

INTÉRÊT DE LA DENSITOMÉTRIE OSSEUSE DANS LE DÉPISTAGE ET LE SUIVI THÉRAPEU- TIQUE DES PATIENTS OSTÉOPOROTIQUES : intégration avec les facteurs cliniques et biologiques

F. RICHY (1), M.P. LECART (2), A.M. MAWET (3), B. PAQUOT (4) J.Y. REGINSTER (5)

RÉSUMÉ : La prise en charge diagnostique et le monitoring de l'efficacité des thérapeutiques dans l'ostéoporose recourent à l'utilisation circonstanciée de mesures de la densité minérale osseuse. Les modalités optimales de prescription par le corps médical de première ligne de cet examen fondamental conditionnent favorablement l'efficacité des thérapeutiques modernes. Cet article a pour objet de synthétiser les notes de guidance et les consensus d'experts dans l'utilisation diagnostique et pronostique de la densitométrie osseuse, sur base des données les plus récentes de la littérature scientifique.

MOTS-CLÉS : *Ostéoporose - Densitométrie - Diagnostique - Pronostic - Suivi thérapeutique*

VALUE OF BONE DENSITOMETRY FOR THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF OSTEOPOROTIC PATIENTS: INTEGRATION WITH BIOLOGICAL AND CLINICAL RISK FACTORS.

SUMMARY : The diagnosis of osteoporosis and the monitoring of antiosteoporosis therapies imply a better and more rational use of bone densitometry. The optimal prescription modalities of this fundamental examination are favorably correlated with the efficacy of modern therapeutics. The rationale of this article is to provide the general practitioner with a factual update on the diagnostic and prognostic use of bone densitometry.

KEYWORDS : *Osteoporosis - Bone densitometry - Diagnosis - Prognosis - Monitoring*

INTRODUCTION

L'augmentation continue de l'espérance de vie observée au cours du siècle dernier a contribué à faire de l'ostéoporose un problème de santé publique majeur au niveau mondial. L'efficacité et l'efficience des traitements de l'ostéoporose sont tributaires d'un *continuum* de facteurs, au sein desquels le diagnostic précoce occupe une place prépondérante. Dans cette perspective, l'OMS considère que l'allègement du fardeau médical, humain et économique attribuable aux fractures ostéoporotiques requiert une planification poussée et l'adoption d'une stratégie uniforme pour sa prise en charge, dans une perspective de transparence interorganisationnelle (1).

Dans l'état actuel des connaissances, une mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par la méthode d'absorptiométrie radiologique à double énergie (DXA) permet d'estimer au mieux le risque futur de fracture. Ainsi, et depuis 1994, le diagnostic d'ostéoporose est basé sur la comparaison (en termes de T-score =; SD = écart-type) entre une mesure de DMO du squelette axial réalisée chez le patient et les valeurs de référence obtenue chez l'adulte jeune (de 20 à 29 ans) (2, 3). Cette mesure standardi-

sée est un des prédicteurs les plus puissants du risque fracturaire. Ainsi, chaque décroissance d'une unité de T-score (hanche) multiplie le risque fracturaire par 2,6. Le diagnostic d'ostéoporose sous-entend un T-score égal ou inférieur à 2,5 (T-score \leq -2,5). L'ostéopénie, qui correspond à un statut osseux prédisposant à une évolution vers l'ostéoporose, correspond à un T-score situé entre -1 et -2,5 ($-2,5 <$ T-score \leq -1). Malgré la disponibilité élevée des densitomètres en Belgique, le diagnostic d'ostéoporose reste limité, et est posé dans un grand nombre de cas sur base radiologique ou clinique, par documentation objective d'une ou plusieurs fractures non-traumatiques du poignet, de l'avant-bras, du rachis ou de la hanche. En région liégeoise, chez la femme de 45 à 80 ans, de 59% à 80% des cas d'ostéoporose ne sont pas diagnostiqués, et donc se voient privés des bénéfices d'une prise en charge précoce (4) (Fig. 1). Il existe ainsi un besoin normatif et ressenti, d'une part pour une meilleure couverture diagnostique de l'ostéoporose; de l'autre, pour une utilisation plus efficiente de la densitométrie osseuse, deux facettes d'une même problématique régentée par des notes de guidance multiples et hétérogènes. Cet article a pour but de synthétiser les recommandations actuelles concernant la prise en charge de l'ostéoporose, suivant les deux axes suivants:

- les signes d'appel pour la demande d'un examen d'ostéodensitométrie et le diagnostic différentiel des ostéoporoses secondaires;

- l'utilité de cet examen dans le suivi des patients ostéoporotiques sous traitement (monitoring).

(1) Chargé de Cours adjoint, (5) Professeur, Service de Santé Publique, d'Epidémiologie et d'Economie de la Santé, Université de Liège.

(2) Chef de Clinique adjoint, Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur, CHU Brull, Liège.

(3) Etudiante en Médecine, ULg.

(4) Médecin généraliste à Mortier, Maître de Stage, Département de Médecine Générale de l'Université de Liège.

