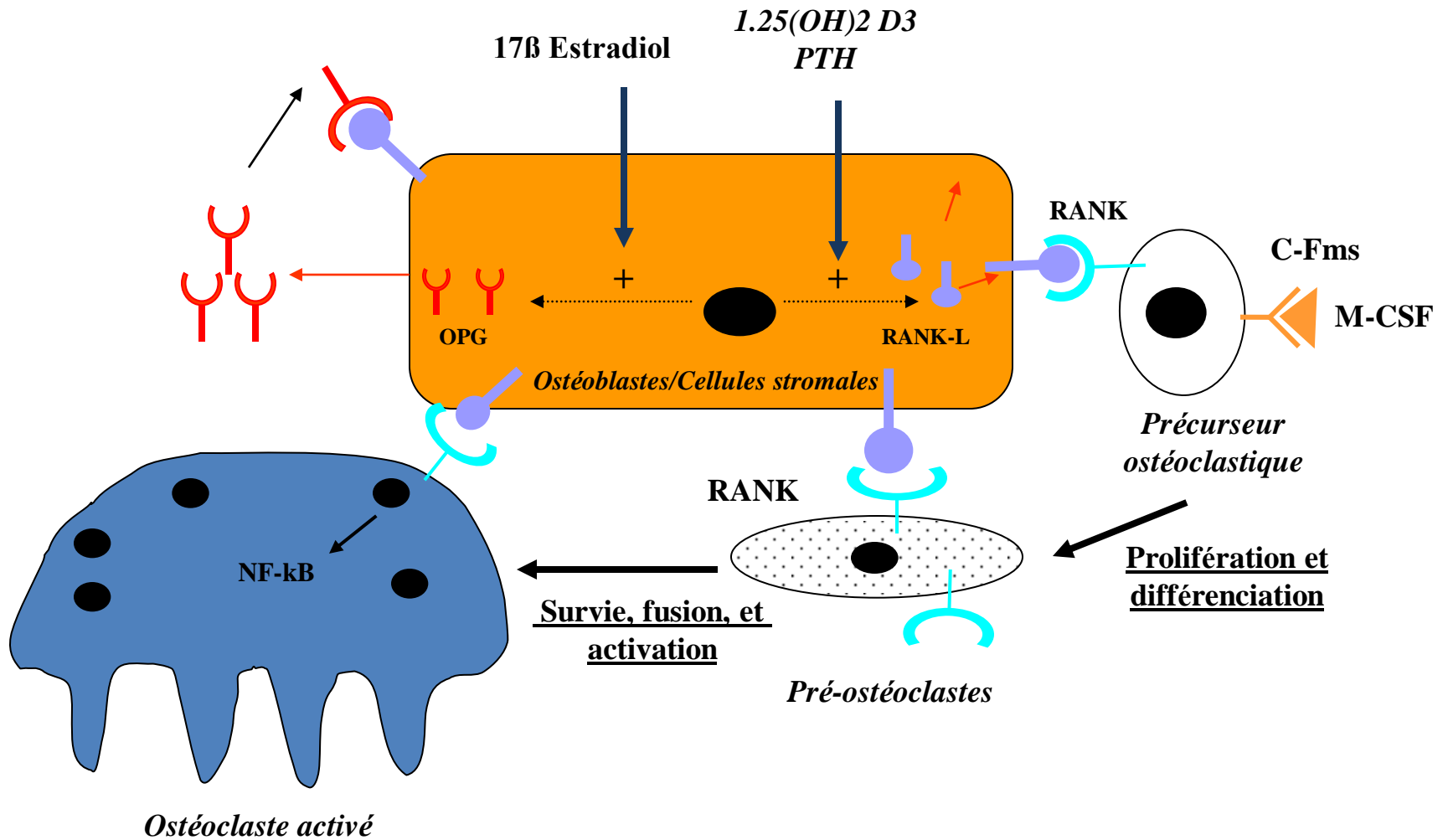


OSTÉOPOROSE POST- MÉNOPAUSIQUE

Dr Geoffroy ROBIN

CHRU de Lille

RÔLE DES INTERACTIONS OSTÉOBLASTES / OSTÉOCLASTES DANS