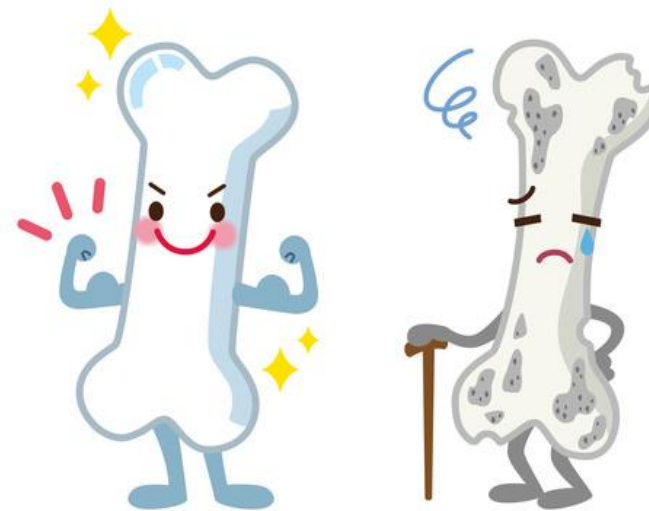


Ostéoporose: dépistage et traitement



Dr Emmanuel BIVER

Service des Maladies Osseuses

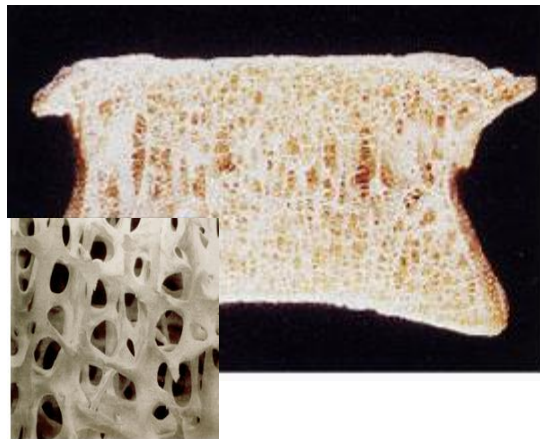
SMPR 25.03.2020

Ostéoporose

= Masse osseuse basse + altérations de la microarchitecture osseuse

→ Fragilité osseuse → Fractures

Vertèbre normale



Vertèbre ostéoporotique



Fractures ostéoporotiques

- De fragilité, non-traumatiques
- Après l'âge de 50 ans en Suisse:
1 femme sur 2
1 homme sur 5



Chaque année à Genève...

≈ 1'500 fractures de fragilité, dont:

- 450 fractures de hanche
- 350 fractures vertébrales
- 700 fractures de poignet et humérus

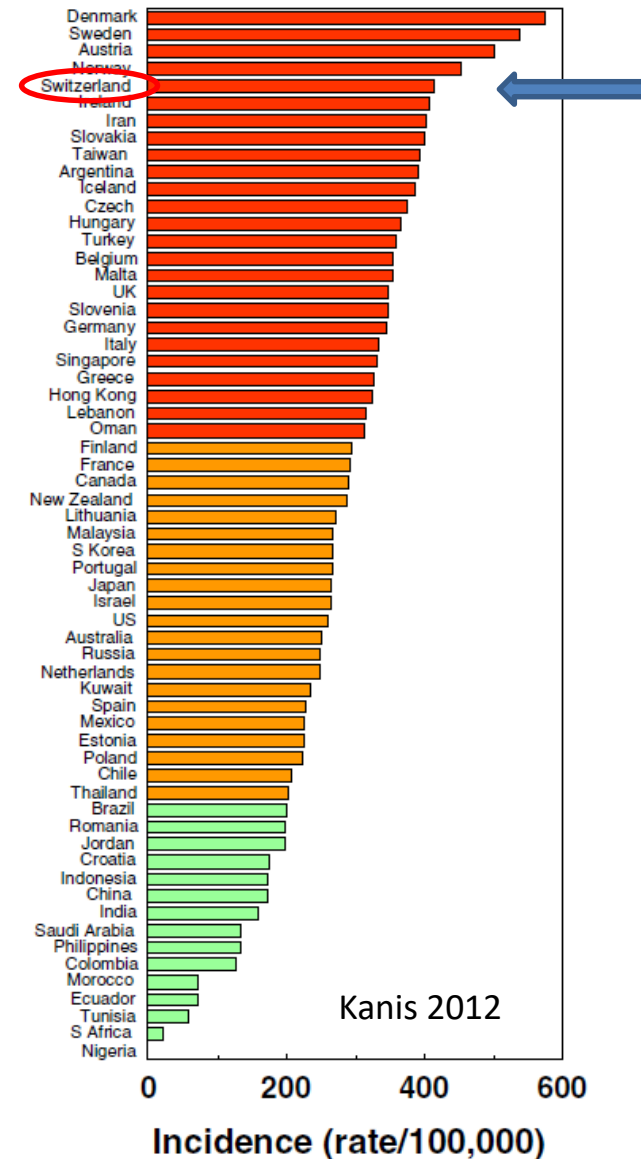
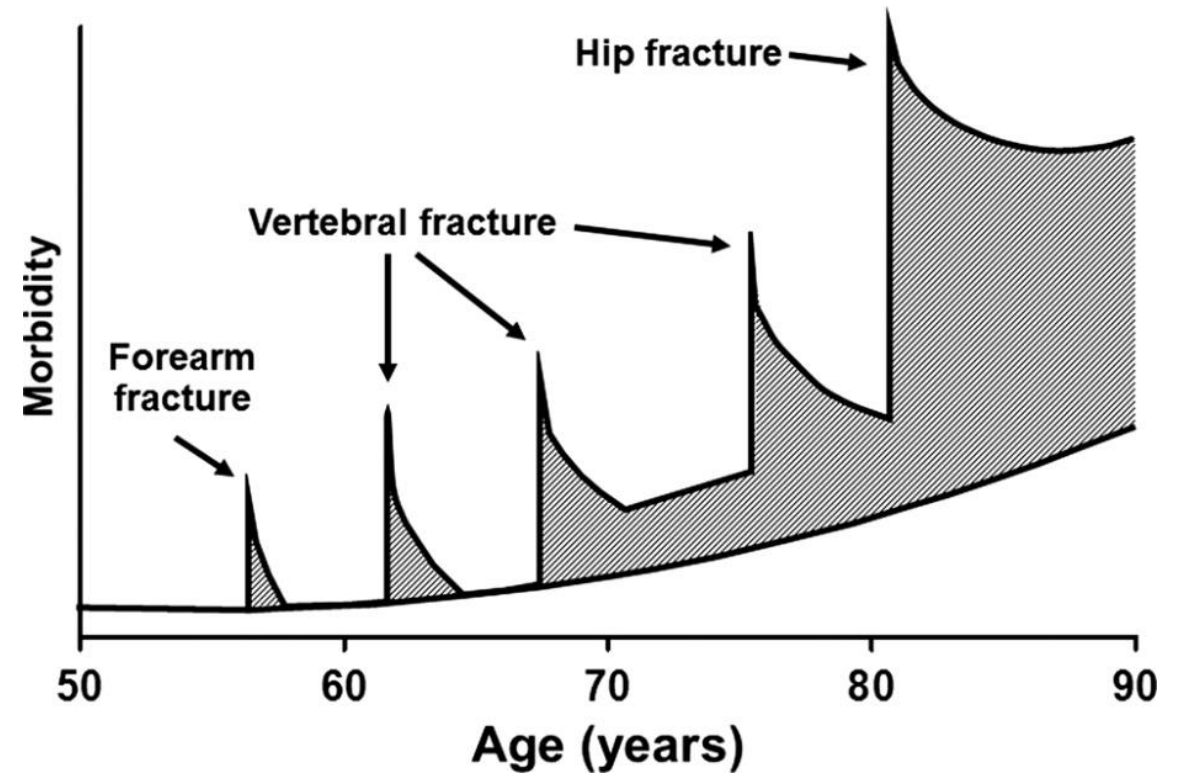
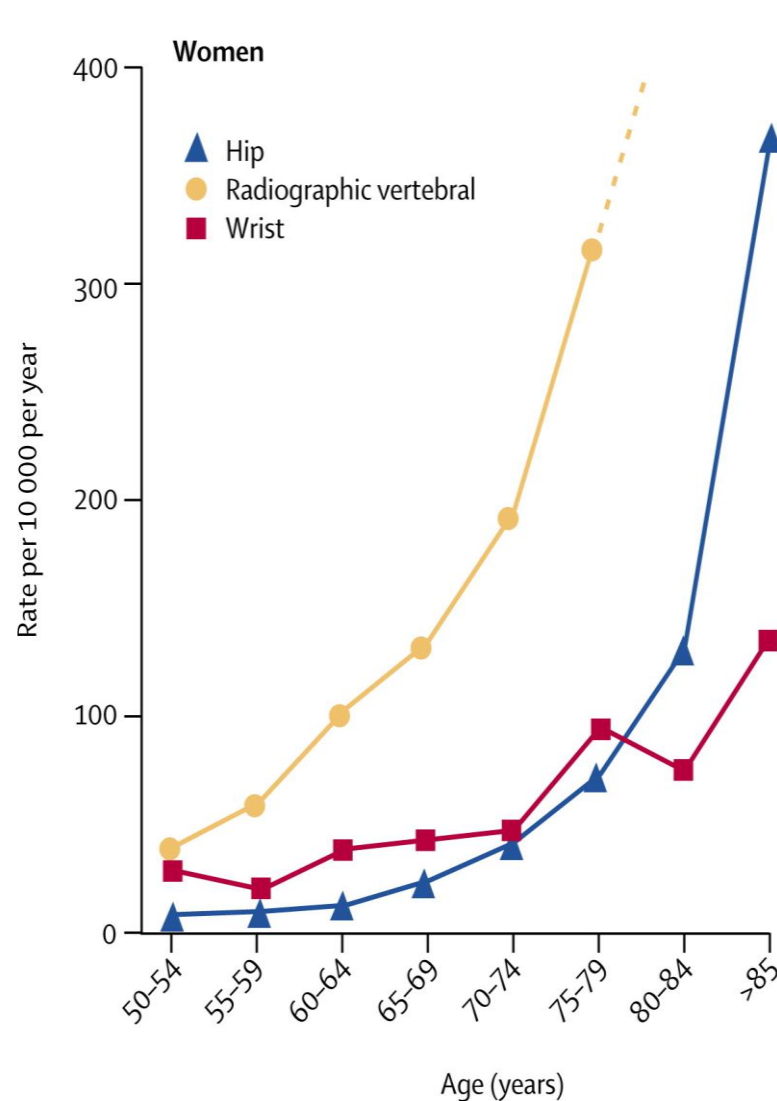