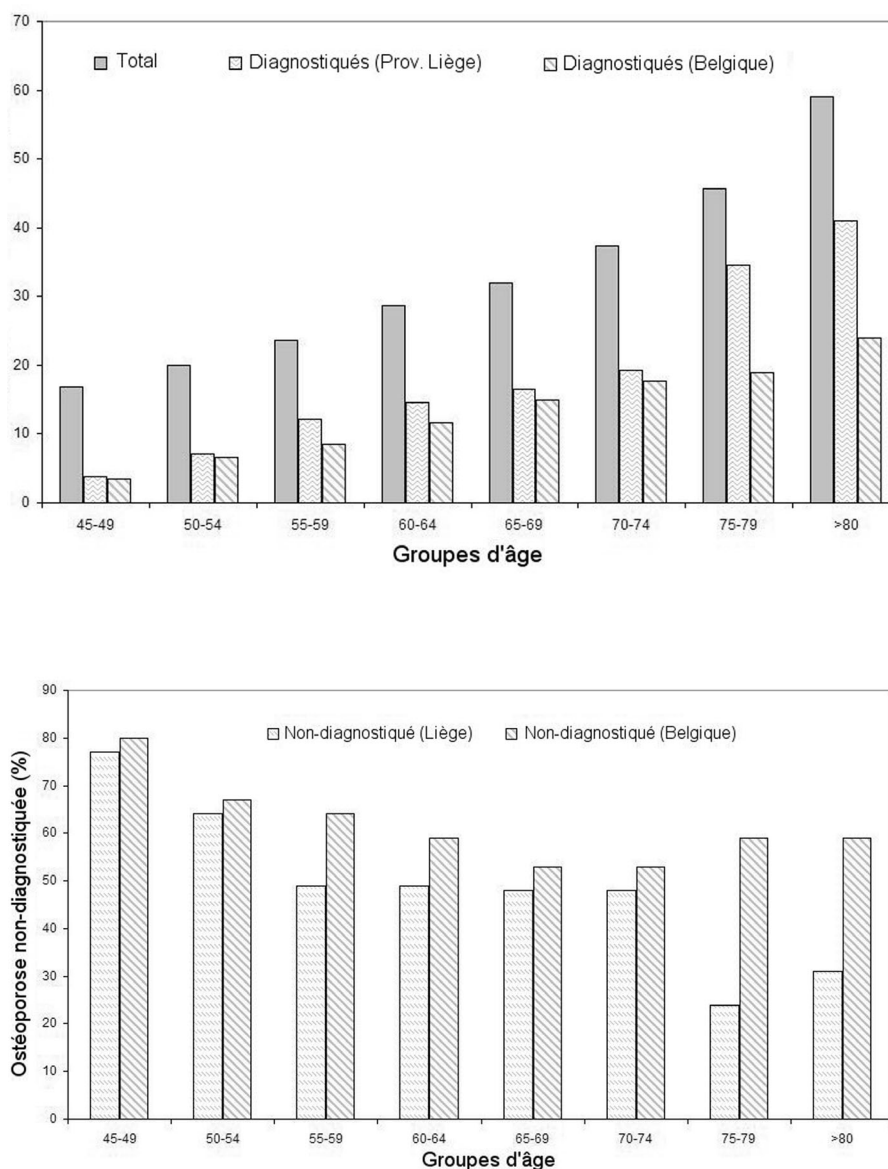


Figure 1 : Sous-diagnostic de l'ostéoporose en région Liégeoise et en Belgique (4), (51)

DENSITOMÉTRIE OSSEUSE : QUI, QUAND ET SUR QUELLE BASE ?

Synthétiquement, il existe deux modalités dans l'approche diagnostique de l'ostéoporose pour le praticien. La première repose sur la réalisation systématisée d'une mesure de DMO chez tous les patients atteignant un âge donné. Ainsi, les notes de guidance nord-américaines récemment actualisées préconisent, en l'absence de considération de facteurs de risque individuels, une mesure de DMO chez la femme de 65 ans et plus et chez l'homme de 70 ans et plus (5-8). L'examen de DMO à visée diagnostique n'étant pas remboursé en Belgique, ce dépistage

se révèle plus efficient si l'on extrait de la population les individus à haut risque, plus proches du seuil d'intervention.

La seconde modalité, plus récente et en faveur en Europe, sous-tend donc une approche axée vers le «case-finding», reposant, outre sur l'âge des patients, sur la présence de certains facteurs de risque avérés pour la pathologie comme critère de référencement à la mesure de DMO (3, 9-15).

La synthèse des notes de guidance les plus récentes permet de dégager un algorithme décisionnel relativement simple pour le recours à la

mesure de DMO. Doivent être référés à cet examen :

- Les hommes et femmes chez qui une corticothérapie ($\geq 5\text{mg/j}$ prednisone) de plus de 6 mois est initiée (16).
- Les hommes et femmes sous corticothérapie ($\geq 5\text{mg/j}$ prednisone) pendant plus de 3 mois sans mesure prophylactique (17).
- Toute femme de plus de 40 ans et tout homme de plus de 45 ans ayant subi une fracture de fragilité (hanche, avant-bras, vertèbre, côte, pelvis) ou chez qui une radiographie objective des signes de tassement vertébral est effectuée (11, 17, 18).
- Tout patient de plus de 45 ans présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque (15, 18).
- En l'absence de facteurs de risque, toute femme de plus de 65 ans et tout homme de plus de 70 ans (6, 8).

Ces recommandations peuvent être schématisées comme suit (Figure 2).

