

# LE PRATICIEN ET L'OSTEOPOROSE

## L'OSTEOPOROSE: QUAND TRAITER?

**Dr Thierry Chevalley, PD**

Service des Maladies Osseuses  
et Bilan de Gériatrie  
Département de Réhabilitation et Gériatrie  
Hôpitaux Universitaires de Genève

06.02.2008



Cas de Mme MGD, 82 ans

Vit seule à domicile,  
bonne santé habituelle

-> Chute, fracture de  
l'humérus gauche proximal

Fracture de l'avant bras gauche  
à l'âge de 70 ans



Cas de Mme MGD, 82 ans

**Une occasion manquée ?**

**Quand doit-on suspecter  
une ostéoporose ?**

**Ostéodensitométrie chez patient (-es) avec 1 facteur de risque avec RR de fracture  $\geq 2$  ou 2 facteurs de risque avec RR de fracture de 1 à 2**

**Risque relatif de fracture (RR)  $\geq 2$**

- \*Age > 70 ans
- Ménopause précoce (< 45 ans)
- Hypogonadisme
- \*Antécédent de fracture ostéoporotique
- \*Fracture du col du fémur chez un parent du premier degré
- \*Corticothérapie
- Maladie digestive chronique, par ex. Sprue, maladie de Crohn
- Taux élevé de résorption osseuse
- Anorexie
- \*BMI < 18 kg/m<sup>2</sup>
- Absence totale d'activité physique
- Insuffisance rénale chronique
- Transplantation

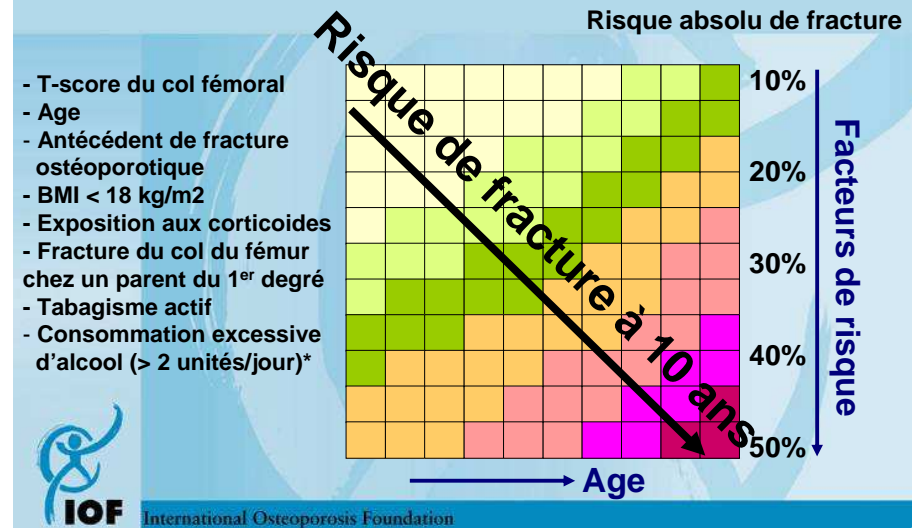
**Risque relatif de fracture (RR) 1-2**

- Insuffisance estrogénique
- Apports nutritionnels en calcium <500 mg/j
- Hyperparathyroïdie primaire
- \*Polyarthrite rhumatoïde
- Maladie de Bechterew
- Traitement par anti épileptiques
- Hyperthyroïdie
- Diabète
- \*Tabagisme
- \*Consommation excessive d'alcool

ASCO 2003

\*la contribution indépendante de ces facteurs de risque peut être intégrée en calculant la probabilité de fracture en utilisant ou non la DMO (Kanis JA OI 2005)

**Seuils d'intervention en fonction d'un risque absolu de fracture à 10 ans**



**Dans quelle proportion et dans quel délai une fracture ostéoporotique récente augmente t-elle le risque d'une fracture ultérieure?**

