

Ostéoporose : Aspects clinique, biologique et thérapeutique

H. CHAHED,
S. FERCHICHI,
N. SAAD,
A. MILED

Résumé : L'ostéoporose est une affection généralisée du squelette, caractérisée par une baisse de la masse osseuse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux responsable d'une augmentation de la fragilité de l'os, et par conséquent du risque de la fracture. C'est un problème de santé publique en constante augmentation et qui est en relation avec le vieillissement de la population.

Le diagnostic est basé sur la mesure de la densité osseuse (DMO), cette technique est fondée sur l'atténuation d'un faisceau de photon par du tissu osseux. Selon l'OMS, l'ostéoporose est définie par une $DMO \leq -2,25$ T score.

Malheureusement, la biologie ne participe pas au diagnostic de l'ostéoporose, en revanche, elle peut aider le clinicien à chercher ou éliminer une cause d'ostéoporose secondaire, aider dans sa décision thérapeutique et évaluer l'efficacité d'un traitement grâce aux marqueurs biologiques du remodelage osseux. En effet, il ya des marqueurs de l'ostéof ormation, représentés par l'ostéocalcine, les peptides d'extension du procollagène et la phosphatase alcaline osseuse, et les marqueurs de la résorption osseuse représentés par la calciurie, l'hydroxyprolinurie, la pyridinoline, la désoxypyridinoline et les télopeptides.

L'ostéoporose reste une pathologie sous-diagnostiquée mais gérable par des mesures préventives (exercice physique, prévention des chutes, apport nutritionnel vitamino-calcique, lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme) et curatives (traitement hormonal substitutif, bisphosphonates, ranélate de strontium, tériparatide et raloxifène).

Mots clés : ostéoporose, fragilité osseuse, DMO, ostéof ormation, résorption osseuse, traitement

Osteoporosis : clinical, biological and therapeutic aspects

Summary : Osteoporosis is a systemic disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, resulting in an increased risk of fracture.

It is a current worldwide socioeconomic problem with an increasing severity and frequency, due to the progressive aging of the world's population.

Diagnosis is based on measurement of bone mineral density (BMD) and The World Health Organization (WHO) has defined osteoporosis as a bone density 2.5 SD below the mean for young adult women.

Unfortunately, biology does not contribute to the diagnosis of osteoporosis; because blood tests are only useful to establish or to rule out secondary causes of osteoporosis.

Current biological markers of bone turnover have proven useful in improving fracture risk assessment and monitoring treatment efficacy in osteoporosis. The most sensitive markers include serum osteocalcin, bone specific alkaline

Laboratoire de Biochimie, CHU
Farhat Hached-Sousse, Tunisie

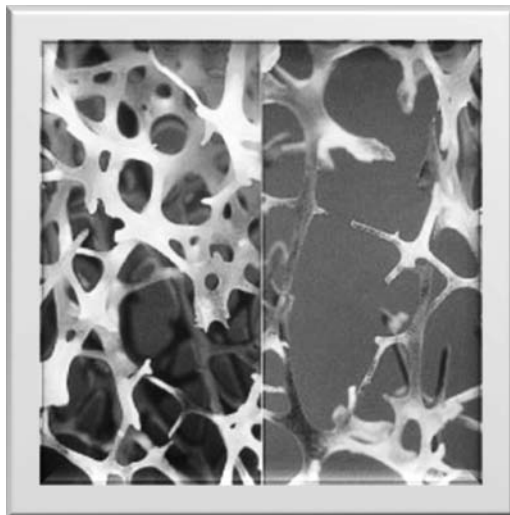
phosphatase, the N-terminal propeptide of type I collagen for bone formation, and the crosslinked C- (CTX) and N- (NTX) telopeptides of type I collagen for bone resorption.

Osteoporosis is under-diagnosed disease, but we can reduce the risk of fracture through preventative measures (exercise, fall prevention, nutritional intake of vitamin D and calcium, Smoking cessation and moderate alcohol intake) and curative measures (Hormone replacement therapie, bisphosphonates, strontium ranelate, raloxifene and teriparatide).

Key words : Osteoporosis, low bone mass, BMD, bone formation, bone resorption, therapy

Introduction

L'ostéoporose est une maladie systémique du squelette caractérisée par une masse osseuse faible et une détérioration microarchitecturale, d'où résulte une augmentation de la fragilité osseuse et de la susceptibilité aux fractures (Figure 1) [1].