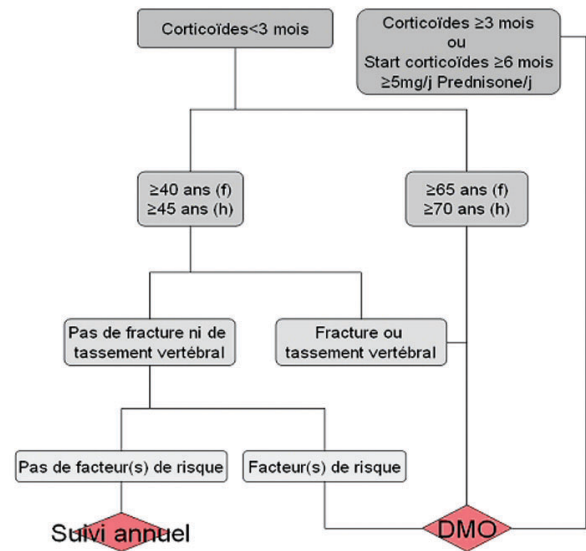


Figure 2 : Algorithme décisionnel quant au recours à la mesure DMO (19)

QUELS SONT LES SIGNES D'APPEL MAJEURS POUR LA RÉALISATION D'UN BILAN OSSEUX ?

Nous nous tiendrons aux signes pour lesquels il existe une réversibilité du risque attribuable au traitement pharmacologique instauré.

AGE

L'âge est un prédicteur puissant et indépendant pour l'ostéoporose. En région Liégeoise, la prévalence de celle-ci passe de 17% chez les femmes de 45 à 49 ans à 59% chez les seniors de plus de 80 ans (19). Ce paramètre est un facteur de risque contribuant indépendamment de la DMO au gradient de risque de fracture. Ainsi, à T-score identique, un individu de 80 ans a un risque de fracture à 10 ans doublé par rapport à l'âge de 50 ans (20). Cet effet différentiel se marque particulièrement au delà de 65 ans chez la femme et de 70 ans chez l'homme, ce qui justifie une exploration complémentaire de la DMO chez ces patients.

SEXE

Des études épidémiologiques pragmatiques ont montré que l'incidence des fractures ostéoporotiques chez l'homme évolue parallèlement à ce qui est observé chez la femme, avec un décalage de 5 ans pour les fractures de hanche et 10 ans pour les fractures vertébrales (21-23). Bien que la prévalence de l'ostéoporose soit plus faible chez l'homme que chez la femme, il apparaît que la relation entre risque fracturaire à âge

et à DMO axiale identiques est très similaire (24) pour les deux sexes, ce qui justifie une meilleure couverture de la population masculine.

INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC) ET TAILLE

La relation entre risque de fracture et IMC, bien que statistiquement significative, n'est pas linéaire. Un faible indice de masse corporelle est un facteur de risque bien documenté pour l'ostéoporose et les fractures (25-27). Particulièrement, les patientes qui présentent une valeur d'IMC inférieure ou égale à 22 kg/m² ont un risque significativement accru de fracture ostéoporotique (28). Une taille à l'âge adulte de plus d'1m65 est également considérée comme facteur prédisposant (29).

PERTE DE TAILLE, CYPHOSE THORACIQUE

Une perte de taille de plus de 4 à 6 centimètres par rapport à la taille du patient à l'âge de 25 ans est un bon indicateur de fractures vertébrales liées à l'ostéoporose (30). En pratique clinique, il apparaît toutefois que la perte de taille rapportée par la patiente est souvent surestimée, et qu'une objectivation sur base du dossier médical est recommandée lorsque c'est possible (31). L'hypercyphose thoracique joue, outre le rôle de signe d'appel pour l'ostéoporose, un rôle défavorable dans l'équilibre du patient et ses fonctions musculaires et augmente le risque de chute et de fracture (32).

MÉNOPAUSE PRÉCOCE ET/OU CHIRURGICALE

Différentes études montrent que l'hypogonadisme sur ménopause précoce, naturelle ou chirurgicale, peut être un indicateur de risque d'ostéoporose et de future fracture (33).

FRACTURE DE FRAGILITÉ PRÉALABLE

Outre un signe d'appel des plus évidents pour le diagnostic d'une pathologie osseuse, une fracture de fragilité après l'âge de 40 ans est un facteur de risque indépendant du sexe et de la DMO de fracture (18, 34). Les mesures prophylactiques ont donc pour objectif principal de prévenir la première fracture, puisqu'elle conditionne subséquemment le *continuum* d'augmentation du risque (34, 35). Les fractures du poignet et de l'avant-bras (Pouteau-Colle), du fait de leur pic d'incidence plus précoce que les autres fractures, représentent dans cette perspective des indicateurs importants (20).

FRACTURES CHEZ UN PARENT AU PREMIER DEGRÉ

Il existe un faisceau de preuve solide en ce qui concerne une susceptibilité génétique accrue pour l'ostéoporose et les fractures chez des patients dont les parents au premier degré en ont souffert (5). Cette association est majeure pour ce qui touche aux fractures de hanche (29). Ce facteur est de plus totalement indépendant de la DMO (36).

DÉFORMATIONS VERTÉBRALES OU OSTÉOPÉNIE DE DÉCOUVERTE FORTUITE

La radiographie du rachis permet de mettre en évidence des déformations vertébrales ou des zones de clarté corrélées à ce qui peut être obtenu par technologie DXA (37). Des vertèbres claires et soulignées par un liseré de condensation périphérique avec parfois striation verticale, ou un amincissement tardif de la corticale avec diminution du rapport cortico-médullaire au niveau des os longs sont des signes qui doivent orienter le médecin dans l'investigation d'une masse osseuse faible.

AMÉNORRHÉE SECONDAIRE PROLONGÉE (> 1 AN)

Une aménorrhée peut-être le signe d'une déficience oestrogénique, qui affecte le pic de masse osseuse chez l'adolescente ou l'adulte jeune, et qui induit une déminéralisation osseuse accrue chez l'adulte. Celle-ci peut être consécutive à un régime alimentaire hypocalorique (mais n'entrant pas forcément dans les critères diagnostiques de l'anorexie), une activité physique intensive, ou à des états pathologiques tels l'hyperprolactinémie (par exemple, sur adénome

hypophysaire) ou un hypogonadisme primaire (37).