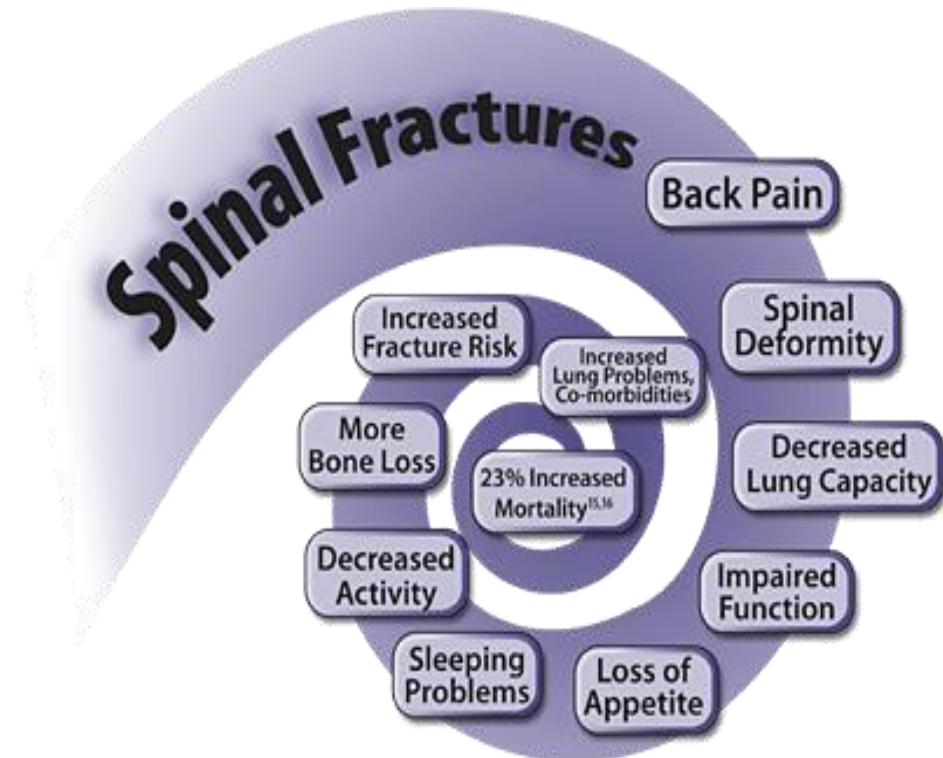
Fig. 1 Age-standardised annual incidence of hip fractures in women (/100,000) according to country together with the colour codes

Epidémiologie des fractures de fragilité



Fractures ostéoporotiques

- Douleurs
- Diminution de la **qualité de vie**
- **Invalidité** à long terme
- **Perte d'autonomie** chez l'adulte âgé
- **Décès prématuré**

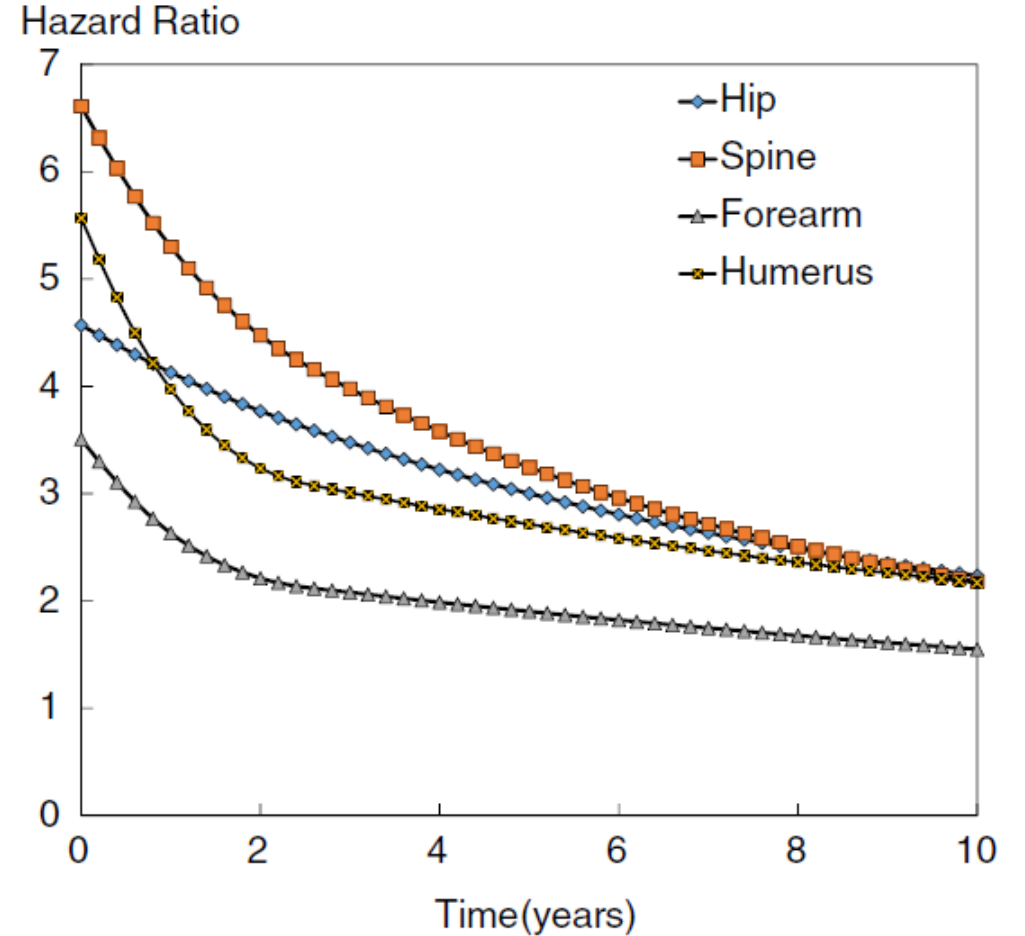
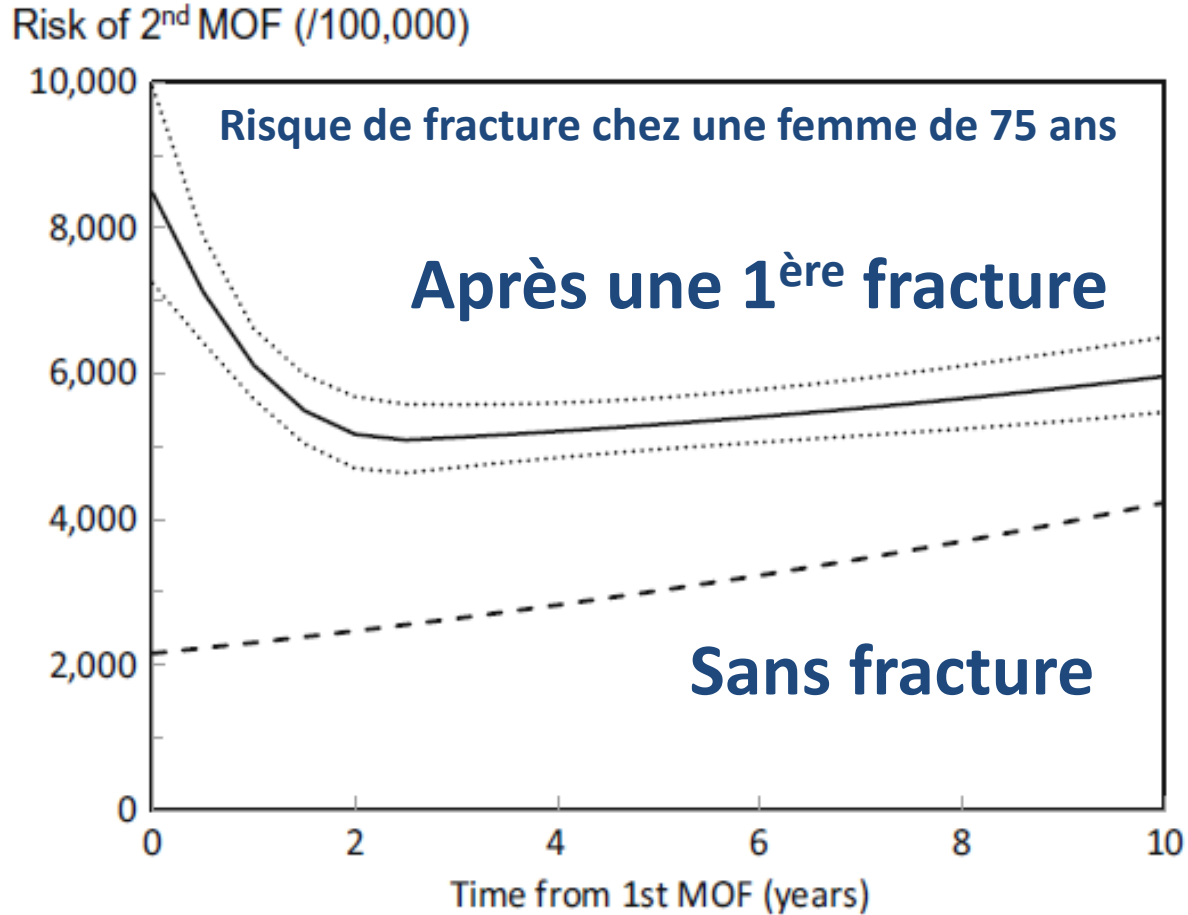


Contextes cliniques à risque de fracture

- Fracture non traumatique
- Perte taille >4cm
- Fracture du fémur proximal chez le père ou la mère
- Faible poids (IMC<20)
- Tabagisme / alcool
- Troubles nutritionnels / Bypass / malabsorption
- Chutes multiples
- Immobilisation
- Hyperparathyroïdie
- Hypogonadisme
- Maladies inflammatoires chroniques (PR, MICI, COPD...)
- Diabète
- Hyperthyroïdie
- VIH
- Traitements: glucocorticoïdes oraux, inhibiteurs de l'aromatases, anti-androgènes...



Risque de fracture après une fracture



Johansson H, Osteoporos Int. 2017 Mar;28(3):775-780.

Kanis et al, Osteoporos Int. 2018 Aug;29(8):1747-1757.



