

# Densité Minérale Osseuse (DMO).

Outil utilisé pour le diagnostic et le suivi de l'ostéoporose post ménopausique.

**H. DJOUDI.**

Service de Rhumatologie  
CHU Djillali Bounaâma, Douéra,  
Alger.



## Résumé

L'ostéoporose post ménopausique est la plus fréquente des ostéopathies bénignes de l'adulte, elle est responsable d'altération de la qualité de vie par les fractures qu'elle occasionne, certaines d'entre elles sont source de diminution de l'espérance de vie. Elle est définie comme une maladie générale du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fracture, résistance osseuse qui dépend de la géométrie ou macro architecture, la microarchitecture, la minéralisation osseuse, l'accumulation de microlésions, le niveau de remodelage osseux et les propriétés mécaniques du tissu osseux. Le diagnostic repose sur l'évaluation d'un paramètre intermédiaire qui mesure la quantité osseuse (DMO), qui ne reflète qu'un volet de la définition. Ce paramètre constitue-t-il un bon critère d'évaluation du risque fracturaire, un bon critère de prise de décision thérapeutique et enfin de suivi ? Dans quelles circonstances il est suffisant et dans quelles autres a-t-on recours à d'autres outils de prédiction et quels sont-ils ?

## Abstract

Postmenopausal osteoporosis is the most common benign osteopathy in adults, it is responsible for the deterioration of quality of life by the fractures it causes, some of them are a source of decrease in life expectation. It is defined as a general skeletal disease, characterized by a decrease in bone strength leading to an increased risk of fracture, bone strength depends on geometry or macro architecture, microarchitecture, bone mineralization, accumulation of micro lesions, level of bone remodeling and the mechanical properties of bone tissue. The diagnosis is based on the evaluation of an intermediate parameter that measures bone quantity (BMD), which reflects only one part of the definition. Is this parameter a good criterion for evaluating fracture risk, a good criterion for therapeutic decision-making and finally monitoring? In what circumstances is it sufficient and in which others other prediction tools are used and what are they?

### >>> Mots-clés :

Ostéoporose Post Ménopausique (OPM), Densité Minérale Osseuse (DMO), risque fracturaire, outil FRAX, Trabecular Bone Score (TBS).

### >>> Key-words :

Post Menopausal Osteoporosis (PMO), Bone Mineral Density (BMD), fracture risk, FRAX tool, Trabecular Bone Score (TBS)

## Ostéoporose

### Définition :

L'ostéoporose est définie comme une maladie générale du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fracture.

La résistance osseuse dépend de plusieurs paramètres qui sont, la géométrie ou macro architecture, la microarchitecture, la minéralisation osseuse, l'accumulation de microlésions, le niveau de remodelage osseux et les propriétés mécaniques du tissu osseux. Tous ces paramètres reflètent la « qualité osseuse »<sup>(1)</sup>. Elle n'est donc plus définie par la fracture qui représente sa complication.

## Approche quantitative de la définition de l'ostéoporose :

La densité minérale osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons X ou (DXA) est basée sur l'utilisation de deux faisceaux de rayons X d'énergies différentes. L'atténuation des rayons X dépend de la nature et de l'épaisseur du milieu traversé. Cette technique permet d'obtenir une masse surfacique, véritable valeur quantitative ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), qui représente la valeur de la densité minérale osseuse (DMO), les résultats sont aussi donnés en valeur du Z-score et du T-score.

Le Z-score représente le nombre d'écart types entre la valeur du sujet et la valeur moyenne des sujets de même sexe et de même âge. Le T-score représente quant à lui, le nombre d'écart types de la valeur individuelle comparée à la valeur moyenne de l'adulte jeune normal de même sexe.