**History of previous fracture and the risk of osteoporotic fracture**

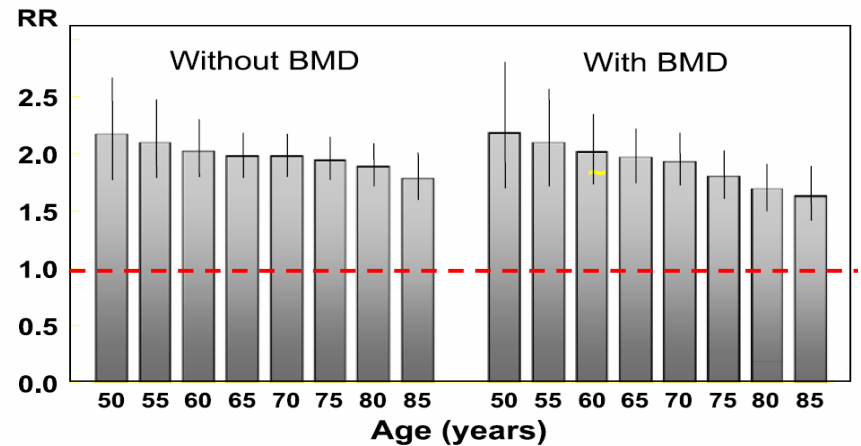
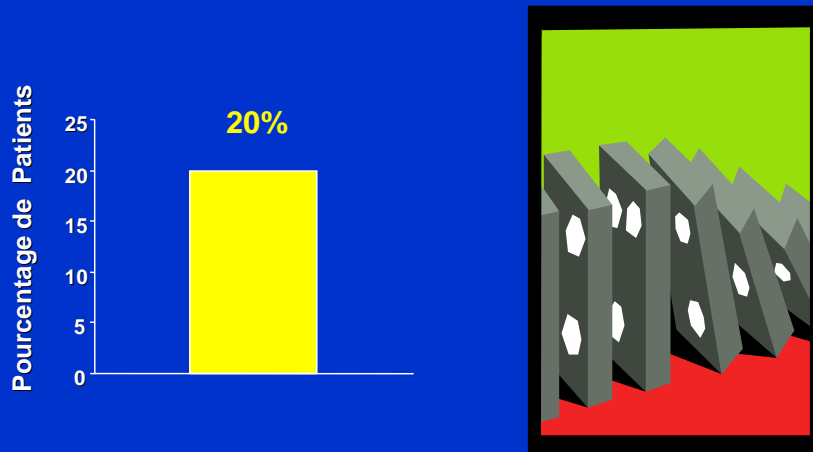


Fig. 1. Risk ratio for an osteoporotic fracture in men and women with a prior history of fracture with and without adjustment for BMD.

## Risque Annuel d'une Nouvelle Fracture Vertébrale après un épisode de Fracture Vertébrale



Lindsay R, Geusens P et al, JAMA, 2001, 320

## Risque de Fracture Ultérieure

**En présence d'une fracture ostéoporotique, le risque d'une nouvelle fracture ostéoporotique:**

- est multiplié par 2 à tous les sites
- concerne les femmes et les hommes
- est plus élevé à 50 ans qu'à 85 ans
- est peu modifié par la valeur de DMO
- survient rapidement (20% à 1 an pour nouvelle fracture vertébrale)

**Les patients sont-ils habituellement pris en charge après une fracture ostéoporotique?**

### Faible Pourcentage de Femmes Postmenopausées Traitées pour une Ostéoporose après Fracture

3492 femmes, âge  $\geq 60$  ans avec fracture de hanche, vertèbre ou poignet

Femmes recevant un traitement anti-ostéoporotique dans les 12 mois après fracture

