

RAPPELS DE PHYSIOLOGIE :

Le Remodelage osseux :

Initié par l'**ostéoclaste** (issu de monocyte, précurseur dans la moelle osseuse)

- **Ostéodestructeur**

- Possède un récepteur **RANK**.

+ activé par ligand **RANKL** (produits par lymphocytes T activés et **ostéoblastes**).

- Inhibé par **ostéoprotégérine** (produit par ostéoblaste)

→ L'**ostéoblaste** est l'acteur de l'**ostéof ormation** et de la **régulation** du remodelage osseux.

Si le remodelage osseux est insuffisant, alors ostéoporose.

RAPPELS ETIOLOGIQUE :

- Ostéoporose primaire : conditionnée par sexe, âge, activité physique.
 - **Ostéoporose post-ménopausique** +++ :
 - *Ostéoporose sénile* : touche les femmes et les hommes
- Ostéoporose secondaire : ostéoclaste hyperactif, carence Ca/VitD
 - *Ostéoporose post-cortisonnée* (hypercorticisme) : peu car normalement complémenté en Ca et Vit D
 - *Augmentation de la résorption* : Hyperparathyroïdie, cortisone, maladie inflammatoire
 - Inhibition du remodelage : *immobilisation prolongée*
 - Carence en Vit D : *défaut d'apport, anorexie mentale* (malabsorption), *alcolo-tabagisme, grosses multiples non supplémentées, insuffisance rénale*
 - Dérèglements métaboliques : *Hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, insuffisance rénale*
 - Autre cause : *myélome*
 - Causes médicamenteuses : **corticoïdes**, *antiépileptique, anticancéreux, héparinothérapie prolongée* (n'existe pas normalement)

LA MENOPAUSE :

a. Mécanisme :

Diminution des œstrogènes → augmentation **des cytokines pro-inflammatoires** (CPI) de type IL1, IL6 et TNF (NB : médicament anti-TNF en cours de recherche) → **OSTEODESTRUCTION**

b. Risques associés :

- ↗ cytokines pro-inflammatoires → ostéoporose et **risque cardiovasculaire** (risque cardiovasculaire des femmes rejoint celui de l'homme)
- Densité minérale élevée → risque de **cancer du sein**
- **Bouffées vasomotrices** et **sueurs nocturnes post-ménopausiques** : indication au Traitement Hormonal Substitutif (voir plus loin)
 - Ovariectomie avant 40ans → risque de **démence** (problème vasculaire au niveau cérébral dû aux cytokines pro-inflammatoires)

c. Ostéoporose post ménopausique :

- Fréquence élevée. Chute des œstrogènes entraîne une augmentation du remodelage osseux : diminue la masse osseuse et détériore sa microstructure
- Diagnostic : T-score mesuré en densitométrie (diminution d'un écart-type de la densité minérale osseuse (DMO) va doubler le risque de fractures ostéoporotiques)

d. Risque fracturaire :

- S'installe dans les dix premières années → **PREVENTION**
 - Problème de non remboursement de a densitométrie hors présence de facteurs de risques.
- 1/3 femmes : fracture clinique (c'est-à-dire diagnostiquée).

e. Facteurs protecteurs

- Activité physique

Bilan des facteurs de risque :

- **Age, sexe, réduction de l'activité physique**
- **Ostéoclaste hyperactif**
- **Carence en vit D et Ca.**

Maintenant la partie intéressante...

VITAMINE D (Vit D) & CALCIUM (Ca)

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

APPORTS OPTIMAUX

- **Ca** : 900mg/L pour un adulte ; **1500mg/L pour personne âgée.**
- **Vit D** : **500-1000UI** (20% alimentaire, 80% endogène via cholestérol et UV (voir fiche consacrée)) : forme active : Calcitriol

CHEZ LA PERSONNE AGEE

- Diminution de **l'exposition aux UV.**
- **Carence alimentaire**
- **↓ de l'absorption** : installation d'une **achlorhydrie** gastrique avec ↓ absorption du carbonate de Ca → on donne **Citrate de Ca**