LA DIFFÉRENCIATION OSTÉOCLASTIQUE



⇒ Importance ++ Ratio RANK-L / OPG

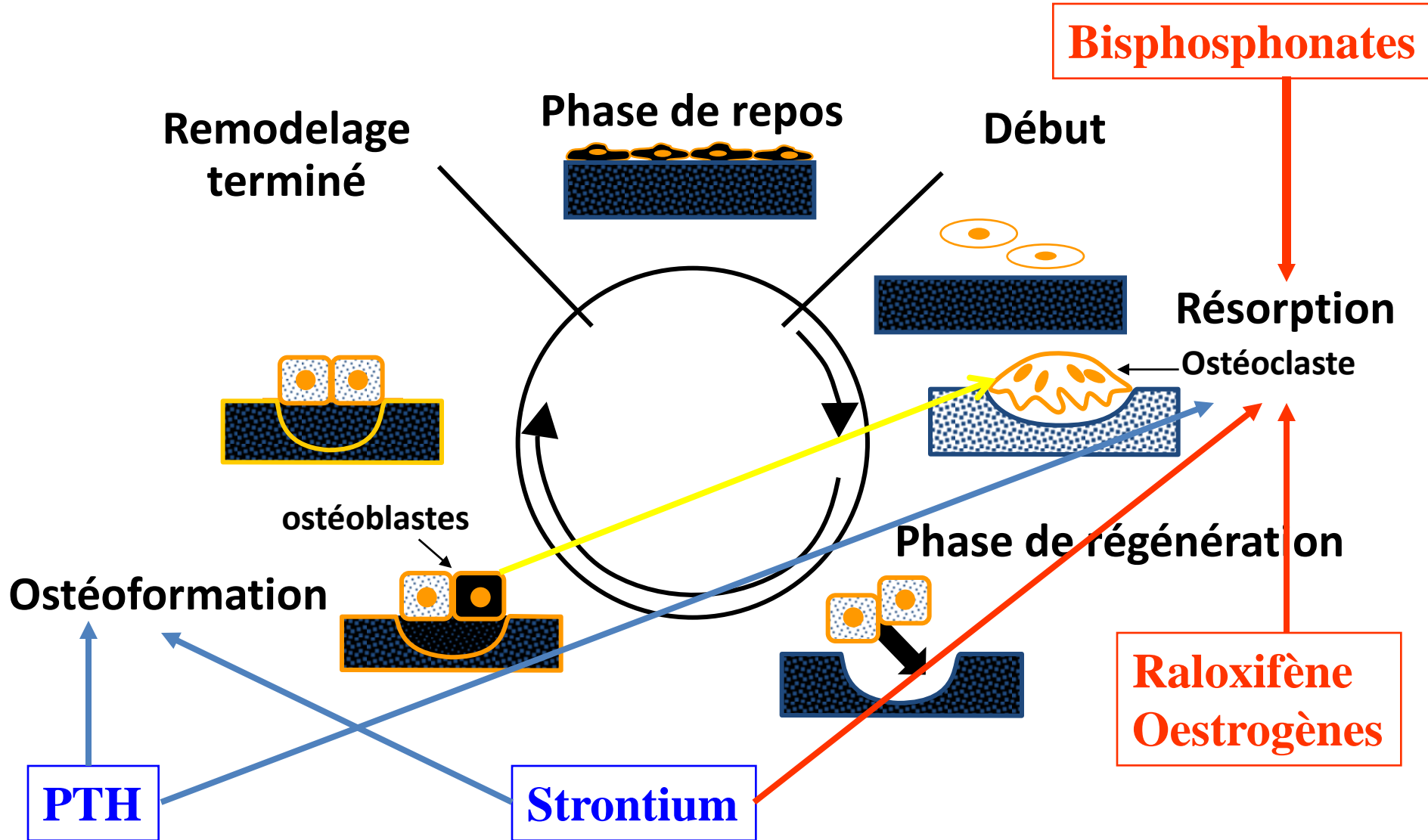
RANK : Receptor Activator of Nuclear factor k B

