

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément FMC 100-039

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency

Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville

www.EPU95-montmorency.org

L'OSTÉOPOROSE EN 2012

D'après un exposé du Dr Véronique Rouillon

(Rhumatologue à l'hôpital de Gonesse)

DPC du 5 avril 2012

1. INTRODUCTION

1.1. DÉFINITION

« L'ostéoporose est une maladie caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la qualité de l'os qui altèrent la résistance osseuse et augmentent le risque de fractures ».

1.2. OS & OSTÉOPOROSE...

1.2.1. LE TISSU OSSEUX

Il a un rôle de charpente rigide (fraction organique) adaptée aux contraintes mécaniques. Le remaniement osseux assure cette adaptation.

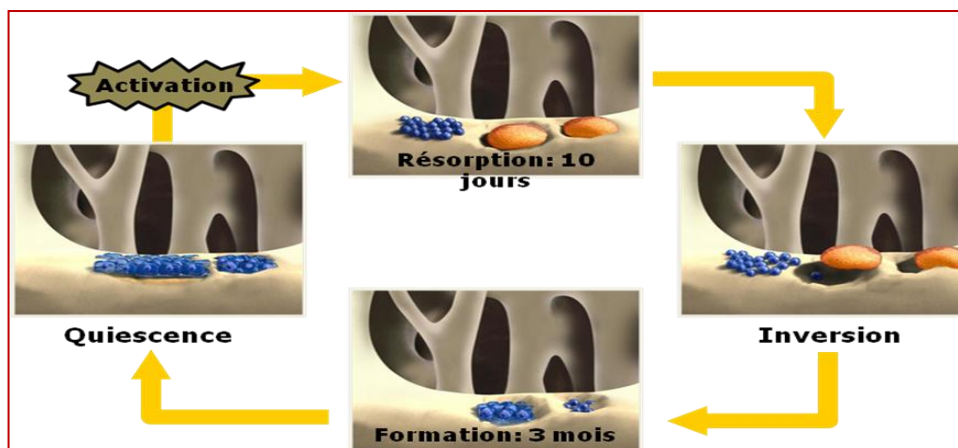
Son rôle métabolique, pour la fraction minérale est important, en contribuant à :

- La réserve en Ca⁺⁺
- La régulation phosphocalcique

Le remodelage du tissu osseux est permanent et représente la résultante entre :

- La résorption osseuse est assurée par les ostéoclastes, dérivés des précurseurs hématopoïétiques
- La formation osseuse est sous la dépendance des ostéoblastes

Le cycle du remodelage osseux est présenté sur le schéma suivant.



Cet équilibre est régulé par de nombreux médiateurs :

- La parathormone (PTH) et les glucocorticoïdes favorisent résorption osseuse
- La calcitonine, la vitamine D, les œstrogènes favorisent formation osseuse

1.2.2. DANS LE CAS DE L'OSTÉOPOROSE

L'os est qualitativement dans la limite du normal. En revanche il est quantitativement réduit, ce qui se traduit par un remaniement de la microarchitecture osseuse qui est un des éléments essentiels de la

résistance osseuse. Les travées osseuses sont alors plus fines et des ruptures des ponts osseux, augmentent la fragilité osseuse.

2. L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE EN FRANCE

2.1. L'OSTÉOPOROSE

C'est la plus fréquente des ostéopathies fragilisantes mais son diagnostic nécessite d'avoir éliminé les autres causes d'ostéopathies, en particulier métaboliques et malignes.

Elle touche 30 à 40 % des femmes ménopausées. En 2001, 3 à 4 millions de femmes ménopausées sont touchées par l'ostéoporose. La fréquence de l'ostéoporose croît avec l'âge. Elle est de

- 10% chez les femmes de 60 ans
- 20% chez les femmes de 65 ans
- 40% chez les femmes de 75 ans

2.2. LES FRACTURES OSTÉOPOROTIQUES EN FRANCE

Environ 45 % de femmes feront, au cours de leur vie au moins une fracture ostéoporotique, soit environ 3 millions de femmes et 130 000 fractures ostéoporotiques / an. Le type de fractures est présenté dans le tableau ci-dessous.

