

Quelques pièges dans le diagnostic et
le traitement de l'ostéoporose.

Dr A. Berger
14 juin 2017

Vignette 1

Patiente de 25 ans, adressée par son gynécologue

Patiente de 25 ans, adressée par son gynécologue

Bonne santé habituelle si ce n'est un
problème de poids

Patiente de 25 ans, adressée par son gynécologue

Ménarche à 11 ans, règles régulières.

Perte de poids à 14 ans → aménorrhée secondaire d'une durée de 6 mois.

Patiente de 25 ans, adressée par son gynécologue

Depuis lors, plusieurs épisodes de perte de poids avec aménorrhées de courte durées.

Patiente de 25 ans, adressée par son gynécologue

Depuis lors, plusieurs épisodes de perte de poids avec aménorrhées de courte durées.

Actuellement, 9 mois d'aménorrhée

- ♦ S'alimente normalement, mange de tout;
- ♦ Bien dans sa peau; ouverte avec bon contact;
- ♦ Etudiante en économie;
- ♦ Sportive.

Sports pratiqués:

- randonnée en montagne;
- varappe;
- équitation.

Sports pratiqués:

- randonnée en montagne;
- varappe;
- équitation.

Sports à risque avec chutes nombreuses

Sports pratiqués:

randonnée en montagne;
varappe;
équitation.

Sports à risque avec chutes nombreuses

mais aucun antécédent fracturaire

Facteurs de risque « osseux »

- pas de tabac
- pas d'alcool
- AF négative
- Alimentation (?)

Facteurs de risque « osseux »

- pas de tabac
- pas d'alcool
- AF négative
- Alimentation (?)

et ?

Facteurs de risque « osseux »

- pas de tabac
- pas d'alcool
- AF négative

mais:

- ♦ faible poids corporel (BMI: 15,8 kg/cm²)
- ♦ ménopause précoce / hypo-oestrogénie

Minéralométrie:

Rachis lombaire	- 2.7	0.590
Col fémoral	- 2	0.630
Col total	- 2.1	0.683

ostéoporose minéralométrique
axiale / trabéculaire



Biologie:

- Calcium total: 2.38 mmol/l
- Phosphates: 1.55 mmol/l (0.87 - 1.45)
- PA osseuse: 14.2 ug/l
- P1NP: 49 ug/l (11 - 104)

Biologie:

- Calcium total: 2.38 mmol/l
- Phosphates: 1.55 mmol/l (0.87 - 1.45)
- PA osseuse: 14.2 ug/l
- P1NP: 49 ug/l (11 - 104)



Biologie complémentaire:

- ♦ 25-OH-Vit D: 58 nmol/l
- ♦ PTH: 9.4 pmol/l (1.59 - 8.2)
- ♦ Crosslaps: 0.96 ug/l
(pré-ménopausique: 0.11 - 0.74)

Biologie complémentaire:

- ♦ 25-OH-Vit D: 58 nmol/l
- ♦ PTH: 9.4 pmol/l (1.59 - 8.2)
- ♦ Crosslaps: 0.96 ug/l
(pré-ménopausique: 0.11 - 0.74)



Les autres dosages
biologiques

Etape 1

Correction de l'hypovitaminose D par 3000 UI de vitamine D par semaine, calcium 500 mg/j et magnésium 7,5 mmol/j pendant 6 semaines.

Etape 2

- 25-OH-Vit D: 72 nmol/l
- PTH: 7.9 pmol/l (1.59 - 8.20)

Etape 2

- 25-OH-Vit D: 72 nmol/l
- PTH: 7.9 pmol/l (1.59 - 8.20)

FSH: 0.8 UI/l (1.5 - 133.4)

LH: < 0.1 (1 - 74)

Estradiol: 12 pmol/l (37 - 1425)

Diagnostic:

Diagnostic:

Hypogonadisme « central » avec ostéoporose secondaire.

Traitement:



Traitement:

- Rien ?
- Calcium + vitamine D ?
- Bisphosphonates ?
- Serm ?
- Oestrogènes ?
- Autre ?

Traitement:

- Rien ?
- Calcium + vitamine D ?
- Bisphosphonates ?
- Serm ?
- Oestrogènes ?
- Autre ?