Les sites de mesure utilisés sont la colonne lombaire (L1 à L4), le fémur proximal et plus rarement le tiers radius<sup>(2)</sup>. De nombreuses études prospectives anciennes ont démontré :

- une relation significative entre la diminution de la DMO et l'augmentation du risque fracturaire tous sites confondus<sup>(3)</sup>,
- une corrélation inverse entre la valeur de la DMO et le risque de fracture, (une diminution d'un écart-type de la DMO multiplie le risque par deux<sup>(4)</sup>,
- une fréquence plus élevée de fractures de hanche chez les sujets avec une valeur de la T-score  $> -2,5$  par rapport à ceux dont T-score compris entre  $-1$  et  $-2,5$  et un T-score  $> -1$ , avec respectivement une fréquence de 16,4 %, 5,4 % et 1,1 %.
- une relation entre la diminution de la DMO, quel que soit le site, et le risque de tous types de fracture et particulièrement la diminution de la DMO fémorale, est fortement prédictive du risque de fracture du fémur et de tout type de fracture.

Cette relation a conduit les experts à proposer une définition « densitométrique » de l'ostéoporose.

• T-score $> -1$ :	densité normale
• T-score compris entre $-1$ et $-2,5$ :	ostéopénie
• T-score $-2,5$ :	ostéoporose
• T-score $-2,5$ avec une ou plusieurs fractures :	ostéoporose sévère.

La (DXA) est le “ gold standard ”, la technique de référence pour mesurer la densité minérale osseuse. Elle est peu irradiante, rapide à réaliser, précise (5 à 8 % erreur), reproductible (1 à 3 % d'erreur).

L'ostéoporose est donc définie par un paramètre intermédiaire, la mesure de la DMO qui évalue la quantité d'os ramenée à une surface.

## La DMO participe à la décision thérapeutique

### Concept de fracture sévère

Les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), de l'extrémité supérieure de l'humérus (FESH), des vertèbres, du pelvis, du bassin ou du sacrum, de la diaphyse fémorale et du fémur distal, des 3 côtes simultanées et du tibia proximal sont qualifiées de sévères en raison de leur association à un excès de mortalité par rapport à la population générale<sup>(7,10)</sup> et au sur-risque de refractures vertébrales et non vertébrales, cette nouvelle fracture expliquant 25% de l'excès de mortalité<sup>(9)</sup>.

### DMO et décision thérapeutique

La mesure de la DMO est indispensable. Elle permet de prendre la décision thérapeutique en quantifiant la fragilité osseuse sous jacente.

Les indications de traiter ou non reposent sur les valeurs du paramètre densitométrique avec les seuils de  $-1$ ,  $-2$  et  $-3$ , de la présence ou de l'absence de fractures et du caractère sévère non de la fracture<sup>(11)</sup>.

Trois situations sont distinguées :

#### 1. Après une fracture sévère, utilisation du seuil de $(-1)$ ;

- Si le T-score est  $\leq -1$ , un traitement est recommandé quel que soit l'âge,
- Si le T-score  $> -1$ , l'avis d'un spécialiste et l'usage d'outils de prédiction peuvent être recommandés.

#### 2. En cas de fracture non sévère, utilisation du seuil de $(-2)$ ;

- Si le T-score est  $\leq -2$  à au moins un des sites de mesure, le traitement est recommandé,
- Si le T-score  $> -1$ , le traitement n'est pas recommandé et
- Si T-score est compris entre  $-1$  et  $-2$ , l'avis d'un spécialiste et l'usage d'outils de prédiction peuvent être utilisés.

#### 3. En l'absence de fracture, utilisation du seuil de $(-3)$ ;

- Si le T-score est  $\leq -3$  à l'un des sites de mesure, le traitement recommandé

- Si le T-score > -2, le traitement n'est pas recommandé et
- Si le T-score est entre -2 et -3, l'avis d'un spécialiste et l'usage d'outils de prédiction peuvent être utilisés.

## DMO dans l'évaluation et le suivi du traitement

### Gain de la DMO et réduction du risque fracturaire

Une majoration d'une déviation standard du T-score correspond à une augmentation de 10% de la valeur de la DMO.

Nombre d'études anciennes ont mis en évidence :

- Un lien significatif entre le gain de DMO et la réduction du risque de fracture vertébrale <sup>(12)</sup>,
- Un gain de la DMO et la réduction du risque de fracture non vertébrale <sup>(13)</sup>,
- l'absence de bénéfice en termes de réduction du risque de fracture chez les patientes perdant significativement en DMO dans les analyses en sous-groupes des essais de phase III des bisphosphonates oraux <sup>(14)</sup>.

