



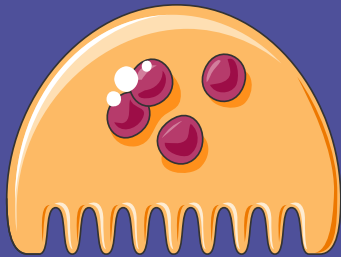
# L'ostéoporose post ménopausique

Georges JEAN-BAPTISTE

## Un remodelage osseux contrôlé et régulé

Le remodelage osseux dépend de l'âge, de facteurs hormonaux et vitaminiques <sup>1,2</sup>

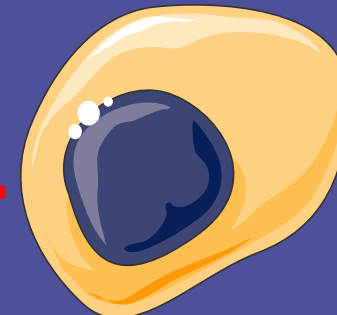
### Résorption osseuse ostéoclaste



Estrogènes  
Progestérone  
Androgènes  
Calcitonine

+ Hormone parathyroïdienne  
+ Hormone thyroïdienne  
+ Calcitriol

### Formation osseuse ostéoblaste



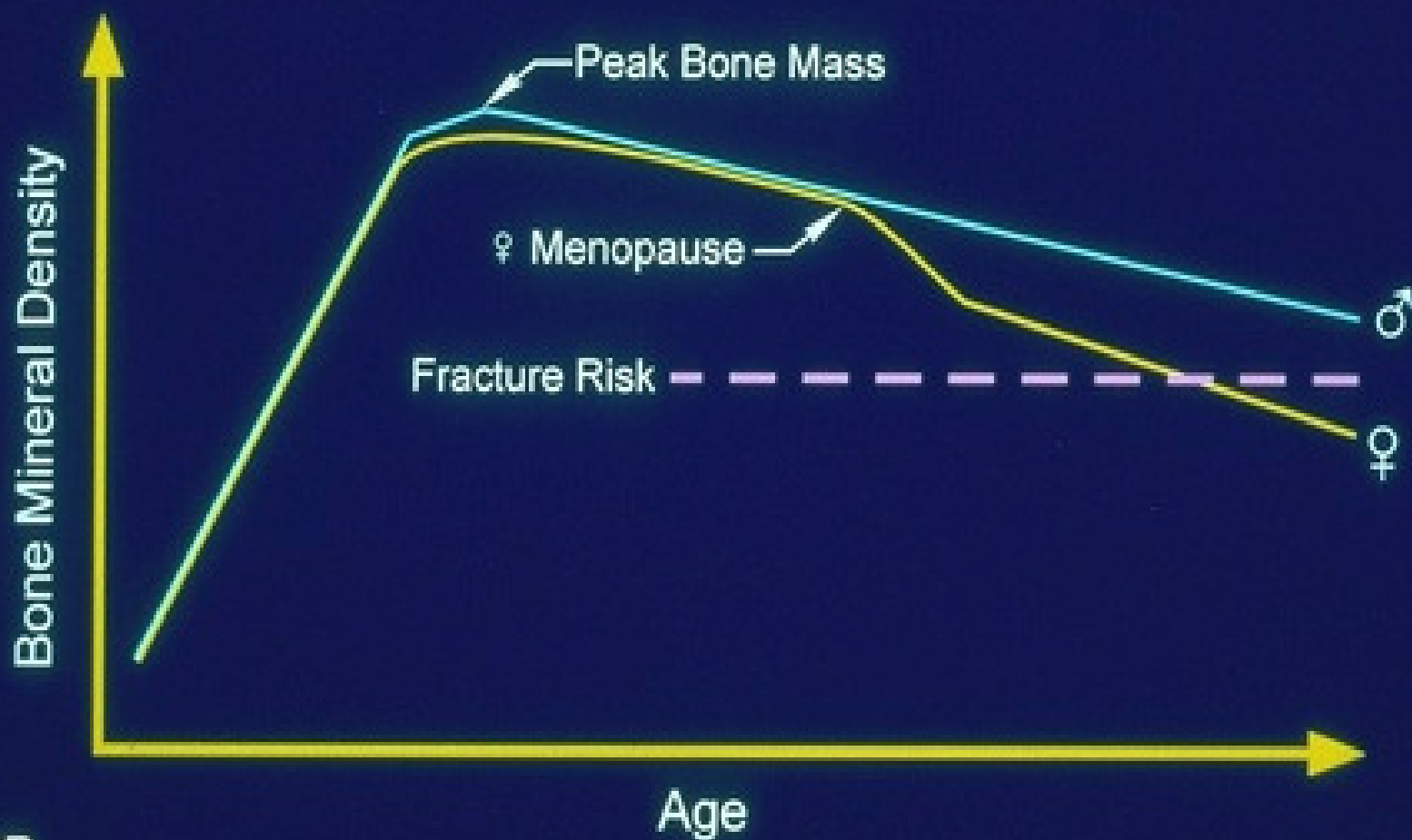
Glucocorticoïdes  
- Âge

+ Insuline

<sup>1</sup> Lahalle S et Cohen-Solal M. Physiologie de l'os, vieillissement osseux et ostéoporose. Synoviale, octobre 2003 n°124, disponible sur le site [www.medspe.com](http://www.medspe.com)

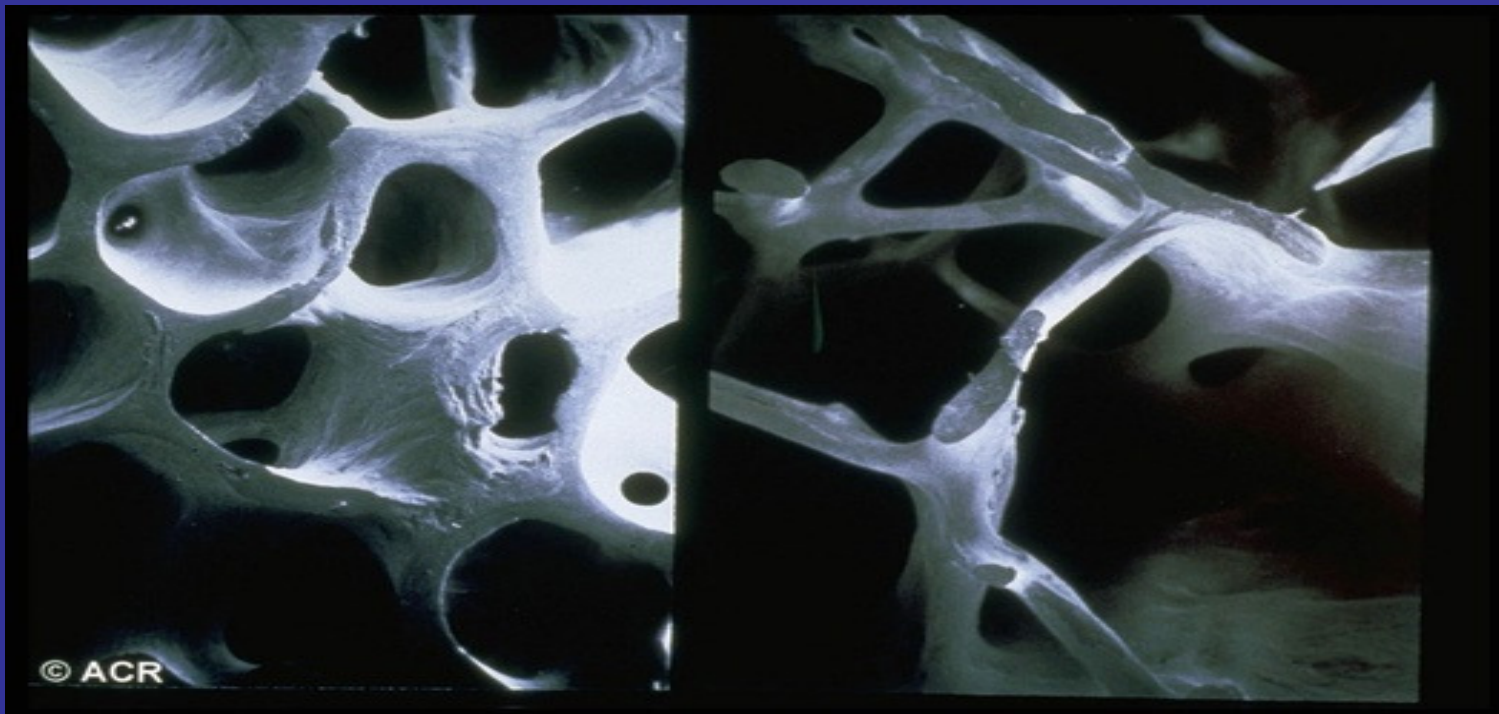
<sup>2</sup> Expertises collectives INSERM. Les rapports de l'année 1996. Ostéoporose. Stratégies de prévention et de traitement. Partie I. Données biologiques. Disponible sur le site <http://ist.inserm.fr/basisrapports/osteo.html>