(a) Os normal (b) os poreux

Figure 1 : Différence architecturale entre un os normal (a) et un os poreux (b)
(www.iofbonehealth.com)

En 1994, un groupe d'experts, a été réunis sous l'égide de l'organisation mondiale de la santé (OMS) et a définit l'ostéoporose en se basant sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par la technique de référence : la densitométrie par absorption biphotonique aux rayons-X [2]; ainsi, l'expression en T-score correspondant au

nombre d'écart-type par rapport à la DMO moyenne obtenue dans une population d'adultes de 20-25 ans du même sexe et de la même origine ethnique est utilisée. Par conséquent, l'ostéoporose est définie par une DMO $\leq -2,5$ T-score c'est-à-dire 2,5 écart type au dessous de la moyenne des adultes jeunes (Tableau 1).

Epidémiologie

L'épidémiologie de l'ostéoporose repose sur son expression clinique la plus évidente : La fracture.

Les fractures se repartissent essentiellement sur 3 sites osseux : l'extrémité supérieure du fémur : 19% ; les vertèbres (fracture ou tassement) :19% et le poignet : 14% [3]. C'est une maladie qui touche plus de 75 millions de personnes aux états unis, en Europe et au japon et qui provoque plus de 8,9 millions de fracture chaque année dans le monde [4].

En Tunisie, la prévalence de l'ostéoporose densitométrique post ménopausique est estimée à 23,4% et celle des fractures ostéoporotiques à 16,2% [5].

Différentes classes d'ostéoporoses

On distingue les ostéoporoses primitives et les ostéoporoses secondaires qui répondent à des étiologies endocriniennes, métaboliques et toxiques [6].

- *Ostéoporoses primitives*

- 1 : Ostéoporose post-ménopausique ou type 1
- 2 : Ostéoporose sénile ou de type 2
- 3 : Ostéoporose juvénile

Tableau 1 : Définition densitométrique de l'ostéoporose selon l'OMS [2]

Normal	DMO > -1T-score
Ostéopénie	DMO entre -1 et -2,5 T-score
Ostéoporose	DMO ≤ -2,5 T-score
Ostéoporose sévère ou compliquée	Ostéoporose avec une ou plusieurs fractures ostéoporotiques

- Ostéoporoses secondaires

L'ostéoporose secondaire représente l'ensemble des patients qui ont une ostéoporose non liée à l'âge et/ou à la ménopause.

On distingue plusieurs groupes d'ostéoporoses secondaires, qui répondent à des étiologies iatrogènes, endocriniennes, métaboliques (Tableau 2) [7].

Facteurs de risque

L'ostéoporose répond à différents facteurs de risque qui peuvent être modifiés par certains aspects du mode de vie. D'autres, en revanche, sont non modifiables comme l'hérédité, les maladies ou la prise médicamenteuse. En dehors de l'âge et du sexe féminin ; les principaux

facteurs de risque de l'ostéoporose sont résumés dans le tableau 3 [8].

L'identification des sujets à risque de fracture repose sur une évaluation multifactorielle qui comprend la mesure de la DMO et l'évaluation de facteurs de risque cliniques associés au risque de fracture. Le rôle de ces différents facteurs de risque est différent suivant l'âge. L'outil FRAX® est proposé par l'OMS depuis février 2008 pour la quantification du risque de fracture (www.sheffield.ac.uk/FRAX). Le résultat est une probabilité à dix ans de fracture [9].

Remodelage osseux

Le remodelage osseux est un processus physiologique

Tableau 2 : Causes des ostéoporoses secondaires [7]

Maladies inflammatoires	Maladies endocriniennes	Maladies métaboliques	Maladies neuromusculaire	Autres pathologies Chroniques	Causes nutritionnelles	Causes Iatrogènes
Maladies inflammatoires du tube digestif	hypogonadisme	glycogénose	Maladie de Duchenne	mucoviscidose	Anorexie mentale	Glucocorticoïdes
Arthrites juvéniles Idiopathiques	Syndrome de Turner	galactosémie	IMC bas	Néphropathie Chronique	Maladie cœliaque Et autres syndromes de malabsorption	Anticonvulsivants
Connectivites	Hyperparathyroïdie Dysthroïdie Déficit en GH Syndrome de Cushing Hypopituitarisme Diabète de type I	Maladie de Gaucher homocystinurie		Asthme Transplantation D'organes		Radiothérapie Immobilisations prolongées

Tableau 3 : Facteurs de risque de l'ostéoporose [8]

