

Ostéoporose :

De l'anamnèse au traitement...

Dr Emmanuel BIVER
Service des Maladies Osseuses
HUG

Objectifs d'apprentissage

- 1- Evaluer le risque fracturaire
- 2- Connaître les indications et modalités de prescription et d'interprétation de la minéralométrie
- 3- Identifier les indications à traiter et les molécules à prescrire

CAS N°1



- 55 ans, assistante de direction
- Concernée par l'ostéoporose (presse féminine), sa mère a présenté une fracture du col du fémur à l'âge de 66 ans, lors d'une banale chute mécanique de sa hauteur.
- ménopausée depuis environ 4 ans, pas de THS.
- a toujours fait attention à sa ligne grâce à des régimes qu'elle suit scrupuleusement (48kg pour 1m56).
- pas d'antécédent personnel ni de traitement.
- fume une dizaine de cigarettes par jours depuis des années.

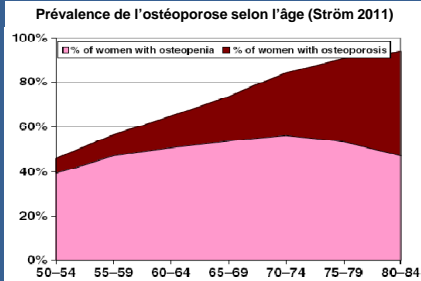
En connaissez-vous d'autres?

Facteurs de risque cliniques associés à une augmentation significative du risque de fracture en fonction de l'âge et du sexe

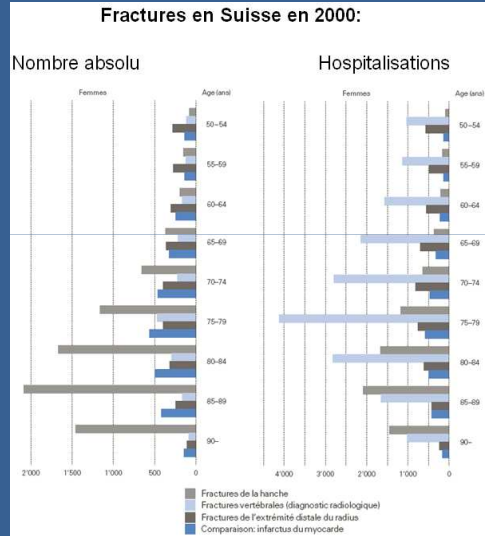
Femmes	< 50 ans	50 à 60 ans	> 60 ans
Hommes	< 60 ans	60 à 70 ans	> 70 ans
Fracture(s) vertébrale(s)	+ (D)	+ (A)	+ (A)
Glucocorticoïdes oraux ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone ≥ 3 mois	+ (A)	+ (A)	+ (A)
Syndrôme de Cushing	+ (B)	+ (B)	+ (A)
Hyperparathyroïdie primaire (pHPT)	+ (B)	+ (B)	+ (B)
Hypogonadisme (également ménopause précoce < 42 ans)		+ (B)	+ (B)
Traitement par glitazones chez les femmes		+ (D)	+ (A)
Fracture(s) non vertébrale(s) après l'âge de 50 ans		*	+ (A)
Traitement par inhibiteurs de l'aromatase		*	+ (A)
Thérapie antiandrogène		*	+ (A)
Arthrite rhumatoïde		*	+ (A)
Fracture du fémur proximal chez le père ou la mère			+ (A)
Poids insuffisant (IMC < 20)			+ (A)
Consommation de nicotine			+ (A)
Chutes multiples (plus d'une au cours des douze derniers mois)			+ (A)
Immobilité (besoin d'assistance pour sortir de chez soi)			+ (A-B)
Diabète sucré de type 1			+ (A)
Epilepsie/traitement antiepileptique			+ (A)
Opération Billroth II ou gastrectomie			+ (A)
Valeurs TSH < 0,3 mUI/l			+ (B)

* Décision individuelle.
+ Indications pour une intervention diagnostique (DXA, éventuellement analyses complémentaires en laboratoire).
A, B, C, D: degrés d'évidence.

