélé que l'ostéoporose par l'intermédiaire de ses complications fracturaires était responsable d'un fort taux d'hospitalisation. Le nombre de journées d'hospitalisation est plus élevé que celui dû aux maladies respiratoires chroniques obstructives, aux AVC, aux cancers du sein et aux IDM (37). L'IRDES a évalué le coût moyen d'un séjour hospitalier (secteur public) suite à une FESF en 2003 à plus de 7500 euros, et celui consécutif à un AVC à 6000 euros, soit 25% de moins. Le coût du séjour moyen est donc plus important après une FESF qu'après un AVC, en raison d'une durée de séjour plus longue, estimée à 15 jours contre 12 en moyenne dans l'AVC, mais qui est responsable d'une plus grande variabilité dans la durée de séjour (159).

Une étude européenne menée au sein de 5 pays a permis d'évaluer le coût des hospitalisations pour des fractures ostéoporotiques non vertébrales. Le coût médian unitaire le plus élevé revient à la FESF, évalué à 8346 euros en Italie et à 9907 euros en France, avec des coûts proches entre les différents pays. Concernant les autres fractures, les coûts divergent sensiblement selon les pays, de 890 euros en Espagne à 2022 euros en Italie suite à une fracture du poignet, de 1518 euros en Espagne à 3651 euros en Belgique pour une fracture de l'humérus (160).

On estime qu'en moyenne 20% des lits d'un service d'orthopédie sont occupés par des patients victimes d'une FESF (5). Les patients (les 2 sexes compris) âgés de plus de 50 ans admis suite à une fracture, ont une FESF dans 63% à 72% des cas. D'après cette publication, ils occuperaient 69% à 73% des lits réservés aux fractures en orthopédie, et si l'on tient compte de toutes les fractures ostéoporotiques, ce chiffre s'élève entre 84% et 93%.

En France, les données du PMSI ont permis de chiffrer le coût des hospitalisations pour FESF à plus de 300 millions d'euros et celui des hospitalisations pour les complications de ces fractures à 16 millions d'euros (37). Le coût global de l'ostéoporose et de ses complications est en France supérieur à 1 milliard d'euros (37), dont les 2/3 pour financer la prise en charge des FESF.

Le coût moyen consécutif à la fracture dans l'année qui suit une FESF et une fracture vertébrale est respectivement estimé à 14 221 et à 12 544 euros, selon une étude suédoise (160). Dans ce pays, les coûts hospitaliers liés aux fractures ostéoporotiques devançaient en 2003 ceux relatifs au cancer du sein et au cancer de la prostate réunis (161).

Le coût global d'une FESF correspond au coût direct annuel hospitalier de cette fracture multiplié par un facteur de 2 à 4 (15).

En Europe, le coût total direct des FESF au cours de l'année suivant l'épisode est d'environ 14,7 milliards d'euros, le montant atteint 25 milliards si l'on inclut toutes les fractures ostéoporotiques (161). Ce total est probablement sous-estimé puisque les soins peuvent être prolongés au-delà de la première année. En raison de l'allongement de l'espérance de vie et du vieillissement inéluctable de la population européenne, les experts de l'UE considèrent que, sans plan d'action, les seules FESF pourraient coûter 31,8 milliards d'euros à ces états d'ici 2025 (ce qui correspond à un doublement du nombre de FESF : de 414 000 à 972 000). Face à ces prévisions alarmistes d'épidémie fracturaire mondiale, une étude canadienne (162) a relativisé l'importance de ces coûts en enregistrant une diminution de l'incidence des FESF. Cette baisse s'explique vraisemblablement par un meilleur dépistage densitométrique (le nombre de mesure de DMO a été multiplié par 10 en Ontario entre 1992 et 2001) et conjointement par une meilleure prise en charge thérapeutique (les prescriptions d'antirésorptifs sont passées de 12 298 en 1996 à 225 580 en 2003).

Les enquêtes BJD et IOF de 2002 à 2006 estimaient les coûts directs de l'ostéoporose dans l'Europe des 15 de l'époque, à 31 milliards d'euros et avançaient un montant de 76 milliards en 2050 (36).

Au Canada (30), chaque année, le coût estimé pour traiter l'ostéoporose et les fractures qui en résultent est de 1,9 milliards de dollars canadiens. La majorité de ces dépenses porte sur les frais d'hospitalisation, de soins de suite et des coûts inhérents à la dépendance qu'engendrent certaines fractures. Une FESF coûte au système de santé canadien 21 285 dollars canadiens la première année d'hospitalisation, ce coût grimpe à 44 156 dollars canadiens en cas d'institutionnalisation du patient. Les coûts élevés engendrés par l'ostéoporose pourraient s'expliquer en partie par les soins hospitaliers, requis pour les fractures ostéoporotiques qui sont plus importants que pour les AVC, le diabète ou les IDM.

Aux Etats-Unis, le coût médian global dans l'année suivant une FESF est estimé à 11 241 dollars américains, d'après cette étude réalisée sur près de 1000 personnes du Minnesota (163).

3.3. Place des marqueurs biologiques dans le diagnostic d'ostéoporose

3.3.1. Biologie standard

3.3.1.1. Bilan de première intention

Il vise à écarter les autres causes d'ostéopathies fragilisantes (malignes ou métaboliques) avant de retenir le diagnostic d'ostéoporose.

Il regroupe :

- NFS, VS, EPP, dosage de la protéinurie.
- Calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines, créatininémie (+ clairance), +/-calciurie des 24 heures.
- Dosage de la 25-OH vitamine D

Ce bilan doit être normal pour parler d'ostéoporose idiopathique. Il ne fait toutefois l'objet d'aucune recommandation officielle (40).

3.3.1.2. Compléments d'examens biologiques

En cas d'anomalie de ce premier bilan, les examens biologiques de seconde intention seront orientés pour identifier une cause d'ostéoporose secondaire :

- PTH, TSH, testostéronémie, LH, FSH ou prolactinémie, cortisolémie, CLU des 24 heures (à la recherche d'une endocrinopathie).
- Ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine : à la recherche d'une hémochromatose.
- Electrophorèse des Protéines Urinaires +/- Immunoélectrophorèse et recherche de Protéinurie de Bence Jones : à la recherche d'un myélome.
- Transaminases, γ GT, bilirubinémie, TP : en cas de suspicion d'hépatopathie ou d'exogénose non avouée.

Une nuance est à apporter concernant l'ostéoporose masculine. Contrairement à l'ostéoporose chez la femme qui est post-ménopausique (ou idiopathique) dans la grande majorité des cas, une cause secondaire est identifiée dans 60% des cas masculins. Il peut s'agir d'une pathologie ou d'une conséquence d'un traitement hormonal (164).

3.3.2. Marqueurs du remodelage osseux

Ils correspondent à des protéines, des fragments de dégradation de protéines ou des enzymes. Ils sont produits par les cellules osseuses ou rejetés par la matrice osseuse (15). Ils sont également présents dans le sang ou les urines proportionnellement à l'activité anabolique des ostéoblastes (pour les marqueurs de formation tels que l'ostéocalcine et les phosphatases alcalines osseuses) et à l'activité catabolique des ostéoclastes (lors de la dégradation de la masse protéique, pour les marqueurs de résorption tels que les télopeptides du collagène : CTX et NTX (C- et N-télopeptides sériques ou urinaires), les pyridinolinurie et deoxypyridinolinurie) (18).

Ils reflètent l'activité métabolique osseuse.

Une augmentation du taux de ces marqueurs est enregistrée durant la période post-ménopausique, traduisant l'augmentation du remodelage osseux.

Leur place dans le diagnostic, le bilan initial et l'évaluation du risque de fracture reste encore à définir (165).

Ils peuvent toutefois être utilisés dans le suivi de l'efficacité thérapeutique à court terme.

3.3.3. Densitométrie osseuse

L'ostéoporose est définie comme une maladie liée à une diminution de la quantité et à l'altération de la qualité du tissu osseux. Cette diminution de la résistance osseuse est évaluée par la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par ostéodensitométrie. Aujourd'hui l'imagerie de l'ostéoporose se résume à une imagerie quantitative. C'est l'examen-clé de la prise en charge des patients ostéoporotiques.

3.3.3.1. *Technique de mesure*

L'ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) a été développée à partir des premiers travaux de Stein, dans les suites de l'avènement en 1987 d'une nouvelle source à rayons X à 2 énergies (166), et rapidement adaptée à l'imagerie médicale (167, 168).

C'est la technique de référence pour mesurer la DMO, notamment en regard des sites privilégiés de l'ostéoporose : le rachis et le fémur (169).

Il s'agit d'un examen simple, rapide (quelques minutes), précis, fiable (5% d'erreurs), reproductible, non invasif, peu coûteux (39,96€, code PAQK007) (170) et peu irradiant (environ 5µ Sv pour un examen habituel soit 1/10^{ème} d'une RP).

L'ensemble de ces conditions impose un strict contrôle de qualité. Les machines doivent être correctement étalonnées et soumises à un contrôle de qualité régulier (obligatoire depuis 2006) pour

assurer la fiabilité de la mesure. Les opérateurs doivent suivre une formation spécialisée à cet acte (en plus de la formation initiale), formation technique et formation à l'interprétation des résultats de l'examen. Les objectifs de ces formations sont de connaître le positionnement du patient et le repérage des zones d'intérêt de la mesure pour assurer sa standardisation, sa reproductibilité et éliminer les artéfacts de mesure, sources d'erreurs d'interprétations. La compétence en radioprotection est obligatoire (60).

La DXA utilise 2 faisceaux de rayons X d'énergie différente (biphotonique) et enregistre l'absorption des faisceaux énergétiques (photons X), ce qui permet de mesurer la DMO sur des sites squelettiques dont le contenu en os cortical et en os trabéculaire est différent, tels que le rachis, l'extrémité supérieure du fémur et l'avant-bras, sites des fractures ostéoporotiques les plus fréquentes (8). La mesure de la DMO doit être réalisée en 2 sites, habituellement au rachis lombaire, portant sur les 4 premières vertèbres (L1 à L4) et à l'extrémité supérieure du fémur. Ces 2 sites ont l'avantage d'être très étroitement corrélés au risque de fracture et d'offrir la meilleure reproductibilité de mesure (6).

En péri-ménopause, le site lombaire est particulièrement propice car la perte osseuse prédomine au rachis au cours de cette période. Il existe certains artéfacts, tels que l'arthrose rachidienne ou les calcifications aortiques importantes, qui peuvent augmenter artificiellement la mesure de la densité osseuse rachidienne. Cette donnée limite l'intérêt de la mesure de la DMO lombaire après 65/70 ans, âge à partir duquel on privilégie la valeur de la DMO fémorale (« hanche totale ») (8). Le risque de FESF augmente de façon exponentielle à partir de cet âge.

3.3.3.2. Résultats ostéodensitométriques

Le résultat obtenu, DMO (ou BMD pour Bone Mineral Density) est une masse surfacique exprimée en g (de minéral osseux)/cm², correspondant à la mesure de la masse minérale de l'os rapportée à l'unité de surface de la projection de la zone de mesure. Cette technique constitue aujourd'hui l'approche diagnostique de référence de l'ostéoporose, en raison de ses qualités métrologiques et des données épidémiologiques prospectives établissant le lien entre la diminution de la DMO et l'augmentation du risque fracturaire : pour une perte de DMO d'1 écart-type (soit environ 12%), le risque de fracture est doublé (6).

Ce constat est à la base de la classification élaborée par l'OMS en 1994 pour définir les critères diagnostiques de l'ostéoporose (7).

Ce gradient de risque est comparable à celui qui lie l'élévation des chiffres tensionnels et le risque d'AVC et est supérieur à celui qui existe entre l'élévation de la concentration sérique du cholestérol et les coronaropathies athéromateuses (18).

Le résultat individuel définit son statut osseux et s'interprète en comparaison à la valeur théorique d'une population témoin d'adultes jeunes, de même sexe et de même ethnie (caucasienne), reflet du pic de masse osseuse, au même site osseux. La différence est exprimée en écart-type et définit le T-score (Figure 11).

L'ostéoporose est définie par l'OMS (3) par un T-score $\leq -2,5$, l'ostéopénie entre $-2,5$ et -1 et une DMO « normale » par un T-score ≥ -1 (Tableau 1).

Il est recommandé de mesurer la DMO sur 2 sites : le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur (si possible) et de faire le diagnostic d'ostéoporose densitométrique en cas de T-score $\leq -2,5$ sur au moins un des sites (22).

Selon l'IOF, le site à privilégier est la hanche totale ou le col fémoral (en utilisant une seule courbe de référence NHANES III) (171, 172), car elle offre à la fois des informations sur l'os cortical et sur l'os trabéculaire (13).

Ces mesures s'appliquent aussi aux patients de sexe masculin. Bien que les études soient moins nombreuses, il est reconnu que le risque de fractures chez l'homme est aussi inversement proportionnel à la DMO, et que ce risque est multiplié par 2 voire 3 si on enregistre une diminution d'une déviation standard de la DMO mesurée à la hanche (64). Même en l'absence de consensus, il est admis que la définition densitométrique de l'ostéoporose proposée par l'OMS puisse être appliquée à l'homme (173).

Selon le Professeur Fardellone, rhumatologue au CHU d'Amiens, « l'ostéodensitométrie est le seul moyen de faire le diagnostic d'ostéoporose en l'absence de fracture ou de confirmer l'origine ostéoporotique de celle-ci. » (174)

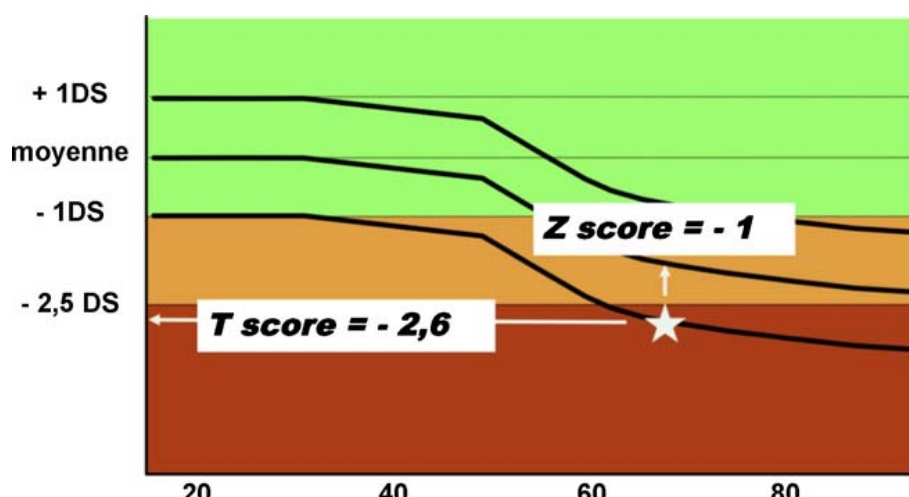


Figure 11 : Evolution de la densité minérale osseuse avec l'âge (40). La courbe moyenne entourée de +1 et -1 écart type est représentée. Les zones « normale » (vert), ostéopénie (orange) et ostéoporose (rouge) sont indiquées. Le résultat d'une patiente de près de 70 ans est indiqué sur cette courbe pour montrer la façon de calculer les scores : dans le cas de cette patiente, le Z-score est de -1 et le T-score de -2,6.

3.3.3.3. Indications diagnostiques et remboursement

Préalablement à la mesure de la DMO, la démarche diagnostique insiste sur l'importance de l'interrogatoire et de l'examen clinique à la recherche de facteurs de risque d'ostéoporose ou de ses complications, de pathologies responsables d'ostéoporose secondaire et de la nature des fractures.

3.3.3.3.1. Indications françaises

Les indications reconnues et les conditions d'utilisation sont définies dans le rapport d'évaluation de la HAS du 21 juin 2006, intitulé « ostéodensitométrie (absorptiométrie osseuse) sur 2 sites, par méthode biphotonique » (23). Cet avis souligne que la mesure de la DMO par cet examen est l'approche diagnostique la plus précise de l'ostéoporose et qu'elle est utile dans l'évaluation du risque de fracture, comme en témoignent les résultats d'études précédemment citées sur le lien entre baisse de la DMO et augmentation du risque de fracture (6).

Les indications retenues (Tableau 13) et remboursées par la sécurité sociale peuvent être scindées en 2 groupes. Pour l'ensemble de la population, les indications se résument aux patients aux antécédents de fracture par fragilité, ou de certaines endocrinopathies, ou sous corticothérapie systémique en cours, ou sous médicaments inducteurs d'hypogonadisme. Pour les femmes ménopausées, certaines spécificités élargissent les indications, à savoir, un faible IMC ($< 19\text{kg/m}^2$), une ménopause précoce, des antécédents de corticothérapie systémique ou des antécédents familiaux de fracture du col fémoral.

Ces indications offrent la possibilité de réaliser une densitométrie osseuse en cas de fracture survenue dans un contexte atraumatique et donc d'identifier et de prendre en charge une malade ostéoporotique en prévention secondaire (de récurrence fracturaire), à l'image du bilan cardiovasculaire et de la prise en charge thérapeutique suite à un AVC (36).

1600 appareils étaient disponibles sur le territoire français (36), au moment de la publication au journal officiel le 30 juin 2006 des modalités de remboursement de la densitométrie osseuse applicables au 1^{er} juillet 2006 (avec les codes CCAM : PAQK007A pour un 1^{er} examen et PAQK007B pour un examen de suivi).

Ces indications ont servi de modèles aux conditions de remboursement de l'ostéodensitométrie chez nos voisins allemands (175).

Selon ces données, l'estimation du nombre de patients relevant de ces indications, et donc susceptibles de bénéficier d'une ostéodensitométrie, au cours de la 1^{ère} année, se chiffre à environ 4 millions (97).

Cependant, depuis la date du remboursement, le nombre d'examens effectués n'a pas tendance à suivre la démographie de la population à risque, en constante augmentation. Il tend à diminuer depuis 2006, et à se maintenir autour de 420000 par an (bien inférieur aux chiffres prévisionnels).

Indications dans la population générale^a

Affection ou traitement inducteur d'ostéoporose

Corticothérapie systémique en cours, prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose supérieure ou égale à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone (de préférence au début du traitement).

Antécédent documenté d'hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation ou l'estrogénoprivation chirurgicale [orchidectomie, ovariectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un agoniste de la Gn-RH]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogenèse imparfaite.

Signes d'ostéoporose

Découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident

Antécédent personnel de fracture périphérique de fragilité (c'est-à-dire survenue sans traumatisme majeur ; sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical).

Indications supplémentaires chez la femme ménopausée^b

Antécédent de corticothérapie systémique prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose supérieure ou égale à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone

Indice de masse corporelle (IMC) < 19

Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré

Ménopause avant 40 ans, quelle qu'en soit la cause
Sous traitement hormonal de la ménopause (THM), l'ostéodensitométrie n'est pas indiquée si les doses utilisées sont celles recommandées pour prévenir l'ostéoporose (et non pas seulement pour soulager les troubles climatiques)

^a Devant des signes d'ostéoporose, les recommandations actuelles préconisent la recherche d'une maladie responsable d'une ostéoporose secondaire, ou d'une cause tumorale ou traumatique de fracture.

^b Quel que soit le contexte, une ostéodensitométrie n'est indiquée que si le résultat de l'examen peut a priori conduire à une modification de la prise en charge du patient.

Tableau 13 : Indications de l'ostéodensitométrie validées par la HAS et remboursées par l'assurance maladie depuis 2006 (40).

3.3.3.2. La question du dépistage

Elle reste toujours sujette à controverse. Face à ces données, le collectif Ostéoporose, créé à l'initiative de l'AFLAR, en marge de la Journée Mondiale contre l'ostéoporose du 20 octobre 2013, préconise la suppression des critères de remboursements de l'examen pour un accès facilité et élargi à l'ostéodensitométrie à 60 ans. Il s'appuie sur les résultats de leur étude pharmaco-économique sur les coûts associés à la pathologie et l'impact d'une prise en charge différente (174). Ce collectif estime que : *« les conditions de remboursement de l'ostéodensitométrie sont parmi les plus complexes dans le domaine des examens complémentaires et découragent les médecins généralistes. »* ce qui contribue à la stagnation du nombre d'examens en dépit du nombre de personnes de plus de 50 ans en France.

Ces experts affirment qu'un meilleur accès à cet examen (par le biais de son remboursement) permettrait de réduire le nombre de fracture avec un bénéfice sur la qualité de vie individuelle, et de réaliser des économies avec un bénéfice pour la collectivité.

« Les coûts liés à un allègement des conditions de remboursement de l'ostéodensitométrie sont faibles en regard des économies réalisées en réduisant le nombre de fractures. »

Ces allégations se basent sur des estimations réalisées grâce aux révélations des études :

- Les 51 000 fractures annuelles (de hanche) coûtent entre 765 et 867 millions d'euros.
- L'ostéodensitométrie permettrait d'éviter 17 fractures pour 1000 femmes de plus de 65 ans dépistées pendant 10 ans.
- La mesure de la DMO pourrait ainsi prévenir 7140 fractures par an, chez les 420 000 femmes qui atteindront les 60 ans chaque année dans les 10 ans, avec comme corollaire une économie de 107 à 121 millions d'euros sur cette période, pour un coût du dépistage systématique estimé à 17 millions d'euros environ (420 000*40€), auquel s'ajoutent les coûts liés aux traitements estimés à 31,5 millions d'euros.
- Les bénéfices économiques de ce dépistage restent positifs, *« même en intégrant le coût des traitements, l'ostéodensitométrie systématique à 60 ans permettrait de réaliser des économies considérables. »*

La possibilité d'un tel dépistage est également facilitée par l'élargissement des indications remboursables des médicaments de l'ostéoporose, en particulier en prévention primaire (soit en l'absence de fracture sous certaines conditions) depuis l'arrêté du 21 septembre 2006 paru au Journal Officiel du 11 octobre 2006.

3.3.3.3.3. Cas particuliers des examens de contrôle

Les indications et les remboursements des examens de contrôle sont restrictifs. Ils concernent :

- La surveillance de la DMO dans le cadre de certaines endocrinopathies.
- Les femmes sans traitement, 3 à 5 ans après la réalisation de la 1^{ère} DEXA (sauf évènement intercurrent).
- Le suivi des patients traités, dans les 2 à 3 ans après le début du traitement et en fin de séquence, ou à l'arrêt précoce d'un traitement pour effet indésirable, dans le but d'évaluer l'absence de perte osseuse (correspondant à une diminution supérieure à 0,03 g/cm² de DMO) (176). L'augmentation de la DMO induite par les traitements n'est effective qu'après 2 ans de traitement, quand sa variation excède celle de l'erreur de mesure.

Si l'on se base sur les résultats d'une cohorte américaine d'environ 800 personnes de 75 ans, parue récemment, il apparaît que la répétition de l'ostéodensitométrie dans un délai inférieur à 4 ans n'apporte un intérêt que limité pour améliorer la prédiction du risque fracturaire. Cette équipe américaine juge donc qu'une ostéodensitométrie tous les 4 ans est largement suffisante pour dépister un risque de fracture ostéoporotique chez une population âgée non traitée (177).

Quelle que soit l'indication, une ostéodensitométrie n'est indiquée que si le résultat de l'examen peut a priori conduire à une modification de la prise en charge du patient (97).

4. ETUDE CLINIQUE

4.1. Introduction

L'ostéoporose est une fragilité osseuse qui s'exprime cliniquement par des fractures à basse énergie. Les fractures ostéoporotiques apparaissent à partir de 50 ans. Leur incidence augmente exponentiellement avec l'âge. Elles sont responsables de conséquences cliniques immédiates, d'un handicap locomoteur, d'une dégradation physique et psychologique qui sont responsables d'une fragilisation et qui hâtent le monde de la dépendance. Les conséquences pour la société sont considérables en raison du coût direct des fractures et de l'accélération du processus de fragilisation et de dépendance. Au début des années 2000, on recensait en France 130 000 fractures ostéoporotiques par an, soit un coût direct pour l'assurance maladie d'1 milliard d'euros par an. Les extrapolations économiques basées sur l'évolution attendue de la durée de vie laissent préjuger d'une augmentation des coûts directs de l'ostéoporose aux alentours de 2,5 milliards d'euros par an en 2050.

Plusieurs études pointent la négligence diagnostique et thérapeutique à la suite de fractures survenues à basse énergie (28, 29), signant pourtant la plupart du temps l'entrée dans le stade d'ostéoporose fracturaire.

Améliorer la prise en charge globale de l'ostéoporose est un important défi de santé publique, attesté par plusieurs constats bien établis :

- Le concept de « cascade fracturaire » expose le sujet à un risque majoré de récurrence (148).
- Dans un contexte économique actuel de maîtrise des coûts de santé, les coûts engendrés par la prise en charge hospitalière de ces fractures et ceux occasionnés par la dépendance qu'elles entraînent, représentent des dépenses non négligeables qui doivent inciter à adopter des stratégies préventives pour limiter ces frais.

La filière « QOL » s'efforce depuis deux décennies de répondre à cette démarche de soins.

La récente actualisation des recommandations par le GRIO avait, en partie, pour but de simplifier et de clarifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette pathologie, en s'appuyant sur les données scientifiques actuelles.

L'objectif principal de notre travail est de confronter la prise en charge des patients dans la « vraie vie » avec les différentes options proposées par les règlements et les sociétés savantes et d'évaluer la place du FRAX dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique quotidienne.

L'objectif secondaire est de tenter de caractériser les individus de notre population atteints de fractures sévères.

Nous présenterons dans un premier temps un état descriptif de la population incluse et des sous-groupes sélectionnés. Nous rapporterons dans un deuxième temps nos résultats relatifs aux objectifs avant de les discuter et de conclure.

4.2. Matériels et méthodes

4.2.1. Population de l'étude

Nous avons inclus, dans le cadre d'une étude rétrospective, l'ensemble des patients ayant participé à un bilan osseux en hospitalisation de jour dans le cadre de la filière « QOL », dans le service d'Endocrinologie du CHU de Nancy, durant 4 années (de 2010 à 2013).

4.2.2. Recueil des données

La liste de ces patients nous a été fournie par l'attachée de recherche clinique de la filière « QOL ».

Les informations ont été collectées par consultation des dossiers hospitaliers des patients, directement dans le service d'Endocrinologie pour les plus récents ou après commande auprès du service des Archives Centrales du CHU pour les plus anciens. Les données ont été recueillies à partir des observations médicales réalisées en hospitalisation de jour, des données de l'ostéodensitométrie et des résultats biologiques, consignés dans les dossiers.

Les données biologiques manquantes ont été obtenues par l'intermédiaire de l'archivage informatique du service de Biochimie de Mme le Docteur Dousset de l'hôpital Central de Nancy.