Génétique	<ul style="list-style-type: none"> * Race (blanche et jaune > noire) * Antécédent familial de fracture ostéoporotique * Petite taille et petit poids * Faible index de masse corporelle
Gonadiques	<ul style="list-style-type: none"> * Puberté tardive (> 15 ans) * Anorexie mentale * Ménopause précoce ou chirurgicales * Absence de contraception orale ; grossesses multiples ; allaitement
Environnement	<ul style="list-style-type: none"> * Intoxication tabagique * Faible exposition solaire
Nutritionnels	<ul style="list-style-type: none"> * Intoxication alcoolique * Apport calcique faible * Carence en vitamine D * Malnutrition * Nutrition parentérale * Apport protidiques, phosphatés ou sodés élevés (entraînant une hyper calciurie)
Activité physique	<ul style="list-style-type: none"> * Vie sédentaire * Immobilisation prolongée
Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> * Corticoïdes (y compris les corticoïdes inhalés) * Hormones thyroïdiennes * Agonistes de la GNRH * Héparine * Chimiothérapie anticancéreuse * Lithium

qui permet le renouvellement du tissu osseux grâce à la résorption de l'os ancien et à son remplacement par une quantité équivalente de matrice osseuse secondairement minéralisée (formation) [10]. Il accomplit trois principales fonctions ; Il permet tout d'abord à l'organisme de réguler l'équilibre minéral (homéostasie du calcium et du phosphore). Il constitue ensuite un mécanisme d'adaptation du squelette à son environnement mécanique, réduisant ainsi le risque de fracture. C'est enfin un cycle de renouvellement tissulaire et de réparation des dommages osseux (Figure 2).

- Cellules osseuses participant au remodelage osseux

Les cellules osseuses trouvent leur origine dans la moelle, qui produit deux grands groupes de cellules souches [11] :

- Les cellules souches de la lignée hématopoïétique, dont la lignée monocyte-macrophage à l'origine des ostéoclastes.
- Les cellules souches mésenchymateuses ou stromales qui sont à l'origine de la lignée ostéoformatrice (ostéoblastes et chondroblastes).

➤ **Ostéoclaste**

C'est une cellule géante (100µm) multinuclée, d'origine hématopoïétique, responsable de la résorption osseuse. Certains récepteurs de surface sont caractéristiques de l'ostéoclaste, comme le récepteur de la calcitonine (CTR). Les Ostéoclastes expriment fortement deux intégrines, $\alpha v \beta 3$, et $\alpha 2 \beta 1$, qui interagissent avec les protéines matricielles exprimant le motif tripeptidique RGD

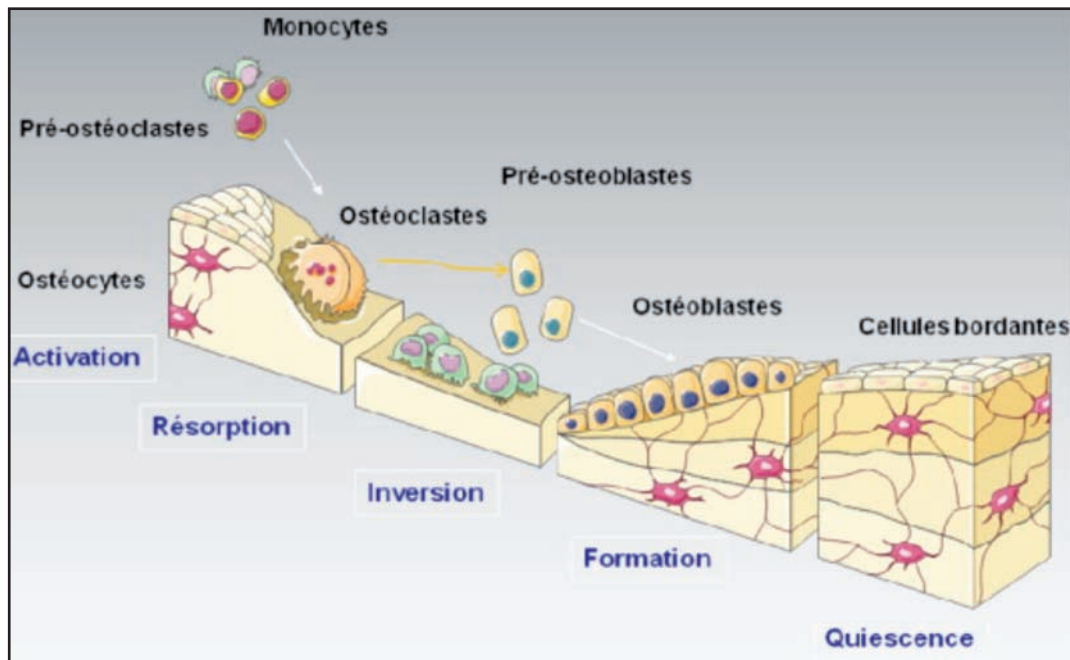


Figure 2 : Cycle du remodelage osseux [10]

(Arg-Gly-Asp). Le contenu enzymatique de l'ostéoclaste est constitué principalement d'hydrolases acides, comme la phosphatase acide tartrate résistante (TRAP), de cystine-protéinases dont la cathepsine K et de métalloprotéases, en particulier la MMP-9. L'anhydrase carbonique de type II est également caractéristique de l'ostéoclaste, permettant la production de protons H^+ [10].