# Changes in Bone Density with Age



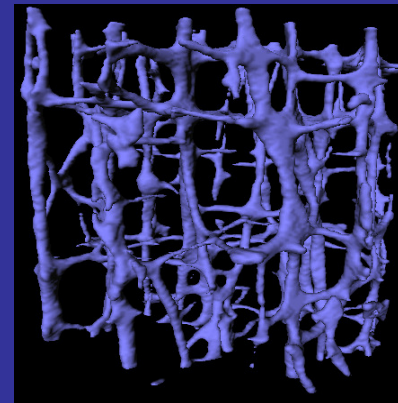
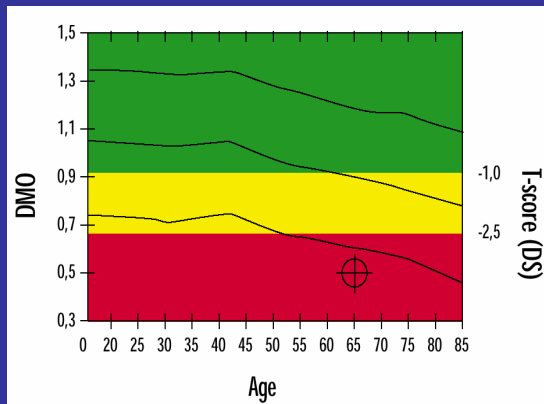
# Définition

- Affection diffuse du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations microarchitecturales conduisant à une fragilité osseuse et à un risque accru de fractures