Type de fracture	Poignet	Vertèbre	Col du fémur
Age moyen de survenue	55 ans	68 ans	> 80 ans
Incidence	35 000	40 à 70 000	50 000

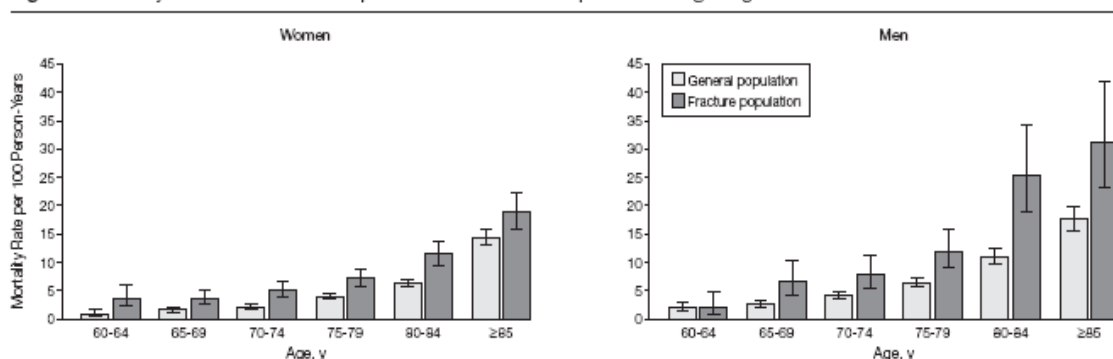
2.3. FRACTURE ET MORTALITÉ

L'ostéoporose est une maladie mortelle !

Les fractures engendrent une surmortalité importante. En valeur absolue, la surmortalité induite par une fracture dans les 5 ans qui suivent, varie, chez les femmes, entre :

- 1,3/100 pers-années pour une fracture mineure
- 13,2/100 pers-années pour une fracture de hanche

Figure 2. Mortality Rates for the General Population and Fracture Participants According to Age



In Dubbo's general population, there were 2245 women and 1760 men aged 60 years and older. Of the fracture participants, 952 were women and 343 were men. Error bars indicate 95% confidence intervals.

2.4. FRACTURES OSTÉOPOROTIQUES : FRÉQUENTES & POTENTIELLEMENT GRAVES

2.4.1. NE PAS PASSER À COTÉ !

Elles doivent être suspectées dès lors que votre attention est attirée par l'existence d'une fracture non traumatique (fracture spontanée ou après une chute de sa hauteur).

Fractures « majeures »	Fractures « mineures »
<ul style="list-style-type: none">• Vertèbre• Extrémité sup. Fémur• Extrémité sup. Humérus• Fémur distal• Tibia proximal• Bassin• 3 cotes simultanées	<ul style="list-style-type: none">• Toute autre fracture :<ul style="list-style-type: none">○ Poignet○ Métatarsien ...• Sauf (non concernés par l'ostéoporose):<ul style="list-style-type: none">○ Os crâne et face○ Vertèbres cervicales○ Doigts, orteils

2.4.2. CONSÉQUENCES DE LA FRACTURE DE HANCHE

Dans l'année qui suit la fracture :

- 20 % de mortalité chez les femmes > 50 ans
- 27 % des personnes atteintes vont entrer pour la 1^{ère} fois dans une maison de retraite
- 40 % ne peuvent plus marcher sans assistance
- 60 % ont des difficultés dans un geste essentiel de la vie courante, toilette, cuisiner, s'habiller, ...
- 80 % ont des difficultés dans d'autres activités quotidiennes (ex: courses, ménage, voiture)

3. OSTÉODENSITOMÉTRIE (DMO)

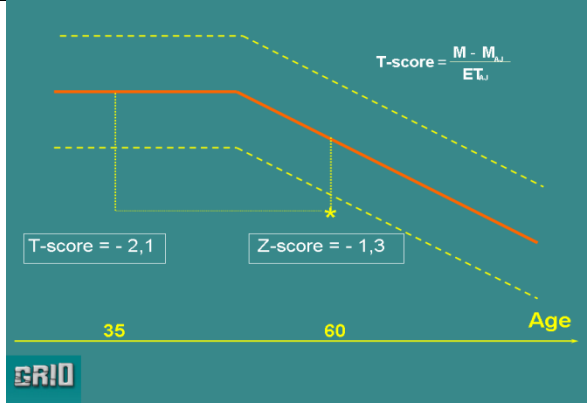
3.1. EN PRATIQUE

C'est un examen indolore qui ne nécessite pas d'injection de contraste ni d'être à jeun. L'irradiation est négligeable. Les appareils utilisés sont contrôlés et donc fiables.