4.2.3. Support de l'étude

Tous les dossiers ont été inclus. Les critères d'inclusion étaient ceux prédéfinis par la filière « QOL ». La sélection de la filière, préétablie par l'attachée de recherche clinique conduit à l'inclusion de tous les patients, pris en charge au service des urgences du CHU, pour une fracture à basse énergie, après élimination des patients déments et grabataires, des patients alcooliques chroniques et des patients pour lesquels un diagnostic différentiel est évident. Il s'agit donc presque exclusivement d'ostéoporose primaire.

Les données étudiées ont été consignées sous forme de tableau. Les facteurs de risque anamnestiques suivants ont été recensés : l'âge, le sexe, le poids, la taille, les antécédents personnels de fracture de fragilité et leur nombre, le type de fracture présenté, les antécédents familiaux de FESF, la notion d'ostéoporose familiale, la notion de polymédication (> 4), la prise d'un traitement à risque d'ostéopénie et de chute (regroupant anti-hypertenseurs, psychotropes et anti-dépresseurs, neuromodulateurs, chimiothérapie, hormonothérapie, anti-rejet, opothérapie, insulinothérapie, hypoglycémifiants et corticothérapie), le tabagisme (actif ou non), l'exogénose chronique (≥ 3 unités d'alcool à 10 grammes par jour), la prise de corticoïdes, les antécédents personnels, notamment de PR, (mais aussi les pathologies à risque potentiel d'ostéopénie et de chute regroupées en pathologies cardio-vasculaires, psychiatriques, oncologiques, neuro-rhumatologiques dégénératives, endocriniennes et systémiques), la notion de ménopause et son âge de survenue, la prise de THS et sa durée, la prise d'un traitement antiostéoporotique.

Les résultats de l'ostéodensitométrie réalisée sur un appareil Hologic QDR 4500A ont été enregistrés au niveau du col fémoral total et au niveau du rachis.

Les comptes-rendus des TDM rachidiens, à la recherche de fractures vertébrales ont été consultés.

Les données biologiques suivantes ont été prises en compte : 25(OH) Vitamine D, la clairance MDRD, la TSH, la PTH, la calcémie, la testostéronémie, la VS, l'ostéocalcine sérique, et les phosphatases alcalines.

A partir des données collectées, le score FRAX a pu être calculé pour l'ensemble des patients.

Les conclusions des médecins spécialistes, formulées sur la lettre de correspondance adressée au médecin traitant, concernant une indication thérapeutique, ont été notées.

Certaines données ont été colligées pour définir des sous-populations.

L'antécédent de fracture à basse énergie, d'allure ostéoporotique, définit un sous-groupe. Il s'agit donc des patients aux antécédents de fractures de fragilité multiples, aux patients ayant déjà eu une fracture prévalente.

Les patients ayant présenté une fracture jugée sévère par le GRIO, à savoir, la FESF, la FESH, la fracture vertébrale, celle du fémur distal, celle du tibia proximal (ces 2 dernières sont regroupées sous le terme de « genou » dans l'étude), celle du bassin et celle de 3 côtes simultanées, ont représenté une catégorie.

Un groupe, appelé « ostéoporose non grave », est mis en exergue. Il rassemble les patients pour lesquels le calcul du FRAX est recommandé par le GRIO pour poser l'indication thérapeutique. Il s'agit des patients n'ayant pas subi de fractures dites sévères et/ou n'ayant pas de T-score ≤ -3 (pour ces patients les recommandations du GRIO justifient une prise en charge thérapeutique et le calcul du FRAX n'a pas d'intérêt).

4.2.4. Analyses statistiques

Les variables de l'étude sont présentées sous forme de valeurs moyennes, écart-type, et extrêmes pour les variables quantitatives et nombre de sujets avec pourcentages correspondants pour les variables descriptives. Les comparaisons intergroupes des variables qualitatives ont été réalisées au moyen du test exact du χ^2 de Fischer et celles des variables quantitatives au moyen du test de Wilcoxon. Les tests de concordance des sous-populations définies ont été effectués à l'aide du test du χ^2 . Dans un deuxième temps, chaque variable a été évaluée dans une analyse univariée ajustée sur l'âge afin de définir les variables associées à la présence de fractures de fragilité précédentes et celles associées à la prise de décision thérapeutique. Un seuil de probabilité inférieur à 0,05 était considéré comme significatif.

Ces données ont été analysées au moyen du logiciel SAS® version 9.3 sous Excel.

4.3. Résultats

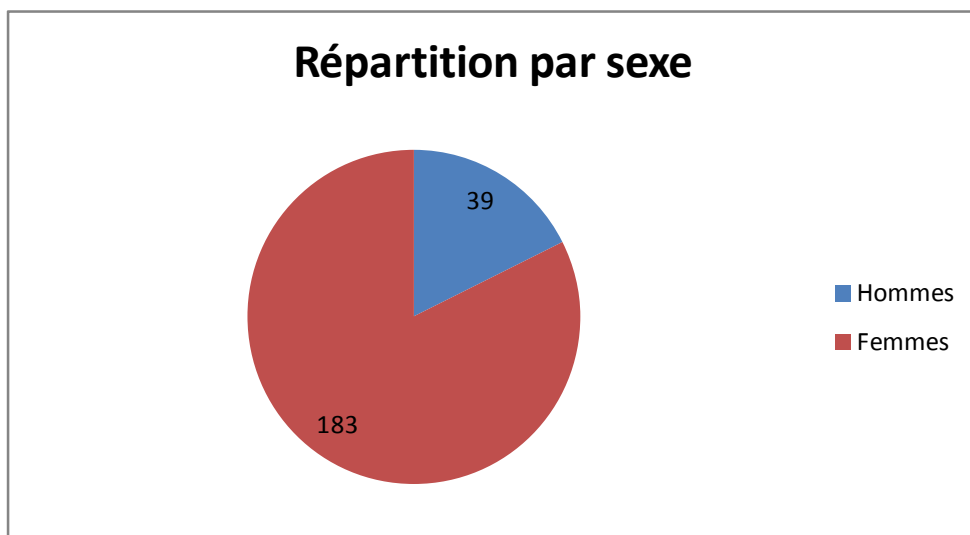
4.3.1. Population d'étude

Sur les 282 dossiers colligés par l'attachée de recherche clinique, seuls 222 ont pu être exploités. 13 dossiers n'ont pu être retrouvés aux archives et 47 patients, pourtant inscrits, ne se sont pas rendus à leur convocation en hospitalisation de jour.

4.3.2. Données socio-démographiques

4.3.2.1. Sexe

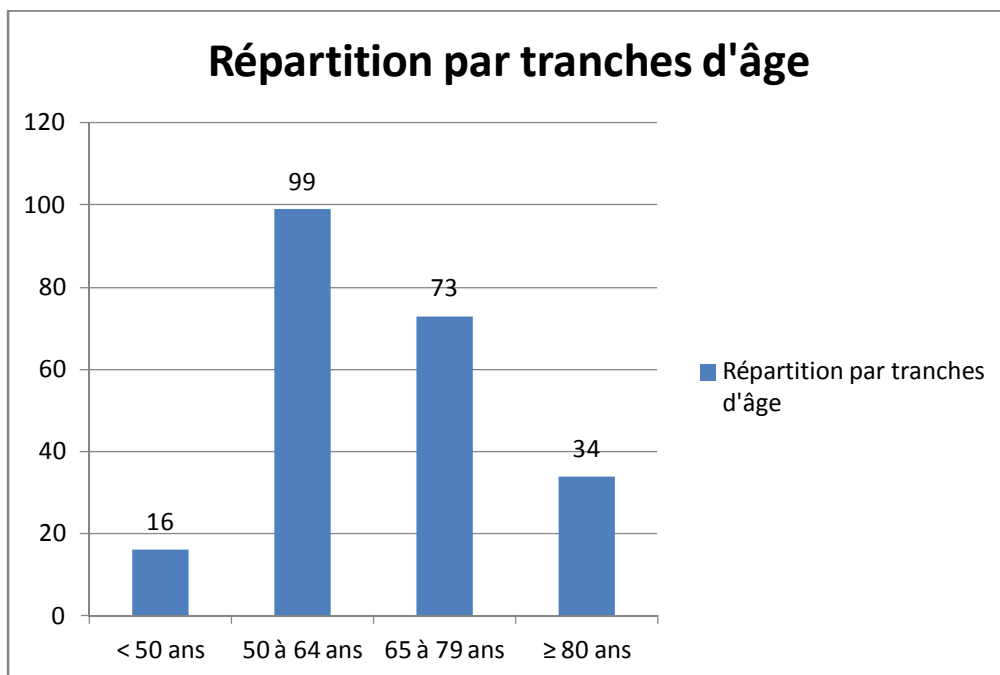
La population était majoritairement féminine à 82,4%, comme en témoigne le graphique suivant :



Graphique 1 : Répartition de la population par sexe (n=nombre de patients).

4.3.2.2. Age

L'âge moyen confondu de cette population était de $65,2 \pm 10,9$ ans, la médiane était à 64 ans, avec des extrêmes allant de 46 ans à 88 ans. La répartition par tranches est exposée dans le graphique 2.



Graphique 2 : Répartition de la population par tranche d'âge (n=nombre de patients).

4.3.2.3. Données staturo-pondérales

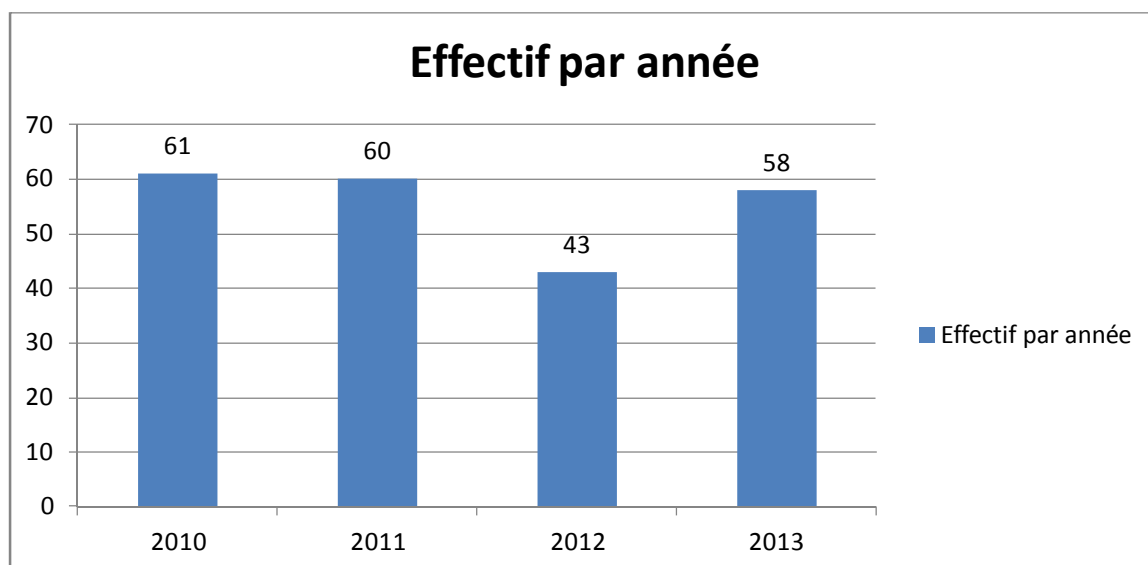
L'IMC moyen était de $26,6 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$, avec des données staturo-pondérales regroupées dans le tableau 14.

	Moyenne	Ecart- types	Médiane	Q1	Q3	min	max
Poids (kg)	70,1	15,7	68	60	79	38	130
Taille (cm)	162	8,2	162	156	166,7	139,2	195
BMI (kg/m²)	26,6	5,2	25,4	23,1	29,4	15,6	44,4

Tableau 14 : Données staturo-pondérales de la population

4.3.3. Année de consultation

L'étude rétrospective a évalué les dossiers de 4 années.

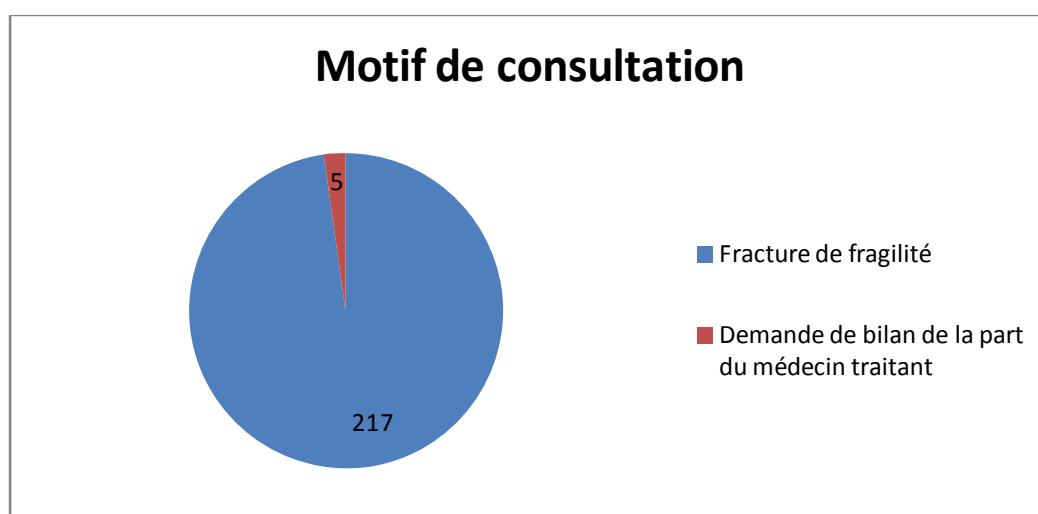


Graphique 3 : Répartition annuelle des effectifs (n=nombre de patients).

4.3.4. Caractéristiques cliniques des patients

4.3.4.1. Motif du bilan

La convocation en hôpital de jour faisait suite à la survenue d'une fracture ostéoporotique pour 217 patients (soit 97,7% des 222 cas). Elle répondait à la demande d'un bilan osseux par le médecin traitant, en dehors de toute fracture récente, pour 5 d'entre eux, soit seulement 2,3%.

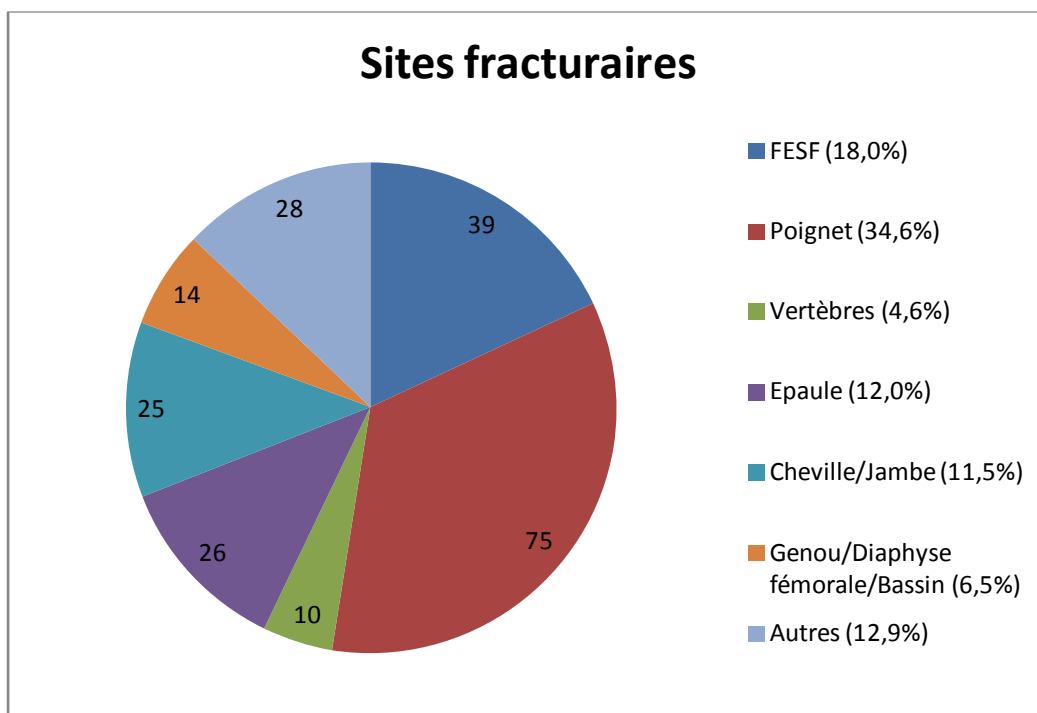


Graphique 4 : Motif de convocation dans le cadre de la filière QOL (n=nombre de patients).

4.3.4.2. Classification et nature des fractures

Ces fractures ostéoporotiques étaient représentées par des fractures dites « sévères » selon les recommandations du GRIO (60), pour 89 cas (41,1% des 217 fractures).

La répartition des sites fracturaires est illustrée par le graphique 5, plus d'1 fracture sur 2 intéressait la hanche ou le poignet.

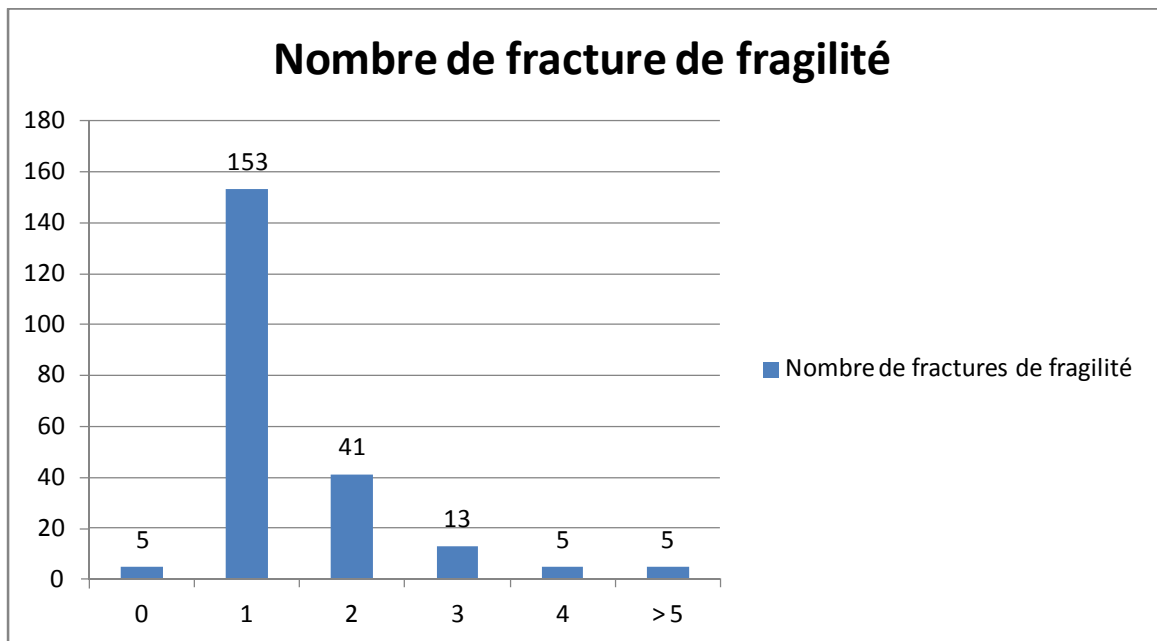


Graphique 5 : Prévalence des sites fracturaires au cours de la fracture précédant l'hospitalisation de jour (n=nombre de fractures).

4.3.4.3. Nombre de fractures de fragilité recensées

Pour 65 patients (29,3% des 222), il s'agissait de fractures itératives. Pour les 157 autres (70,7%), aucun antécédent de fracture de fragilité n'était reconnu.

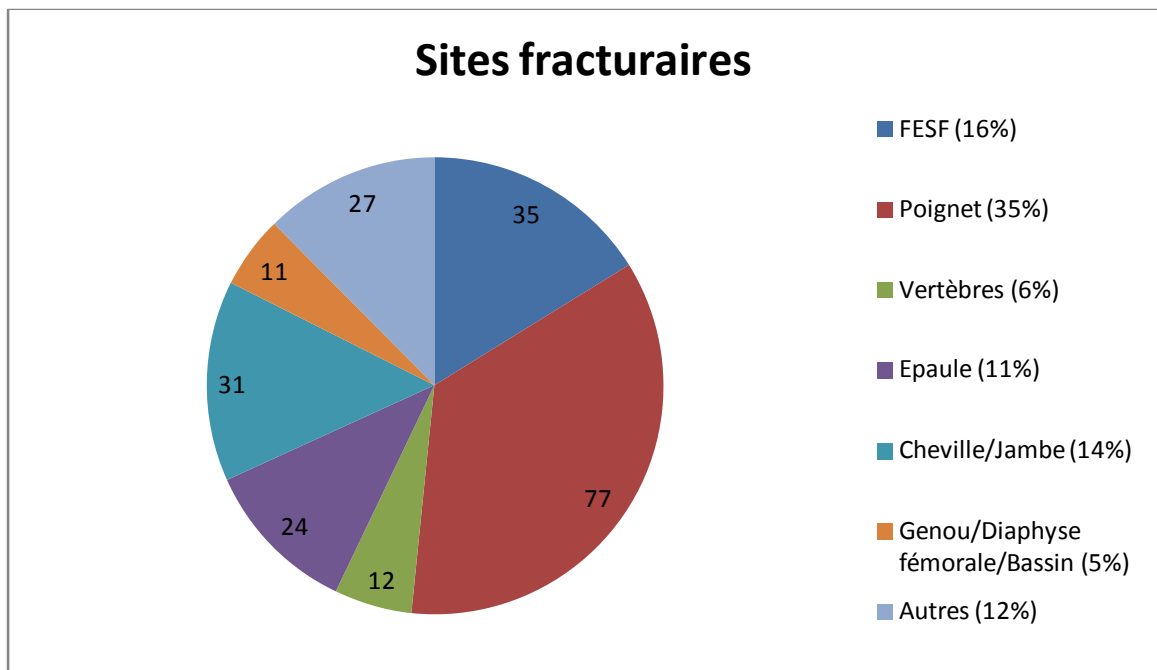
A l'issue de l'hospitalisation de jour, il était possible de comptabiliser le nombre de fractures de fragilité présentées par les 222 patients. Le nombre moyen de fractures de fragilité était de $1,5 \pm 1,2$ variant de 0 à 9. Le graphique 6 répertorie ces données.



Graphique 6 : Recensement du nombre de fractures de fragilité au sein de la population (n=nombre de patients).

4.3.4.4. Age de survenue et localisation de la première fracture de fragilité

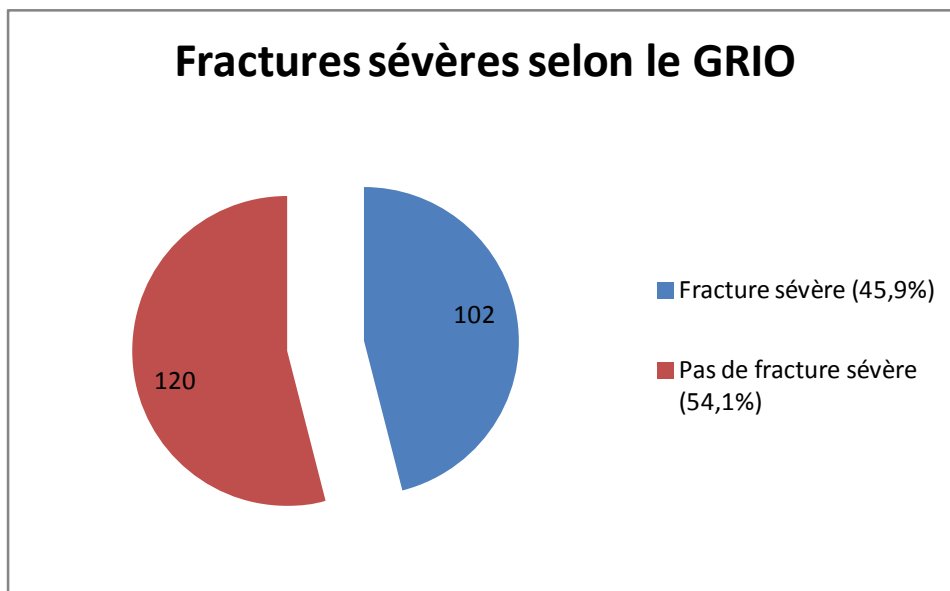
L'âge de survenue de la première fracture ostéoporotique était estimé à $62,2 \pm 11,6$ ans, pour les 217 patients victimes de fracture. Cette première fracture est survenue le plus précocement à l'âge de 33 ans et le plus tardivement à 86 ans. Leur localisation est exposée dans le graphique 7.



Graphique 7 : Prévalence et localisation des premières fractures ostéoporotiques (n=nombre de fractures).

4.3.4.5. Prévalence des fractures sévères selon le GRIO

Dans cette cohorte, 102 patients (45,9% des 222 patients) ont présenté une fracture dite « sévère » selon le GRIO (60) ou ont rapporté cet épisode fracturaire dans leurs antécédents.



Graphique 8 : Prévalence de la sévérité des fractures selon le GRIO dans la vie des patients (n=nombre de patients).

4.3.5. Caractéristiques anamnestiques des patients

4.3.5.1. Facteurs de risque d'ostéoporose

On recensait la notion de FESF familiale (apparenté du 1^{er} degré) chez 7,7% des patients. Si l'on élargissait le thème à la notion d'ostéoporose familiale, on regroupait 18,9% des patients.

Un tabagisme actif était à déplorer dans 11,7% des cas. Parmi les non-fumeurs, 15,8% ont arrêté une intoxication tabagique antérieure.