**Diminution de la masse osseuse  
(aspect quantitatif)**

**Détérioration de la micro-architecture du tissu osseux  
(aspect qualitatif)**

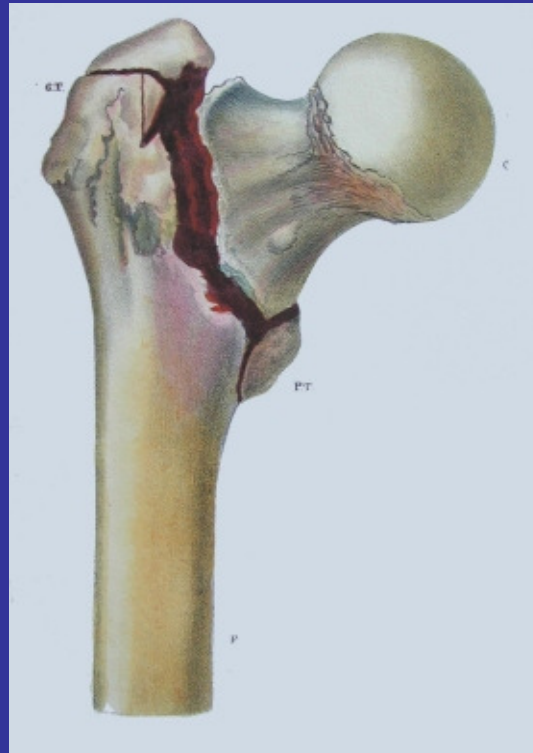


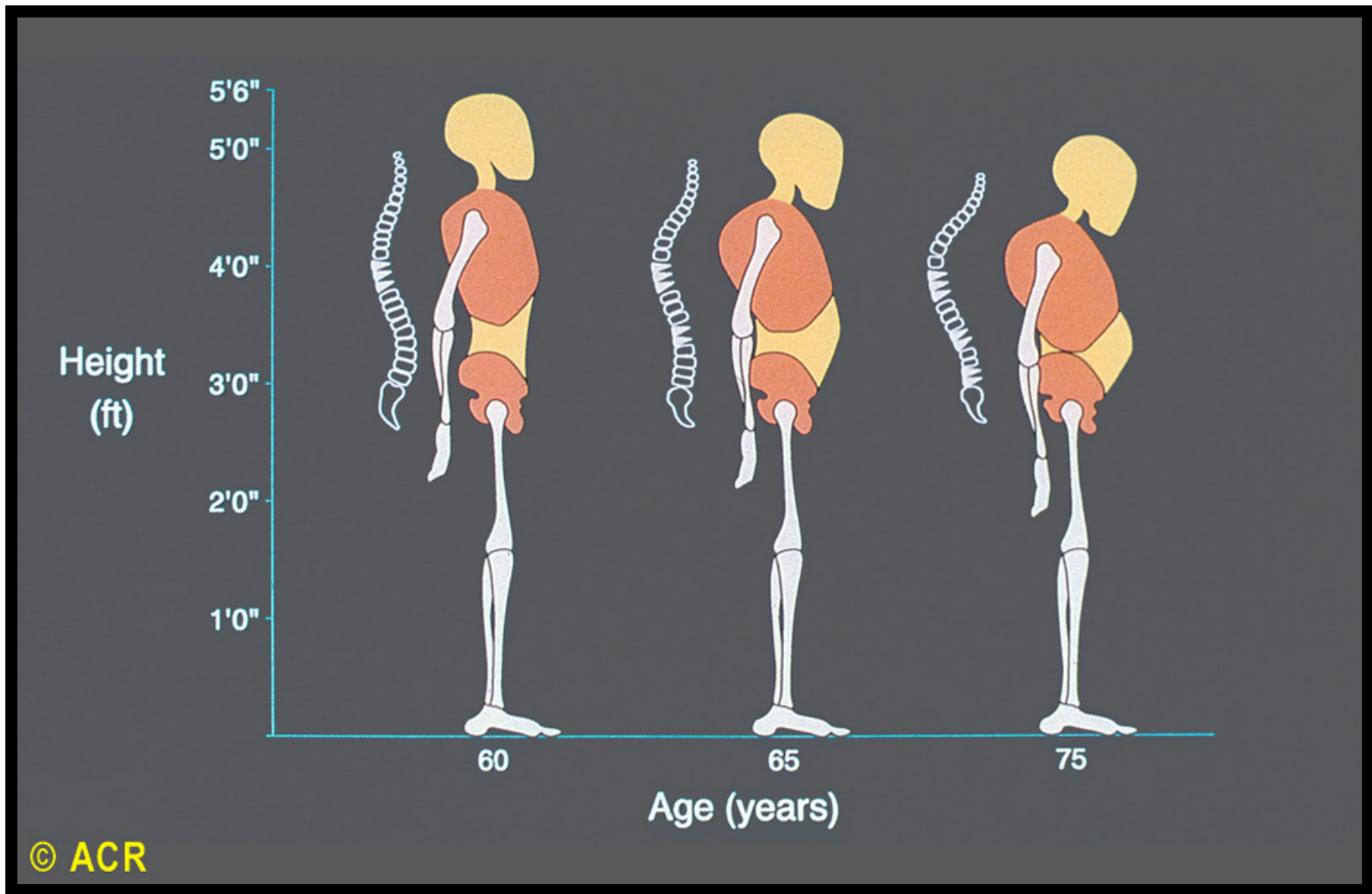
**Fragilité osseuse**

**Augmentation du risque de fractures**

# Complications de l'ostéoporose

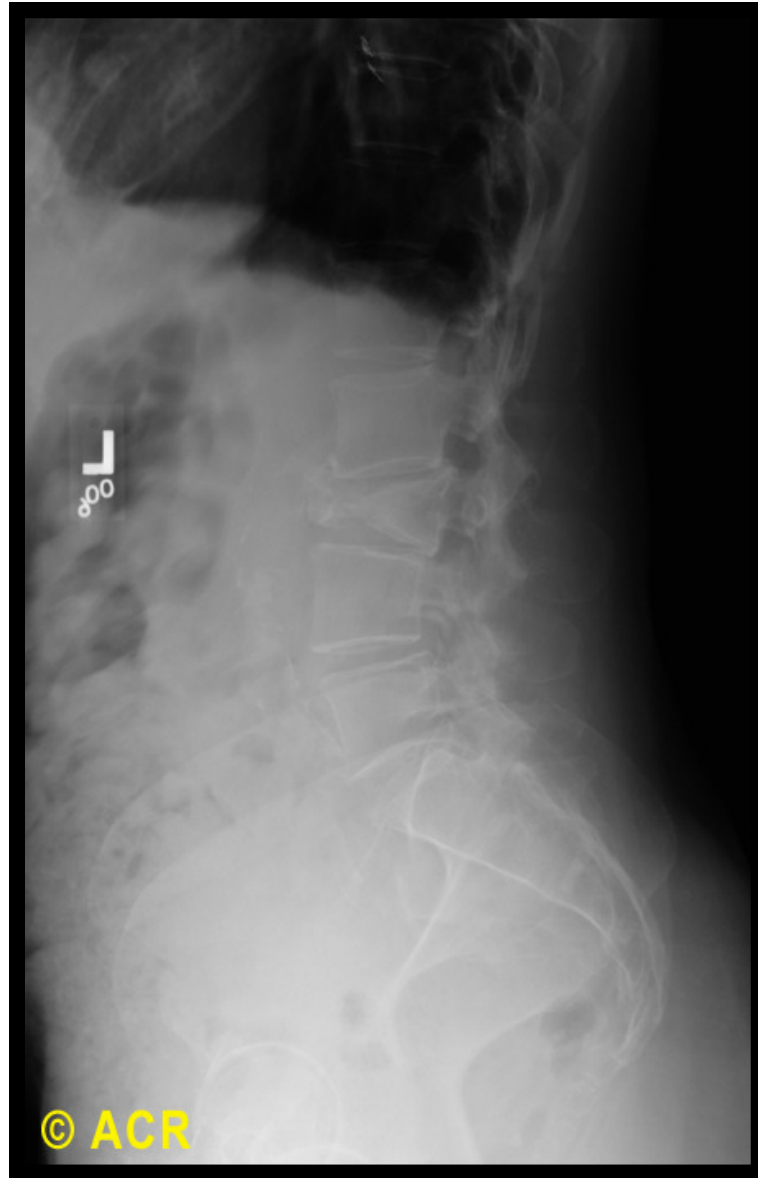
- Asymptomatique
- Fractures  
col fémoral  
corps vertébral  
poignet (Colles)





© ACR

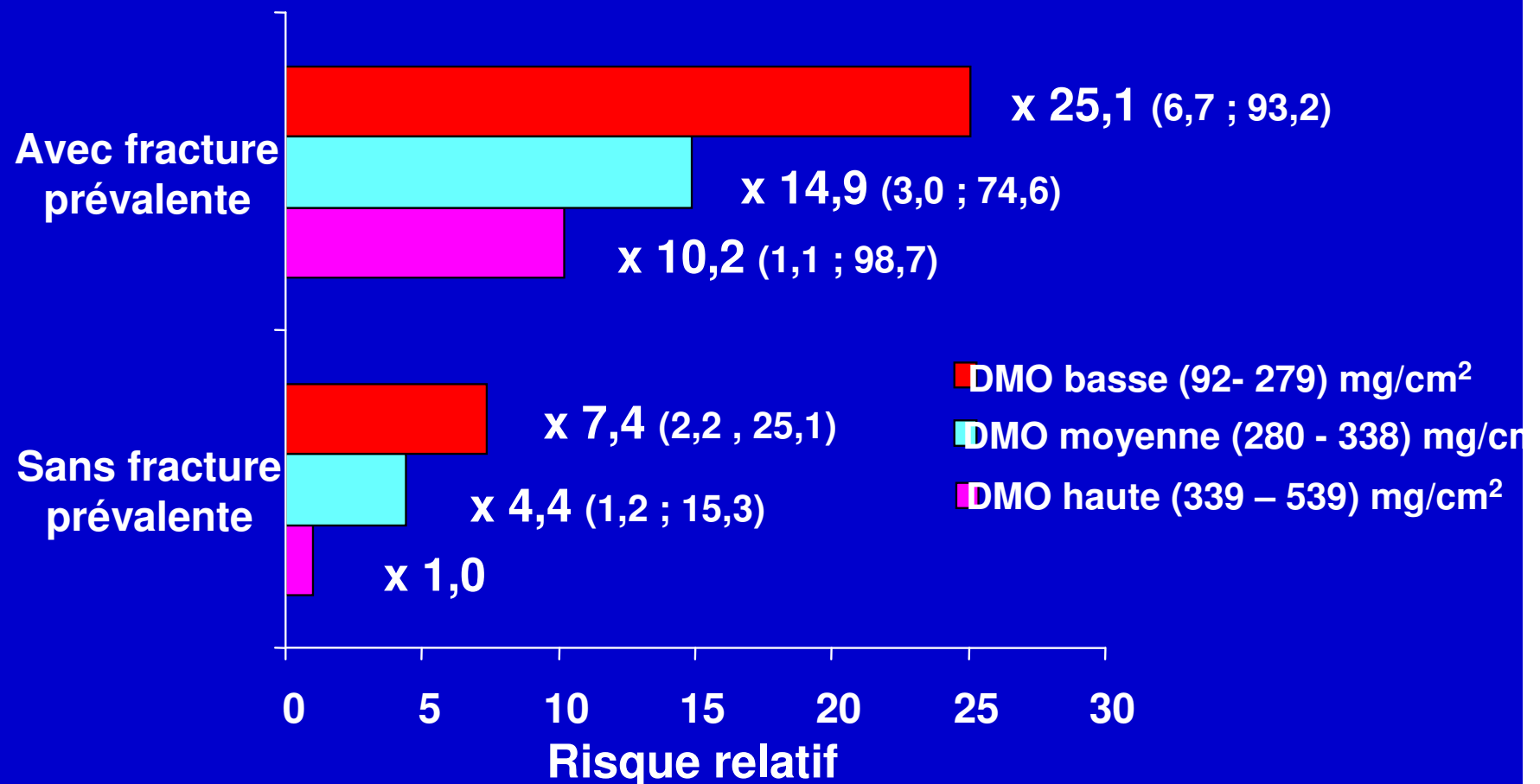




Copyright © 1972-2004 American College of Rheumatology Slide Collection. All rights reserved.

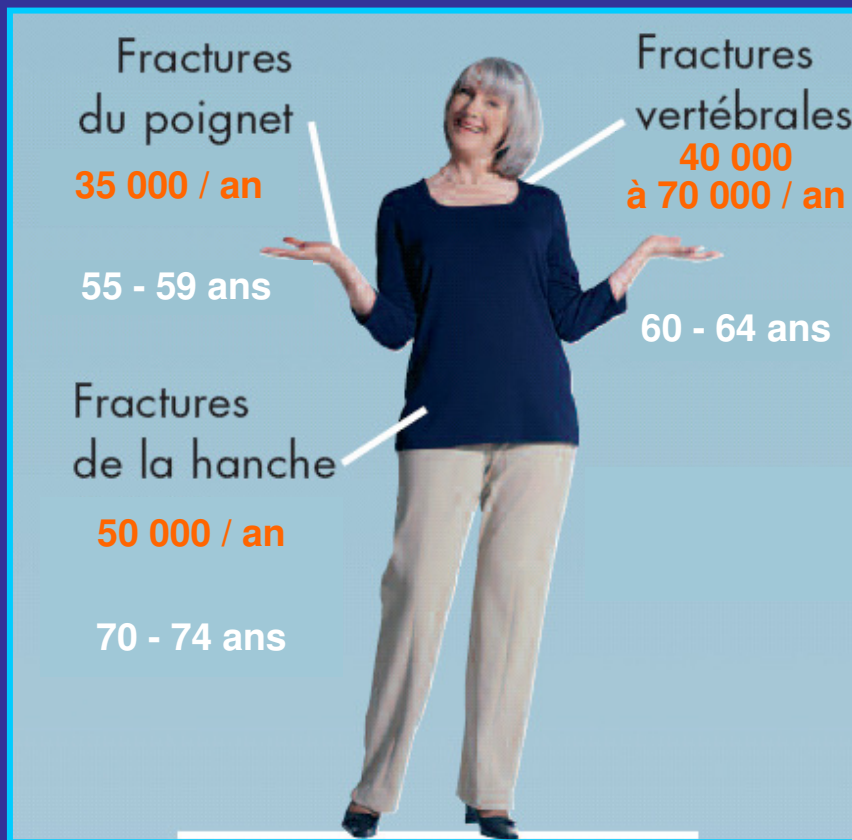
# Relation entre DMO et fractures vertébrales