Pourquoi ?

Traitement:

Oestrogènes + calcium + vit D.

Traitement:

Calcium corrigé: 2.20 mmol/l

Crosslaps: 0.25 ug/l (0.96)

Take home messages

Chez le patient jeune, rechercher un déficit hormonal et le traitement doit viser sa correction.

Corriger une éventuelle hyperparathyroïdie secondaire.

Rôle du magnésium.

Homme de 50 ans, travaille dans le monde des affaires, marié, 3 enfants

ATCD:

- ♦ ulcère duodénal avec gastrite résiduelle
- ♦ possible intolérance au lactose

Traitement:

Oméprazole 20 mg / j.

Aucun antécédent fracturaire

Facteurs de risque pour une ostéoporose:

- ♦ AF positive pour une ostéoporose fracturaire
- ♦ pas de sport
- ♦ pas de produits lactés

Facteurs de risque pour une ostéoporose:

- ♦ AF positive pour une ostéoporose fracturaire
- ♦ pas de sport
- ♦ pas de produits lactés

Facteurs de risque pour une ostéoporose:

- ♦ AF positive pour une ostéoporose fracturaire
- ♦ pas de sport
- ♦ pas de produits lactés



15 août 2016, chute violente en ratant la première marche d'un escalier sur un bateau.

Chute d'une hauteur estimée à 1,5 - 2 m.

Conséquences:

- ♦ fracture du col fémoral de stade Garden 4
- ♦ mise en place d'une PTH avec des suites simples

Minéralométrie:

rachis: - 1,8 (0,890)
col fémoral: - 2,4 (0,601)
col total: - 1,1 (0,869)

Minéralométrie:

rachis: - 1,8 (0,890)
col fémoral: - 2,4 (0,601)
col total: - 1,1 (0,869)

Ca corrigé: 2.2 mmol/l
PTH: 5 pmol/l
PA: 49 U/l
25-OH-Vit D: 26 nmol/l
Crosslaps: 0.42 ng/ml (0.11-0.76)

Impression / diagnostic :



Ostéopénie sur apports calciques faibles et
hypovitaminose D

ostéopénie sur apports calciques faibles et hypovitaminose D

D'un point de vue endocrinien: pas de « signe d'appel »

- rien pour un Cushing
- pas musclé mais pas de sport
- marié, 3 enfants
- pilosité faciale normale

Vers la fin de la consultation, me dit:

« puisque vous êtes endocrinologue, vous pouvez peut-être me dire ce que j'ai reçu comme médicament pour m'aider dans ma puberté »

Vers la fin de la consultation, me dit:

« puisque vous êtes endocrinologue, vous pouvez peut-être me dire ce que j'ai reçu comme médicament pour m'aider dans ma puberté »

puberté tardive

injections mensuelles de ? de 17 à 24 ans
difficultés prévues pour avoir des enfants

2 jumeaux par FIV (avec ses spermatozoïdes)

FSH: 23,20 UI/l (1,27 - 19,26)

LH: 6,24 UI/l (1,24 - 8,62)

Testostérone totale: 6,3 mol/l (5,8 - 27,1)

Testostérone libre: 45 pmol/l (31,2 - 163)

Prolactine:



Hypogonadisme « partiel »

Que faire ?

About 3 million men have been reported to have osteoporosis in Japan. One of known causes is late-onset-hypogonadism.

Marumo et al, 2016
Clin Calcium 2016

A concise review of testosterone and bone health

Mohamad, 2016
Clin Inter Aging 2016

Age related testosterone deficiency...

Androgen can influence bone health by binding to androgen receptors directly...

