

# L'ostéoporose



Hôpital Martigny  
12 avril 2018



# *Plan*

- Généralités
- Vitamine D et calcium
- Approche thérapeutique
- Traitements de l'ostéoporose
- Recommandations

# *Les principaux facteurs de risque*

## **majeurs non réversibles**

Age > 65 ans

Sexe féminin

**Fracture de fragilisation après 40 ans**

**Antécédent familial**

## **réversibles**

**IMC < 19 kg/m<sup>2</sup>**

**Tabagisme**

**Excès d'alcool**

Déficit d'apport en calcium

Déficit en vitamine D

Manque d'exercice physique

## **endocriniens**

Hypogonadisme

Hyperthyroïdie

Hyperparathyroïdie primaire

Maladie de Cushing

**Diabète**

## **médicamenteux**

**Prednisonne** et autres dérivés stéroïdiens

**Inhibiteurs de l'aromatase**

Anti-androgènes

Glitazones

Inhibiteurs de la pompe à protons

Héparine au long cours

Inhibiteurs de la capture de la sérotonine

## **divers**

Malabsorption digestive

Polyarthrite rhumatoïde

Mucoviscidose

**HIV**

Immobilisation prolongée

# *Rechercher et traiter les fractures*

**spontanées ou sur chute de sa hauteur**



**Vertèbres dorsales et lombaires**

**Hanche et fémur**

**Humérus, épaule**

**Bassin**

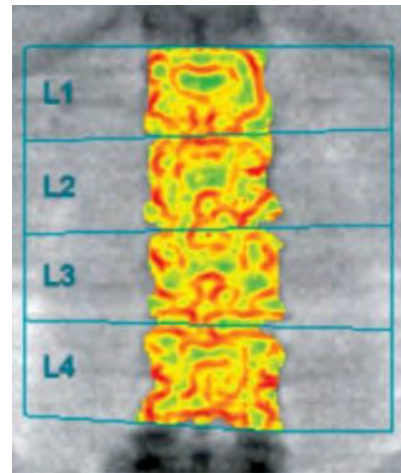
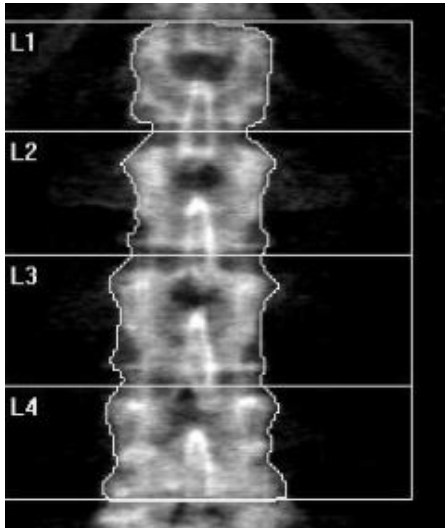
**> 3 Côtes**

*Tibia proximal*

*Poignet*

Mécanisme de chute, nombre de Fx

# *Densitométrie : 3 examens en 1*



densité  
osseuse

microarchitecture  
osseuse (TBS)

fracture  
vertébrale



# *Plan*

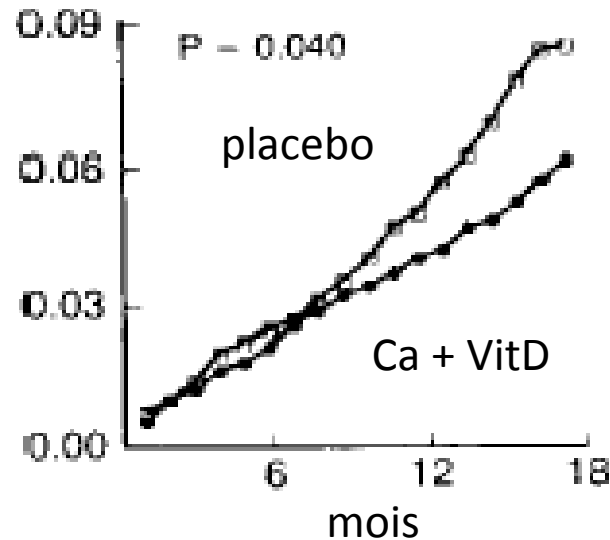
- Généralités
- **Vitamine D et calcium**
- Approche thérapeutique
- Traitements de l'ostéoporose
- Recommandations

# *Effet de la supplémentation en calcium et vitamine D sur la réduction du risque fracturaire*

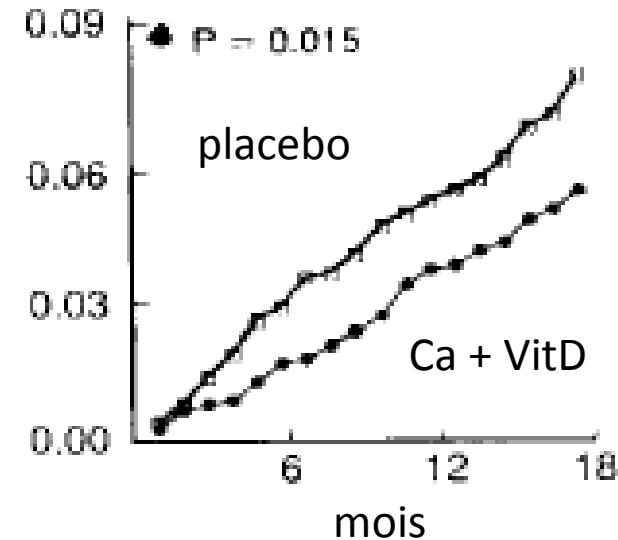
3270 femmes,  $84 \pm 6$  ans, suivi 18 mois  
Ca 1200 mg et Vit D 800 UI/ j versus Placebo