- Une DMO basse prédit le risque de fractures vertébrales
- La présence d'une fracture antérieure est un facteur de risque indépendant



# Conséquence de l'ostéoporose : les fractures

*Chronologie et fréquence estimée  
des fractures ostéoporotiques <sup>1,2</sup>*



PHYSIOPATHOLOGIE

## La fracture vertébrale :

- **La plus fréquente** : près d'**1** fracture ostéoporotique sur **2** est une fracture vertébrale <sup>3</sup>
- Très souvent **asymptomatique** <sup>4</sup>
- L'existence d'une fracture vertébrale ostéoporotique multiplie par **5** le risque de récurrence de fracture <sup>3, 5</sup>

<sup>1</sup> Melton LJ *et al.* Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparaison of urban with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int* 1999;9:29-37

<sup>2</sup> ANAES. Diagnostic de l'ostéoporose en rhumatologie chez les femmes ménopausées. Rapport d'élaboration de référentiel d'évaluation des pratiques professionnelles. Juillet 2004.

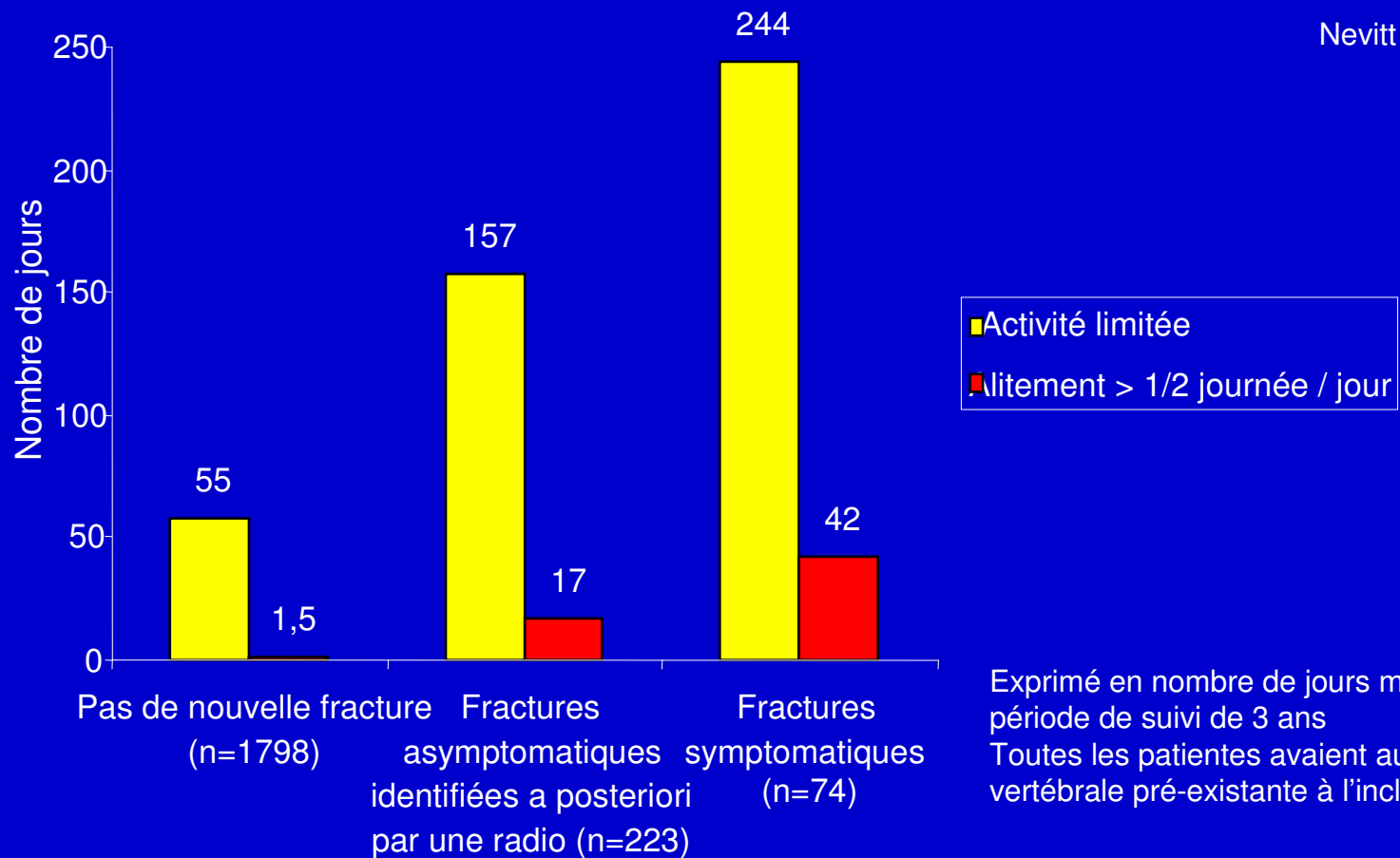
<sup>3</sup> How fragile is her future? A report investigating the current understanding and management of osteoporosis around the world today. Osteoporosis research in partnership with International Osteoporosis Foundation (IOF)-2000.

<sup>4</sup> Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Actualisation 2006. Argumentaire. Janvier 2006

<sup>5</sup> L'ostéoporose dans la Communauté Européenne : plan d'action. Rapport sur les étapes clés d'une Europe exempte de fractures par fragilité. Novembre 2003. Rapport du groupe consultatif de l'Union Européenne sur l'Ostéoporose.

# Conséquences des fractures vertébrales sur la vie quotidienne des patientes

Nevitt et al., Arch Intern Med.  
2000;160;77-85



Exprimé en nombre de jours moyens au cours de la période de suivi de 3 ans  
Toutes les patientes avaient au moins une fracture vertébrale pré-existante à l'inclusion

**Diminution de l'activité et allongement du temps d'alitement après une fracture vertébrale qu'elle soit douloureuse ou non**

# Conséquences de la fracture de hanche sur la vie des patientes

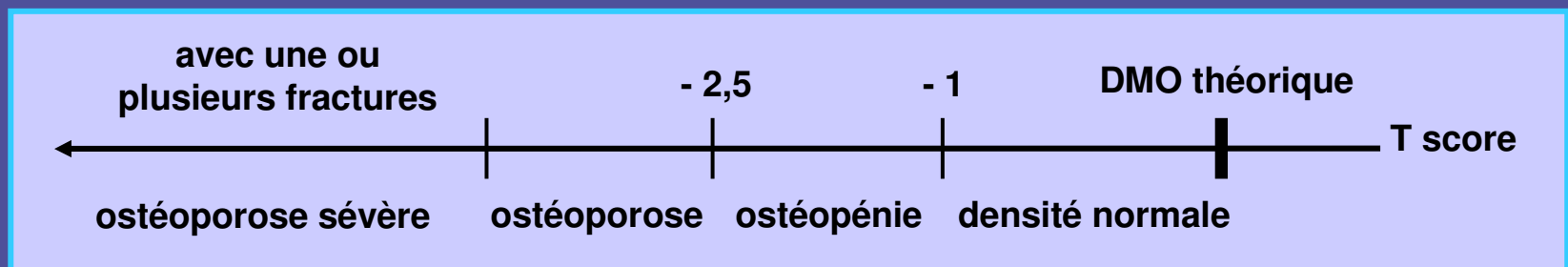
## *Dans l'année qui suit la fracture...*

- 20% des femmes atteintes de fracture de hanche décèdent
- 40% ne peuvent plus marcher sans assistance
- 60% à 80% ont des difficultés pour les gestes simples de la vie courante (ex : faire sa toilette, cuisiner, s'habiller, faire les courses, le ménage, utiliser une voiture)

## Mesure de la densité minérale osseuse DMO

- **La densitométrie par absorptiométrie biphotonique aux rayons X** est la technique de référence pour estimer la résistance osseuse par la mesure du contenu minéral osseux <sup>1</sup>
- Il est recommandé de réaliser la mesure de la DMO sur 2 sites ; le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur <sup>2</sup>
- **Expression du T score** : écart (nombre d'écart type) entre la DMO mesurée et la DMO théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux.