RANK-L : RANK ligand

OPG : Osteoprotegerin

M-CSF : Macrophage Colony Stimulating Factor

LE REMODELAGE OSSEUX



Définition

- **Définition : L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une faible masse osseuse, et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux, responsables d'une fragilité osseuse, donc d'une augmentation du risque de fracture**
- **Intérêt** : loi de 2004 veut réduire de 10% l'incidence des fractures de ESF
- **Masse osseuse physiologique**
 - Décroissance physiologique démarre avant la ménopause
 - Puis 1 à 2 % l'an pendant 8 – 10 ans

OSTEOPOROSE

- Des définitions :
 - ostéopénie : -1 à - 2,5
 - ostéoporose : < - 2,5
- Des chiffres annuels en France :
 - 50 000 fractures extrémité supérieure du fémur
 - 55 000 fractures du poignet
 - 60 000 fractures vertébrales

Définition de l'ostéoporose

- L'OMS a défini 4 catégories après mesure de la DMO par absorptiométrie diphotonique aux rayons X (DXA), chez les femmes de race blanche :
 - Normale : T score > -1
 - Ostéopénie - masse osseuse faible : $- 2,5 < \text{T score} \leq -1$
 - Ostéoporose : T score $\leq -2,5$
 - Ostéoporose grave : T score $< -2,5$ et coexistant avec une ou plusieurs fractures

Moyens de diagnostic de l'ostéoporose

- **L'ostéodensitométrie +++**
- **Pas d'indication aux :**
 - Marqueurs du remodelage osseux
 - Mesures par scanner et ultrasons
- **Les radiographies standard ne doivent être utilisées qu'en cas de suspicion de fracture récente ou ancienne, et en particulier dans les circonstances suivantes :**
 - Douleurs vertébrales aiguës
 - Modification récente de la courbure rachidienne
 - Diminution de taille inexplicée. Il est dans ce cas recommandé de réaliser une radiographie du rachis dorsal et/ou lombaire face et profil.

Indications de l'ostéodensitométrie

- **Il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie devant :**
 - découverte radiologique d'une fracture vertébrale sans caractère traumatique ni tumoral évident
 - antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical)
 - Des antécédents documentés de pathologies potentiellement inductrices d'ostéoporose, en particulier :
 - hypogonadisme prolongé, hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme et hyperparathyroïdie primitive.
 - intolérances au gluten, hémochromatoses».
- **La réalisation d'une ostéodensitométrie peut être proposée** chez la femme ménopausée, en présence d'un ou de plusieurs des facteurs de risque suivants :
 - antécédents de fracture vertébrale ou du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au 1er degré
 - indice de masse corporelle < 19 kg/m²
 - IOP : Ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ou ménopause iatrogénique
 - Antécédent de corticothérapie prolongée (> 3 mois) à la dose de corticoïde équivalent prednisone de 7,5 mg par jour.

Indications de l'ostéodensitométrie

- **Il n'est pas recommandé de réaliser une ostéodensitométrie** chez une femme ménopausée chez laquelle le traitement hormonal substitutif (THS) est indiqué, prescrit à dose efficace (pour assurer une prévention de l'ostéoporose) et bien suivi.
- **Lorsque le résultat de l'ostéodensitométrie est normal et** qu'aucun traitement n'est institué, une deuxième ostéodensitométrie peut être proposée 2 à 5 ans après la réalisation de la première et ce en fonction de l'ancienneté de la ménopause, du résultat de la première mesure et de la persistance ou de l'apparition de facteurs de risque.