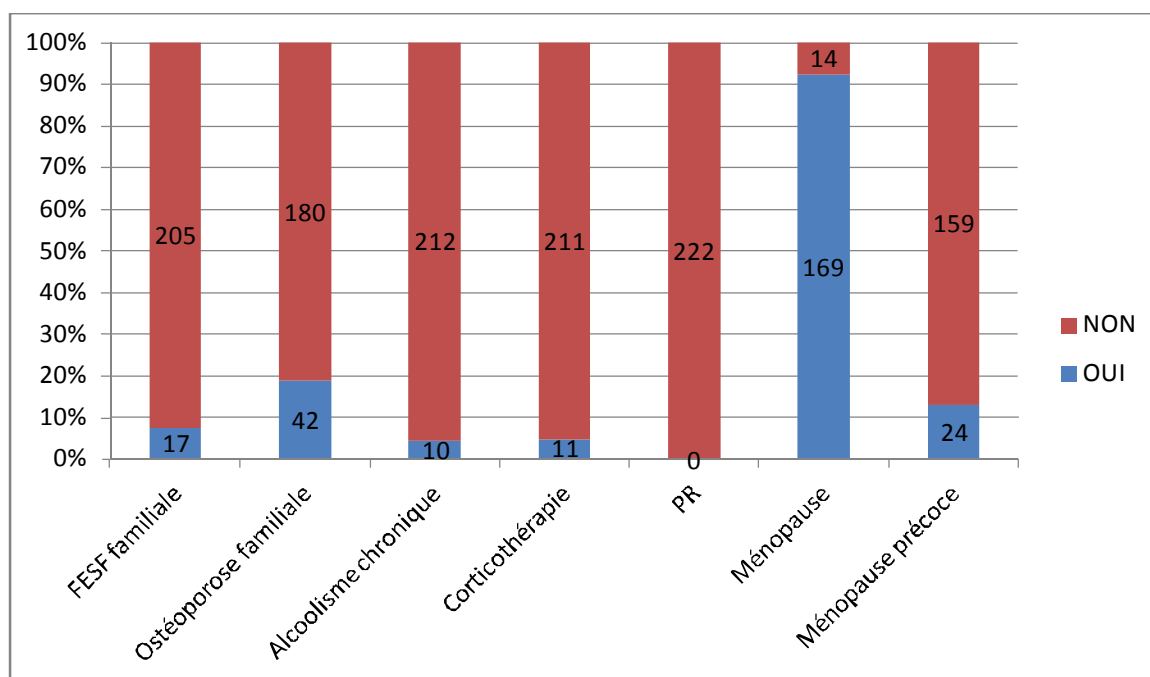
L'alcoolisme chronique touchait 4,5% des sujets de l'étude.

5% des patients étaient exposés ou avaient été exposés pendant plus de 3 mois à des doses de corticoïdes oraux, équivalentes à 5mg de prednisolone ou plus par jour.

Aucun sujet ne souffrait de polyarthrite rhumatoïde.

Parmi les 183 femmes, 169 (92,3%) étaient ménopausées avec une survenue précoce (avant l'âge de 45 ans) pour 24 femmes (13,1% des femmes). L'âge moyen d'apparition de la ménopause était de $49,4 \pm 5,2$ ans. La ménopause la plus précoce était survenue à l'âge de 30 ans, la plus tardive à 62 ans. 47 (27,8%) des 169 femmes ménopausées avaient reçu un THS, 5 d'entre elles le poursuivaient au moment de l'hospitalisation de jour. En cas de THS, la durée moyenne de prescription était de 9 ans, avec des extrêmes allant de 1 à 25 ans.

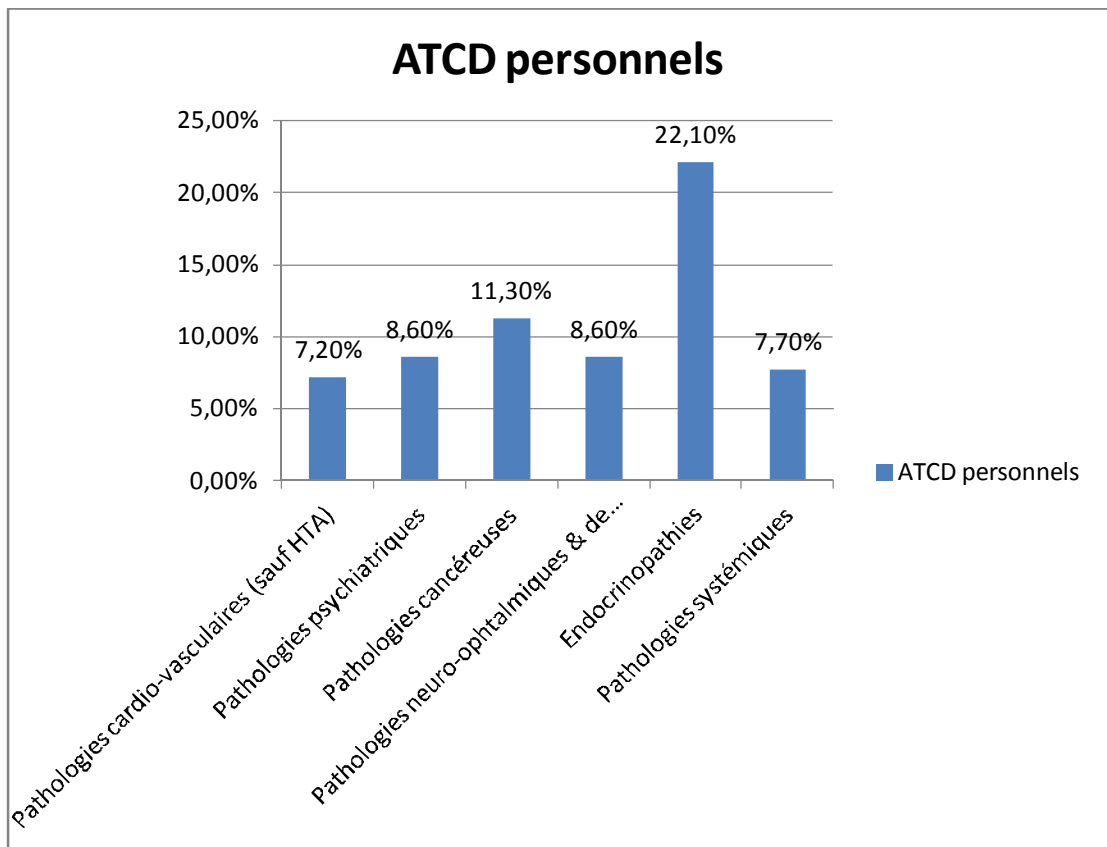
L'ensemble de ces facteurs de risque est regroupé dans le graphique 9.



Graphique 9 : Prévalence des facteurs de risque (n=nombre de patients).

4.3.5.2. Antécédents personnels

Les antécédents personnels ont été regroupés en 6 catégories de pathologies. Plus de la moitié des patients inclus (52,3% soit 116 patients) présentait au moins un antécédent correspondant à ces catégories. Le groupe le plus représenté était celui des endocrinopathies (33,79% des pathologies), suivi des pathologies cancéreuses (17,24%).



Graphique 10 : Prévalence des pathologies dans la cohorte.

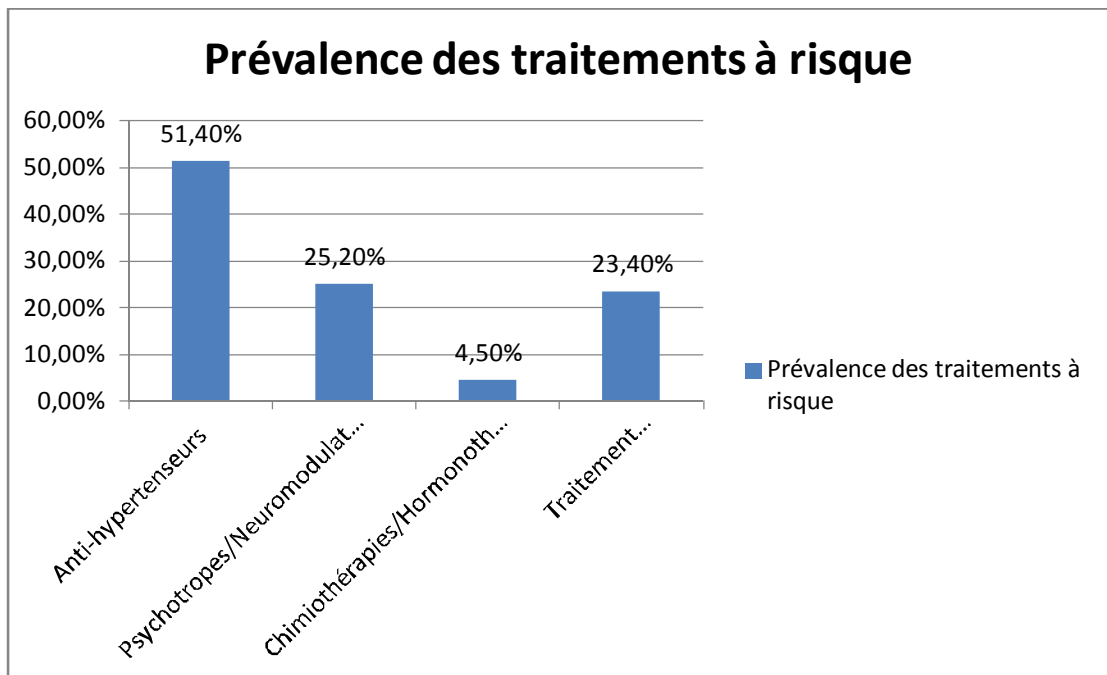
En exploitant les données sur les antécédents, on remarque que 34,2% des sujets inclus présentaient une pathologie potentiellement ostéopénisante, et 18,5% une pathologie à risque de chute.

4.3.6. Caractéristiques thérapeutiques des patients

Près d'un 1/3 des patients de l'étude (29,3%) prenait quotidiennement plus de 4 médicaments, reflet d'une polymédication.

4.3.6.1. Traitements à risque d'ostéopénie

Les médicaments ont été répartis en 4 groupes en fonction de leur risque ostéopénisant potentiel et de leur risque potentiel de chute. 156 patients (70,3%) étaient exposés à au moins un de ces médicaments. Le traitement le plus représenté était l'anti-hypertenseur, le graphique 11 expose la répartition de la prévalence de ces prises médicamenteuses dans la population étudiée.



Graphique 11 : Prévalence de la prise de traitements à risque dans la population étudiée.

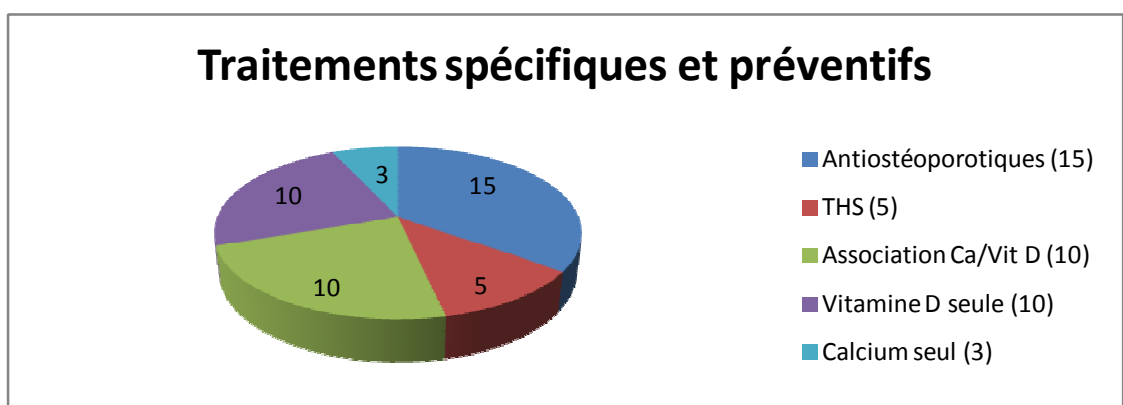
Plus d'1/4 des patients (28,8%) prenait un traitement potentiellement pourvoyeur d'ostéopénie, avec une prise moyenne de médicament de $1,1 \pm 0,4$ et des extrêmes allant de 1 à 4.

142 patients (64%) prenaient un traitement pouvant majorer le risque de chute, avec en moyenne $2,3 \pm 1,5$ médicaments par sujet et des prises extrêmes allant de 1 à 8.

4.3.6.2. Traitements spécifiques

10 patients étaient sous traitement antiostéoporotique (bisphosphonates ou ranélate de strontium) au moment de leur convocation et 5 avaient déjà reçu cette classe thérapeutique, soit 6,8% de cette population étaient ou avaient été sous traitement spécifique.

La répartition de ces traitements est résumée dans le graphique 12.



Graphique 12 : Distribution des thérapeutiques spécifiques et préventives (n=nombre de patients).

4.3.7. Caractéristiques biologiques des patients

Les moyennes des résultats biologiques sont consignées dans le tableau 15.

Dosage	N	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Q1	Q3	Min	Max
Vitamine D	217	19,2	11	18	10	26	4	57
MDRD	219	74,2	17,5	73	62	84	21	145
TSH	212	2	1,5	1,7	1,2	2,4	0,02	16,5
Calcémie	216	97,6	4	97	95	100	77	110
Testostéronémie	38	4	2,2	3,9	2,2	5,4	0,3	9,2
VS 1 ^{ère} heure	162	21,6	15,6	16	11	27	4	86
VS 2 ^{ème} heure	162	41,4	22,7	37,5	24	54	8	115
Ostéocalcine sérique	209	29	14,1	25,4	20,1	35,8	6,3	104,6
Phosphatases alcalines	214	14,8	6,3	14	10,4	18	1,8	39
Phosphore	178	35,3	5,6	36	32	40	22	49

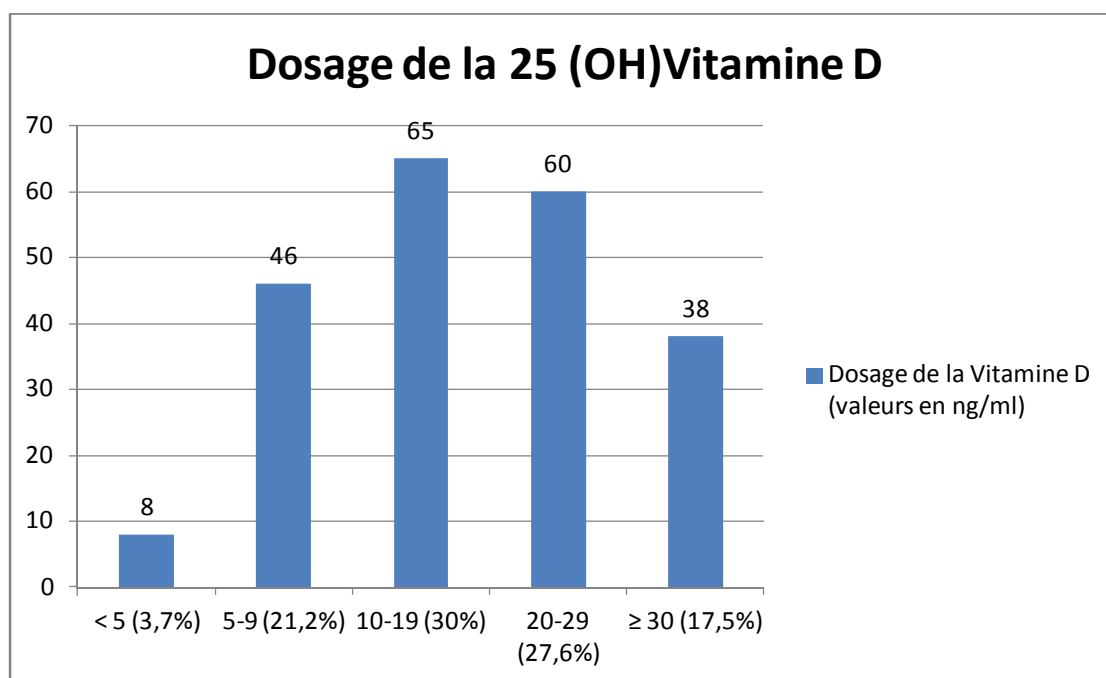
Tableau 15 : Moyennes des données biologiques (avec pour normes et valeurs de références : Vitamine D (N : 30-80 ng/ml) ; MDRD (N : > 90 ml/min/1,73m²) ; TSH (N : 0,17-4,05 mUI/l) ; Calcémie (N : 88-106 mg/l) ; Testostéronémie (N : 3-8 ng/ml) ; VS 1^{ère} & 2^{ème} heures (N : H < 10/20 ; F < 15/30) ; Ostéocalcine sérique (N : 8,5-38 ng/ml) ; Phosphatases alcalines osseuses (N : Homme : 6-30 ; Femme Non Ménopausée : 3-19 ; Femme Ménopausée : 5-26 µg/l) ; Phosphore (N : 25-45 mg/l)).

Les résultats du dosage de la PTH ne sont pas interprétables en raison d'un changement de technique de dosage en cours d'étude, avec des références différentes (N : 12-88 pg/ml avant le 6 juin 2012 ; N : 6,5-36,8 pg/ml après cette date).

Sur les 215 dosages de PTH, les 126 effectués avant le changement de technique ont dépisté 6 hyperparathyroïdies dont une hyperparathyroïdie primaire. Les 89 dosages réalisés ensuite ont permis de diagnostiquer 13 hyperparathyroïdies secondaires à une hypovitaminose D (10 cas) ou à une cause mixte (hypovitaminose D et IRC dans 3 cas). Une hyperparathyroïdie était donc présente chez 8,8% des patients inclus.

L'analyse des résultats des dosages de TSH a révélé 6 cas d'hyperthyroïdie (1 toxique, 3 frustres et 2 sous opothérapie mal équilibrée) et 12 cas de TSH élevées.

Concernant le dosage de la vitamine D, plus de 80% des patients (soit 179) avaient un taux inférieur à 30 ng/ml. Le graphique 13 détaille cette répartition par tranches.



Graphique 13 : Répartition du nombre des patients en fonction de leur taux de Vitamine D par tranches de valeurs (n=nombre de patients).

4.3.8. Caractéristiques densitométriques des patients (Tableau 16)

La mesure de la DMO au niveau du col fémoral total a été réalisée chez 213 patients (9 patients n'ont pu en bénéficier pour des raisons techniques). La DMO moyenne à ce site était de $-1,2 \pm 1$, les valeurs s'échelonnant de -3,4 à 1,4.

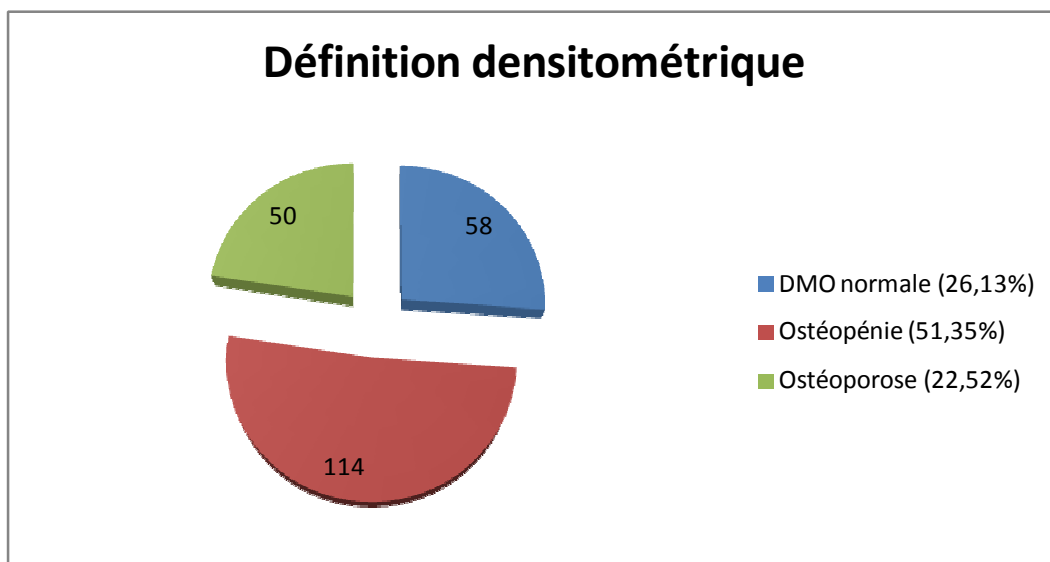
La moyenne des mesures de la DMO au niveau des 4 premières lombaires chez 221 patients, était de $-1,1 \pm 1,4$ avec des valeurs maximales et minimales respectivement à -4,5 et 3,9. Une personne n'a pu bénéficier de cette mesure en raison de difficultés techniques.

Pour les 10 mesures manquantes, la mesure de la DMO a été effectuée au niveau du poignet avec une DMO moyenne égale à -2,1, avec des valeurs comprises entre -6,4 et 1,7. La moitié de ces mesures était ≤ -3 .

Site de mesure	Effectif	Moyenne	Ecart-type	Min	Max
DMO col total	213	-1,2	1	-3,4	1,4
DMO lombaire	221	-1,1	1,4	-4,5	3,9

Tableau 16 : Caractéristiques densitométriques des patients.

Plus de la moitié des patients était ostéopénique, selon la définition densitométrique de l'ostéoporose par l'OMS (7). L'autre moitié se répartissait équitablement entre le groupe à DMO normale et le groupe ostéoporotique. Le graphique 14 illustre cette répartition.

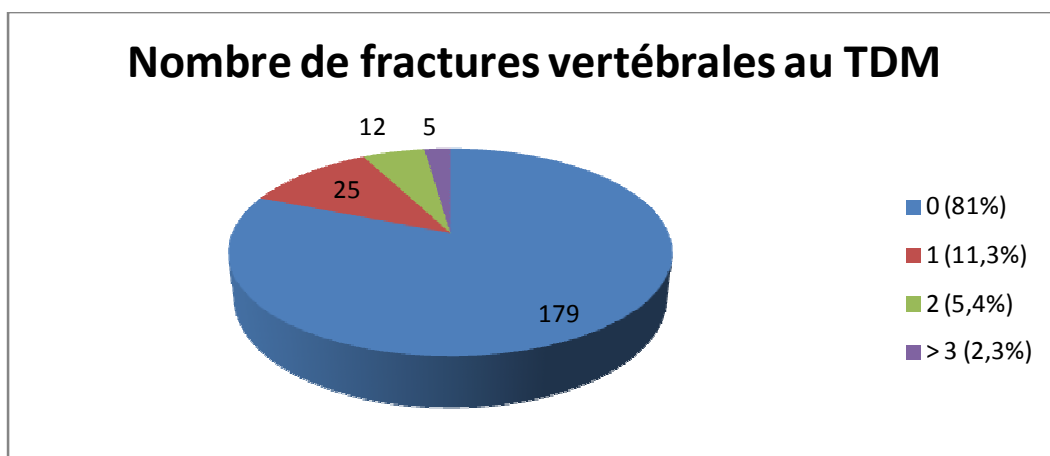


Graphique 14 : Répartition de la population selon la définition densitométrique de l'ostéoporose (n=nombre de patients).

8 patients avaient une DMO au niveau du col total ≤ -3 et 17 une DMO au niveau lombaire ≤ -3 . 2 d'entre eux avaient une DMO ≤ -3 aux 2 sites.

4.3.9. Caractéristiques radiologiques des patients

L'examen scannographique du rachis au cours de l'hospitalisation de jour a permis de faire le diagnostic de fracture vertébrale ostéoporotique infra-clinique chez 42 patients (19% de la population). Le nombre de fractures vertébrales découvertes est indiqué dans le graphique 15.



Graphique 15 : Nombre de fractures vertébrales découvertes au TDM (n=nombre de patients).

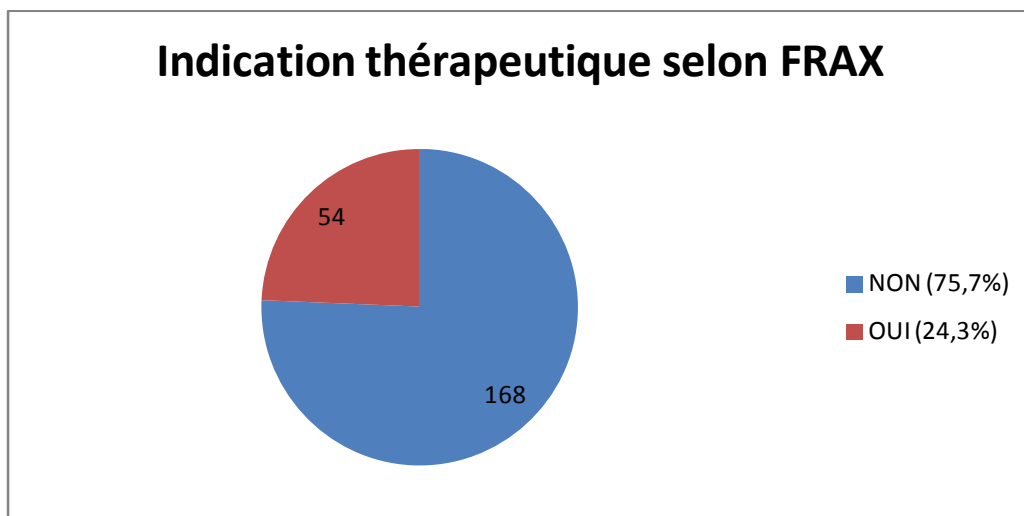
4.3.10. Caractéristiques des scores FRAX des patients

La moyenne des scores FRAX pour fracture majeure calculés pour l'ensemble de la population sans distinction, était de 10,27% avec des scores variant de 2,4% à 72%. Le score FRAX moyen pour fracture de hanche était de 3,59%, la valeur minimale de 0% et la maximale de 69%.

La distribution des scores FRAX est illustrée en annexe 1.

Le seuil d'intervention thérapeutique moyen était de 13%, les extrêmes allant de 5% à 36%.

Ces calculs ont permis de poser une indication thérapeutique dans près d'1/4 des cas (54 patients). Ces indications sont présentées sur le graphique 16.



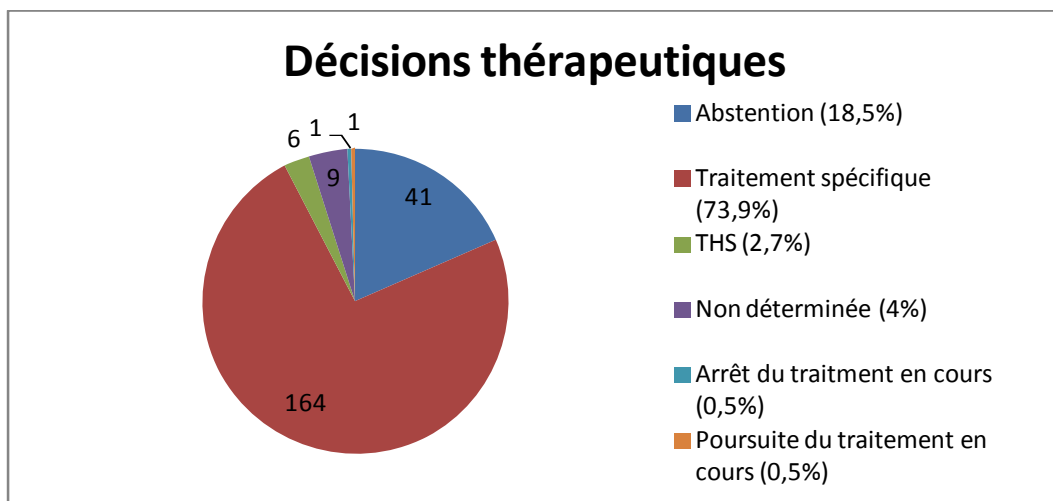
Graphique 16 : Indication thérapeutique selon les résultats des scores FRAX calculés pour toute la population (n=nombre de patients).