► **Ostéoblastes**

Les ostéoblastes matures sont des cellules cuboïdales, mononuclées, de 20 μm de diamètre, alignées et attachées sur la matrice osseuse, et caractérisées par une activité phosphatase alcaline importante. Leur fonction principale est de synthétiser la matrice (ou tissu ostéoïde) et de participer à sa minéralisation.

Au fur et à mesure que la matrice est synthétisée et minéralisée, les ostéoblastes deviennent moins actifs et s'aplatissent. Certains ostéoblastes s'incorporent à l'ostéoïde et deviennent des ostéocytes (cellules étoilées possédant de très nombreux prolongements cytoplasmiques), d'autres deviennent des cellules bordantes (lining cells), alors que les autres meurent par apoptose [12].

► **Unité fonctionnelle du remodelage osseux**

Le remodelage osseux est le résultat de l'activité de multiples unités cellulaires qui constitue l'unité multicellulaire de base (BMU : basal multicellular unit), au sein desquelles agissent de manière séquentielle et couplée dans le temps et l'espace les ostéoclastes qui résorbent l'os ancien, puis les ostéoblastes qui apposent une nouvelle matrice ostéoïde qui se minéralisera.

► **Etapas du remodelage osseux**

La durée de cycle du remodelage est d'environ 3 à 6 mois et on distingue 5 phases [13-15] :

• **Phase d'activation**

Dans une unité BMU, le remodelage commence par une activation des cellules bordantes qui recouvrent une surface osseuse inactive. Ces cellules, tout en se rétractant, dégradent la couche collagénique sous-jacente et attirent par chimiotactisme les préostéoclastes sur la zone osseuse ainsi exposée ; au cours de cette phase d'activation, la différenciation et la prolifération se font par des contacts cellule à cellule et sous l'influence du macrophage colony stimulating factor (M-CSF) et de RANK-L (ligand du récepteur activateur de NF- κ b).

Les facteurs ostéorésorbants sont la parathormone, la vitamine D, les prostaglandines, le tumor necrosis factor (TNF) alpha et l'interleukine 1 (IL-1).

• **Phase de résorption**

Les préostéoclastes attirés, fusionnent pour devenir des ostéoclastes actifs et adhérents à la surface osseuse ; ils seront responsables de résorption du minéral osseux et de la matrice organique.

• **Phase d'inversion**

Elle correspond au remplacement des ostéoclastes par des cellules mononuclées de type macrophagique, qui seraient responsables de la préparation au comblement de la lacune, avec notamment le dépôt de la ligne cémentante au fond de celle-ci ; en outre, les facteurs de croissance et les cytokines libérés favorisent la sécrétion de l'ostéoprotégerine (OPG) par les ostéoblastes ce qui empêche la liaison de RANK-L à son récepteur RANK. Le RANK-L exerce également un rétrocontrôle négatif sur son expression et stimule la synthèse d'OPG. Ainsi, la voie d'ostéoblastogenèse devient prépondérante : parallèlement à la mort par apoptose des ostéoclastes, les précurseurs ostéoblastiques sont activés et les ostéoblastes se différencient.

• **Phase de formation**

Elle correspond au recrutement des ostéoblastes dans

cette lacune qu'ils comblent en apposant une nouvelle matrice organique, le tissu ostéoïde, qui sera ensuite minéralisé. Au cours de cette phase, la vitamine D, les hormones sexuelles, les facteurs de croissance libérés dans la matrice extracellulaire (MEC) stimulent la synthèse de la matrice organique. L'IL-1 et le TNF sont des facteurs inhibant la production de MEC. La minéralisation se fait dans un second temps par les cristaux d'hydroxyapatite en régulant les concentrations locales en calcium et en phosphate par action de la phosphatase alcaline. L'ostéocalcine et la vitamine D favorisent également la minéralisation du tissu ostéoïde.

• **Phase de quiescence**

Cette étape correspond à une accumulation de minéral dans la matrice indépendamment des cellules osseuses, avec un rôle fondamental dans la résistance mécanique des os.

Diagnostic

La recherche d'une ostéoporose est prioritaire dans les situations suivantes :

- * chez la femme avant 50 ans, recevant une corticothérapie, souffrant d'une anorexie mentale, d'une intoxication, dans les suites d'une transplantation d'organe, et/ou dans le suivi d'une endocrinopathie.