Quelques données épidémiologiques

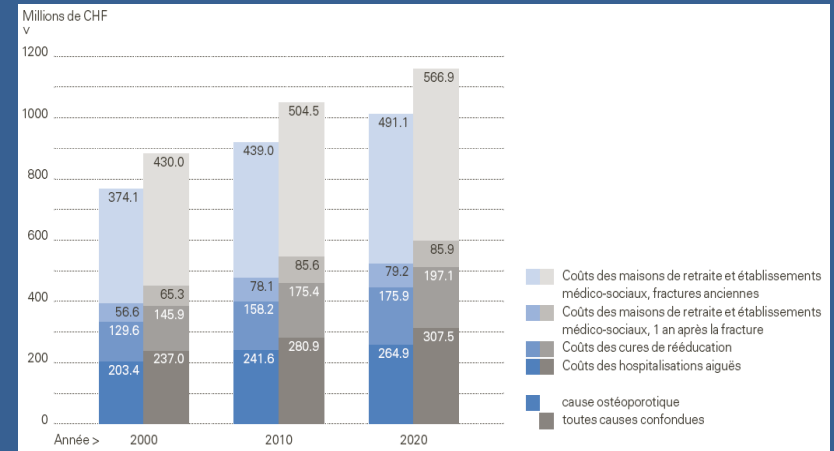


Risque de fracture après 50 ans en Suisse:
 - 51.3% pour les femmes (1femme/2)
 - 20.2% pour les hommes (1homme/5)



Quelques données épidémiologiques

Coûts des traitements hospitaliers provoqués par les fractures de la hanche, des vertèbres et de l'extrémité distale du radius en Suisse (à partir de l'âge de 45 ans) en 2000, 2010 et 2020 (Schwenkglens 2004).



FRAX

Pays: Suisse Nom/Identité: [A propos des facteurs de risques](#)

Questionnaire:

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance
 Âge: Date de Naissance: A: M: J:

2. Sexe Masculin Féminin

3. Poids (kg)

4. Taille (cm)

5. Fracture antérieure Non Oui

6. Parents ayant eu une fracture de la hanche. Non Oui

7. Actuellement Fumeur Non Oui

8. Glucocorticoïdes Non Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde Non Oui

10. Ostéoporose secondaire Non Oui

11. Acool trois unités par jour ou plus Non Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm²) Choisissez BM

BMI: 19.7
 The ten year probability of fracture (%)

sans DMO

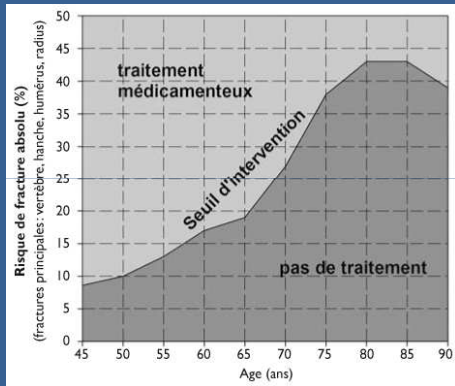
Major osteoporotic **13**

Hip fracture **1.8**

Score clinique FRAX

- Avantages
 - Outil simple aidant à identifier les patients à traiter
 - Probabilité à 10 ans de fracture ostéoporotique majeure (vertèbre, hanche, poignet)
 - Spécifique à chaque pays
 - Possible sans DMO
 - Adhère/observance du patient?
- Limitations
 - Pas « d'effet dose »: corticoïdes (dose/durée), fractures (nombre et sévérité)
 - Nombreux autres facteurs de risque, risque de chute...non pris en compte, « perception du risque » à l'anamnèse
 - Pas de seuil d'intervention, variable selon les conditions de chaque pays.
 - Non applicable aux patients traités

Seuil d'intervention (traitement pharmacologique) en fonction de la valeur du FRAX pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge pour la Suisse



Âge risque de fracture absolu (FRAX®)

50 ans ≥ 10%
 60 ans ≥ 15%
 70 ans ≥ 30%
 80 ans ≥ 40%

CAS N°1

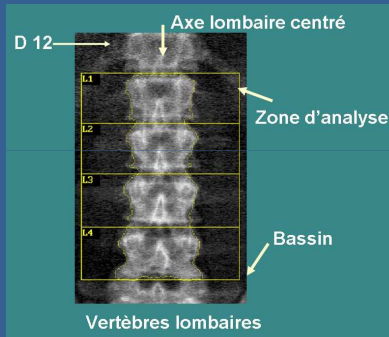


- Prescrivez-vous une minéralométrie?