De plus, l'efficacité antifracturaire du Déno-sumab à 3 ans est expliquée par la variation de la DMO à la hanche totale à plus de 50 % pour les fractures vertébrales, et 72 % pour les fractures non vertébrales, <sup>(15)</sup> pour l'acide zolédronique, les résultats sont pratiquement similaires : réduction de 40 % du risque de fractures vertébrales et de 61 % du risque de fractures non vertébrales. La voie d'administration de ces traitements antirésorbeurs, l'homogénéité de la réponse, la puissance et la constance de leurs effets pharmacologiques pourraient expliquer l'ampleur des résultats obtenus.

Le choix du traitement repose sur l'âge, le type de fracture, les facteurs de risque de chute, les comorbidités.

C'est ainsi qu'il est recommandé d'avoir recours à l'acide zolédronique en cas de fracture du col du fémur ou au téraparatide en cas de deux fractures (ou plus) vertébrales.

La valeur de la DMO peut aussi orienter le choix du traitement ; dans les valeurs initiales très basses, le choix du traitement dépendra de l'objectif thérapeutique,

- Action sur la réduction des fractures vertébrales, proposition d'une stratégie séquentielle qui consistera en un traitement ostéoformateur suivi d'un traitement antirésorbeur
- Action sur la réduction de fractures non vertébrales et

de hanche, les antirésorbeurs injectables seront recommandés <sup>(16)</sup>.

Récemment des auteurs ont rapporté l'effet bénéfique du téraparatide sur la survenue de fractures incidentes vertébrales et non vertébrales chez les patientes ayant une ostéoporose post-ménopausique sévère <sup>(17)</sup>.

## DMO, paramètre de suivi thérapeutique

À l'instar des autres affections chroniques évaluées par un paramètre validé, la DMO peut-elle être utilisée pour décider de l'arrêt ou de la poursuite du traitement et pour quelle valeur seuil ?

### Éléments de réponse :

L'étude FLEX, rapporte les résultats de la phase d'extension évaluant l'efficacité de l'alendronate dans l'ostéoporose post ménopausique (OPM) alendronate 10 ans versus alendronate 5 ans + placebo. Elle a montré un bénéfice sur la réduction de l'incidence des fractures non vertébrales uniquement chez les femmes dont le T-score au col fémoral était inférieur à -2,5 à l'issue des 5 premières années <sup>(18)</sup>.

De plus, la proportion de femmes présentant une fracture clinique après l'arrêt du traitement était significativement plus importante chez celles avec DMO < -2,5 au col fémoral par comparaison à celles dont la DMO > -2,5 <sup>(19)</sup>.

Mêmes constatations dans l'extension de 3 ans supplémentaires de l'étude HORIZON-PFT<sup>®</sup> portant sur la réduction du risque de fractures vertébrales, de hanche et des autres sites. <sup>(20)</sup>, seules femmes avec T-score < -2,5 hanche totale après 3 ans de traitement tirent bénéfice de la poursuite du traitement pendant 3 ans supplémentaires par rapport aux femmes sous placebo pendant 3 ans.

Ces 2 études soulignent la pertinence de la mesure de la DMO à la fin d'une première séquence thérapeutique pour estimer le risque ultérieur de fracture et justifier la poursuite ou l'arrêt du traitement en fixant une valeur seuil de la DMO : T-score à -2,5 au minimum et probablement plus (-2, -1,8 ...) au niveau du col fémoral, principalement en raison de la survenue dans un tiers des cas chez les patientes avec une valeur de la DMO inférieure à -2,5 ; soulignant les limites de la DMO, et l'implication d'autres facteurs participant à la résistance de l'os, et le recours d'autres outils de prédiction <sup>(21)</sup> (figure 1).