**Fracture de la hanche**

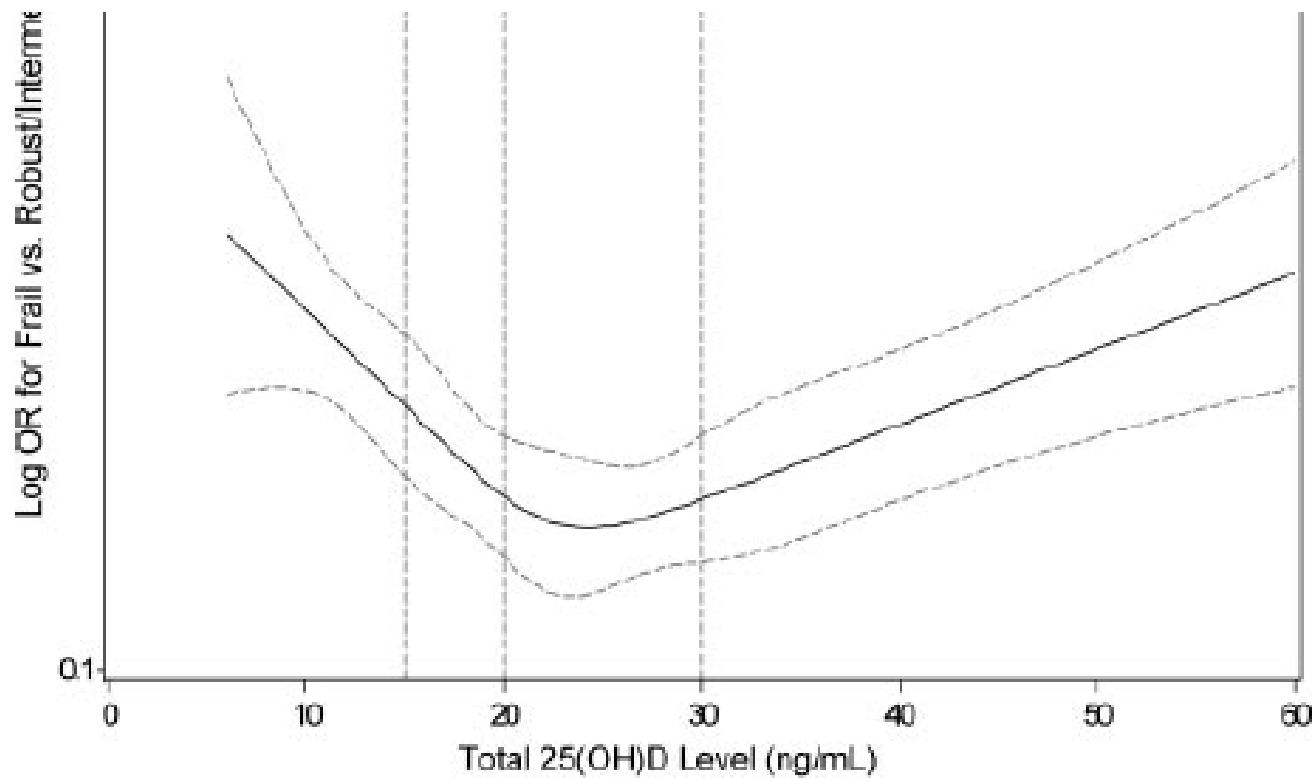


**Fx non vertébrales**



# *Frailty*

6307 femmes, > 69 ans, suivi 4.5 ans  
(sarcopénie, force de préhension, GDS, vitesse de marche, activité physique)



\*Adjusted for age, site, season, and BMI

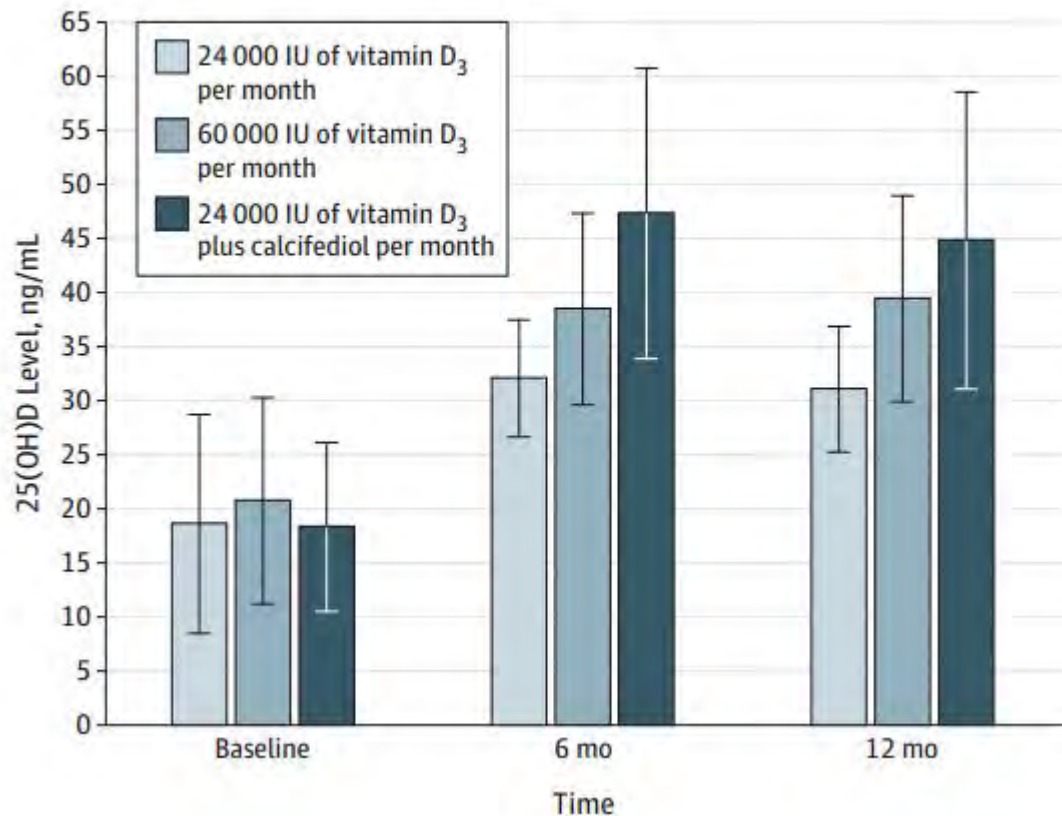


# Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline

## 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

Figure 2. Unadjusted 25(OH)D Levels by Treatment at Baseline, 6 Months, and 12 Months