4.3.11. Caractéristiques des indications thérapeutiques à l'issue de l'HDJ

A l'issue du bilan osseux, les médecins endocrinologues du service ont préconisé l'instauration d'un traitement spécifique pour 164 patients de l'étude, l'abstention thérapeutique pour 41 d'entre eux, l'introduction d'un THS pour 6 patientes, la poursuite du ranélate de strontium pour 1 patient et l'arrêt du bisphosphonate en cours pour 1 patient (en raison d'une exposition supérieure à celle requise).

Aucune conclusion n'a été formulée quant à la prise en charge thérapeutique pour 9 patients.

Le graphique 17 illustre ces décisions.



Graphique 17 : Décisions thérapeutiques prises à l'issue du bilan osseux (n=nombre de patients).

4.3.12. Caractéristiques des indications selon les recommandations du GRIO

D'après l'arbre décisionnel de la stratégie thérapeutique de l'actualisation des recommandations par le GRIO (60), les patients à traiter étaient au nombre de 125 (56,3%), correspondant au groupe « ostéoporose grave » de 108 patients (présence d'une fracture dite sévère ou T-score ≤ -3) et aux 17 patients du groupe « ostéoporose non grave » dont le score FRAX indiquait un traitement. L'indication thérapeutique n'était pas recommandée pour les 97 patients (43,7%) du groupe « ostéoporose non grave » dont le score FRAX n'indiquait pas de traitement.

Si l'on se réfère aux indications thérapeutiques posées par les endocrinologues au terme du bilan osseux en ne tenant pas compte des 9 conclusions non déterminées, l'échantillon était de 213 patients.

D'après les recommandations du GRIO, parmi les 120 patients à traiter 104 l'ont été à la suite de l'hospitalisation de jour, soit plus de 86%. Un traitement a été prescrit à 60 patients sur les 93 (64,5%) pour qui les recommandations ne portaient pas l'indication.

Le tableau 17 expose les résultats de l'analyse multivariée.

Recommandations selon GRIO	Indications thérapeutiques HDJ		Total
	Abstention	Traitement	
Pas d'indication thérapeutique	33	60	93
	15,5%	28,2%	43,7%
Indication thérapeutique	16	104	120
	7,5%	48,8%	56,3%
Total	49	164	213
	23%	77%	100%

Tableau 17 : Test de concordance entre les recommandations du GRIO et les décisions thérapeutiques pratiques.

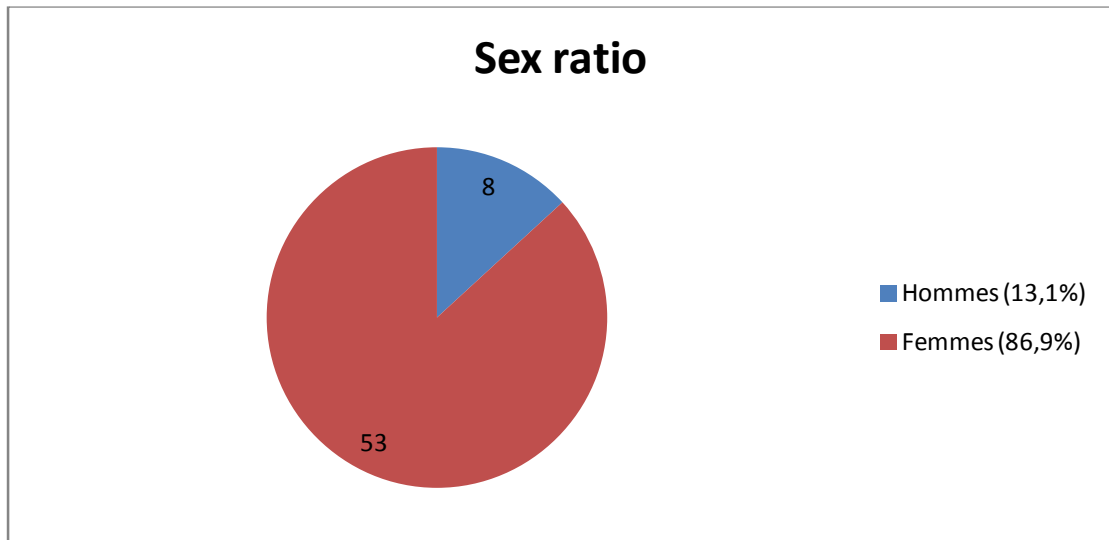
4.3.13. Etude comparative des sous-groupes

4.3.13.1. En cas d'antécédent antérieur de fracture de fragilité

Cette sous-population représentait 61 patients (4 patients ont été écartés en raison de l'ancienneté de la fracture rendant son origine ostéoporotique douteuse), soit 27,5% de la population recrutée.

4.3.13.1.1. Sexe

Le sex ratio était presque d'1 homme pour 7 femmes. Elles représentaient 86,9% de cette sous-population (53/61).

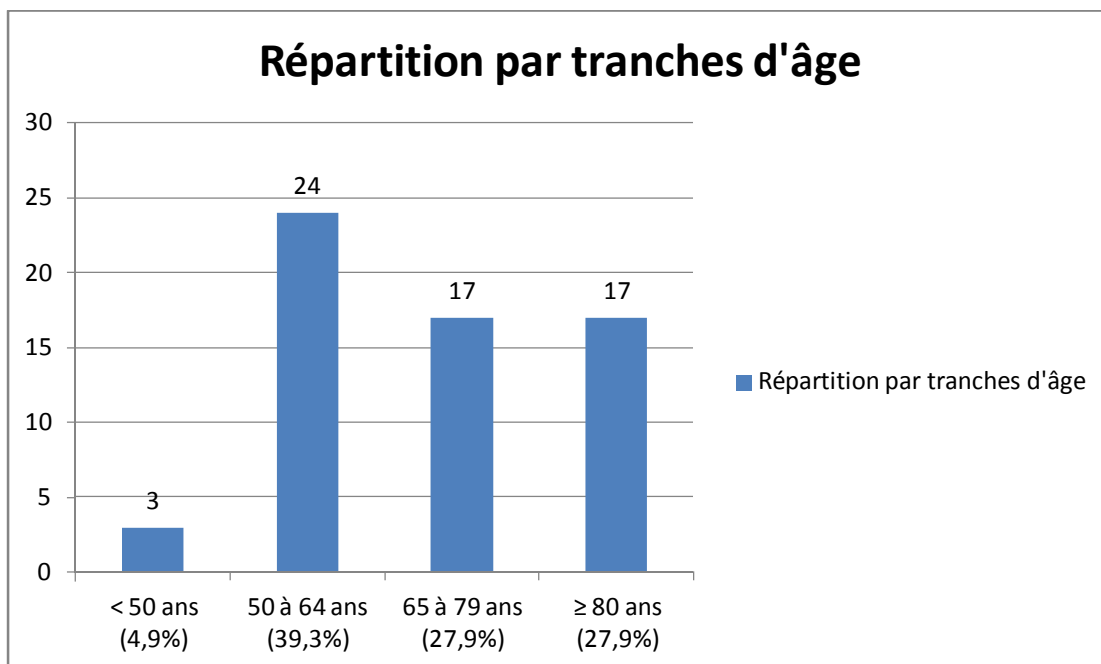


Graphique 18 : Sex ratio de la sous-population avec antécédent de fracture de fragilité (n=nombre de patients).

4.3.13.1.2. Age

L'âge moyen de cette sous-population était de $68,3 \pm 11,8$ ans, avec des valeurs extrêmes de 46 à 88 ans.

Le groupe le plus représenté était celui des 50-64 ans avec 24 cas (39,3%), mais le groupe des plus de 80 ans était bien présent avec 17 sujets (27,9%).

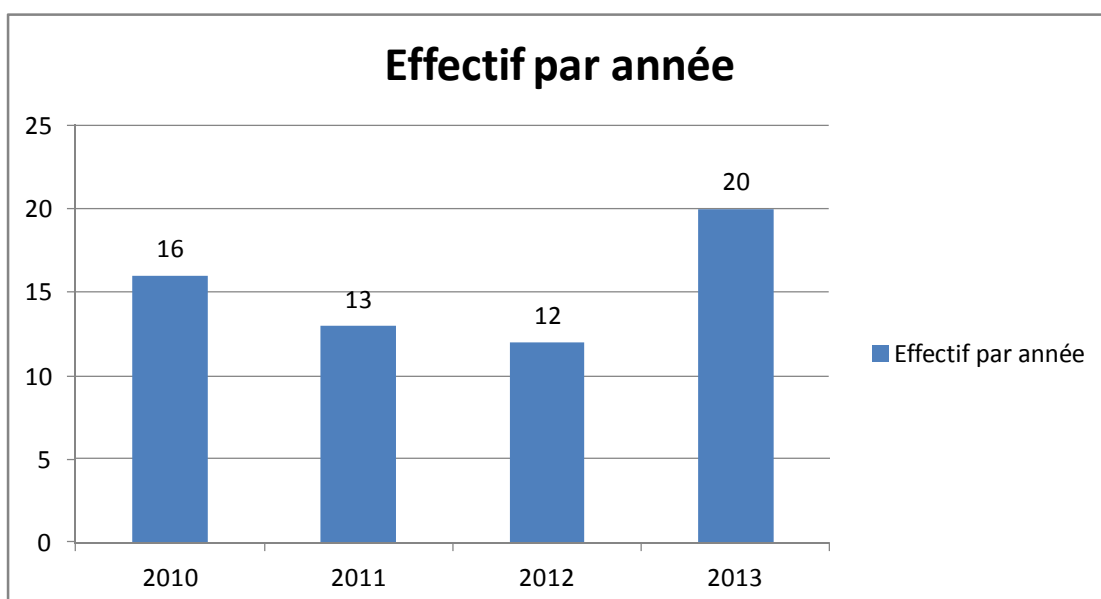


Graphique 19 : Répartition par tranches d'âge de la sous-population avec antécédent de fracture de fragilité au cours de l'hospitalisation de jour (n=nombre de patients).

4.3.13.1.3. L'IMC

L'IMC moyen était de $26,6 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$. La référence minimale était $17,9 \text{ kg/m}^2$, la référence maximale $40,5 \text{ kg/m}^2$.

4.3.13.1.4. L'année de consultation



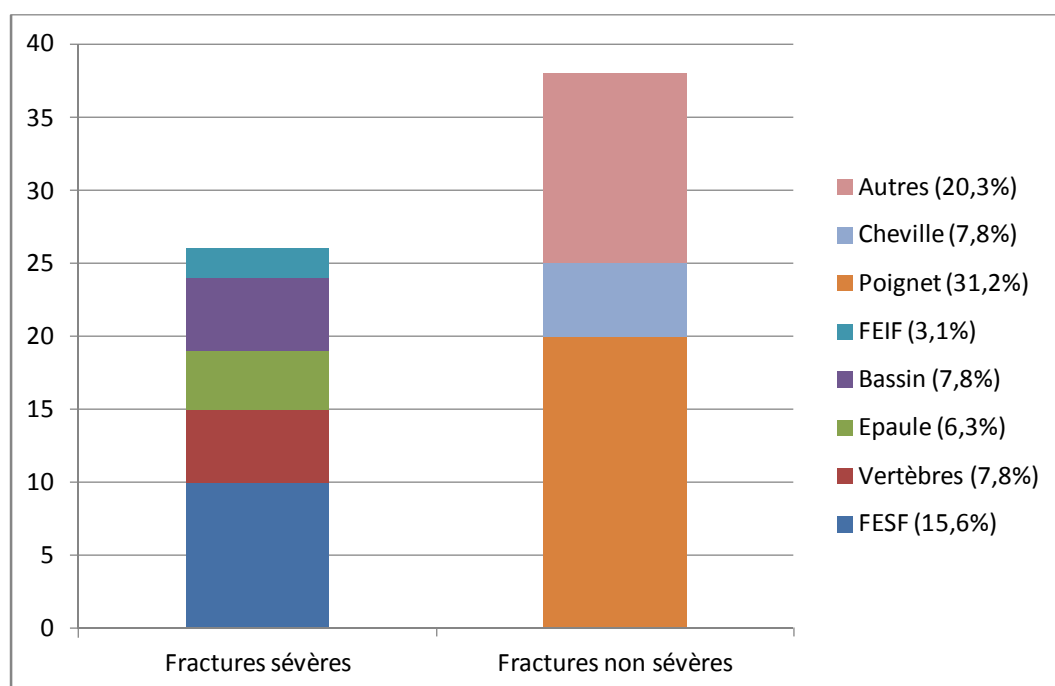
Graphique 20 : Répartition annuelle des effectifs de la sous-population avec antécédent de fracture de fragilité (n=nombre de patients).

4.3.13.1.5. Nature et sévérité de la fracture motivant la consultation

Dans 42,6% des cas (26 patients), il s'agissait d'une fracture sévère selon la classification du GRIO (60).

La fracture sévère la plus représentée était la FESF (10 cas, soit 15,6%). Concernant les fractures non sévères, les fractures du poignet étaient les plus fréquentes (20 cas, soit 31,2%). Le graphique 21 résume l'ensemble de cette répartition.

A noter que 3 patients ont fracturé à 2 endroits simultanément.



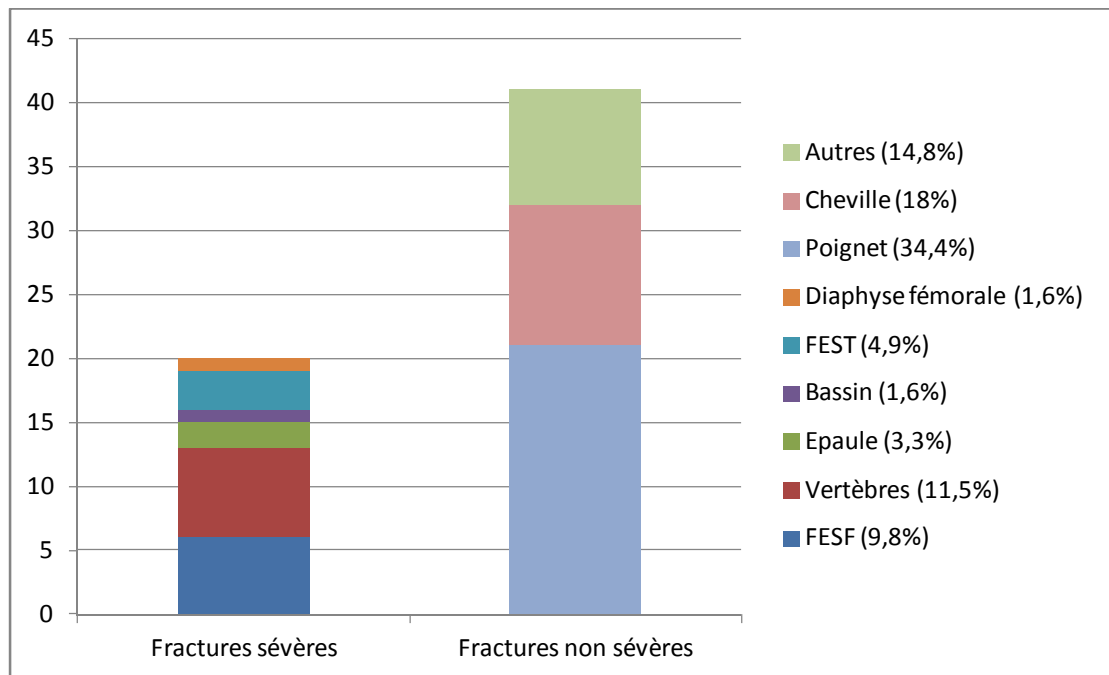
Graphique 21 : Prévalence des différentes fractures de la sous-population avec antécédent de fracture de fragilité selon leur sévérité.

4.3.13.1.6. Caractéristiques du premier épisode fracturaire

L'âge moyen de survenue de ce premier épisode était de $58,8 \pm 12,7$ ans. L'épisode le plus précoce était apparu à 39 ans, le plus tardif à 83 ans.

Pour près d'1/3 (20 patients), cette première fracture ostéoporotique était d'emblée une fracture sévère.

La fracture sévère la plus fréquemment rencontrée à ce stade était la fracture vertébrale. La fracture du poignet restait l'apanage des fractures non sévères.



Graphique 22 : Prévalence des différentes fractures selon leur sévérité lors du premier épisode fracturaire de la sous-population avec antécédent de fracture de fragilité.

4.3.13.1.7. Prévalence des antécédents fracturaires sévères

Parmi les 61 patients, 27 rapportaient un épisode de fracture sévère dans leurs antécédents (44,3%).

4.3.13.1.8. Prévalence des fractures sévères et des ostéoporoses graves

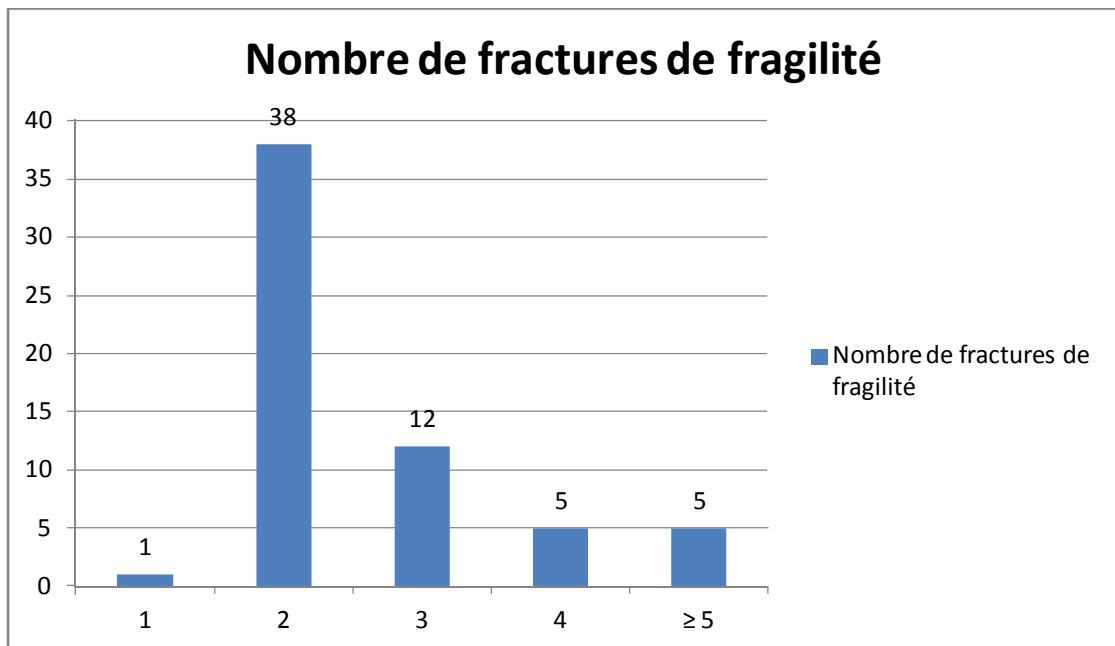
Tout épisode confondu, on recensait 39 patients (63,9%) ayant présenté au moins un épisode de fracture sévère.

La prévalence de l'ostéoporose grave était de 65,6% (40 patients/61).

4.3.13.1.9. Nombre de fractures de fragilité

Le nombre moyen de fractures de fragilité par patient était de $2,8 \pm 1,5$, avec des extrêmes de 1 (patient n'ayant présenté qu'une fracture ancienne) à 9.

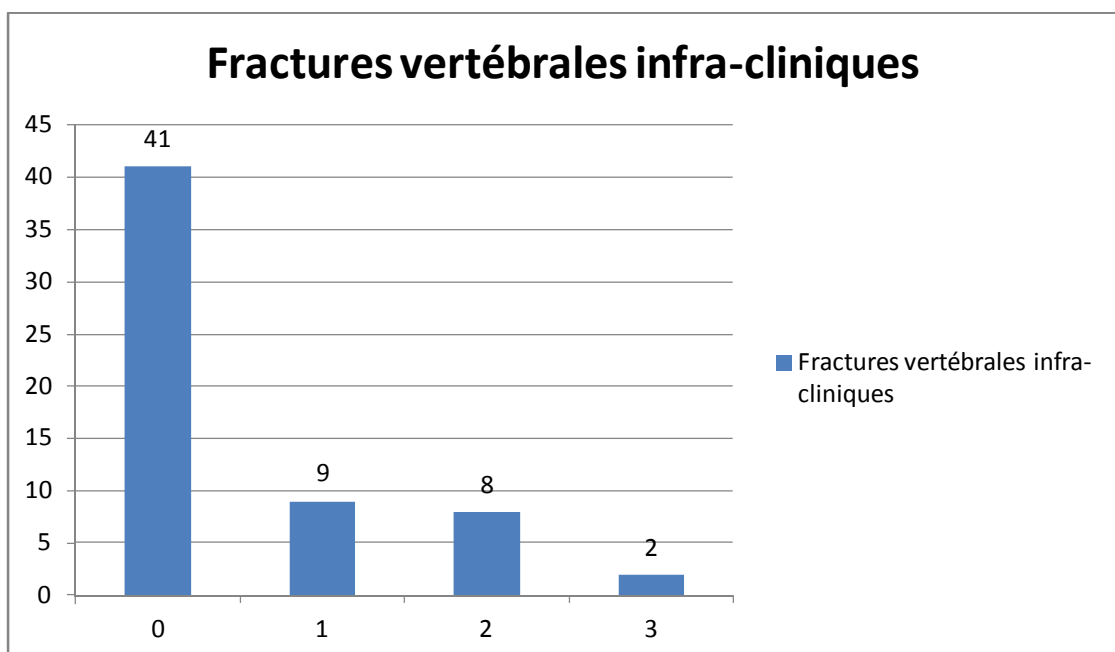
On recensait au moins 3 épisodes fracturaires chez plus d'1/3 des patients (36,1%).



Graphique 23 : Répartition du nombre de fractures de fragilité par tranches d'âge dans la sous-population avec antécédent de fracture de fragilité (n=nombre de patients).

4.3.13.1.10. Nombre de fractures vertébrales découvertes au scanner

La réalisation de l'imagerie a permis de mettre en évidence l'existence d'une ou plusieurs fractures vertébrales chez 19 patients (31,1%).



Graphique 24 : Nombre de fractures vertébrales mises en évidence au scanner dans la sous-population avec antécédent de fracture de fragilité (n=nombre de patients).

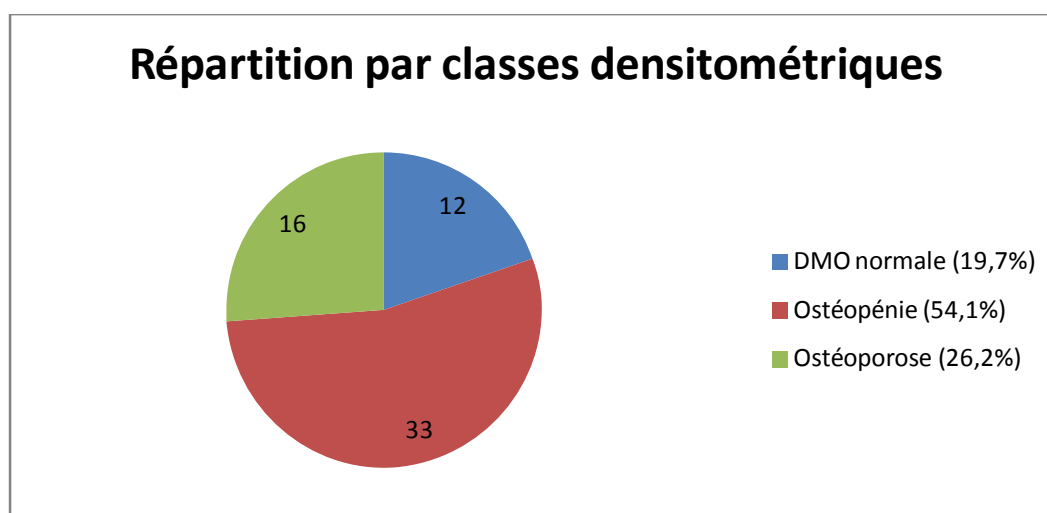
4.3.13.1.11. Facteurs génétiques

On recensait au moins un antécédent de FESF familiale (au 1^{er} degré) chez 3 patients (4,9% de cette sous-population). 10 patients (16,4%) mentionnaient la notion, plus large, d'ostéoporose familiale.

Parmi les 39 patients ayant présenté une fracture sévère, l'antécédent de FESF familiale et la notion d'ostéoporose familiale étaient retrouvés, respectivement, chez 1 seule personne (2,6%) et chez 4 personnes (10,3%).

4.3.13.1.12. Classification densitométrique selon l'OMS

La répartition en 3 groupes est présentée graphique 25.



Graphique 25 : Prévalence selon l'OMS (7) des 3 classes densitométriques de la sous-population avec antécédent de fracture de fragilité (n=nombre de patients).

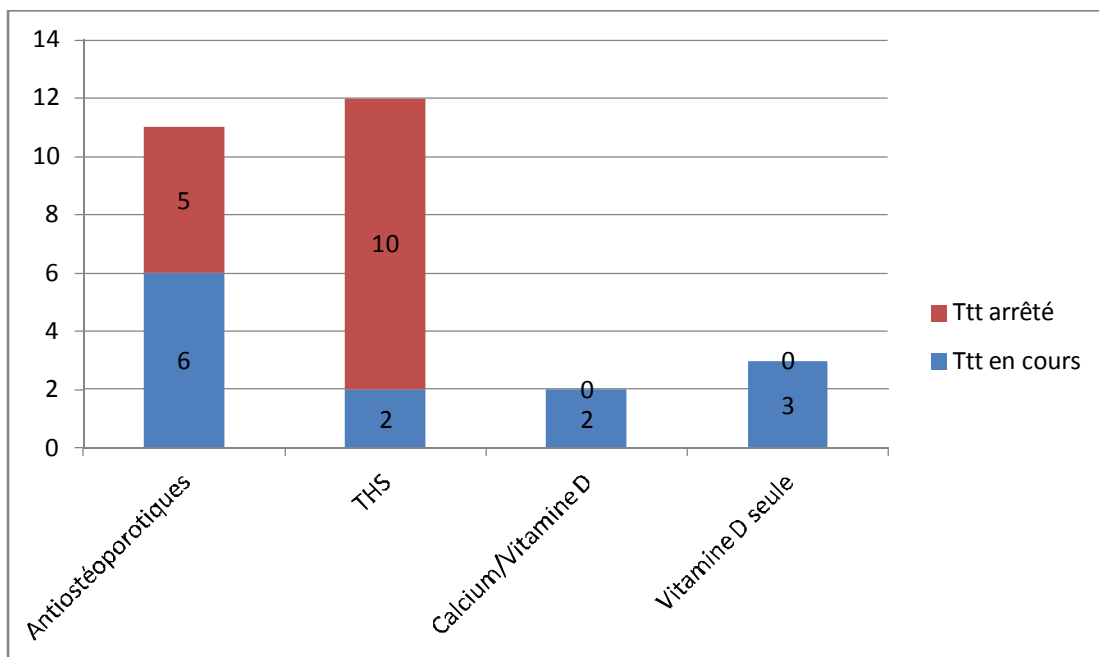
4.3.13.1.13. Caractéristiques thérapeutiques

Sur les 53 femmes de cette sous-population, seules 3 d'entre elles n'étaient pas encore ménopausées.