...indirectly via aromatization to estrogen

Gonadal steroid-dependant effects on bone turnover and bone mineral density in men

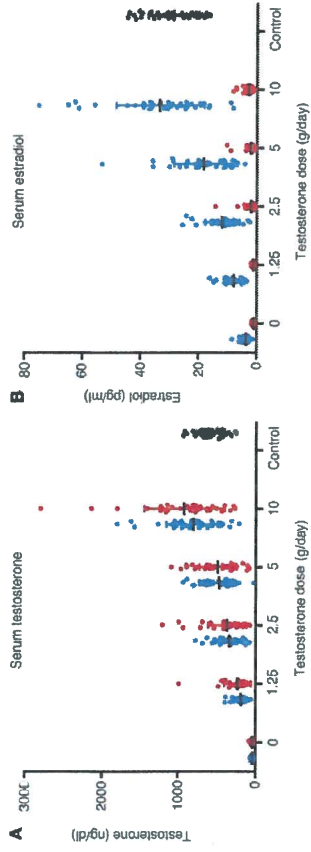
Finkelstein et al. J.Clin. Invest 2016

198 hommes sous Goséréline (Zoladex) + testostérone gel 0 g,
1,25, 2,5, 5, 10 g

202 hommes sous Goséréline et Anastrozole (Arimidex)
+ testostérone gel

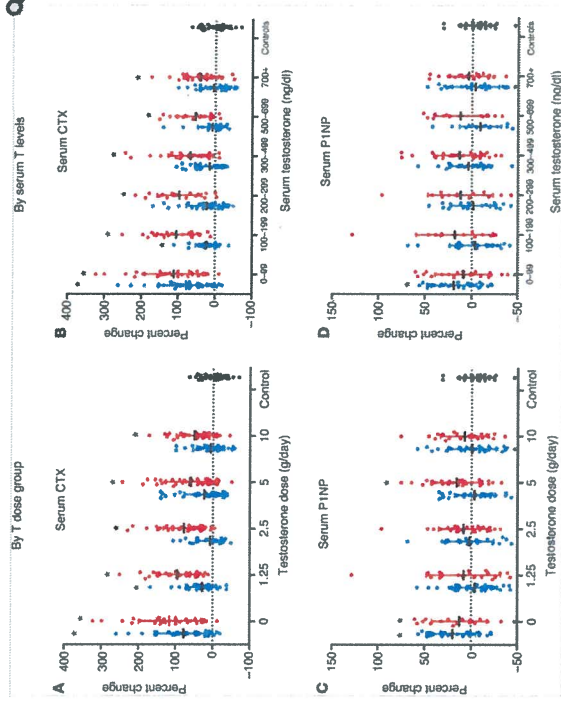
Groupe contrôle

Chez l'homme, le 80 % des oestrogènes provient de l'aromatisation des androgènes.



Serum testosterone and estradiol levels on treatment according to testosterone dose in individual subjects.

(A and B) Subjects in cohort 1 (blue dots, $n = 184$) received goserelin acetate plus 0 (placebo), 1.25, 2.5, 5, or 10 g of testosterone gel daily without anastrozole. Subjects in cohort 2 (red dots, $n = 174$) received the same treatments plus anastrozole 1 mg per day. Cohort 3 (controls, black dots, $n = 35$) received placebo for both goserelin acetate and for the testosterone gel. The horizontal black line represents the mean, and the error bars represent ± 1 SD.



Percent change from baseline in bone turnover markers according to testosterone dose and mean serum testosterone levels on treatment in individual subjects.

(A-D) Results are shown for CTX (A and B) and P1NP (C and D). Subjects in cohort 1 (blue dots, $n = 184$) received testosterone gel daily without anastrozole. Subjects in cohort 2 (red dots, $n = 174$) received the same treatments plus anastrozole 1 mg per day. Subjects in cohort 3 (controls, black dots, $n = 35$) received placebo for both goserelin acetate and for the testosterone gel. The horizontal black line represents the mean, and the error bars represent ± 1 SD. T, testosterone. * $P < 0.05$ using Duncan's multiple range test.

Conclusions de l'étude:

- ♦ Estradiol levels above 10 pg/ml and testosterone levels above 200 ng/dl were generally sufficient to prevent increases in bone resorption and decreases in BMD in men.
- ♦ Estrogens primarily regulate bone homeostasis in adult men, and testosterone and estradiol levels must decline substantially to impact the skeleton.

Pour mon patient, que feriez-vous ?

Pour mon patient, que feriez-vous ?

Rien ?
+/- calcium et vitamine D ?
+/- bisphosphonates ?
+/- Serm ?
+/- Desoxumab ?
+/- Testostérone ?
+/- Oestrogènes ?