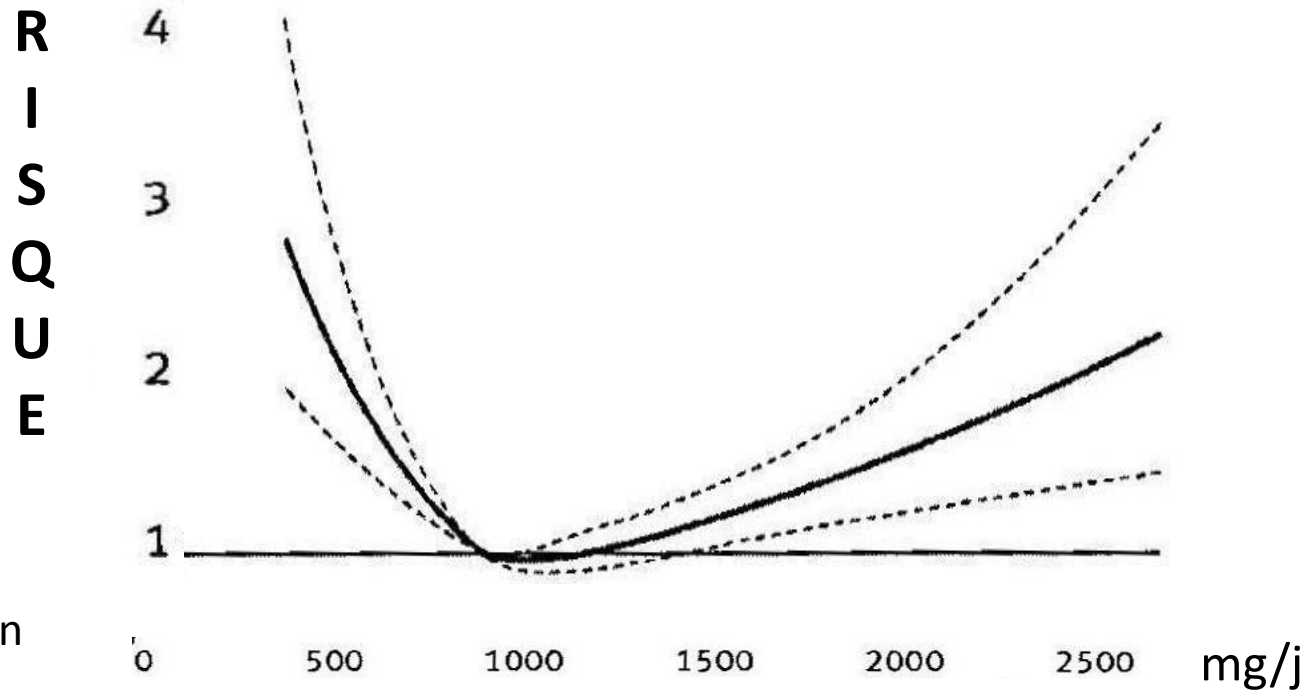
200 hommes et femmes vivant à domicile,  
78 ans, Zürich

Augmentation significative des chutes  
chez les personnes recevant les 2  
doses les plus hautes.

Taux sanguin idéal : 20 - 30 µg/l  
Dose idéale : env 800 UI/j

# *Apports en calcium et risque de décès par maladie cardiovasculaire*

(population sans ostéoporose)



Apport quotidien  
en calcium



**Zone optimale**  
**800 – 1400 mg/j**

# *Calcium et Vitamine D : attitude*

## **Quand donner une substitution vitamino-calcique ?**

- a) Lors d'une ostéoporose
- b) Dès 65-70 ans (approche populationnelle) ?
- c) Dès 50 ans selon les facteurs de risque

## **Calcium :**

- a) Mener une enquête alimentaire
- b) Viser un apport quotidien entre 1000 et 1500 mg

## **Vitamine D :**

- a) Privilégier les doses quotidiennes 800 UI/j (ou équivalent hebdomadaire ou mensuel)
- b) Garder les hautes doses (1-300'000 UI) si déficit sévère ou observance insuffisante

# Sources principales de calcium

## Aliments riches en calcium (portion contenant environ 250 mg de calcium)

- 2 dl de lait
- 180 g de yaourt
- 30 g de fromage à pâte dure (tranche ayant environ la taille d'un feutre Stabilo Boss)
- 60 g de fromage à pâte molle (2 Stabilos)
- 200-250 g de fromage blanc
- 2 cuillères à soupe de lait en poudre



Eau minérale	Contenu calcique mg/l
Eptinger	555
Hépar	555
Contrex	486
Valser	436



# *Plan*

- Généralités
- Vitamine D et calcium
- **Approche thérapeutique**
- Traitements de l'ostéoporose
- Recommandations



# FRAX

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](#)

## 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 ( $g/cm^2$ )

T-Score



**BMI: 23.9**

The ten year probability of fracture (%)



avec DMO

Major osteoporotic

**11**

Hip fracture

**2.6**

Si vous avez une valeur TBS, cliquez ici:

## Weight Conversion

Pounds kg

## Height Conversion

Inches cm

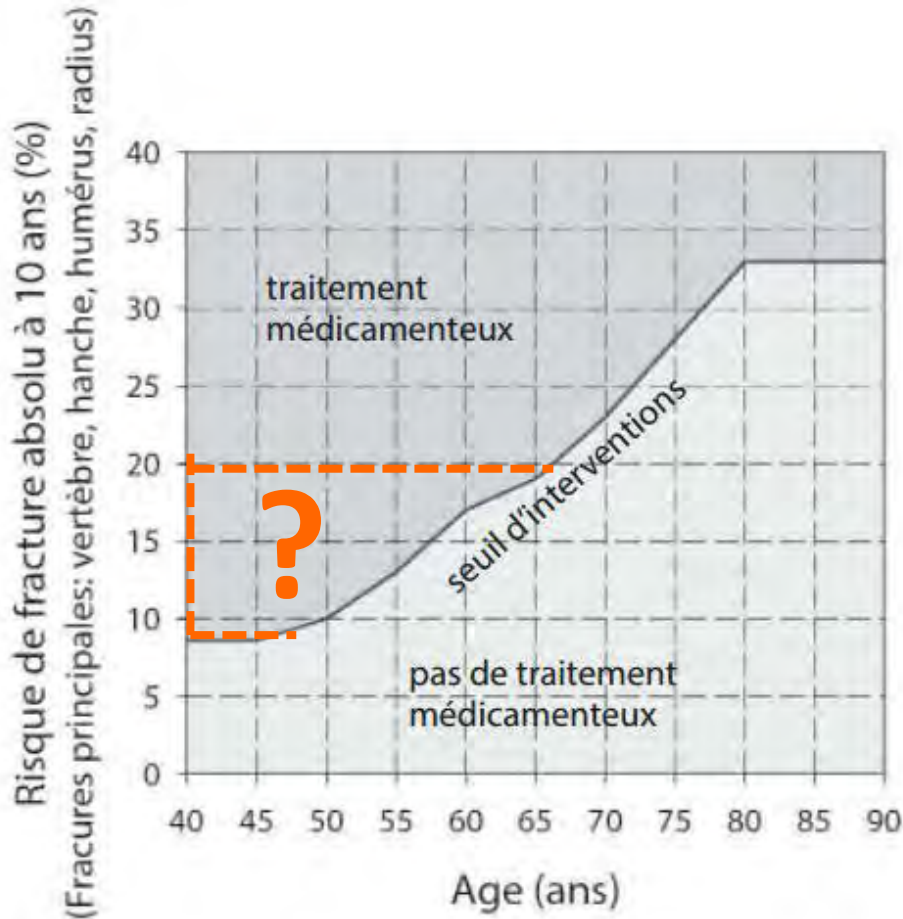
**00134649**

Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

Réponses dichotomiques !


[http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index\\_FR.htm](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index_FR.htm)

# Seuil thérapeutique



- Fracture vertébrale ou de la hanche
- T-score < -2.5 SD
- Probabilité Fx OP majeures à 10 ans (FRAX avec DMO)

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%	

<b>Medications</b>	<b>Limitations</b>	
Alendronate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> </ul>	
Alendronate D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T-score &lt;-2.5 or fracture</li> </ul>	
Risedronate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T-score &lt;-2.0 or fracture</li> <li>• Paget's disease</li> </ul>	
Ibandronate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T-score &lt;-2.5 or fracture</li> </ul>	
Zoledronate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T-score &lt;-2.5 or fracture (PM women, men, CS)</li> <li>• Paget's disease</li> </ul>	
Raloxifen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T-score &lt;-1.0 or fracture</li> </ul>	
Denosumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PM women with T-score &lt;-2.5 or fracture</li> <li>• Women (aromatase-inhibitors), men (aLHRH)</li> </ul>	
Teriparatide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vert Fx after &gt; 6 months of treatment</li> <li>• GIOP : failure or intolerance with other treatment</li> </ul>	





# *Plan*

- Généralités
- Vitamine D et calcium
- Approche thérapeutique
- **Traitements de l'ostéoporose**
- Recommandations

# *Les antirésorbeurs*

## *Bisphosphonates ou Denosumab ?*

état grippal 25% (Aclasta),  
effets digestifs 10% (Fosamax), mieux toléré (Binosto)

Aclasta contrindiqué si Cl créat < 35ml/min,  
Alendronate si Cl créat < 30 ml/min (20 ml/min)

Crainte des médecins dentistes

Effet plateau après 3 à 5 ans

Effet rémanent à l'arrêt

# *Les antirésorbeurs : Bisphosphonates ou Denosumab ?*

Excellente tolérance / compliance

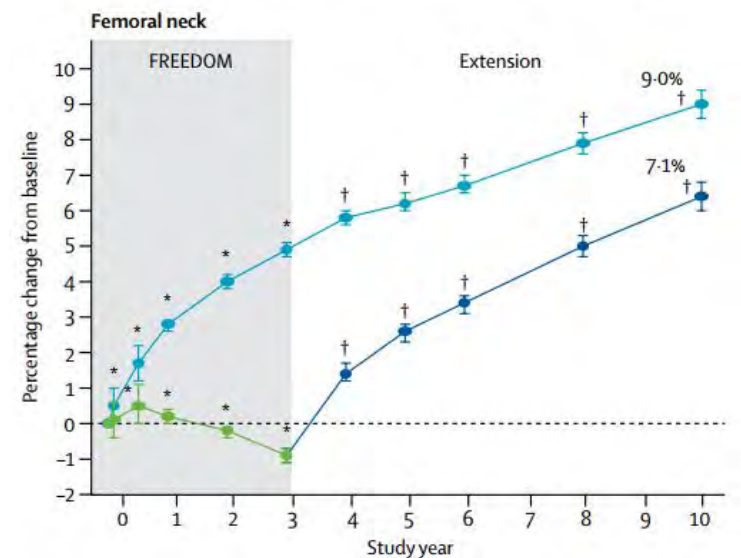
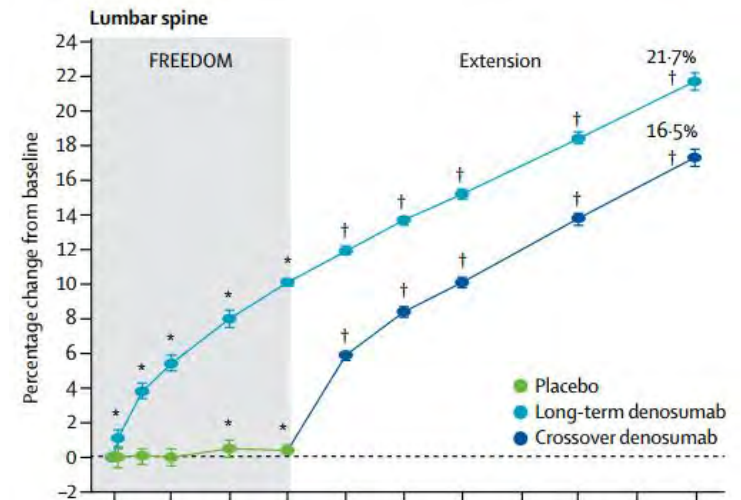
Peut être donné lors d'insuffisance rénale