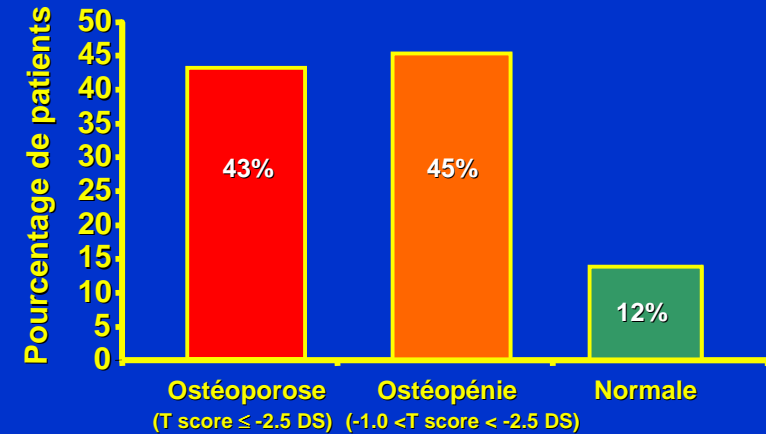
|                         | Population Totale | Femmes sans TTT avant Fracture |
|-------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Toutes les patientes    | 24%               | 14%                            |
| <b>Site de fracture</b> |                   |                                |
| Hanche                  | 21%               | 12%                            |
| Vertèbre                | 44%               | 30%                            |
| Poignet                 | 23%               | 12%                            |

Andrade SE et al., Arch Intern Med 2003

**Quel est le rendement  
d'une minéralométrie effectuée  
après une fracture ostéoporotique?**

**FILIERE DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS  
AVEC FRACTURE OSTÉOPOROTIQUE**

**Prévalence de l'ostéoporose\* et ostéopénie  
chez 601 patients (73%) avec DXA**



\*DXA à la colonne lombaire et/ou au col fémoral

**Principaux modes  
d'action des traitements  
de l'ostéoporose et plus  
particulièrement des  
bisphosphonates**

**Remodelage osseux et mode d'action des  
traitements de l'ostéoporose**

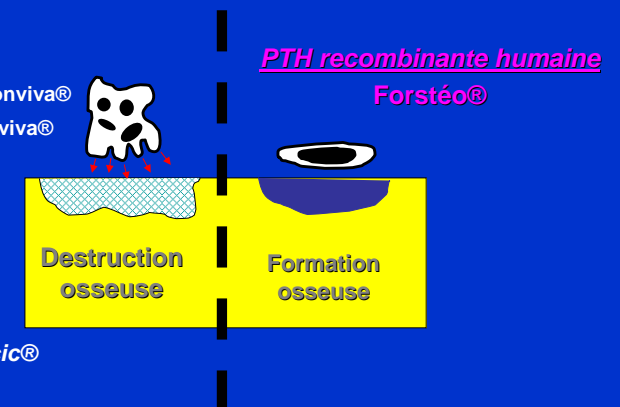
**BISPHOSPHONATES**

- PO: Fosamax® Actonel® Bonviva®
- IV: (Arédia® Zometa®) Bonviva®

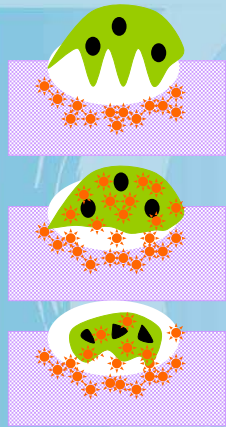
**ESTROGENES**

**SERM** Evista®

**CALCITONINE** Miacalcic®



## Bisphosphonate: mécanisme d'action



1. BISPHOSPHONATE (☀) s'attache à la surface osseuse
2. BISPHOSPHONATE est ingéré par l'ostéoclaste
3. L'ostéoclaste est inactivé
4. L'ostéoclaste meurt

Adapted from: Russell RG, Rogers MJ. Bone 1999;25:97-106



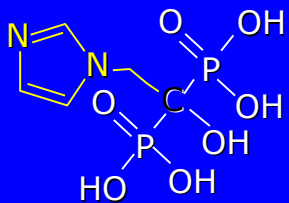
International Osteoporosis Foundation

## BISPHOSPHONATES

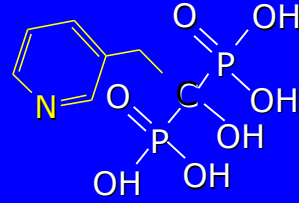
-effet classe ou différence en fonction des molécules (efficacité, risque...)