Les définitions de l'OMS sont <sup>1</sup> :

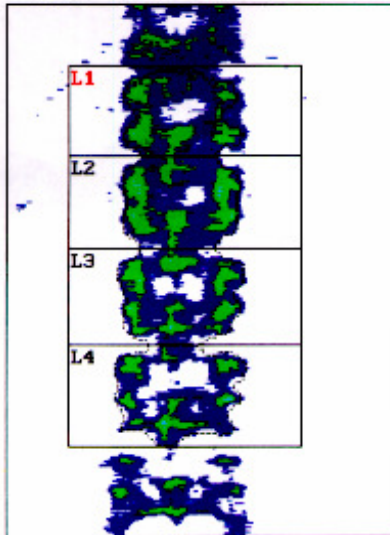


<sup>1</sup> Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Actualisation 2006. Nouvelles recommandations. Le Quotidien du Médecin. Janvier 2006

<sup>2</sup> ANAES. Diagnostic de l'ostéoporose en rhumatologie chez les femmes ménopausées. Référentiel d'auto-évaluation des pratiques en rhumatologie. Juillet 2004.

# SCP CRT Cluny

k = 1.140 d0 = 45.0(1.000H) 5.432



14.Avr.1999 09:50 [77 x 128]  
Hologic QDR-4500 (S/N 47868)  
Colonne Lombaire VB.20a:5

K04149985 Mer 14.Avr.1999 09:56  
Nom: BAUDIN EVA  
Comment.: bilan osteoporose  
ID: 718 Sexe: F  
S.S.: Race: W  
C. P.: Taille: 152.00 cm  
Opérateur: JT Poids: 42.00 kg  
Mé(e) le: 28.Nov.31 Age: 67  
Médecin: ARFI

CV DMO TOTALE POUR L1 - L4 1.0%

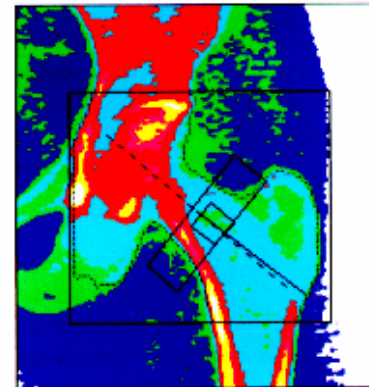
F. C. 1.047 1.033 1.000

Région	Zone est. (cm <sup>2</sup> )	CMO est. (g)	DMO (g/cm <sup>2</sup> )
L2	11.21	6.67	0.595
L3	11.03	7.12	0.602
L4	12.09	7.41	0.613
<b>TOTAL</b>	<b>35.14</b>	<b>21.21</b>	<b>0.604</b>



# SCP CRT Cluny

k = 1.137 d0 = 49.3(1.000H) 4.833



14.Avr.1999 10:01 [91 x 79]  
Hologic QDR-4500 (S/N 47868)  
Hanche Gauche VB.20f:5

K04149986 Mer 14.Avr.1999 10:00  
Nom: BAUDIN EVA  
Comment.: bilan osteoporose  
ID: 718 Sexe: F  
S.S.: Race: W  
C. P.: Taille: 152.00 cm  
Opérateur: JT Poids: 42.00 kg  
Mé(e) le: 28.Nov.31 Age: 67  
Médecin: ARFI

CV DMO TOTALE 1.0%

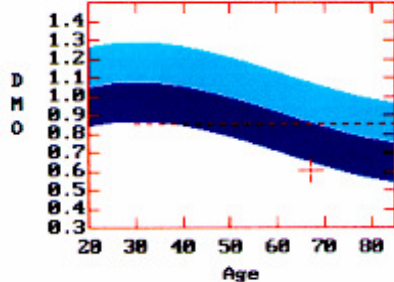
F. C. 1.047 1.033 1.000

Région	Zone est. (cm <sup>2</sup> )	CMO est. (g)	DMO (g/cm <sup>2</sup> )
Col	3.92	2.12	0.541
Troch	9.87	4.13	0.418
Int.Tr	5.77	3.96	0.686
<b>TOTAL</b>	<b>19.56</b>	<b>10.20</b>	<b>0.522</b>
T.Ward	1.24	0.44	0.358
Midline ( 88, 74)-(150, 22)			
Col	-49 x 15 at [ 24, 21		
Troch	4 x 47 at [ 0, 0]		
T.Ward	-11 x 11 at [ 6, -2]		



# SCP CRT Cluny

a Colonne Lomb.  
Données de référence \*



DMO(L2-L4) = 0.604 g/cm<sup>2</sup>

Région	DMO	T(30.0)	Z
N/A			
L2	0.595	-3.93 50%	-2.04 73%
L3	0.602	-4.30 56%	-2.30 70%
L4	0.613	-4.57 55%	-2.51 69%
L2-L4	0.604	-4.32 56%	-2.33 70%

\* Correspondance âge et sexe

T = peak bone mass

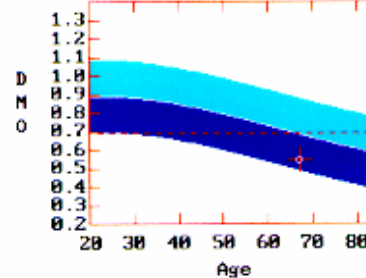
Z = age matched

TK 25 Oct 91



# SCP CRT Cluny

f GHanche  
Données de référence \*



DMO(Coll1G) = 0.541 g/cm<sup>2</sup>

Région	DMO	T	Z
Col	0.541	-3.54 60% (22.0)	-1.43 79%
Troch	0.418	-3.30 58% (30.0)	-1.93 71%
Int-Tr	0.686	-3.30 60% (29.0)	-1.05 73%
<b>TOTAL</b>	<b>0.522</b>	<b>-3.70 54% (28.0)</b>	<b>-2.20 66%</b>
T.Ward	0.358	-3.90 45% (28.0)	-1.04 76%

\* Correspondance âge et sexe

T = peak bone mass

Z = age matched

TK 25 Oct 91



K04149985 Mer 14.Avr.1999 09:56  
Nom: BAUDIN EVA  
Comment.: bilan osteoporose  
ID: 718 Sexe: F  
S.S.: Race: W  
C. P.: Taille: 152.00 cm  
Opérateur: JT Poids: 42.00 kg  
Mé(e) le: 28.Nov.31 Age: 67  
Médecin: ARFI

Commentaire du médecin:

Forte demineralisation de la colonne

avec T = 56% et Z = 70% .

La DMO = 0,604

K04149986 Mer 14.Avr.1999 10:00  
Nom: BAUDIN EVA  
Comment.: bilan osteoporose  
ID: 718 Sexe: F  
S.S.: Race: W  
C. P.: Taille: 152.00 cm  
Opérateur: JT Poids: 42.00 kg  
Mé(e) le: 28.Nov.31 Age: 67  
Médecin: ARFI

Commentaire du médecin:

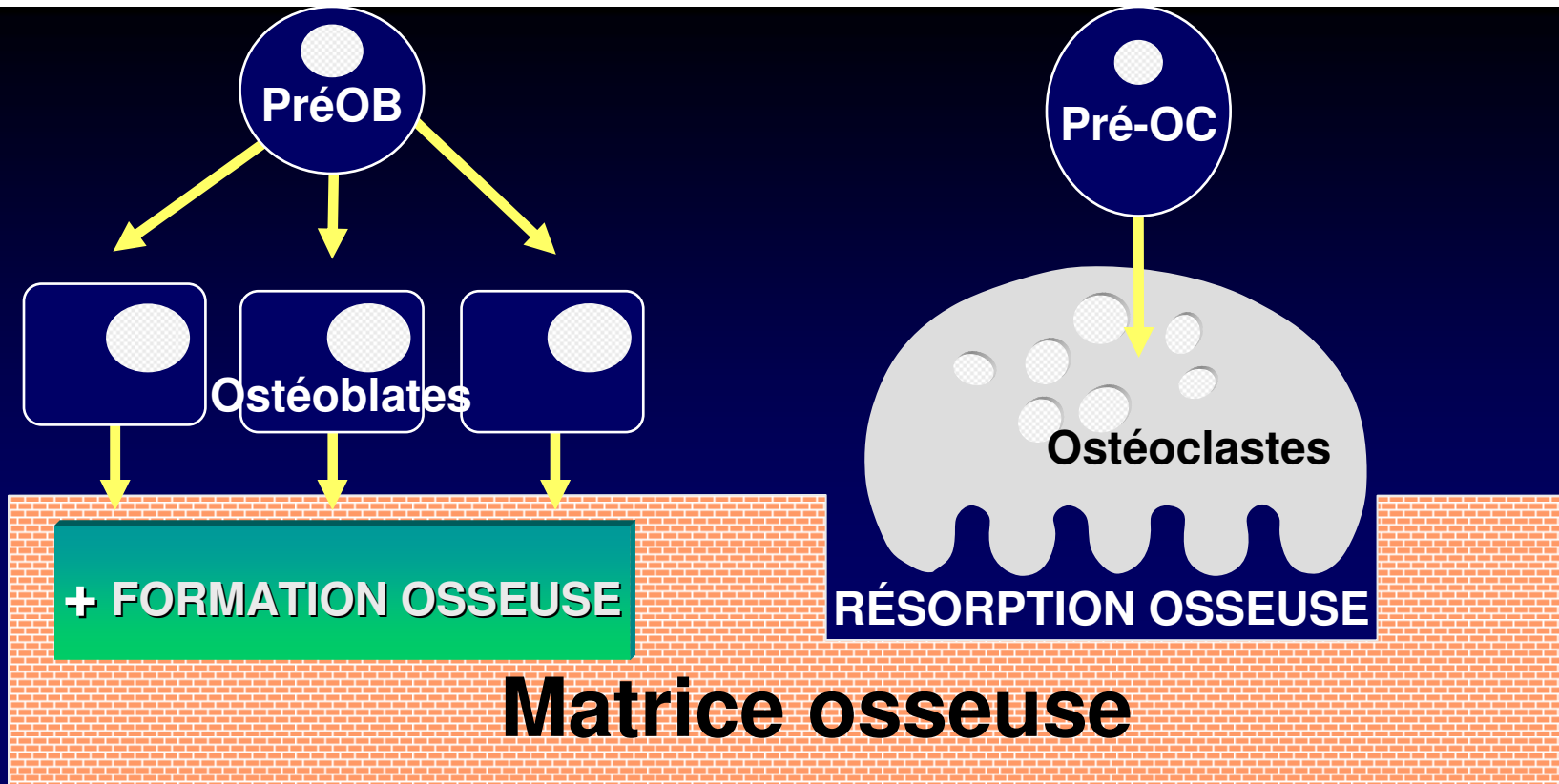
Osteoporose intense de la hanche avec

T = 54% et Z = 66% . Le triangle de

Ward est critique avec T = 45% .

La DMO = 0,522 .

- Les Bio-marqueurs du métabolisme osseux.



- Protéine matricielle (*dosage sérique*)

- Ostéocalcine (OC)
- Procollagène de type I
  - C terminal (PICP)
  - N terminal (PINP) +++

- Enzyme (dosage sérique)

- Phosphatase alcaline osseuse

- Produits de dégradation collagène

- Hydroxyprolinurie
- Déoxypyridinoline (DPD)
- C et N-télopeptides du collagène I
  - CTX sériques (= cross-laps)
  - CTX urinaires
  - NTX (S ou U)

# Intérêt des biomarqueurs à l'échelon individuel

## ■ Pas d'intérêt diagnostic

*Afssaps Octobre 2004*

- Sauf si T score « limite »
- et autres facteurs de risques absents

## ■ Pas d'intérêt dans le choix du traitement *K, Briot, Ch Roux 11/2005*

## ■ Intérêt dans le suivi dans certains cas

- Prédiction précoce de l'efficacité antifracturaire d'un traitement

- Antirésorptifs : baisse du CTX de 40% à 3mois

- Tériparatide: augmentation du PINP

- Ranélate : à 3 mois baisse du CTXs et augmentation PINP et PA (moindre)

- Mais .... Variabilité de la méthode de dosage 15 à 30%

*Si dosage initiaux  
normaux inutile de les  
répéter*

*P. Delmas 2004*

# Objectif thérapeutique

« L'objectif du traitement de  
l'ostéoporose  
est la prévention des fractures. »

*ANAES*

ANAES : ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez les sujets traités par corticoïdes :  
méthodes diagnostiques et indications. Avril 2001.

# Identifier les facteurs de risque de masse osseuse basse

**Les principaux facteurs de risque sont :**

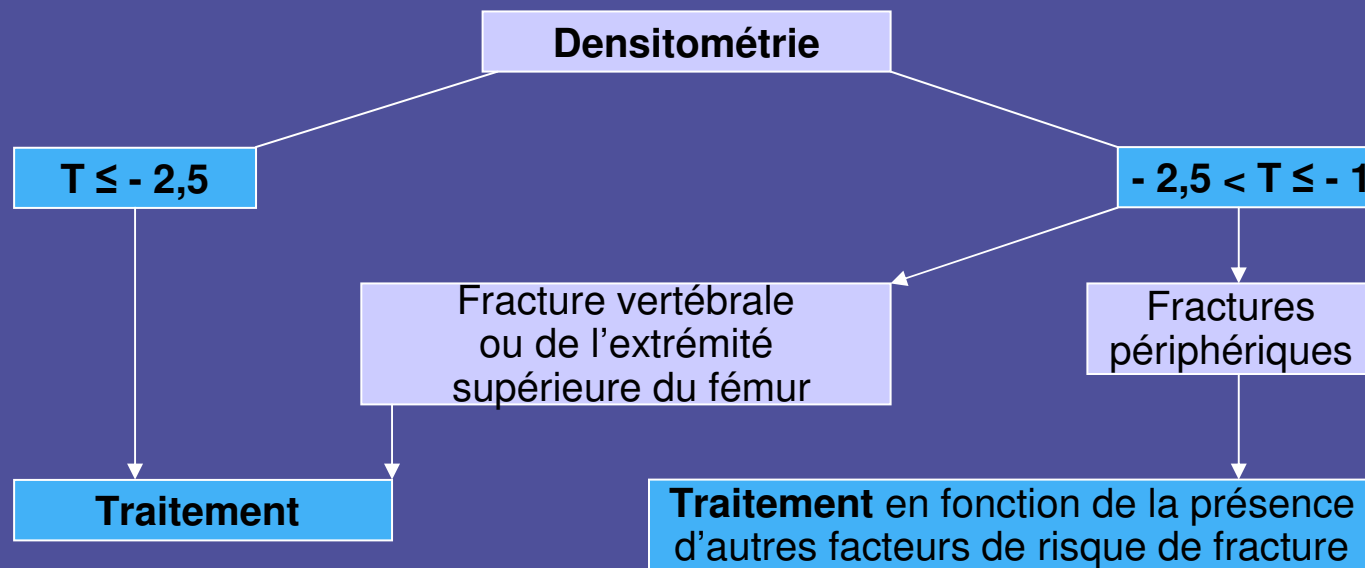
- **Age (nombre d'années depuis la ménopause)**
- **Sexe féminin**
- **Race caucasienne ou asiatique**
- **Ménopause précoce ou chirurgicale**
- **Absence de traitement hormonal substitutif**
- **Faible indice de masse corporelle (< 19 kg/m<sup>2</sup>)**
- **Antécédents familiaux de fracture ostéoporotique**
- **Alimentation (carence vitamino-calcique)**
- **Faible activité physique**
- **Consommation d'alcool ou de tabac**
- **Prise de corticoïdes**

# Identifier les facteurs de risque de chute

- Troubles de l'équilibre, de la vue
- Maladies neurologiques centrales
- Médicaments : anti-hypertenseurs, sédatifs,...
- Alcool
- Environnement (tapis, ...)

## Stratégie thérapeutique en cas de fracture <sup>1</sup>

- La recherche d'une cause métabolique ou maligne est indispensable avant de porter le diagnostic d'ostéoporose.