Souplesse d'emploi

Effet continu au fil des années

Agit sur le TBS

Gestion du traitement délicate



# *Denosumab : début - milieu - fin*

## **Début**

### **Risque d'hypocalcémie sévère**

insuffisance rénale  
carence en vitamine D  
apport calcique insuffisant

## **Pendant**

### **Respecter intervalle 6 mois +/- 3 semaines**

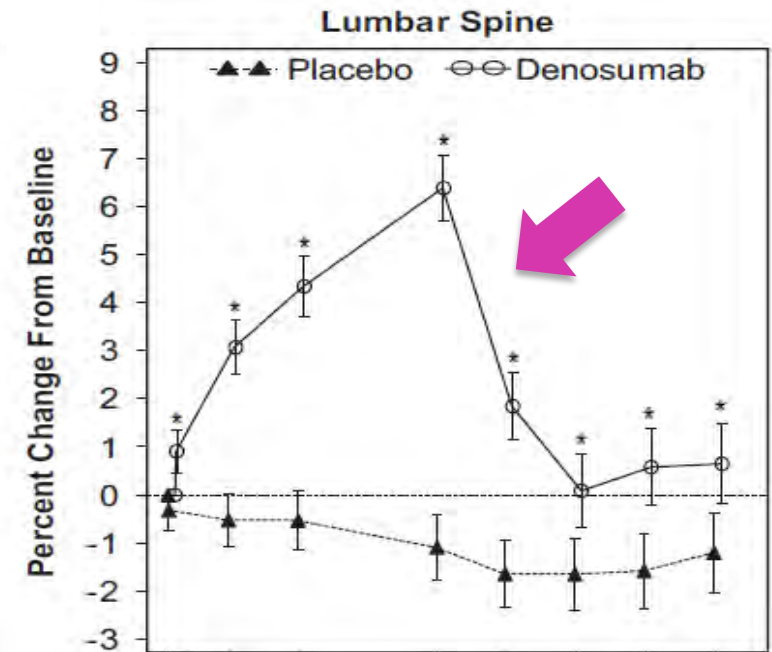
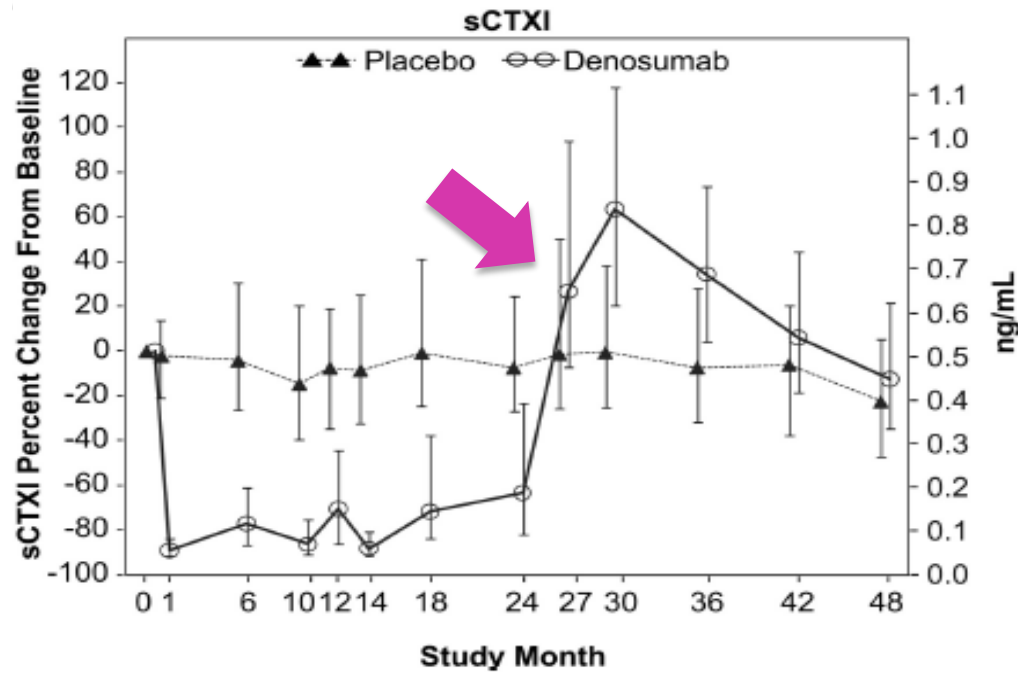
supplément en vitamine D +/- calcium

## **Fin**

### **Effet rebond sévère**

hypercalcémie (asymptomatique?)  
hyper-résorption osseuse  
risque fracturaire vertébral accru

# *Effet sur les marqueurs et la DMO* *après arrêt du Denosumab*



Conséquences cliniques ?

# Femme 1968

2010 : Cancer du sein. Ovariectomie, anti-aromatase.  
Denosumab 7 doses : juin 2012 à janv 2016.

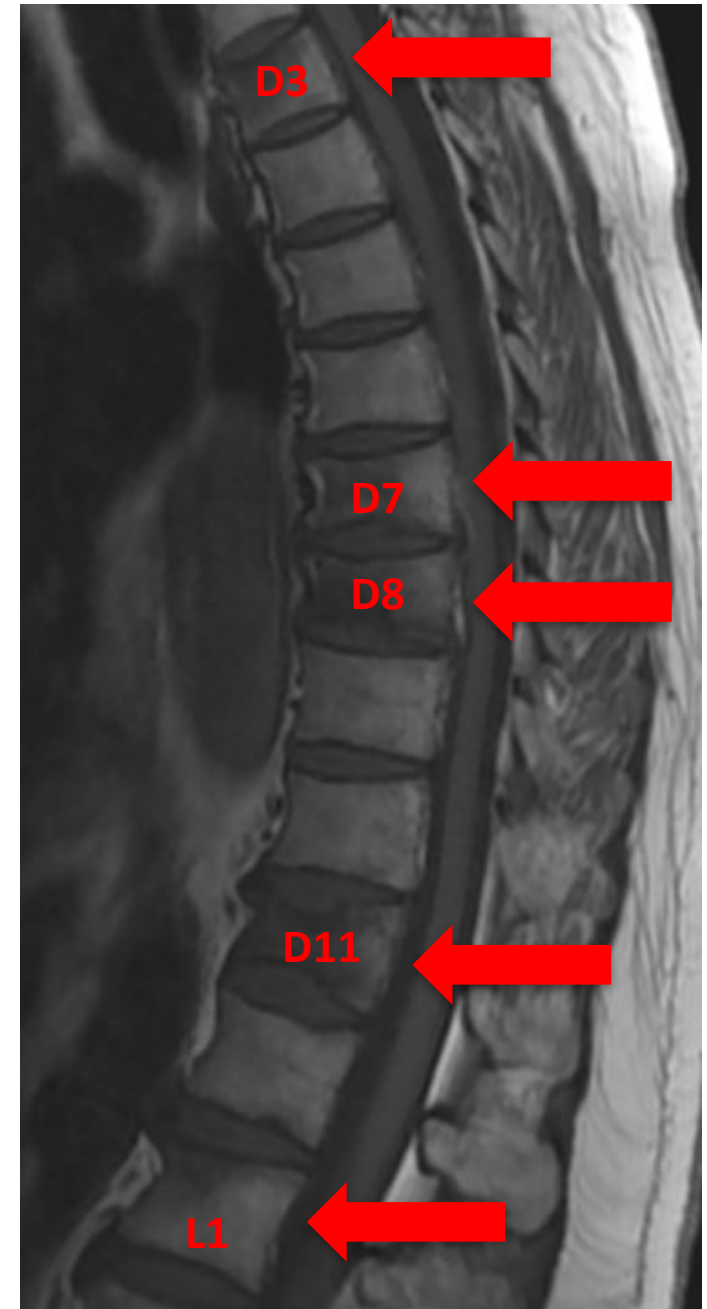
DMO lombaire            2010            2012            2015  
                             - **1.2 DS**   - **2.4 DS**   - **1.2 DS**