MODE DE VIE SÉDENTAIRE, ALIEMENT PROLONGÉ

La sédentarité est un des facteurs de risque bien documentés pour le développement d'une ostéoporose (38). Il a été montré qu'un aliement de 20 jours induisait une baisse significative de la densité minérale osseuse ainsi que de la tonicité musculaire des membres inférieurs (39). Ces données ont été corroborées par les mesures de DMO faites sur des astronautes, chez qui des taux de perte osseuse de 0,9% (vertèbres lombaires) et de 1,5% (hanche) ont été relevés après un mois de vie en apesanteur (41). La pratique régulière d'une activité physique raisonnable supposant une contrainte sur le squelette axial est, par contre, protectrice (42).

TABAGISME

Il est maintenant établi que le tabagisme induit une réduction de la DMO chez les femmes ménopausées et chez les hommes (5), (43), (44) de plus de 50 ans, et, conséquemment, une augmentation significative du risque fracturaire (45). Ce facteur est indépendant du sexe, de l'âge et de la DMO des sujets.

CONSOMMATION D'ALCOOL

Une consommation excessive d'alcool, à savoir plus de quatre verres par jour chez l'homme et plus de deux verres par jour chez la femme (46, 47) est une cause reconnue de déminéralisation osseuse et de fractures, particulièrement chez l'homme du simple fait d'une consommation plus élevée. En dessous de ces seuils, aucune déperdition osseuse n'a été actuellement objectivée (46).

OSTÉOPOROSE SECONDAIRE : CAUSES ET INVESTIGATIONS

Le tableau non exhaustif repris ci-dessous rappelle les étiologies les plus fréquentes de l'ostéoporose secondaire (Tableau I).

En cas de mise en évidence d'une ostéoporose, il importe d'orienter les examens complémentaires en fonction d'un examen anamnestique et clinique rigoureux. De manière générale, un examen biologique reprenant le statut endocrinologique, immunitaire et phosphocalcique du patient s'impose. Seront prévus dans ce bilan : sang complet, ionogramme et fonction rénale, protéines sériques et électrophorèse de protéines, bilan thyroïdien, 25OH vitamine D, PTH, bilan surrénalien et hépatique, oestradiol, testostérone et, éventuellement, bilan immunitaire. Les marqueurs biologiques du remodelage

TABLEAU I : CAUSES PRINCIPALES D'OSTÉOPOROSIS SECONDAIRES

Pathologies endocrines	Causes iatrogènes
Hypogonadisme	Glucocorticoïdes
Hyperthyroïdisme	Thyroxine
Diabète de type I	Anticonvulsifs
Hyperadrénocorticisme (Cushing)	Diurétiques
Troubles nutritionnels	Agonistes de la GnRH
Anorexie	Inhibiteurs de l'aromatase
Syndrômes de malabsorption	Héparinothérapie prolongée
Déficiência ou résistance à la vitamine D	Autres
Déficiência en calcium	Hypercalciurie
Alcoolisme	BPCO
	Polyarthrite rhumatoïde
	Transplantation d'organes
	Maladie de Lobstein

osseux doivent être évalués. Au niveau de l'ostéorésorption : pyridinoline, deoxypyridinoline, télopeptide NTX ou CTX. Au niveau de la formation osseuse, phosphatase alcaline osseuse, PINP ou ostéocalcine. Sur base de celui-ci et des conclusions cliniques, un avis spécialisé en endocrinologie ou en gastroentérologie pourrait être proposé.

La cause principale en termes de fréquence est la corticothérapie prolongée. Cette forme iatrogène d'ostéoporose est connue depuis plus de 70 ans. Le risque ne s'estompe pas au fil du temps, et la consommation, quel qu'en soit le moment, de corticoïdes *per os*, doit être vue comme un facteur de risque de fracture indépendant du sexe, de la DMO et de l'âge (48). Tout sujet exposé à une dose supérieure à 5mg d'équivalent prednisone durant plus de trois mois doit donc être considéré comme à risque (17). L'association entre DMO et corticostéroïdes inhalés est moins documentée, toutefois, des études récentes suggèrent un effet délétère de ce type de traitement au long cours (> 2 ans) chez des sujets asthmatiques ou souffrant de BPCO (48, 49).

Ensuite, parmi les causes plus rares, se trouvent les maladies de système (lupus, polyarthrite rhumatoïde, sclérodémie, maladie de Sjögren), les néphropathies avec calciurie et, enfin, les atteintes néoplasiques ou myélomateuses. Ces dernières doivent être suspectées devant toute atteinte du mur postérieur vertébral. Dès lors, des clichés radiographiques, une tomodynamométrie computerisée et une scintigraphie du squelette complet peuvent trouver place dans l'arsenal diagnostique complémentaire.