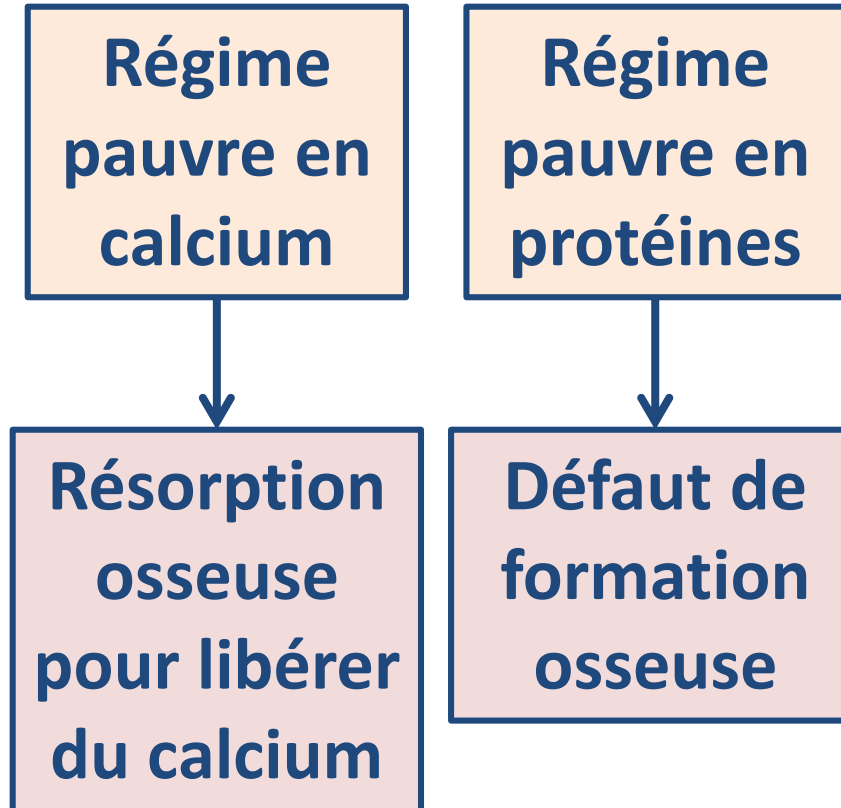
Hypogonadisme

- **Ménopause avant l'âge de 45 ans?**
- **Ovariectomie avant l'âge de 50 ans, sans prendre de traitement hormonal substitutif?**
- **Aménorrhée \geq 12 mois consécutifs** (pour autre raison que la grossesse, la ménopause, une hystérectomie ou contraception)?
→ anorexie mentale, sportives de haut niveau ++
- **Traitements «hormonaux» du cancer du sein ou de la prostate**
- **Faible poids**



La nutrition +++

- **Nutriments indispensables à un squelette en bonne santé:** Calcium, protéines, micronutriments et vitamine D
- **Situations à risque:**
 - **Allergie au lait ou aux produits laitiers,** sans prendre un supplément de calcium?
 - Régime **végan**
 - Périodes **anorexie**
 - **Faible apport protéique**

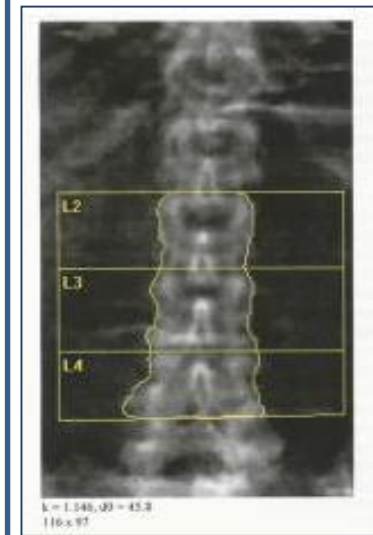


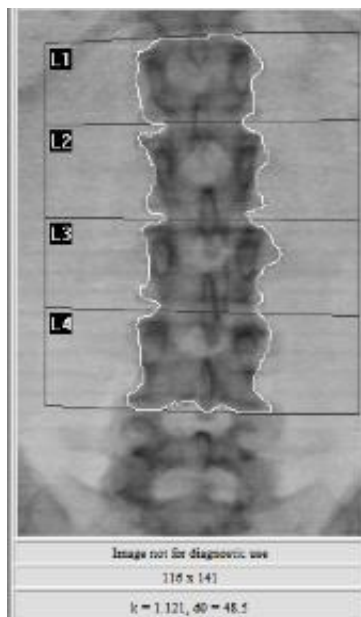
Si facteurs de risque d'ostéoporose → Densitométrie osseuse = Minéralométrie



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. Ostéogénèse imparfaite
8. Porteur de VIH
9. Suivi sous traitement (au maximum tous les deux ans)

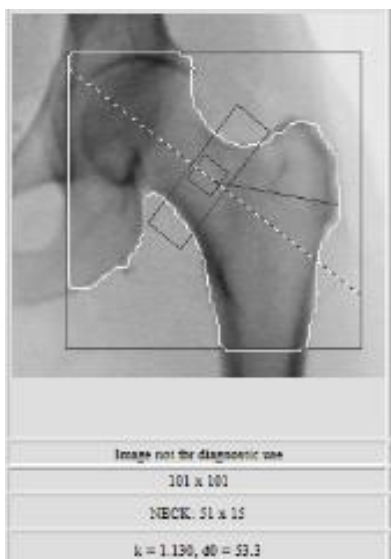




Results Summary:

Region	Area[cm ²]	BMC[(g)]	BMD[g/cm ²]	T-score	PR (Peak Reference)	Z-score	AM (Age Matched)
L1	13.58	10.94	0.806	-1.7	81	-0.5	93
L2	14.64	12.36	0.845	-1.7	82	-0.4	95
L3	15.24	13.49	0.885	-1.8	82	-0.5	94
L4	16.84	13.75	0.816	-2.2	77	-0.9	90
Total	60.30	50.54	0.838	-1.9	80	-0.6	93

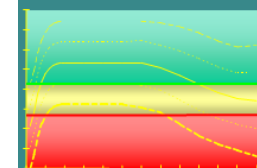
Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.043, BCF = 1.023, TH = 5.291



Results Summary:

Region	Area[cm ²]	BMC[(g)]	BMD[g/cm ²]	T-score	PR (Peak Reference)	Z-score	AM (Age Matched)
Neck	4.84	2.93	0.605	-2.2	71	-1.0	84
Troch	7.85	3.30	0.420	-2.8	60	-2.0	68
Inter	19.48	14.15	0.726	-2.4	66	-1.8	72
Total	32.18	20.38	0.633	-2.5	67	-1.7	76
Ward's	1.17	0.52	0.443	-2.5	60	-0.6	86

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.043, BCF = 1.023, TH = 3.837

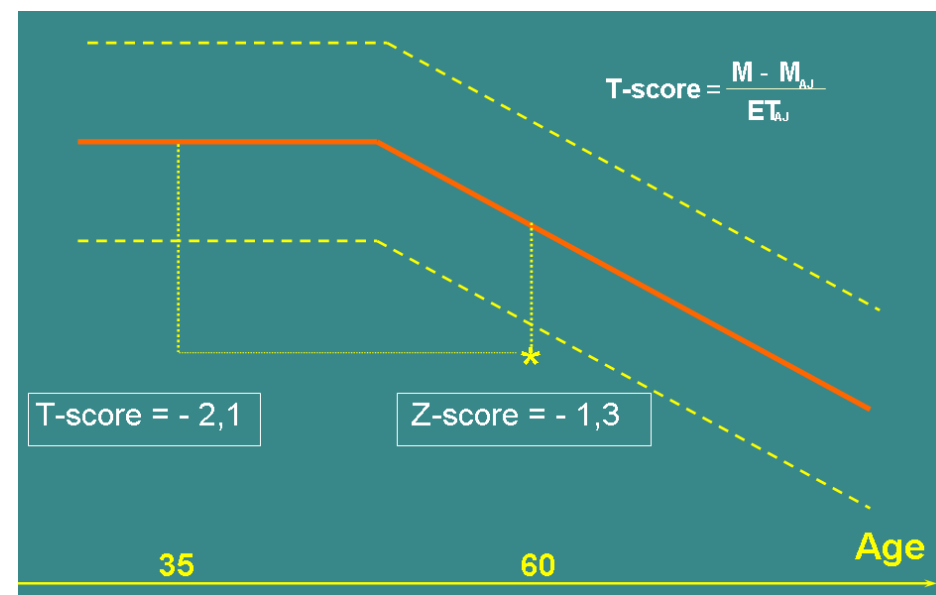


Les critères OMS

- 1 < T-score Normal

- 2,5 < T-score ≤ - 1 Ostéopénie

T-score ≤ - 2,5 Ostéoporose



Recherche d'ostéoporoses secondaires

Paramètres de laboratoire	Questions relatives
Hémogramme	Pathologies hématologiques
VS/protéine C réactive	↑ diagnostic différentiel de causes inflammatoires de déformations des corps vertébraux et myélome multiple
Calcium sérique	↑ hyperparathyroïdie primaire ou autres causes d'hypercalcémie ↓ par exemple, hyperparathyroïdie secondaire, malabsorption
Phosphate sérique	↓ hyperparathyroïdie secondaire, malabsorption
Phosphatase alcaline (AP)	↑ ostéomalacie
Gamma-GT	Diagnostic différentiel d'une augmentation de la phosphatase alcaline pour cause hépatique
Créatinine sérique et eGFR	↑ ostéopathie rénale (selon la masse musculaire, attendue à partir de valeurs de créatinine > 200 µmol/l ou eGFR < 40)
Electrophorèse des protéines sériques et/ou urinaires	Suspicion de myélome multiple
TSH	< 0,3 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

L'outil «WHO Fracture Risk Assessment Tool» (FRAX[®]) permet d'évaluer le risque de fracture individuel sur 10 ans , sur la base des données épidémiologiques suisses.



The screenshot shows the FRAX website interface. At the top, there is a red header with the text "FRAX[®] Outil d'Evaluation des Risques de Fractures". Below the header is a navigation bar with links: "Accueil", "Outil de Calcul", "Tableau sur papier", "FAQ", "Références", and a language dropdown menu set to "Français". The "Outil de Calcul" dropdown menu is open, displaying a list of countries: "Asie", "Europe", "Moyen-Orient et Afrique", "Amérique du Nord", "Amérique latine", "Océanie", "Arménie", "Croatie", "Estonie", "Allemagne", "Islande", "Italie", "Pays-Bas", "Portugal", "slovaquie", "Suisse", "Autriche", "République tchèque", "Finlande", "Grèce", "Irlande", "Lituanie", "la Norvège", "La Roumanie", "Espagne", "Turquie", "Belgique", "Danemark", "France", "Hongrie", "Israël", "Malte", "La Pologne", "Russie", "Suède", and "Royaume-Uni". The "Suisse" option is highlighted in red. On the left side of the page, there is a section titled "Bienvenue à FRAX" with a sub-header "L'outil FRAX[®] a été développé...". Below this is a portrait of Dr. John A Kanis and his title: "Dr. John A Kanis, Professor Emeritus, University of Sheffield". To the right of the portrait, there is text explaining that the FRAX models are based on data from European and Australian populations. At the bottom right, there are logos for the National Osteoporosis Foundation, the Japanese Osteoporosis Society, and ESCEO, along with the website addresses www.nof.org, www.jpof.or.jp, and www.esceo.org. A grey box at the bottom right contains the number "12382052" and the text "Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011".

Outil de Calcul

Veillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO

Pays: Suisse

Nom/Identité:

[A propos des facteurs de risques](#)

Fracture antérieure à l'âge adulte survenue spontanément, ou fracture résultant d'un traumatisme qui, chez un individu en bonne santé, n'aurait pas provoqué une fracture.

