

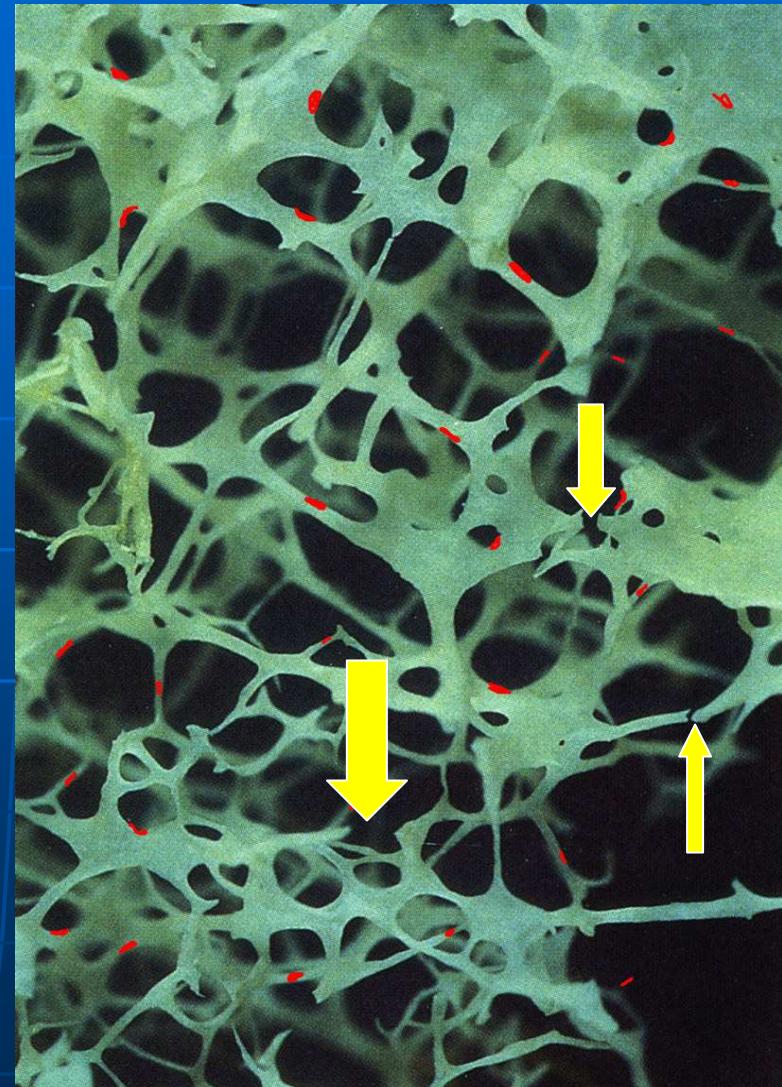
L'ostéoporose

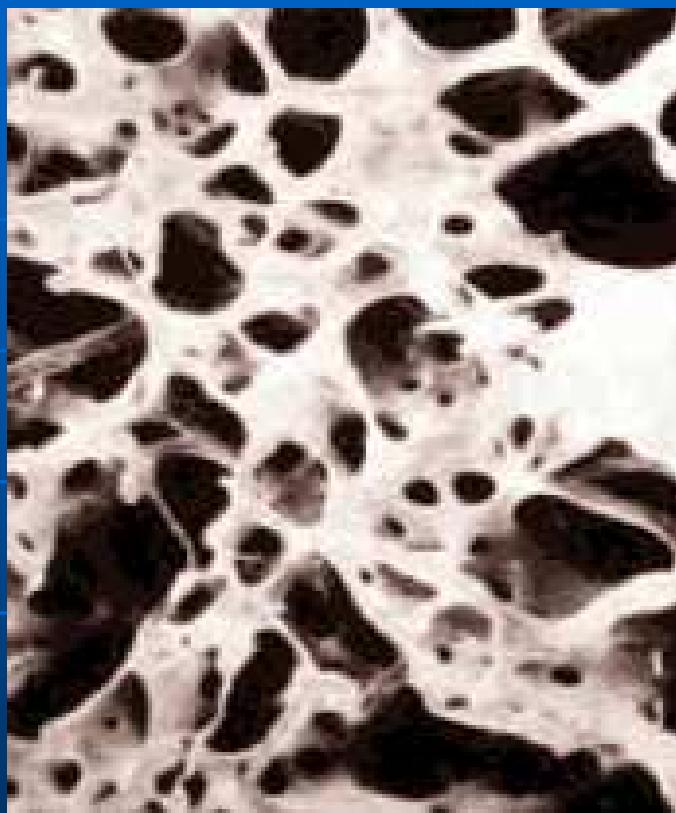


DEFINITION

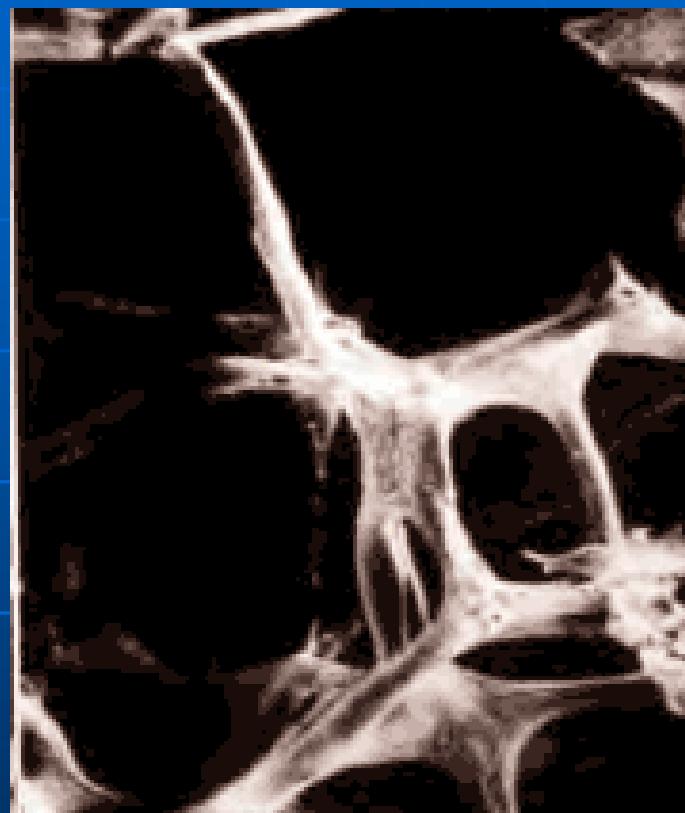
« Une maladie généralisée du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse (aspect quantitatif) et une altération de l'architecture osseuse (aspect qualitatif) qui ont pour conséquence une augmentation du risque de fracture. »

*Conférence de consensus
Am J Med 1993, 94 : 616-650*





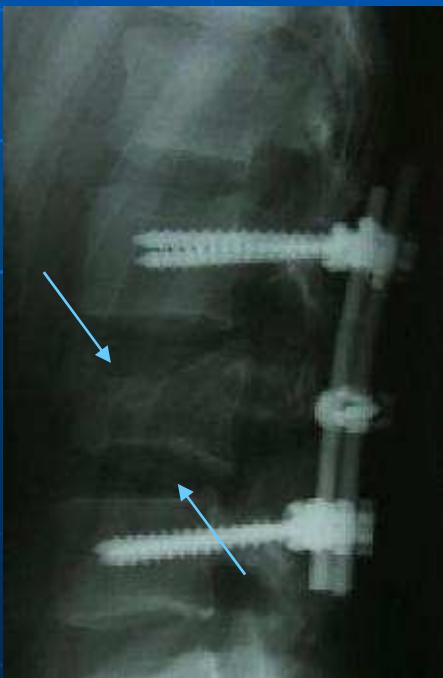
Os sain



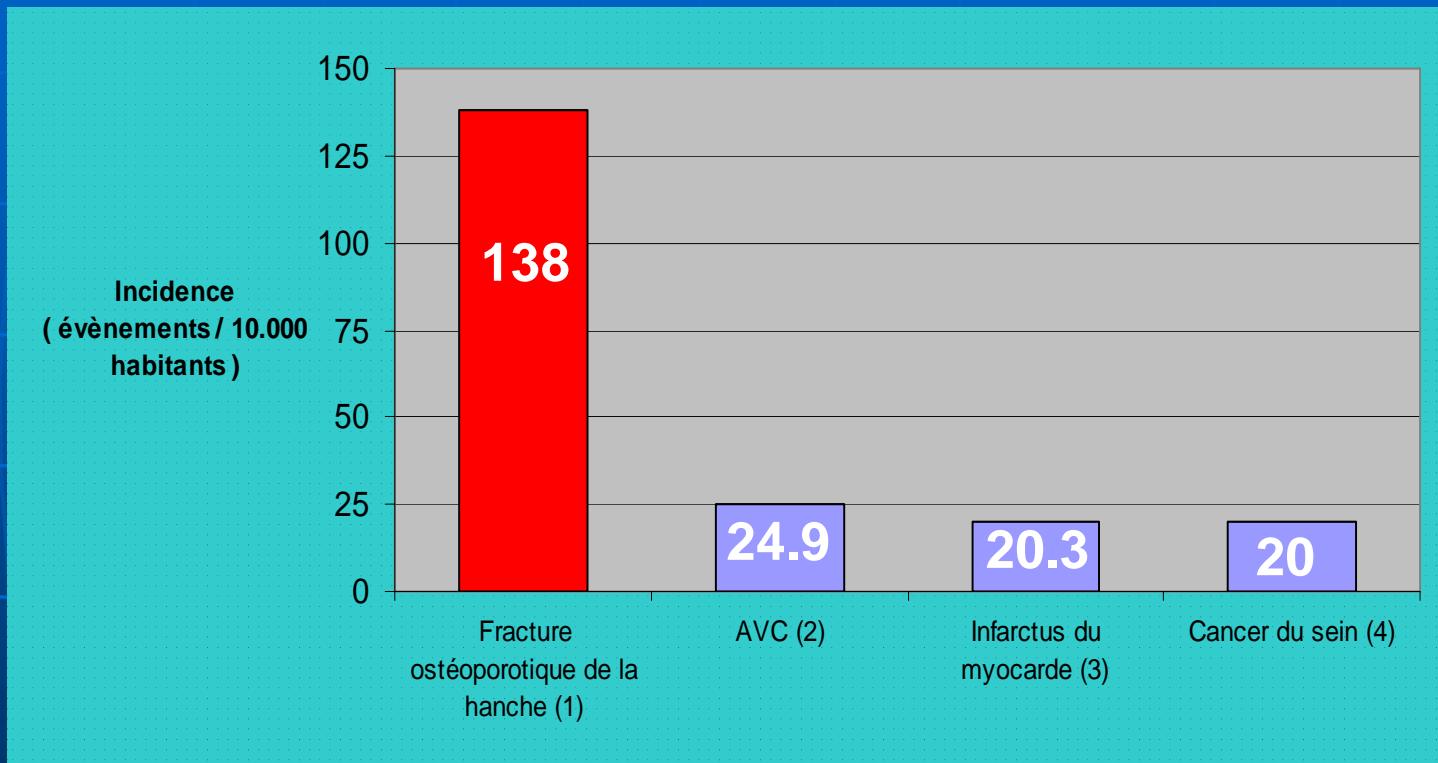
Os ostéoporotique

Pourquoi s'intéresser à l'ostéoporose ?

RISQUE FRACTURAIRE !!!



EPIDÉMIOLOGIE



(1) Femmes > 65 ans, Belgique 1990

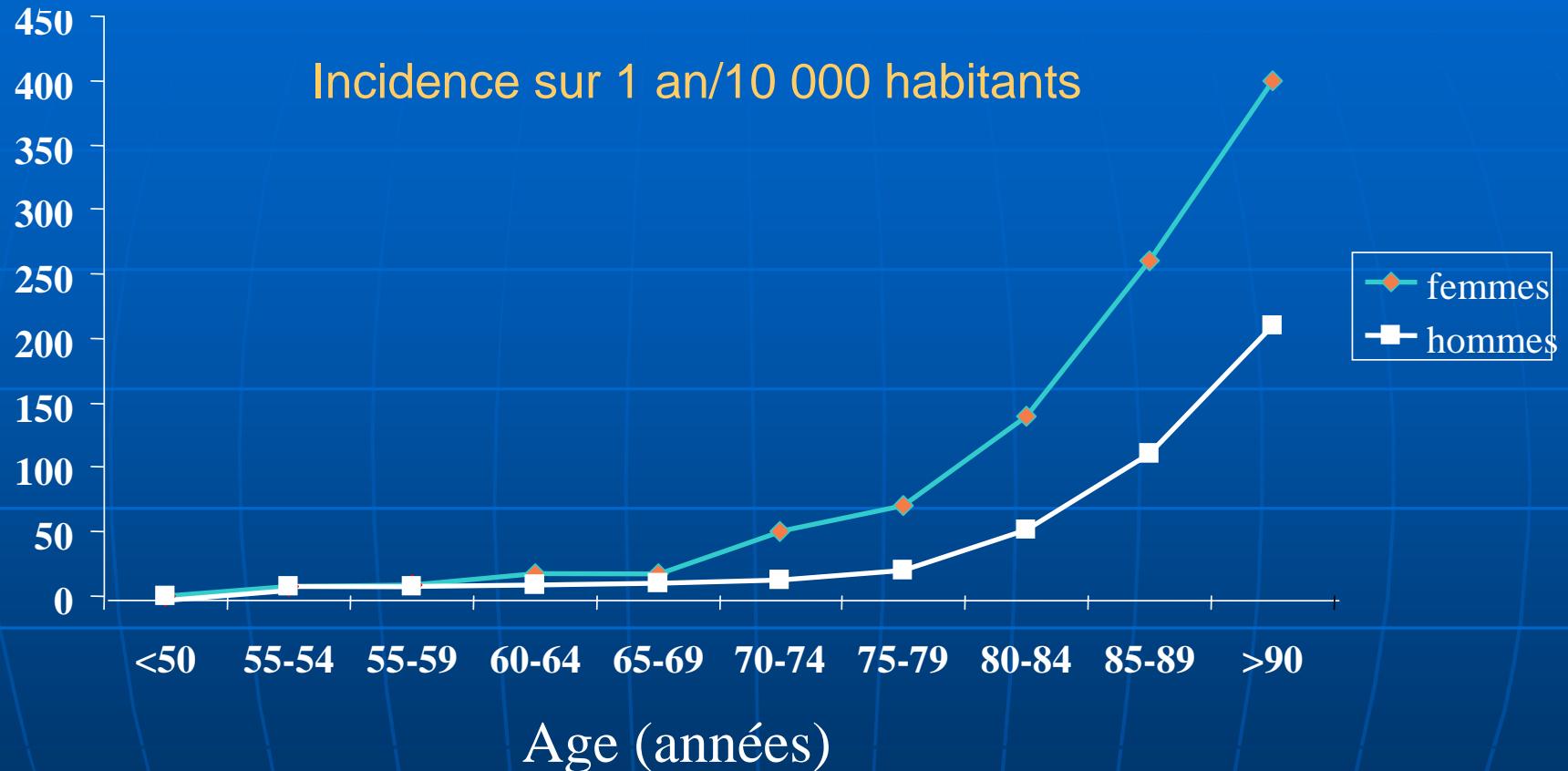
(3) Femmes 35-74 ans, Prov. Lux. 1989

(2) Femmes, Belgique 1988-1989

(4) Femmes >50 ans Belgique 1987-1989

Les coûts médicaux totaux provoqués par les fractures de la hanche sont évalués à +/- 200 millions EUROS / 1997.
USA: 10 milliards \$ en 94