REVISION DE 5 DERNIERE MINUTES

- **Prévention** : Favoriser l'apport alimentaire et l'activité
 - Augmente la **formation/solidité** osseuse → Privilégier les **Ca/VitD naturelle.**
 - Indication : Ostéoporose +++
 - Effets indésirable à type digestif et d'accumulation Ca au long cour.
 - Surveillance **calcémie.**
 - **Risque d'interaction digitalique, thiazidique.**
 - **Délai de prise** avec biphosphonate et tétracycline
 - Induction enzymatique hépatique par phénytoïne.
- ⇒ **Toujours supplémenter/complémenter un patient en Vit D et Ca avant tout traitement.**



PRESCRIPTION

Seuls ou associés à d'autres ttt ostéoporose en privilégiant/prévenant avec des **règles hygiéno-diététiques** (activité physique + alimentation riche en Ca et vit D)

INDICATIONS

- **Prévention et traitement de l'ostéoporose** : Vit D3.+
- **Carence du nouveau-né** : Vit D naturelle Sterogyl et Uvédose

PHARMACODYNAMIQUE :

- **Vit D** :
 - Corrige **insuffisance d'apport**
 - Augmente **l'absorption intestinale** de Ca et **↑ synthèse calbidine** (protéines cytosolique assurant transport Ca dans entérocyte)
 - **↑ Absorption phosphates**
 - **↑ fixation** Ca sur le tissu ostéoïde
 - **Inhibe la sécrétion de parathormone (PTH)**
 - Homéostasie du tissu osseux.
- **Ca et vit D**
 - Corrige l'hyperthyroïdie quand ostéoporose liée à hyperthyroïdie secondaire sénile.

⇒ VitD3 et Ca dissociés : pas d'effet sur la prévention des fractures ostéoporotique.

Associés : prévention des **fractures.**

EFFETS INDESIRABLES :

- **Digestifs** : nausée, constipation, ballonnement, douleur abdominale → **prendre pendant les repas.**
- **Dépôt calcique vasculaire** et tissulaire au long court.
- **Hypercalcémie et hypercalciurie**

INTERACTIONS (frqtes) :

- Avec **risque cardiaque** :
 - **Digitalique** : phénomène d réentrée avec **↑ des risques de troubles du rythme** → surveillance par ECG et dosage calcémie (Norme : 100mg/L)
 - **Thiazidique** : hypercalcémie par **↓ élimination urinaire**
- Nécessitant un **délai entre les prises** :
 - Association avec biphosphonates et fluorure de Na : risque de **↓ absorption** déjà faible de **biphosphonate** (voir plus loin). Minimum de 2h.
 - **Tétracycline** (antibiotique) : complexion entre les tétracyclines et les dérivés calciques → mauvaise absorption.
- **Induction**
 - **Phénytoïne et phénobarbitol** (antiépileptique) : inducteur enzymatique hépatique avec **↓ concentration/efficacité vit D3.**

FICHE MEDICAMENT

BIPHOSPHONATES

- *Acide etidronique* : DIDRONEL[®] : déremboursé.
- *Acide alendronique* : FOSAMAX[®]
- *Acide ibandronique* : BONVIVA[®] : déremboursé.
- *Acide risédronique* : ACTONEL[®]
- *Acide zolédronique* : ACLASTA[®] : beaucoup d'effets indésirables et risque cardiovasculaire. Avancée thérapeutique dans l'observance : une perfusion par an.

INDICATIONS

- Traitement **post-ménopausique**
 - **Prévention** primaire ou secondaire
 - Antécédent de **fracture** ostéoporotique
 - **Ostéoporose masculine**.
- ⇒ Dépend des médicaments et des études qui ont été menées dessus

RYTHME D'ADMINISTRATION

- Zolédronate : 1 prise par an
- Ibandronate : 1 prise par mois
- Alendronate : 1 fois par jour, risque d'interaction alimentaire.

PHARMACOCINETIQUE

- **Absorption digestive faible** : 1 à 5%. Due à **interaction alimentaires** : calcium, jus d'orange, antiacide, aliments.
- ⇒ Attention aux antiacides lors de la prescription : faire préciser au patient si automédication et interdire/décaler.

- **Fixation osseuse rapide et prolongée**

- **Demi-vie plasmatique courte**
- **Demi-vie osseuse extrêmement longue** avec **relargage** lent avec concentration très faibles.