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

Diabète de type 1 (insulino-dépendant)

Osteogenes imperfecta chez l'adulte

Hyperthyroïdisme de longue date non-traité

- Hypogonadisme ou ménopause prématurée (inférieure à 45 ans)

- Malnutrition chronique

- Malabsorption

Patient exposé aux glucocorticoïdes oraux ou ayant été exposé ≥ 3 mois à une dose de prednisolone ≥ 5 mg par jour.



Weight Conversion

Pounds \rightarrow kg



Ajustement du FRAX

Divergence de la DMO entre le rachis et le fémur

→ Chaque divergence de un T-score entre le rachis et le fémur change le risque de 10 %.

Dose de glucocorticoïdes

<i>Dose de glucocorticoïde</i>	<i>Fractures principales*</i>	<i>Fracture de la hanche</i>
basse (<2.5 mg)	-20%	-35%
moyenne (2.5-7.5 mg)	0%	0%
élevée (≥7.5 mg)	+15%	+20%

* vertèbre, hanche, poignet, humérus proximale

Diabète de type 2

→ Considérer PR ou diminuer T-score de 0.5DS

FRAX et seuil d'intervention thérapeutique

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

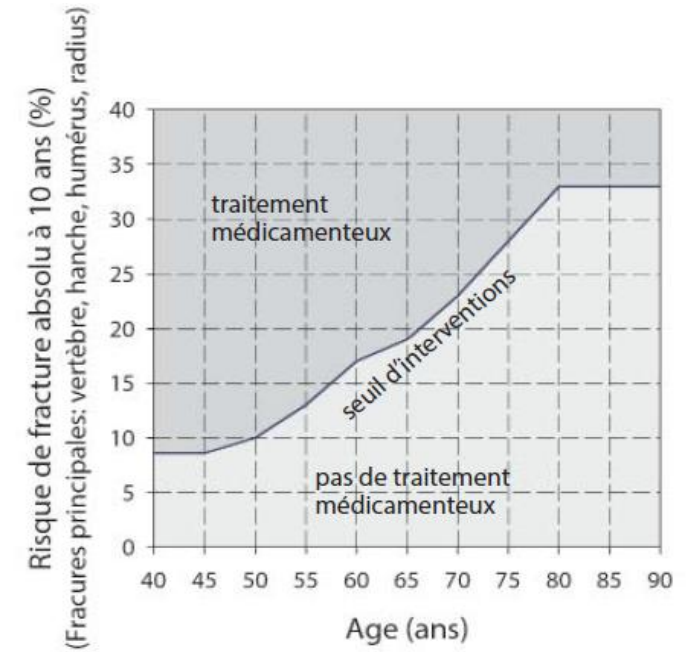
11. Acool trois unités par jour ou plus Non Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm²)
 T-Score

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

Major osteoporotic	18
Hip fracture	4.1

Si vous avez une valeur TBS, cliquez ici:



âge	risque de fracture à 10 ans (FRAX®) (fractures principales)	
50 ans	≥10%	55 ans ≥13%
60 ans	≥17%	65 ans ≥20%
70 ans	≥23%	75 ans ≥28%
≥ 80 ans	≥33%	

Anamnèse clinique des facteurs de risque de fracture

Fracture vertébrale ou une fracture du fémur proximal

Fracture périphérique suite à un traumatisme bénin

Sujets sans fracture, avec:
- facteurs de risque clinique de fracture
- causes secondaires d'ostéoporose
- médicaments influençant le métabolisme osseux ou les chutes

DXA:

FRAX

T-score $\leq -2.5DS$

OU

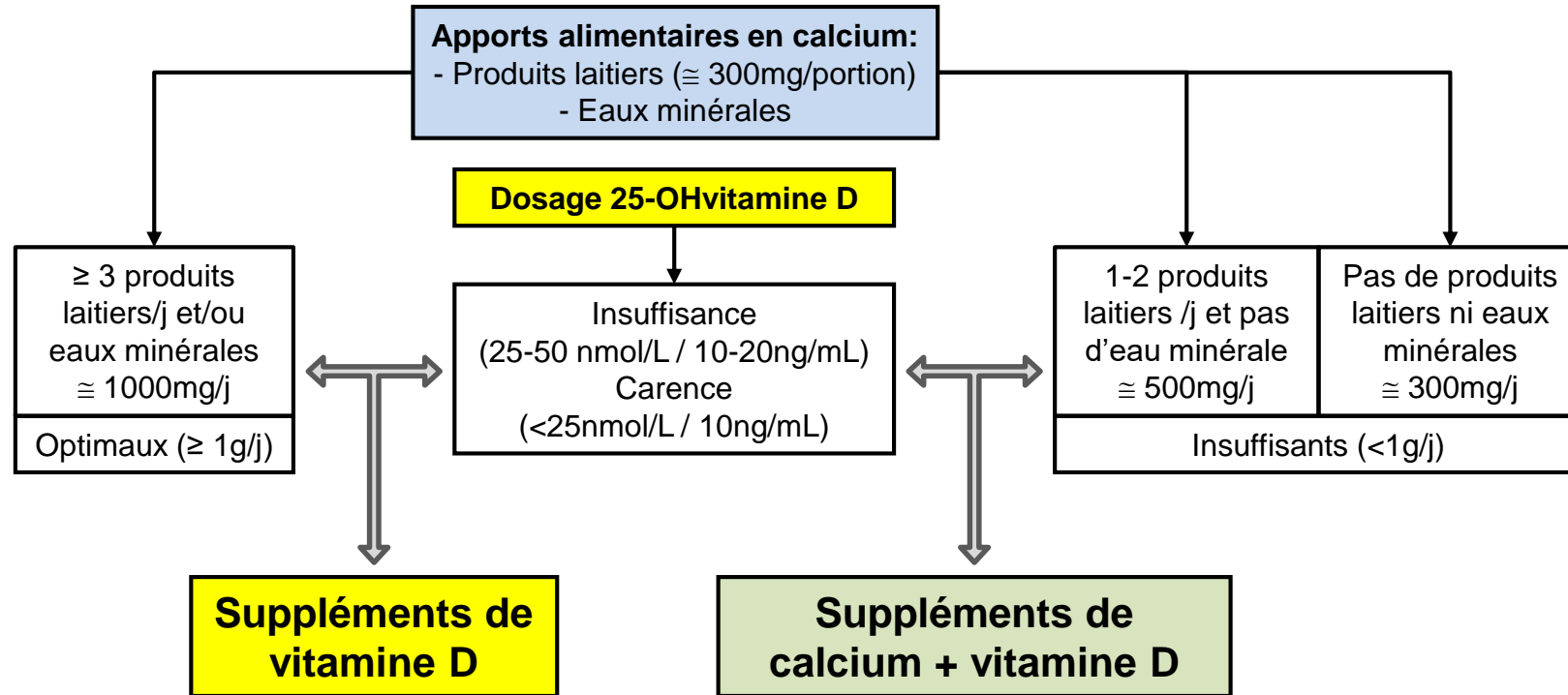
Age	Risque de fracture ostéoporotique majeure à 10 ans (FRAX®)
50 ans	$\geq 10\%$
55 ans	$\geq 13\%$
60 ans	$\geq 17\%$
65 ans	$\geq 20\%$
70 ans	$\geq 23\%$
75 ans	$\geq 28\%$
80 ans	$\geq 33\%$

Indication à un traitement médicamenteux de l'ostéoporose

Traitements de l'ostéoporose: mesures générales

- Nutrition (protéines++)
- Apports en calcium and vitamine D
 - Calcium (alimentaires + suppléments) 1000-1200 mg/j
 - Vitamine D 800-1200 UI/j → objectif >75nmol/l
- Exercice physique en charge
- Eviction tabac et alcool

Suppléments calcium-vitamine D?



Vitamine D

	Quantité	Dosage	Base
ViDe 3® (Wild)	10 mL 4500 UI/mL	100 UI/goutte	alcool
Vi-DE 3 dose par mois	5 ml 4800 UI/ml	24000 IU /dose	alcool
Vitamine D3 Wild	10 mL 20000 UI/mL	500 UI/goutte	huile
Vitamin D3 Streuli® Prophylax LuVit® D3 pour la prévention	10 mL	400 UI / 0,1 mL (pipette)	huile
Vitamin D3 Streuli® Therapy LuVit® D3 pour la thérapie	30 mL	800 UI / 0,2 mL (pipette)	huile
DIBASE gouttes	10 ml 10000 UI/ml	200 UI/goutte	huile
DIBASE 25'000 U.I	flacon monodose de 2,5 ml = 25000 UI	25000UI/2.5mL	huile
VICRIN D3 solution buvable	2 mL	100000 I.U / 2 mL	Butylhydroxytoluène
Vitamine D3 Streuli®	10 x 1 mL	300000 UI/ml (solution injectable buvable)	huile

Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

H. Smith, F. A...

Objectives. Low tra...
Methods. Randomi...
Results. 585 subjec...
Conclusions. An annual i.m. injection of 300 000 IU vitamin D₂ is not effective in preventing non-vertebral fractures among elderly men and women resident in the general population.

Key words: Fracture, Epidemiology, Osteoporosis, Vitamin D, Prevention.

300000 UI/an
→ ↗ fractures
hanche

indicates that an...
population setting...
injection or...
from general...
re hip and wrist...
vitamin D group...
and 1.22 (95%...
subgroup when

Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women A Randomized Controlled Trial

Kerrie M. Sanders, PhD

Amanda L. Stuart, BappSc

Elizabeth J. Williamson, MA, PhD

Julie A. Simpson, PhD

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Mar...
Dor...
Geo...

Context Improving vitamin D status may be an important modifiable risk factor to reduce falls and fractures; however, adherence to daily supplementation is typically poor.
Objective To determine whether a single annual dose of 500 000 IU of cholecalciferol administered orally to older women in autumn or winter would improve adherence and reduce the risk of falls and fracture.

500000 UI/an
→ ↗ fractures et
chutes

falls. The incidence RR of falling in the vitamin D group vs the placebo group was 1.31 in the first 3 months after dosing and 1.13 during the following 9 months (test for homogeneity; $P = .02$). In the substudy, the median baseline serum 25-hydroxycholecalciferol was 49 nmol/L. Less than 3% of the substudy participants had 25-hydroxycholecalciferol levels lower than 25 nmol/L. In the vitamin D group, 25-hydroxycholecalciferol levels increased at 1 month after dosing to approximately 120 nmol/L, were approximately 90 nmol/L at 3 months, and remained higher than the placebo group 12 months after dosing.

Conclusion Among older community-dwelling women, annual oral administration of high-dose cholecalciferol resulted in an increased risk of falls and fractures.