Pour mon patient, que feriez-vous ?

D'un point de vue définition:

Ostéopénie fracturaire = ostéoporose

Aclasta 5 mg iv 1/an
Calcium et vitamine D



Take home messages

- Indications larges à la minéralométrie y compris c/o l'homme;
- Ostéopénie fracturaire = ostéoporose;
- Volet hormonal;
- Crosslaps comme point central de la décision thérapeutique.

Vignette 2

Vignette 2

Patient de 59 ans, connu essentiellement pour un trouble bipolaire et une consommation alcoolique « significative ».

Vignette 2

Patient de 49 ans, connu essentiellement pour un trouble bipolaire et une consommation alcoolique « significative ».

D'un point de vue osseux, en 2013, fracture du calcanéum en s'em mêlant son pied dans les pédales de son vélo.

Traitement:

- Carbamazépine 400 mg 2 cp/ j depuis 1992 (Lithium auparavant)
- Vitamine D depuis 2013 et Calcimagon D3 F depuis 2015

Minéralométrie :

rachis lombaire	- 2.5
col fémoral	- 2.1
hanche totale	- 1.8

Facteurs de risque « osseux »:

- tabac et consommation alcoolique,
- alimentation pauvre en calcium

Facteurs de risque « osseux »:

- tabac et consommation alcoolique,
- alimentation pauvre en calcium



- calcium corrigé: 2.33 mmol/l;
- Phosphates: 1.64 mmol/l
- PTH: 5.88 pmol/l (2.4 - 11.2)
- Crosslaps: 0.2 ng/ml (0.11 - 0.74)
- P1NP: 59.7 ug/l (28 - 128)

- calcium corrigé: 2.33 mmol/l;
- Phosphates: 1.64 mmol/l
- PTH: 5.88 pmol/l (2.4 - 11.2)
- Crosslaps: 0.2 ng/ml (0.11 - 0.74)
- P1NP: 59.7 ug/l (28 - 128)

Autres



- calcium corrigé: 2.33 mmol/l;
- Phosphates: 1.64 mmol/l
- PTH: 5.88 pmol/l (2.4 - 11.2)
- Crosslaps: 0.2 ng/ml (0.11 - 0.74)
- P1NP: 59.7 ug/l (28 - 128)

Autres



25-OH-Vit D: 33 nmol/l
Carbamazépine sérique: 38 umol/l (17 - 51)

diagnostic ?

diagnostic ?

Ostéoporose axiale sur hypovitaminose D « iatrogène »

+/- effet direct tabac - OH

+/- hypomagnésémie

+/- hypogonadisme

Les anti-épileptiques induisent une **induction du métabolisme de la vitamine D** vers une forme inactive.

Effet direct sur la croissance des ostéoblastes expliquant la diminution de la minéralisation osseuse avec des anti-épileptiques peu inducteurs du métabolisme de la vitamine D (Valproate)

Concernant notre patient:

Concernant notre patient:

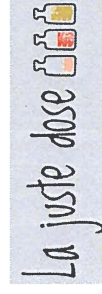
supplémentation en 25-OH-Vit D

supplémentation en 25-OH-Vit D

Concernant notre patient:

Concernant notre patient:

supplémentation en 25-OH-Vit D



Concernant notre patient:

supplémentation en 25-OH-Vit D



Aucun consensus dans la littérature
mais 2000 - 4000 UI/j ?

Concernant notre patient:

supplémentation en 25-OH-Vit D

1 ampoule de vitamine D (300'000) UI
en prise orale avec un corps gras.

Taux sérique de 25-OH-Vit D dans 6 mois

Take home messages:

la 25-OH-Vit D est une pierre angulaire du métabolisme phospho-calcique et son taux doit être optimal (> 75 nmol/l) avant toute interprétation de bilan osseux biologique.

Besoins journaliers: env. 800 UI / j

Si traitement anti-épileptique, suivre le taux de 25-OH-Vit D et compléter selon besoin.

Les Africains ont un taux sérique de vit D plus bas que les caucasiens.

