

I. PHYSIOLOGIE DU REMODELAGE OSSEUX

1. Os spongieux:

Réseau de trabécules, contenant les nids hématopoïétiques
 Permet une grande surface d'échange os/moelle
 Présent dans: os courts, plats et extrémités des os longs.
Les vertèbres sont les os les plus remodelés avant 70 ans.
 NB: L'os sous-chondral est fait d'os spongieux
 → contact étroit entre moelle et cartilage.

l'Os cortical, périphérique, est très condensé et structuré en ostéons.

2. La matrice osseuse:

90% de **collagène de type 1**
 10% de protéines non-collagéniques.

Sur cette matrice sont fixés des **cristaux d'OHapatite**, contenant le calcium et le phosphate.

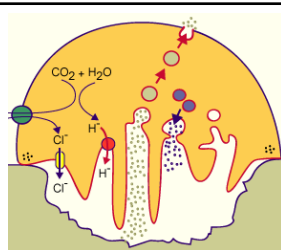
3. Le remodelage osseux:

1. **Résorption** : L'ostéoclaste digère la matrice osseuse
2. **Préparation** : Appel des ostéoblastes & précurseurs vers la lacune
3. **Synthèse** : les ostéoblastes fabriquent la matrice et déposent les cristaux d'OHapatite → Minéralisation primaire
4. **Phase latente** → Minéralisation secondaire, sur plusieurs mois.

4. Acteurs cellulaires:

A. Ostéoclaste:

- Issu de la ligné monocytaire
 - Multinucléé (fusion des précurseurs).
 - Rôle: Il s'attache à la matrice osseuse (intégrines) et sécrète du H⁺ et des protéases (**Cathépsine K**) pour **dissoudre** la matrice osseuse.
 - Exprime à sa surface le **Rc RANK** du **RANK-L** (Ligand) qui **active l'ostéoclaste** lorsqu'il est stimulé par RANKL.



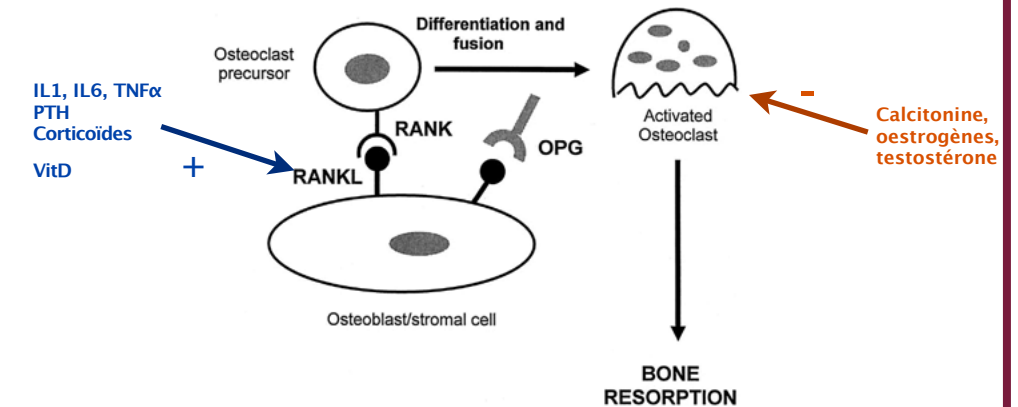
B. Ostéoblaste:

- Issu de la cellule mésenchymateuse
 - Rôle: Exprime **RANK-L** sur sa mb et \$ son inhibiteur: **l'ostéoprotégérine**. (cf schéma)
 - Restent bloqués dans la matrice osseuse après l'avoir fabriquée, il entre en senescence et s'appellent alors ostéocytes.

C. Ostéocyte = 95%

- Durée de vie max: 50 ans.
- Ostéoblaste vieilli, ils sont emmurés dans la matrice osseuse.
- Sécrète la **sclérostine** (gène SOST) (inhibiteur de la formation des ostéoblastes) lorsqu'il capte les stimulations mécaniques.
- Ex: en cas du **micro-crack** (fracture microscopique), l'ostéocyte capte (mécanoRc) et sécrète la **sclérostine** → Remodelage du fragment atteint.

Schéma de régulation:



→ **Thérapeutique:** - Ac anti-RANKL bientôt sur le marché contre l'ostéoporose
 - Anti-Cathepsine K.