Recherche de facteurs de risque d'ostéoporose
(âge, BMI, tabac, antécédents fracturaire...)

Ostéodensitométrie

T score < -3
T score < -2,5 + facteurs de risques

-2,5 < T score < -1

T score > 1

-THM (si troubles climatériques)

Doses optimales:
50µg transdermique
2mg/j per os

-Raloxifène
-Biphosphonates
-Ranélate de strontium

Facteurs de risques

OUI

NON

Pas de traitement

Facteurs de risque à prendre en compte

Indépendants de la densité minérale osseuse

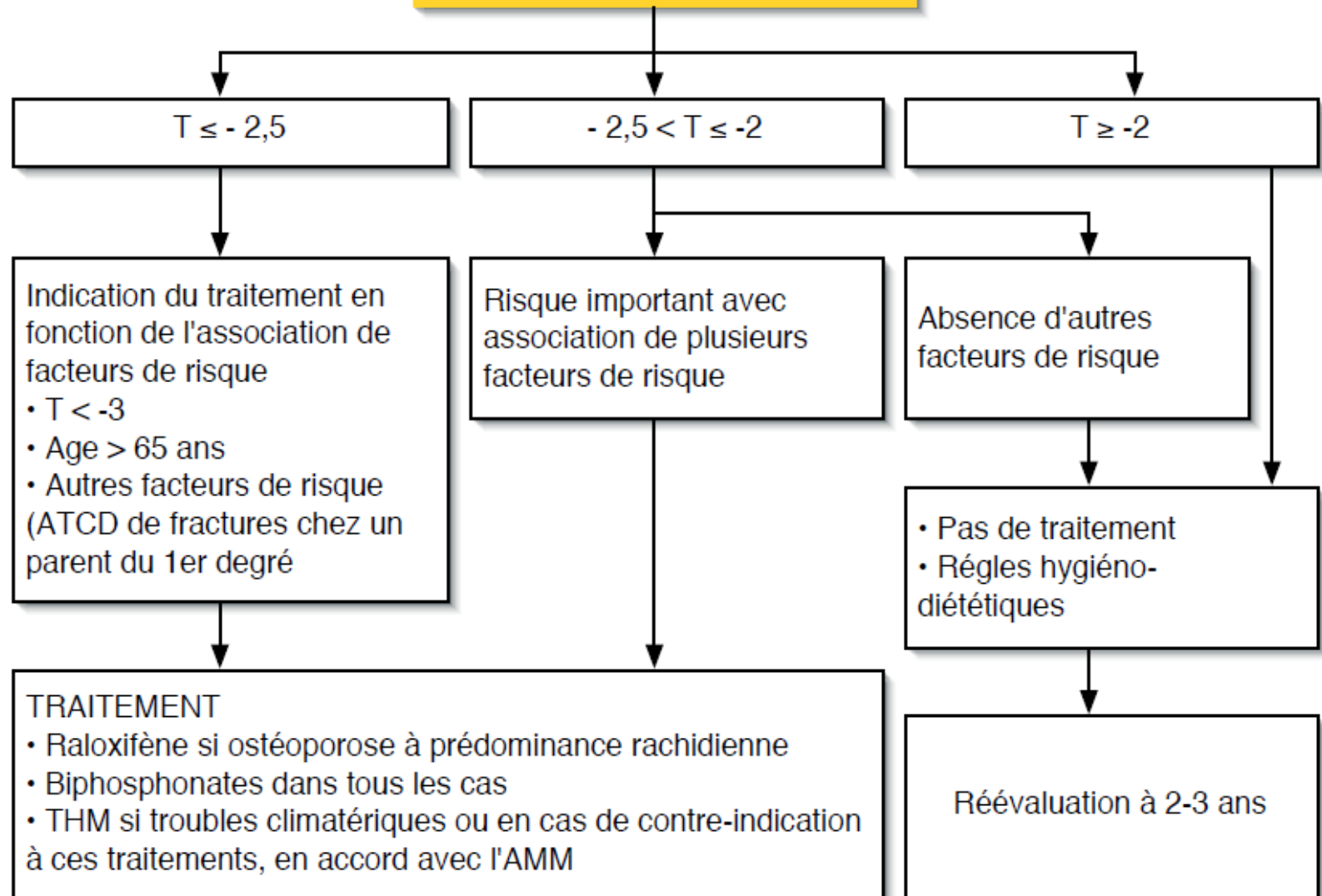
- âge
- antécédent personnel de fracture
- corticothérapie ancienne ou actuelle
- antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les parents de 1er degré
- augmentation des marqueurs du remodelage osseux
- diminution de l'acuité visuelle
- IMC < 19 kg/m²
- troubles neuro-musculaires ou orthopédiques
- consommation de tabac
- alcoolisme