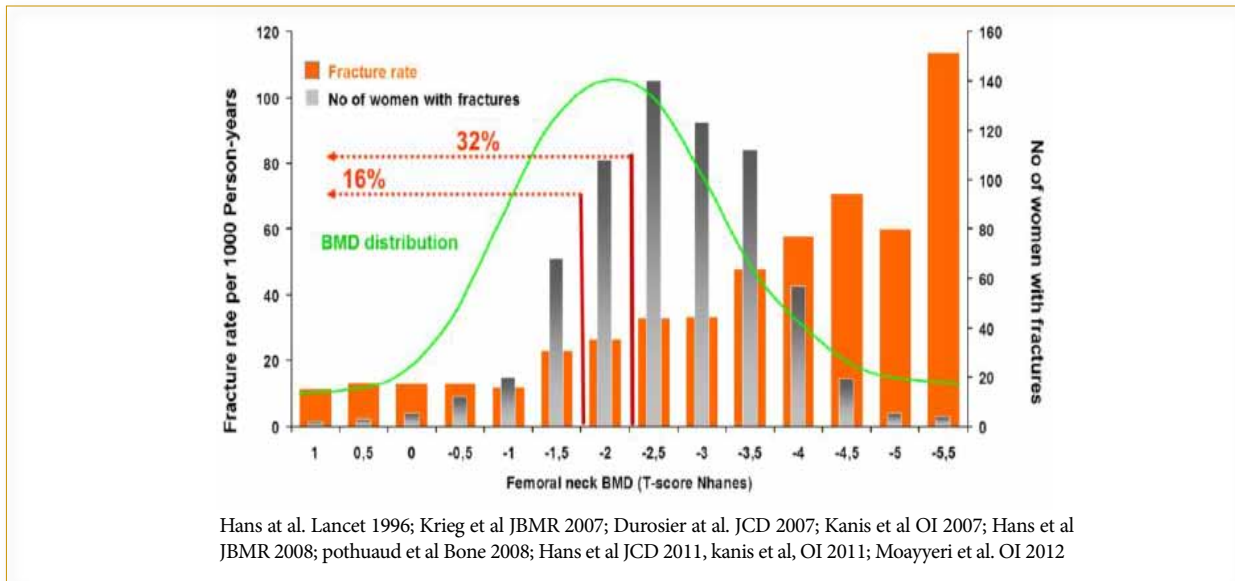


Figure 1 : Densité Minérale Osseuse

## Outils de prédiction ou d'aide à la décision thérapeutique.

### FRAX<sup>(22)</sup> (figure 2)

Algorithme établi à partir de 11 facteurs de risque, adapté à chaque pays, qui permet de calculer une probabilité à 10 ans, de survenue de fracture ostéoporotique majeure. Ces facteurs de risque cliniques déterminent un risque quantitativement suffisant, indépendamment les uns des autres.



Figure 2 : FRAX

Le recours au FRAX est particulièrement recommandé dans le cas de sujets aux antécédents de fractures non sévères, ou autres facteurs de risque, notamment de chute, et un T-score > -3.

Le seuil d'intervention thérapeutique diffère d'un pays à un autre, et l'outil ne donne pas d'indication sur le type de traitement à prescrire.

En Angleterre, le seuil retenu (de 7 %), pour les fractures majeures se base sur l'utilisation du générique de l'alendronate.

En France, on a recours à une courbe selon l'âge dite de seuil d'intervention thérapeutique (SIT) en fonction de la valeur du FRAX pour fracture majeure ostéoporotique, selon l'âge (figure 3).

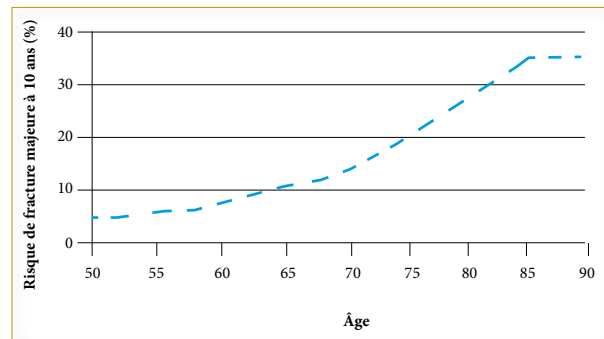


Figure 3 : Seuil d'intervention thérapeutique (SIT) FRAX Français

## En l'absence d'outil FRAX peut-on avoir recours à d'autres outils d'aide à la décision thérapeutique ?

### TBS (Trabecular bone score).

Le TBS est un paramètre de texture osseuse corrélé aux paramètres de la microarchitecture osseuse. TBS est dérivé de l'évaluation du variogramme expérimental obtenu à partir des niveaux de gris de l'image DXA.