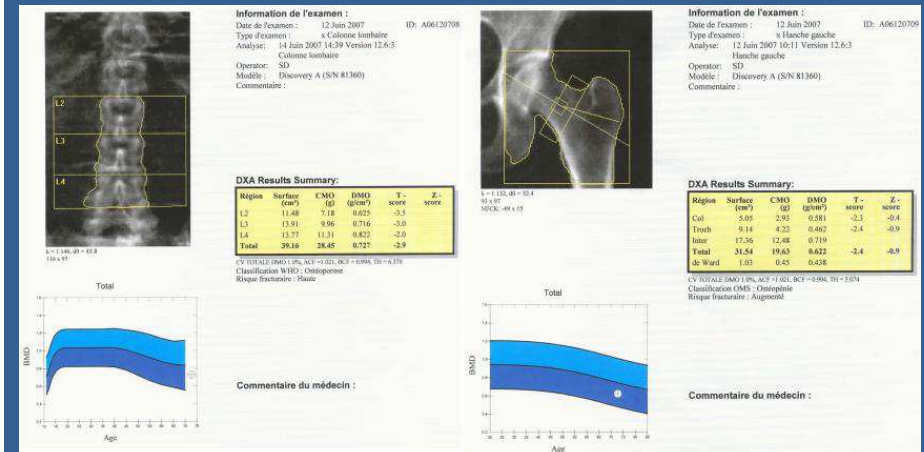
Indications DXA à caractère de prestation obligatoire en vertu de l'OFAS

1. Ostéoporose cliniquement manifeste (à partir de T-score < -2,5)
2. Antécédent de fracture lors de traumatisme inadéquat
3. Traitement aux stéroïdes de longue durée
4. Hypogonadisme
5. Troubles gastro-intestinaux (malabsorption, maladie de Crohn, colite ulcéreuse)
6. Hyperparathyroïdie primaire lors d'indication opératoire vague
7. Ostéogenèse imparfaite
8. Porteur de VIH
9. Suivi sous traitement (au maximum tous les deux ans)

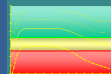
La densitométrie osseuse



La densitométrie osseuse

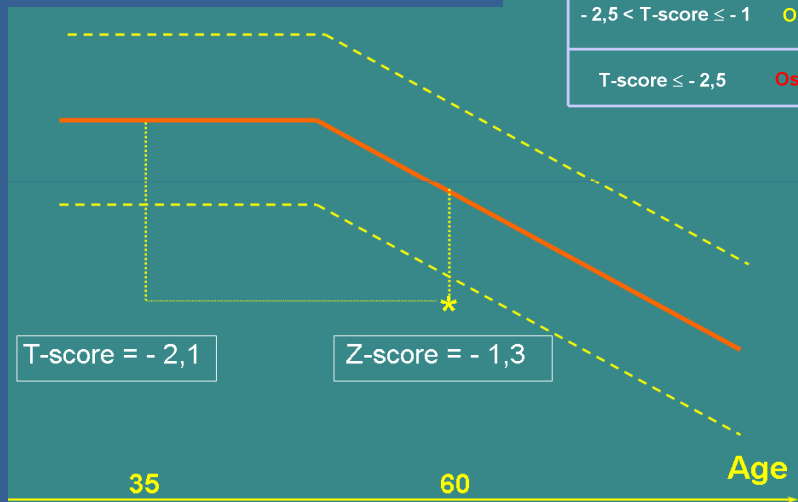


La densitométrie osseuse



Les critères OMS

- 1 < T-score Normal
- 2,5 < T-score ≤ - 1 Ostéopénie
- T-score ≤ - 2,5 Ostéoporose



CAS N°1



- DMO: Tscore = -2,8DS au col fémoral, -2,1DS au rachis lombaire.
- Diagnostic d'ostéoporose confirmé
- Quel bilan biologique de base?

Objectifs:

- Rechercher une ostéoporose secondaire ou ostéopathie déminéralisante :
 - Bilan pré-thérapeutique
 - NFS, plaquettes, VS
 - électrophorèse des protéines sériques
 - créatinine
 - phosphatases alcalines
 - Bilan phosphocalcique sanguin et urinaire : calcémie (+albumine), phosphatémie, calciurie
 - vitamine D (25OHD)
 - PTH
 - TSH
 - ± βcrosslaps (CTX), P1NP.



es 24 h

alcalique.