## Bisphosphonates: Differences in R<sup>2</sup> Side Chain Structure

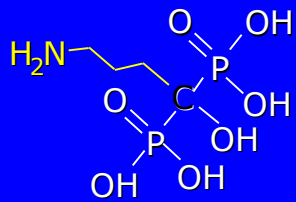
Zoledronic Acid



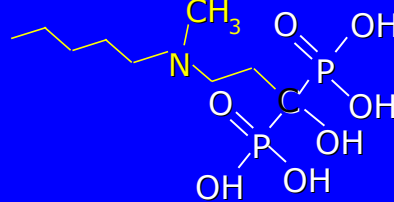
Risedronate



Alendronate



Ibandronate



## Profil d'efficacité antifracturaire des différents bisphosphonates disponibles

| administration                            | <u>Fx vertébrale</u> | <u>Fx non vert.</u> | <u>Fx hanche</u> |
|---|----------------------|---------------------|------------------|
| <b>Alendronate (1996)</b> per os, hebdo   | +++                  | ++                  | ++               |
| <b>Risedronate (2003)</b> per os, hebdo   | +++                  | ++                  | +                |
| <b>Ibandronate (2006)</b> per os, 1x/mois | +++                  | ?                   | ?                |
| i.v, 1x/ 3 mois                           |                      |                     |                  |
| <b>Zoledronate</b> i.v, 1x/an             | +++                  | ++                  | ++               |

# BISPHOSPHONATES

**Bénéfice ou risque sur la consolidation osseuse en cas de fracture?  
(ou autrement dit: urgence à traiter?)**

Délai optimal d'1 injection de Zoledronate pour augmenter la résistance mécanique du cal osseux dans un modèle de fracture chez le rat

Abstract:

- **Hypothèse : le zoledronate pourrait améliorer la consolidation osseuse**
- **Dans un modèle de fracture fermée chez le rat, une simple injection de zoledronate à 0, 1, ou 2 semaines post fracture augmente significativement le contenu en minéral osseux et la résistance mécanique du cal osseux.**
- **Retarder l'injection (1 à 2 sem après fracture) entraîne de meilleurs résultats que lorsque l'injection est faite au moment de la fracture.**

TABLE 1. EXPERIMENTAL DESIGN

| Group      | Treatment | Dose mg/kg | Administration time | Method          |
|------------|-----------|------------|---------------------|-----------------|
| 1. Control | Saline    | 0.1        | At fracture         | IV              |
| 2. Local   | ZA        | 0.01       | At fracture         | Local injection |
| 3. T0      | ZA        | 0.1        | At fracture         | IV              |
| 4. T1      | ZA        | 0.1        | 1-wk postfracture   | IV              |
| 5. T2      | ZA        | 0.1        | 2-wk postfracture   | IV              |

All rats were killed at 6 wk after fracture. A total of 25 rats per group

Amanat N et al., Journal of Bone and Mineral Res 2007

# BISPHOSPHONATES

**- Nécessité (obligation?) d'un contrôle dentaire avant initiation du traitement ?**



**Ostéonécrose de machoire associée aux traitements de bisphosphonate**



**FIGURE 1.** Exposed necrotic maxillary bone in a patient receiving zoledronic acid for 6 months. The patient had posterior maxillary extractions performed 4 months earlier. (Courtesy of Dr Jay Neugarten, New Hyde Park, NY.)