L'examen, 39,96 €, est remboursé par la Sécurité Sociale dans certaines indications (J.O. du 30 juin 2006) [+ Cs ou C2 pour les rhumatologues et MPR].

3.2. DÉFINITION DE L'OSTÉOPOROSE (CRITÈRES DE L'OMS)

Elle est basée sur le T-score qui compare la valeur à celle d'un adulte jeune.

<ul style="list-style-type: none"> • Résultats : <ul style="list-style-type: none"> ○ Contenu minéral osseux en g ○ Surface osseuse en cm² ○ Densité minérale osseuse (g/cm²) • Z score : <ul style="list-style-type: none"> ○ Écart entre la valeur du patient et la valeur moyenne des sujets de même âge et de même sexe → 95% entre -2 et +2 DS; 14% des sujets normaux entre -1 et -2 DS • T score : <ul style="list-style-type: none"> ○ Écart entre la valeur du patient et la valeur moyenne des adultes jeunes de même sexe ○ Quelque soit le site de mesure 	 <p style="text-align: right;">$T\text{-score} = \frac{M - M_{y_i}}{ET_{y_i}}$</p> <p>T-score = - 2,1 Z-score = - 1,3</p> <p style="text-align: right;">Age</p> <p>35 60</p> <p>ERIO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examen normal : $\geq - 1$ DS • Ostéopénie : $2,5 \text{ D.S.} \leq T\text{-score} \leq - 1$ DS • Ostéoporose : $\leq - 2,5$ DS
---	--

3.3. OSTÉODENSITOMÉTRIE POUR QUI ?

Quelques soient l'âge et le sexe, elle est indiquée en cas de :

- Fracture vertébrale ou périphérique sans traumatisme majeur
- Corticothérapie au long cours
- Autres cas
 - Hypogonadisme prolongé
 - Hyperthyroïdie non traitée
 - Hypercorticisme
 - Hyperparathyroïdie primitive
 - Ostéogénèse imparfaite

Chez la femme ménopausée, il existe des indications supplémentaires :

- Fracture du col du fémur mère ou père
- IMC < 19
- Ménopause avant 40 ans
- ATCD corticothérapie au long cours

4. QUEL BILAN COMPLÉMENTAIRE ?

4.1. LES QUESTIONS À SE POSER...

Êtes-vous certain(e) que votre patient(e) n'a pas fait de fracture ?

Êtes-vous certain(e) que votre patient(e) a une ostéoporose ?

4.2. RADIOGRAPHIES

4.2.1. LES RECOMMANDATIONS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RADIOLOGIE

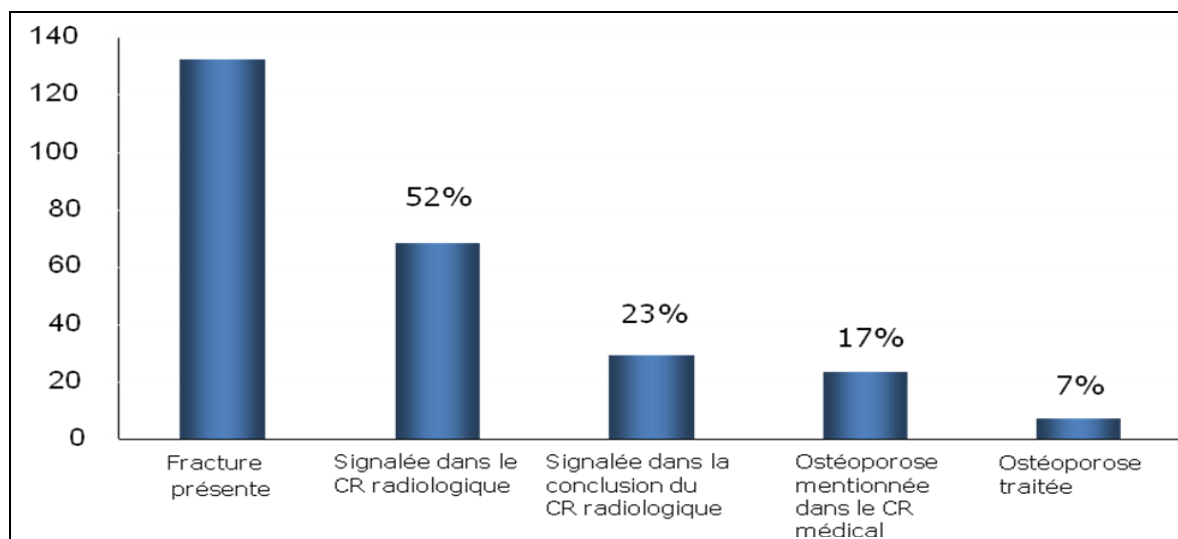
C'est un accord professionnel) sont les suivantes en matière de clichés :