Le bilan phosphocalcique est normal au cours de l'ostéoporose primitive en l'absence de

- Arguments pour fracture vertébrale: perte de taille? Douleurs rachidiennes? ± VFA...Radio

CAS N°1

FRAX + DMO



- DMO: Tscore = -2,8DS au col fémoral, -2,1DS au rachis lombaire.

Country: Switzerland Name/ID: About the risk factors

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
 Age: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture No Yes

6. Parent Fractured Hip No Yes

7. Current Smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day No Yes

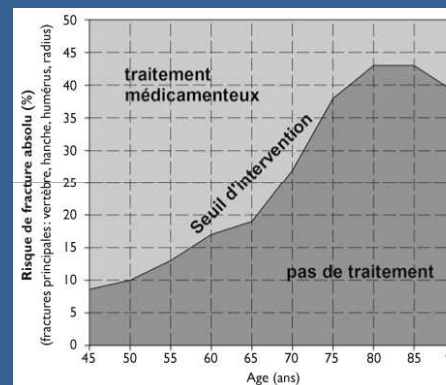
12. Femoral neck BMD (g/cm²)
 T-Score

BMI: 19.7
 The ten year probability of fracture (%)

with BMD

Major osteoporotic	20
Hip Fracture	6.0

Seuil d'intervention (traitement pharmacologique) en fonction de la valeur du FRAX pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge pour la Suisse



Âge

risque de fracture absolu (FRAX@)

- 50 ans ≥ 10%
- 60 ans ≥ 15%
- 70 ans ≥ 30%
- 80 ans ≥ 40%

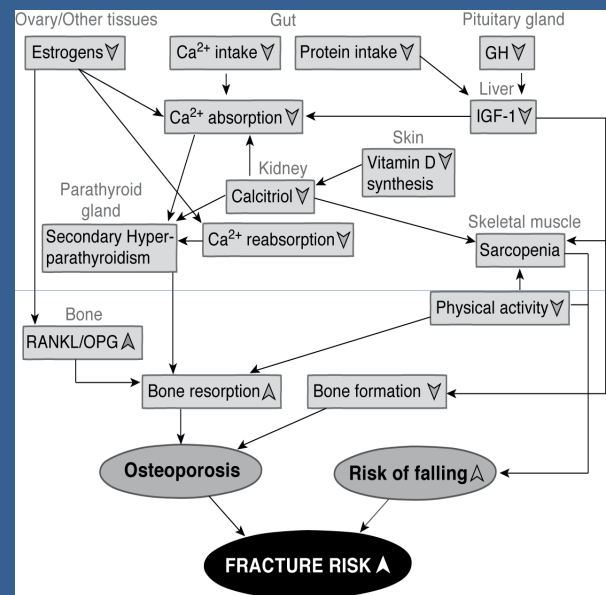
Pour notre patiente de 55 ans, le risque fracturaire absolu est de 20%...

CAS N°1



- DMO: Tscore = -2,8DS au col fémoral, -2,1DS au rachis lombaire.
- Diagnostic d'ostéoporose confirmé
- Quelles recommandations lui donnez-vous?
 - Activité physique?
 - Alimentation riche en Ca? Protéines?
 - Traitement de vit D? Calcium?
 - Traitement hormonal à base d'oestrogènes?
 - SERM?
 - Biphosphonates 1x/semaine? 1x/an?
 - Autre?
 - Monothérapie? /combinaison?
 - Quel bilan pré-thérapeutique (gynécologue, dentiste...?)

Pathogenesis of osteoporotic fracture



Adapted from Lammert E; Zeeb M. Metabolism of Human Diseases. Organ Physiology and Pathophysiology Springer 2014, in press

Préparations pour traitement pharmacologique de l'ostéoporose

BISPHOSPHONATES			
Augmentation de la DMO	1 an	3 ans	
- Rachis lombaire	+3-4%	+4-8%	
- Hanche	+1-2%	+2-4%	

	Fractures vertébrales	Fractures non vertébrales	Fractures de la hanche
Alendronate	A	A	A
Ibandronate	A	A*	NE
Riséronate	A	A	A
Zoléronate	A	A	A
Raloxifène	A	NE	NE
Dénosumab	A	A	A
Tériparatide	A	A	NE
THS	A	A	A

A, B: degrés d'évidence; NE: non évalué de façon adéquate;
 *: uniquement chez des sous-groupes de patients (analyse post-hoc);
 THS: traitement hormonal substitutif.