International Osteoporosis Foundation

J Oral Maxillofac Surg 62:527-534, 2004

## OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES AU COURS D'UN TRAITEMENT AUX BISPHOSPHONATES

### Definition

Exposition de l'os de la mandibule, du maxillaire supérieur ou les deux à la fois persistant au moins 8 semaines, en l'absence d'irradiation préalable et de métastases dans les os des maxillaires

### Epidémiologie

- 1) Patients traités pour une ostéoporose : 1 cas / 120-130.000 patients
- 2) Patients traités pour des métastases osseuses: 95 cas / 100.000 patients (FR: doses élevées, longue durée, extractions dentaires, ttt immunosuppresseur ou chimiothérapie)

### Etiopathogénèse

- Etat muqueuse buccale et environnement bactérien bucco-dentaire + hypothèses:
- Réduction excessive du métabolisme osseux (non démontrée)
- Accumulation possible de microfractures
- Effets anti-angiogéniques le tout conduisant à une apoptose puis mort cellulaire

## OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES AU COURS D'UN TRAITEMENT AUX BISPHOSPHONATES

### Attitude

Dans le contexte de l'ostéoporose

- Encourager chaque patient à un bon respect de son hygiène bucco-dentaire et à effectuer des contrôles réguliers chez le dentiste
- Si une intervention dentaire ou maxillo-faciale est nécessaire chez un patient déjà sous BPs, et en plus si FR (diabète, corticothérapie), → suivi dentaire régulier avec utilisation journalière de produits désinfectants pour rincer la cavité buccale associés à une antibiothérapie adaptée

Chez le patient oncologique

- Examen dentaire et compléter les travaux dentaires avant le démarrage des BPs.

## BISPHOSPHONATES

- NNT pour fracture du col/vertébrale?

### Prévention de la Fracture de la Hanche

| Agent        | Durée  | Référence     | Age | FV avant | T-score entrée | NNT |
|--------------|--------|---------------|-----|----------|----------------|-----|
| Risédrionate | 3 ans  | McClung, 2001 | 74  | ~ 40%    | < -3.0*        | 77  |
| Alendronate  | 3 ans  | Black, 1996   | 71  | +        | < -2.1*        | 91  |
| Risédrionate | 3 ans  | McClung, 2001 | 74  | +        | < -3.0*        | 29  |
| Ca + vit D   | 1.5 an | Chapuy, 1992  | 84  | ?        | ?              | 56  |
| Ca + vit D   | 3 ans  | Chapuy, 1994  | 84  | ?        | ?              | 20  |

FV: fracture vertébrale \*Col du fémur



## Prévention de la Fracture Vertébrale Radiologique

| Agent        | Durée | Référence       | Age | FV avant | T-score entrée | NNT   |
|--------------|-------|-----------------|-----|----------|----------------|-------|
| Alendronate  | 3 ans | Liberman, 95    | 64  | -        | < -2.5 ***     | 100   |
| Alendronate  | 4 ans | Cummings, 98    | 68  | -        | < -2.0 *       | 59    |
| Raloxifène   | 3 ans | Ettinger, 99    | 65  | -        | < -2.5 **      | 46-59 |
| Risédrionate | 3 ans | Harris, 99      | 69  | 80%      | < -2.0 ***     | 20    |
| Calcitonine  | 3 ans | Chesnut, 2000   | 68  | +        | < -2.0 ***     | 12    |
| Alendronate  | 3 ans | Liberman, 95    | 64  | +        | < -2.5 ***     | 17    |
| Alendronate  | 3 ans | Black, 96       | 71  | +        | < -2.1 *       | 14    |
| Risédrionate | 3 ans | Reginster, 2000 | 71  | +        | ?              | 9     |
| Raloxifène   | 3 ans | Ettinger, 99    | 69  | +        | < -2.5 **      | 10-16 |
| PTH          | 2 ans | Neer, 2001      | 69  | +        | < -1.0 **      | 10    |
| Strontium    | 3 ans | Meunier, 2002   | 70  | +        | < -2.0 ***     | 10    |

\*Col du fémur, \*\* Col du fémur ou colonne lombaire, \*\*\* colonne lombaire

- Calcium vit D toujours en plus ?