Trial Registration anzctr.org.au Identifier: ACTR12605000658617; isrctn.org Identifier: ISRCTN83409867

Original Investigation | LESS IS MORE

Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline A Randomized Clinical Trial

Heike A. Bischoff-Ferrari, MD, DrPH; Bess Dawson-Hughes, MD; E. John Orav, PhD; Hannes B. Staehelin, MD; Otto W. Meyer, MD; Robert Theiler, MD; Walter Dick, MD; Walter C. Willett, MD, DrPH; Andreas Egli, MD

IMPORTANCE Vitamin D deficiency has been associated with poor physical performance.

OBJECTIVE To determine the effectiveness of high-dose vitamin D in lowering the risk of functional decline.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS One-year, double-blind, randomized clinical trial conducted in Zurich, Switzerland. The screening phase was December 1, 2009, to May 31, 2010, and the last study visit was in May 2011. The dates of our analysis were June 15, 2012, to October 10, 2015. Participants were 200 community-dwelling men and women 70 years and older with a prior fall.

INTERVENTIONS Three study groups with monthly treatments, including a low-dose control group receiving 24 000 IU of vitamin D₃ (24 000 IU group), a group receiving 60 000 IU of vitamin D₃ (60 000 IU group), and a group receiving 24 000 IU of vitamin D₃ plus 300 µg of calcifediol (24 000 IU plus calcifediol group).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES The primary end point was improving lower extremity

60000 UI/mois vs
24000 UI/mois
→ ↗ chutes

group compared with the 24 000 IU group (47.9%; 95% CI, 35.8%–60.3%) ($P = .048$). Consistent with the incidence of falls, the mean number of falls differed marginally by treatment group. The 60 000 IU group (mean, 1.47) and the 24 000 IU plus calcifediol group (mean, 1.24) had higher mean numbers of falls compared with the 24 000 IU group (mean, 0.94) ($P = .09$).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Although higher monthly doses of vitamin D were effective in reaching a threshold of at least 30 ng/mL of 25-hydroxyvitamin D, they had no benefit on lower extremity function and were associated with increased risk of falls compared with 24 000 IU.

TRIAL REGISTRATION clinicaltrials.gov Identifier: NCT01017354

JAMA Intern Med. 2016;176(2):175–183. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7148
Published online January 4, 2016. Corrected on February 8, 2016.

Taille portion / Teneur en calcium / Absorption

Food	Servings needed to equal 240 ml milk
Milk	1.0
Yogurt	1.0
Cheddar cheese	1.0
Tofu with calcium	1.2
Bok choy	2.3
Kale	3.2
Broccoli	4.5
Spinach	16.3
Red beans	9.7
White beans	3.9
Pinto beans	8.1
Rhubarb	9.5



240 g

85 g

Suppléments Calcium-vitamine D

	Galénique	Calcium	Vitamine D
Calcimagon® -D₃	Cp à croquer	500 mg	400 UI
Calcimagon® -D₃ 500/800		500 mg	800 UI
Calcimagon® -D₃ Forte		1000 mg	800 UI
Calcium D3 Sandoz®	Poudre sachet	500 mg	440 UI
		1000 mg	880 UI
	Cp à mâcher	500 mg	440 UI
		500 mg	1000 UI
	Cp effervescent	600 mg	400 UI
		1200 mg	800 UI
Calperos® D₃	Cp à sucer sécable	500 mg	400 UI
Kalcipos-D3 500/800	Cp pelliculés	500 mg	800 UI
Calcium D3 Mepha® 1200/800	Cp effervescent	1200 mg	800 UI
Osteocal® D₃ 1200/800	Cp effervescent	1200 mg	800 UI

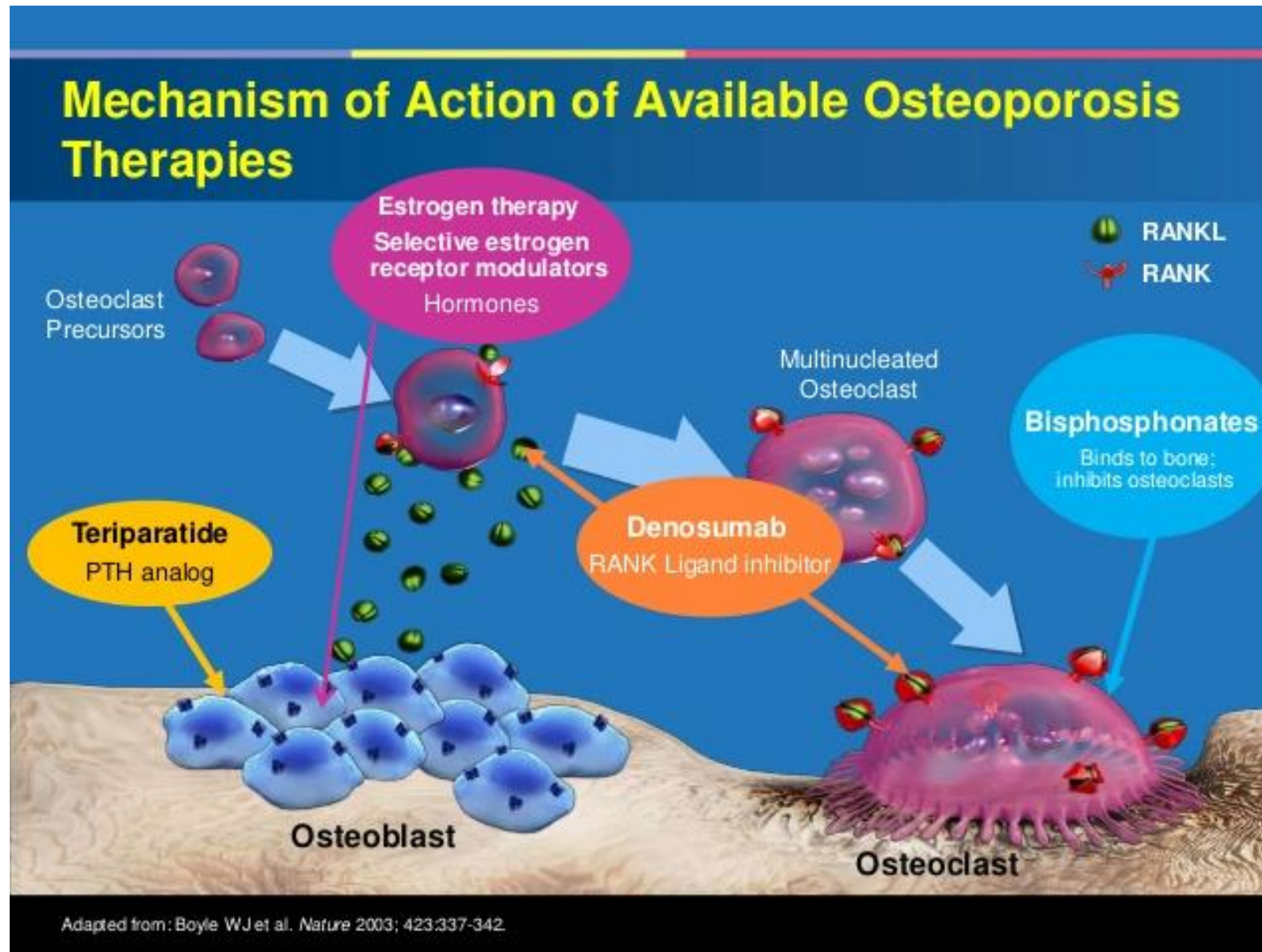
Suppléments calcium-vitamine D: modalités

- **Pendant ou après un repas** : ↗ absorption, ↗ tolérance (digestive...)
- ↗ **absorption**: acidité gastrique (carbonate calcium > citrate calcium), vitamine D, protéines
- ↘ **absorption**: médicaments (IPP, glucocorticoïdes...), acide oxalique (épinards...rhubarbe), acide phytique (céréales complètes)
- ↗ **calciurie**: sel, diurétiques (hors thiazidiques)
- Doses **fractionnées** (2x 500 mg) plutôt que dose unique
- **OBSERVANCE+++** → Préférences du patient

→ « **Idéal** » = **Doses fractionnées de 500 mg pendant ou après un repas**

→ /! Calcium ↘ absorption des bisphosphonates et des préparations à base de fer

Cible des agents pharmacologiques osseux



Caractéristiques des agents pharmacologiques osseux

TAB. 2 Principales caractéristiques des traitements de l'ostéoporose					
	Traitement hormonal de la ménopause	SERMs	Bisphosphonates	Dénosumab	Teriparatide
Mécanisme d'action	Activation des récepteurs aux œstrogènes, prévenant la perte osseuse et l'augmentation de la résorption osseuse secondaires à la carence oestrogénique post-ménopausique	Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes, agonistes sur l'os (diminution de la résorption osseuse) et antagonistes sur le sein et l'utérus	Analogues des pyrophosphates ayant une forte affinité pour l'os, inhibant la résorption de la matrice osseuse par les ostéoclastes	Anticorps monoclonal circulant, inhibiteur de RANK-ligand, inhibant la résorption en inhibant la maturation des ostéoclastes	Fragment 1-34 de la parathormone humaine stimulant la formation osseuse
Effet sur la DMO	↗	↗ modeste (vertèbres)	↗ pendant 3-5 ans puis plateau	↗ continue (études jusqu'à 10 ans)	↗↗ sur sites trabéculaires (vertèbres), ↔ ou ↘ sur sites corticaux (col fémoral ou radius distal)
Effet sur les marqueurs du remodelage osseux	↘ faible (CTX)	↘ faible (CTX)	↘ (CTX)	↘↘ (CTX)	↗↗ (P1NP) ↗ CTX
Durée d'efficacité	Limitée à la période d'utilisation	Limitée à la période d'utilisation	Poursuivie à l'arrêt du traitement (effet rémanent)	Limitée à la période d'utilisation. Risque de rebond de la résorption osseuse si arrêt, à monitorer (CTX) et relai éventuel par bisphosphonates	Limitée à la période d'utilisation (24 mois maximum). Relai par bisphosphonates ou dénosumab indispensable
Contre-indications principales	<ul style="list-style-type: none"> – Antécédents ou facteurs de risque thromboemboliques veineux ou artériel – Cancer du sein et de l'endomètre – Hépatopathies 	<ul style="list-style-type: none"> – Antécédents thromboemboliques veineux – Cancer du sein et de l'endomètre – Hépatopathies – Insuffisance rénale sévère – Troubles climatiques 	<ul style="list-style-type: none"> – Insuffisance rénale – Pathologies de l'œsophage et de l'estomac (bisphosphonates oraux) – Hypocalcémie 	<ul style="list-style-type: none"> – Hypocalcémie (risque majoré si insuffisance rénale) 	<ul style="list-style-type: none"> – Hypercalcémie – Antécédent de radiothérapie du squelette, métastases osseuses ou tumeurs osseuses – Insuffisance rénale – Hyperparathyroïdie – Maladie de Paget ou élévation inexplicquée des phosphatases alcalines