Un THS avait été prescrit à 12 femmes (24% des 50 femmes ménopausées), 2 d'entre elles le poursuivaient toujours le jour du bilan osseux.

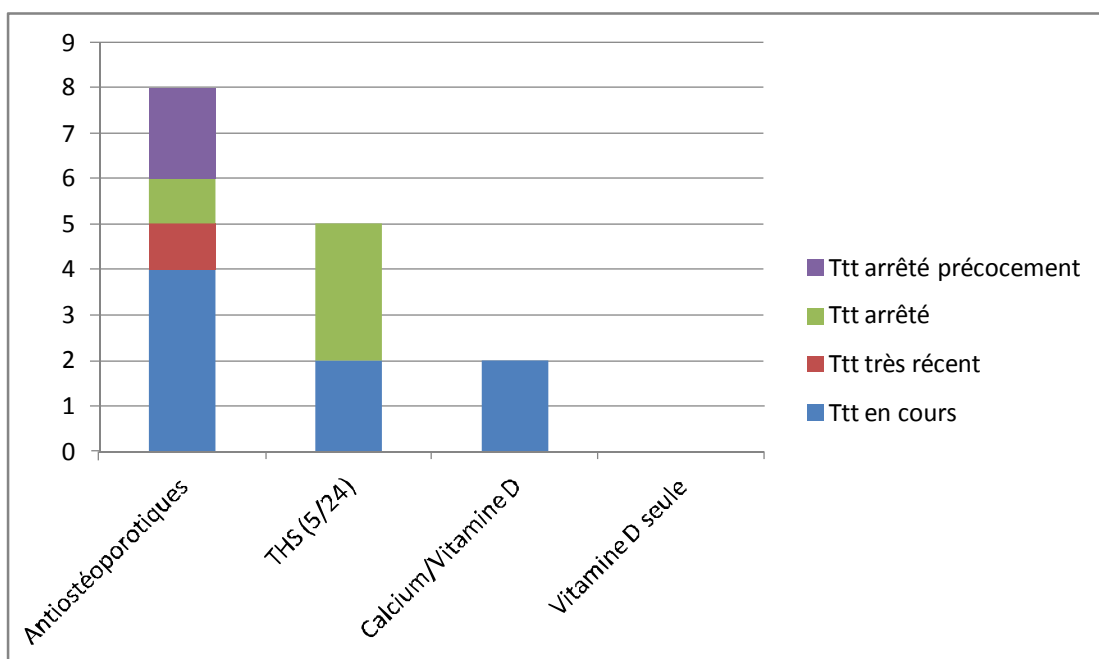
La durée moyenne de prescription était de 9,1 ans. Ces durées pouvaient varier de 1 à 20 ans.

Parmi les 61 patients, 11 avaient pris ou prenaient un traitement anti-ostéoporotique (18%). Le traitement était toujours en cours pour 5 patients, très récemment introduit (2 mois auparavant) pour 1 patient, arrêté après une période recommandée de 3 à 5 ans chez 3 patients, et arrêté précocement (après moins de 3 mois de traitement) chez 2 patients.



Graphique 26 : Prescription thérapeutique à visée osseuse dans la sous-population avec antécédent de fracture de fragilité (n=nombre de patients).

Si l'on se focalisait sur les 27 patients aux antécédents de fractures sévères anciennes, la couverture thérapeutique était de 29,6% (8 patients sur 27 sous anti-ostéoporotiques) mais si l'on éliminait les 2 patients qui avaient arrêté leur traitement précocement, après moins de 3 mois de traitement et l'introduction très récente du traitement chez 1 patient dans les suites de la fracture récente, la couverture thérapeutique aurait été plutôt de 18,5%.



Graphique 27 : Prescription thérapeutique à visée osseuse dans le groupe « ostéoporose grave » de la sous-population avec antécédent de fracture de fragilité.

4.3.13.1.14. Analyses comparatives de la sous-population

Toutes les caractéristiques descriptives précédentes ont été comparées en fonction de la présence ou non d'un tel antécédent fracturaire.

Certaines données différaient significativement :

- L'âge à l'hospitalisation de jour ($p= 0,0172$) : les sujets avec fracture antérieure étaient plus âgés.
- La nature de la 1^{ère} fracture de fragilité clinique observée ($p= 0,0045$) : les fractures des vertèbres étaient 4 fois plus représentées et les FESF 2 fois moins, en cas de fracture antérieure.
- L'âge de cette 1^{ère} fracture de fragilité clinique ($p= 0,0047$) : les sujets avec fracture antérieure étaient plus jeunes lors de leur premier accident fracturaire.
- Le nombre de fractures vertébrales découvertes au scanner ($p= 0,0023$) était plus important dans le groupe avec antécédent de fracture de fragilité.
- La polymédication > 4 ($p= 0,0004$) était plus souvent répertoriée dans le groupe aux antécédents de fracture (47,5% contre 22,4%).
- Les pathologies à risque de chute ($p= 0,0059$) étaient plus souvent retrouvées chez les sujets avec antécédents de fracture à basse énergie (dans 31,1% des cas contre 13,7%).
- La prise de traitement anti-ostéoporotique ($p= 0,0002$) était ou avait été plus fréquente dans le groupe avec fracture antérieure.
- Les traitements à risque de chute ($p= 0,0296$) étaient plus souvent consommés par les patients aux antécédents de fracture par fragilité.
- La VS aux 1^{ère} & 2^{ème} heures (avec respectivement, $p= 0,0189$ et $p= 0,0161$) était plus élevée chez les sujets aux antécédents de fracture de fragilité.
- La décision thérapeutique prise à l'issue du bilan osseux de la filière « QOL » ($p= 0,0061$) : les patients aux antécédents de fracture par fragilité étaient plus traités (dans 89,8% des cas).

Ces variables restaient significatives, après ajustement sur l'âge, sauf pour les traitements à risque de chute ($p= 0,13$) et la VS ($p= 0,27$ pour la 1^{ère} heure et $p= 0,17$ pour la 2^{ème} heure).

On ne notait pas de différence significative concernant la variable DMO ($p= 0,0895$), et celle concernant le type de la fracture actuelle. Les indications thérapeutiques données par le score FRAX ne différaient pas statistiquement (mais le calcul n'avait normalement pas lieu d'être pour tous les patients).

Le tableau 18 répertorie ces informations.

	Pas d'ATCD de fracture de fragilité			ATCD de fracture de fragilité			
	N=161 (72.5%)			N=61 (27.5%)			
	N	%/mean	SD*	N	%/mean	SD*	p**
Sexe							0.3283
homme	31	19.3		8	13.1		
femme	130	80.7		53	86.9		
BMI	161	26.6	5.2	61	26.6	5.4	0.7618
Age HDJ	161	64.1	10.3	61	68.3	11.8	0.0172
Type 1ère # fragilité clinique							0.0045
FESF	29	18.6		6	9.8		
Poignet	56	35.9		21	34.4		
Vertèbres	5	3.2		7	11.5		
Epaule	22	14.1		1	1.6		
Cheville/Jambe	21	13.5		11	18.0		
Genou/Bassin/Diaphyse fémorale	7	4.5		6	9.8		
Autres	16	10.3		9	14.8		
Age 1ère # fragilité clinique	155	63.6	10.8	61	58.8	12.7	0.0047
Nb # fragilité	161	1.0	0.3	61	2.8	1.5	<.0001
Nb # vertébrales découvertes TDM	161	0.2	0.6	60	0.5	0.9	0.0023
Polymédication >4							0.0004
0	125	77.6		32	52.5		
1	36	22.4		29	47.5		
Patho risque chute							0.0059
0	139	86.3		42	68.9		
1	22	13.7		19	31.1		
Ménopause							0.7603
0	11	8.5		3	5.7		
1	119	91.5		50	94.3		
Ménop précoce <45A							0.3399
0	115	88.5		44	83.0		
1	15	11.5		9	17.0		
Ttt antiosteop							0.0002
0	157	97.5		50	82.0		
1	4	2.5		11	18.0		
Médec antiosteop codés							0.0251
bisphosphonates/SERM	4	16.0		11	61.1		
THS	3	12.0		2	11.1		
Asso Calcium/VitD	8	32.0		2	11.1		
VitamineD	7	28.0		3	16.7		
Calcium	3	12.0		0	0.0		
Ttt à risque de chute							0.0296
0	65	40.4		15	24.6		
1	96	59.6		46	75.4		
DMO col total	157	-1.1	1.0	56	-1.4	0.9	0.0895
DMO lombaire	160	-1.1	1.4	61	-1.2	1.2	0.6589
FRAX Frac majeure	161	0.1	0.1	61	0.1	0.1	0.0033
Ttt après HDJ							0.0061
0	42	27.5		6	10.2		
1	111	72.5		53	89.8		
Vit D (N:30-80 ng/ml)	156	19.2	11.3	61	19.2	10.5	0.8014
TSH (N:0,17-4,05mUI/l)	153	1.9	1.1	59	2.2	2.2	0.4097
Calcémie (N:88-106 mg/l)	156	97.3	4.0	60	98.4	3.8	0.2070
Testo (N:3-8 ng/ml)	31	3.9	2.2	7	4.1	2.1	0.8654
VS 1èh(H<10/20; F<15/30)	109	20.1	15.5	53	24.7	15.5	0.0189
VS 2èh	109	38.9	22.3	53	46.6	22.8	0.0161

* standard deviation

** Fisher's exact test for qualitative variables, Wilcoxon test for quantitative variables

Tableau 18 : Variables associées significativement à la présence d'un antécédent ancien de fracture ostéoporotique.

4.3.13.2. Population ayant subi une fracture dite « sévère » selon le GRIO

102 patients rentraient dans cette sous-population, soit 45,95% de l'effectif total.

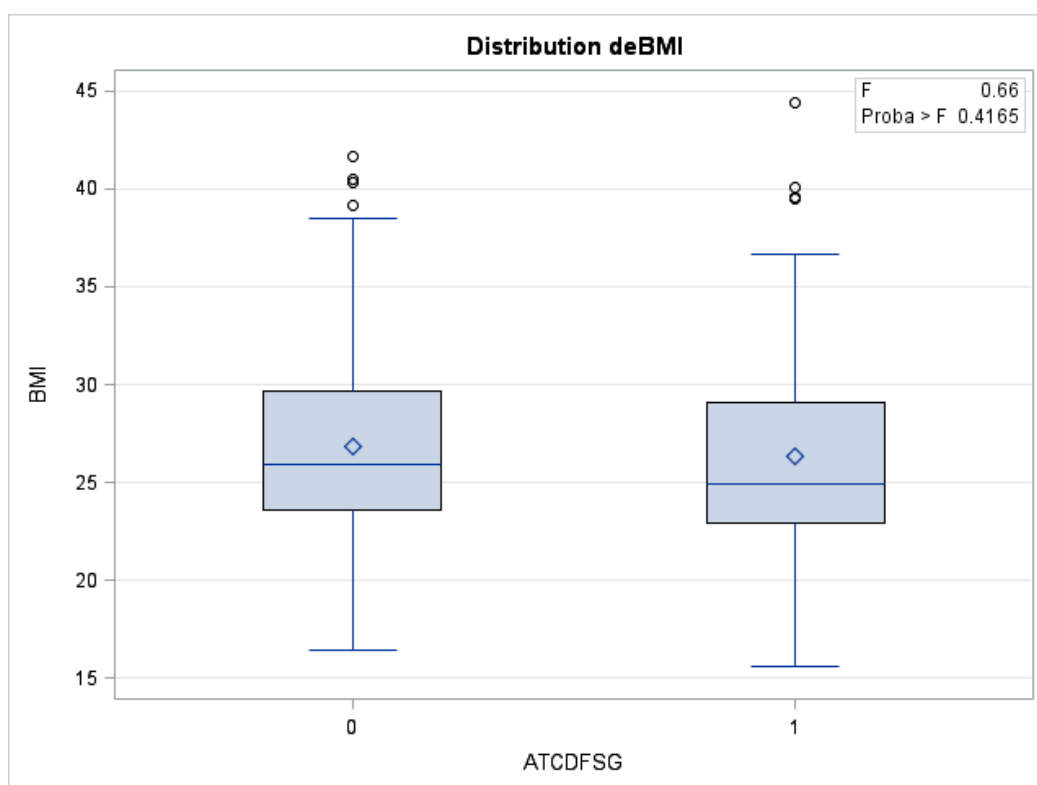
4.3.13.2.1. Répartition de l'IMC

L'analyse de la distribution de l'IMC en fonction de la sévérité de la fracture n'a pas permis d'établir de différence significative (Proba > F 0,4165) entre ces variables quantitative et qualitative.

Les valeurs moyennes de l'IMC, que le patient ait subi ou non une fracture dite « sévère », étaient très proches.

Sévérité de la fracture	Effectif	Moyenne BMI	Ecart-type BMI
Non	120	26,8791667	5.12826892
Oui	102	26,3058824	5.34678257

Tableau 19 : Description des valeurs de l'IMC selon la sévérité de la fracture.



Graphique 28 : « Box plot » représentant la distribution de l'IMC selon la sévérité de la fracture.

4.3.13.2.2. Répartition par classes densitométriques

L'étude de la répartition des 3 classes densitométriques (7), définissant l'ostéoporose, en fonction de la sévérité de la fracture montrait une différence fortement significative avec une probabilité du Khi-2 égale à 0,0005. Toutes ces variables restaient significatives après ajustement sur l'âge ($p=0,0025$).

En cas de fracture sévère, 1/3 des patients était classé comme ostéoporotique selon l'OMS, la moitié était ostéopénique, le 1/6 restant avait une valeur de DMO normale.

En l'absence de fracture sévère, 1/3 des patients avait une valeur de DMO normale, la moitié était ostéopénique et seuls 13,33% étaient ostéoporotiques. L'ensemble des données est résumé dans le tableau 20.

DIAGNOSTIC DMO	FRACTURE SEVERE		
	NON	OUI	Total
DMO normale	40	18	58
	18,02	8,11	26,13
	68,97	31,03	
	33,33	17,65	
Ostéopénie	64	50	114
	28,83	22,52	51,35
	56,14	43,86	
	53,33	49,02	
Ostéoporose	16	34	50
	7,21	15,32	22,52
	32	68	
	13,33	33,33	
Total	120	102	222
	54,05	45,95	100

Tableau 20 : Répartition des classes densitométriques, selon l'OMS, par rapport à la sévérité de la fracture.

4.3.13.3. Population dite « ostéoporose non grave »

Elle représentait plus de la moitié de l'effectif initial (114 patients soit 51,4%).

4.3.13.3.1. Sexe

Cette population était majoritairement féminine à 86% (98 femmes pour 16 hommes).

4.3.13.3.2. Age de consultation

L'âge moyen au cours de l'hospitalisation de jour était 62,5 ans. Les âges extrêmes étaient 47 et 86 ans.

4.3.13.3.3. IMC

L'IMC moyen était de 27,5 kg/m², avec des extrêmes de 16,4 à 41,7.

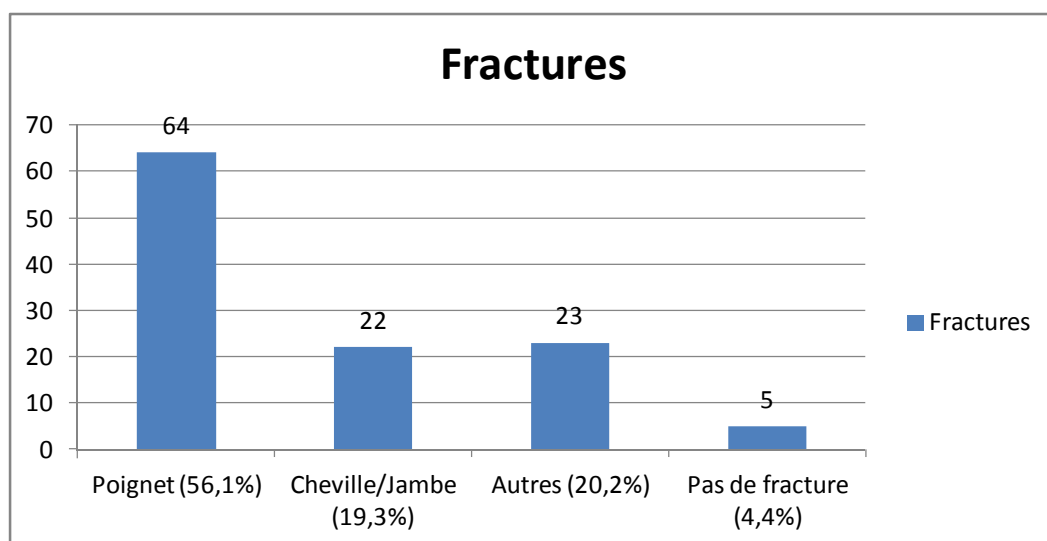
4.3.13.3.4. Antécédent personnel de fracture de fragilité

24 patients (21,1%) avaient déjà été victimes d'au moins une fracture de fragilité antérieure.

4.3.13.3.5. Caractéristiques de la fracture motivant la consultation

On dénombrait 109 fractures (95,6%). Il s'agissait du premier épisode fracturaire pour 85 patients (73,3% de 109). 5 patients n'avaient jamais fracturé.

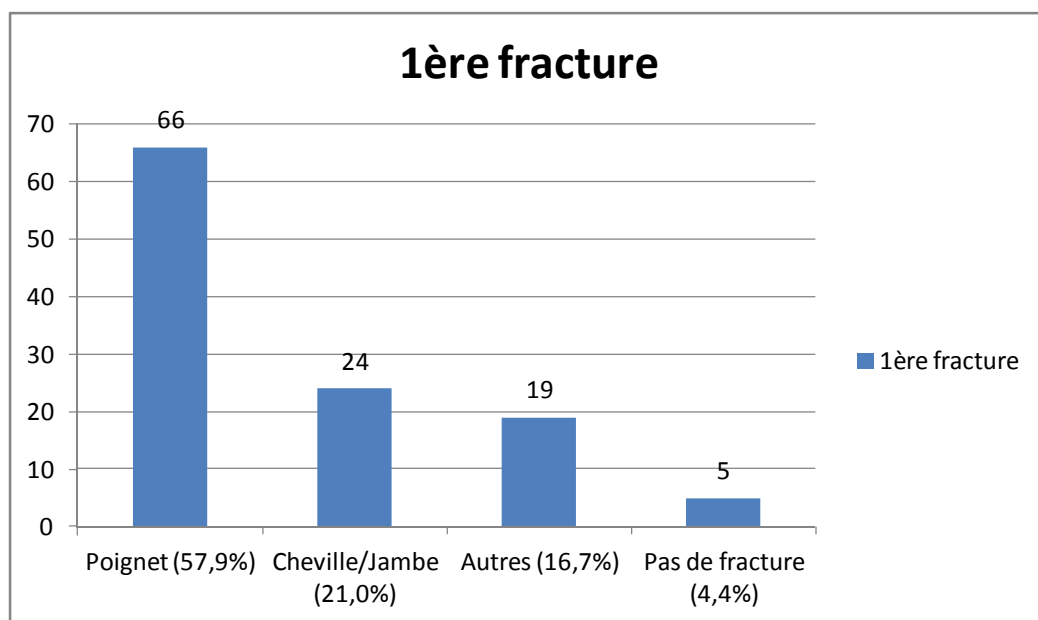
La principale fracture rencontrée était celle du poignet dans 56,1% des cas.



Graphique 29 : Prévalence du type de fracture en hospitalisation de jour dans la sous-population « ostéoporose non grave » (n=nombre de patients).

4.3.13.3.6. Caractéristiques du premier épisode fracturaire

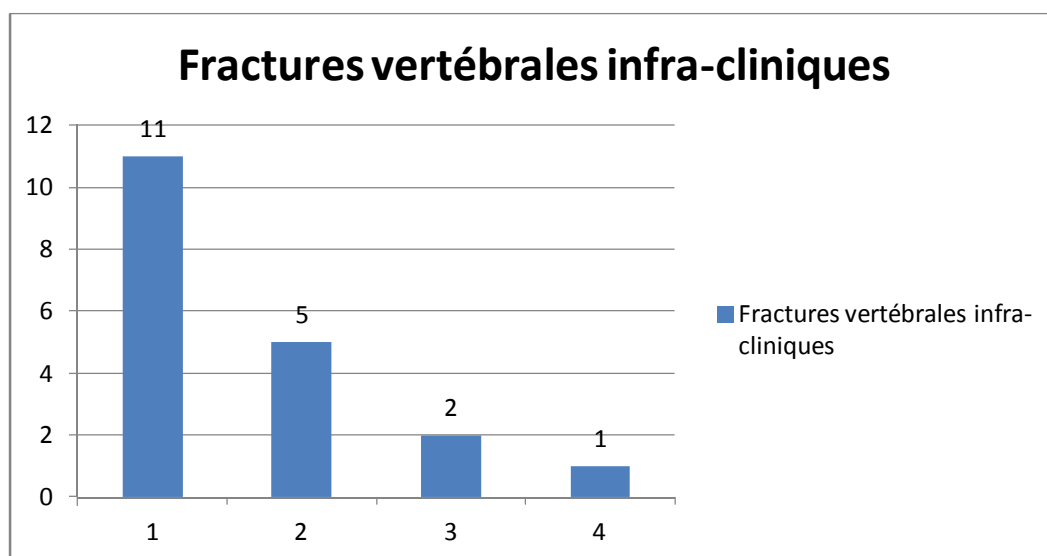
Pour 85 patients, la première fracture était confondue avec celle ayant conduit au bilan osseux. L'âge moyen de survenue de ce premier épisode était 59,9 ans avec des âges extrêmes variant de 33 à 86 ans.



Graphique 30 : Prévalence du type de premier épisode fracturaire recensé dans la sous-population « ostéoporose non grave » (n=nombre de patients).

4.3.13.3.7. Nombre de fractures vertébrales découvertes au scanner

Aucune fracture n'a été mise en évidence pour 95 patients (83,3%). Le nombre de fractures découvertes pour les 19 autres patients variait de 1 à 4.



Graphique 31 : Répartition du nombre de fractures vertébrales découvertes au scanner dans la sous-population « ostéoporose non grave » (n=nombre de patients).

4.3.13.3.8. Facteurs génétiques

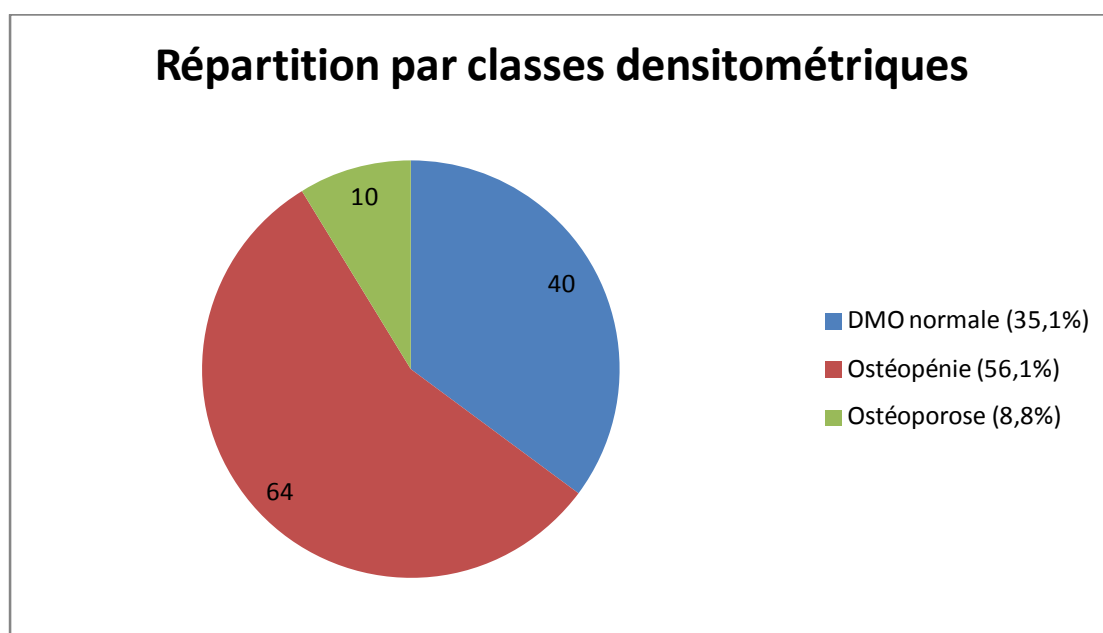
La notion d'ostéoporose familiale était citée pour 23 patients (20,2%), l'antécédent de FESF familiale était rapporté pour 9 d'entre eux (7,9%). Parmi ces 23 patients aux antécédents familiaux d'ostéoporose, 7 avaient présenté au moins 2 fractures (30,4%), 12 une seule (52,2%) et 4 aucune (17,4%).

Parmi les 5 patients recrutés n'ayant jamais fracturé, 4 avaient un antécédent familial d'ostéoporose (80%), et 2 un antécédent de FESF au 1^{er} degré (40%).

4.3.13.3.9. Classification densitométrique selon l'OMS

Les valeurs moyennes de la DMO au col total et au niveau lombaire étaient respectivement de -0,88, avec des extrêmes de -2,9 à 1,4 et de -0,80 avec des extrêmes de -2,9 à 3,9.

Plus de la moitié des patients de cette catégorie était classée ostéopénique (56,1%), 40 d'entre eux (35,1%) avaient une valeur normale de la DMO.



Graphique 32 : Prévalence des classes densitométriques selon l'OMS (7) dans la sous-population « ostéoporose non grave » (n=nombre de patients).