<sup>1</sup> Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Actualisation 2006. Nouvelles recommandations. Le Quotidien du Médecin. Janvier 2006

# TT ostéoporose ménopause (AFFSAPS 2006): facteurs de risques à prendre en considération pour les indications thérapeutiques

## • Indépendants de la DMO

- Âge +++
- Antécédent Fracture (perso/familial)
- Corticothérapie (ancienne/actuelle)
- IMC < 19/Kg/m<sup>2</sup>
- Troubles neuromusculaires
- Tabagisme
- Plus de 3 maladies chroniques
- Polyarthrite rhumatoïde
- K sein
- Élévation marqueurs résorption

## • Liés à la DMO

- Ménopause précoce
- Aménorrhée
- Immobilisation prolongée
- Carence vitamino-calcique

# Les moyens thérapeutiques

- L'activité physique
- La supplémentation vitamino calcique
- Les modificateurs du métabolisme osseux

# Calcium et Vit D

- Apports associés aux autres traitements
- prévention des hyperparathyroïdies secondaires
- 1200 mg/j + vit D 800 UI/j diminue de 29% le risque de fracture du fémur chez les femmes de 80 ans institutionnalisés

## Traitement de l'ostéoporose <sup>1,2</sup>

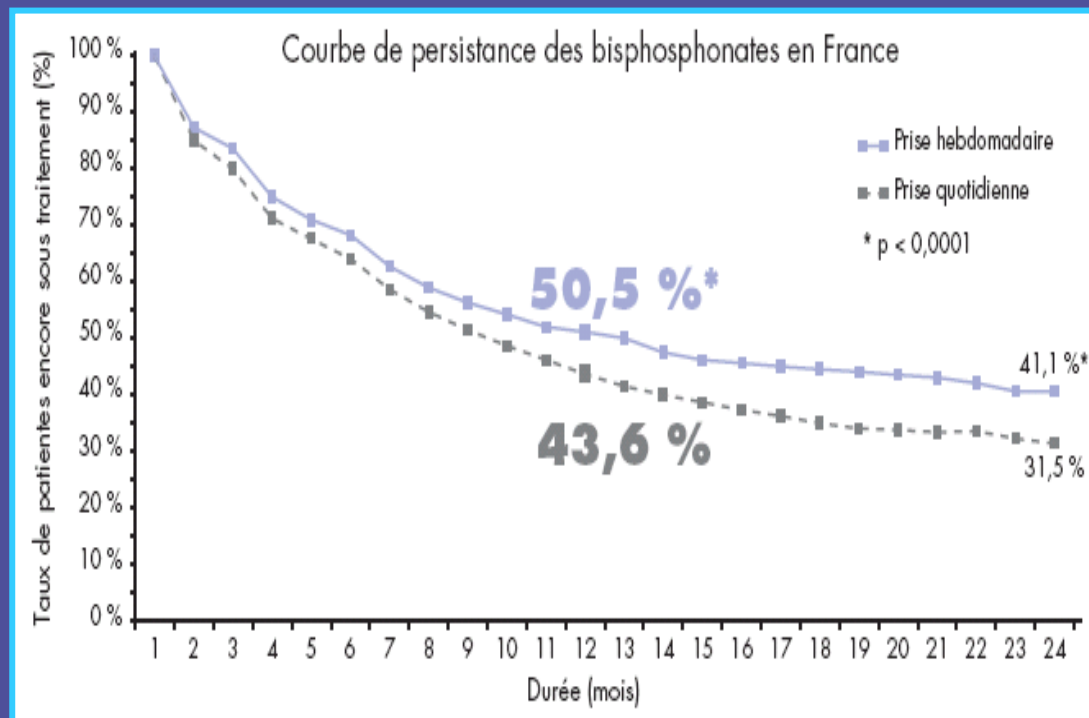
<b>Traitement préventif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• le Traitement Hormonal de la Ménopause (THM)</li> </ul>	réduction de la résorption osseuse
<b>Traitements curatifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM)</li> <li>• les bisphosphonates (BP)</li> <li>• le ranelate de strontium (SR)</li> <li>• les peptides de la famille de l'hormone parathyroïdienne (PTH)</li> </ul>	<p>réduction de la résorption osseuse</p> <p>réduction de la résorption osseuse</p> <p>réduction de la résorption osseuse et stimulation de la formation osseuse</p> <p>stimulation de la formation osseuse</p>

1 Meunier PJ *et al.* L'ostéoporose. Edition Masson, 2005. Collection Consulter et prescrire : 120-125

2 Reginster JY et Devogelaer JP. Traitement de l'ostéoporose postménopausique en 2004. Rev Med Liege 2004; 59 (11): 633-647

## Un constat dans l'ostéoporose : une adhérence au traitement insuffisante

- Au bout d'un an, seulement **50,5 %** des femmes sous bisphosphonate hebdomadaire et **43,6 %** des femmes sous bisphosphonate quotidien sont encore sous traitement <sup>1</sup>



1. Fardellone P. *et al.* Comparaison of the persistence of daily and weekly bisphosphonates in French female patients treated for osteoporosis. *J.Bone Miner.Res.* Sep.2005;20 suppl.1:S1-S512.SU416.

# Traitement Hormonal substitutif

- **Avantages**  
traitement des troubles climatiques  
favorise la construction osseuse  
niveau de preuve sur fractures périphériques  
et vertébrales
- **Inconvénients:**  
risque accrue de cancer du sein

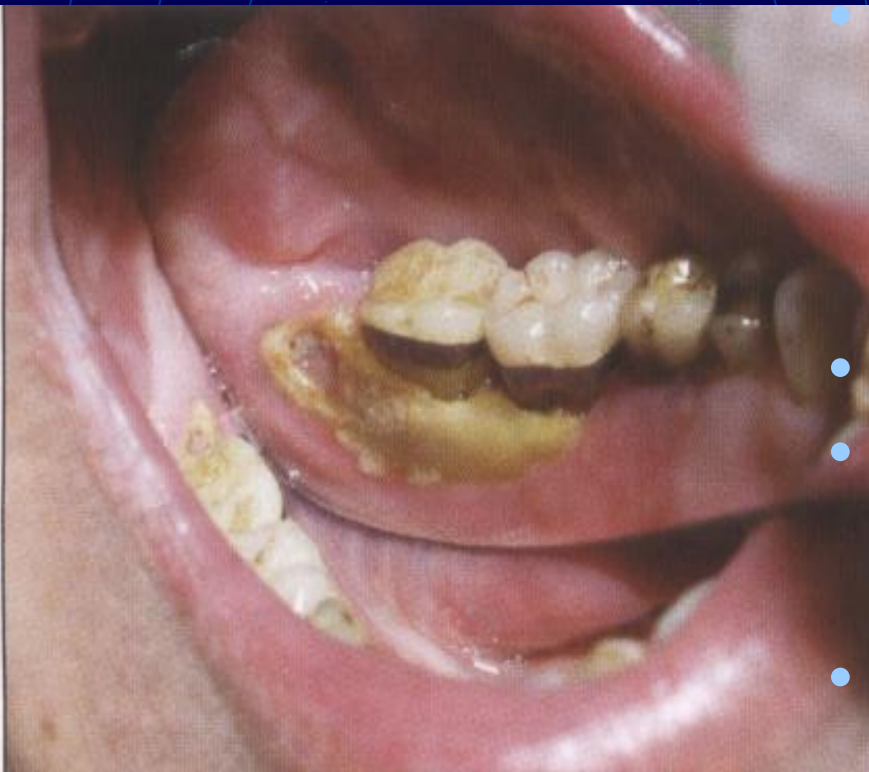
# Les Biphosphonates

- Alendronate *Fosamax*
- Résidronate *Actonel*
- Ibandronate: *Bonviva*
- Mode d'action:  
inhibition de la résorption osseuse
- Niveau de preuves:  
DMO, Vertèbre, Col fémoral
- Administration :  
per os: 1cp/j ou 1cp/sem, ou 1cp/mois  
perfusion 1fois/4 mois (ibandronate), 1fois/an  
Zoledronate

# Biphosphonates : effets secondaires

- Digestifs: reflux gastro oesophagien  
précaution administration
- Insuffisance rénale: clearance >40ml/mn
- Propres aux perfusions:  
Syndrome pseudo grippal  
hypocalcémie  
nécrose mandibulaire

# Ostéonécrose mandibulaire : une nouvelle complication des bisphosphonates



- Médicaments incriminés
  - Zolédronate, Pamidronate
    - Myélome, cancer
    - Exceptionnel dans l'ostéoporose
  - Après utilisation prolongée
- Risque accru si soins dentaires
- Mécanismes
  - Effet anti-angiogénique bisphosphonates ?
  - Contamination septique
- Recommandations AFFSAPS 2005
  - Soins dentaires préventifs avant l'instauration du tt

# Les SERM

## modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes


- Raloxifène  
*Optruma, Evista*
- Mécanisme action:  
stimulation des récepteurs oestrogénique de l'os:  
inhibition de la résorption.
- Traitement pers os 1cp/j
- Niveau de preuve :  
DMO et fracture vertébrale
- Effets secondaires:  
Diminution du risque de Cancer du sein  
accidents thrombo emboliques ?