Tableau 4 : Marqueurs biochimiques du remodelage osseux [23]

Formation	Résorption
<ul style="list-style-type: none"> • Plasma/Sérum : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ostéocalcine ➤ Phosphatase alcaline totale et osseuse (PAO) ➤ Propeptide C et N-terminaux du collagène de type 1 (PICP et PINP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma/sérum <ul style="list-style-type: none"> ➤ TélopeptideN(NTX) et C (CTX)-terminaux du collagène de type 1 • Urine <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pyridinoline (PYD) et désoxypyridinoline (DPD) libres et totales ➤ Télopeptides N (NTX) et C-terminaux (CTX) du collagène de type 1 ➤ Peptide Hélicoïdal de la chaîne alpha 1 du collagène de type 1 : ICTP ➤ Calciurie ➤ Hydroxyprolinurie

* chez la femme entre 50 et 75 ans, en cas de polyarthrite rhumatoïde, de corticothérapie, et/ou d'intoxication alcoolique.

* chez la femme après 75 ans, souvent carencée en calcium et en vitamine D, traitée par les glucocorticoïdes (maladie de Horton, pseudopolyarthrite rhumatoïde) et/ou atteinte d'une maladie générale grave (insuffisance rénale chronique, insuffisance respiratoire chronique, maladie neurologique).

* chez l'homme avant 75 ans recevant une corticothérapie prolongée, souffrant d'une intoxication alcoolique et tabagique, d'un hypogonadisme, et/ou d'une maladie digestive chronique.

* chez l'homme après 75 ans quand une corticothérapie est instituée, en cas de maladie générale grave d'hypogonadisme, de carence en calcium et en vitamine D, et/ou de troubles neurologiques [16].

► *Examen clinique*

L'interrogatoire précise les antécédents personnels et familiaux, recherche l'existence de facteurs de risque pour une ostéoporose primitive ou secondaire, et analyse les conditions de survenue de la fracture, les caractéristiques des douleurs et l'existence de signes généraux ou viscéraux.

L'examen clinique, toujours complet, vérifie l'absence de pathologies tumorales, recherche l'existence de signes en faveur d'une ostéoporose secondaire (endocrinopathie, éthyliste chronique, maladie génétique,...), et précise le retentissement fonctionnel de la fracture.

Il précisera également l'âge de la ménopause, la consommation d'alcool ou de tabac, la prise de corticoïdes ou de traitements à base d'hormones thyroïdiennes. L'interrogatoire évaluera aussi la ration calcique alimentaire ainsi qu'une perte de la taille, et/ou la présence des déformations du rachis [17].

► *Bilan radiologique*

Les radiographies standard n'ont pas d'indication pour le diagnostic positif de l'ostéoporose non fracturaire. Ces radiographies doivent être réalisées en cas de suspicion de fracture vertébrale récente ou ancienne et en particulier dans les circonstances suivantes : douleur vertébrale aiguë, et/ou diminution inexplicée de la taille ou modification

de la courbure rachidienne d'apparition récente. Les radiographies les plus utiles sont celles du bassin de face et de la colonne vertébrale lombaire, dorsale et de la charnière dorsolombaire (siège fréquent des tassements), de face et de profil, et en position couchée [18].

► *Examen densitométrique*

La mesure de la densité minérale osseuse par l'ostéodensitométrie constitue actuellement l'approche la plus précise pour le diagnostic de l'ostéoporose «Gold standard». L'absorptiométrie biphotonique à rayons-X : DXA est la plus utilisée. Peu irradiante, reproductible, rapide, elle permet de mesurer la densité osseuse sur les sites habituels des fractures ; rachis, extrémité supérieure du fémur surtout et éventuellement l'avant-bras [19-20].

► *Diagnostic biologique*

Si la biologie ne participe pas au diagnostic d'ostéoporose, elle peut en revanche aider le clinicien à :

- * Rechercher / éliminer une cause d'ostéoporose secondaire,
- * Prendre une décision thérapeutique dans certaines situations,
- * Suivre l'efficacité (mais aussi évaluer l'observance) d'un traitement.

• **Bilan systématique à faire devant toute ostéoporose**

Ce bilan aura pour but :

- * D'éliminer un processus tumoral ou infiltratif et en particulier un myélome en réalisant un hémogramme complet, une vitesse de sédimentation (VS), l'électrophorèse des protéines et la protéinurie de 24 heures.
- * D'éliminer une anomalie du métabolisme phosphocalcique en déterminant la calcémie, la phosphorémie et la calciurie de 24 heures). En outre, afin d'éviter les fausses hyper-ou hypocalcémies, il est fortement conseillé d'effectuer une correction de la calcémie par la protidémie ou mieux par l'albuminémie. Il est également conseillé d'ajouter la mesure de la créatinine urinaire (pour documenter la validité du recueil des urines de 24 heures) et du sodium urinaire (une hypernatrurie peut expliquer une hypercalciurie).
- * De documenter les fonctions rénale et hépatique en mesurant respectivement la créatinine et les phosphatases alcalines. Une élévation de l'activité des phosphatases alcalines.

tases alcalines permettra également de suspecter une ostéomalacie [21].