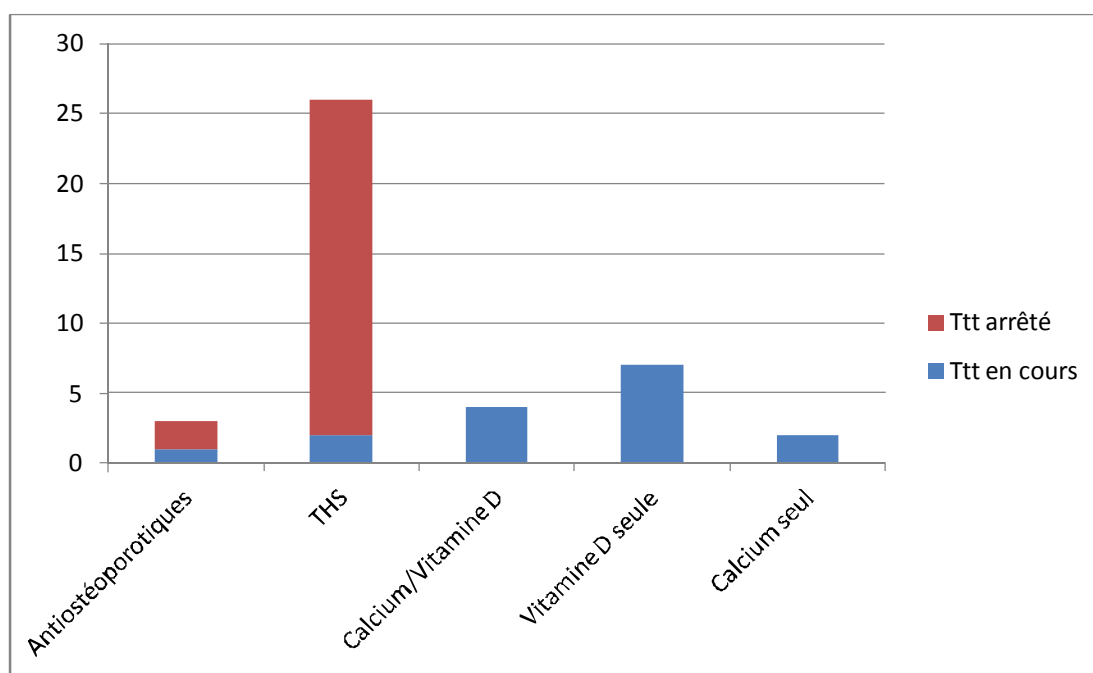
Parmi les 5 patients sans fracture, on notait 1 valeur normale de DMO, 2 ostéopéniques et 2 ostéoporotiques.

4.3.13.3.10. Caractéristiques thérapeutiques

Parmi les 98 femmes de cette sous-population, 89 étaient ménopausées (90,8%) et 9 ne l'étaient pas encore (9,2%).

Parmi les 89 femmes ménopausées, une prescription de THS avait été proposée à 26 d'entre elles (29,2%), 2 patientes poursuivaient toujours ce traitement le jour du bilan osseux. La durée moyenne de prescription était de 9,8 ans avec des extrêmes de 2 à 25 ans.

Concernant les thérapeutiques anti-ostéoporotiques, 1 patient prenait ce traitement et 2 autres l'avaient arrêté après une période de prise recommandée (entre 3 et 4 ans).



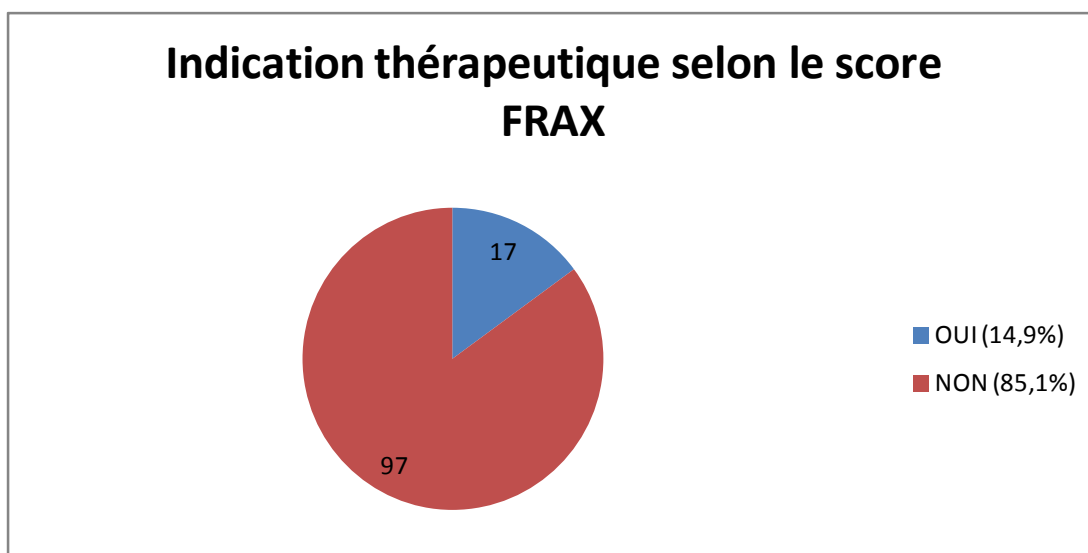
Graphique 33 : Prescription thérapeutique à visée osseuse dans la sous-population « ostéoporose non grave ».

4.3.13.3.11. Calcul du score FRAX et son interprétation

Le score FRAX moyen était de 7,35%, les scores extrêmes s'étalonnaient de 2,4% à 28%.

Le seuil d'indication moyen était de 11% avec des extrêmes de 5 à 36%.

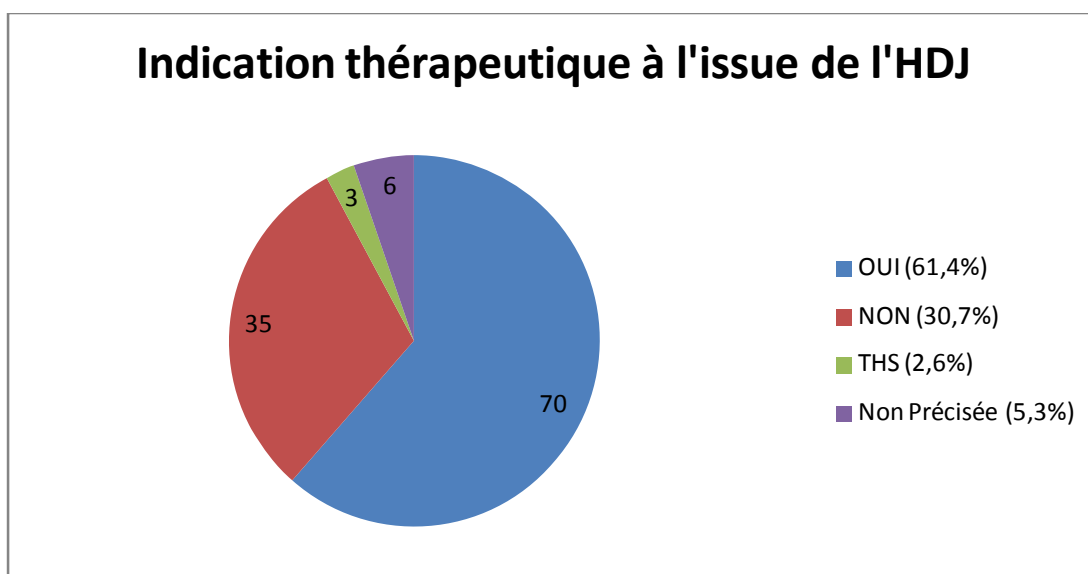
L'indication thérapeutique était retenue pour 17 patients (14,9%) selon ce score.



Graphique 34 : Indication thérapeutique selon le score FRAX dans la sous-population « ostéoporose non grave » (n=nombre de patients).

4.3.13.3.12. Stratégies thérapeutiques à l'issue de l'hospitalisation de jour

Une proposition d'indication thérapeutique anti-ostéoporotique a été proposée à 70 patients (61,4%) : 3 se sont vu proposer un THS (2,6%). Aucune indication de traitement n'a été retenue pour 35 patients. Pour 6 dossiers, aucune recommandation n'a pu être identifiée.

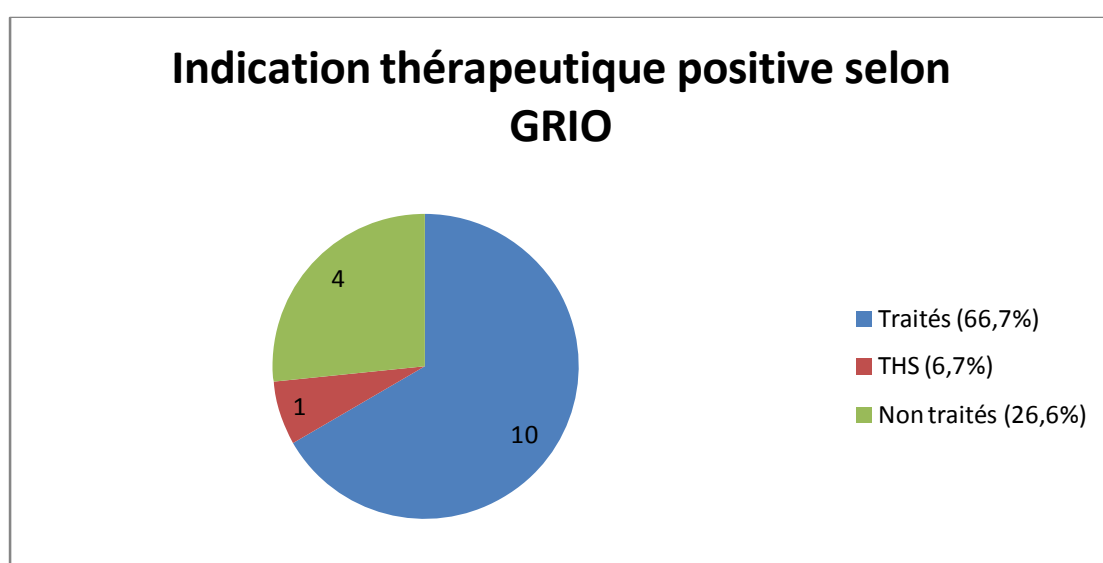


Graphique 35 : Indication thérapeutique à l'issue du bilan osseux dans la sous-population dite « ostéoporose non grave » (n=nombre de patients).

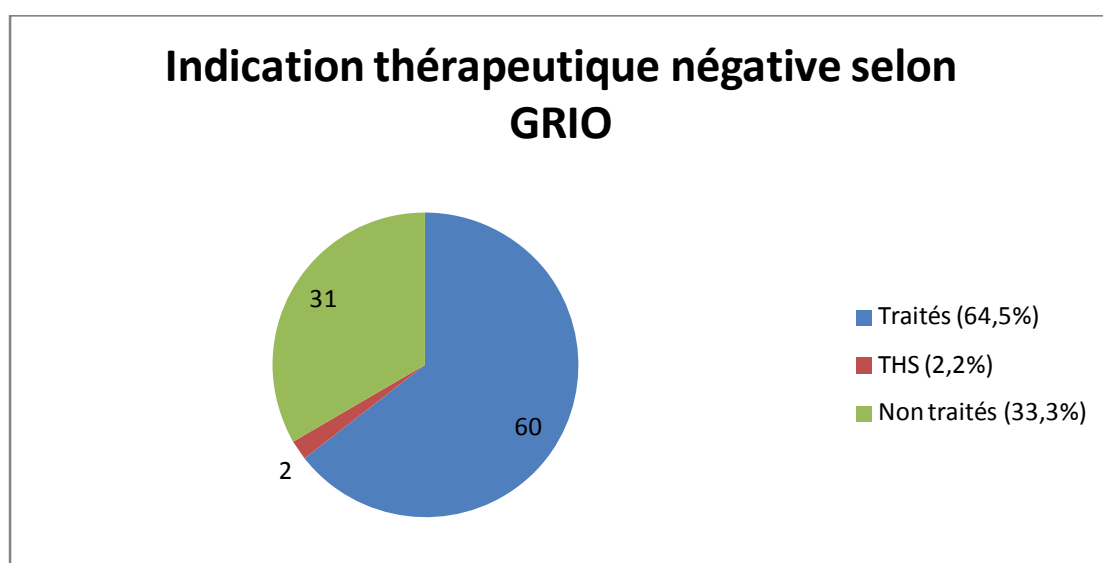
4.3.13.3.13. Recommandations du GRIO

Selon l'actualisation des recommandations par le groupe d'experts (60), dans le cadre de cette population « ostéoporose non grave », la décision thérapeutique s'appuie sur les résultats du FRAX. Si l'on se réfère à cette stratégie thérapeutique, 17 patients auraient été à traiter et les 97 autres, non.

En se référant aux propositions à l'issue du bilan osseux (les indications non déterminées ont été soustraites), plus des 2/3 des patients ont été traités et 26,6% ne l'ont pas été quand le FRAX indiquait un traitement. Près de 2/3 des patients ont été traités quand le FRAX ne portait pas l'indication.



Graphique 36 : Prévalence des propositions thérapeutiques en cas d'indication thérapeutique positive selon le GRIO dans la sous-population « ostéoporose non grave » (n=nombre de patients).



Graphique 37 : Prévalence des propositions thérapeutiques en cas d'indication thérapeutique négative selon le GRIO dans la sous-population « ostéoporose non grave » (n=nombre de patients).

4.3.13.3.14. Analyses multivariées de concordance

Il existait une discordance entre les options thérapeutiques données par le score FRAX et les pratiques cliniques du service d'Endocrinologie (Probabilité du $\chi^2 = 0,8714$).

Une proposition thérapeutique spécifique a été formulée pour près de 2/3 des 108 patients (64,81%). En se référant uniquement au score FRAX, une indication était retenue pour 15 patients (13,89%).

Près de 2/3 des 93 patients avec un score FRAX sous le seuil d'intervention (64,52%), se sont vu proposer un traitement. Parmi les 15 patients avec un score FRAX synonyme d'indication, plus des 2/3 (66,67%) ont été traités par un traitement spécifique. Si l'on totalisait les THS, ils étaient 73,3% à avoir été traités (en sachant que parmi les 4 personnes restantes, 1 sevrage éthylique était conseillé, 1 THS était préconisé une fois la ménopause arrivée et 1 avait présenté une fracture de côte après corticothérapie brève).

Indication thérapeutique FRAX	Indication thérapeutique HDJ		Total
	NON	OUI	
NON	33	60	93
	30,56	55,56	86,11
	35,48	64,52	
	86,84	85,71	
OUI	5	10	15
	4,63	9,26	13,89
	33,33	66,67	
	13,16	14,29	
Total	38	70	108
	35,19	64,81	100

Tableau 21 : Comparaison des indications thérapeutiques selon le FRAX et les pratiques cliniques dans la sous-population « ostéoporose non grave ».

4.3.13.3.15. Analyses comparatives selon le score FRAX

Les variables indépendantes du calcul du score FRAX qui différaient significativement selon l'indication donnée par le score FRAX étaient :

- L'âge de survenue de la 1^{ère} fracture ostéoporotique ($p < 0,0220$)
- Les antécédents personnels ($p < 0,0066$)
- L'âge de la ménopause ($p < 0,0394$)
- Les traitements en cours ($p < 0,0436$)

Le tableau 22 expose les résultats.

	0 N=97 (85.1%)			1 N=17 (14.9%)			p**
	N	%/mean	SD*	N	%/mean	SD*	
Age1ère#	92	60.8	11.0	17	54.7	6.6	0.0220
ATCD perso							0.0066
P.cardiovasculaires	8	20.5		0	0.0		
P.psychiatriques	4	10.3		1	14.3		
P.cancéreuses	10	25.6		0	0.0		
P.neuro/ophtalmo a.locom	1	2.6		3	42.9		
endocrinopathies	11	28.2		1	14.3		
P.systémiques	5	12.8		2	28.6		
Age ménop	68	49.7	5.5	13	47.8	5.8	0.0394
Traitement							0.0436
antiHTA	53	55.2		4	30.8		
psychotropes/neuromodulateurs	20	20.8		5	38.4		
chimio/hormonothérapie...	4	4.2		1	7.7		
ttt hormonal ou hypoglycémie	19	19.8		3	23.1		

* standard deviation

** Fisher's exact test for qualitative variables, Wilcoxon test for quantitative variables

Tableau 22 : Variables indépendantes du calcul du FRAX associées significativement à une différence du FRAX dans la sous-population « ostéoporose non grave ».

4.3.13.3.16. Analyses comparatives selon les indications pratiques

Les variables qui différaient significativement selon la proposition thérapeutique adoptée en hospitalisation de jour étaient :

- La présence d'un antécédent de fracture ostéoporotique ancien ($p < 0,0027$)
- Le sexe ($p < 0,0001$)
- La taille mais pas l'IMC ($p < 0,0021$)
- L'âge ($p < 0,0244$)
- Le type de 1^{ère} fracture ostéoporotique clinique ($p < 0,0113$)
- Le nombre de fracture de fragilité ($p < 0,0005$)
- La présence et le nombre de fractures vertébrales découvertes au scanner ($p < 0,0163$)
- Un antécédent de fracture quelle que soit son étiologie ($p < 0,0188$)
- La ménopause mais pas l'âge de survenue ($p < 0,0043$)
- La DMO aux 2 sites (col total et lombaire) ($p < 0,0018$ et $p < 0,0073$)
- Le score FRAX, sans l'avoir calculé ($p < 0,00001$)

Hormis la découverte de fractures vertébrales au scanner, toutes les variables identifiées restaient significatives après ajustement sur l'âge.

Le tableau 23 regroupe les résultats.

	0 N=38 (35.2%)			1 N=70 (64.8%)			p**
	N	%/mean	SD*	N	%/mean	SD*	
ATCD # fragilité							0.0027
0	36	94.7		49	70.0		
1	2	5.3		21	30.0		
Sexe							<.0001
Homme	13	34.2		2	2.9		
Femme	25	65.8		68	97.1		
Poids	38	75.1	13.4	70	69.8	14.0	0.0716
Taille	38	165.3	7.3	70	161.1	5.6	0.0021
BMI	38	27.5	4.4	70	26.9	5.6	0.4555
Age HDJ	38	60.2	10.2	70	64.5	9.4	0.0244
Type 1^{ère} # fragilité							0.0113
Poignet	16	47.1		46	66.7		
Cheville/Jambe	6	17.6		16	23.2		
Autres	12	35.3		7	10.1		
Age 1^{ère} # fragilité	34	59.7	10.6	69	60.5	10.9	0.4401
Nb # fragilité	38	0.9	0.4	70	1.4	0.8	0.0005
Nb # vertébrales TDM	38	0.1	0.2	70	0.4	0.9	0.0163
ATCD # confondues							0.0188
0	31	81.6		41	58.6		
1	7	18.4		29	41.4		
Ménopause							0.0043
0	6	24.0		2	2.9		
1	19	76.0		66	97.1		
DMO col total	37	-0.6	0.9	70	-1.1	0.8	0.0018
DMO lombaire	38	-0.4	1.2	70	-1.1	1.1	0.0073
FRAX # majeure	38	0.1	0.0	70	0.1	0.1	<.0001

* standard deviation

** Fisher's exact test for qualitative variables, Wilcoxon test for quantitative variables

Tableau 23 : Variables significativement associées à une différence de proposition thérapeutique pratique dans la sous-population « ostéoporose non grave ».

4.4. Discussion

4.4.1. La population de l'étude

Le mode de sélection de la filière QOL aboutit à proposer un bilan à des patients de la « vraie vie » ayant subi une fracture à basse énergie. La population de l'étude constitue un petit échantillon représentatif de la population atteinte d'ostéoporose fracturaire primaire. Elle touche préférentiellement les femmes (82,4%) ménopausées (92,3% des patientes). Une étude menée au CHU de Caen (178), retrouvait une répartition du même ordre (82,1% de femmes) après une fracture de fragilité hospitalisée. L'étude réalisée en 2005-2006 sur la filière QOL observait une majorité féminine de 67,3%, mais le mode de recrutement était différent et l'échantillon plus important (179). La mesure de la DMO a permis de classer notre population d'étude selon la définition de l'OMS (7). La majorité des patients (51,35% des 222 patients) était ostéopénique, 22,52% des patients étaient classés ostéoporotiques et 26,13% avaient une DMO normale. La moyenne des T-score était légèrement plus basse au niveau du col total qu'au niveau lombaire (respectivement -1,2 et -1,1), ce qui pourrait être en partie expliqué par la discordance entre ces 2 mesures chez les plus âgés en raison d'artéfacts de mesure liés à l'arthrose lombaire fréquente dans cette tranche de la population. Ces données coïncident avec les résultats de l'étude de l'équipe caennaise (178) qui retrouvait 43,75% d'ostéopéniques, 25% d'ostéoporotiques et 31,25% de DMO normale, ainsi que des valeurs de DMO plus basses au niveau de la hanche qu'au niveau lombaire. Néanmoins, ces recoupements peuvent porter à discussion, car l'effectif de cette étude était un peu différent et portait sur un plus petit échantillon de patients (seuls 32 des 313 patients inclus ayant bénéficié d'une mesure de DMO), plus âgés et pour certains plus dépendants.

4.4.2. Déterminants des fractures sévères

4.4.2.1. *Rôle de l'IMC*

Nous avons tenté de caractériser la population ayant subi une fracture dite « sévère » selon le GRIO, afin d'identifier les déterminants de cette catégorie de fracture. La présence ou non de ce facteur scindait notre population en 2 groupes quasiment équivalents en nombre. L'IMC moyen du groupe avec fracture sévère était de 26,3 kg/m², considéré comme une valeur de surpoids. L'analyse comparative de cette variable n'a pas démontré d'association significative entre l'IMC et la sévérité des fractures. Le surpoids (ou l'obésité) ne semble pas avoir d'effet protecteur sur la nature des fractures. Le poids corporel ne prédisposait d'ailleurs pas à un risque majoré de fracture de hanche dans l'étude OFELY (180).

L'obésité est traditionnellement considérée comme bénéfique vis-à-vis du métabolisme osseux, malgré ses effets néfastes sur de nombreuses pathologies chroniques. Son corollaire est qu'un faible indice de masse corporelle est un facteur de risque d'ostéoporose. Ainsi l'anorexie mentale favorise l'ostéoporose par son faible IMC, ses carences alimentaires et son hypogonadisme associé. La masse grasse et ses adipocytes exercent une action positive sur la DMO chez la femme ménopausée (181), par l'intermédiaire de la conversion périphérique par les adipocytes des stéroïdes surrénaliens en œstrogènes (182) et de la production de leptine, hormone aux effets supposés anabolisants sur les ostéocytes (183). Cette surcharge adipeuse pourrait avoir également un effet protecteur mécanique local en protégeant la zone d'impact lors des chutes, jouant ainsi un rôle protecteur vis-à-vis du risque fracturaire. Le maintien de la masse osseuse chez le sujet âgé nécessite un apport protéique suffisant (184), qui permet de lutter contre la sarcopénie, facteur de risque de chute.

De nombreuses études viennent contrecarrer ces croyances. Le surpoids et l'obésité en période de croissance ne favorisent pas une meilleure masse osseuse (185). Les chercheurs s'interrogent sur les interactions indéniables existant entre l'obésité et le métabolisme osseux. Malgré des effets potentiellement positifs, la perte de masse osseuse associée à l'obésité pourrait s'expliquer par un remplacement des ostéoblastes par des adipocytes ou/et une augmentation de l'activité ostéoclastique engendrée par la production de cytokines pro-inflammatoires et/ou d'une sécrétion inappropriée de leptine (186).

4.4.2.2. Rôle de la DMO

Les meilleurs déterminants de fractures ostéoporotiques sont une valeur de DMO basse et une fracture à basse énergie précédente, d'après plusieurs études (180, 187). Dans l'étude prospective OFELY (180), les fractures enregistrées survenaient chez des femmes dont la DMO était plus basse significativement par rapport aux femmes indemnes.

Dans notre étude, 97,75% des sujets ont fracturé. On sait que la DMO est plus basse en cas de fracture : nous nous sommes focalisés sur l'association entre ce déterminant et la sévérité de la fracture, définie par le GRIO (60), en raison des conséquences directes qu'elle occasionne en termes de morbidité et de mortalité. Les patients victimes d'au moins une fracture sévère représentaient 45,95% de l'effectif. La sévérité de la fracture était significativement associée à une DMO plus basse, et les victimes de fractures sévères étaient plus fréquemment classées dans le groupe « ostéoporose » dans 1/3 des cas contre seulement 13,33% en cas de fractures non sévères. Ces données restent valables après ajustement sur l'âge. De plus, la majorité des fractures de fragilité, sévères ou non (respectivement 49,02% et 53,33%), survient chez des patients avec une DMO classée dans le groupe « ostéopénie ». Ces résultats concordent avec les données des autres études (178, 188). Ces résultats confirment l'importance de la mesure de la DMO comme déterminant de la fragilité osseuse et du risque de fracture, en insistant sur l'association significative entre une DMO basse et les fractures sévères.

Au vu de ces résultats, la classification de la sévérité des fractures par le GRIO prend tout son sens. Ces résultats montrent également que la mesure de la DMO, bien qu'indispensable, n'est pas suffisante seule pour porter le diagnostic d'ostéoporose et identifier les patients à risque de fracture, comme en témoignent les 17,65% de patients de notre étude victimes de fracture sévère avec une DMO normale et les 77,48% des patients n'appartenant pas au groupe « ostéoporose » bien qu'ils aient présenté au moins un épisode fracturaire. Cela vient consolider le fait que le diagnostic d'ostéoporose doit être multifactoriel et reposer sur les données quantitatives densitométriques, mais aussi sur des paramètres qualitatifs osseux et sur les facteurs de risque de fracture (62-64).

4.4.3. Déterminants de la cascade fracturaire

Il est admis depuis longtemps qu'un antécédent de fracture de fragilité expose à un risque majeur de fracture ostéoporotique et notamment de FESF (53, 187).

Plus d'1/4 des patients de notre étude (27,5%) mentionnait un antécédent d'au moins une fracture ostéoporotique. Ce taux d'antécédent fracturaire est retrouvé dans les mêmes proportions (29%), dans l'étude menée au CHU de Caen (178), sur une population de 313 patients inclus après fracture à basse énergie, cependant plus âgée.

Plusieurs variables ont été identifiées, après ajustement sur l'âge, comme étant indépendamment associées à un risque plus élevé de récurrence fracturaire : il s'agissait de l'âge au cours du bilan osseux, de l'âge de survenue et de la nature de la première fracture ostéoporotique clinique, du nombre de fractures vertébrales découvertes au scanner, de la polymédication et de la présence d'une pathologie à risque de chute. Cet antécédent de fracture prévalente influençait significativement la décision thérapeutique prise à l'issue du bilan osseux. Certaines de ces variables ont déjà été identifiées dans d'autres études (180), notamment dans l'étude INSTANT (27) qui retrouvait également comme variables associées significativement à la présence de fracture antérieure, l'âge (plus élevé), les pathologies cardiovasculaires, le diabète de type 2, une mauvaise vision (regroupés dans notre étude sous le terme de pathologies à risque de chute), et l'usage régulier de somnifères (traitements pourvoyeurs de chute dans notre étude). Les populations et les variables n'étaient pas exactement semblables dans notre étude et dans l'étude INSTANT : celle-ci a évalué 254 femmes de plus de 45 ans avec un diagnostic d'ostéoporose établi par ostéodensitométrie, parmi lesquelles 115 (45,3%) rapportaient un antécédent de fracture de fragilité antérieure.