MODE D'ADMINISTRATION

- **A jeun avec un GRAND verre d'eau** à cause d'un effet caustique direct sur les muqueuses digestives.
- Le patient doit être capable de rester **assis** ou debout pendant une demi-heure.
- **Ne pas croquer, ni sucer** les comprimés.
- Supplémentation Vit D et Ca à distance

MECANISME D'ACTION

- **Inhibition de la résorption osseuse** :
 - **Tapissage de la matrice osseuse** (cristaux) sous les **ostéoclastes**
 - **Inhibition de la digestion** de la matrice osseuse
 - **Inhibition du métabolisme cellulaire**

Puissance d'inhibition des molécules selon l'ordre précédemment écrit dans le cadre bleu

- **Action anti-fracturaire**
 - **↗ densité minérale osseuse** post-ménopausique
 - **↘ incidence de survenue des fractures vertébrales et fémorales** (alendronate, risédronate, zolédronate)
- **Inhibition de la formation de métastase d'origine osseuse** (induction de l'apoptose de cellules tumorales des métastases)

⇒ **Réévaluation du traitement après 4 ans.**

EFFETS INDESIRABLES

- **Effets cutanés**
- **Effets digestifs** :
 - **Graves** : **ulcère, œsophagites érosive, torpide, sévère**
 - Nausées, diarrhées, brûlures œsophagiennes
- **Syndrome pseudo-grippal** : **fièvre, frisson, myalgie, arthralgies**
- Rarement par voie orale, quasi constant en **IV**. Durée 2-3 jours
- Préparer le patient. Lui donner **antipyrétique et antalgique**.
- **Douleurs ostéo-musculaires** : très fréquentes.
- **Fracture atypique** :
 - Exceptionnelle
 - Types diaphysaire, sous-trochantérienne : **fractures de stress**
- **Ulcération buccale douloureuse** : palais, langue, lèvre inférieure, **gène**

l'alimentation et le port de prothèse buccale.

- Questionner les patients sur les délais/circonstances d'apparition
- **Délais de guérison : très retardé** car milieu septique où inflammation facile et biphosphonate induisent des remaniements
- **Ostéonécrose de la mâchoire** : pathologie maligne quand dose forte
 - 1 à 10% des patients traités pendant 3ans.
 - Maxillaire supérieure ou inférieure
 - **Favorisée par le risque infectieux permanent dans la bouche** et communication presque directe entre le milieu septique et l'os
 - Os remanié par les biphosphonates
 - Surveiller les **patients traités par anti-angiogène** (*Bévacizumab[®], Sunitib[®]*) dans le cadre d'un cancer
 - Conditions de survenue : **acte chirurgical** (ex : extraction dentaire), **pathologie**

dentaire → 60% des cas

- **Prévention par bonne hygiène de bucco-dentaire** et la réalisation des soins dentaires avant et pendant le traitement.

- Traitement par **antibiothérapie** après prélèvement

Echec fréquent d'implant dentaire.

CONTRINDIATIONS

- **Insuffisance rénale sévère** (cratinine < 30ml/min) → prévoir une bonne **hydratation des patients**. Attention ++ chez les patient âgés.

- **Hypocalcémie**

- **Grossesse ou allaitement** : du à relargage lent.

- **Cas prise impossible** : maladie oesophagienne, impossibilité d'être assis, debout.

REVISION DE 5 DERNIERE MINUTES

- Tout type d'indication de l'ostéoporose

- **Absorption faible et bonne fixation osseuse +++**

- Administration **à jeun, avec un grand verre d'eau, assis ou debout**

- Inhibition résorption osseuse, des métastases et diminution risque fracturaire

- Risque de syndrome grippal, atteintes digestives hautes graves, ostéonécrose de la mâchoire (PREVENTION), fracture atypique

- Contreindications : insuffisance rénale, grossesse/allaitement, cas prise impossible

Cas de l'ACLASTA® (Acide Zolédronique)

INDICATIONS

- Développé dans le traitement du myélome

- Prévention du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

RISQUES DE LA LONGUE DEMI-VIE (perfusion 1 fois par an)

- **Troubles du rythme cardiaque** surveillés par l'AFSSAPS

- **Ostéonécrose de la mâchoire**

Très efface.