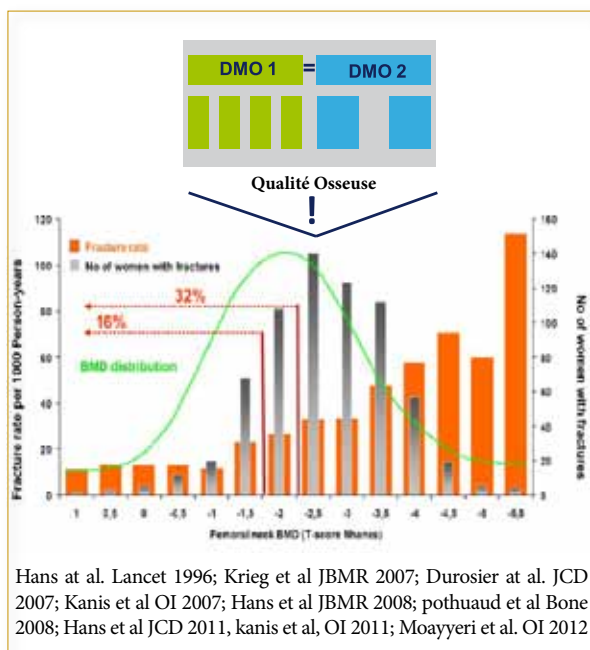


Figure 4 : Densité Minérale Osseuse

TBS prédit la fracture ostéoporotique Indépendamment de la DMO et des FRC (facteurs de risque de chute).

Lorsque la DMO n'est pas suffisante, la combinaison de DMO + TBS permet de mieux identifier les patients à haut risque de fracture alors même que ceux-ci sont dans la zone ostéopénique <sup>(26)</sup>.

Dans les ostéoporoses secondaires (corticothérapie au long cours, traitement par les anti-aromatases, hypogonadisme, hyperparathyroïdie, diabète, hypercorticisme, insuffisance rénale chronique ... , la qualité de l'os, reflet de la microarchitecture, est la première altérée ; les répercussions significatives de la DMO sont plus tardives.

Une diminution de TBS est observée même à faible dose de glucocorticoïdes (5 mg/jour) alors que peu de changements apparaissent pour la DMO <sup>(27)</sup>.

Les mêmes constatations ont été retrouvées dans les fractures liées au diabète ; le TBS est plus sensible que la DMO <sup>(28)</sup>.

### Application pratique

Dans les situations où l'avis du spécialiste et l'usage d'outils de prédiction sont nécessaires à la décision thérapeutique et en l'absence de l'outil FRAX et de la courbe d'intervention thérapeutique, on peut avoir recours au TBS, reflet de la microarchitecture osseuse, pour mettre ou pas en route un traitement de l'ostéoporose.

Des études sont nécessaires pour déterminer la valeur seuil de décision thérapeutique de la population algérienne.

### Conclusion

La densité minérale osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons X ou (DXA) permet de d'obtenir une masse surfacique ( $g/cm^2$ ), véritable valeur quantitative de la densité minérale osseuse (DMO).

Bien qu'elle évalue un paramètre intermédiaire, elle participe amplement à la décision thérapeutique, elle est un bon outil de suivi et intervient dans la décision de l'arrêt ou de la poursuite du traitement anti-ostéoporotique.

### Date de soumission :

14 Juillet 2018

### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références

1. WHO Study Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy (2001) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 285:785-795.
3. Hui et al., 1989. S.L. Hui, C.W. Slemenda, P.H. Johnston, C.C.; Johnston Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. Ann. Intern. Med.
4. Ross et al. 1991. Ann Intern Med 114:919-923
5. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet. 1993; 341:72
6. Kanis JA, WHO study group. Assessment of fracture and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. Osteoporos Int 1994; 4 : 368-81.
7. Le Blanc ES, Hillier TA, Pedula KL, et al. Hip fracture and increased short-term but not long-term mortality in healthy older women. Arch Intern Med. 2011;171:1831-7;
8. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and

women. *JAMA* 2009; 301:513-21.

9. Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. The impact of non-hip non-vertebral fractures in elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:415-23.

10. Clinton J, Franta A, Polissar NL, Neradilek B, Mounce D, Fink HA, Schousboe JT, Matsen FA 3rd. Proximal humeral fracture as a risk factor for subsequent hip fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2009; 91:503-11.

11. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, Debiais F, Feron JM, Gauvain JB, Guggenbuhl P, Legrand E, Lehr-Drylewicz AM, Lespessailles E, Tremollières F, Weryha G, Cortet B, Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, *Revue du rhumatisme* (2018).

12. Wasnich RD, Miller PD. Anti-fracture efficacy of anti-resorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:231-6

13. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of non-vertebral fractures that occur during treatment with anti-resorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1586-92.

14. Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. The Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int* 2005; 16:842-8.

15. Austin M, Yang YC, Vittinghoff E et al.; FREEDOM Trial. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and non-vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2012; 27:687-93

16. Jacques RM, Boonen S, Cosman F et al. Relationship of changes in

total hip bone mineral density to vertebral and non-vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012; 27:1627-34.

17. Kendler DL, Marin F, Zerbinì CAF et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet* 2018; 391:230-240.

18. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR et al.; FLEX Research Group. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25:976-82.

19. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR et al.; FLEX Research Group. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25:976-82.

20. Cosman F, Cauley JA, Eastell R et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment? *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4546-54

21. Ferrari S, Libanati C, Lin CJF et al. Percentage of women achieving non-osteoporotic BMD T-scores at the spine and hip over 8 years of denosumab treatment. *J Bone Miner Res* 2014;29 (Suppl.1):FR0391,