Mi-septembre 2016: douleurs dorso-lombaires

Consultation chez un ostéopathe: douleurs dorsales hautes

IRM: 5 fx vertébrales

/Heure	Calcium total sg (2.15 - 2.55) mmol/l	β-CrossLaps sg ng/l
01.12.16 08:45	2.07 <sup>Δ</sup> <sub>L</sub>	45 <sup>▲▲</sup>
25.10.16 08:30	2.50 <sup>Δ</sup>	1606 <sup>▲▲</sup>



# *Fractures vertébrales spontanées à l'arrêt du Denosumab (1)*

- 24 patientes
- 112 fractures vertébrales spontanées
- 15 Fx vertébrales post vertébroplastie (5 patientes)  
d'autres après manipulation du dos (2 patientes)
- 5/24 sous anti-aromatase

Age (years)	Time on Dmab (Yrs)	Last injection to VFX (months)	No. of VFXs	Prevalent VFXs	Prevalent non-VFXs	T-score_LS at Dmab initiation	T-score_LS at Dmab stop
64.1	2.9 (1-5)	11.2 (8-16)	4.7	8/24	1/24	-2.9	-2.1

# *Fractures vertébrales spontanées à l'arrêt du Denosumab (2)*

**Prévalence** chez des femmes qui arrêtent le denosumab:

- qui n'ont pas reçu de bisphosphonates avant
- qui n'ont pas reçu de bisphosphonates après
- qui sont suivies pendant 2 ans

**~ 15% ?**

**Cas annoncés à Swissmedic**

**~ 110**





Actualité

Informations sur  
les médicaments

Dispositifs médicaux

Autorisations de mise  
sur le marché

Autorisations  
d'exploitation

**Surveillance  
du marché**

Accueil > Surveillance <br>du marché > Médicaments à usage humain > Health Professional Communication (HPC) > DHPC – Prolia® (denosumab)

**Vue d'ensemble Surveillance du  
marché**

**Médicaments à usage humain**

Health Professional  
Communication (HPC)

### **DHPC – Prolia® (denosumab)**

Prolia® (denosumab) – risque de fractures vertébrales multiples (FVM) liées à la perte minérale osseuse après l'arrêt du traitement par Prolia®

21.12.2016 - En accord avec Swissmedic, AMGEN Switzerland AG souhaite porter à votre connaissance des informations importantes sur Prolia® et le risque de



### **HPC – Prolia® (denosumab), solution injectable en seringue pré-remplie avec dispositif de protection de l'aiguille**

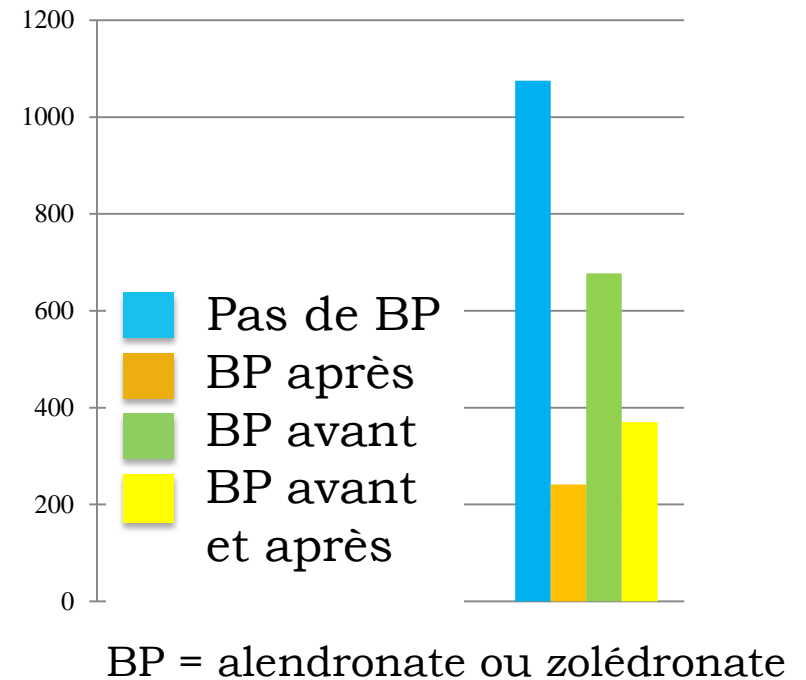
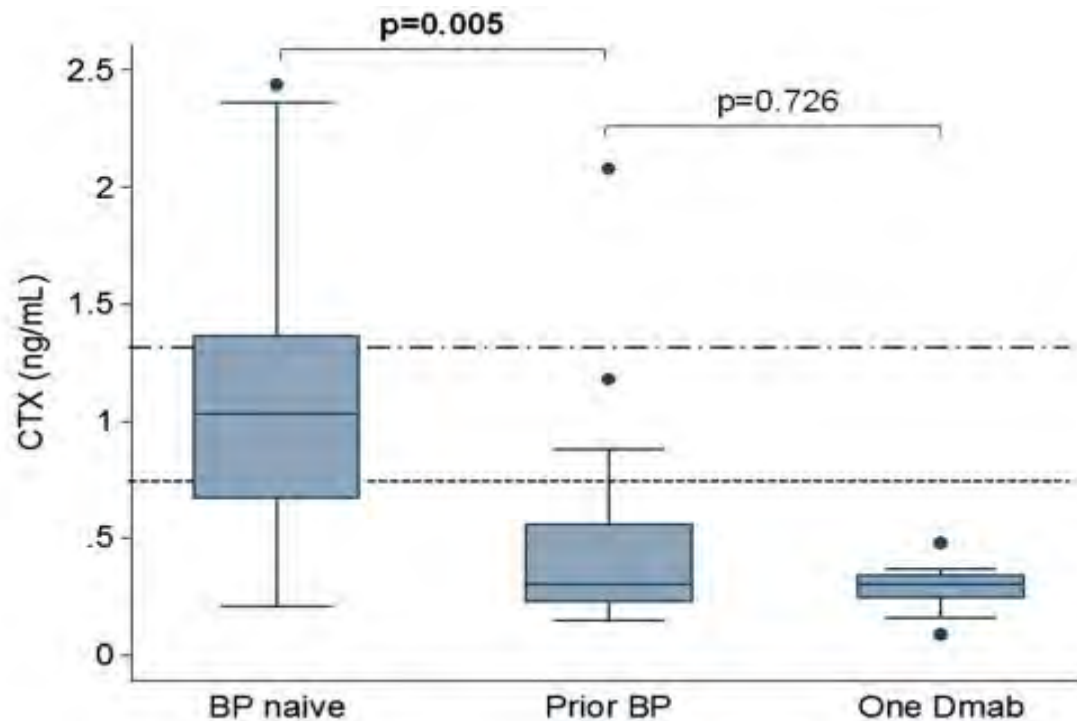
Risque de fractures vertébrales multiples et de perte de la densité minérale osseuse après l'arrêt du traitement par Prolia®