Réduction du risque relatif de fracture vertébrale à 3 ans	
Traitements	Fracture vertébrale
BP oraux (Fosamax, Actonel, Bonviva)	-50% ¹⁸⁻²⁰
Acide zoléronique (Aclasta)	-70% ²¹
Dénosumab (Prolia)	-70% ²²
Tériparatide (Forstéo)	-65% ²³
Bazédoxifène (Conbriza), raloxifène (Evista)	-30/50% ^{24,25}

Attention: les résultats sont tirés des études pivots. Chaque traitement a été comparé au placebo. Les chiffres ne sont pas comparables entre eux; ils ont été arrondis pour simplifier la lecture du tableau.
 BP: bisphosphonates.

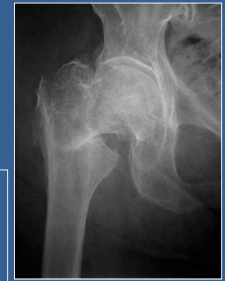
Préparations pour traitement pharmacologique de l'ostéoporose

		Dose	Résorption osseuse	Formation osseuse	Effets extra-osseux. Précautions
BISPHOSPHONATES	Alendronate	70mg / sem (PO)	↓↓↓	↓↓↓	- BP oraux: mauvaise biodisponibilité car faible absorption intestinale (<1%)
	Riséronate	35mg / sem (PO)	↓↓↓	↓↓↓	- Effet rémanent
	Ibandronate	150mg / mois (PO) 3mg / 3 mois (IV)	↓↓↓	↓↓↓	- Irritation gastro-oesophagienne → conditions de prise.
	Zoléronate	5mg / an (IV)	↓↓↓	↓↓↓	- BP IV: Syndrome pseudo-grippal
SERM	Raloxifène	60mg / j (PO)	↓↓	↓↓	- Ostéonécrose de la mâchoire et fractures atypiques
ANTI RANK-L	Dénosumab	60mg / 6 mois (SC)	↓↓↓	↓	- ↓risque de cancer du sein - ↑risque thrombo-embolique - Possible EI dermatologiques immunologiques ou infectieux - Hypocalcémie. - Ostéonécrose de la mâchoire et fractures atypiques
PTH	Tériparatide	20µg / j (SC)	↑↑	↑↑↑	- Contre-indiqué si pathologie osseuse à haut remodelage, radiothérapie du squelette, métastases osseuses... - Limité à 24 mois (ostéosarcome chez le rat)

Effet rémanent des bisphosphonates: implications pour la pratique

- Demi-vie squelettique des bisphosphonates longue (alendronate ≈ 10 ans).
- Effet rémanent possible même après arrêt du traitement.
- Effets secondaires potentiels de doses cumulées importantes
- Actuellement, intégration dans la pratique d'une limitation de la durée des traitements par Bisphosphonate, de l'ordre de 5 ans consécutifs pour formes per os, 3 ans pour IV.
- Dosage des bêta-crosslaps = indicateur de l'inhibition résiduelle de la résorption osseuse (cible thérapeutique = β -crosslaps dans la norme des femmes pré-ménopausiques)
- Reprise d'un traitement lors de ré-ascension des bêta-crosslaps.

CAS N°2



Femme de 55 ans

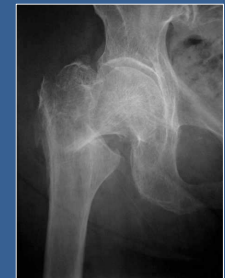
- DID
- Ménopause à 47 ans, non substituée
- Mastectomie G pour carcinome mammaire à 52 ans
- Diarrhées fréquentes
- Tabagisme
- Hypoglycémies à répétition
- Il y a 3 mois: Chute sur malaise \Rightarrow Fracture per-trochantérienne droite

Quels éléments vous interpellent dans cette observation? Quel bilan sanguin faut-il faire?

Analyses des laboratoires pour exclure ou déceler des cause secondaires d'ostéoporose, selon l'orientation clinique...