• **Bilan à effectuer qu'en présence de symptômes ou de signes évocateurs**

* Recherche d'une hyperthyroïdie en dosant la TSH chez les patientes ayant des signes cliniques évocateurs, mais aussi chez celles recevant une thérapeutique substitutive par les hormones thyroïdiennes et chez les femmes âgées (>70 ans) même asymptomatiques.

* Recherche d'un hypercorticisme (cortisolurie de 24 heures)

* Recherche de la maladie cœliaque (Ac-anti-endomysium)

* Recherche d'un hypogonadisme (testostérone, LH, FSH) et d'une hémochromatose (ferritine) dans les ostéoporoses masculines.

• **Marqueurs biologiques actuels du remodelage osseux**

Plusieurs études suggèrent que la fragilité osseuse peut en partie être reflétée de manière indépendante de la DMO, en mesurant l'activité de remodelage osseux par l'intermédiaire de marqueurs biologiques sériques ou urinaires [22-24].

Ces marqueurs osseux sont traditionnellement classés en marqueurs de la formation ou en marqueurs de la résorption (Tableau 4) car ils représentent plus spécifiquement l'une ou l'autre des deux activités cellulaires osseuses; et constituent un composant de la matrice osseuse ou une activité spécifiques des ostéoblastes ou ostéoclastes [23].

En outre, ces marqueurs osseux ont aussi montré leur intérêt dans le suivi thérapeutique notamment pour prédire l'efficacité clinique des traitements antirésorptifs (estrogènes, SERM (modulateurs spécifiques des récepteurs œstrogéniques) et bisphosphonates), et des traitements ostéoformateurs et notamment la parathormone (PTH).

Dans l'ostéoporose, les marqueurs biologiques de l'ostéof ormation actuellement les plus sensibles sont : l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline osseuse (PAO) et le propeptide N-terminal du procollagène de type I (PINP).

Pour la résorption osseuse, les produits de dégradation du collagène de type I comme la désoxypyridinoline (DPD) et les télopeptides associés (Télopeptides N du collagène de type I (CTX), Télopeptides C du collagène de type I (NTX), et peptide hélicoïdal de la chaîne alpha 1 du colla-

gène de type I (ICTP)). En effet, CTX et NTX sont libérées directement par la cathepsine K, l'enzyme essentielle de dégradation ostéoclastique de la matrice osseuse alors que l'ICTP résulte de l'activité d'une autre classe d'enzymes, les métalloprotéases matricielles (MMP).

Le CTX et le NTX urinaires sont des marqueurs sensibles dans l'ostéoporose post ménopausique et pour le suivi des traitements par bisphosphonates. Une diminution de l'ordre de 30 à 50% du remodelage osseux biologique traduit une bonne compliance et une absorption satisfaisante du traitement [25].

• **Nouveaux marqueurs biologiques du métabolisme osseux**

D'autres marqueurs biologiques plus récemment développés pourraient aussi être utiles à l'évaluation du métabolisme osseux, bien que les données cliniques restent aujourd'hui encore limitées (tableau 5) [24].

Traitement

Les traitements anti-ostéoporotiques freinent la résorption osseuse, stimulent la formation osseuse ou peuvent avoir une action mixte. Surtout, ils diminuent le risque de fracture vertébrale d'environ 40% à 70% (en fonction des médicaments et de la gravité de l'ostéoporose) et le risque de fracture périphérique de 30% à 40% [26-30].

• **Inhibition de la résorption** : Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est indiqué s'il existe des troubles invalidantes chez les femmes entre 50 et 60 ans. En l'absence de ces troubles, le THM peut être prescrit en cas d'intolérance ou inefficacité des autres traitements [26]. Les bisphosphonates, alendronate et risédronate, freinent le remodelage osseux, augmentent la densité osseuse et diminuent l'incidence des fracture vertébrales, non vertébrales et les fractures de l'extrémité supérieure du fémur [27]. Le raloxifène appartenant à la classe des SERM est le composé le plus commercialisé et qui est le plus spécifiquement réservé à la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et il est efficace pour réduire le risque de fracture vertébrale chez les patientes ostéopéniques et ostéoporotiques avec ou sans fracture vertébrale [28].

Tableau 5 : les nouveaux marqueurs biologiques du métabolisme osseux [24]

protéines non collagéniques de la matrice osseuse	Enzymes ostéoclastiques	Régulateurs de la différenciation/activité Ostéoclastique/ostéoblastique	Modifications post - traductionnelles du collagène osseux
Fragments urinaires de l'ostéocalcine	Isoenzyme 5b de la phosphatase acide résistante à l'acide tartrique (TRAP 5b)	OPG/RANK-L (ostéoblastes)	Formes isomères des C-télopeptides du collagènes de type 1 (α/β CTX)
Sialoprotéine osseuse	Cathepsine K	Molécules de la voie de signalisation Wnt (DKK-1, FRPs)	Produits glyqués de Maillard (pentosidine, Vesperlysine....)