06.09.17 - Le 06 septembre 2017. La préparation Prolia® est notamment autorisée pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

# Evolution des marqueurs à l'arrêt du Denosumab

CTX dosés 6 – 22 mois après la dernière dose de Denosumab

CTX dosés 12 mois après la dernière dose de Denosumab



**BP avant et/ou après le Denosumab diminuent le rebond biologique**

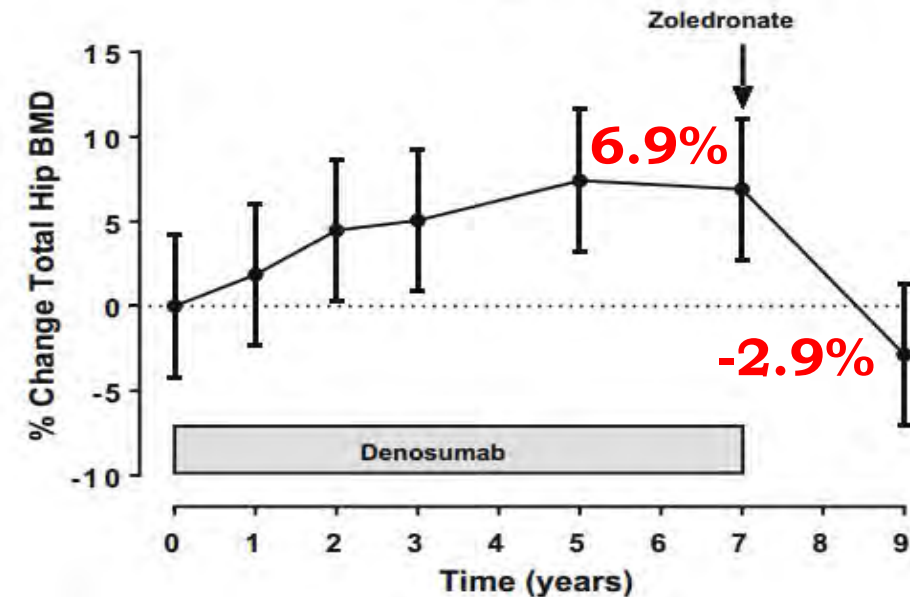
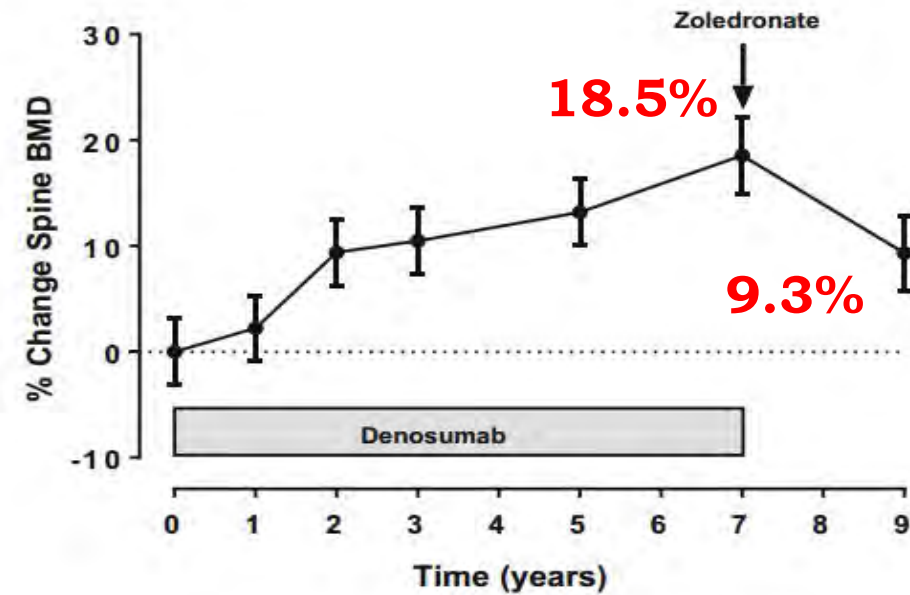
# *Perte osseuse à l'arrêt du Denosumab partiellement prévenue par le Zolédronate*

N=6

**Table 1** Baseline characteristics of patients

Age (years)	82.6 (3.9)
Weight (kg)	57.8 (6.1)
Height (cm)	158.1 (4.0)
Spine <i>T</i> score	-1.69 (0.89)
Total hip <i>T</i> score	-1.96 (0.66)

Data are mean  $\pm$  SD, and are from the time the women started denosumab treatment ( $t = 0$  in Fig. 1)