# Ranelate de strontium

## *Protelos*

- Mécanisme action:  
activation ostéoblastique  
inhibition ostéoclastique
- Niveau de preuve  
Vertèbre et hanche  
comparable aux biphosphonates
- Administration  
2g/j le soir, 2 heures après le dîner( + Ca Vit D)
- Tolérance:  
rénale et hépatique:bonne  
accidents veineux thrombo emboliques

# La PTH (tériparatide)

- Fraction 1-34 PTH (biologiquement active)
  - Stimule la formation osseuse :
    - Présence de récepteur PTH sur ostéoblastes
    - Libération facteurs de croissance : IGF 1 TGF $\beta$
    -  nombre d'ostéoblastes et le tissu ostéoïde
  - Stimule la résorption osseuse (ostéoclastes)
- L'action anabolique de la PTH si le traitement est bref et discontinu
  - Amélioration quantitative et qualitative de l'os

# PTH et ostéoporose

- **AMM Européen 2003 du tériparatide (*forstéo\**) (*protéact\**)**
  - Indication : « ostéoporose post ménopausique avérée »
    - Formes sévères avec tassement vertébraux
      - Remboursement : au moins 2 tassements vertébraux
    - Efficacité sur l'incidence des fractures non vertébrales non démontrée
  - **Effets secondaires :**
    - Nausées, céphalées, vertiges
    - Hypercalcémie modérée et transitoire
  - **Modalités de prescription**
    - Médicament d'exception (prix)
    - Injection s/c (stylo-prérempli) quotidienne
  - **Durée de traitement : 12- 18 mois**

# DUREE DE TRAITEMENT (selon AFSAPS 2006)

- FONCTION de la durée d'efficacité connue et des effets indésirables éventuels
- Durée maximum de suivi
  - THS : 5 ans
  - Raloxifène : 4 ans
  - Alendronate : 10 ans
  - Risédronate : 7 ans
  - PTH : 18 mois
  - Ranélate de strontium : 5 ans

# Age de début du traitement

- Un bénéfice est obtenu sur le risque fracturaire même avec un début tardif.

# TERIPARATIDE

Échec ou  
intolérance

Échec ou  
intolérance

Échec ou  
intolérance

ménopause

**THS**

**SERM**

**BIPHOSPHONATE**

**Strontium**

Alternative:  
SERM  
biphosphonate

Alternative:  
biphosphonate  
strontium

Alternative:  
strontium

Alternative:  
BIPHOSPHONATE

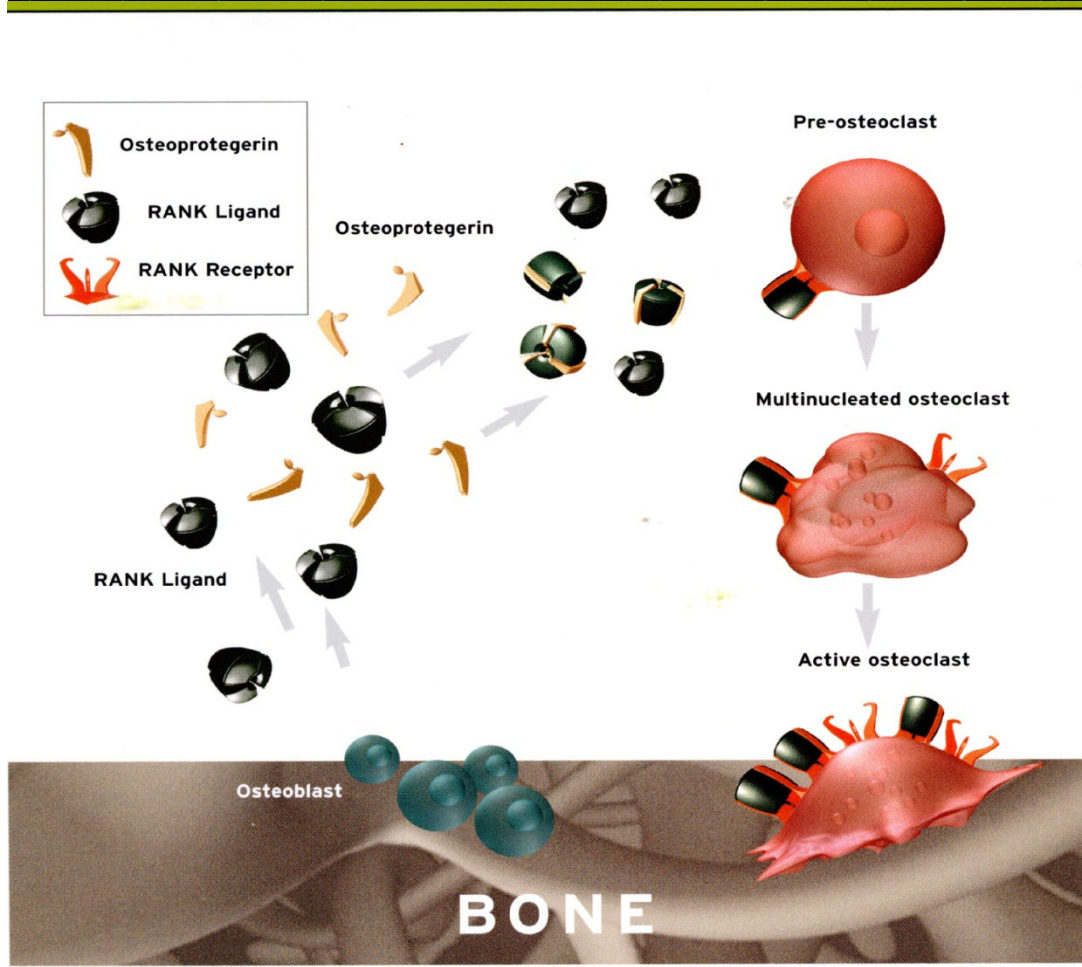
5ans

5ans

80ans et +



# Biothérapies de l'ostéoporose



## • Activateur ostéoclastique

- RANKL
- Antagoniste RANK
  - Ostéoprotégérine

## • Ac monoclonal antiRANKL

- denosumab
- Efficacité à 12 mois
  - DMO lombaire /col
  - Marqueurs remodelage

# La radiologie interventionnelle

- Vertébroplastie
- Kyphoplastie
  - Introduction d'un ballonnet corps vertébral
  - **But : antalgique ( réduction de la cyphose ?)**
  - **Risques :**
    - Passage extra vertébral du ciment
    - Augmentation de risque de fractures sous/sus jacente
      - 48 vertébro/kypho versus 192 traitements conventionnels
      - Augmentation de risque : OR 4,3 à 6,5
      - Dans les 90 jours suivant le geste
  - **Prudence dans les tassements porotiques**

# Les autres causes d'ostéoporoses

- Hpercorticisme  
maladie de Cushing  
corticothérapie au long cours  
analogue de la LH-RH et anti aromatasés

# Ostéoporose post cortisonique

- Voie d'administration per os, parentérale mais aussi aérosol, percutanée
- Exposition au risque fonction de la dose quotidienne et de la durée : 7,5 mg/j pendant 3 mois
- Évolution rapide densitométrie à 6 mois

# Ostéoporose post cortisonique

- Mesures préventives:  
dépistage, supplémentation calcique  
bisphosphonates