Pathologies:

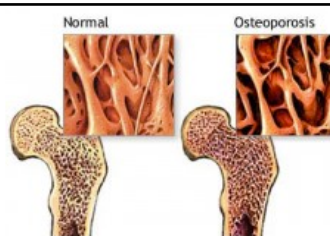
- **Ostéomalacie** = maladie des os mous = **Carence sévère en VitD**
 - Clinique: Genu Varum
 - Radio: fissures «de Looser-Milkman» perpendiculaires à la corticales + cal (=épaississement localisé) osseux
- **Maladie de Lobstein** «des os de verre» = **Ostéogénèsis imperfecta**
 - Cause: mutation du gène codant pour le collagène de type I.
 - Clinique: Fractures multiples (+/- graves et fréquentes) → patite taille. Sclérotique parfois bleutée.
- **Maladie de Van Buchem**
 - Cause: mutation du gène SOST codant pour la Sclerostine
- **Pycnodysostose** : mutation de la **Cathépsine K** → os lourds (ostéopetrose)

II. L'OSTÉOPOROSE (OP)

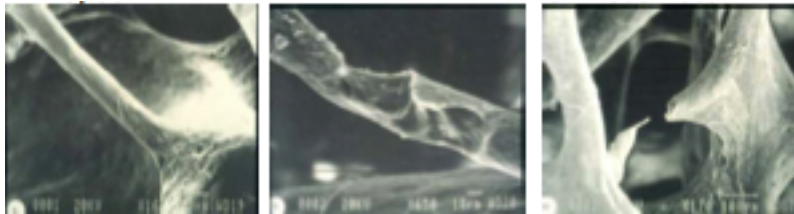
1. Physiopathologie de l'OP

L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette due à un défaut de la balance résorption/synthèse de l'os en faveur de la résorption., caractérisée par :

- une densité osseuse basse
- des altérations de la microarchitecture osseuse → fragilité osseuse → risque élevé de fracture.



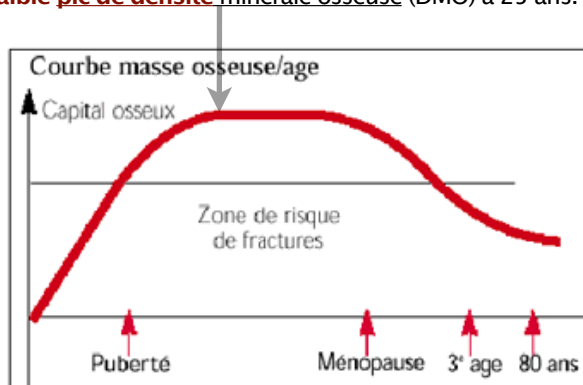
1) travée normale 2) résorption osseuse 3) micro fracture



2. Etiologies et facteurs de risque de l'OP

Etiologies:

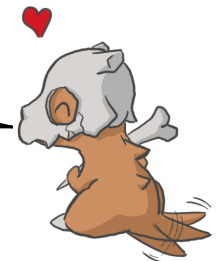
- Perte osseuse liée à l'âge (↘ de VitD, sédentarité, ↘ de l'absorption du Ca)
- Accélérée à la ménopause (Ø oestrogènes)
- Favorisée si faible pic de densité minérale osseuse (DMO) à 25 ans.



Facteurs de risque:

- **Génétique:** détermine la qualité du pic de DMO.
↳ Interrogatoire: Fractures du col fémoral chez un parent proche?
- **Sédentarité:** l'exercice physique favorise la minéralisation de l'os (pression).
- **Alimentation:** chercher carence en vitD, Ca++.
- **Maladies endocriniennes:** hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, syndrome de Cushing (hypercorticisme), hypogonadisme.
- **Autres pathologies:** Syndrome de malabsorption, insuffisance rénale, dénutrition, rhumatismes inflammatoires chroniques, hémopathies, dysglobulinémie, myélome, ostéogénèse imparfaite.
- **L'alcoolisme** chronique
- **Médicaments:** corticothérapie, anti-aromatase & anti-androgènes.

L'apport en calcium est diminué par le café, l'excès de sel, et le tabac!
Les personnes à risques devront augmenter leur apports en produits laitiers, et en viande pour les hormones de croissance.



3. Epidémiologie de l'OP

- Maladie fréquente: 1/3 ♀ et 2/3 ♂ après 50 ans ont des fracture due à l'OP.
- 200 M° de femme OP dans le monde
- ↗ avec le vieillissement de la pop. et avec la sédentarité.
- Coût humain (†) et Économique
- Pourtant, sous-diagnostiquée et sous-traitée car considérée à tort comme maladie bénigne.

4. Conséquence de l'ostéoporose

A. La fracture

- **De type:**
 - **Traumatique:** besoin d'un choc de faible force pour casser (ex: col du fémur)
 - **Spontanée:** dans les gestes de la vie courante (ex: tassement vertébral)

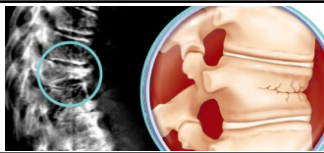
- **Localisée à:**

- **Poignet:** (≈55 ans) très fréquente mais n'augmente pas la morbi/mortalité
- **Extrémité supérieure du fémur (ESF):** (≈81 ans), mauvais pronostic.