Certaines variables, notamment l'importance de la mesure des marqueurs du remodelage osseux préconisée par un certain nombre d'études (188, 189) pour aider le praticien à évaluer le risque fracturaire ou les antécédents familiaux de fracture (180) étaient distribuées de la même façon dans notre étude. Ces variations avec l'étude OFELY (180) peuvent s'expliquer par la nature des populations d'étude différentes. L'étude prospective OFELY a suivi 672 femmes ménopausées pendant 5 ans, ce qui permettait de comparer à la fois les facteurs de risque liés aux os ou non, alors que notre étude s'est focalisée sur une population mixte ayant déjà subi au moins une fracture de nature ostéoporotique, qui présentait donc déjà des facteurs de risque liés aux os. Notre étude permet de souligner les variables statistiquement associées au risque de récurrence fracturaire et donc de « cascade fracturaire ».

Les variables influençant le risque de « cascade fracturaire » dans notre étude semblent être :

- un âge plus avancé,
- l'âge jeune de la première fracture de fragilité et la nature de cette dernière qui touche le plus souvent le poignet et les vertèbres (la physiopathologie et l'histoire naturelle de l'ostéoporose et de ses complications fracturaires expliquent la chronologie de ces fractures qui surviennent à un âge plus jeune chez ces patients),
- la découverte fortuite d'un plus grand nombre de fractures vertébrales au scanner,
- une polymédication (> 4 traitements)
- une pathologie à risque de chute référencée,
- la prise de médicaments favorisant les chutes et une VS plus élevée n'étaient plus significatives après ajustement sur l'âge.

En résumé, le risque de cascade fracturaire est associé à l'âge élevé, à l'histoire fracturaire personnelle et à la polymédication (en particulier les traitements pourvoyeurs de chute). L'âge jeune de la première fracture de fragilité est un déterminant prédictif essentiel de fracture récurrente. Plus on entre tôt dans la maladie ostéoporotique fracturaire, plus le risque de récurrence et donc de cascade fracturaire est grand.

Ces données apparaissent intéressantes à prendre en compte pour corriger les faiblesses du score FRAX. Le FRAX semble sous-estimer un nombre non négligeable de patients à risque élevé de fractures de fragilité, notamment chez les moins de 65 ans et chez les individus avec un premier antécédent de fracture de fragilité. C'est ce qu'indique une récente étude canadienne (190), menée auprès de 1399 patients âgés de plus de 50 ans inclus au moment d'une fracture de fragilité. Le calcul du score FRAX (mais sans DMO) avait été effectué à l'inclusion pour chaque patient, ces derniers ont été suivis sur 3 années avec recensement des fractures intercurrentes, ce qui a permis de juger des prévisions du FRAX.

4.4.4. L'intérêt indiscutable de la filière « QOL »

Face au constat d'une prise en charge globale médiocre, les sociétés savantes ont rédigé en 2012 une actualisation des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique (60) avec l'intention de clarifier les modalités de prise en charge et d'aboutir à un meilleur dépistage des patients à risque de fracture et une meilleure couverture thérapeutique des patients identifiés. Deux notions simples et facilement identifiables font partie intégrante de l'arbre décisionnel de la stratégie thérapeutique. Il s'agit de la notion de fracture sévère et de la mesure du T-score ≤ -3 , qui classent indépendamment le patient comme « ostéoporotique grave » à risque majeur de récurrence fracturaire, et qui imposent donc une prise en charge thérapeutique.

Grâce à la bonne collaboration entre les services des Urgences et d'Endocrinologie du CHU, la filière « QOL » (145) a permis de proposer des investigations diagnostiques à des patients à risque de fracture ultérieure, d'identifier un nombre conséquent de patients victimes d'épisodes fracturaires à basse énergie répétitifs (61 patients soit 27,5%), de dépister une fracture vertébrale infra-clinique chez 42 patients (19%) et de suggérer une prise en charge thérapeutique spécifique pour 170 patients (164 sous anti-résorptifs, ostéoformateurs ou ranélate de strontium et 6 sous THS) (76,6%).

L'étude de cette population nous offre aussi des données descriptives de ces patients à risque. La forte prédominance de la population féminine (82,4%) est retrouvée dans les mêmes proportions dans l'étude de Levasseur et al. en 2007 (178). La première fracture de fragilité survenait à l'âge de $62,2 \pm 11,6$ ans et siégeait au niveau du poignet dans plus d'1/3 des cas (35%). Il s'agissait dans 61% des cas d'une fracture non sévère, véritable signal d'alarme. L'étude de Briançon et al. en 2004 (29) a signalé la même prévalence de fractures non sévères lors du premier accident fracturaire à basse énergie (61%), avec une prévalence de fracture du poignet de 29% et une prévalence de FESF plus élevée à 28%. Cette plus grande prévalence de FESF s'explique probablement par la moyenne d'âge plus élevée de cette population ($73,8 \pm 12,6$ ans), en raison de critères d'inclusion plus restrictifs qui ne portaient que sur les femmes ménopausées de plus de 50 ans.

Si l'on s'intéresse à la nature de la fracture motivant l'hospitalisation de jour dans notre étude, il s'agissait dans 59% des cas d'une fracture non sévère et d'une fracture du poignet dans plus d'1/3 des cas (34,6%). La prévalence de FESF était de 18%, la plus représentée des fractures sévères. La moyenne d'âge était de $65,2 \pm 10,9$ ans. Les résultats de l'étude sus-citée (178) rapportaient une moyenne d'âge plus élevée ($79,5 \pm 10,2$ ans) due à l'inclusion des seuls patients hospitalisés ce qui expliquait aussi la prévalence prépondérante des FESF (58,9%) par rapport aux fractures non sévères moins fréquemment hospitalisées.

La population de notre étude, à risque de fragilité osseuse, présentait une mesure de DMO abaissée selon la définition de l'OMS (7) pour près de 3/4 des patients (73,87%) avec une ostéoporose densitométrique pour 22,52% des patients, répartition sensiblement identique dans l'étude de Levasseur et al. (178).

Les 102 victimes de fractures sévères dans notre étude représentaient 45,9% des sujets inclus, si l'on y ajoute les 6 présentant un T-score ≤ -3 , on obtient le groupe « ostéoporose grave » (48,6%) pour lequel une prise en charge thérapeutique est d'emblée recommandée.

Le groupe « ostéoporose non grave » correspondant aux patients sans fracture, ou avec fracture non sévère et pour lesquels le T-score n'est pas inférieur à -3, regroupait 51,4% des patients. Pour ces patients la stratégie thérapeutique proposée par le GRIO fait intervenir le calcul du score FRAX. Ce score recommandait une intervention thérapeutique pour 17 des patients de ce groupe. En résumé selon les recommandations thérapeutiques du GRIO, 125 patients (56,3%) relevaient d'un traitement. Les indications thérapeutiques pratiques retenues à l'issue de l'hospitalisation de jour étaient l'abstention pour 18,9% des patients, l'introduction d'un traitement spécifique pour 73,9% ou d'un THS pour 2,7% et non déterminées pour 4%. Nous avons exclu de ces indications, les règles hygiéno-diététiques en permanence préconisées, les suppléments calciques en cas d'insuffisance d'apport retrouvée au cours de l'enquête alimentaire et la prescription de vitamine D pour 80% des patients chez qui les dosages étaient inférieurs aux normes. En cas d'indication thérapeutique justifiée par le GRIO (120 patients), les recommandations thérapeutiques sont respectées à 93,33% si l'on considère l'introduction des traitements spécifiques (104 patients), d'un THS (4 patients), la poursuite du traitement en cours (1 patient), la fenêtre thérapeutique décidée pour 1 patient sous bisphosphonates depuis plus de 5 ans, la prescription d'un THS au moment de la ménopause pour 1 patiente non encore ménopausée et le sevrage éthylique conseillé pour 1 patient. Parmi les 8 patients non traités, on observait un sevrage éthylique récent, une fracture costale considérée comme mineure, un sérieux doute sur l'impact responsable d'une FESF (bousculade), 4 valeurs de DMO normale selon l'OMS et 1 valeur à la limite supérieure à -1,1. La valeur de la DMO semble influencer sur la décision thérapeutique, les valeurs plus hautes semblent restreindre les prescriptions. Ces observations viennent renforcer l'intérêt des filières de soins, comme la filière « QOL », dédiées à l'ostéoporose, non seulement pour un dépistage et un diagnostic plus larges mais aussi pour une prise en charge thérapeutique optimale.

4.4.5. Discordances entre la pratique clinique et le score FRAX

Comme énoncé précédemment, la sous-population de l'étude nommée « ostéoporose non grave » correspond aux patients pour lesquels un traitement n'est pas d'emblée indiqué et pour lesquels le GRIO recommande le calcul du score de risque individuel FRAX pour juger de l'opportunité de traiter.

Cette sous-population représentait 114 patients dans notre étude (51,4%), de 62,5 ans de moyenne d'âge. La quasi totalité des patients se rendait au bilan osseux après un épisode fracturaire (95,6%), il s'agissait d'une récurrence pour 21,1% d'entre eux. La répartition par classes densitométriques selon l'OMS était différente comparativement à la population totale et à celle du groupe « ostéoporose grave ». La proportion de patients avec DMO normale était plus marquée (35,1%), confirmant que les fractures non sévères étaient plus fréquemment associées à une DMO plus élevée. La classe la plus représentée restait celle des ostéopéniques avec plus de la moitié des patients (56,1%). Sur le plan de la stratégie thérapeutique, le calcul du score FRAX soumettait l'introduction d'un traitement pour 17 patients (14,9% de la sous-population) pendant que les indications pratiques étendaient cette prise en charge à 61,4% des patients. Les analyses multivariées ayant comparé ces 2 variables ont révélé de considérables discordances entre les pratiques cliniques de la filière « QOL » et les indications thérapeutiques apportées par le score FRAX. Une décision de traitement était adoptée par les médecins de la filière pour près de 2/3 des patients (64,52%), malgré un score FRAX sous le seuil d'intervention thérapeutique. 2 questions peuvent se poser : soit le score FRAX sous-estime une partie de la population à risque ou soit les décisions prises au sein de la filière ont pour conséquence de sur-traiter ? Une autre étude nancéenne avait évalué la concordance entre les recommandations HAS de 2006 et les résultats de score FRAX qui s'est avérée faible quel que soit le seuil d'intervention thérapeutique (191). Certains des patients inclus n'avaient pas bénéficié d'une mesure de la DMO.

Plusieurs études ont déjà critiqué les points faibles du FRAX. Dans une étude de la population OFELY(192), exclusivement féminine, la probabilité de toutes les fractures confondues était sous-estimée par l'outil FRAX. Chez les femmes âgées de moins de 65 ans avec une mesure de la DMO basse, la probabilité de fractures prévues était considérablement plus basse (48%) que l'incidence des fractures observées. Une autre étude de cohorte prospective canadienne (190) sur une population mixte de 1399 patients avait pour objectif d'évaluer l'estimation de probabilité du score FRAX au moment d'une fracture de fragilité et de la comparer à l'incidence des fractures récurrentes. Le score FRAX était sous le seuil de décision thérapeutique canadien pour la moitié des patients au moment de la fracture, et pour près d'1/3 des patients ayant présenté une fracture récurrente (28,7%). Ce score était encore plus bas pour les patients de moins de 65 ans sans antécédent de

fracture précédente à l'inclusion. Ce score sous-estime sérieusement le risque de fracture récurrente, surtout chez les sujets jeunes et sans passé fracturaire. Le seuil d'intervention thérapeutique utilisé au Canada est différent de celui employé en France ce qui pourrait modifier légèrement les résultats. D'autres études s'accordent sur le manque de pertinence du score, notamment chez les femmes jeunes en début de ménopause où le risque fracturaire évalué par FRAX est faible et inciterait à redéfinir les seuils d'intervention thérapeutique pour cette classe (193). Cette partie de la population a fait également l'objet d'une autre étude qui rapporte que les fractures en début de ménopause survenaient chez des femmes ostéopéniques, que le risque fracturaire était peu associé aux facteurs de risque hormis la DMO et les fractures prévalentes et que le FRAX n'améliorait pas la valeur prédictive de la mesure de DMO fémorale seule dans cette tranche de la population (194). Cela confirme le manque de puissance de ce score pour cibler tous les patients à risque et donc susceptibles d'être pris en charge médicalement.

4.4.6. Déterminants de la décision thérapeutique

Toutes ces données répertoriées et les constatations établies nous ont permis d'apprécier les variables significativement associées à la prise de décision thérapeutique pratique, ainsi que celles qui différaient selon les indications apportées par le FRAX, en éliminant toutes les variables entrant dans le calcul de ce score.

Parmi les variables indépendantes du calcul du FRAX qui différaient selon les résultats du score, il était difficile de tirer des conclusions précises en raison du petit nombre de patients de ce sous-groupe (17 patients). Ces patients avaient tendance à être plus atteints de pathologies systémiques et de pathologies neuro-rhumatologiques dégénératives, et à prendre plus souvent un traitement psychotrope et hormonal, en cas d'indication thérapeutique positive selon le FRAX.

La prise de décision thérapeutique pratique était significativement plus fréquemment associée à la présence d'une fracture de fragilité précédente, au sexe féminin, à une taille plus basse (mais sans lien avec l'IMC), à un âge plus avancé, à la survenue d'une fracture du poignet comme première fracture, à un nombre plus élevé de fractures ostéoporotiques, à la mise en évidence au scanner de fractures vertébrales infra-cliniques (variable non significative après ajustement sur l'âge), à la présence d'un antécédent de fracture quelle que soit son étiologie, à la survenue de la ménopause, à des mesures de DMO aux 2 sites plus basses, et à un score FRAX pour fracture majeure plus élevé (sans l'avoir calculé). Le fait que l'instauration d'un THS n'ait pas été intégrée comme un traitement spécifique a dû surévaluer les âges du groupe pris en charge, ainsi que leur score FRAX. La décision thérapeutique était moins souvent prononcée pour les hommes que pour les femmes, remarque déjà observée (195). Une enquête transversale réalisée sur plus de 4000 patientes ménopausées avec antécédent de fracture de fragilité et/ou T-score $\leq -2,5$, traitées ou non, avait démontré que le score FRAX, le T-score et l'âge avait une valeur discriminante similaire concernant le recours au traitement en médecine générale (196).

En couplant les résultats, les facteurs principaux qui doivent influencer la stratégie thérapeutique sont l'histoire fracturaire du patient en tenant compte de la sévérité des fractures, de leur âge de survenue et de leur nombre, l'âge du patient, et la mesure de la DMO. Les facteurs secondaires à prendre en compte sont les pathologies à risque potentiel de chute (pathologies neuro-rhumatologiques dégénératives) et les thérapeutiques en cours en ciblant les potentiels effets indésirables de chute (psychotropes, hypoglycémiants...).

4.4.7. Les filières de soins : en réponse au défaut de prise en charge

Devant l'intérêt démontré de filières de soins comme la filière « QOL », il serait intéressant d'élargir la collaboration des différents intervenants susceptibles de prendre en charge les patients atteints d'ostéoporose dans le but de mieux cibler les patients qui échappent au diagnostic, notamment en prévention secondaire, après la survenue d'une fracture « sentinelle », véritable signal d'alarme. Dans un contexte de maîtrise des dépenses de soins, il convient de mettre en œuvre les meilleures dispositions pour limiter les fractures ostéoporotiques et le concept de « cascade fracturaire ». Dépister les patients à risque pour prévenir le risque fracturaire en proposant une thérapeutique dans une gamme de traitements élargie et jugée efficace (89, 126, 127, 135).

Le diagnostic d'ostéoporose dans sa phase « silencieuse » n'est pas toujours évident. La plupart du temps le diagnostic est évoqué après un épisode de fracture à basse énergie. Malgré un évènement intercurrent essentiel de la maladie ostéoporotique bien défini, la prise en charge globale, diagnostique et thérapeutique est souvent insuffisante (195, 197). Ce constat a été observé et relaté dans une population hospitalisée ayant eu une FESF, malgré une prise en charge pluridisciplinaire (gériatre, internistes) (198). Les résultats de cette étude doivent être nuancés devant l'âge moyen élevé et l'état parfois précaire de la population. Une revue de la littérature canadienne a exposé les résultats des taux de prise en charge diagnostique et thérapeutique après fracture à basse énergie, qui variaient respectivement de 1,7 à 50% et de 5,2 à 37,5%, signant un défaut de prévention secondaire (199).

Dans notre étude, 61 patients avaient présenté au moins une fracture de fragilité précédente (soit 27,5% de la population incluse). Au moins un épisode de fracture sévère selon le GRIO était recensé chez 27 d'entre eux (44,3% des 61 patients, soit 12,2% de la population totale), les définissant comme atteints d'ostéoporose grave. La mesure de la DMO réalisée a permis d'identifier une valeur basse (T-score < -1) pour plus de 80% de ces 61 patients. Sur le plan thérapeutique, seuls 18% de ce sous-groupe avaient reçu un traitement spécifique anti-ostéoporotique (bisphosphonates ou ranélate de strontium ou SERM), 19,7% un THS. Parmi les 27 patients ostéoporotiques graves, le taux de prise en charge thérapeutique se révélait sensiblement identique (18,5% des 27 sous traitement spécifique et 18,5% sous THS). En résumé, malgré au moins un épisode fracturaire précédent, sévère dans 44,3%, la couverture thérapeutique était faible avec moins d'1 patient sur 5 traité, et nous pouvons supposer qu'aucune investigation diagnostique n'a été entreprise chez la majorité des patients sans traitement. Ces résultats confirment la prise en charge insuffisante de l'ostéoporose.

Si l'on compare nos résultats à ceux de l'étude de l'équipe de rhumatologie du CHU de Caen (178), les données sont superposables, avec une prise en charge faible, probablement inférieure. Sur 313 patients hospitalisés pour fracture ostéoporotique, 91 (29%) avaient subi une fracture de fragilité précédente, 40 patients (12,8%) avaient fracturé sous traitement (20 sous associations calcium/vitamine D ; 14 sous bisphosphonates ; 5 sous THS et 1 sous SERM). Si l'on ne retenait que les 19 personnes traitées par bisphosphonates ou THS, le taux de prise en charge de la population totale chutait à 6%, et si l'on suppose que ces 19 patients traités appartenaient au groupe des 91 patients aux antécédents de fracture antérieure, la prise en charge thérapeutique a couvert moins de 20% de ces patients malgré leur fracture précédente. Une enquête prospective française conduite auprès des médecins traitants de 106 patientes victimes de leur première fracture de fragilité (29), a montré que les fractures de 53% des patientes n'étaient pas considérées comme d'origine ostéoporotique, que pour les autres patientes une ostéodensitométrie n'avait été réalisée que pour 20% des patientes et qu'un traitement n'avait été instauré que dans 35% des cas, et dans moins de 20% des cas si on ne considérait que les bisphosphonates et le THS. Ces résultats sont peut-être surestimés en raison de l'éventuelle sensibilisation des médecins provoquée par le sondage. Cette publication prouve aussi que malgré une sensibilisation des médecins traitants la prise en charge reste toujours insuffisante, fait relayé par d'autres études, notamment celle de Malochet-Guinamand et al. qui retrouve une initiation de prescription chez seulement 30,5% des patients (200). Ce défaut de prise en charge constaté accroît l'intérêt des filières de soins spécialisées, comme le rappelle cette étude australienne (201).

Il pourrait être intéressant d'étendre le réseau de la filière « QOL » aux chirurgiens orthopédistes nancéiens, en première ligne dans la prise en charge de ces patients (202), pour intégrer l'ensemble des patients à risque de fracture de fragilité dans un centre de référence diagnostique et thérapeutique de la pathologie ostéoporotique. Cette observation a déjà fait l'objet de publications concernant le possible rôle du chirurgien dans l'optimisation de la prise en charge de l'ostéoporose responsable de nombreuses fractures de fragilité (36, 202).

4.4.8. Perspectives

Ce travail ouvre la voie à la réalisation d'une étude de suivi de cette population. Elle aurait pour objectif d'évaluer, d'une part, l'observance et la persistance au traitement et d'autre part, le taux de récurrence fracturaire. Ce travail permettrait de juger de l'efficacité au long cours de cette prise en charge initiale.

4.4.9. Limites méthodologiques de l'étude

4.4.9.1. *Le groupe contrôle*

Un groupe témoin manque à notre étude pour évaluer les modalités de prescription thérapeutique dans une population aux mêmes caractéristiques mais ne participant pas à la filière « QOL ». La comparaison des 2 groupes aurait probablement permis de renforcer l'intérêt des filières de soins.

4.4.9.2. *Le type d'étude*

Notre étude est une enquête rétrospective et observationnelle d'une cohorte de filière de soins. Leur niveau de preuve est plus faible. Le recueil des données est subordonné aux informations contenues dans les dossiers. Nous n'avons pu redéfinir d'autres variables, à l'inverse des études prospectives.

4.4.9.3. *La période d'étude*

Notre étude recensait l'ensemble des patients de la filière « QOL » de 2010 à 2013. L'outil FRAX était disponible depuis 2008, mais l'actualisation des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique a été rédigée en 2012. Les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques ont pu évoluer dans les suites de cette rédaction. Cette actualisation des recommandations a pu être responsable d'un biais dans la stratégie thérapeutique adoptée.

4.4.9.4. *Les critères de sélection*

Ils ont été définis par la filière « QOL ». L'exclusion des personnes grabataires et démentes a sûrement sous-estimé des cas plus graves avec fractures sévères dans une population plus âgée. L'exclusion de ces sujets et des éthyliques chroniques a pu entraîner un biais de « bonne santé » qui a sous-évalué la prévalence de certaines fractures sévères et de certains facteurs de risque.

Le fait que la convocation pour la filière « QOL » faisait systématiquement suite à une lettre préalable au médecin traitant a pu favoriser un biais de sélection de la patientèle.

La répartition en sous-population de faible effectif, responsable d'un manque de puissance statistique, a pu induire un défaut de représentativité par rapport à la population.

4.4.9.5. *Les modalités de recueil*

La proportion de dossiers archivés, non retrouvés ou d'accès impossible, explique un possible biais de recrutement.

Certaines informations ont pu être omises à l'examen des dossiers. D'autres n'ont pu être recueillies en raison de l'absence de certains comptes rendus. Ce défaut de recensement a pu introduire un biais de mesure.

Une grande partie des données rassemblées reposait sur la qualité de l'anamnèse et des réponses formulées par les patients et dépendait du recueil initial. Seules les informations indiquées et écrites dans les dossiers ont été utilisées. Certaines données concernant, notamment, l'origine et la date des fractures anciennes et les antécédents familiaux, étaient parfois mal exprimées ce qui a pu aboutir à une sous-estimation de ces facteurs et donc induire un biais de la qualité des données déclaratives recueillies.

4.4.10. *Les points forts de l'étude*

La taille de l'échantillon permet à cette population d'être représentative de la population valide de « la vraie vie ». Le mode de sélection choisi par la filière « QOL » (personnes valides et autonomes) permet de proposer une densitométrie osseuse à la totalité des patients et donc de bénéficier d'une mesure de la DMO pour chacun d'entre eux. Cette sélection améliore aussi la qualité des données déclaratives des patients inclus, en raison de l'exclusion des patients déments.

5. CONCLUSION

L'ostéoporose est définie par un évènement clinique : la fracture à basse énergie. Malheureusement le praticien est égaré par la confusion introduite par la prise en compte d'autres paramètres tels que la densitométrie osseuse, les marqueurs biochimiques du remodelage et le FRAX. Le diagnostic d'ostéoporose reste centré sur la fracture de fragilité que le GRIO a proposé de diviser en fractures graves et en fractures banales. Cette distinction introduit un paramètre pronostic vis-à-vis du risque de récurrence fracturaire et de la nature de la prise en charge thérapeutique à proposer. La densitométrie osseuse doit être versée au diagnostic de gravité de la maladie ostéoporotique. Normale, elle ne fait pas récuser le diagnostic d'ostéoporose. Nous démontrons ici que seul 1/4 des patients fracturés présente également une ostéoporose radiologique. La combinaison des paramètres d'évaluation cliniques, anamnestiques, densitométriques permet de proposer un algorithme de prise en charge thérapeutique simple en accord avec la réglementation et les recommandations des sociétés savantes. Le FRAX utilisé au niveau de l'individu démontre une faible pertinence opérationnelle. Nous apportons la démonstration que le transfert de la décision clinique à un outil informatique ferait perdre des chances aux patients dont les indications thérapeutiques sont limitées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Petit J-L. Oeuvres complètes de Jean-Louis Petit. Limoges; 1837.
2. Lobstein JF. Traité d'anatomie pathologique. F.G. Levrault; 1829, 590 p.
3. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
4. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA J Am Med Assoc. 2001;285(6):785-795.
5. Rousière M. The importance of taking care of osteoporosis. Presse Médicale Paris Fr 1983. 2011;40(10):900-909.
6. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996;312(7041):1254-1259.
7. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 1994;9(8):1137-1141.
8. Collège français des enseignants en rhumatologie, Labous-Dernis E, Marcelli C, Saraux A. Rhumatologie. Paris: Masson; 2007,32-40.
9. Roux C, Breuil V, Orcel P, Fardellone P. Diagnosis of osteoporosis. Rev Prat. 2004;54(19):2107-2119.
10. Funck-Brentano T, Orcel P. Ostéoporose. EMC - Traité Médecine AKOS. 2010;5(3):1-12.
11. Troen BR. Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. Exp Gerontol. 2003;38(6):605-614.
12. Pacifici R. Mechanisms of estrogen action in bone. In: Bilezikian J. Principles of bone biology. Second edition. Academic Press; 2002, 693-706.
13. Beers MH, Berkow R. Manuel merck de diagnostic et thérapeutique. Paris: Editions d'Après; 2000, 466-470.
14. Weryha G, Agopianz M. Effets osseux de la contraception orale: mythes et réalités. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition. 2012;16(5-6):161.
15. Dubourg G, Orcel P. Ostéoporose Encycl Méd Chir. Paris: Elsevier; 1998, 1-6. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/2956/resultatrecherche/1>
16. Mundy G. Remodelage osseux et mécanismes de la perte osseuse dans l'ostéoporose. In: Meunier PJ. Ostéoporose: progrès dans le diagnostic et la prise en charge. London: Martin Dunitz Ltd; 1998, 17-36.
17. Cohen-Solal M, Marie P, De Vernejoul MC. Pathophysiology and genetics of osteoporosis. Ann Médecine Interne. 2000;151(5):373-379.