FRACTURE DE HANCHE - INCIDENCE en Belgique



¹L'age d'apparition des fractures: plus tôt chez la femme que chez l'homme

²Mortalité après une fracture de hanche: 3 fois plus élevée chez l'homme que chez la femme

¹Reginster et al. Bulletin of the WHO 2001;79(10):94

²Todd CJ et al. BMJ 1995; 310:904-908

Incidence

- En France, on dénombre annuellement entre 150.000 et 200.000 fractures liées à l'ostéoporose

Conséquences

- Dégradation de la qualité de vie!!
- > 60 % de fractures du col de fémur → à domicile
- 100 % d'hospitalisation
- 82 % des patients → transférés dans un service de rééducation après hospitalisation

- Une année après l'hospitalisation:
- 65 % des patients → à domicile (soins à domicile?)
- 17 % décédés → complications
- 18 % exigent des soins permanents (hôpital, MRS)



FACTEURS DE RISQUE

- Génétique
 - Race blanche
 - Anamnèse familiale (mère)
- Mode de vie
 - Alcool, nicotine, malnutrition,
 - Sédentarité
- Etre femme!
 - Le pic de masse osseuse ↓ que chez l'homme
 - Perte de masse osseuse précoce et ↑ par la ménopause
 - Vivent plus longtemps
 - Font des chutes plus fréquemment



DIAGNOSTIC

- Laboratoire – Bilan phospho-calcique
 - FHL, Ca sérique, Ca ionisé, PAL, Albumine, Crétatine
 - PTH, 25-OH vit D, Ostéocalcine, C-télopéptide collagène type I
 - TSH, fT3, fT 4, FSH, LH, E 2, Testostérone, PRL
 - Electrophorèse de protéines
 - Tests hépatiques
 - Urines de 24 h: clearance de cré
 - Calciurie,
- Radiographies
- Ostéodensitométrie



OSTEODENSITOMETRIE

- Absorptiomètre biphotonique à rayons X
 - L'irradiation est estimée à 5μ Sievert
 \Leftrightarrow à l'irradiation naturelle quotidienne
- Résultat = g/cm^2 , situé en écarts-type par rapport à la moyenne théorique de l'adulte jeune (T score)

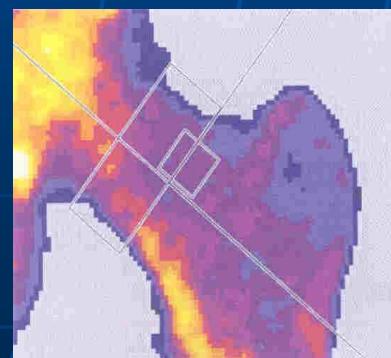
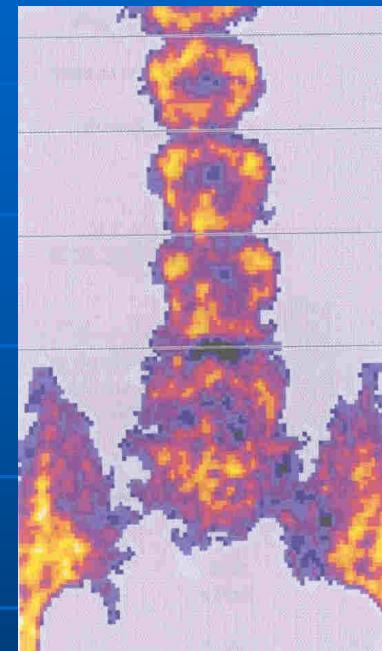
Normal
T score > - 1

Ostéopénie
 $- 2.5 < \text{T score} \leq - 1$

Ostéoporose
 $\text{T score} \leq - 2.5$

Ostéoporose sévère
 $\text{T score} \leq - 2.5$
+ fracture

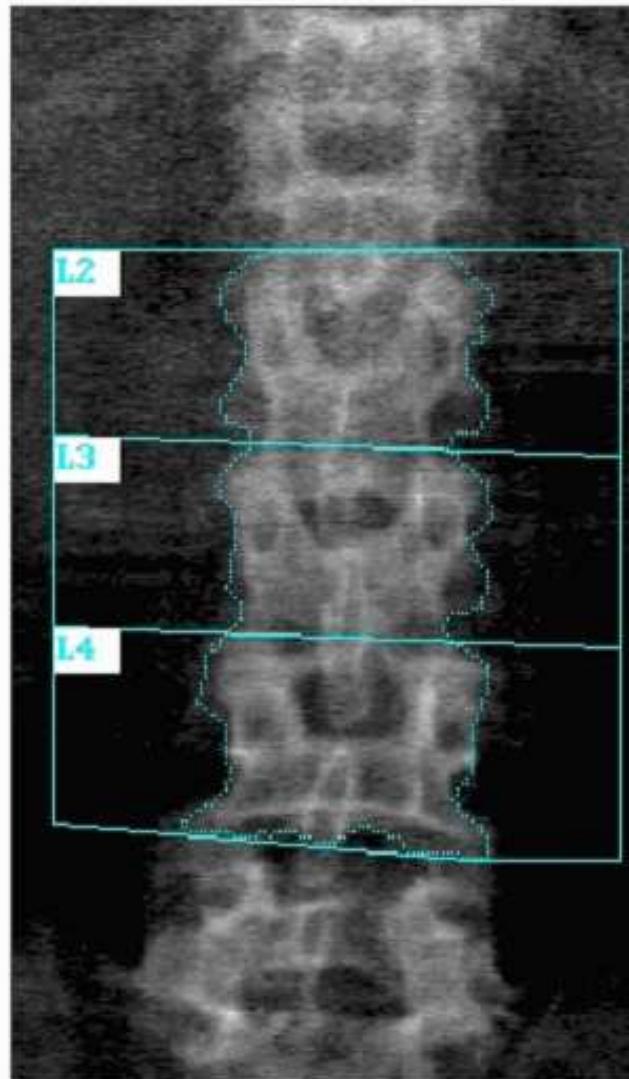
Définition de l'ostéoporose d'après l'OMS



Technique de mesure radiologique de la densité minérale osseuse



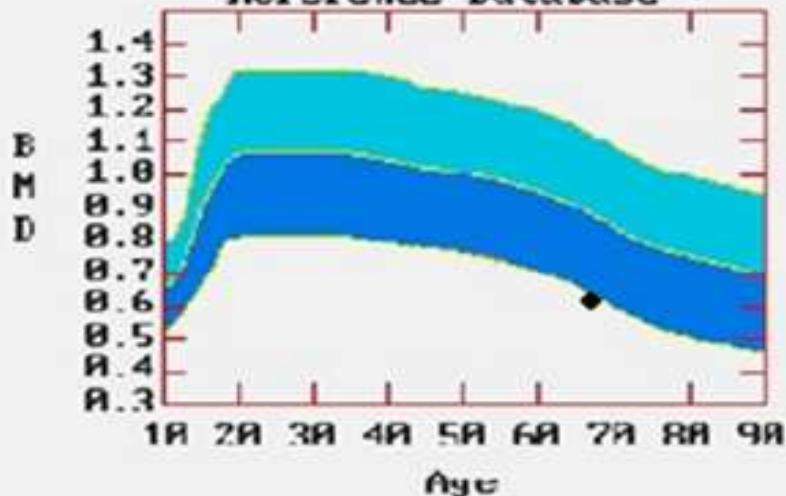
MEDICAL NUCLEUS
k = 1.132 dθ = 46.5(1.000H) 6.543



08.Jan.1999 11:03 [116 x 116]
Hologic QDR-4500A (S/N 45278)
Lumbar Spine V8.20a :3

MEDECINE NUCLEUS

a Lumbar Spine Reference Database



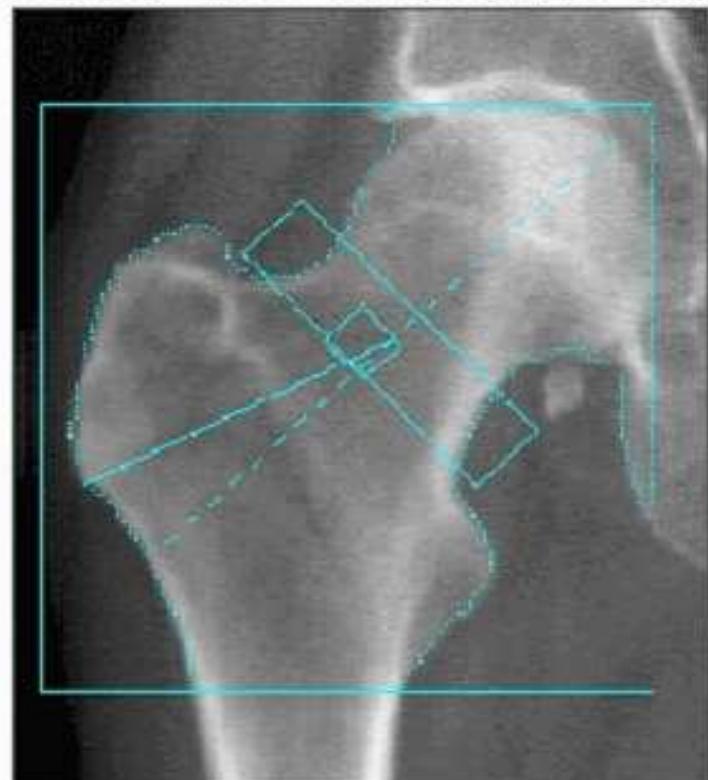
	DMO g/cm ²	T-score DS
--	--------------------------	---------------