Les différents facteurs de risque évoqués ci-dessus ont été regroupés sous forme d'indices hiérarchiques ou pondérés, dans une perspective mixte de substitution aux stratégies de masse et de contrôle des associations entre variables. Ces

TABLEAU II : MODES DE CALCUL ET INTERPRÉTATION D'OST ET D'OSIRIS

Indice	Mode de calcul	Interprétation	Gestion
Osteoporosis Self-assessment Tool (OST)	0,2 x (masse corporelle en kg-age)	OST ou OSIRIS >1 Risque faible Probabilité d'ostéoporose 16-17%	Si pas d'autres facteurs de risque majeurs, suivi annuel
Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS)	0,2xmasse corporelle en kg -0,2xage -2 si fracture après 45 ans +2 si traitement de substitution hormonal	-3<OST ou OSIRIS≤1 Risque moyen Probabilité d'ostéoporose =31-38% OST ou OSIRIS≤-3 Risque élevé Probabilité d'ostéoporose 68-74%	Mesure de DMO Mesure de DMO

outils ne doivent pas être vus comme des alternatives à la mesure de DMO, mais bien comme un support décisionnel pour le praticien. Par rapport à une demande d'examen basée sur la présence d'un seul facteur de risque, certaines de ces approches (majoritairement OSIRIS et OST) sont garantes d'une utilisation plus rationnelle de la densitométrie osseuse (19, 51) (Tableau II).

INTÉRÊT DE L'OSTÉODENSITOMÉTRIE DANS LE SUIVI DE PATIENTS OSTÉOPOROTIQUES TRAITÉS (MONITORING)

L'intérêt de la mesure de DMO comme outil diagnostique de l'ostéoporose ne semble guère générer de polémique scientifique (52). Son utilisation chez les patients traités pharmacologiquement, pour prédire à partir de mesures, répétées dans un laps de temps relativement court (6 à 12 mois), l'efficacité anti-fracturaire de traitements au long terme (3 à 5 ans), bien que classiquement citée dans les indications de la DXA (53), est beaucoup plus controversée.

Deux éléments essentiels doivent être pris en considération, d'une part l'incertitude de la mesure, liée à la variabilité intrinsèque de la technique de DXA et, d'autre part, les différents modes d'action des traitements anti-ostéoporotiques (antirésorbeurs ou anaboliques), avec, comme corollaire, de larges fluctuations de la variance expliquée de l'effet anti-fracturaire, par les changements de masse osseuse. La reproductibilité se définit comme la capacité d'une technique à donner des résultats identiques lors de mesures répétées. Dans des mains expérimentales,

tées et, pour autant que toutes les précautions d'entretien, de calibration et de mise à jour des programmes informatiques soient respectées, ce qui peut se révéler fastidieux pour des utilisateurs épisodiques, la plus petite différence de DMO mesurée ($2 \times \sqrt{2} \times CV$) réellement imputable à un changement squelettique et non aux variations de la technique, varie selon les sites entre 3% (colonne lombaire) et 6% (col fémoral) (54).

La plupart des médicaments inhibant la résorption osseuse induisent, au bout de la première année de traitement, des gains de DMO moyens en deçà de ce seuil. Il peut donc être difficile d'extrapoler au niveau individuel, des variations de la masse osseuse observées après 12 mois de traitement en terme d'efficacité anti-fracturaire.

Une difficulté supplémentaire réside dans le mode d'action complexe des médicaments anti-ostéoporotiques. L'ostéoporose se définit comme une maladie caractérisée par une diminution diffuse de la masse osseuse et par une détérioration de la micro-architecture du squelette, entraînant une fragilité osseuse et une augmentation subséquente du risque fracturaire (54). À côté de l'aspect quantitatif de l'ostéoporose, approché par la mesure de la DMO, il existe également un aspect qualitatif (perforation des travées, micro-architecture, organisation spatiale des trabécules, aspect lamellaire des corticoles...) qui est aujourd'hui considéré comme une des cibles essentielles du traitement anti-ostéoporotique.

Un certain nombre de méta-analyses ont évalué le caractère prédictif des changements de masse osseuse, vis-à-vis de la réduction du risque fracturaire, pour les médicaments à visée anti-résorptive (estrogènes, modulateurs sélectif des récepteurs aux estrogènes, calcitonine, bisphosphonates). En fonction de différences dans la technique utilisée (choix des valeurs moyennes ou individuelles, sélection d'études différentes...), les résultats se sont révélés diamétralement opposés (55). Certains auteurs concluent que les agents anti-résorbeurs n'induisant pas d'augmentation substantielle de la DMO ont peu de chances de réduire le risque fracturaire non-vertébral (56); d'autres estiment, au contraire, que les augmentations de DMO n'apportent qu'une explication marginale à l'effet anti-fracturaire de ces médicaments (57).

En pratique, aujourd'hui, le seuil inhibiteur de la résorption osseuse pour lequel une augmentation de masse osseuse de plus de 3% à la hanche ou au rachis, au bout de 12 mois, a été associée

à une réduction fracturaire vertébrale de 50% (par rapport aux patients dont l'augmentation de DMO à 12 mois était inférieure à ce seuil) est l'alendronate (58). Cette relation n'a pas été confirmée pour le risédronate, médicament pour lequel, au contraire, une réduction des fractures non-vertébrales identique a été décrite, indépendamment de l'évolution de la DMO (59). Pour le raloxifène, la situation semble encore plus claire puisque la variance expliquée de l'effet anti-fracturaire du médicament, par les modifications de DMO, ne dépasse pas 4% (60) alors que l'utilisation de marqueurs du remodelage osseux (PINP) permet d'expliquer 28 % de cet effet (61).