- Qui ?
 - En cas de rachialgies,

- Ou un des critères suivants :
 - Âge \geq 70 ans ;
 - Perte de taille historique $>$ 4 cm ;
 - Perte de taille prospective $>$ 2 cm ;
 - Antécédent de fracture vertébrale ;
 - Maladies chroniques avec risque de fracture vertébrale
- Quels clichés demander ?
 - Rachis dorsal F+P
 - Rachis lombaire F+P
 - Cliché P centré sur D12 L1

4.2.2. FRACTURES NON DIAGNOSTIQUÉES

C'est un problème fréquent. Gehlbach SH et al (Osteoporosis Int 2000;11:577-582) ont relu chez 934 femmes âgées de 60 ans et plus hospitalisées des radiographies thoraciques (profil) à la recherche d'une fracture vertébrale. Les résultats furent les suivants :



4.3. BIOLOGIE

Elle est importante car elle permet le diagnostic différentiel. Elle est obligatoire devant toute ostéoporose et/ou fracture vertébrale.

4.3.1. UN BILAN BIOLOGIQUE EST NÉCESSAIRE POUR ÉLIMINER UNE OSTÉOPOROSE SECONDAIRE

Il comprend, le bilan suivant :

- NFS, plaquettes, VS
- EPP, protéinurie des 24h pour éliminer un myélome, une néoplasie
- Calcémie (+protides ou albumine) phosphorémie, calciurie des 24 heures (+ créatinine et sodium), clearance créatinine
- 25 OH-vit D
- PTH, phosphatases alcalines pour éliminer une hyperparathyroïdie primitive, une hypercalciurie idiopathique, une ostéomalacie, une ostéodystrophie rénal
- TSHus, au moindre doute et après 70 ans
- Cortisolurie 24h, Ac anti-transglutaminase, ferritine (pour éliminer maladie de Cushing, maladie cœliaque, hémochromatose)
- Chez l'homme, dosage de la FSH, de la LH et de la testostérone

4.3.2. MARQUEURS DU REMODELAGE OSSEUX

Il existe deux types de marqueurs.

- Les marqueurs reflétant la formation osseuse :
 - Phosphatases alcalines osseuses
 - Ostéocalcine
 - P1NP
- Les marqueurs étudiant la résorption osseuse :
 - DPD (déoxyypyridinoline)
 - Cross-laps (CTX sériques ++CTX ou NTX urinaires)

Les recommandations 2011 indiquent qu'il est « possible » de doser un marqueur de résorption au 6^{ème} mois de traitement pour les traitements oraux antirésorbeurs. Le résultat attendu est de vérifier que sous traitement, les valeurs reviennent dans les normes de la femme non ménopausée. Sinon, il faut revoir les conditions de prise et envisager un changement de traitement.

5. LA PRISE EN CHARGE

5.1. RAPPELS PRÉALABLES

5.1.1. LES DÉCISIONS THÉRAPEUTIQUES

Elles font suite aux recommandations de la SFR et du GRIO, actualisées en 2012 pour la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique.