L2	0.740	-2.0
L3	0.710	-2.7
L4	0.729	-2.8

L2-L4 0.725 -2.5

MEDECINE NUCLEAIRE

$k = 1.142$ $d\theta = 53.0(1.00011)$ 3.621

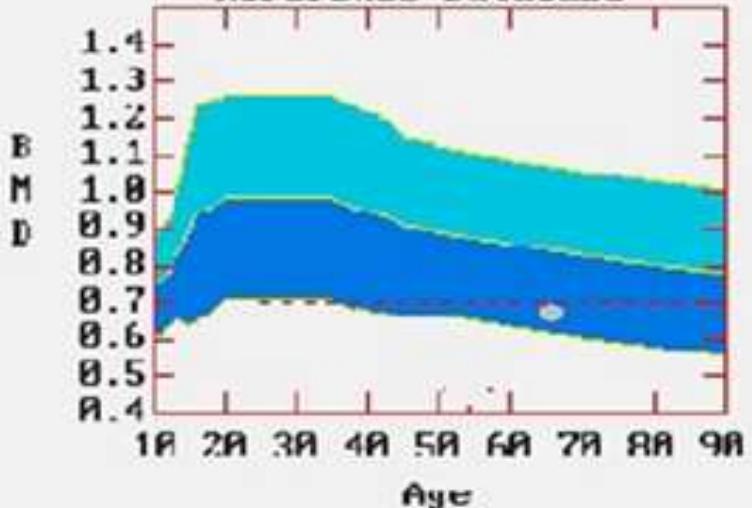


-08.Jan.1999 11:06 [113 x 111]
Hologic QDR-1500n (S/N 45278)
Right Hip VO.2Ba:0

MEDECINE NUCLEAIRE

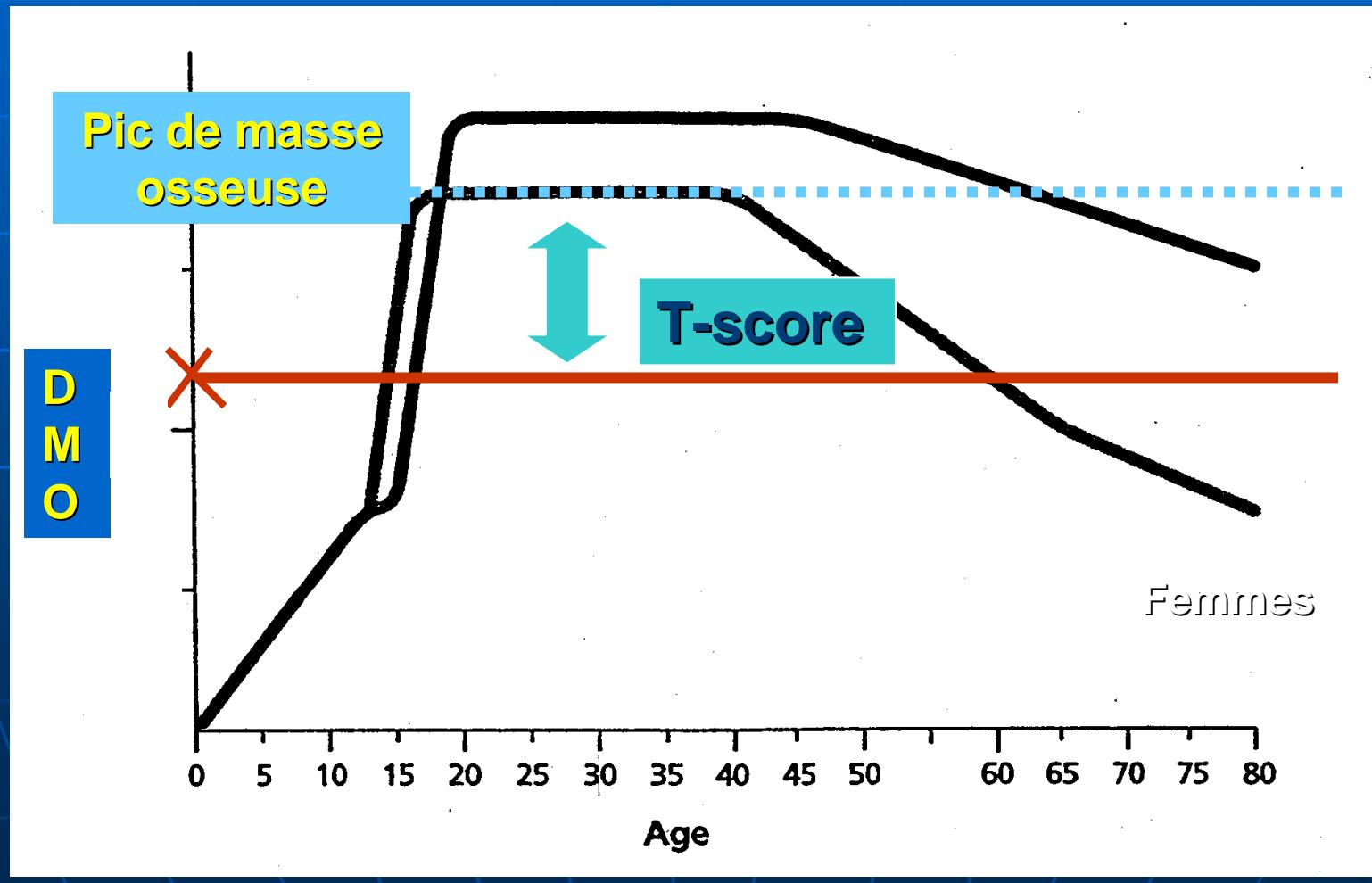
a Right Hip

Reference Database



	DMO	T-score
	g/cm ²	DS
Col	0.667	-2.27
Hanche totale	0.759	-1.96

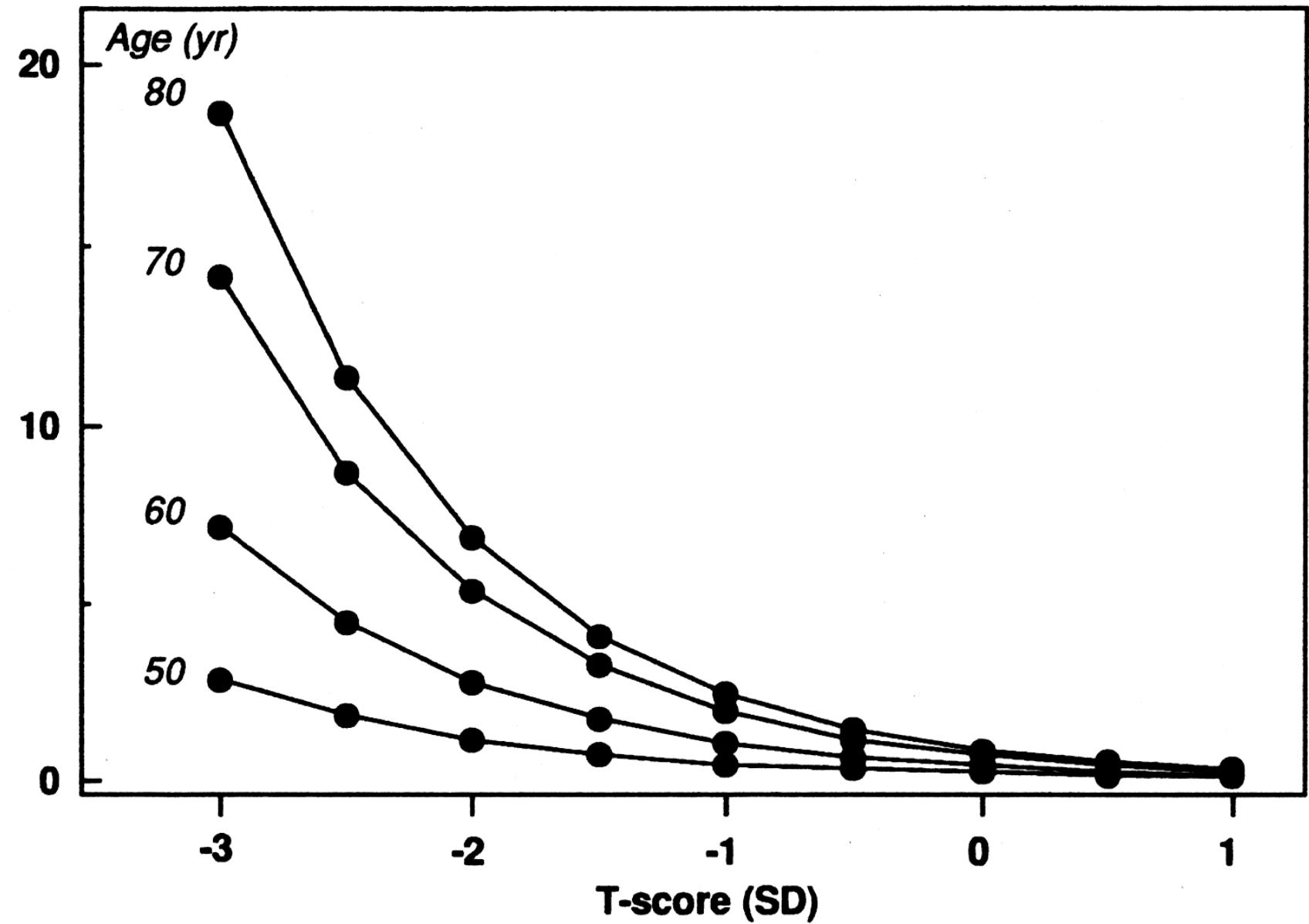
LE T-SCORE (déviation standard ou DS)



Définition densitométrique de l'ostéoporose

normal	DMO > -1 T-score
ostéopénie	DMO entre -1 et -2.5 T-score
ostéoporose	DMO < ou = à -2.5 T-score
ostéoporose sévère ou compliquée	ostéoporose avec une ou plusieurs fractures ostéoporotiques

Fracture probability (%)



Kanis et al.

OSTEOPOROSES

- ***DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL***

OSTEOMALACIE

- Ostéopathie fragilisante : fracture, douleurs osseuses
- Diminution de la densité minérale osseuse
- Carence en vitamine D (apport, malabsorption....)
- **Défaut de minéralisation du tissu préosseux**
- Diagnostic est histologique
- Traitement: Calcium et vitamine D

Ostéoporoses

- On distingue l'ostéoporose « primitive » de la « secondaire ».
- **Primitives**: dues à
 - un défaut d'acquisition osseux pendant l'enfance et en particulier pendant la puberté,
 - une perte osseuse post-ménopausique
 - une perte osseuse liée à l'âge
 - un mélange de ces 3 causes
- **Secondaires**: consécutives à des pathologies ou à des traitements médicamenteux

L'ostéoporose est un problème majeur de santé publique

**Le coût de la prise en charge des seules fractures
de l'extrémité supérieure du fémur est énorme
(évalué en 1994 à > 10 milliards de \$ pour les USA)**

**Le problème, lié au vieillissement, devrait
s'aggraver (x par 3 d'ici 2050)**

Importance de la prévention

Déterminants du pic de masse osseuse

- L'augmentation rapide de masse osseuse à la puberté est associée à l'augmentation des hormones sexuelles.
- Les facteurs génétiques et ethnologiques sont les principaux déterminants du pic de masse osseuse.
- Plusieurs gênes sont impliqués: COLIA1 (code pour collagène de type 1), LRP5 (high bone mass gene) et vitamine D récepteur.
- Facteurs non génétiques: faibles apports Ca durant l'enfance, faible poids de naissance, mode de vie sédentaire, puberté retardée.

Perte osseuse

La perte de masse osseuse est la conséquence de 2 phénomènes:

- Augmentation du remodelage osseux
- Perte de l'équilibre entre activité des ostéoblastes et des ostéoclastes

En effet, chez les femmes post-ménopausées, le taux d'initiation augmente et la durée de remodelage est plus longue.

« Erreurs de remodelage »

- Les « trous » creusés dans l'os par les ostéoclastes dans l'os cortical sont plus profonds que nécessaire → augmentation de la porosité
- De même la pénétration des ostéoclastes dans l'os trabéculaire supprime la base nécessaire pour le remplacement ostéoblastique

Causes:

- Déficience oestrogénique
- Vieillissement
- Facteurs accélérant

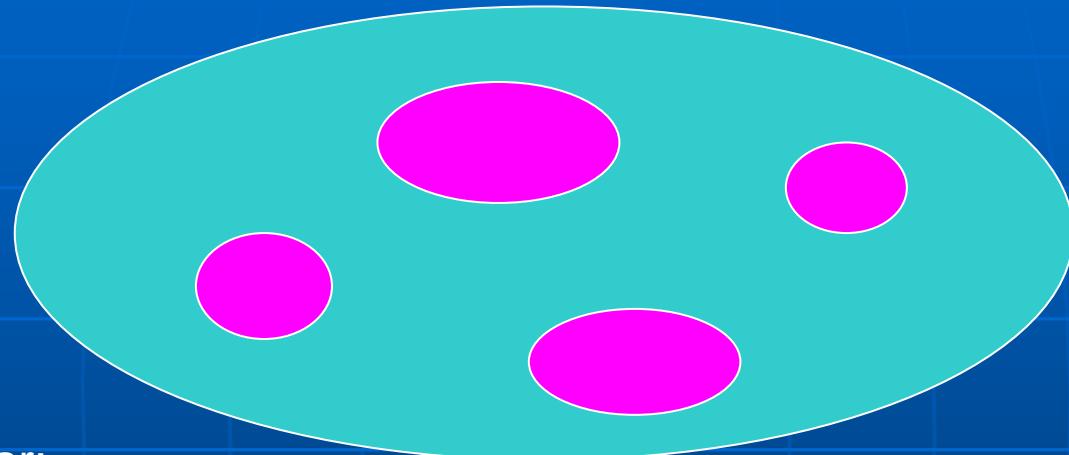
La déficience oestrogénique

- La perte osseuse à la ménopause se déroule en 2 phases:
 - une perte rapide (durée de 5 ans; 3%/an au niveau épine dorsale)
 - ensuite, une perte plus faible, mais généralisée aux autres sites osseux, qui affecte également les hommes > 55 ans

Perte rapide

- Elle est associée à la ↓ E2 (chute de 90% à la ménopause)
- E2 agit sur ostéoblastes et ostéoclastes, mais mécanisme pas encore bien connu...
- Act° s/ostéoblaste: ↑ synthèse de IGF-1, OPG, TGF- β et ↓ RANK-L
- Act° s/monocytes de la moelle (↓ IL-1, IL-6 et TNF- α)
 - Cette modulation de facteurs de croissance et de cytokines médie l'effet de E2 sur ostéoblastes/clastes
 - L'augmentation de IL-1 suite à la carence en E2 peut être à l'origine de la perte osseuse.

Pour rappel: l'ostéoclaste



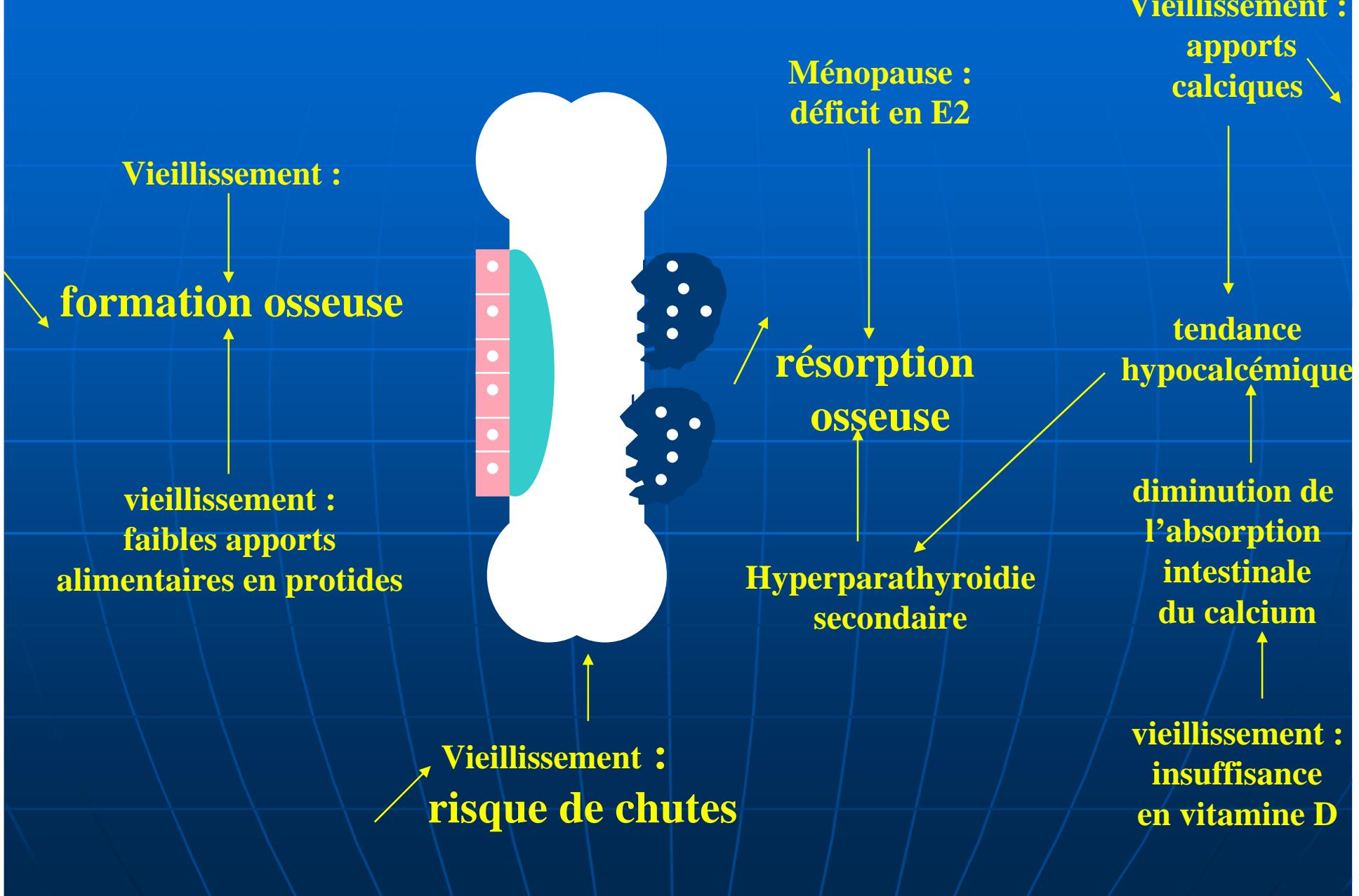
Stimulé par:

IL-1
IL-6
PTH
1,25 Vitamine D
Rank ligand
CSF
Prostaglandine

Inhibé par:

IL-4
IFN- γ

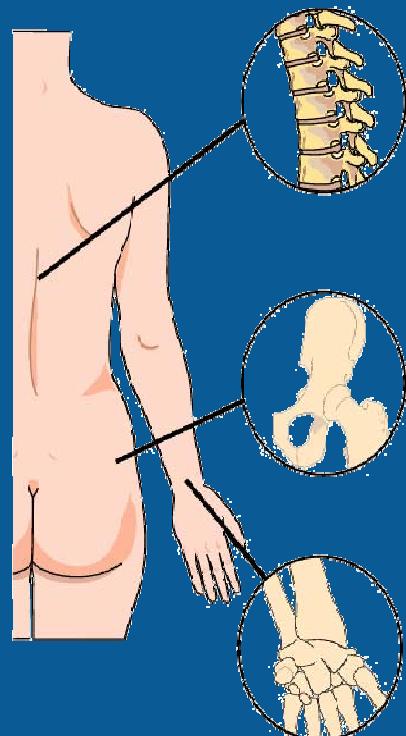
Le Vieillissement



Autres facteurs:

- *Médicaments tels que **corticostéroïdes** qui suppriment l'activité ostéoblastique, augmentent la perte liée à l'activité ostéoclastique, inhibent l'absorption intestinale de Ca et augmentent son excrétion rénale. (+ hypogonadisme associé).*
- Anticonvulsivants (par augmentation de la métabolisation de la VTD, PTH résistance et diminution de l'absorption Ca).
- Excès d'hormones thyroïdiennes
- Alcoolisme et tabagisme.

Sites fracturaires les plus fréquemment concernés



Colonne vertébrale

Col du fémur

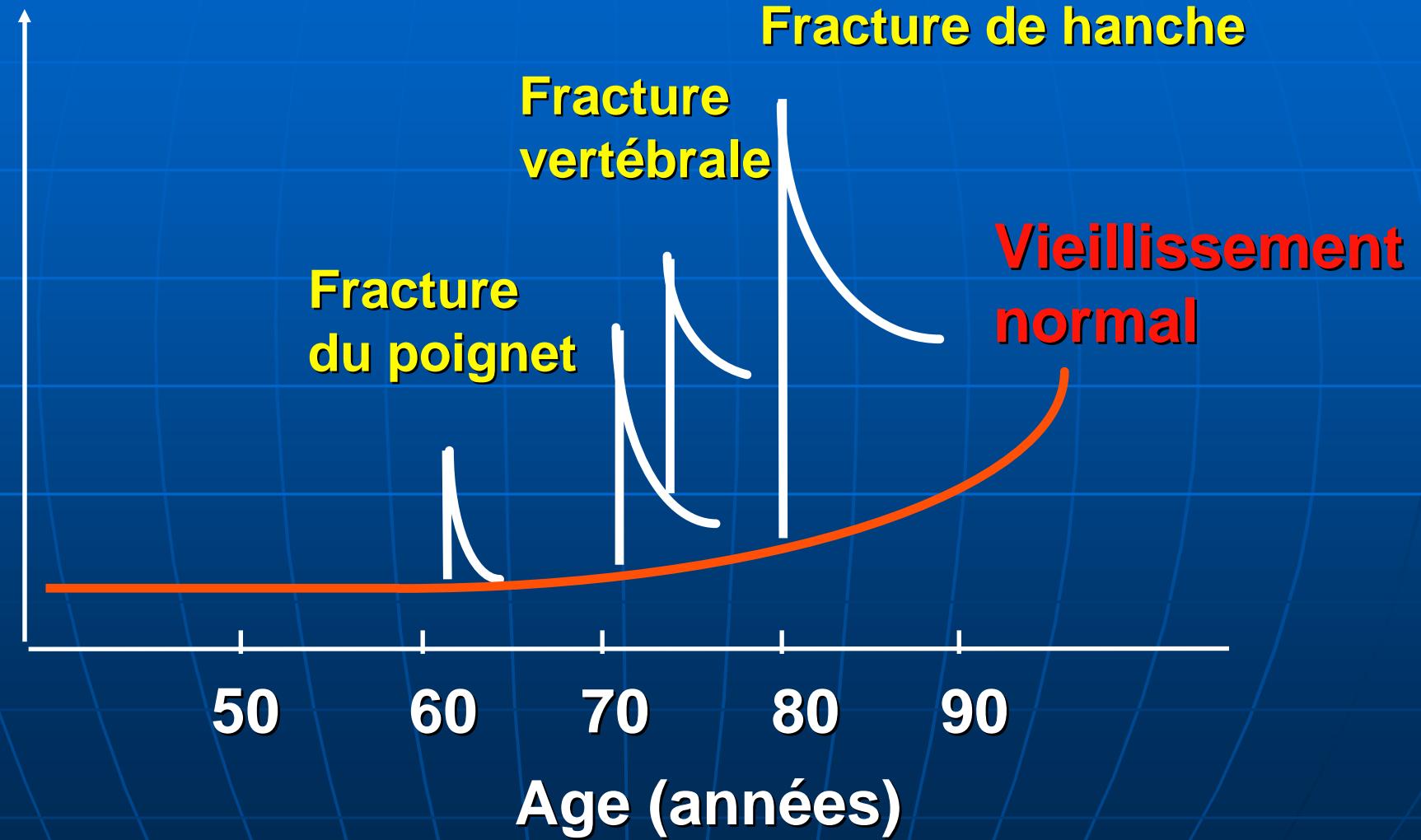
Poignet

Risque de fractures chez des hommes et des femmes de 50 ans pour le reste de leur vie

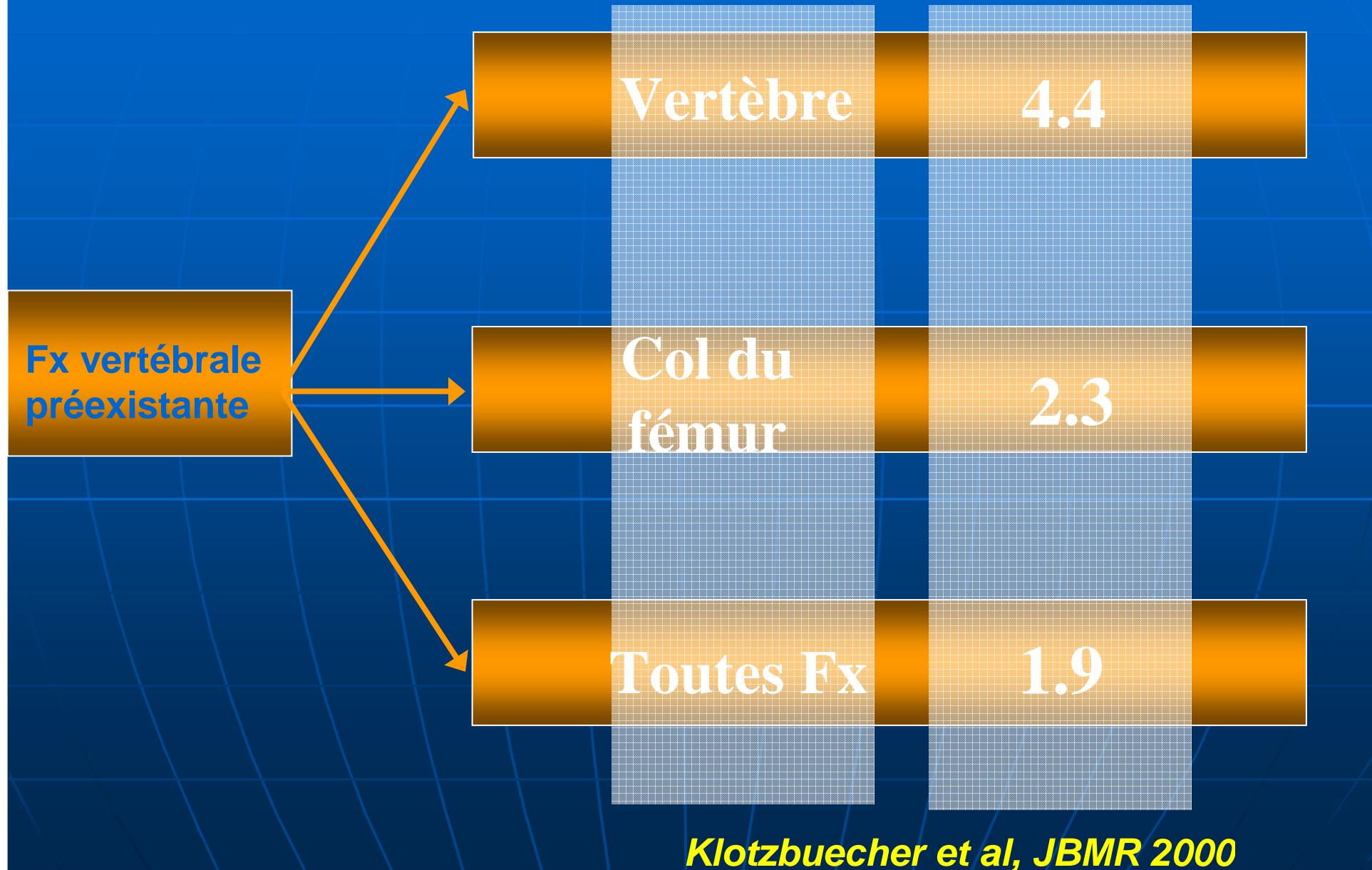
(Adapté de Melton et al., J Bone Miner Res 1992)

	Femmes (%)	Hommes (%)
Fracture de hanche	17.5	6.0
Fracture vertébrale	15.6	5.0
Fracture du poignet	16.0	2.5
Toutes fractures	39.7	13.1

Degré de dépendance



Sites de fractures itératives RR

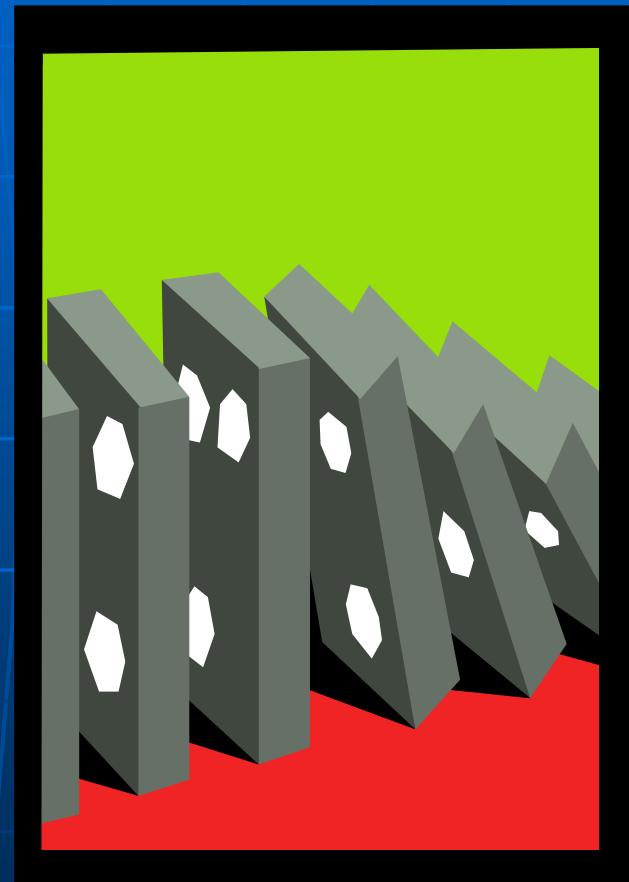
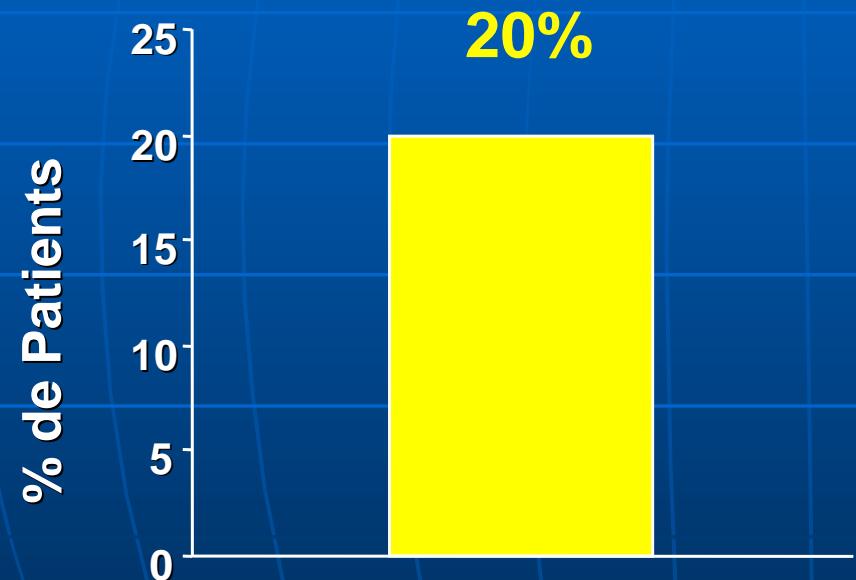