EFFETS INDESIRABLES

- Syndrome pseudo-grippal

- Insuffisance rénale : +++ chez la personne âgée en insuffisance rénale fonctionnelle presque toujours, sous diurétique, qui boit peu...

⇒ mise en place d'un plan de gestion du risque par l'AFSSAPS



RANELATE DE STRONTIUM - *Portelos*®

GENERALITES

- Innovant pour l'indication
- Pas d'expérience de traitement au-delà de 3ans.

FORME MOLECULE

- Deux atomes de strontium avec une molécule d'acide ranélique
- Strontium déjà présent dans la nature (eau, nourriture) mais à l'état de trace.

REVISION DE 5 DERNIERE MINUTES

- Super **innovant et efficace mais risqué +++**
- **Stimulation ostéoformation et inhibition ostéodestruction**
- Prévention **des fractures ostéoporotiques les + fréquentes** (hanche, lombaire) équivalent au biphosphonate.
- **2h après le repas**, sinon défaut d'absorption.
- **Pas de risque rénal** (comparaison aux biphosphonates)
- Prendre en compte le **risque accru de thromboses art./vei.**
- Arrêter le traitement en cas de toxidermie → **risque de Dress Syndrome avec atteinte multi-viscérale +++**



MECANISME D'ACTION

- **Stimulation de la formation osseuse**
 - **Stimulation répliation des précurseurs ostéoblastiques**
 - Induire **activité anti-ostéoclastique**
- **↘ Résorption osseuse en ↘ différenciation des ostéoclastes**
 - **↗ densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire et du fémur**

MODE D'ADMINISTRATION

- 1 sachet à distance des repas
- **Résorption diminuée par aliments, Ca, lait, antiacide, cyclines.**
- Conseil : **2h après le dîner, le soir au coucher.**

PHARMACOCINETIQUE

- **Absorption faible.**
- Dissociation rapide avec **élimination rénale de l'acide ranélique inchangé**
- Strontium **se fixe rapidement sur le tissu osseux** (affinité ++ que +++)
- **Substitution faible** au calcium
- **Pas métabolisé**
- **Excrétion rénale et fécale.**
- **Demi-vie longue** : 60h (problème avec les effets indésirables)

EFFICACITE & INDICATION

- **↘ fractures ostéoporotiques vertébrales, fémorales et de hanche**
- Meilleur ASMR mais **risque surajouté d'accident thromboembolique** (déjà +++ chez la personne âgée)

EFFETS INDESIRALES

- **DRESS SYNDROME** :
 - **Eruption cutanée généralisée avec tissus peu infiltrés, œdémateux,**
 - **Cou élargi**
 - **Hyper-éosinophilie associée** → Diagnostic.
 - **Fièvre, adénopathie**

⇒ Risque pour le **poumon** (pneumopathie interstitielle), le **rein** (néphropathie interstitielle), le **foie** (cytolyse hépatique)

- **Toxidermie** : peut être le 1^{er} signe avant syndrome d'hypersensibilité de DRESS Syndrome → **INTERROMPRE LE TTT IMMEDIATEMENT**
- Effets gastro-intestinaux
- **Accidents thromboemboliques**
- Atteintes hépatiques
- Confusions
- Pancytopenie.

FICHE MEDICAMENT

RALOXIFENE

GENERALITES	<ul style="list-style-type: none"> - Dérivée ostrogénique - Recherche de développement de produits Selectives Estradiol Receptor Moduator pour inhiber les effets indésirables/risques de la ménopause sans induire cancer du sein et de l'utérus. - Pas d'étude du raloxifène au-delà de 4 ans.
-------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

REVISION DE 5 DERNIERE MINUTES

- **Dérivé ostrogénique**
- **Effet protecteur de l'os et du sein**
- Effet **néfaste sur l'endomètre** (contreindication du cancer de l'endomètre)
- Surveiller **accidents thromboemboliques** et insuffisance rénale