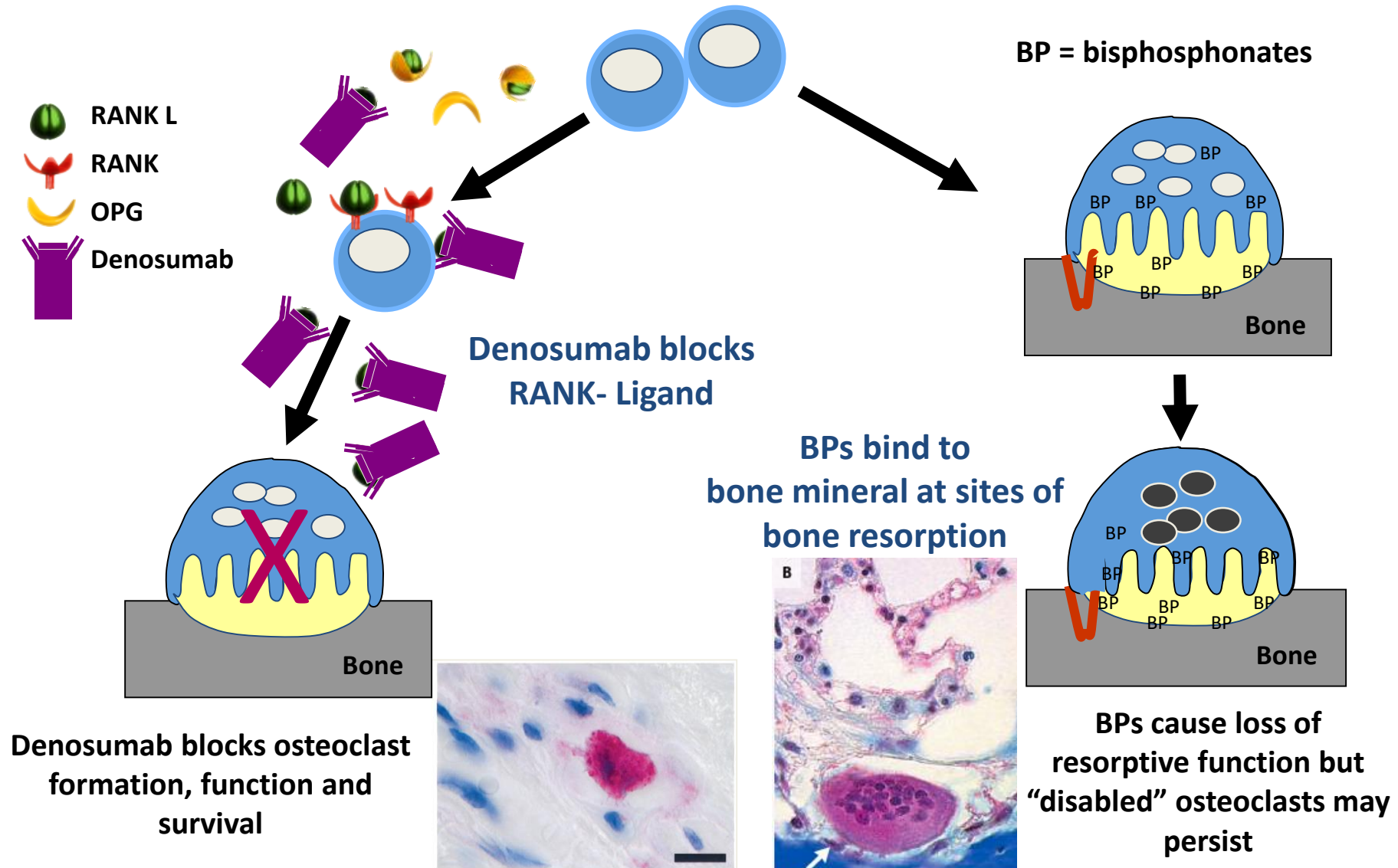
Les Bisphosphonates

- Alendronate (Fosamax[®], Binosto[®]) po
- Risedronate (Actonel[®]) po
- Ibandronate (Bonviva[®]) po et iv
- Zoledronate (Aclasta[®]) iv

Le denosumab

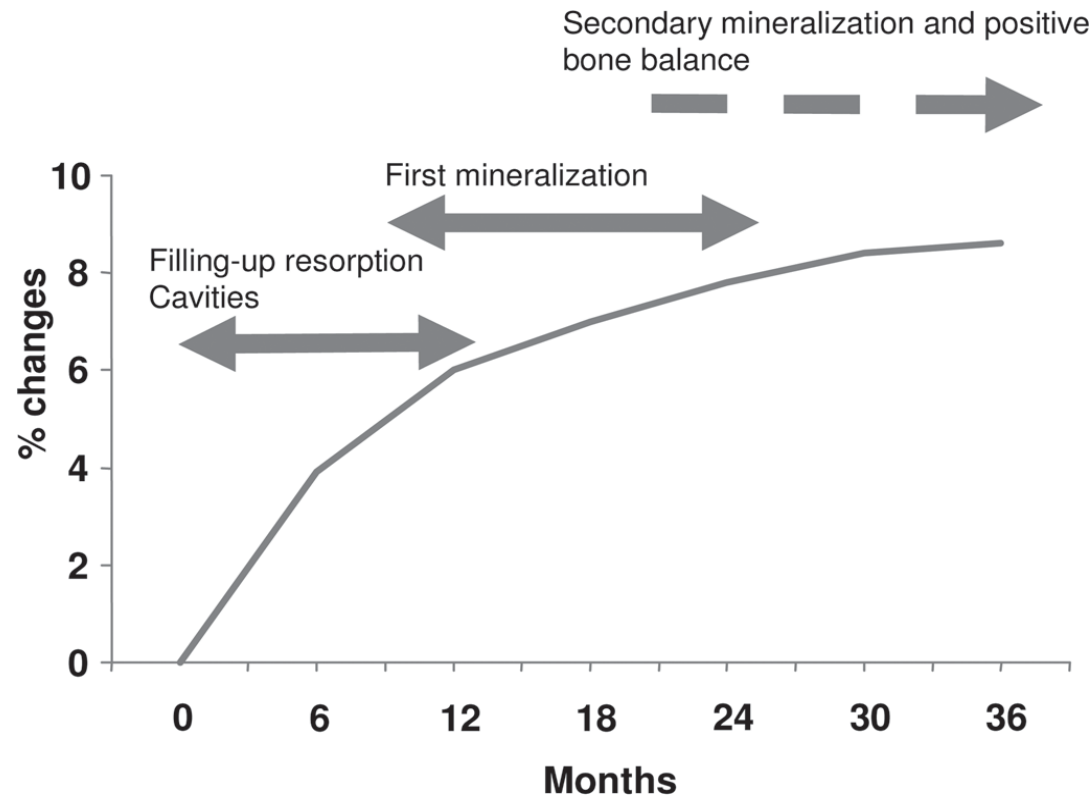
- Prolia[®] sc

Denosumab et Bisphosphonates fonctionnent différemment.



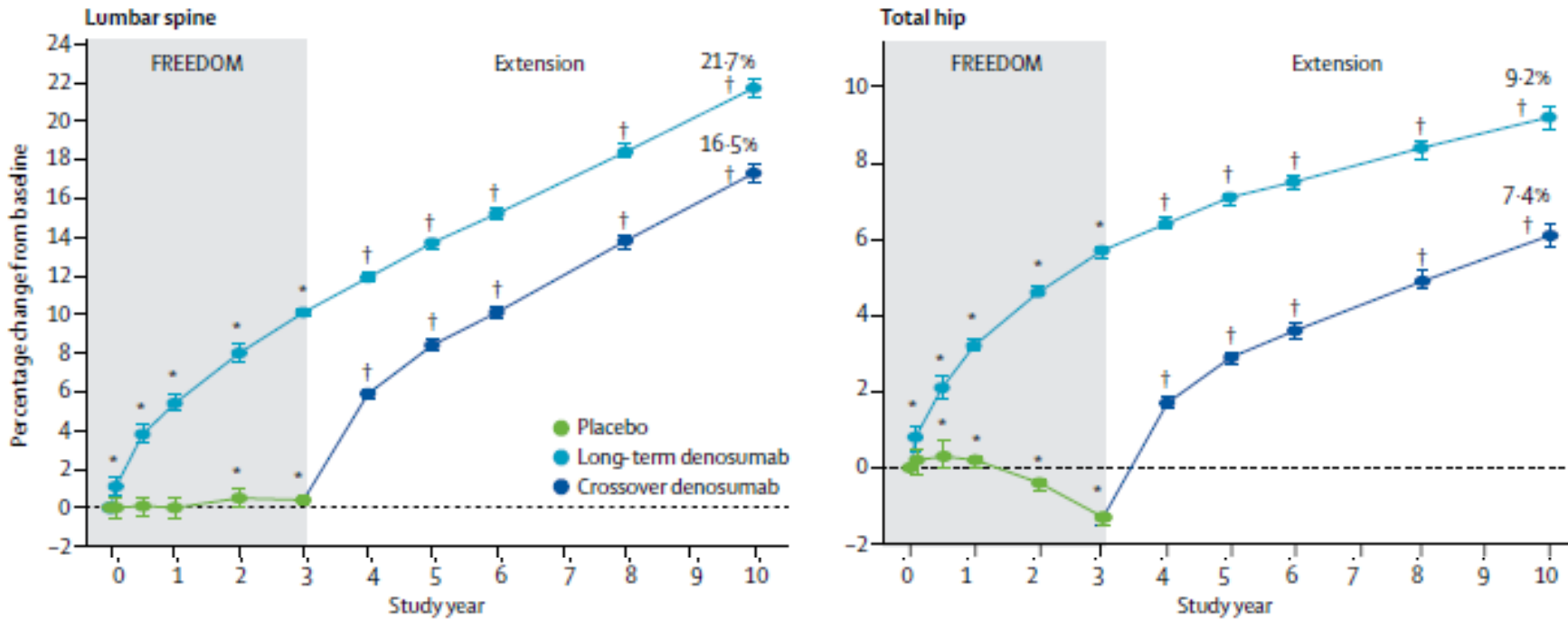
Effet des bisphosphonates sur la DMO

- En dépit d'une réduction de la formation osseuse, puisque celle-ci est normalement couplée à la résorption, les bisphosphonates favorisent de manière transitoire une **balance positive au sein des unités de remodelage osseux**.
- L'histomorphométrie osseuse sur des biopsies transiliaques de patients traités par bisphosphonates démontre une **diminution de la fréquence d'activation des unités de remodelage osseux**, conduisant à une **homogénéité de la minéralisation**.