18. Orcel P. Osteoporosis. Rev Prat. 2002;52(9):1033-1040.
19. Tresguerres IF, Tamimi F, Eimar H, Barralet J, Prieto S, Torres J, et al. Melatonin dietary supplement as an anti-aging therapy for age-related bone loss. Rejuvenation Res. 11 mars 2014.
20. Baldock PA, Eisman JA. Genetic determinants of bone mass. Curr Opin Rheumatol. 2004;16(4):450-456.
21. Levasseur R, Lacombe D, de Vernejoul MC. LRP5: le gène muté dans le syndrome d'ostéoporose avec pseudogliome et le phénotype de masse osseuse élevée. Rev Rhum. 2005;72(5):388-396.
22. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2000;11(3):192-202.
23. HAS. Osteodensitometrie (Absorptiométrie osseuse) sur 2 sites, par méthode biphotonique. Juin 2006. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteodensitometrie_rapport.pdf
24. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2005;20(10):1813-1819.
25. Maravic M, Le Bihan C, Landais P, Fardellone P. Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2005;16(12):1475-1480.
26. Grados F, Marcelli C, Dargent-Molina P, Roux C, Vergnol JF, Meunier PJ, et al. Prevalence of vertebral fractures in French women older than 75 years from the EPIDOS study. Bone. 2004;34(2):362-367.
27. Lespessailles E, Cotté F-E, Roux C, Fardellone P, Mercier F, Gaudin A-F. Prevalence and features of osteoporosis in the French general population: the Instant study. Jt Bone Spine Rev Rhum. 2009;76(4):394-400.
28. Blotman F, Cortet B, Hilliquin P, Avouac B, Allaert F-A, Pouchain D, et al. Characterisation of patients with postmenopausal osteoporosis in French primary healthcare. Drugs Aging. 2007;24(7):603-614.
29. Briançon D, de Gaudemar J-B, Forestier R. Management of osteoporosis in women with peripheral osteoporotic fractures after 50 years of age: a study of practices. Jt Bone Spine Rev Rhum. 2004;71(2):128-130.
30. Qu'est-ce que l'ostéoporose? Disponible sur: <http://www.osteoporosecanada.ca/osteoporose-et-vous/quest-ce-que-osteoporose/>
31. Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L, et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2000;11(10):897-904.

32. Iki M. Epidemiology of osteoporosis in Japan. *Clin Calcium*. 2012;22(6):797-803.
33. Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1992;7(9):1005-1010.
34. Briot K, Cortet B, Trémollières F, Sutter B, Thomas T, Roux C, et al. Male osteoporosis: diagnosis and fracture risk evaluation. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2009;76(2):129-133.
35. Schott AM. Données épidémiologiques françaises sur l'ostéoporose: comment interpréter ces résultats? *La Lettre du Rhumatologue*. Juin 2009;353:34.
36. Féron J-M, Thomas T, Roux C, Puget J. Osteoporosis and the orthopaedic surgeon in 2007. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot*. 2008;94 Suppl(6):S99-107.
37. Dargent-Molina P. Epidemiology and risk factors for osteoporosis. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2004;25 Suppl 5:S517-525.
38. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005;16 Suppl 2:S3-7.
39. Cauley JA, Wampler NS, Barnhart JM, Wu L, Allison M, Chen Z, et al. Incidence of fractures compared to cardiovascular disease and breast cancer: the Women's Health Initiative Observational Study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008;19(12):1717-1723.
40. Orcel P, Funck-Brentano T. Medical management following an osteoporotic fracture. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR*. 2011;97(8):860-869.
41. Bass E, French DD, Bradham DD, Rubenstein LZ. Risk-adjusted mortality rates of elderly veterans with hip fractures. *Ann Epidemiol*. 2007;17(7):514-519.
42. Bonnevalle P, Féron J-M. Les fractures des sujets âgés de plus de 80 ans. Symposium SOFCOT 2002. 2003;(89):2S129-2S182.
43. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1992;2(6):285-289.
44. Maravic M, Taupin P, Landais P, Roux C. Change in hip fracture incidence over the last 6 years in France. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011;22(3):797-801.
45. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/>
46. European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Ambrecht G, Ismail AA, et al. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2002;17(4):716-724.

47. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1996;11(7):1010-1018.
48. Kwok AWL, Leung JCS, Chan AYH, Au BSK, Lau EMC, Yurianto H, et al. Prevalence of vertebral fracture in Asian men and women: comparison between Hong Kong, Thailand, Indonesia and Japan. *Public Health*. 2012;126(6):523-531.
49. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2000;11(7):577-582.
50. Laredo JD, Lakhdari K, Bellaïche L, Hamze B, Jankiewicz P, Tubiana JM. Acute vertebral collapse: CT findings in benign and malignant nontraumatic cases. *Radiology*. 1995;194(1):41-48.
51. Briot K, Legrand E, Pouchain D, Monnier S, Roux C. Accuracy of patient-reported height loss and risk factors for height loss among postmenopausal women. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2010;182(6):558-562.
52. AFSSAPS. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Recommandations. Janvier 2006. Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/rcd-4-1263309820.pdf>
53. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, 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 Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2000;15(4):721-739.
54. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1999;14(5):821-828.
55. Van Geel TACM, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant G-J. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):99-102.
56. Giangregorio LM, Leslie WD, Manitoba Bone Density Program. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2010;25(6):1400-1405.
57. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet*. 1996;348(9021):145-149.
58. HAS. Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée. Novembre 2005. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272503/prevention-des-chutes-accidentelles-chez-la-personne-agee
HAS. Evaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Avril 2009. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_outil_devaluation_des_pratiques.pdf
59. Stevens M, Holman CD, Bennett N. Preventing falls in older people: impact of an intervention to reduce environmental hazards in the home. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(11):1442-1447.

60. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2012;79(3):304-313.
61. Buatois S, Bénétos A. Mise en place d'une échelle clinique simple pour évaluer le risque de chutes répétées chez les seniors. 2011. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/283868/resultatrecherche/1>
62. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359(9321):1929-1936.
63. Chapurlat R. Quand traiter une ostéoporose sans fracture? *Rev Prat*. 2012;62(2):199-203.
64. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004;34(1):195-202.
65. Lochmüller EM, Miller P, Bürklein D, Wehr U, Rambeck W, Eckstein F. In situ femoral dual-energy X-ray absorptiometry related to ash weight, bone size and density, and its relationship with mechanical failure loads of the proximal femur. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2000;11(4):361-367.
66. WHO. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report; 2007. Disponible sur: http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf
67. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008;19(4):385-397.
68. Couris CM, Chapurlat RD, Kanis JA, Johansson H, Burlet N, Delmas PD, et al. FRAX® probabilities and risk of major osteoporotic fracture in France. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2012;23(9):2321-2327.
69. FRAX, WHO fracture risk assessment tool. Calculation Tool. Disponible sur: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=12>
70. Cortet B. Ostéoporose: quelle place pour le Frax? *Rev Prat Med gen*. 2011;(858):229-230.
71. Ensrud KE, Lui L-Y, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2087-2094.
72. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2009;24(11):1793-1799.
73. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD. The FRAX tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2010;25(10):2101-2107.

74. Trémollières FA, Pouillès J-M, Drewniak N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2010;25(5):1002-1009.
75. Roux C, Thomas T. Optimal use of FRAX. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2009;76(1):1-3.
76. Roux C. Nouvelles recommandations thérapeutiques de l'ostéoporose postménopausique: qu'apportent-elles? *Réalités en Rhumato*. 2012;46:13-16.
77. Fardellone P. La supplémentation vitamino-calcique mode d'emploi. *Repères en gériatrie*. 2010;12(96):33-37.
78. Institut National de Prévention et d'Education de la Santé. La santé vient en mangeant. Document d'accompagnement du guide alimentaire pour tous destiné aux professionnels de santé. Septembre 2002. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/567.pdf>
79. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest*. 1997;99(6):1287-1294.
80. Breuil V, Euller-Ziegler L. Métabolisme phospho-calcique et besoins spécifiques de la personne âgée. In: Hébuterne X, Alix E, Raynaud-Simon A, Vellas B. *Traité de nutrition de la personne âgée*. Paris: Springer; 2009.
81. Deprez X, Fardellone P. Nonpharmacological prevention of osteoporotic fractures. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2003;70(6):448-457.
82. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA J Am Med Assoc*. 2006;296(24):2947-2953.
83. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3691.
84. Reid IR, Bolland MJ, Sambrook PN, Grey A. Calcium supplementation: balancing the cardiovascular risks. *Maturitas*. 2011;69(4):289-295.
85. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281.
86. Audran M, Briot K. Critical reappraisal of vitamin D deficiency. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2010;77(2):115-119.
87. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2010;21(7):1121-1132.
88. Breuil V. Precautions before starting a treatment for osteoporosis. *Rev Prat*. 2012;62(2):204-208.
89. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2006;354(8):821-831.

90. Benhamou C, Souberbielle B, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. *Presse Med.* 2011;(40):673-682.
91. Bonjour J-P. Dietary protein: an essential nutrient for bone health. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(6 Suppl):526S-36S.
92. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2005;16(7):737-742.
93. Wong PKK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2007;113(5):233-241.
94. Beaudreuil J. Nonpharmacological treatments for osteoporosis. *Ann Réadapt Médecine Phys Rev Sci Société Fr Rééduc Fonct Réadapt Médecine Phys.* 2006;49(8):581-588.
95. Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2006;17(1):20-28.
96. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW, et al. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2004;19(8):1208-1214.
97. HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse. Juillet 2006. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf
98. Smith CA. A systematic review of healthcare professional-led education for patients with osteoporosis or those at high risk for the disease. *Orthop Nurs Natl Assoc Orthop Nurses.* 2010;29(2):119-132.
99. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(8):1013-1022.
100. Q-and-a bisphosphonates and atypical stress fractures. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500105287.pdf
101. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the american society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2014;29(1):1-23.
102. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med.* 2011;364(18):1728-1737.
103. AFSSAPS. Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. Décembre 2007. Disponible sur: [http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-prise-en-charge-bucco-dentaire-des-patients-traites-par-bisphosphonates/\(language\)/fre-FR](http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-prise-en-charge-bucco-dentaire-des-patients-traites-par-bisphosphonates/(language)/fre-FR)

104. Rousière M, Laxenaire M, Orcel P. Effets secondaires des bisphosphonates. *L'Actualité Rhumatologique*. 2008.
105. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med*. 2009;122(2 Suppl):S33-45.
106. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2009;32(3):219-228.
107. Garwood CL, Van Schepen KA, McDonough RP, Sullivan AL. Increased thyroid-stimulating hormone levels associated with concomitant administration of levothyroxine and raloxifene. *Pharmacotherapy*. 2006;26(6):881-885.
108. Laviolle B. Pharmacologie de l'ostéoporose. 2013. Disponible en ligne: <https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20130320122034blaviollOsteoporose.pdf>
109. Roux S. New treatment targets in osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2010;77(3):222-228.
110. Thomas T. Medical treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Prat*. 2012;62(2):209-213.
111. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):2024-2030.
112. Desmarais N, Martineau J. Le téraparatide (Forteo®). *Québec Pharmacie*. 2005;52(8):513-520.
113. Le Merlouette M, Adamski H, Dinulescu M, Le Gall F, Colin F, Grimaud H, et al. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2011;138(2):124-128.
114. Vernejoul de, M-C, Orcel P. Nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement de l'ostéoporose. *L'Actualité rhumatologique*. 2009;245-254.
115. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(12):1493-1501.
116. Cotté F-E, Fardellone P, Mercier F, Gaudin A-F, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2010;21(1):145-155.
117. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2003;14(3):259-262.
118. Brookhart MA, Avorn J, Katz JN, Finkelstein JS, Arnold M, Polinski JM, et al. Gaps in treatment among users of osteoporosis medications: the dynamics of noncompliance. *Am J Med*. 2007;120(3):251-256.

119. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Lyles K, Saag KG, Delzell E. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2008;23(9):1435-1441.
120. Rabenda V, Reginster J-Y. Overcoming problems with adherence to osteoporosis medication. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10(6):677-689.
121. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2004;15(12):1003-1008.
122. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, Vanoverloop J, Sumkay F, Vannecke C, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008;19(6):811-818.
123. Warriner AH, Curtis JR. Adherence to osteoporosis treatments: room for improvement. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(4):356-362.
124. Gleeson T, Iversen MD, Avorn J, Brookhart AM, Katz JN, Losina E, et al. Interventions to improve adherence and persistence with osteoporosis medications: a systematic literature review. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2009;20(12):2127-2134.
125. Lespessailles E. Education thérapeutique des patients dans l'ostéoporose. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition*. 2012;16:123.
126. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J-Y, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008;19(4):399-428.
127. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357.
128. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2005;9(22):1-160.
129. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006;355(2):125-137.
130. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2009;24(1):153-161.
131. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008;43(2):222-229.

132. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-765.
133. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2010;25(1):72-81.
134. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, Lillestol M, Moffett AH, Borenstein J, et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011;22(6):1725-1735.
135. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434-1441.
136. Panico A, Lupoli GA, Marciello F, Lupoli R, Cacciapuoti M, Martinelli A, et al. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2011;17(8):CR442-448.
137. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350(5):459-468.
138. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2816-2822.
139. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005326.
140. EMA. European Medicines Agency recommends that Protelos/Osseor remain available but with further restrictions. 2014. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/02/WC500161971.pdf
141. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA J Am Med Assoc*. 2001;285(22):2891-2897.
142. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, McClung MR, Reid IR, Rizzoli R, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2011;26(2):242-251.
143. Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2010;25(5):937-947.

144. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2011;26(1):19-26.
145. Weryha G, Nace L, Petit S, Fiorani L. La mise en place d'une filière de soins: exemple de l'ostéoporose. Toute l'ostéoporose dans « Osteoporoses.fr ». Disponible sur: <http://www.osteoporoses.fr/spip.php?article53>
146. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA J Am Med Assoc*. 2009;301(5):513-521.
147. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Executive summary. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1998;8 Suppl 4:S3-6.
148. 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 J Am Med Assoc*. 2001;285(3):320-323.
149. Langsetmo L, Goltzman D, Kovacs CS, Adachi JD, Hanley DA, Kreiger N, et al. Repeat low-trauma fractures occur frequently among men and women who have osteopenic BMD. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2009;24(9):1515-1522.
150. Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA. Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. *Clin Orthop*. 2007;461:226-230.
151. Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, Schurch MA, Bonjour JP, Rizzoli R. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2002;13(9):731-737.
152. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med*. 1998;128(10):793-800.
153. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Said-Nahal R, Briot K, Benhamou C-L. Prospective assessment of thoracic kyphosis in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2010;25(2):362-368.
154. Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, Horlait S, Orcel P, Roux C. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005;16(12):2175-2179.
155. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med*. 1999;159(11):1215-1220.
156. Jalava T, Sarna S, Pylkkänen L, Mawer B, Kanis JA, Selby P, et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2003;18(7):1254-1260.

157. Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2005;20(8):1349-1355.
158. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O, European Vertebral Osteoporosis Study. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2003;14(1):61-68.
159. Exploitation seconde de la base de l'Étude nationale de coûts (ENC). Dossiers solidarité et santé, N°9. 2009. Disponible sur: <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/article200909.pdf>
160. Bouee S, Lafuma A, Fagnani F, Meunier PJ, Reginster JY. Estimation of direct unit costs associated with non-vertebral osteoporotic fractures in five European countries. *Rheumatol Int*. 2006;26(12):1063-1072.
161. L'ostéoporose dans la communauté Européenne. 2002. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/archive/ph_projects/2002/promotion/fp_promotion_2002_a1_04_fr.pdf
162. Jaglal SB, Weller I, Mamdani M, Hawker G, Kreder H, Jaakkimainen L, et al. Population trends in BMD testing, treatment, and hip and wrist fracture rates: are the hip fracture projections wrong? *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2005;20(6):898-905.
163. Melton LJ 3rd, Gabriel SE, Crowson CS, Tosteson ANA, Johnell O, Kanis JA. Cost-equivalence of different osteoporotic fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2003;14(5):383-388.
164. Cortet B, Briot K, Audran M. L'ostéoporose masculine: savoir y penser, savoir la traiter. *La Lettre du Rhumatologue*. Décembre 2007;337:41.
165. Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther*. 2008;12(3):157-170.
166. Stein JA, Lazewatsky JL, Hochberg AM. Dual-energy X-ray bone densitometer incorporating an internal reference system. *Radiology*. 1987;165(S):313.
167. Kelly TL, Slovik DM, Schoenfeld DA, Neer RM. Quantitative digital radiography versus dual photon absorptiometry of the lumbar spine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(4):839-844.
168. Braillon PM, Duboeuf F, Meary MF, Barret P, Delmas PD, Meunier PJ. Mesure du contenu minéral osseux par radiographie digitale quantitative. Premiers résultats au niveau vertébral lombaire. *Presse Méd*. 1989;(18):1062-1065.
169. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1996;11(6):707-730.
170. CCAM en ligne. Tarification détaillée. Disponible sur: http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/tarification-acte.php?code=PAQK007&date_effet=25%2F01%2F2011&activite=1&phase=0

171. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008;42(3):467-475.
172. Paggiosi MA, Glueer CC, Roux C, Reid DM, Felsenberg D, Barkmann R, et al. International variation in proximal femur bone mineral density. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011;22(2):721-729.
173. Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Hodsman AB, Kendler DL, McClung M, et al. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2006;9(1):22-30.
174. Pour des os plus forts. Des os forts pour des femmes plus fortes. Disponible sur: <http://pourdesosplusforts.org/>
175. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. *Le Concours Médical*. 2006;128(33):1401-1407.
176. Ravaud P, Reny JL, Giraudeau B, Porcher R, Dougados M, Roux C. Individual smallest detectable difference in bone mineral density measurements. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1999;14(8):1449-1456.
177. Berry SD, Samelson EJ, Pencina MJ, McLean RR, Cupples LA, Broe KE, et al. Repeat bone mineral density screening and prediction of hip and major osteoporotic fracture. *JAMA J Am Med Assoc*. 2013;310(12):1256-1262.
178. Levasseur R, Sabatier J-P, Guilcher C, Guaydier-Souquières G, Costentin-Pignol V, Jean-Jacques P-Y, et al. Medical management of patients over 50 years admitted to orthopedic surgery for low-energy fracture. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2007;74(2):160-165.
179. Rancier M-R. La filière de soins Qualité de l'os en Lorraine (QOL): les déterminants de la santé osseuse dans la cohorte de la filière de soins QOL. Thèse: Médecine spécialisée. UHP Université Henri Poincaré Nancy; 2007, 155 p.
180. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. *Bone*. 2003;32(1):78-85.
181. MacInnis RJ, Cassar C, Nowson CA, Paton LM, Flicker L, Hopper JL, et al. Determinants of bone density in 30- to 65-year-old women: a co-twin study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2003;18(9):1650-1656.
182. Lindsay R, Cosman F, Herrington BS, Himmelstein S. Bone mass and body composition in normal women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1992;7(1):55-63.
183. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner O, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2001;16(8):1426-1433.
184. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2000;15(12):2504-2512.

185. Goulding A, Taylor RW, Jones IE, McAuley KA, Manning PJ, Williams SM. Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 2000;24(5):627-632.
186. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg.* 2011;6:30.
187. Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2000;11(2):134-140.
188. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The Assessment of Fracture Risk. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(3):743-753.
189. Melton LJ 3rd, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1997;12(7):1083-1091.
190. Roux S, Cabana F, Carrier N, Beaulieu M, April P-M, Beaulieu M-C, et al. The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) Underestimates Incident and Recurrent Fractures in Consecutive Patients With Fragility Fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;jc20134507.
191. Spitz E, Saulière N, Gill G, Engelbert Desvignes A, Loeuille D, Chary Valckenaere I, et al. Comparaison du Frax aux recommandations de l'HAS. 23e Congrès français de rhumatologie, Paris; 2010.
192. Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, Chapurlat RD. The FRAX tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2010;25(10):2101-2107.
193. Trémollières F, Pouilles J-M, Cochet T, Cohade C, Ribot C. Évaluation du risque fracturaire en début de ménopause par le score FRAX. 22e Congrès français de rhumatologie, Paris; 2009. Disponible sur: http://sfr.larhumatologie.fr/ModuleEventPublic/viewPresentation.phtml?about=rc%2f2009%2f22esfruma%2fposter%2f20091029-060209-947%2f_container
194. Pouilles J-M, Trémollières F, Dargent-Molina P, Drewniak N, Laparra J, Ribot C. Evaluation du risque fracturaire et score FRAX en début de ménopause: données de la cohorte MENOS. 22e Congrès français de rhumatologie, Paris; 2009.
195. Castel H, Bonnef D, Sherf M, Liel Y. Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2001;12(7):559-564.
196. Roux C. Valeur du FRAX chez les femmes ostéoporotiques traitées en médecine générale. 22e Congrès français de rhumatologie, Paris; 2009.
197. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE. Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2004;15(10):767-778.
198. Kamel HK. Secondary prevention of hip fractures among the hospitalized elderly: are we doing enough? *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2005;11(2):68-71.

199. Papaioannou A, Giangregorio L, Kvern B, Boulos P, Ioannidis G, Adachi JD. The osteoporosis care gap in Canada. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004;5:11.
200. Malochet-Guinamand S, Chalard N, Billault C, Breuil N, Ristori J-M, Schmidt J. Osteoporosis treatment in postmenopausal women after peripheral fractures: impact of information to general practitioners. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2005;72(6):562-566.
201. Kimber CM, Grimmer-Somers KA. Evaluation of current practice: compliance with osteoporosis clinical guidelines in an outpatient fracture clinic. *Aust Health Rev Publ Aust Hosp Assoc*. 2008;32(1):34-43.
202. Thomas T, Feron JM, Delmas PD, Kaufman J, Tosi L, Cummings S, et al. Optimal management of patients with stress fractures and the role of the orthopedic surgeon in reducing the risk of new fractures. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot*. 2006;92(2):165-174.

ANNEXE

SCORE FRAX

> 70%			‡
60 à 70%			‡
50 à 60%			‡
40 à 50%			
30 à 40%			◇‡‡‡‡‡
29 à 30%			
28 à 29%		‡	◇
27 à 28%			‡
26 à 27%			
25 à 26%			
24 à 25%			◇◇
23 à 24%			◇◇
22 à 23%			◇
21 à 22%		◇	◇
20 à 21%		◇◇◇	◇‡
19 à 20%	◇		◇◇‡
18 à 19%			◇
17 à 18%		◇	◇◇◇
16 à 17%		◇	◇‡
15 à 16%		◇◇◇	◇‡
14 à 15%			◇‡
13 à 14%		‡‡‡	◇◇‡
12 à 13%	◇◇	◇	◇‡‡‡
11 à 12%	◇	◇‡	◇‡‡
10 à 11%	◇‡	◇‡‡	◇◇
9 à 10%	◇	◇◇◇	◇◇◇◇‡‡‡‡
8 à 9%	‡‡	◇◇◇‡	◇◇◇◇‡‡‡
7 à 8%	◇‡‡	◇◇◇◇◇◇	◇◇◇◇‡‡‡‡
6 à 7%	◇◇‡	◇◇◇◇◇◇‡‡	◇◇◇◇‡
5 à 6%	◇◇◇◇◇◇‡	◇◇◇◇◇◇◇	◇◇◇◇◇◇◇‡
4 à 5%	◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇	◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇	◇◇◇◇◇◇◇◇
3 à 4%	◇◇◇◇◇◇◇◇◇	◇◇◇	◇◇◇◇
2 à 3%	◇◇		

Patients non traités

Patients traités "non graves"

Patients traités "graves"

◇ Seuil thérapeutique inférieur

‡ Seuil thérapeutique supérieur

Annexe 1 : Distribution des scores FRAX de la population étudiée.

VU

NANCY, le **20 mai 2014**

Le Président de Thèse

Professeur G. WERYHA

NANCY, le **20 mai 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

Mme Elisabeth HEYRENDT

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6536

NANCY, le 26/05/2014

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Par délégation

Monsieur M. DELIGNON

RESUME DE LA THESE :

L'ostéoporose est un problème majeur de santé publique. L'allongement de l'espérance de vie explique l'augmentation attendue du nombre de fractures ostéoporotiques. Une large gamme de traitements anti-ostéoporotiques est aujourd'hui disponible. Ils posent le problème de leur coût et de leur sécurité. Les indications thérapeutiques doivent respecter les AMM et les indications de remboursement. Ce travail a pour objet de confronter la prise en charge des patients dans « la vraie vie » avec les différentes options proposées par les règlements et les sociétés savantes.

Le service d'Endocrinologie du CHU de Nancy, centre expert européen pour les essais cliniques de l'ostéoporose depuis 20 ans, a mis en place la filière de soins « pour la Qualité de l'Os en Lorraine (QOL) » pour les patients recensés par le service d'accueil des urgences du CHU. Nous rapportons ici les pratiques cliniques de la prise en charge médicale proposée à 222 patients, recrutés en 4 ans dans la filière QOL. Ces patients ont été pris en charge en hospitalisation de jour. Leurs dossiers ont permis de croiser leurs caractéristiques démographiques, cliniques, densitométriques et biologiques. L'analyse multi-variée des données a permis de faire les constatations suivantes :

- Les indications thérapeutiques suivent correctement le cadre de l'AMM.
- Le diagnostic positif d'ostéoporose repose sur la fracture à basse énergie. La densitométrie osseuse est utilisée pour le diagnostic de gravité de l'ostéoporose. Normale, elle n'entre pas en contradiction avec le diagnostic d'ostéoporose.
- La classification des fractures ostéoporotiques selon leur gravité proposée par le GRIO apparaît pertinente.
- Les pratiques cliniques du service d'endocrinologie et les indications données par le calcul du risque de fracture à 10 ans FRAX montre des discordances considérables.
- Les antécédents familiaux et l'IMC n'apparaissent pas liés à la gravité de l'ostéoporose.

Ce travail montre la cohérence de la prise en charge de la maladie ostéoporotique au sein de la filière QOL et souligne l'inadéquation du FRAX pour une prise en charge individuelle.

TITRE EN ANGLAIS :

The osteoporosis and its treatment in the test of the facts. Retrospective study of the clinical practices of the medical management of 222 patients, for 4 years, in the QOL « for the Quality of the Bone in Lorraine » network

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2014

MOTS CLEFS :

Ostéoporose, fracture de fragilité, score FRAX, densité minérale osseuse, filière QOL

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

9, avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