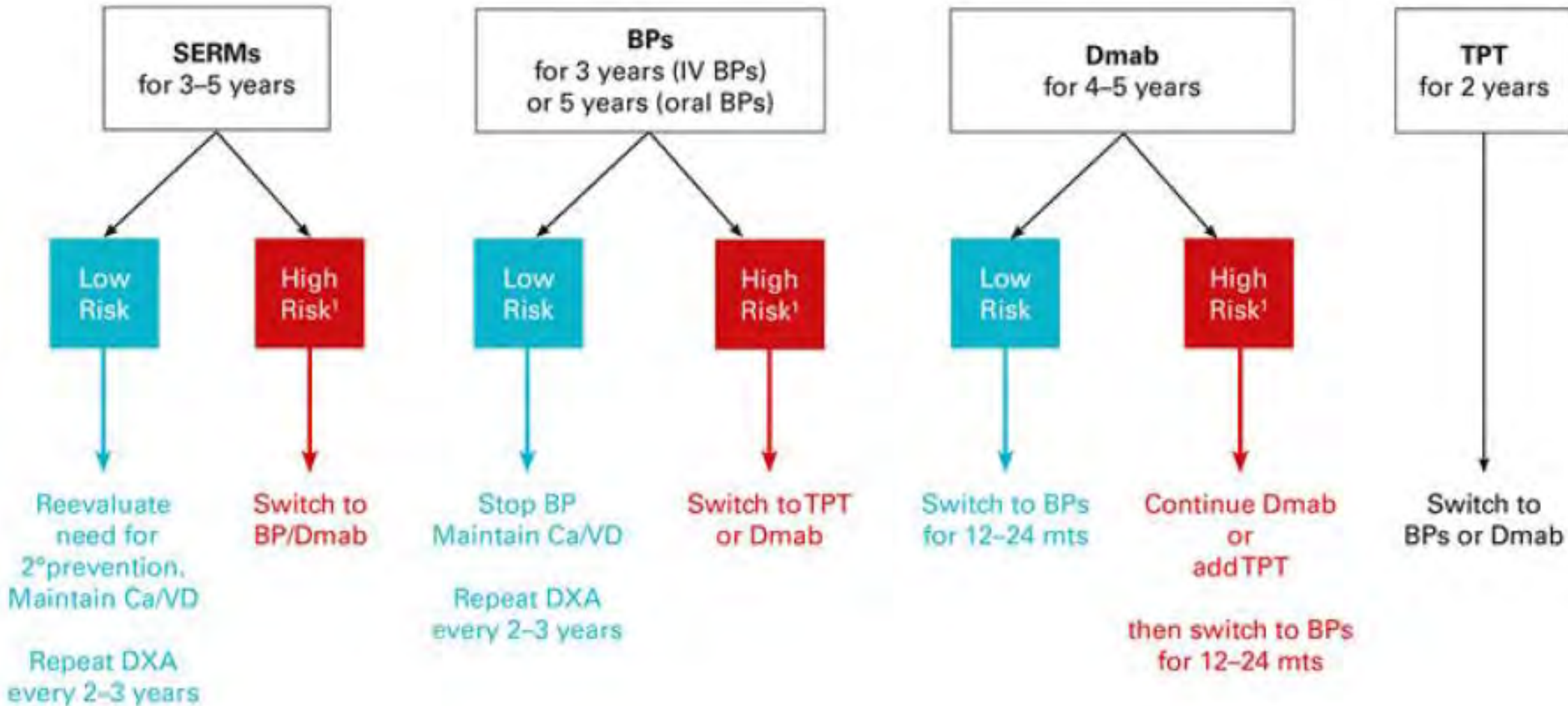


# *Plan*

- Généralités
- Vitamine D et calcium
- Approche thérapeutique
- Traitements de l'ostéoporose
- **Recommandations**

# Recommendations ASCO

## THM





# *Gérer l'arrêt du Dénosumab*

## 1. Schéma privilégiant l'alendronate

- Débuter l'alendronate 70 mg / sem. 6 mois après la dernière injection de Prolia®.
- Doser les B-crosslaps 2 mois plus tard, puis chaque 2 mois si  $< 600$  ng/l\*.
- Si B-crosslaps  $> 600$  ng/l\*, administrer le zolédronate 5 mg iv
- Dès l'administration de zolédronate, suivre le schéma 2

## 2. Schéma privilégiant le zolédronate

- Six mois après la dernière injection de Prolia®, doser les B-crosslaps 1x/mois
- Si B-crosslaps  $> 200$  ng/l, administrer le zolédronate 5 mg iv
- Doser les B-crosslaps chaque 3 mois
- Si B-crosslaps  $> 600$  ng/l\*, administrer une 2<sup>ème</sup> perfusion de zolédronate 5 mg

# *Dénosumab: certitudes et incertitudes*

## **En l'absence de bisphosphonates à l'arrêt du dénosumab:**

- Perte  $\geq$  gain de DMO
- Fx vertébrales spontanées (cliniques et radiologiques) 8-15%,

## **Lors d'administration de bisphosphonates à l'arrêt du dénosumab:**

- On atténue la perte osseuse (? - oui)
- On évite les Fx vertébrales (? - oui)

## **L'administration de bisphosphonates avant le dénosumab:**

- Atténue la perte osseuse (?)
- Evite les Fx vertébrales (non)

# Conclusion

- Densitométrie : densité, microarchitecture, Fx vert
- Evaluer le risque fracturaire
- Ca 1000-1200 mg/j et Vit D 800 UI/j
- Ttt hormonaux = stratégie préventive (50-65 ans)
- Ttt ostéoporose : Zolédronate et Alendronate = 1<sup>er</sup> choix  
**Denosumab = 2<sup>ème</sup> choix**
- Tériparatide pour les OP sévères et échecs ttt







*Merci pour votre attention*

# *Indications à la densitométrie osseuse selon l'OPAS*

1. Ostéoporose cliniquement manifeste (à partir de T-Score < -2.5 DS)
2. Antécédent de fracture lors de traumatisme inadéquat
3. Traitement aux stéroïdes de longue durée (> 3 mois)
4. Hypogonadisme
5. Troubles gastro-intestinaux (malabsorption, Crohn, colite ulcéreuse)
6. Hyperparathyroïdie primaire lors d'indication opératoire vague
7. Ostéogénèse imparfaite
8. Suivi sous traitement (tous les 2 ans)