22. Kanis JA et al, *J Bone Miner Res*, 1994;9:1137-1141 courbe OMS

23. Winzenrieth R. et al. *JCD* 2012

24. Hans D et al. *JCD* 2011

25. Roux JP. Et al *Osteoporosis Int* 2012. 23: (Suppl 2): S85-386; P597.

26. Hans et al. *JBMR* 2011

27. Colson et al, *GIO* 2011

28. W Leslie et al, 2013, *JCEM*

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT :** DIACENE 50 mg, gélule.**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Diacérine ..... 50 mg, Pour une gélule. Excipients : Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, Excipient à effet notoire : lactose monohydraté **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Gélule.**4. DONNEES CLINIQUES :** 4.1. Indications thérapeutiques : Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou. Le traitement avec la diacérine est déconseillé chez les patients atteints de coxarthrose à destruction rapide, car ils sont susceptibles de présenter une réponse plus faible à ce médicament. 4.2. Posologie et mode d'administration : Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans le traitement de l'arthrose. Voie orale. RESERVE A L'ADULTE plus de 15 ans .La diacérine est déconseillée chez les patients âgés de plus de 65 ans. Comme certains patients peuvent présenter des selles molles ou des diarrhées, la dose initiale recommandée est de 50 mg une fois par jour au dîner pendant les 2 à 4 premières semaines de traitement, puis la dose journalière recommandée est de 50 mg deux fois par jour. Le traitement doit être pris avec des aliments, une gélule au petit-déjeuner et l'autre gélule au dîner. Les gélules doivent être avalées telles quelles, sans les ouvrir, avec un verre d'eau. Chez la personne âgée, et chez l'insuffisant rénal modéré, il n'y a pas lieu de modifier la posologie. Chez le patient insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), les posologies quotidiennes sont à réduire de moitié. 4.3. Contre-indications : Ce médicament est contre-indiqué en cas de : Colopathie organique inflammatoire (recto-colite ulcéreuse, maladie de Crohn...), syndrome occlusif ou sub-occlusif, syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée, hypersensibilité à la rhéine et aux substances d'activité proche, hypersensibilité à l'un des excipients, épisode actuel et/ou antécédent de maladie hépatique. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Diarrhée : La prise de diacérine entraîne fréquemment des diarrhées qui peuvent conduire à une déshydratation et à une hypokaliémie. En cas de diarrhée, il est recommandé aux patients d'arrêter le traitement avec la diacérine et de contacter leur médecin afin d'envisager d'autres alternatives thérapeutiques. Les patients traités par diurétiques nécessitent des précautions particulières en raison des risques de déshydratation et d'hypokaliémie. Les patients traités avec des glucosides cardiotoniques (digitoxine, digoxine) doivent également faire l'objet de précautions particulières en cas d'hypokaliémie. Éviter la prise concomitante de laxatifs. Hépatotoxicité : Des taux élevés d'enzymes hépatiques sériques et des lésions hépatiques aiguës symptomatiques ont été observés avec la diacérine dans la période post-commercialisation. Avant d'initier le traitement avec la diacérine le médecin doit interroger le patient sur les comorbidités éventuelles, sur les maladies hépatiques en cours, sur les antécédents hépatiques et dépister les causes majeures d'atteinte hépatique active. Un diagnostic de maladie hépatique est une contre-indication à l'utilisation de la diacérine. Les signes d'atteinte hépatique doivent être surveillés et la diacérine doit être utilisée avec précaution en cas de traitement concomitant avec d'autres médicaments entraînant des lésions hépatiques. Il est recommandé aux patients de limiter leur consommation d'alcool pendant le traitement avec la diacérine. Le traitement avec la diacérine doit être arrêté en cas d'élévation des enzymes hépatiques sériques ou de signes ou symptômes suspectés de lésion hépatique. Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'hépatotoxicité et qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de symptômes évoquant des lésions hépatiques. Autres mises en gardes : DIACENE, gélule ne doit pas être administré aux enfants de moins de 15 ans. Ce médicament est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement. Le médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : + Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes et hydroxydes d'aluminium, de calcium et de magnésium) : Diminution de l'absorption digestive de la diacérine. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la diacérine (plus de 2 heures, si possible). + Diurétiques et/ou glucosides cardiotoniques : La prise de diacérine peut entraîner des diarrhées et une hypokaliémie. L'administration concomitante de diurétiques (diurétiques de la branche ascendante de l'anse de Henle et thiazidiques) et/ou glucosides cardiotoniques (digitoxine, digoxine) doit faire l'objet de précautions particulières en raison de l'augmentation du risque d'arythmie. 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement : Grossesse : Chez l'animal, une étude expérimentale a montré un retard d'ossification chez le fœtus, dû à un effet materno-toxique à fortes doses. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la diacérine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de ce médicament est déconseillée pendant la grossesse. Allaitement : Il est déconseillé d'administrer ce produit à la femme en période d'allaitement, le passage des dérivés anthraquinoniques dans le lait maternel dans des