Risque relatif associé à une diminution d'1 SD lors de la BMD

Site de mesure	Fracture de hanche	Fracture vertébrale
Radius distal	1.8	1.7
Radius proximal	2.1	2.2
Calcaneum	2.0	2.4
Lombaires	1.6	2.3
Tête fémorale	2.6	1.8

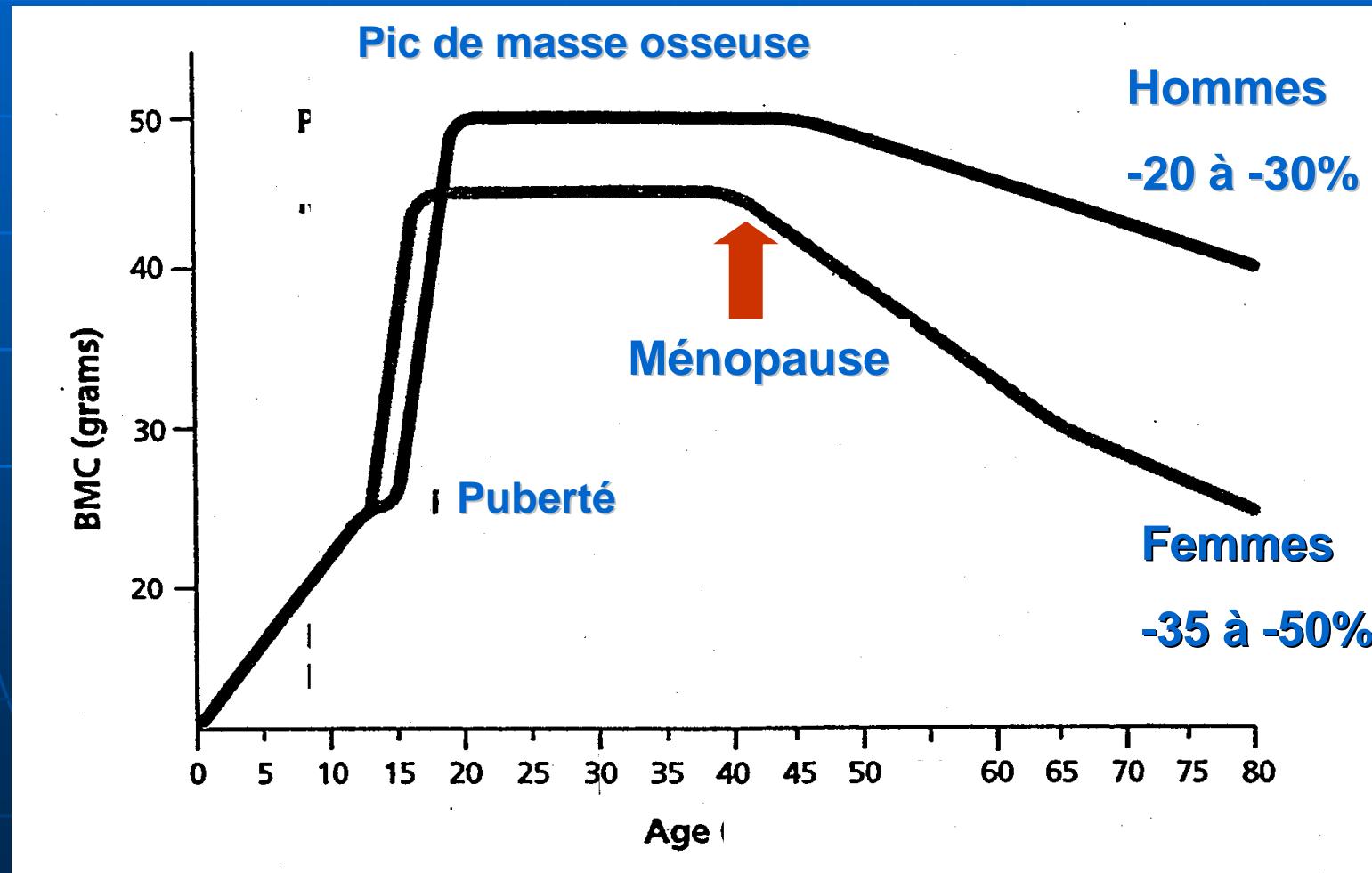
Meta-analyse de 11 études prospectives avec observations sur 90.000 personnes-an et > 2000 fractures

Risque de refaire une nouvelle fracture vertébrale dans l'année qui suit la survenue d'une fracture vertébrale



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

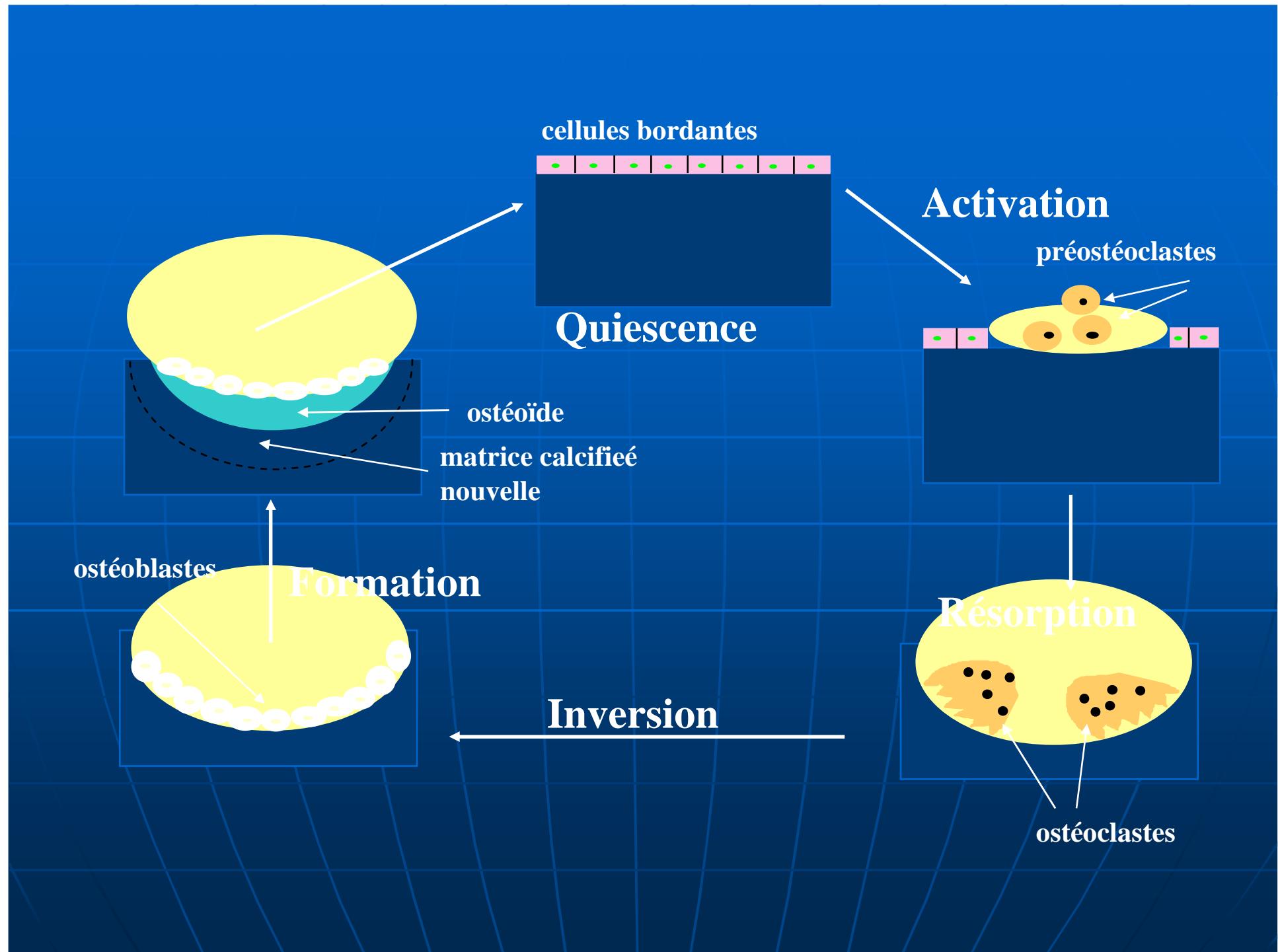
CONTENU MINERAL OSSEUX VERTEBRAL EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE



Tissu osseux

2 types d'os, cortical (ou “compact”) et trabéculaire (ou “spongieux”) de même composition (~70 % de minéral, sous forme de PO₄ et de Ca, ~ 30 % de protéines, surtout du collagène de type I et des cellules, ostéoblastes, ostéoclastes, ostéocytes...) mais différent par leur degré de vascularisation.

C'est un tissu en constant renouvellement



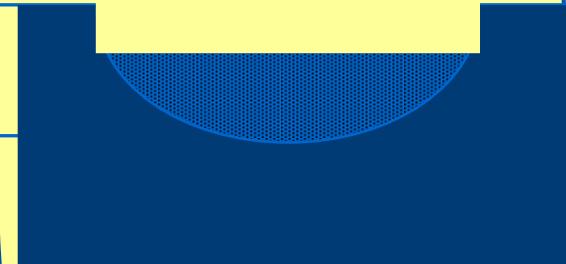
Perte osseuse = activité ostéoblastes < activité ostéoclastes

Adulte jeune



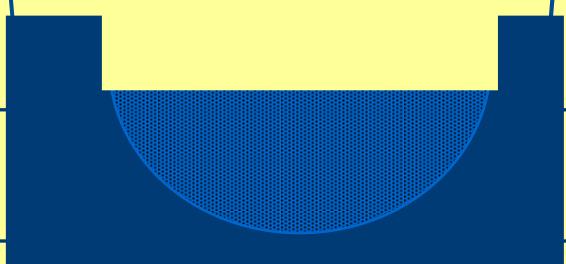
Formation
=
Résorption

Vieillissement



Diminution
de l'activité
ostéoblastique

Ménopause



Augmentation
de l'activité
ostéoclastique

PRINCIPAUX TYPES DE FRACTURES OSTÉOPOROTIQUES



Poignet > 55 ans

Vertèbres > 60 ans

Extrémité supérieure
du fémur > 70 ans

Régulation du remodelage osseux

1- Hormones

- PTH; calcitonine; 1,25 (OH)2 D
- H. Thyroïdiennes
- E2 / testostérone
- Glucocorticoïdes
- GH / IGF I
- Leptine ...

2- facteurs locaux

- IGFs / IGF-BPs
- TGF β et BMPs
- FGF; PDGF; PGE2
- TNF α
- IL1; IL6;...
- OPG / RANK-L
- etc...

Et la biologie clinique?

- Ne participe pas au diagnostic (BMD)
- Peut aider le clinicien pour:
 - rechercher/éliminer une cause d'ostéoporose 2nd
 - L'aider dans sa décision thérapeutique
 - Suivre l'efficacité (et observance!) d'un traitement.

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES OSTEOPOROSES

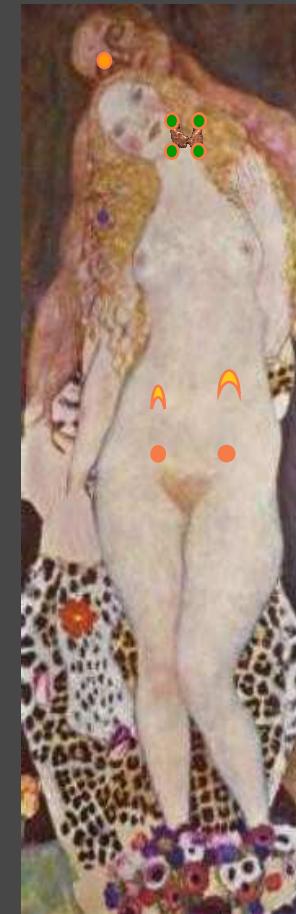
- OP *primitive* ou **idiopathique**
post-ménopausique (type I), sénile (type II)
- OP *secondaire*
 - Génétique : Ostéogénèse imparfaite
 - Néoplasique : Myélome
 - Endocrinienne : Hyperthyroïdie, Hyperparathyroïdie primaire, syndrome de Cushing
 - Anorexie, TCA.
 - Iatrogène : Corticothérapie (voie orale, spray nasal?), Héparine, Immunosuppresseurs, Antiépileptiques, substitution thyroïdienne
 - Malabsorption : résections intestinale/gastrique, RCUH, maladie de Crohn, maladie cœliaque
 - Hypogonadisme masculin
 - Insuffisance rénale
 -

Origines des ostéoporoses secondaires

- *Endocrinienne* (Hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypogonadisme, acromégalie, Cushing, anorexie, diabète de type 1).
- *Désordres gastro-intestinaux* (maladie cœliaque, de Crohn, colite ulcérale, cirrhose, hépatite).
- *Atteintes de la moelle osseuse* (myélome, leucémies, métas osseuses)
- *Insuffisance rénale*
- *Transplantation* (corticostéroïdes, immunosuppresseurs)
- *Immobilisation*
- ...