Liés à la densité minérale osseuse :

- IOP
- Aménorrhée primaire ou secondaire
- Immobilisation prolongée
- Carence vitamino-calcique

EN L'ABSENCE DE FRACTURE 50 - 80 ans

RECHERCHE DE FACTEURS DE RISQUE -> DENSITOMETRIE



Le raloxifène (OPTRUMA[®] - EVISTA[®])

- **Classe pharmacologique : SERM**
- **Mode d'action**
 - Diminue la résorption osseuse et améliore probablement l'architecture de l'os.
 - Le gain densitométrique est relativement faible (+ 1 % par an au rachis) et n'explique que très peu l'activité anti-fracturaire, qui n'est démontrée que pour le rachis
 - Diminue de près de 70 % le risque de cancer du sein invasif
- **Administration : doit être pris quotidiennement à n'importe quel moment de la journée**
- **Effets secondaires : augmente les bouffées vasomotrices**
- **Contre-indications : Il est contre-indiqué en cas d'antécédent :**
 - Thrombo-embolique
 - De cancer de l'endomètre
 - D'hépatopathie sévère ou cholestase
 - D'insuffisance rénale sévère

Les biphosphonates

- **Mode d'action**

- Ce sont des inhibiteurs de la résorption osseuse, mais ils agissent probablement également sur la minéralisation, la cristallinité et l'architecture osseuse
- Le gain ostéodensitométrique est important (2 à 3 % par an au rachis)
- L'effet anti-fracturaire est sensiblement identique pour les différentes molécules, et prouvé pour les fractures vertébrales et périphériques.

- **Administration : En raison de leur mauvaise absorption** et de leur toxicité directe sur la muqueuse digestive, ces produits doivent être pris à distance des repas avec un grand verre d'eau, sans se coucher après la prise.

- Exemple : FOSAMAX 70 mg[®] et ACTONEL 35 mg[®] sont prescrits une fois par semaine.

- **Effets secondaires essentiellement digestifs : nausées, dyspepsie**, rares oesophagites

- Risque rare d'ostéonécrose de la mâchoire

- **Contre-indications :**

- Insuffisance rénale sévère, maladie de l'oesophage, impossibilité de se tenir debout pendant au moins 30 minutes.

Le ranélate de strontium (PROTELOS[®])

- **Mode d'action**
 - Stimule la formation osseuse et diminue la résorption
 - Le gain ostéodensitométrique est ininterprétable, car le strontium fixé sur l'os fausse la DMO
 - Toutefois, la prévention des fractures vertébrales a été démontrée.
- La dose recommandée est d'un sachet de 2 g en une seule prise quotidienne par voie orale.
- Effets secondaires digestifs et neurologiques (céphalées...)