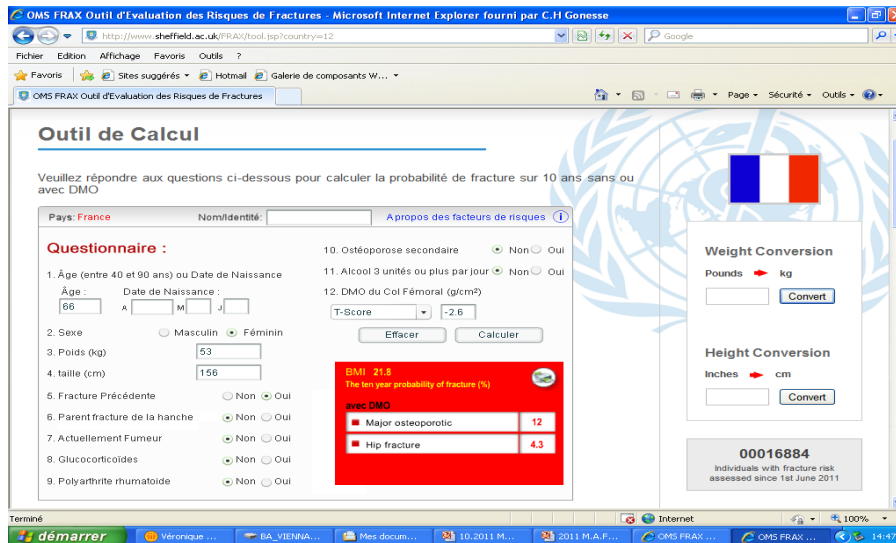
Les nouveautés de ces recommandations portent sur les points suivants :

- La nécessité de traiter les malades
- La notion de fracture « sévère »
- La suppression du terme « ostéopénie »
- La définition du seuil définissant l'ostéoporose : T score -2.5 DS (seuil diagnostic)
- La notion de facteurs de risque de chute :
 - Le principal : nombre de chute(s) dans l'année précédente
 - Autres : ATCD personnel de fracture, VFA, Rx

5.1.2. LE FRAX®

L'outil FRAX® a été développé par l'OMS pour évaluer les risques de fractures des patients. Il est basé sur des modèles individuels de patients qui intègrent les risques associés avec des facteurs de risques cliniques aussi bien que la Densité Minérale Osseuse (DMO) au col fémoral.

C'est un outil de calcul simple, accessible sur Internet qui permet de calculer le risque fracture par rapport à une population de femmes de même âge. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>



Il est inutile si l'indication thérapeutique est évidente (fracture sévère et/ou T score ≤ -3.0 DS). Il est utile dans les autres situations pour préciser un seuil d'intervention

5.2. RÈGLES GÉNÉRALES

L'objectif est d'obtenir une réduction du risque de fracture à 5 à 10 ans après avoir éliminé une autre cause d'ostéopathie fragilisante.

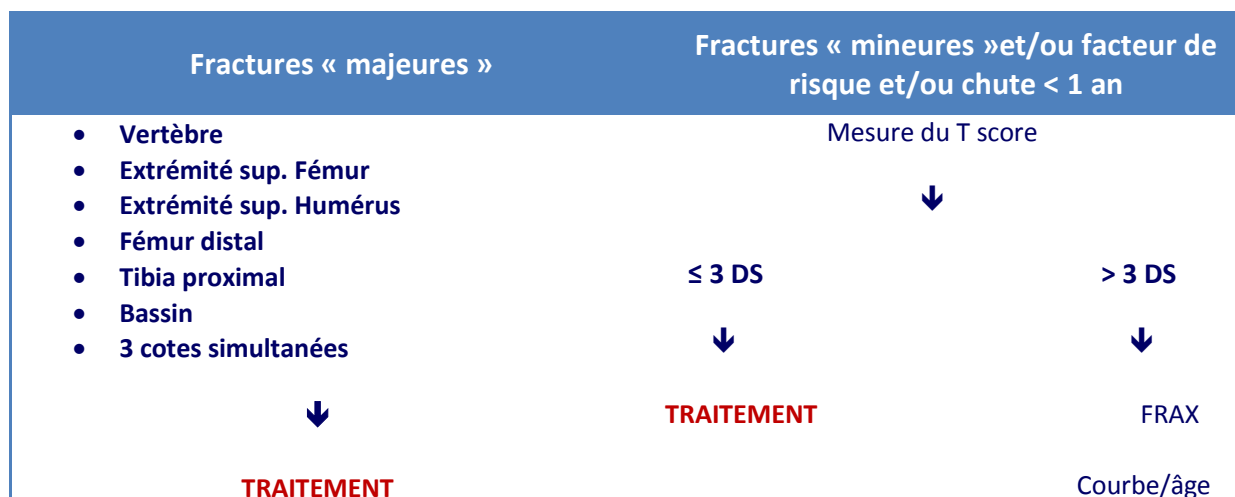
Elles définissent

- Le traitement de 1ère ligne (2ème ligne : pas d'accord)
- La démarche en cas d'échec ou difficultés en relation avec le traitement (avis spécialisé)
- Les mesures à prendre pour la prévention du risque de chute
- Les éléments permettant de vérifier une bonne adhésion au traitement

5.3. LES PRÉREQUIS

Il faut faire une évaluation des apports alimentaires en calcium et envisager une supplémentation, en cas de nécessité.