Paramètres de laboratoire	Questions relatives
Hémogramme	Pathologies hématologiques
VS/protéine C réactive	\uparrow diagnostic différentiel de causes inflammatoires de déformations des corps vertébraux et myélome multiple
Calcium sérique	\uparrow hyperparathyroïdie primaire ou autres causes d'hypercalcémie \downarrow par exemple, hyperparathyroïdie secondaire, malabsorption
Phosphate sérique	\downarrow hyperparathyroïdie secondaire, malabsorption
Phosphatase alcaline (AP)	\uparrow ostéomalacie
Gamma-GT	Diagnostic différentiel d'une augmentation de la phosphatase alcaline pour cause hépatique
Créatinine sérique et eGFR	\uparrow ostéopathie rénale (selon la masse musculaire, attendue à partir de valeurs de créatinine $> 200 \mu\text{mol/l}$ ou eGFR < 40)
Electrophorèse des protéines sériques et/ou urinaires	Suspicion de myélome multiple
TSH	$< 0,3 \text{ mU/l}$ endogène ou due au traitement à la L-thyroxine comme facteur de risque de fracture
25-(OH)-D lors d'hypocalcémie ou d'hypercalcémie, suspicion de malnutrition	Carence en vitamine D
PTH intacte lors d'hypocalcémie ou d'hypercalcémie	Différenciation entre hyperparathyroïdie primaire, hyperparathyroïdie secondaire, hypercalcémie tumorale
Testostérone chez les hommes	Hypogonadisme
FSH lors d'aménorrhée chez la femme en âge d'être réglée	Ménopause précoce versus d'autres causes d'hypogonadisme
Tryptase (éventuellement)	Mastocytose
Marqueur de résorption osseuse	Evaluation du taux de remodelage osseux

CAS N°2:



Laboratoire

- Calcium: 2.21 mmol/l (2.2-2.6)
- Phosphate: 0.75 mmol/l (0.8-1.4)
- Créatinine: 130 $\mu\text{mol/l}$ (45-98)
- 25-OH-D: 18 nmol/l (20-90)
- Phosphatase alcaline: 130 U/l (30-125)
- Calciurie: 2 mmol/24h (2.5-6.25)
- Hémogramme, vs, CRP, EPS, TSH normaux

DXA

Colonne lombaire: T-score : -2 SD

Fémur proximal Total: T-score - 2.5 SD

\rightarrow profil ostéomalacique sur malabsorption digestive sur terrain d'auto-immunité?

CAS N°3

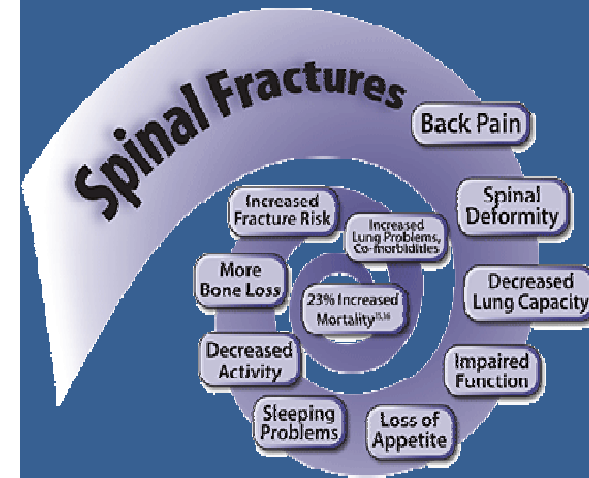
Femme 72 ans

- Lombalgies aiguës au décours d'une chute à domicile
- embolie pulmonaire et néoplasme mammaire droit traité par tumorectomie et chimiothérapie sans radiothérapie à l'âge de 68 ans; poursuit actuellement un traitement par inhibiteur de l'aromatase.
- cyphose dorsale modérée, attitude antalgique en antéflexion du tronc, la palpation réveille des douleurs électives lombaires, pas de radiculalgie, examen neurologique normal
- Taille 1,56m alors qu'elle mesurait 1,60m dans sa jeunesse, poids 47kg.

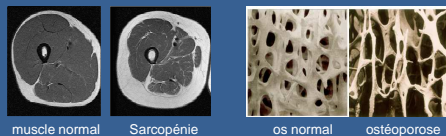


Quelle sera votre démarche diagnostique et thérapeutique?