- Alternative de ttt ? Dans quelles situations ?

- Durée du traitement?

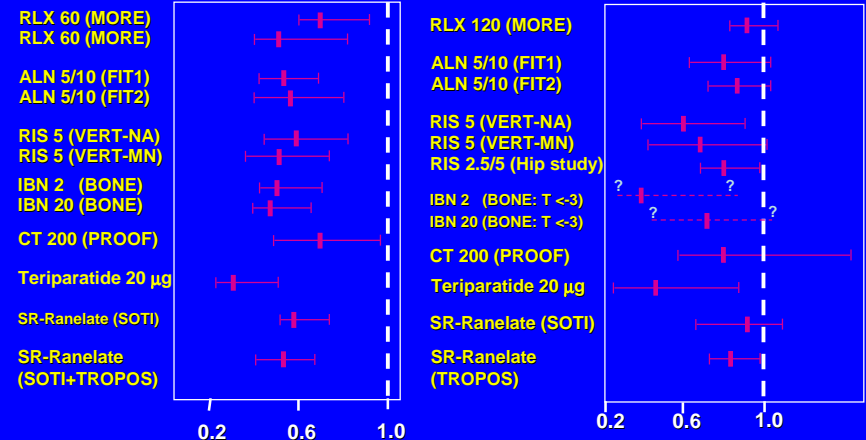
## Approches non Pharmacologiques de la Prevention de l'Ostéoporose Post-Ménopausique

- Apports nutritionnels adéquats en calcium et en protéines
- Activité physique régulière
- Consommation d'alcool modérée
- Ne pas fumer
- Diminuer le risque de chute
- Protecteurs de hanche chez les chuteurs?

## Osteoporose – Traitement

RR de nouvelle fracture **vertébrale**

RR de nouvelle fracture **non vertébrale**



Adapted from: Rizzoli R, Atlas of Postmenopausal Osteoporosis



## Anti-fracture efficacy of the most frequently used treatments for postmenopausal osteoporosis

As derived from placebo controlled randomized trials

| Drug               | Vertebral fractures | Non-vertebral fractures (hip) |
|--------------------|---------------------|-------------------------------|
| Alendronate        | +++                 | ++                            |
| Calcitonin (nasal) | +                   | 0                             |
| Zoledronate        | +++                 | ++                            |
| HRT                | ++                  | +                             |
| PTH                | +++                 | +                             |
| Raloxifene         | +++                 | 0                             |
| Risedronate        | +++                 | ++                            |
| Strontium ranelate | +++                 | ++                            |

Adapted from Delmas PD, Lancet, 2002;359:2018-2026



International Osteoporosis Foundation

## Drug Holiday or Not after 5 yrs Treatment with Bisphosphonates?

|                    | Follow-up Fracture | BMD 5yr | Absolute fracture Risk at 5 yrs | Attitude  |
|--------------------|--------------------|---------|---------------------------------|---|
| <b>No fracture</b> |                    |         |                                 |   |
| T<-2.5             | No                 | T>-2.0  | Low                             | Stop+follow-up                                    |
|                    | No                 | T<-2.5  | High                            | Continue  |
|                    | Yes                | any     | High                            | Teriparatide if Multiple vert. Fract.             |
| <b>Fracture</b>    |                    |         |                                 |   |
| Vertebral          | No                 | any     | High                            | Continue  |
|                    | Yes                | any     | High                            | Teriparatide if new vert. Fract.                  |
| Non Vertebral      | No                 | any     | Intermediate                    | Consider Continue                                 |
|                    | Yes                | any     | High                            | Continue or Teriparatide if multiple vert. Fract. |