Les indications du dosage de 25OH vitamine D se résument aux « situations dans lesquelles l'objectif est d'obtenir un taux optimal », en cas d'ostéoporose, à l'occasion de la mise en route d'un traitement ou dans un contexte de chutes fréquentes.



6. QUEL TRAITEMENT ?

6.1. LES TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX

Les mesures hygiéno-diététiques sont importantes comme une activité physique et des apports vitamino-calciques

Taux sérique de la 25 OH vitamine D	>30 ng/ml ou > 75 nmol/ml	10 et 30 ng/ml ou 25 et 75 nmol/ml	< 10 ng/ml ou < 25 nmol/ml
Statut vitaminique D	normal	insuffisance	carence
Apport de Vitamine D	800 UI par jour ou 100.000 UI par trimestre	100.000 UI puis entretien	300.000 UI puis entretien

La prévention des chutes et de leurs conséquences est aussi très importante, comme sécuriser l'environnement, limiter les traitements sédatifs, utiliser des aides techniques –lunettes, cannes, protecteurs de hanches.

6.2. LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Ils appartiennent à 5 classes thérapeutiques :

- Les SERM : raloxifène (Evista/Optruma™)
- Les bisphosphonates : Actonel™, Fosamax™ et Aclasta™
- Le ranélate de strontium (Protelos™)
- Le teriparatide (Forsteo™)
- Le denosumab (Prolia™)

6.2.1. LES BISPHOSPHONATES

Ils inhibent la résorption osseuse et augmentent la DMO. Ils ont un effet anti-fracturaire en réduisant le risque de tassement vertébral et de fracture du fémur, chez les femmes aux antécédents de tassement vertébral (NP I) ou présentant une ostéoporose densitométrique (NP I à II)

Ils ont une biodisponibilité médiocre per os, une rémanence variable selon la molécule. De ce fait l'Actonel™ ou le Fosamax™ obéissent à des règles de prescription strictes pour être efficace. Le comprimé doit être pris le matin à jeun :

- Au moins 30 mn avant la première prise alimentaire ou la première boisson (autre que de l'eau) de la journée,
- Avec un grand verre d'eau plate faiblement minéralisée (eau du robinet)
- En position assise ou debout (les patients ne doivent pas s'allonger dans les 30 mn qui suivent la prise du comprimé)

L'Aclasta™, lui est actif par voie IV en administration unique annuelle. Pour prévenir le risque de fièvre, de myalgies, il est utile de prescrire du paracétamol 4 g/j pendant 48 heures.

Il faut examiner la bouche. En cas de mauvais état dentaire, il est utile de différer le traitement, le temps des soins dentaires pour éviter les cas exceptionnels d'ostéo-nécrose de la mâchoire.

6.2.2. LE PROTELOS™

Il aboutit à une substitution très faible au calcium dans le cristal d'apatite nouvellement formé, sans modification des caractéristiques du cristal osseux du tissu osseux. Il permet un rééquilibrage du métabolisme osseux en faveur de la formation.

Une enquête de pharmacovigilance récente a mis en exergue une augmentation des accidents thromboemboliques veineux et des DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) syndromes. Ce dernier survient uniquement après 2–12 semaines de traitement. Il se manifeste la plupart du temps par des symptômes cutanés et une hépatite, mais peut également donner lieu à une cardite, à une néphrite, à une pneumopathie et à une colite. Le syndrome DRESS peut persister durant des semaines malgré l'arrêt du traitement causal.

De ce fait les recommandations AFSSAPS 10/2011 ont limité les indications aux

« Patientes de moins de 80 ans ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates et à risque élevé de fractures »

et modifié les précautions d'emploi :

« Ne pas prescrire ce médicament chez les patientes ayant des antécédents d'évènement thromboembolique ou d'autres facteurs de risque thrombo-embolique dont un âge supérieur à 80 ans » et « rappeler aux patientes, qu'en cas de survenue d'une éruption cutanée, elles doivent arrêter immédiatement et définitivement Protelos™ et consulter un médecin »

6.2.3. LES SERM

Ils inhibent la résorption osseuse et augmentent modérément la DMO.