- Stimulation de l'ostéoformation en reconstituant un os de qualité. C'est dans cette voie que s'orientent de nouveaux composés comme le tériparatide, fragment recombinant 1-34 de la PTH. Il augmente le remodelage osseux au bénéfice de la formation osseuse et induit une augmentation de DMO et une diminution de l'indice des fractures vertébrales, non vertébrales. Il est réservé aux formes sévères [26,29].

- Action mixte : Le ranélate de strontium, à visée également ostéoformatrice, a cependant un effet dissocié, il inhibe certes la résorption osseuse, mais de plus il stimule la formation osseuse correspondant à un concept dit «contournement» du cycle du remodelage osseux [30].

Par ailleurs, compte tenu du développement des connaissances dans la physiologie osseuse, de nouvelles perspectives ont émergé dans le traitement de l'ostéoporose (anticorps antiscélératine, anti Dkk1, les calcilytiques) [10].

En cas de risque fracturaire, une stratégie préventive est appliquée chez une femme à risque et sans contre indication particulière, sous la forme de plusieurs séquences thérapeutiques hiérarchisées dans le temps. Le choix du traitement serait alors chaque fois que possible le plus adapté à l'âge, à la situation clinique et à la nature et l'importance du risque osseux. Dans l'idéal cette stratégie serait fondée en première intention et en début de ménopause sur le THM, puis ultérieurement, autour de

la soixantaine, sur le raloxifène, de manière à réserver les bisphosphonates ou le ranélate de strontium à un âge où la prévention de la fracture du col du fémur devient plus importante, c'est à dire globalement au-delà de l'âge de 70 [26,31].

En outre, la décision thérapeutique nécessite une évaluation strictement individuelle du risque fracturaire à partir de la densité osseuse et des facteurs de risque de fracture.

Prévention

La prévention de l'ostéoporose comprend essentiellement des mesures hygiéno-diététiques visant, dans les deux premières décennies de la vie, à obtenir la constitution d'une masse osseuse aussi importante que possible, puis, à lutter contre les facteurs de risque de pertes osseuses modifiables. Lorsqu'il existe une pathologie causale, le traitement de celle-ci viendra compléter les mesures hygiéno-diététiques.

S'il est impossible de modifier certains facteurs de risque d'ostéoporose : l'âge, le sexe féminin et la génétique (antécédents familiaux d'ostéoporose), il est possible d'agir sur beaucoup d'autres ; ainsi, il est recommandé de pratiquer une activité physique (sports non portés comme la course à pied et la marche rapide qui permettent d'augmenter la densité osseuse) ; d'assurer un apport vitamino-calcique suffisant, de lutter contre

l'alcoolisme et le tabagisme et enfin de maintenir un poids et un indice de masse corporelle normaux [32].

Conclusion

L'ostéoporose est une affection ayant des conséquences sociales et économiques lourdes, elle constitue un problème de santé publique vu le nombre de fractures handicapantes qu'elle entraîne. L'ostéoporose peut et doit être diagnostiquée précocement avant la survenue des fractures vertébrales ou non vertébrales par l'utilisation optimale de facteurs pronostiques indépendants.

Sa prévention primaire et son dépistage doivent être une préoccupation quotidienne du médecin généraliste, en première ligne dans l'information et la prise en charge des patients, notamment âgés, en participant à la prévention des facteurs de risque majeurs comme la carence vitamino-calcique, la prévention des chutes ou la sensibilisation au traitement hormonal substitutif, en l'absence de contre-indication.