Plusieurs marqueurs du remodelage osseux sont aujourd'hui disponibles et utilisés dans le suivi des patients ostéoporotiques recevant un traitement inhibiteur de la résorption osseuse. Tous ces médicaments ont un effet direct et immédiat sur la résorption ostéoclastique et un effet, légèrement retardé sur la formation ostéoblastique, du fait du couplage entre ces deux phénomènes au sein du tissu osseux. La plupart des marqueurs biologiques, reflétant la résorption (C-télopeptide du Collagène I ou CTX1 (Crosslaps®), N-télopeptide du Collagène I ou NTX) ou de la formation osseuse (ostéocalcine, iso-enzymes osseuses des phosphatases alcalines et propeptide N-terminal du Pro-collagène de type I ou PINP) peuvent être utilisés, après 3 à 6 mois de traitement, pour apprécier l'efficacité des médicaments de cette classe thérapeutique. Il est préférable d'utiliser des marqueurs sériques, plutôt que des marqueurs urinaires, en raison des propriétés analytiques supérieures des doses sériques et, d'autre part, de la collection plus simple des échantillons de sérum. En raison des fluctuations circadiennes et post-prandiales de ces marqueurs, il est nécessaire de les doser, le matin, à heure fixe (généralement entre 8h et 10h) et à jeun. Au cas où un dosage urinaire serait néanmoins choisi, il convient de le réaliser sur le deuxième échantillon d'urine du matin à jeun. Dans ce cas, la valeur mesurée (CTX ou NTX) doit être rapportée à l'élimination urinaire de créatinine.

Les stimulateurs de la formation osseuse (téraparotide et ranelate de strontium) sont d'utilisation beaucoup plus récente (62-64). Leur mode d'action, privilégiant une stimulation de la fonction ostéoblastique et donc un accroissement de la DMO, devrait, en principe, se traduire par des relations étroites entre ces changements de DMO et l'effet anti-fracturaire observé. Des résultats préliminaires (65, 66) semblent confirmer l'intérêt de mesures répétitives de la DMO

dans le suivi thérapeutique des patients traités par le téraparatide ou par le ranélate de strontium. Les modalités pratiques de ce suivi restent néanmoins encore à définir.

L'utilisation des marqueurs biologiques du remodelage osseux est moins clairement définie que pour les inhibiteurs de la résorption osseuse. En effet, le téraparatide stimule le remodelage osseux, sans découplage entre la formation et la résorption osseuse. Le ranélate de strontium, quant à lui, est la seule molécule à engendrer un découplage avec une stimulation élective de la formation osseuse et une diminution de la résorption osseuse. Pour le téraparatide, il a été récemment suggéré qu'un dosage de PINP montrant une augmentation minimale de 10 µg/l, après 3 mois de traitement pouvait être considéré comme un marqueur fiable de l'effet anabolique de la molécule (67). Dans le cas du ranélate de strontium, l'identification du marqueur le plus fiable pour suivre l'effet thérapeutique du médicament reste en cours d'investigation. Comme mentionné ci-dessus, une différence essentielle entre les stimulateurs de la formation osseuse et les inhibiteurs de la résorption ostéoclastique est que l'augmentation de DMO enregistrée avec les stimulateurs de la formation osseuse est quantitativement plus importante. De ce fait, en tenant compte de l'augmentation observée et de la variabilité des techniques, le pouvoir discriminant de la DMO pourrait se révéler supérieur à celui des marqueurs osseux pour prédire l'efficacité future, anti-fracturaire, de molécules anabolisantes. Des études complémentaires sont néanmoins nécessaires avant de prendre une position finale.

Un intérêt non négligeable, toutefois, de la mesure répétitive de la DMO, dans le suivi thérapeutique de l'ostéoporose, est l'impact que peut avoir le résultat sur l'adhérence des patients au traitement. Une faible observance (nombre de prises de médicaments au cours d'une période donnée) et/ou persistance (temps écoulé entre le début et l'arrêt définitif du traitement) ont été systématiquement décrites dans de nombreuses maladies chroniques, dont l'ostéoporose (68). Une adhérence insuffisante entraîne une perte d'efficacité du médicament qui, pour les anti-résorbeurs, se traduit par une moindre inhibition du remodelage osseux, un gain réduit de densité osseuse et, surtout, une perte de l'effet anti-fracturaire. Moins de la moitié des patients sous bisphosphonates oraux (prise quotidienne ou hebdomadaire) prennent encore leur médicament 12 mois après la première prescription (69). Parmi les différentes stratégies qui ont été étudiées pour améliorer l'adhérence thérapeu-

tique des patients ostéoporotiques, la communication aux malades de résultats de la mesure d'un critère intermédiaire d'efficacité (DMO ou marqueurs du remodelage osseux), en démontrant aux patients la matérialité de l'effet du médicament, permet d'augmenter significativement l'observance et donc l'efficacité thérapeutique (69).

CONCLUSION

Le diagnostic et le monitoring de patients ostéoporotiques constituent des indications de la mesure de densité minérale osseuse très contrastées, et subordonnées au traitement établi. A l'heure actuelle, son diagnostic précoce est une nécessité qui repose sur l'identification des facteurs de risque et de leur combinaison sous forme d'indices de risque : âge, sexe, indice de masse corporelle sous la moyenne, taille supérieure à 1.65m, perte de taille de plus de 4 centimètres, cyphose thoracique, ménopause précoce et/ou chirurgicale, fracture de fragilité après l'âge de 40 ans, fractures chez un parent au premier degré, déformations vertébrales objectivées par radiographie conventionnelle, aménorrhée secondaire de plus d'un an, mode de vie sédentaire, alitement prolongé, tabagisme, consommation abusive d'alcool, pathologie ou traitement connus pour induire une ostéoporose secondaire.