→ Effet plateau sur l'augmentation de la DMO après quelques années

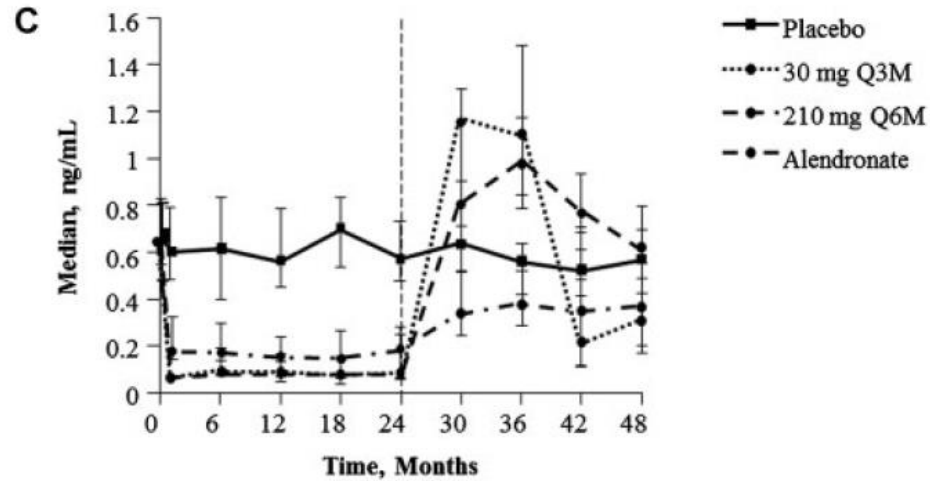
Effet du denosumab sur la DMO



→ Effet continu sur l'augmentation de la DMO

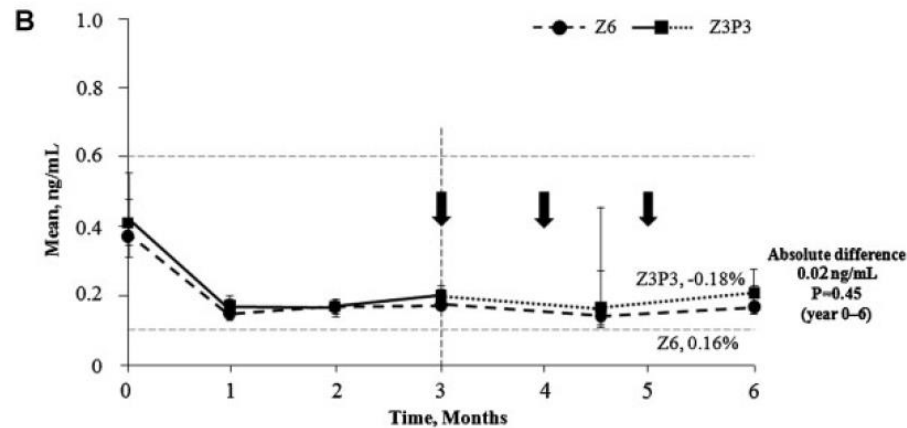
Réversibilité des effets anti-résorbeurs: denosumab >>>> BiPi

Marqueurs du remodelage



Denosumab

Miller PD, et al. *Bone*. 2008;43:222-229.



Zoledronate

Z6, n =	44	39	41	44	18	27
Z3P3, n =	46	37	38	46	17	28

Black , JBMR 2012

Teriparatide 20ug/j SC max 24 mois

Fosteo[®]; biosimilaire: Terrosa[®] ou Movymia[®]

- **Limitation:**

- *Pour un traitement en deuxième ligne de femmes post-ménopausées ou d'hommes qui développent de nouvelles fractures vertébrales ostéoporotiques documentées radiologiquement, après une thérapie d'au minimum 6 mois sous Calcitonine, SERM, denosumab ou bisphosphonates.*
- *Pour le traitement des hommes et des femmes présentant une ostéoporose avérée induite par les glucocorticoïdes (GIOP), ayant suivi préalablement une thérapie aux bisphosphonates insuffisamment efficace ou mal tolérée.*

- **Prescription in-label en dehors de la limitation (off-limitation-use):**

- *En 1ere intention chez la femme post-ménopausée et l'homme avec un risque très élevé de fracture défini par :*
 - T-score ≤ 2.5 et au moins 2 fractures vertébrales avérées (Index de Genant grade 2 ou 3)*
 - T-score ≤ 3.5 et au moins 1 fracture vertébrale avérée (Index de Genant grade 2 ou 3)*
- *Pour le traitement en 1ere intention de l'ostéoporose chez la femme post-ménopausée et l'homme ou de l'ostéoporose avérée induite par les glucocorticoïdes (GIOP)*

Le gain densitométrique sous traitement est corrélé à la diminution du risque de fracture

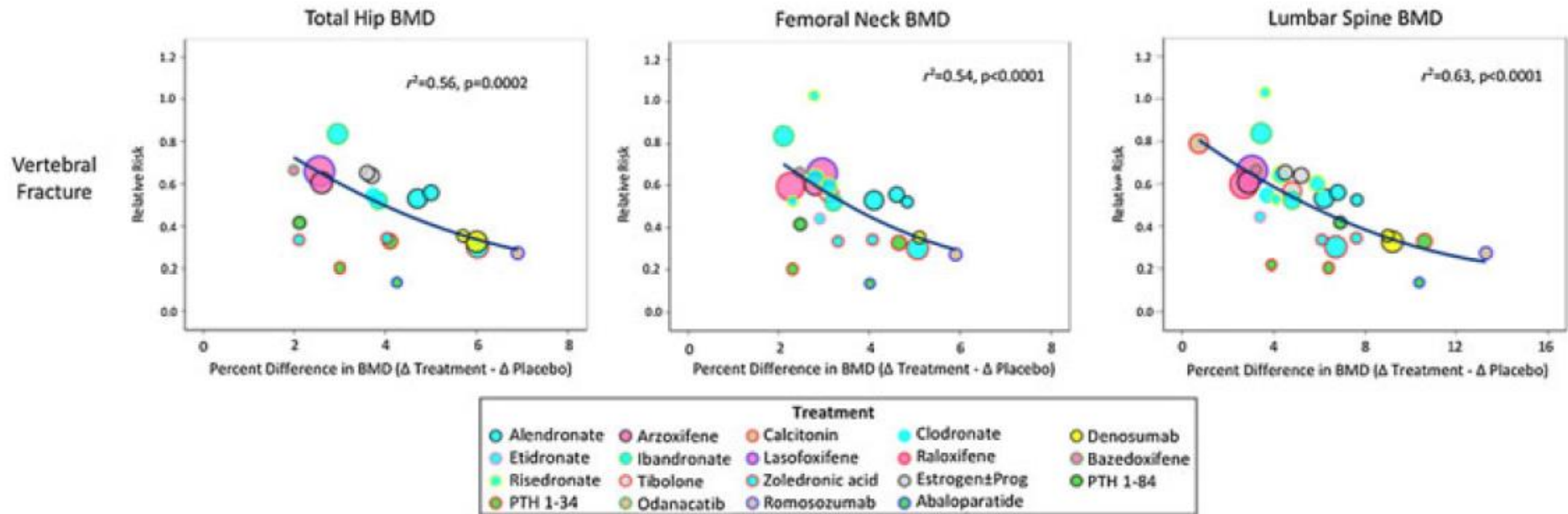


Fig. 1. Association between treatment-related differences in BMD (Active-Placebo, in %) and reduction in vertebral fracture risk. Individual trials are represented by circles with areas that are approximately proportional to the number of fractures in the trial. Drugs of the same class are represented by the symbols of the same color.

Quelle cible densitométrique?: données de l'étude FREEDOM (denosumab)

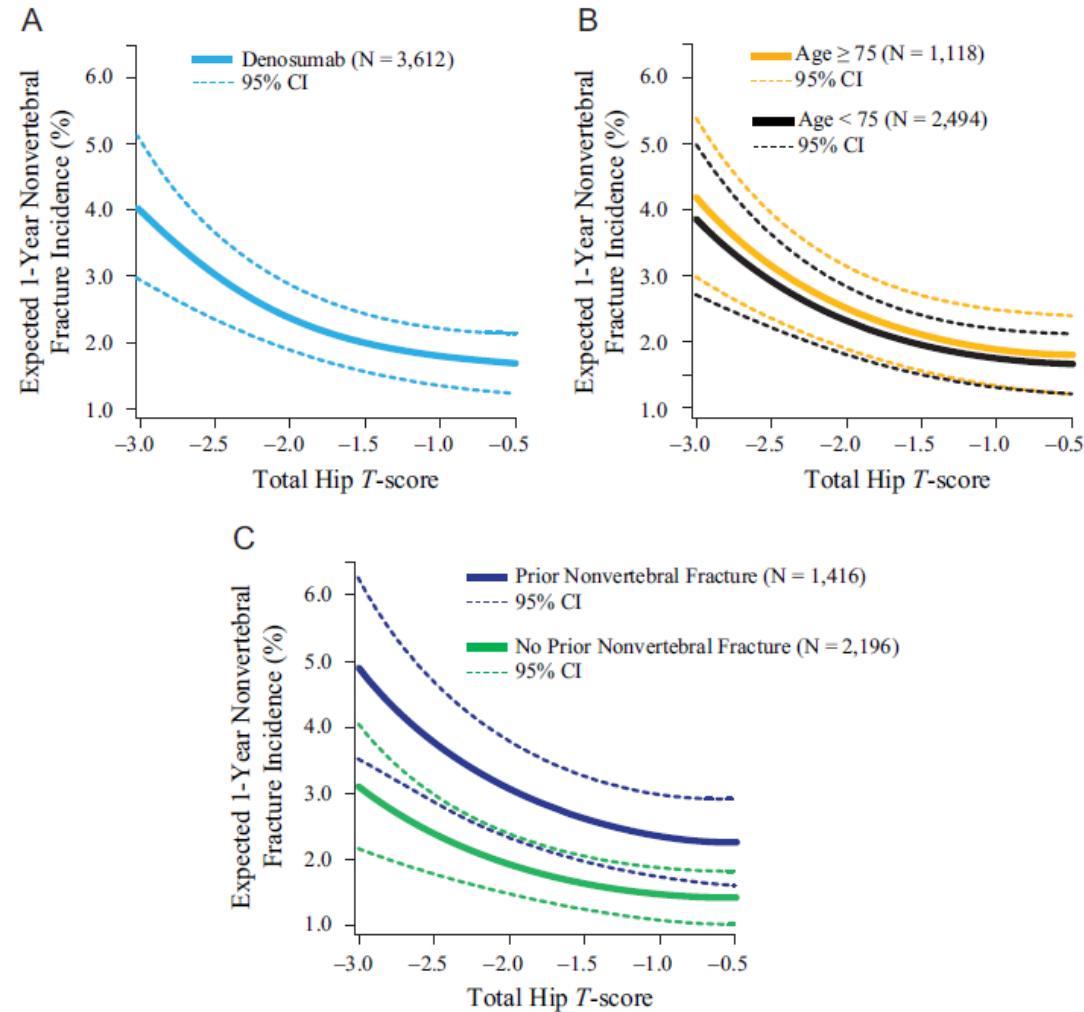
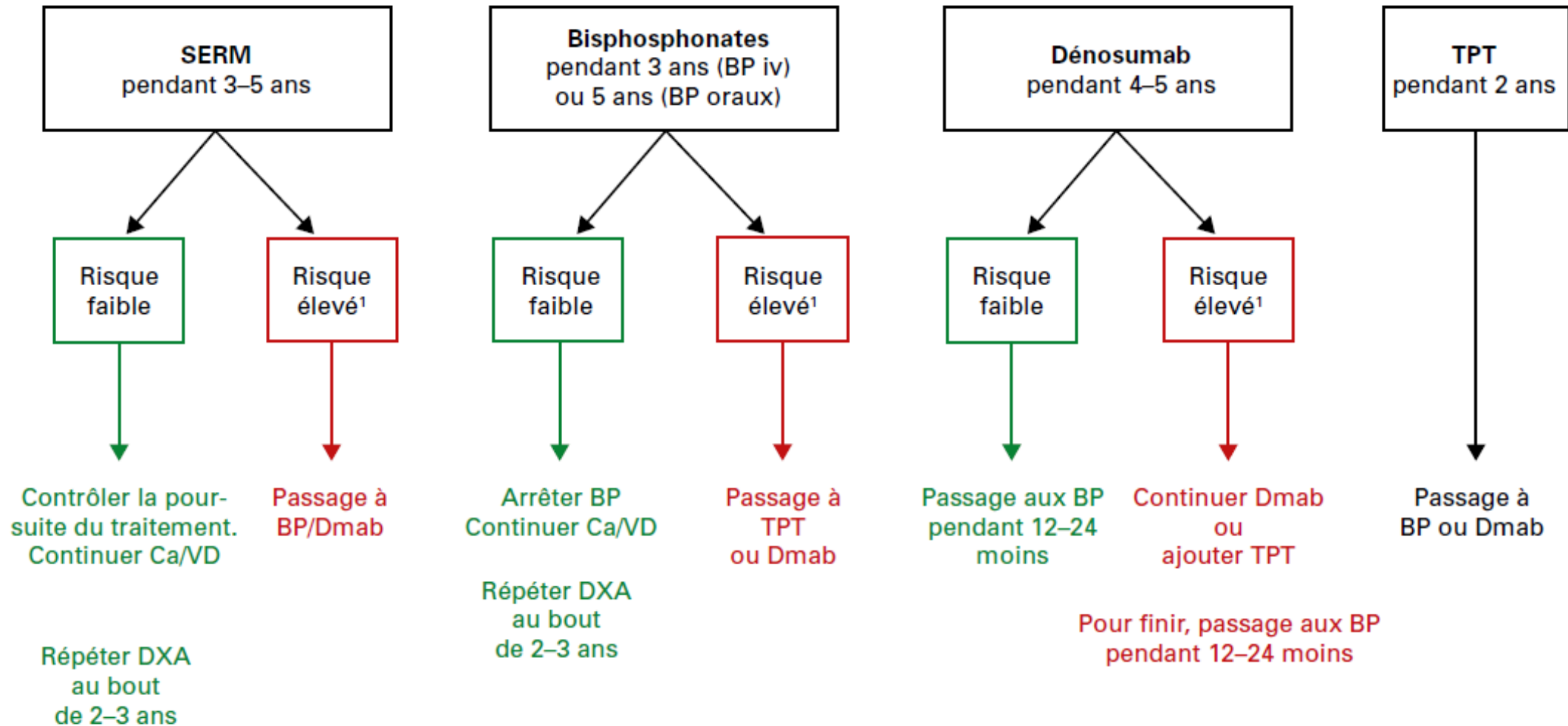