Les fractures vertébrales



FRACTURE
=
CHUTE + FRAGILITE



Biologie :

- calcémie 2,28mmol/l
- phosphorémie 0,83mmol/l (0,80-1,45mmol/l)
- calciurie 20mg/24h
- créatininurie 840mg/24h
- 25OHD3 15nmol/l
- PTH 10.4 pmol/l (1.06-6.8 pmol/l)

→ le cas typique d'hyperparathyroïdie secondaire au déficit vitamino-calcique du sujet âgé

QUIZZ

1- Chez une patiente de 72 ans admise en orthopédie pour une fracture du col du fémur sur chute de sa hauteur:

- A. Le FRAX est l'outil le plus approprié pour évaluer le risque de fracture ultérieure
- B. La minéralométrie est nécessaire pour évaluer le risque de fracture ultérieure
- C. Le risque absolu de fracture ultérieure peut être d'emblée considéré comme élevé sur la base des éléments cliniques
- D. Le déficit d'apport en calcium et vitamine D contribue à l'augmentation du risque de fracture
- E. La cible optimale de vitamine D est un dosage de la 1-25 hydroxy-vitamine D supérieur à 75nmol/l.

QUIZZ

1- Chez une patiente de 72 ans admise en orthopédie pour une fracture du col du fémur sur chute de sa hauteur:

- A. Le FRAX est l'outil le plus approprié pour évaluer le risque de fracture ultérieure
- B. La minéralométrie est nécessaire pour évaluer le risque de fracture ultérieure
- C. Le risque absolu de fracture ultérieure peut être d'emblée considéré comme élevé sur la base des éléments cliniques
- D. Le déficit d'apport en calcium et vitamine D contribue à l'augmentation du risque de fracture
- E. La cible optimale de vitamine D est un dosage de la 1-25 hydroxy-vitamine D supérieur à 75nmol/l.

QUIZZ

2- Laquelle ou lesquelles de ces situations cliniques associé(es) directement ou indirectement à un risque d'ostéoporose et de fractures, est/sont une indication de remboursement de la minéralométrie selon l'OFAS:

- A. Un cancer du sein traité par arimidex
- B. Une maladie de Horton traitée par prednisolone
- C. Une anorexie mentale avec aménorrhée secondaire
- D. Une maladie cœliaque
- E. Une hyperparathyroïdie primitive

QUIZZ

2- Laquelle ou lesquelles de ces situations cliniques associé(es) directement ou indirectement à un risque d'ostéoporose et de fractures, est/sont une indication de remboursement de la minéralométrie selon l'OFAS:

- A. Un cancer du sein traité par arimidex
- B. Une maladie de Horton traitée par prednisolone
- C. Une anorexie mentale avec aménorrhée secondaire
- D. Une maladie cœliaque
- E. Une hyperparathyroïdie primitive

QUIZZ

3- Laquelle ou lesquelles de ces propositions concernant le traitement de l'ostéoporose est/sont exactes :

- A. Les gestes dentaires invasifs (extractions, poses d'implants) doivent être réalisés de préférence avant l'initiation des bisphosphonates.
- B. Chez les patientes ménopausées traitées par bisphosphonates, la cible thérapeutique est de maintenir les β -crosslaps dans la norme des femmes pré-ménopausiques.
- C. L'absence de diminution des β -crosslaps sous bisphosphonate oral peut témoigner d'une mauvaise absorption intestinale.
- D. Le raloxifène est contre-indiqué en cas d'antécédent de thrombose veineuse profonde.
- E. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause diminue le risque de fractures vertébrales et périphériques
- F. Le tériparatide stimule la formation osseuse.

QUIZZ

3- Laquelle ou lesquelles de ces propositions concernant le traitement de l'ostéoporose est/sont exactes :

- A. Les gestes dentaires invasifs (extractions, poses d'implants) doivent être réalisés de préférence avant l'initiation des bisphosphonates.
- B. Chez les patientes ménopausées traitées par bisphosphonates, la cible thérapeutique est de maintenir les β -crosslaps dans la norme des femmes pré-ménopausiques.
- C. L'absence de diminution des β -crosslaps sous bisphosphonate oral peut témoigner d'une mauvaise absorption intestinale.
- D. Le raloxifène est contre-indiqué en cas d'antécédent de thrombose veineuse profonde.
- E. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause diminue le risque de fractures vertébrales et périphériques
- F. Le tériparatide stimule la formation osseuse.

Discussion: Questions ouvertes

- Éléments du suivi à 2 ans : minéralométrie? Beta-crosslaps ?
- Quelles doses de vitamine D?
- Modalités de prescription des bisphosphonates?
-