Fracture de l'ESF:
 20% me mortalité à 1 an
 30% d'handicap permanent
 40% ne peuvent plus marcher seuls
 80% ne peuvent plus réaliser au moins 1 acte de la vie quotidienne.

- **Vertèbre:** (≈68 ans), 1/3 diagnostiquée.

Fracture («tassement») vertébral
 → Rachialgie → Altération de la qualité de vie quotidienne.
 → Perte de taille → ↘ estime de soi, anxiété, dépression.
 → Cyphose → Trb digestifs, dénutrition → aggrave l'OP



B. Morbi/mortalité associées

- ↗ le risque cardio-vasc
- ↗ infections respiratoires
- ↗ risque de cancer

Ces augmentations sont valables même après exclusion des autres FdR.
 Pas d'explication connue.

5. Diagnostic de l'OP: DMO

Le risque de fracture est évalué par DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry, ou absorption bi-photonique à rayons X). **Ostéoporose = T-Score < -2,5**

A. Indications

- Fracture vertébrale sans contexte traumatique ou tumoral.
- Fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sauf cervicales, crâne, doigts, orteils)
- Pathologie ou traitement inducteur d'OP : corticothérapie >7,5 mg/j de prednisone.
- Indication supplémentaires chez la femme ménopausée:
 - Atcd familiaux de fracture du col
 - IMC <19
 - ménopause prématurée

B. Principe de la DEXA

Atténuation de 2 faisceaux de RX de faible intensité. (C-1 : femme enceinte).

Mesure la **densité surfacique osseuse** (unité: g/cm²): rachis, ESF, rarement poignet. La densité surfacique normale est supérieure chez l'homme. Comparaison à des normes selon le sexe et le pays, à l'âge du pic de DMO. → Evaluation du **T-Score**

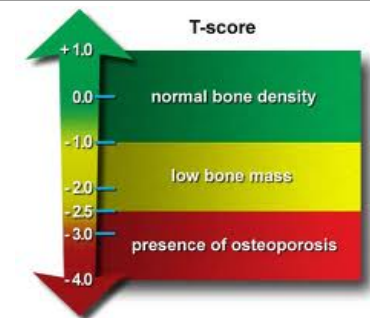
T-score : C'est l'écart, exprimé en DS (déviation standard = nb d'écart stypes), entre la valeur de la DMO mesurée chez le patient et la valeur du pic, de la DMO atteint par une population de référence.
 NB: le Z-Score (pas utilisé) évalue la DMO par rapport à des normes fixée pour chaque âge. Le T-score quant à lui est basé sur des normes à l'âge du pic de DMO.

Tscore:

Normal: entre -1 et 2 DS

Ostéopénie: entre -2,5 et 1 DS

Ostéoporose: <-2,5 DS



Précautions avec le DEXA:

- Ne pas prendre en compte les vertèbres tassées, augmentant artificiellement la DMO.
- Les ostéophytes (dans l'arthrose) donnent le même effet.
- La scoliose fausse le résultat. C'est une contre-indication.
- Pour l'ESF, il ne faut pas que le petit trochanter soit visible.

Suivi du patient:

- Une variation dans le temps de la DMO est significative si $> 0,03 \text{ g/cm}^2$.
- Une diminution du T-Score de 1 DS multiplie par 2 le risque de fracture.

Comment estimer le risque de fracture après le DEXA?

En plus du T-Score, il faut regarder certains facteurs de risque:

Liés à la DMO:

- ménopause précoce
- Aménorrhée primaire et secondaire
- Immobilisation prolongée
- Carence vitaminocalcique

Indépendant de la DMO:

- Âge
- Atcd de fracture personnels et familiaux
- ↗ des produits de dégradation du collagène: Cross Links NTX & CTX.
- Baisse de la vision → chutes
- IMC faible (expose l'os)
- Troubles neuromusculaires (ex: parkinson) → chutes

Cascade fracturaire: Si 1 fracture vertébrale. Risque x3 d'autre tassement, et risque x2 de fracture de l'ESF.

→ La prévention tient un rôle important.

C. Ostéoporose secondaire à une pathologie

Maladie endocriniennes: adénome/cancer thyroïde, parathyroïde, surrénales

→ Ablation chirurgicale avant traitement.

Maladie rénale: fuite urinaire de Ca

Maladie digestive: alcoolisme, malabsorption

Maladie inflammatoire: PA rhumatoïde, SpA ankylosante.

D. Ostéoporose cortisoniqueGénéralités

Elle survient en **6 à 12 mois de corticothérapie**,

Elle est dose-dépendante et partiellement réversible.

→ associer trt préventif de l'OP à une corticothérapie prolongée.

NB: Elle est moindre pour les corticoïdes inhalés.