Bibliographie

1. NIH consensus development panel on osteoporosis Prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy JAMA, 285 (2001), pp. 785-95.
2. World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO study group. WHO Technical Report Series no 843. WHO, Genève, Suisse, 1994; 1-29.
3. CURRAN D, MARAVIC M, KIEFER PH, TOCHERON V, FARDELLONE P. Epidémiologie des fractures liées à l'ostéoporose en France. Rev Rhum 2010 ; 6 : 579-85.
4. FARDELLONE P. Comment évaluer le risque fracturaire en 2008. Rev Rhum 2008;75;931-4.
5. ZROUR H S, JGUIRIM M, GUEZGUEZ M, MNIF H, YOUNES M, BEJIA I, TOUZI M, ABID A, ESSABEH H, BERGUAOUI N. Le score FRAX, ou en est-il en Tunisie ? Tun Med 2011 ; 89(02) : 136-41.
6. LAFAGE PROUST MH, BOUDIGNON B, THIERY T. Ostéoporose cortico-induite ; données physiopathologiques et thérapeutiques récentes. Rev Rhum 2003 ; 70 : 217-27.
7. ORCEL PH. Prise en charge de l'ostéoporose cortisonique. Press Med 2006 ; 35 : 1571-7.
8. AUDRAN M, INSALACOP, LEGRAND E. ostéoporoses secondaires ; définition et conduite diagnostique. Rev Rhum 2001; 68 : 669-77.
9. KANIS J.A, JOHNNELL O., ODEN A. et al. FRAX® and the assessment of fracture probability in men and women from the UK Osteoporosis. Osteoporosis Int 2008 ; 19 : 385-397
10. ROUX S. Nouvelles cibles thérapeutiques. Rev Rhum 2010 ; 77 : 257-63.
11. MATSUO K, IRIE N. Osteoblast - osteoclast communication. Arch Biochem biophys 2008 ; 473 : 201-09.
12. THOMAS T, MARTIN A, LAFAGE - PROUST MH. Physiologie du tissu osseux. EMC (Elsevier masson SAS, paris), appareil locomoteur 2008 ; 14-002-B10.
13. PARFITT AM. Targeted and non targeted bone remodeling : relationship to basic multicellular unit origination and progression. Bone 2002; 30: 5-7.
14. DELALANDE D, JUNG C, LABEDAN I et al. les ostéoporoses juvéniles. Arch Ped 2008 ; 15 : 420-30.
15. BOIVIN GY, CHAVASSIEUX PM, SANTORA AC, YATES J, MEUNIER PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. Bone 2000; 27: 684-94.
16. SOUBERBIELLE JC. Exploration biologique des pathologies osseuses et en particulier des ostéoporoses osseuses. IBS 2003 ; 18 : 92-7.
17. ROUX C, FARDELLONE P, LESPESSAILLES E, COTTE FE, MERCIER F, GOUDIN AF. Prévalence des facteurs de risque référant pour l'indication d'une densitométrie osseuse chez les femmes ménopausées : L'étude INSTANT. Rev Rhum 2008 ; 75 : 1243-48.
18. BOUSSON V, ROUX C. l'ostéoporose et le radiologue. Jour Radio 2008 : 89(1)1256-57.
19. DREUX C, DELMAS PD. Les méthodes de mesure de la densité minérale osseuse (DMO) et des marqueurs du remodelage osseux dans le dépistage de l'ostéoporose. Bull Acad Nat Med 2001 ; 185(8) : 1561-80.

20. AMAMRA N, BERR C, CLAVEL-CHAPELON F, et al. Estimation du nombre de femme française à risque d'ostéoporose susceptible de bénéficier d'une ostéodensitométrie. *Rev Rhum* 2004 ; 71(9) : 790-800
21. VAN DE BERG B, LECOUVET F, SIMONI P, OMOUMI P, MALGHEM J. Ostéomalacie en 2009. *Jour Radio* 2009 ; 90, (10) : 1188
22. DELMAS PD, EASTELL R, GARNERO P, SEIBEL MJ et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000 ; 11(S6) : 2-17.
23. GARNERO P, BIANCHI F, CARLIER ME et al. Les marqueurs biologiques du remodelage osseux : variations pré-analytiques et recommandations pour leur utilisation. *Ana Bio Clin* 2000 ; 58 : 683-704.
24. GARNERO P. Nouveaux marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose. *Med nucl* 2009 ; 33 : 17-27.
25. RAVN P, THOMPSON DE, ROSS PD, CHRISTIANSEN C. Biochemical markers for prediction of 4-year response in bone mass during bisphosphonate treatment for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2003; 33 (1): 150-8.
26. BRIOTA K, CORTET B, THOMAS T, et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum* 2012 ; 79 : 257-63
27. COORADO A, SANTORO N, CANTATORE FP. Effets extra-osseux des bisphosphonates. *Rev Rhum* 2007 ; 74 : 35-42.
28. LEGRAND E, HOPPE E, CHAPPARD D, AUDRAN M. Les SERMs dans le traitement de l'ostéoporose : état des lieux et perspectives. *Gyn obst Fer* 2006 ; 34 : 423-28.
29. DEBIAIS F, DURAND G. Le téraparatide. *Rev Rhum* 2006 ; 73 (8) : 838-45.
30. MEUNIER JP. Le ranélate de stontium. *Rev Rhum* 2006 ; 73 : 834-37.
31. TRIMOLLIERS F, POUILLES JM, RIBOT C. proposition d'une stratégie de prévention du risque fracturaire en début de ménopause. *Gyn obst Fer* 2009 ; 37 : 50-56.
32. BERDAH J. intérêt d'une bonne hygiène dans la prévention de l'ostéoporose : rôle du gynécologue. *Gyn obst Fer* 2007 ; 35 : 785-90.