Ils réduisent l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques, avec ou sans fracture vertébrale (NP I)

Ils ont des effets extra-osseux positifs, notamment sur :

Le métabolisme lipidique : baisse du cholestérol total et LDL-C et du risque cardio-vasculaire

Le plancher pelvien (incontinence urinaire).

Ils diminuent le risque de cancer du sein : réduction relative de risque (RRR) de 63 % à 4 ans (étude STAR).

En revanche, ils augmentent le risque thromboembolique.

6.2.4. LE TERIPARATIDE (FORSTÉO™)

C'est le fragment 1-34 d'une PTH recombinante humaine.

C'est le premier agent ostéoformateur commercialisé.

Il réduit le risque de fracture vertébrale de 65 % et celui de fracture périphérique de 50%. Il permet une amélioration franche de la qualité osseuse et stimule la formation osseuse.

La posologie est une injection S.C. de 20 µg tous les jours.

Il a une AMM européenne pour traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée pour 18 mois. En France, il est remboursé à partir de la 2^{ème} fracture vertébrale chez la femme et chez homme ainsi que pour l'ostéoporose post-cortisonique.

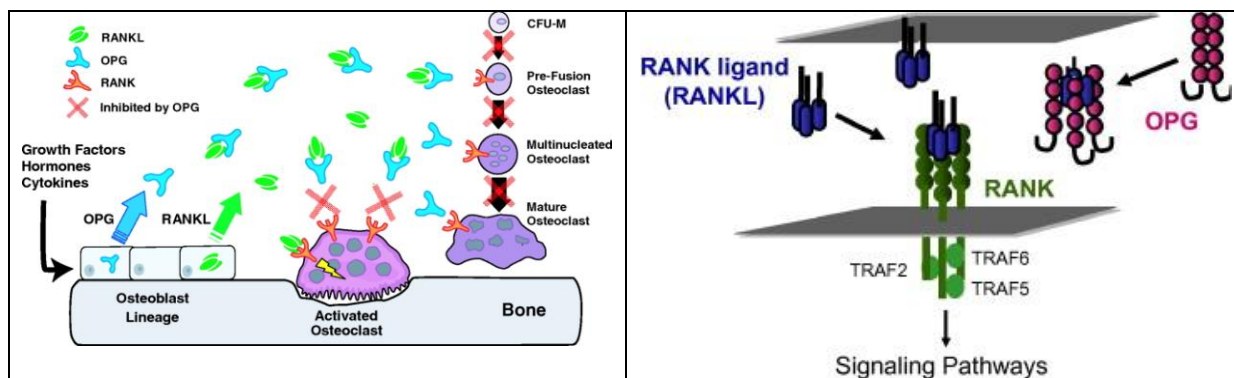
6.2.5. LE DENOSUMAB (PROLIA™)

C'est un anticorps monoclonal humain inhibiteur spécifique du ligand du RANK (*Receptor Activator Nuclear factor NF-κB*), membre de la famille du TNF. Il n'a pas d'interaction détectable avec le TNF-α ou le TNF-β, le TRAIL, ou le CD40L.

Le RANK est le principal facteur impliqué dans la formation et l'activité des ostéoclastes.

Le ligand du RANK est un médiateur essentiel de la formation, fonction et survie des ostéoclastes.

L'ostéoprotégérine (OPG) est un récepteur leurre qui inhibe la différenciation, fonction et survie des ostéoclastes. Elles sont résumées par les deux schémas ci-dessous.



Administré par voie SC tous les 6 mois, le denosumab a démontré un effet anti-fracturaire à 36 mois dans un essai de Phase 3 (FREEDOM). Les résultats publiés (Cummings S et al. NEJM 2009;10.1056/NEJMoa0809493), sont les suivants :