FICHE MEDICAMENT	INDICATION Prévention et traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque de tassement vertébrale
	ACTIONS Agoniste des récepteurs oestrogénique avec intérêt pour l'os. <ul style="list-style-type: none"> • Protecteur osseux (probablement effet oestrogénique actif) - ↘ de la perte osseuse - ↗ de la densité osseuse post-ménopausique - ↘ incidence des fractures vertébrales (pas périphériques) • Protecteur du sein (probablement absence d'effet ostrogénique) • Néfaste pour l'utérus (probablement effet oestrogénique actif)
	EFFETS INDESIRABLES (fréquents) <ul style="list-style-type: none"> - Bouffée de chaleur, crampes dans les jambes - Syndrome pseudo-grippal - Oedèmes périphériques - Accidents thromboembolique du à sa nature de dérivé hormonal : thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.
	CONTRINDICATIONS <ul style="list-style-type: none"> - ATCD de thrombose veineuse profonde - Insuffisance rénale sévère - Cancer de l'endomètre (induction de la prolifération)

TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF

REVISION DE 5 DERNIERE MINUTES

- Œstrogène + progestérone.
- Prescrit pour les **désordres climatérique post ménopausique** et risque accru de **fracture ostéoporique post-ménopausique avec intolérance/contreindication aux autres traitements.**
- **Information sur le risque de cancer et thrombotique + consentement**

FICHE MEDICAMENT	INDICATIONS <ul style="list-style-type: none"> - Désordres climatérique liés à la ménopause (souvent associé à baisse libido, troubles du sommeil, sécheresse vaginale, arthralgie) - En cas de risque accru de fracture ostéoporotique chez une femme intolérante/contreindication aux autres traitements → non en première intention
	MODE D'ACTION <ul style="list-style-type: none"> - Œstrogène : effet protecteur sur l'os, ↗ risque de cancer sein/utérus - Dydroprogestérone (+ actif que la progestérone naturelle) : ↘ risque de remaniements et de cancer hormono-dépendant.
	EFFETS INDESIRABLES <ul style="list-style-type: none"> • Cancers hormono-dépendant • Cardio-vasculaire : - Evité si le traitement est commencé précocement - Pas ↗ risque AVC/TVP par voie transdermique (gel, patch, crème).
	PRESCRIPTION Informer la patiente sur les sur-risques de cancer et thrombotiques. Consentement.

TERIPARATIDE

REVISION DE 5 DERNIERE MINUTES

- Dérivée de parathormone
- Seul agissant sur **activité des ostéoblastes**
- **Médicament d'exception.**

FICHE MEDICAMENT	<u>PRESRIPTION : Médicament d'exception</u>
	Femme ostéoporotique avec au moins deux fractures vertébrales
	- Remboursement maximum de 18mois (<i>fabrciation certainement très couteuse</i>)
	<u>PRINCIPE ACTIF</u>
	Séquence active de la parathormone humaine endogène
	<u>MODE D'ACTION</u>
	Le plus efficace : efficacité comparée sur les fractures de vertèbres avec l' <i>Alendronate</i> .
	- Stimulation de la formation osseuse par stimulation des ostéoblastes
- ↗ absorption intestinale de Ca	
- Réabsorption tubulaire rénale de Ca	
<u>POSOLOGIE</u>	
Une ampoule de 20UI/j en sous-cutnée dans la cuisse ou l'abdomen	
- Complication à type de douleur	
- Conservation au réfrigérateur	
<u>CONTRINDICATIONS</u>	
- Insuffisance rénale sévère (clairance < à 30ml/min)	
- Hypercalcémie	
<u>EFFETS INDESIRABLES</u>	
- Douleurs, hématomes locaux	
- Allergies	
- Myalgies, arthralgies	
- Nausées, céphalée, vertiges, dyspnée.	

CALCITONINE

FICHE MEDICAMENT	Deux dérivés :
	- Calcitonine humaine : cibacalcine
	- Calcitonine de saumon : effet immuno-allergique.
	Non cité dans les recommandations. Efficacité insuffisante.
	<u>INDICATION</u>
	Prévention de la perte osseuse aigue induite par une immobilisation soudaine prolongée notamment chez des patients avec des antécédents récents de fractures ostéoporotiques.
<u>MECANISMES D'ACTION</u>	
- Inhibition de l'activité ostéoclastique	
- Inhibition de la réabsorption tubulaire Ca au niveau rénal	
<u>EFFETS INDESIRABLES</u>	
Digestif, syndrome pseudo-grippal, bouffées vasomotrices.	