CAUSES ENDOCRINIENNES

- ❖ Hypogonadisme
- ❖ Hyperparathyroïdie
 - ⌚ primaire (sporadique, familiale isolée, NEM 1, 2)
 - ⌚ secondaire
- ❖ Hyperthyroïdie
 - ⌚ Maladie de Basedow
 - ⌚ Goitre toxique, adénome toxique, Θ freinateur
- ❖ Cushing
 - ⌚ Hypophysaire, surrénalien
 - ⌚ iatrogène
- ❖ Addison
- ❖ Déficience en GH



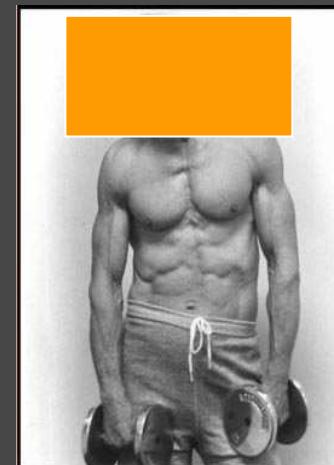
« Adam et Eve »
Gustave Klimt

HYPOGONADISME - I

- ❖ Ménopause (précoce)
- ❖ Hystérectomie totale
- ❖ Anorexie
- ❖ Sport de performance
- ❖ Syndrome de Turner (OX)
- ❖ Eunuchoidisme
- ❖ Orchidectomie
- ❖ Syndrome de Kallmann
- ❖ Syndrome de Klinefelter (XXY)



- ❖ Hyperprolactinémie
- ❖ Insuffisance hypophysaire
- ❖ Hémochromatose
- ❖ Dysgénésie gonadique
- ❖ Irradiation, Chimiothérapie
- ❖ Analogues de GnRH
- ❖ Pathologie hépatique chronique



HYPOGONADISME - FEMME

❖ PERTE PRECOCE,
ACCELEREE

↓↓ E 2

❖ PERTE TARDIVE, LENTE

↓↓ E 2

↑↑ Remodelage osseux
↔ du « mécanostat »

↑↑ Résorption

↓↓ Formation

↓ PTH

- ❖ ↑ Ca sérique
- ❖ ↑ Excrétion Ca urinaire
- ❖ ↓ Absorption intestinale Ca
- ❖ ↓ production de vit. D

↑↑ PTH
secondaire

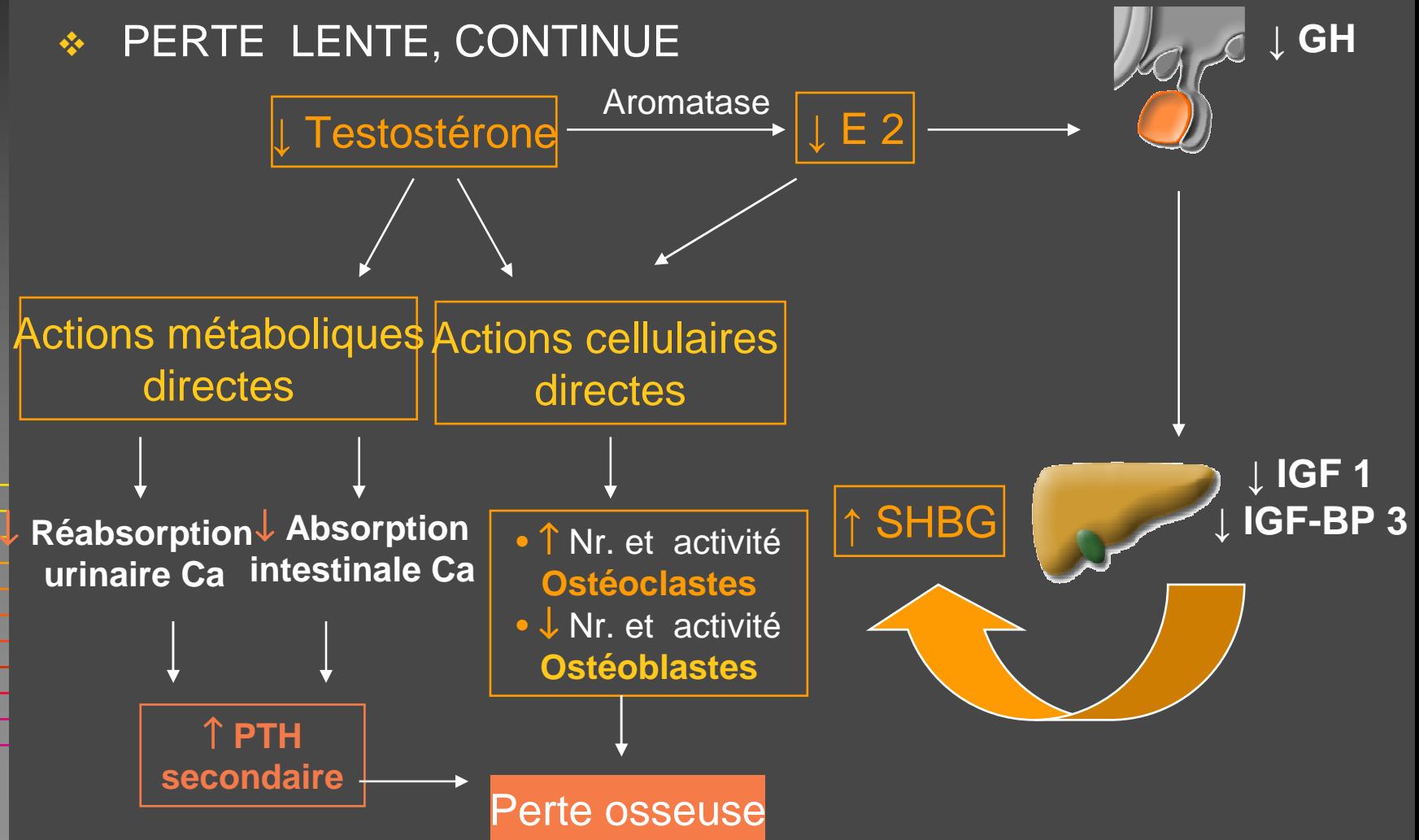
- ↓ 20-30% os trabéculaire
(vertébral)
- ↓ 5-10% hanche

Perte osseuse

↓ os cortical (hanche)

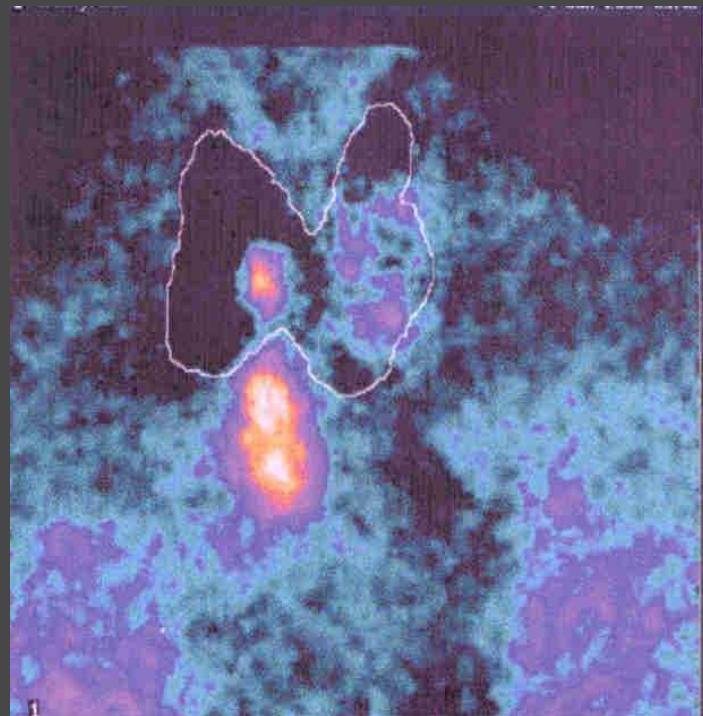
HYPOGONADISME - HOMME

❖ PERTE LENTE, CONTINUE

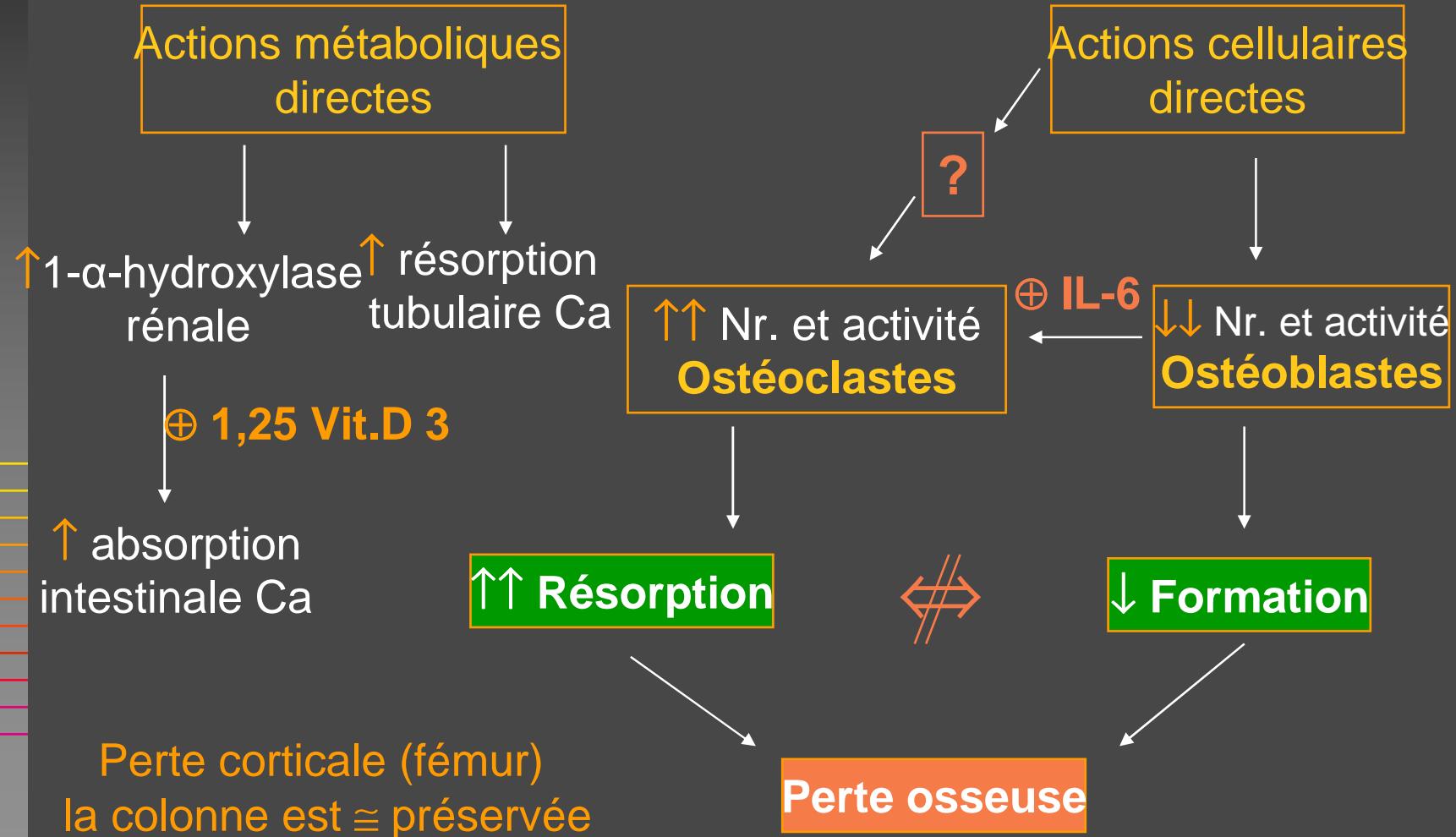


HYPERPARATHYROIDIE - I

- ❖ Primaire (prévalence ↑↑ = 1/1.000)
 - ⌚ Sporadique
 - ⌚ Familiale isolée
 - ⌚ MEN I et II
- ❖ Secondaire
 - ⌚ Insuffisance rénale
 - ⌚ Déficience en vit. D
- ❖ Réduction de l'os cortical (fémur)
 - ⌚ Persistance de l'ostéoporose surtout au poignet après chirurgie



HYPERPARATHYROIDIE - II



HYPERPARATHYROIDIE - III

- ❖ $\uparrow\uparrow\uparrow$ PTH = EFFET CATABOLIQUE
 - ⌚ $\uparrow\uparrow$ Résorption osseuse
 - ⌚ $\downarrow\downarrow \rightarrow 0$ Formation osseuse
 - ⌚ Ostéite fibreuse kystique (Rx = tumeurs brunes)
- ❖ \approx, \downarrow PTH = EFFET ANABOLIQUE
 - ⌚ \uparrow Formation osseuse
 - \uparrow viabilité des ostéoblastes
 - \downarrow l'apoptose
 - ⌚ \uparrow Densité minérale osseuse
 - Vertébrale
 - Hanche