Outcome	Denosumab no. (%)	Placebo no. (%)	Difference in Rates (95% CI)	Relative Risk or Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value
Primary end point					
New vertebral fracture	86 (2.3)	264 (7.2)	4.8 (3.9 to 5.8)	0.32 (0.26 to 0.41)	<0.001
Secondary end points					
Nonvertebral fracture [‡]	238 (6.5)	293 (8.0)	1.5 (0.3 to 2.7)	0.80 (0.67 to 0.95)	0.01
Hip fracture	26 (0.7)	43 (1.2)	0.3 (-0.1 to 0.7)	0.60 (0.37 to 0.97)	0.04
Other fracture end points					
New clinical vertebral fracture	29 (0.8)	92 (2.6)	1.7 (1.1 to 2.3)	0.31 (0.20 to 0.47)	<0.001
Multiple (≥2) new vertebral fractures	23 (0.6)	59 (1.6)	1.0 (0.5 to 1.5)	0.39 (0.24 to 0.63)	<0.001

La tolérance est présentée dans le tableau ci-dessous.

Effets indésirables sérieux, n (%)	Placebo (n = 3,876)	Denosumab (n = 3,886)	P
Effets indésirables sérieux			
Néoplasie	125 (3.2)	144 (3.7)	0.28
Infection	133 (3.4)	159 (4.1)	0.14
Évènements cardiovasculaires	178 (4.6)	186 (4.8)	0.74
Accident vasculaire cérébral	54 (1.4)	56 (1.4)	0.89
Maladie coronarienne	39 (1.0)	47 (1.2)	0.41
Maladie vasculaire périphérique	30 (0.8)	31 (0.8)	0.93
Fibrillation auriculaire	29 (0.7)	29 (0.7)	0.98
Effets indésirables sérieux avec une incidence ≥ 0.1% et P ≤ 0.01			
Cellulite (érysipèles inclus)	1 (< 0.1)	12 (0.3)	0.002
Commotion cérébrale (TC)	11 (0.3)	1 (< 0.1)	0.004

Les indications homologuées sont :

« Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures. Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. »

« Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures. »

Prolia™ 60 mg en s'administre en injection sous-cutanée, une fois tous les six mois. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou chez les patients âgés.

Il est contre-indiqué en cas d'hypocalcémie ou d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Il est important pour tous les patients d'avoir un apport adéquat de calcium et de vitamine D.

Une surveillance de la calcémie est recommandée chez les patients prédisposés à l'hypocalcémie (insuffisance rénale sévère ou dialyse).

7. RECOMMANDATIONS 2012

7.1. LE CHOIX DU TRAITEMENT

Il n'y a pas d'étude comparative portant sur l'efficacité antifracturaire, à ce jour... Dans ce contexte il faut prendre en compte les effets extra-osseux bénéfiques ou indésirables. De ce fait :

- Le ranélate de strontium est remboursé en 2^{ème} intention après bisphosphonates
- Le denosumab aurait un remboursement en relais des Bisphosphonates

7.2. LA DURÉE DES TRAITEMENTS

L'efficacité antifracturaire est démontrée sur 3 à 5 ans. Pour les traitements de première ligne, il existe un recul prolongé permettant d'affirmer une bonne tolérance des traitements.

De ce fait, la décision repose sur les paramètres suivants :

- L'âge
- L'efficacité à long terme
- La permanence d'efficacité à l'arrêt du traitement
- La tolérance des traitements prolongés

7.3. PRINCIPE DE RÉÉVALUATION

Le traitement doit être réévalué après 3 à 5 ans. Cette réévaluation porte sur l'examen clinique, la densitométrique et la recherche de fractures. Cette réévaluation ne signifie pas un arrêt de traitement.

7.4. CRITÈRES D'ARRÊT DE TRAITEMENT À 5 ANS

Les critères admis sont les suivants :

- Pas de fracture sous traitement
- Pas de nouveau facteur de risque
- Pas de baisse significative de DMO
- En cas de fracture sévère initiale : T score > -2.5 au site fémoral

Il est nécessaire de faire une réévaluation 1 à 2 ans après arrêt du traitement.

7.5. OBSERVANCE

Elle se définit :

- Respect par le malade de la prescription médicamenteuse.
- Degré de concordance entre le traitement qui a été réellement pris et celui qui a été recommandé.
- Adéquation entre comportement des patients et prescriptions médicales.
- Elle se mesure en pourcentage par le rapport entre les doses prises effectivement et les doses théoriques prescrites.

Un problème de fond...

« Les traitements de l'ostéoporose, comme toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'observance optimale »

« L'observance des traitements de longue durée est souvent insuffisante avec comme conséquence une moindre efficacité des traitements »