Fig. 1. Relationship between total hip *T*-score and incidence of nonvertebral fracture with up to 10 years of denosumab treatment (A) overall, (B) considering age, and (C) considering prior nonvertebral fracture. *N* = number of subjects randomized to denosumab in the FREEDOM study who had an observed total hip *T*-score at FREEDOM baseline and ≥ 1 observed total hip *T*-score during the FREEDOM or the Extension study. The 95% CIs are represented by dotted lines

Traitement à long terme en cas d'ostéoporose post-ménopausique



Risque de fracture élevé =

- a) fractures de la hanche, vertébrale ou à plusieurs endroits avant ou pendant le traitement
- b) T-Score col fémoral $< -2,5$ SD pour un âge < 65 ans; $< -2,0$ SD pour un âge > 65 ans et/ou chutes fréquentes
- c) poursuite d'un traitement hormonal induisant un hypogonadisme (inhibiteurs de l'aromatase, déprivation androgénique)
- d) ostéoporose secondaire, poursuite d'un traitement par glucocorticoïdes.

Intérêt des marqueurs du remodelage osseux

- **CTX**: diminution sous inhibiteur de la résorption osseuse (cible sous traitement = norme des femmes pré-ménopausées)
 - Observance et absorption digestive du bisphosphonate oral
 - Rémanence de traitements antérieurs
 - Surveillance du remodelage osseux après l'arrêt d'un traitement
- **P1NP**: Augmentation sous teriparatide

! Dosage le matin avant 9h à jeun

**Patiente de 75 ans, fracture vertébrale, T-score -2.7DS.
Proposition calcium/vitamine D + Aclasta annuel**

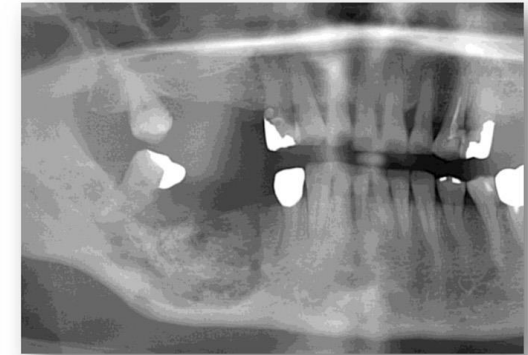
- Refuse de prendre le traitement de peur des effets secondaires dentaires
- Que lui répondre en termes de risque?



Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus

Aliya A Khan, Archie Morrison, David A Hanley, Dieter Felsenberg, Laurie K McCauley, Felice O'Ryan, Ian R Reid, Salvatore L Ruggiero, Akira Taguchi, Sotirios Tetradis, Nelson B Watts, Maria Luisa Brandi, Edmund Peters, Teresa Guise, Richard Eastell, Angela M Cheung, Suzanne N Morin, Basel Masri, Cyrus Cooper, Sarah L Morgan, Barbara Obermayer-Pietsch, Bente L Langdahl, Rana Al Dabagh, K. Shawn Davison, David L Kendler, George K Sándor, Robert G Josse, Mohit Bhandari, Mohamed El Rabbany, Dominique D Pierroz, Riad Sulimani, Deborah P Saunders, Jacques P Brown, and Juliet Compston, on behalf of the International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 30, No. 1, January 2015, pp 3–23



- **Definition of ONJ (Task Force):**

(1) exposed bone in the maxillofacial region that does not heal within 8 weeks after identification by a health care provider

(2) exposure to an antiresorptive agent

(3) no history of radiation therapy to the craniofacial region.

Ostéoporose



Fractures (fragilité)



- Bisphosphonates oraux
- Acide zolédronique 5mg/an
- Denosumab 60mg/6mois

1 ONM pour 10 000 à 100000 patients par année d'utilisation.

Recommandations similaires à la population générale: bonne hygiène buccodentaire et contrôles réguliers chez le dentiste. Si interventions chirurgicales dentaires nécessaires, à réaliser idéalement avant le début de l'AR.

Métastases osseuses



Evènements squelettiques osseux (SRE)



- Acide zolédronique 4mg/mois, 3mois, 6 mois
- Denosumab 120mg/mois, 3 mois

**ONM
1 à 15% des patients**

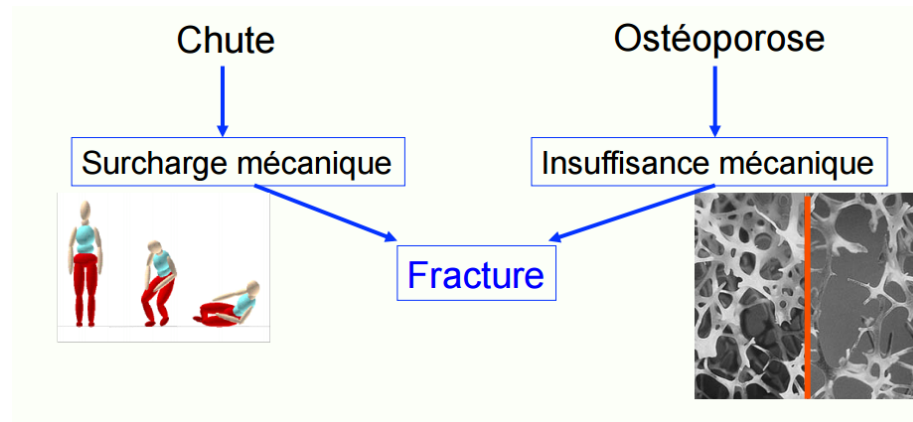
Contrôle dentaire approfondi + orthopantomogramme avant le début de l'AR. Si interventions chirurgicales dentaires nécessaires, à réaliser avant le début de l'AR.



Faut-il stopper/suspendre le traitement anti-résorbeur en cas d'extraction dentaire?

- Effet rémanent des bisphosphonates
- Risques de rebond du remodelage en cas d'interruption du denosumab
- Privilégier encadrement geste par antibiothérapie et hygiène dentaire selon recommandations des sociétés de stomatologie.
- Tout soin buccodentaire chez un patient ostéoporotique traité par anti-résorbeur n'expose pas à un risque d'ostéonécrose mandibulaire: soins couronne, parodontologie; vs extraction, implant.

Ne pas oublier de prendre en charge le risque de chute...



BMI: 30.9

The ten year probability of fracture (%)



sans DMO

Major osteoporotic	19
Hip fracture	4.3

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. Un orthopantomogramme doit être réalisé avant toute initiation d'un bisphosphonate.
- 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. Les méta-analyses récentes indiquent que la vitamine D est inutile dans le traitement de l'ostéoporose et la prévention des chutes.
- E. Le raloxifène est contre-indiqué en cas d'antécédent de thrombose veineuse profonde.
- F. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause diminue le risque de fractures vertébrales et périphériques
- G. La durée de traitement par inhibiteur de la résorption osseuse doit être limitée à 5 ans continus.
- H. Le tériparatide stimule la formation osseuse.

QUIZZ

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

- A. Un orthopantomogramme doit être réalisé avant toute initiation d'un bisphosphonate.
- 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. Les méta-analyses récentes indiquent que la vitamine D est inutile dans le traitement de l'ostéoporose et la prévention des chutes.
- E. Le raloxifène est contre-indiqué en cas d'antécédent de thrombose veineuse profonde.
- F. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause diminue le risque de fractures vertébrales et périphériques
- G. La durée de traitement par inhibiteur de la résorption osseuse doit être limitée à 5 ans continus.
- H. Le tériparatide stimule la formation osseuse.