Le ranélate de strontium (PROTELOS®)

- **Alerte AFSSAPS du 03/04/12** : La France, devant les risques persistants d'accidents thromboemboliques veineux et de réactions cutanées sévères a demandé en octobre 2011 une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque du Protelos® (ranélate de strontium), indiqué chez la femme ménopausée dans le traitement de l'ostéoporose. L'Agence européenne du médicament (EMA) a suivi la position de la France en contre-indiquant le Protelos® chez les patientes immobilisées et chez celles souffrant ou ayant souffert de troubles thrombo-emboliques veineux.
- **Quelles sont les recommandations pour les prescripteurs ?** Protelos® ne doit plus être prescrit :
 - chez les patientes ayant des antécédents d'accidents thromboemboliques veineux ou souffrant d'accident thromboembolique veineux en évolution, incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire.
 - en cas d'immobilisation temporaire ou permanente (par exemple en post-chirurgie, alitement prolongé).
 - Les prescripteurs doivent informer les patientes des symptômes des syndromes d'hypersensibilité sévères, telles que les DRESS, les syndromes de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. Le risque de survenue est prédominant les premières semaines de traitement (généralement lors des 3 à 6 premières semaines de traitement pour les DRESS).
 - Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité, et sa reprise est définitivement contre-indiqué. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée lorsque Protelos® est prescrit aux patientes de plus de 80 ans, à risque d'ETE.V.
- Il est rappelé que suite au dernier avis de la Haute Autorité de Santé, le périmètre de remboursement du produit est limité aux patientes à risque élevé de fracture . ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates n'ayant pas d'antécédent d'événement thrombo-embolique veineux ou d'autres facteurs de risque d'événement thrombo-embolique veineux notamment l'âge supérieur à 80 ans.

La parathormone (PTH) ou tériparatide (FORSTEO®)

- **Mode d'action**
 - Stimule plus la formation que la résorption osseuse.
 - Elle a de plus une action bénéfique sur l'architecture osseuse
 - Le gain densitométrique est important, d'environ 10 % par an sur le rachis
 - Prévient les fractures vertébrales et périphériques.
- Administration : 20 µg par jour par voie sous-cutanée, avec une durée maxi du traitement de 18 mois.
- Effets secondaires : céphalées, nausées, hypotensions orthostatiques.
- Contre-indications : maladie de Paget, antécédents de radiothérapie, hypercalcémie.
- Le remboursement n'est autorisé que si la malade a au moins deux fractures vertébrales.

Indications des différentes molécules

Traitement médicamenteux	Raloxifène	Biphosphonates*	Tériparatide
Une fracture vertébrale et le risque de fracture périphérique faible (ostéoporose à prédominance rachidienne)	OUI	OUI	-
Une fracture vertébrale et risque fracturaire vertébral et périphérique	-	OUI	-
Deux fractures vertébrales ou plus (maladie sévère)	-	OUI	OUI

- *Ranélate de strontium = alternative aux biphosphonates en cas de CI ou d'intolérance*

Mesures hygiéno-diététiques de prévention de l'ostéoporose

- Activité physique : action bénéfique sur la D.M.O.
- Apport vitamino-calcique
- Lutte contre alcool-tabagisme
- Maintien IMC normale

Supplémentation vitamino-calcique en prévention de l'ostéoporose

Dosage 25 OH Vitamine D	Carence (<10ng/ml)	Insuffisance (10 à 20 ng/ml)	Insuffisance (20 à 30 ng/ml)	Normal (> 30 ng/ml)
Traitement d'attaque Per os Uvedose®	4 prises de 100 000 UI À 15 jours d'intervalle	3 prises de 100 000 UI À 15 jours d'intervalle	2 prises de 100 000 UI À 15 jours d'intervalle	Pas de traitement
Traitement d'entretien Per os Sterogyl®/ Dedrogyl®	800 à 1200 UI/J			Pas de traitement

- Pas de dosage systématique du bilan calcique
- Favoriser les apports alimentaires en calcium
 - Produits laitiers
 - Eaux minérales riches en calcium

APRES 80 ans

- Calcium, vitamine D, prévention des chutes, protecteurs de hanche
- Biphosphonates si la preuve de l'ostéoporose est apportée par une mesure densitométrique
- Il n'y a pas de données sur l'effet anti-fracturaire du raloxifène à cet âge