HYPERCORTICISME - I



❖ Primaire

- Hypophysaire
- Surrénalien

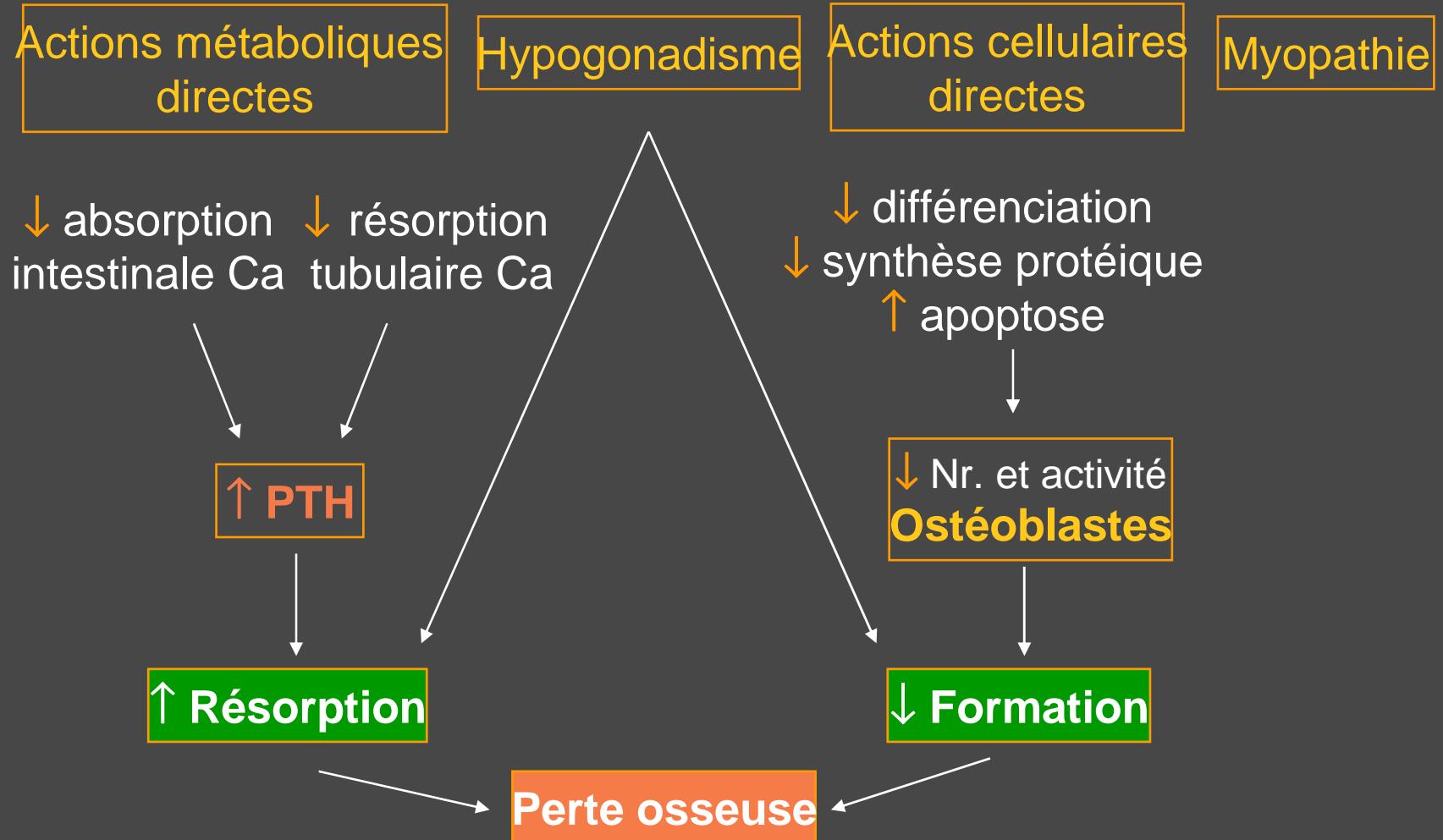
❖ Secondaire

- Corticothérapie
 - Rhumatismale
 - Digestive
 - Pulmonaire

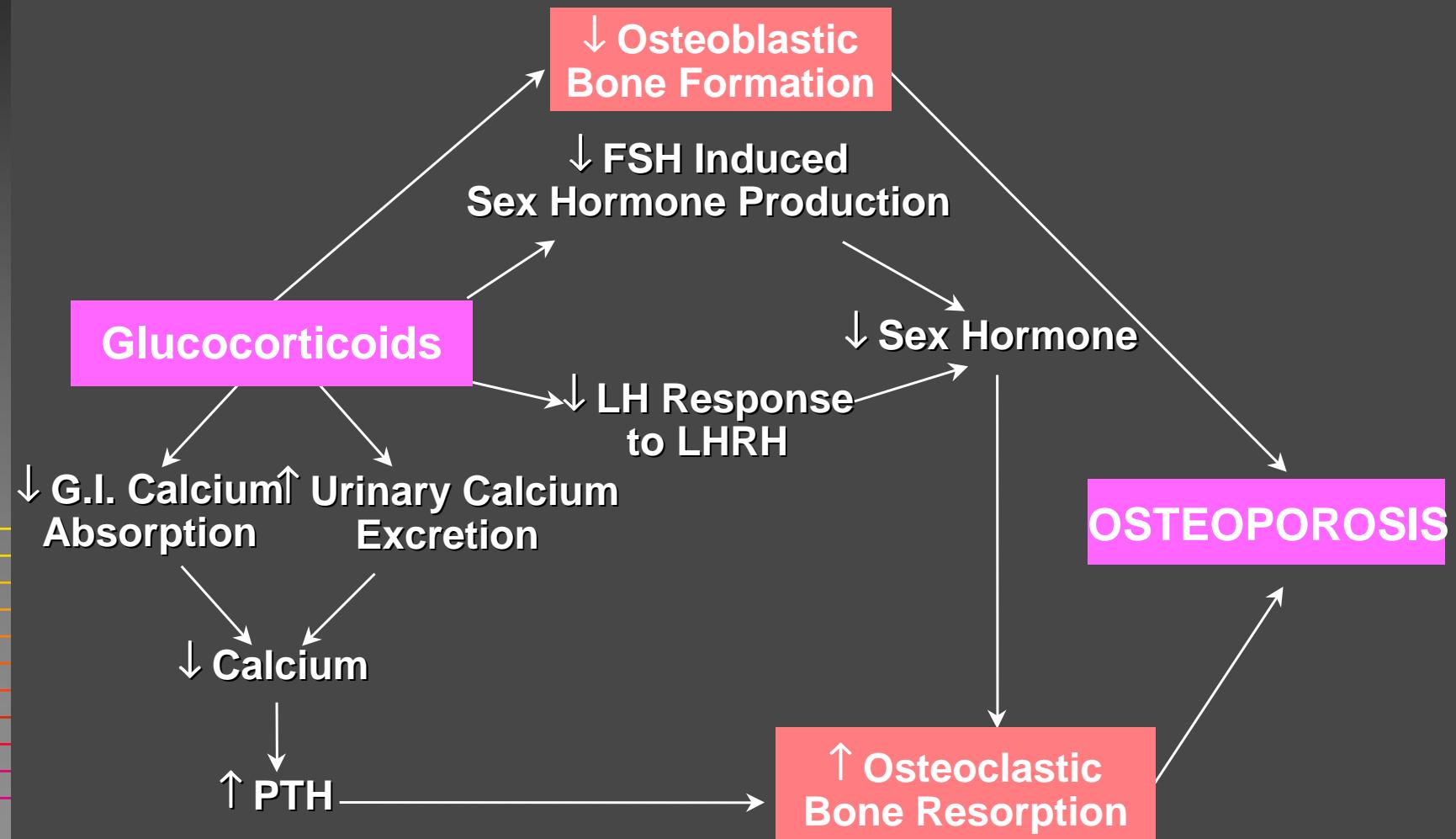
❖ Prédomine sur l'os **trabéculaire**
⇒ fractures vertébrales et costales



HYPERCORTICISME - II



Pathogenesis of GIOP

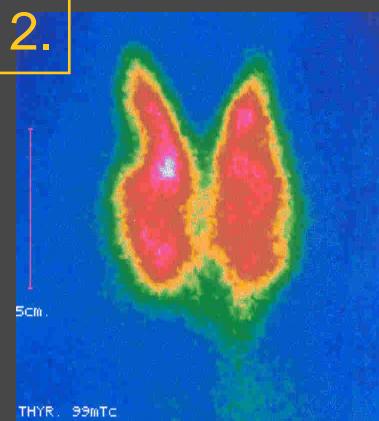


HYPERTHYROIDIE - I

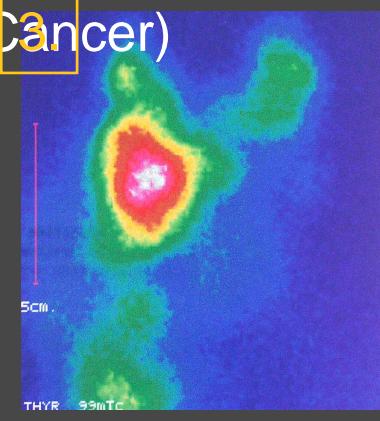
1.



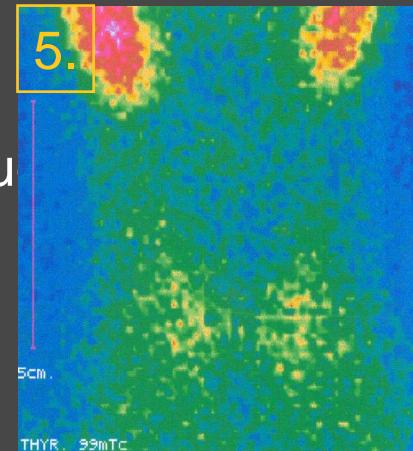
2.



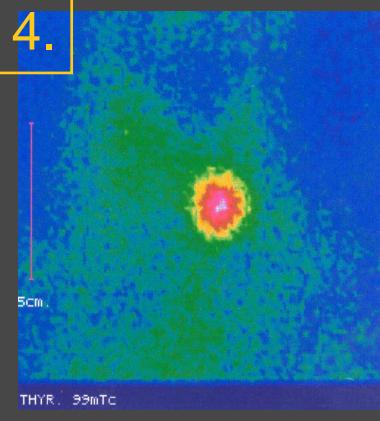
1. Maladie de Basedow
2. Goitre multinodulaire toxique
3. Adénome toxique
4. Hyperthyroïdie à la Cordarone
5. Hyperthyroïdie factice
6. Traitement suppressif (Cancer)



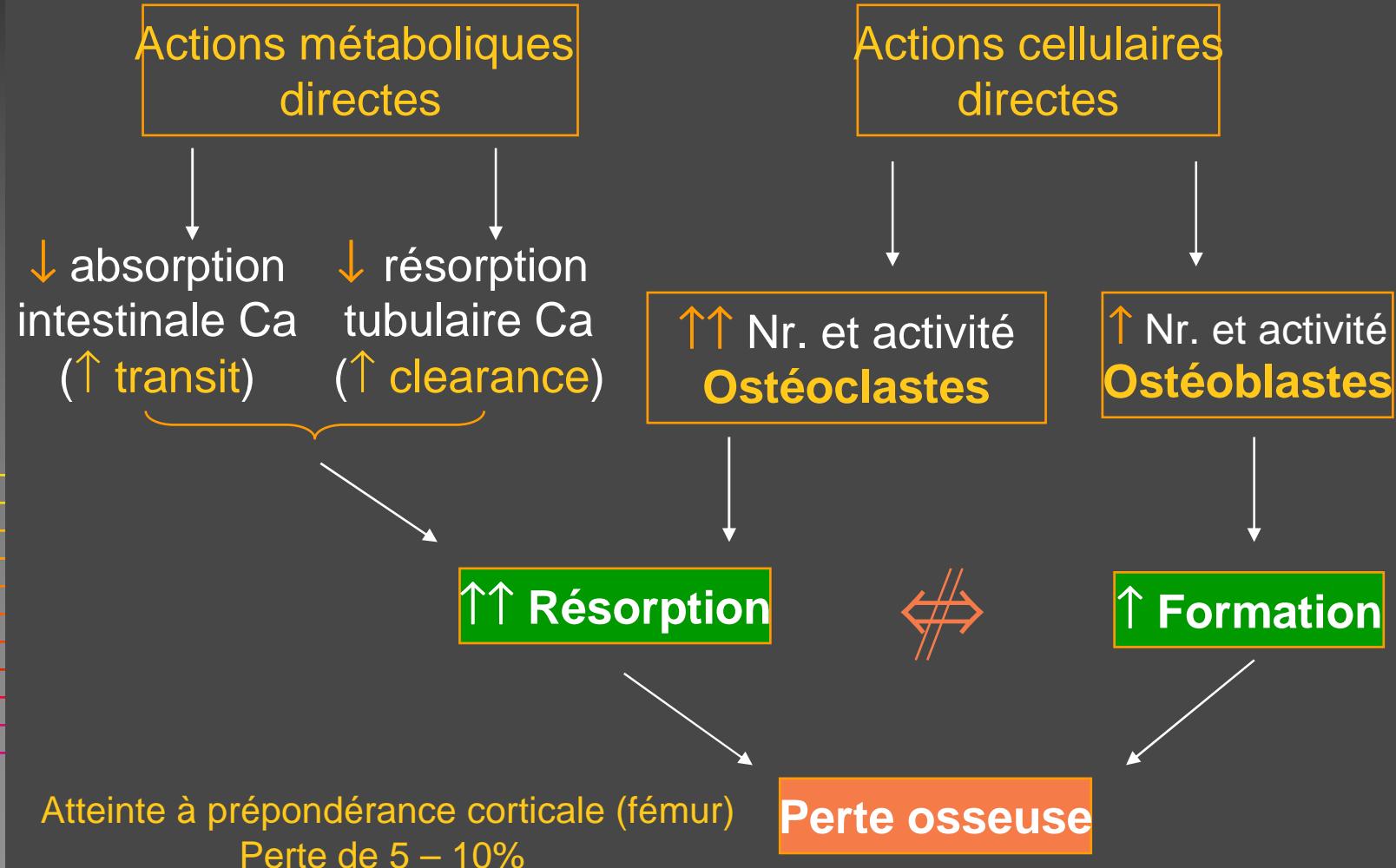
5.



4.