Physiopathologie:

Les corticoïdes agissent sur les 3 cellules pour déminéraliser l'os:

Ostéocyte: diminue son activité et provoque l'apoptose

Ostéoblaste: diminue sa différenciation, augmente l'apoptose

Ostéoclaste: stimule sa formation et diminue son apoptose.

Ils agissent aussi sur le système neuro-endocrinien:

Diminue la synthèse de GH, d'IGF1, d'hormones sexuelles → déminéralisation

Ils diminuent l'absorption intestinale du Ca et augmentent son excrétion rénale.

→ Hypocalcémie → PTH → Déminéralisation compensatrice.



La **corticothérapie** provoque une fonte musculaire, c'est la **rhabdomyolyse** cortisonique. La baisse du tonus musculaire entraîne une **déminéralisation osseuse** en plus du **risque de chute** élevé.

Bon courage à tous pour les révisions.
Câlin collectif à la sortie!

Sur la dernière page se trouve un résumé des traitements de l'OP. Il ne contient pas tout le cours de pharmacologie (qui ne sera pas fiché) mais juste le principal à retenir (ECN).

THERAPEUTIQUE

Mesures générales en 1ère intention.

les **mesures hygiéno-diététiques** suivantes doivent toujours être mises en œuvre :

- **Apports calciques** alimentaires satisfaisants (< 1 g/jour) et un taux sérique de **Vitamine D** normal.
- → Si nécessaire: prescription de **suppléments** vitamino-calciques.
- Inciter le patient à maintenir une **activité physique régulière**.
- Conseiller la suppression du tabac et traiter l'alcoolisme.

Thérapeutiques de l'ostéoporose, après correction des carences (2nd intention)

- **Biphosphonates: (...dronate)**
Alendronate 70mg et Risédronate 35mg. = 1 prise par semaine, le MATIN à JEUN.
Inhibent les ostéoclastes : freinent le remodelage osseux
→ Augmentent la densité osseuse
→ Diminuent l'incidence des fractures vertébrales et des fractures de l'ESF.
Contre-indiqués en cas d'atcd d'oesophagite.

- **Raloxifène** (60mg/j): classe des SERM (modulateurs sélectifs du récepteur aux estroGn)
Freine le remodelage osseux → augmente la DMO.
↘ l'incidence des fractures vertébrales, **sans effet sur les fractures périphériques**.
Contre-indiqué en cas d'antécédent thromboembolique.

- **Le Ranélate de strontium** (2 g/j)
Stimule la formation osseuse et freine la résorption osseuse.
→ ↗ la DMO
→ ↘ l'incidence des fractures vertébrales et, avec un effet moindre, les fractures périphériques.

- **La parathormone (Tériparatide)**
Elle est réservée aux formes sévères.
Voie sous-cutanée : 20mg/j sur 18 mois.
↗ le remodelage osseux au bénéfice de la formation osseuse
→ ↗ de la DMO
→ ↘ de l'incidence des fractures vertébrales et des fractures de l'ESF.

- **Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)** n'est plus considéré parmi les traitements de l'ostéoporose (risque de cancer du sein et d'accident cardiovasculaire). La prescription du THS doit être limitée au traitement des troubles climériques (bouffées de chaleur) de la ménopause.

Recommandations: Indications thérapeutiques et suivi

Cas de l'ostéoporose densitométrique

En cas d'ostéoporose densitométrique, outre les mesures générales, l'intérêt d'un traitement spécifique doit être discuté en tenant compte de l'âge du patient et de l'existence de facteurs de risque cliniques. Avant 75 ans, le risque de fracture vertébrale prédomine et le traitement peut être choisi entre le raloxifène, un bisphosphonate ou le ranélate de strontium. Après 75 ans, le risque de FESF prédomine lorsque la DMO fémorale est basse et le choix du traitement peut porter sur un bisphosphonate ou sur le ranélate de strontium.

Le traitement de l'ostéoporose par raloxifène, bisphosphonate ou ranélate de strontium n'est pas remboursé par l'assurance maladie en l'absence de fracture ostéoporotique.

Cas de l'ostéoporose avec fractures

Le traitement est systématique. Le choix peut se faire selon les critères précédents. Le traitement par tériparatide (PTH) est également indiqué dans les formes sévères d'ostéoporose (plusieurs fractures ostéoporotiques ou échec des autres traitements). Il est remboursé par l'assurance maladie lorsqu'il existe au moins deux fractures vertébrales.

Le critère essentiel de jugement de l'efficacité du traitement de l'ostéoporose est l'absence de survenue, ou la non récurrence, des fractures. L'ostéodensitométrie peut être contrôlée après deux ans de traitement afin de vérifier l'absence de diminution ou l'augmentation de la DMO. Une nouvelle ostéodensitométrie sera réalisée à la fin du traitement et servira de référence pour le suivi ultérieur.