proportions minimales ayant été mis en évidence dans la littérature. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Sans objet. 4.8. Effets indésirables : Effets gastro-intestinaux : • Très fréquent (>1/10) : diarrhée, douleur abdominale. • Fréquent (>1/100 et <1/10) : selles fréquentes, flatulence. En règle générale, ces effets diminuent au cours du traitement. Dans certains cas, la diarrhée est sévère, avec des complications telles qu'une déshydratation et des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique. Une pigmentation de la muqueuse recto-colique (mélanose colique) a été rarement observée. Affections hépato-biliaires : • Rare ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ) : cas d'élévation des enzymes hépatiques sériques. Troubles rénaux et urinaires : • Fréquence indéterminée : chromaturie. Réactions cutanées et sous cutanées : • Fréquent (>1/100 et <1/10) : prurit, éruptions, eczéma. Données issues de la surveillance post-commercialisation : Des cas de lésion hépatique aiguë, avec des taux élevés d'enzymes hépatiques ont été rapportés dans la période post-commercialisation avec la diacérine. La plupart des cas sont apparus au cours des premiers mois de traitement. Les patients doivent être surveillés afin de détecter des signes et des symptômes de lésion hépatique. 4.9. Surdosage : En cas de surdosage, peut survenir une diarrhée profuse. Un traitement symptomatique sera institué : corriger les troubles hydro-électrolytiques si nécessaire. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :** 5.1. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : ANTI-ARTHROSIQUE (M : MUSCLE ET SQUELETTE). La diacérine est un dérivé anthraquinonique qui possède une activité anti-inflammatoire modérée. Elle est anti-inflammatoire à fortes doses, sans effet irritant sur l'estomac. Son action est lente et apparaît vers le 30ème jour de traitement et est significative vers le 45ème jour. L'effet est additif, en association avec les AINS. In vitro, la diacérine a montré les propriétés suivantes : • une inhibition de la phagocytose et de migration des macrophages, • une inhibition de la production de l'interleukine 1, • une réduction de l'activité collagénolytique. Dans certains modèles, la diacérine stimule la synthèse des protéoglycanes, des glycosaminoglycanes et de l'acide hyaluronique. Une action favorable sur le cartilage a été mise en évidence sur plusieurs modèles animaux. Une étude multicentrique, randomisée, en double insu (étude ECHODIAH) visant à évaluer l'effet de la diacérine sur la progression du pincement articulaire a été réalisée pendant une durée de 3 ans chez 507 patients souffrant de coxarthrose. Elle a comparé la prise matin et soir de 50 mg de diacérine (n=255) à celle d'un placebo (n=252). L'efficacité a été évaluée selon les deux critères principaux suivants : • pourcentage de patients aggravés radiologiquement (définis par une diminution radiologique de plus de 0,5 mm de l'interligne articulaire), • vitesse annuelle de pincement de l'interligne articulaire (mm/an). 269 patients ont terminé l'étude. A 3 ans, selon l'analyse en intention de traiter : • la proportion de patients subissant une progression radiologique de plus de 0,5 mm est significativement moindre dans le groupe diacérine que dans le groupe placebo (50,7 % versus 60,4 %,  $p = 0,036$ ); • la vitesse annuelle de pincement (0,39 mm/an) n'est pas significativement différente entre les deux groupes. La signification clinique de ces résultats en termes de pronostic n'est pas connue. 5.2. Propriétés pharmacocinétiques : • La diacérine, après administration orale, subit l'effet de premier passage hépatique et est désacétylée en totalité sous forme de rhéine. Celle-ci est sulfoconjuguée. • Après absorption d'une dose unique de 50 mg de diacérine, le pic plasmatique survient en moyenne au bout de 2,5 heures et la Cmax est de l'ordre de 3 mg/l. • La prise de DIACENE, gélule au cours du repas augmente la biodisponibilité (l'aire sous la courbe augmente de près de 25 %) et l'absorption est retardée. • Pour des doses comprises entre 50 et 200 mg de DIACENE, gélule en prise unique, tous les paramètres pharmacocinétiques sont indépendants de la dose. • La fixation protéique est très élevée (99 %). Il s'agit essentiellement d'une liaison à forte affinité sur l'albumine. • La demi-vie d'élimination de la rhéine est approximativement de 4,5 heures. La quantité totale excrétée dans les urines est de 30% environ. La rhéine est éliminée dans les urines à 80 % sous formes sulfo et glucuroconjuguées et à 20 % sous forme inchangée. • A doses répétées (50 mg x 2 par jour), DIACENE, gélule présente une accumulation faible. • Chez les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), les aires sous courbe et la demi-vie d'élimination sont doublées et l'élimination urinaire est réduite de moitié. • Chez les sujets âgés, compte tenu de la bonne tolérance du produit, il n'est pas nécessaire de modifier la dose, malgré l'élimination plus lente. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES :** 6.1. Incompatibilités : Sans objet. 6.2. Durée de conservation : 2 ans. 6.3. Précautions particulières de conservation : Pas de précautions particulières de conservation. 6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur : 30 gélules sous Blister (PVC/PPVC/Alu). 6.5 Mode d'emploi: voie orale avec un verre d'eau au milieu des repas, une gélule au petit déjeuner et l'autre gélule au dîner, les gélules doivent être avalées telles quelles, sans les ouvrir. **7-Condition de délivrance :** tableau : Liste I. Présentation : boîte de 30 gélules, **9-Fabricant** et détenteur de la Décision d'Enregistrement : SANAMED, siège social : Hai Si Toufik N°16, Zeralda, Unité de production 45,48 Ferme Yessouel Kouider Zone d'activité Zeralda-Alger. D.E.N° : 17/04B 045/097.