HYPERTHYROIDIE - II



DEFICIENCE en GH - I

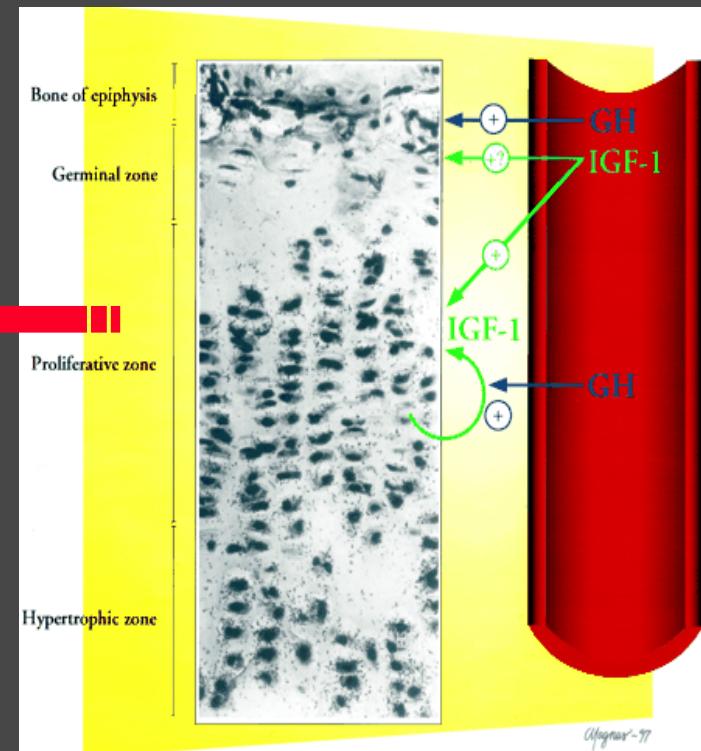
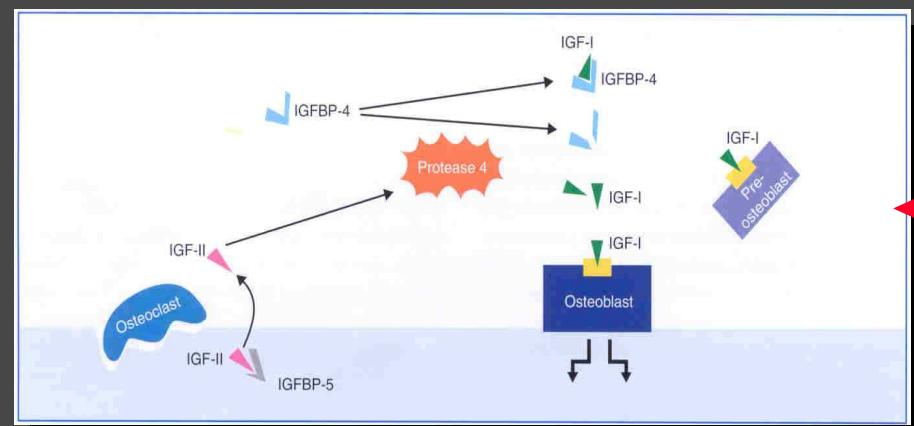


Venus de Milo
découverte en 1820 sur l'île de Melos
150-100 av. JC, Musée du Louvre

- ☞ La densité minérale osseuse (DMO) est globalement diminuée chez le patient GHD (os cortical et trabéculaire)

- ☞ L'âge du début de la GHD est critique: la DMO ↑ encore quelques années après avoir atteint la taille définitive
(Takahashi JCEM 1996)

rhGH - ACTIONS SUR L'OS - II



Selon Dr Connover

rhGH - MASSE OSSEUSE - III

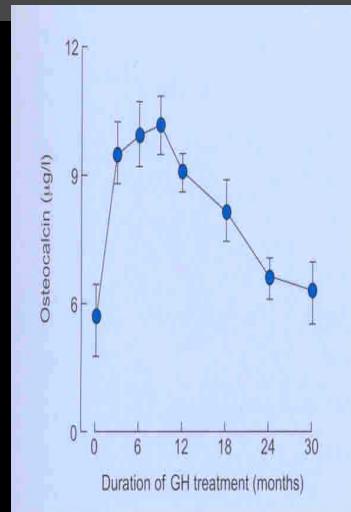


Figure 9. The serum level of osteocalcin is elevated during 30 months of GH replacement therapy, although it is significantly higher than baseline for only the first 2 months. Error bars are ± 1 SE. Reproduced with permission from Vandeweghe M et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 99: 409–15.

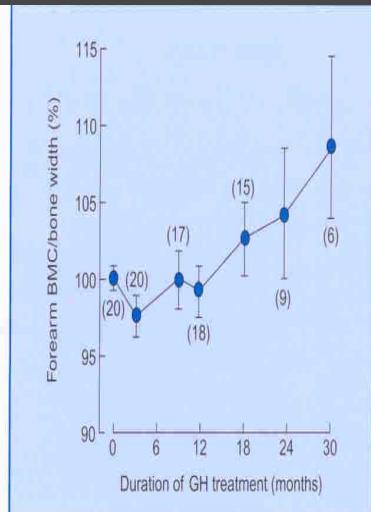
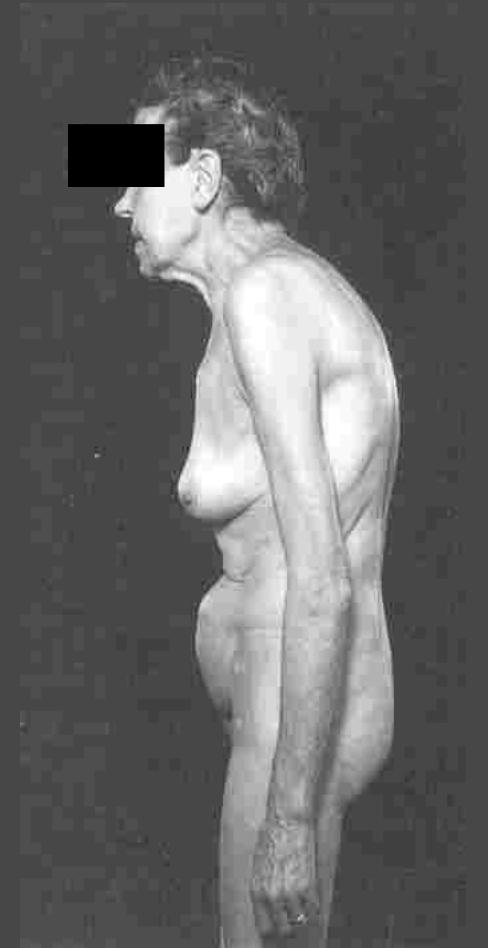


Figure 10. Forearm bone mineral content (BMC) increases significantly with long-term GH replacement therapy. Error bars are ± 1 SE. Numbers of patients are shown in parentheses. Reproduced with permission from Vandeweghe M et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 99: 409–15.

- ⌚ L'administration de GH augmente le turnover osseux (OH-Proline, pyridinoline, télopeptide C, PAL, ostéocalcine, collagène type 1).
- ⌚ La GH produit donc un effet biphasique sur la DMO: elle \downarrow puis \uparrow 12-18 mois après .
Johannsson JCEM 1996
- ⌚ Le traitement par GH devrait être poursuivi après avoir acquis la taille adulte.
- ⌚ KIMS (*Wuster et al 2001*) : Risque de fracture \uparrow chez 2024 patients non traités vs 392 contrôles . KIMS vs EVOS non GHD: risque 2.66 de fractures

EXAMEN CLINIQUE

- ❖ Taille - une ↓ de plus de 4 cm suggère une fracture vertébrale au moins !!
- ❖ Hyper-cyphose dorsale
- ❖ Signe du « sapin » - plis cutanés le long de la colonne dorsale
- ❖ Contact → dernières côtes et ailes iliaques
- ❖ Douleur à la percussion des apophyses épineuses
- ❖ Douleur à la pression axiale, à la chute sur les talons



Dépistage des ostéoporoses secondaires

- Assez difficiles à détecter.
- Prévalence des ostéoporoses 2nd « occultes » varie de 5 à 63% en fonction de l'étendue des tests de labo utilisés *mais* pas de guidelines de dépistage (ratio coût/bénéfice).

Tannenbaum et al , Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87 : 4431-7

- 173 femmes ménopausées ostéoporotiques nouvellement diagnostiquées ne présentant pas de maladie ou de traitement accélérant la perte de masse osseuse.
- Biologie extensive (Sang complet, chimie de base, PTH, VTD, Urines de 24 heures pour Ca et créat)

Tannenbaum et al , Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87 : 4431-7

- Stratégie la plus « payante »:
Calciurie de 24 heures, Ca sérique,
PTH, VTD pour toutes les femmes
TSH chez celles pour qui un traitement
en hormones thyroïdiennes est
prescrit.
* 98% des cas d'ostéoporose 2nd sont
ainsi diagnostiqués.

- Un Z-score -2 doit amener à une évaluation pour savoir à quoi attribuer la perte de masse osseuse supplémentaire!
- On peut dès lors utiliser le protocole de Tannenbaum + une électrophorèse des protéines, une transglutaminase et un cortisol pour exclure un Cushing.

si arguments cliniques

- NFS, plaquettes, VS
- électrophorèse des pt, protéinurie des 24 h
- calcémie, (+ protides ou albumine), phosphatémie
- calciurie des 24 h (+ créatinine et sodium)
- phosphatases alcalines, créatinine

- TSH
- cortisolurie des 24 h
- Ac anti-endomysium
- testostérone ...
- ferritine

Découverte
d'une anomalie

Bilan
normal

Envisager une ostéoporose secondaire
à documenter par des examens complémentaires

Ostéoporose
“primitive”

Tannenbaum et al , Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. J Clin Endocrinol Metab 2002, 87 : 4431-7

+

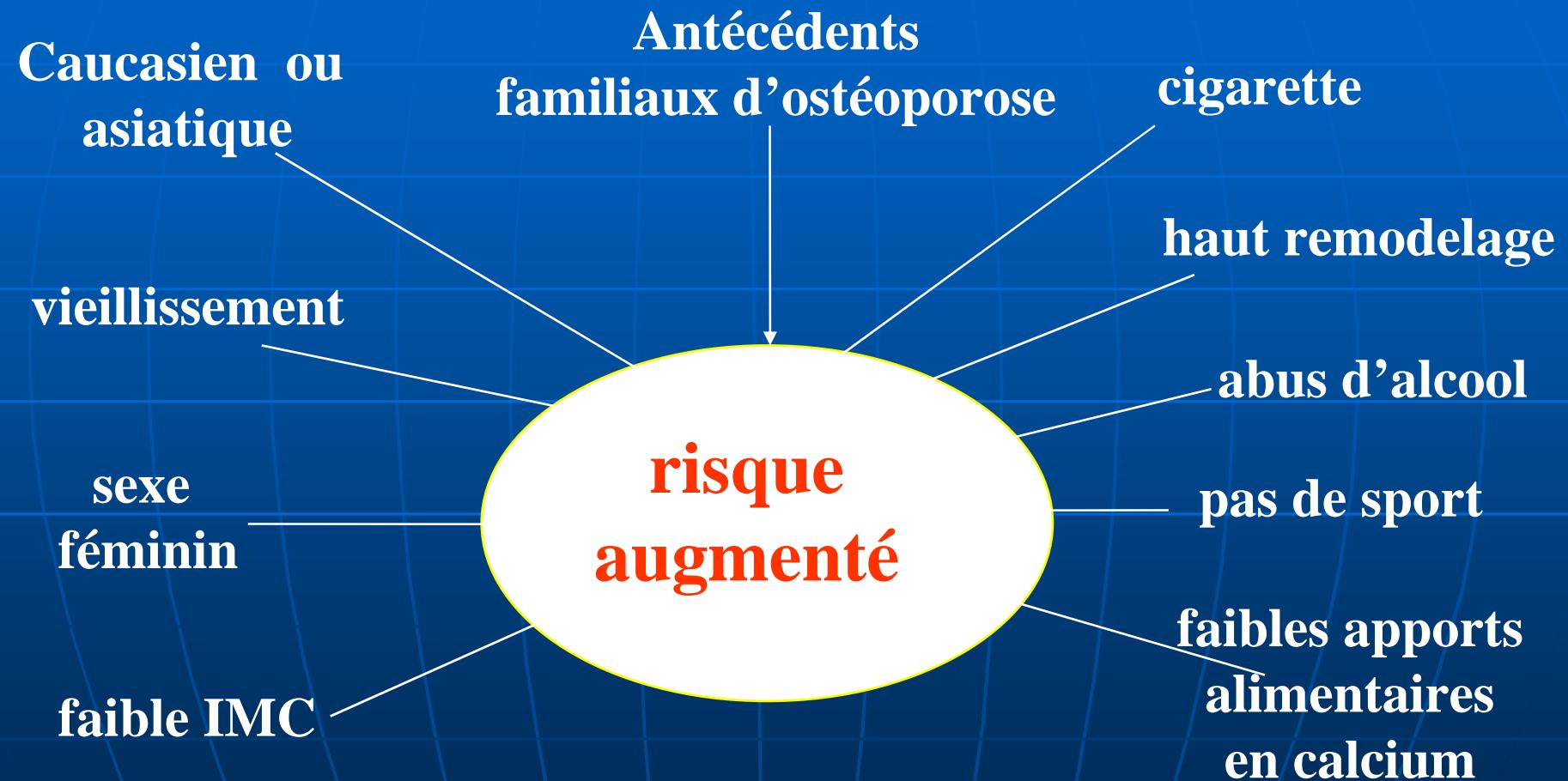
Editorial (Wagnan, Marcus)

Barzel U. Recommended testing in patients with low bone density; J Clin Endocrinol Metab 2003, 88 : 1404-5

+

Réponse (Luckey, Tannenbaum)

Facteurs généraux de risque d'ostéoporose



OSTEOPOROSE TRAITEMENT 1

MESURES HYGIENO DIETETIQUES:

Apport en calcium

Apport en vitamine D

Exercice physique

Arrêt des toxiques

(alcool, tabac ...)

Recommandation des Autorités de la Santé

« ...une carence en Calcium et/ou en vitamine D deficiency doit absolument être recherchée avant la prescription d'un traitement anti-ostéoporotique.

Ces carences ne doivent pas seulement être corrigées, mais les corrections doivent être maintenues durant tout le restant de la vie du patient »

ATTITUDE THERAPEUTIQUE

■ PREVENTION

- Alimentation ↑ en produits lactés
- ↓ Alcool, ↓ tabac
- Exercice physique
- Supplémentation vitamino-calcique
 - 1 g Ca élément/j
 - Vit.-D
- Diurétiques Thiazidiques

■ TRAITEMENT

- Calcitonine (aigu)
- Traitement substitutif ménopause
 - Oestro-progestatifs
 - SERM-s (Raloxifene)
- Bisphosphonates
 - Etidronate (Didronel)
 - Pamidronate (Aredia)
 - Risedronate (Actonel)
 - Alendronate (Fosamax)
- PTH-rh à faible dose, administration intermittente

LE CALCIUM

- **Apport conseillé quotidien : 1000 à 1500 mg/j**
- **Sources:**
**produits laitiers +++,
les eaux minérales
les suppléments pharmacologiques**

LA VITAMINE D

- Apport conseillé minimum 1000 UI /jour
- Sources: synthèse cutanée 80%
alimentation 20 %
- Cholestérol → cholécalciférol (**peau**) → 25 OH
cholécalciférol (**foie**) → 1,25 (OH)2 choléciférol ou
calcitriol (**rein**)
- Insuffisance hivernale fréquente
- Supplémentation : seule
combinée avec le calcium
(1 cp = 500 mg calcium + 400 UI de vitamine D)