Pour les inhibiteurs de la résorption osseuse, seul l'alendronate (Fosamax®) semble présenter une relation entre l'accroissement de la masse osseuse et la réduction fracturaire subséquente suffisante pour qu'une mesure de DMO réalisée après 12 mois puisse réellement être considérée comme prédictive du risque futur de nouvelles fractures. Pour le raloxifène (Evista®) ou le risédronate (Actonel®), il est préférable, pour évaluer l'efficacité du traitement, de se baser sur un dosage (après 3 ou 6 mois de traitement) des paramètres biologiques reflétant le niveau de remodelage osseux. Les traitements par téraparatide (Forsteo®) ou ranélate de strontium (Proteos®) devraient par contre, du fait du mode d'action ostéostimulateur de ces médicaments, constituer de réelles indications d'un suivi annuel d'efficacité par la DXA. Il semble toutefois qu'une mesure (après 1 ou 2 ans de traitement) de la DMO puisse être justifiée, de manière à apporter aux patients une information «objective» sur l'effet du traitement et de ce fait, d'optimiser son adhérence thérapeutique. Tenant compte de l'impact financier des conséquences d'une mauvaise adhérence (accroissement du nombre de fractures), cette stratégie

semble également se justifier dans une perspective de gestion rationnelle des ressources de santé.

BIBLIOGRAPHIE

- World Health Organization.— Prevention and management of osteoporosis. WHO Technical Report Series 921, WHO, Geneva, 2003.
- Kanis JA, Melton U, Christiansen C, et al.— The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1994, **9**, 1137-1141.
- Kanis JA, Torgerson D, Cooper C.— Comparison of the European and USA practice guidelines for Osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, **1**, 28-32.
- Richy F, Bruyère O, Maassen P, et al.— Self-reported versus measured prevalence of osteoporosis. An age-stratified analysis of its diagnostic coverage. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, San-Diego CA, USA 2005. *Arthritis Rheum*, 2005, **52** Suppl.
- Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, et al.— Screening for postmenopausal osteoporosis : a review. *Ann Intern Med*, 2002, **137**, 529-541.
- National Osteoporosis Foundation : Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis 2003. <http://www.nof.org/2003>
- North American Menopause Society. A decision tree for the use of estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in postmenopausal women : consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2000, **7**, 76-86.
- Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, et al.— Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom*, 2004, **7**, 1-6.
- Lydick E, Cook K, Turpin J, et al.— Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care*, 1998, **4**, 37-48.
- Khan AA, Bachrach L, Brown JP, et al.— Standards and guidelines for performing central dual-energy x-ray absorptiometry in premenopausal women, men, and children. *J Clin Densitom*, 2004, **7**, 51-64.
- American Association of Clinical Endocrinologists.— Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients. 2002 update. *Endocr Pract*, 2002, **8**, 440-456.
- Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES).— Les indications des mesures quantitatives du tissu osseux : actualisation. [http://www.anaes.fr/anaes/Publications.nsf/nPDFFile/R_A_LILF-548DGR/\\$File/osteoaactu.pdf?OpenElement](http://www.anaes.fr/anaes/Publications.nsf/nPDFFile/R_A_LILF-548DGR/$File/osteoaactu.pdf?OpenElement)
- Kanis JA, Devogelaer JP, Gennari C.— Practical guide for the use of bone mineral measurements in the assessment of treatment of osteoporosis : a position paper of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. The Scientific Advisory Board and the Board of National Societies. *Osteoporos Int*, 1996, **6**, 256-261.
- Baltas, C S, Balanika, A P, Raptou, et al.— Clinical practice guidelines proposed by the Hellenic Foundation of Osteoporosis for the management of osteoporosis based on DXA results. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2005, **5**, 388-392.
- Fuleihan GE, Baddoura R, Awada H, et al.— Lebanese guidelines for osteoporosis assessment and treatment : who to test? What measures to use? When to treat? *J Clin Densitom*, 2005, **8**, 148-163.
- American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.— Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis : 2001 update. *Arthritis Rheum*, 2001, **44**, 1496-1503.
- Royal College of Physicians.— Glucocorticoid-induced osteoporosis : guidelines for prevention and treatment. London : Royal College of Physicians, 2002.
- UK Royal College of Physician.— Bone and Tooth Society: guidelines on prevention and treatment of osteoporosis. London : Royal College of Physicians, 1999.
- Richy F, Gourlay M, Ross PD, et al.— Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium. *Q J Med*, 2004, **97**, 39-46.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al.— Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*, 2001, **12**, 989-995.
- Gillet P, Reginster JY.— Increased number of hip fractures. *Lancet*, 1999, **353**, 2160-2161.
- Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, et al.— The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*, 2002, **7**, 1051-1056.
- De Laet CE, van Hout BA, Burger H, et al.— Bone density and risk of hip fracture in men and women : cross sectional analysis. *Br Med J*, 1997, **315**, 221-225.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al.— Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*, 2005, **20**, 1185-1194.
- De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al.— Body mass index as a predictor of fracture risk : a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2005, **16**, 1330-1338.
- Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, et al.— Determinants of incident vertebral fracture in men and women : results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int*, 2003, **14**, 19-26.
- Willig R, Luukinen H, Jalovaara P.— Factors related to occurrence of hip fracture during a fall on the hip. *Public Health*, 2003, **117**, 25-30.
- Kanis J, Johnell O, Gullberg B, et al.— Risk factors for hip fracture in men from southern Europe : the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*, 1999, **9**, 45-54.
- van der Voort DJ, Brandon S, Dinant GJ et al.— Screening for osteoporosis using easily obtainable biometrical data : diagnostic accuracy of measured, self-reported and recalled BMI, and related costs of bone mineral density measurements. *Osteoporos Int*, 2000, **11**, 233-239.
- Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, et al.— The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2006, **17**, 290-296.
- Birrell F, Pearce MS, Francis RM, et al.— Self-report overestimates true height loss : implications for diagnosis of osteoporosis. *Clin Rheumatol*, 2005, **24**, 590-592.

32. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, et al.— Balance disorder and increased risk of falls in osteoporosis and kyphosis : significance of kyphotic posture and muscle strength. *Osteoporos Int*, 2005, **16**, 1004-1010.
33. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E.— Early menopause, number of reproductive years, and bone mineral density in postmenopausal women. *Am J Public Health*, 1993, **83**, 983-988.
34. Johnell O, Kanis JA, Oden A et al.— Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*, 2004, **15**, 175-179.
35. Lindsay R, Pack S, Li Z.— Longitudinal progression of fracture prevalence through a population of postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2005, **16**, 306-312.
36. Keen RW, Hart DJ, Arden NK, et al.— Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis : a population-based study. *Osteoporos Int*, 1999, **10**, 161-166.
37. Pavlov L, Gamble GD, Reid IR.— Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry and conventional radiography for the detection of vertebral fractures. *J Clin Densitom*, 2005, **8**, 379-385.
38. Gordon CM, Nelson LM.— Amenorrhea and bone health in adolescents and young women. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2003, **15**, 377-384.
39. Wilkins CH, Birge SJ.— Prevention of osteoporotic fractures in the elderly. *Am J Med*, 2005, **118**, 1190-1195.
40. Suzuki Y, Akima H, Igawa S, et al.— Decrease of bone mineral density and muscle and/or strength in the leg during 20 days horizontal bed rest. *J Gravit Physiol*, 1996, **3**, 42-43.
41. Ohshima H.— Bone loss and bone metabolism in astronauts during long-duration space flight. *Clin Calcium*, 2006, **16**, 81-85.
42. Sedlak CA, Doheny MO, Estok PJ, et al.— Tailored interventions to enhance osteoporosis prevention in women. *Orthop Nurs*, 2005, **24**, 270-276.
43. Baheiraei A, Pocock NA, Eisman JA, et al.— Bone mineral density, body mass index and cigarette smoking among Iranian women : implications for prevention. *BMC Musculoskelet Disord*, 2005, **6**, 34.
44. Demirbag D, Ozdemir F, Ture M.— Effects of coffee consumption and smoking habit on bone mineral density. *Rheum Int*, 2005, 1-6.
45. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al.— Smoking and fracture risk : a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2005, **16**, 155-162.
46. Kanis JA, Johansson H, Johnell O et al.— Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*, 2005, **16**, 737-742.
47. Hoidrup S, Gronbaek M, Gottschau A, et al.— Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol*, 1999, **149**, 993-1001.
48. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al.— A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*, 2004, **19**, 893-899.
49. Richey F, Bousquet J, Ehrlich GE, et al.— Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients : a quantitative systematic review. *Osteoporos Int*, 2003, **14**, 179-190.
50. El O, Gulbahar S, Ceylan E, et al.— Bone mineral density in asthmatic patients using low dose inhaled glucocorticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2005, **15**, 57-62.
51. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, et al.— Primary prevention of osteoporosis : Mass screening scenario or prescreening with questionnaires? An economic perspective. *J Bone Miner Res*, 2004, **19**, 1955-1960.
52. Neuprez A, Gillet P, Collette C, et al.— L'ostéodensitométrie dans le dépistage de l'ostéoporose : le paradoxe belge. *Rev Med Liege*, 2006, in press.
53. Baran DT, Faulkner KG, Genant HK, et al.— Diagnosis and management of osteoporosis : guidelines for the utilization of bone densitometry. *Calcif Tissue Int*, 1997, **61**, 433-440.
54. WHO Study Group.— Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health organization Technical Report Series 843, WHO, Geneva, 1994.
55. Cummings SR, Palermo L, Browner W, et al.— Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Fracture Intervention Trial Research Group. *JAMA*, 2000, **283**, 1318-1321.
56. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al.— Changes in bone density, and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 1586-1592.
57. Delmas PD, Li Z, Cooper C.— Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analyses. *J Bone Miner Res*, 2004, **19**, 330-337.
58. Hochberg MC, Ross PD, Black D, et al.— Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arthritis Rheum*, 1999, **42**, 1246-1254.
59. Watts NB, Geusens P, Barton IP, et al.— Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate : reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res*, 2005, **20**, 2097-2104.
60. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al.— Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res*, 2002, **17**, 1-10.
61. Reginster JY, Sarkar S, Zegels B, et al.— Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone*, 2004, **34**, 344-351.
62. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, 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**, 1434-1441.
63. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, 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**, 2816-2822.

64. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, et al.— Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis : a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*, 2005, **16**, 239-254.
65. Bruyère O, Roux C, Cannata JB, et al.— Associations between increase in bone mineral density and decrease in clinical vertebral fracture incidence during a treatment with strontium ranelate. *Osteoporos Int*, 2006, **17**, 23.
66. Chen P, Miller P, Delmas PD, et al.— Teriparatide-mediated changes in bone mineral density (BMD) and fracture risk reduction in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2006, **17**, 24.
67. Eastell R, Krege JH, Chen Peigi, et al. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. *Curr Med Res Opin*, 2006, **22**, 61-66.
68. Reginster JY, Rabenda V.— Adherence to treatment in osteoporosis influence on efficiency. *Rev Med Suisse*, 2005, **1**, 2278-2281.
69. Reginster JY, Rabenda V, Neuprez A.— Adherence, patient preference and dosing frequency: understanding the relationship. *Bone*, 2006, in press.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. Florent Richy, Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, CHU du Sart Tilman - B23, 4000 Liège, Belgique
E-mail : episp@ulg.ac.be