Vignette 3

Patiente de 59 ans, aucun antécédent général relevant

Patiente de 59 ans, aucun antécédent général relevant

D'un point de vue osseux:

- ♦ en 2006, chute de sa hauteur avec fracture de coude,
- ♦ en 2007, chute de sa hauteur avec fracture du poignet et du col du fémur

Patiente de 59 ans, aucun antécédent général relevant

Ce qui a été fait:

D'un point de vue osseux:

- ♦ en 2006, chute de sa hauteur avec fracture de coude,
- ♦ en 2007, chute de sa hauteur avec fracture du poignet et du col du fémur



Ce qui a été fait:

- Calcimagon D3 F 1cp/j dès 2007
- Fosamax hebdo dès 2009

Ce qui a été fait:

Minéralométrie en 2012:

rachis lombaire: - 2.9
col fémoral: - 2.8

En pratique:

Minéralométrie en 2012:

rachis lombaire: - 2.9
col fémoral: - 2.8

Fosamax → Bonviva

En pratique:

Minéralométrie en 2012:

rachis lombaire: - 2.9
col fémoral: - 2.8

Fosamax → Bonviva

3000

COMMENTAIRES



Commentaires:

- tenir compte de la puissance des bisphosphonates
- monitorer l'action des bisphosphonates

- ◆ le Bonviva est plus un modulateur qu'un anti-résorbeur;
- ◆ les crosslaps

En 2016:

minéralométrie inchangée avec un T-score à -2.9 au niveau du rachis et -2.8 au niveau du col.

En 2016:

minéralométrie inchangée et arrêt du Bonviva en 2016

biologie:

calcium corrigé: 2.44 mmol/l
25-OH-Vit D: 72 nmol/l
PTH: 10.21 pmol/l (1.59 - 8.20)
Crosslaps: 0.33 ug/l (0.11 - 0.74)





PTH \uparrow
Crosslaps \downarrow

Effet rémanent du Bonviva ?

Hyperparathyroïdie primaire ?

Attitude:

Attitude:

Wait for la disparition de l'effet rémanent du bisphosphonate

Wait for la disparition de l'effet rémanent du bisphosphonate

	Ca	PTH	Crosslaps
J0	2.44	10.21	0.33
à 4 mois	2.35	10.46	0.41
à 8 mois	2.41	6.8	0.68

Attitude:

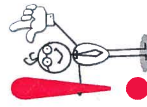


Denosumab (Prolia)
60 mg sc / 6 mois

Attitude:



Denosumab (Prolia)
60 mg sc / 6 mois



- durée de traitement;
- arrêt du traitement.
- bisphosphonates avant Denosumab

Attitude:

Take Home Messages



- puissances diverses des molécules
- +/- répondeur;
- monitorer l'effet biologique;
- effet rémanent et fenêtre thérapeutique;
- Denosumab.

Take Home Messages



- puissances diverses des molécules
- +/- répondeur
- monitorer l'effet biologique
- effet rémanant

Durées indicatives de traitement:

biphosphonates po:	5 ans
biphosphonates iv:	3 ans
Prolia:	10 ans

Patiente de 52 ans

Parfaite bonne santé si ce n'est des allergies multiples (pénicilline, AINS...)

Alimentation riche en produits laitiers

Facteurs de risque ostéoporotique:

- pas de tabac ni OH
- pas de maladie inflammatoire
- pas de prise de corticoïdes
- AF négative
- Active et marche > 10'000 pas par jour
- ❖ Fracture de fatigue iliaque en 2013 au ski

Laboratoire:

- bilan phospho-calcique « standard » normal
- CTX (crosslaps) à 0.89 (0.11 - 0.74)
- Calcémie de 24 h à 6,8 mmol/l qui confirme l'adéquation des apports calciques alimentaires.

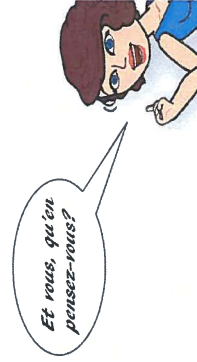
Laboratoire:

L'axe parathyroïde a été bilanté à Genolier.

Minéralométrie du 16 juillet 2015

Rachis: -4,1 (0,616)
Col fémoral: - 2,6 (0,563)
Hanche totale: -1,1 (0,813)

le score de FRAX est à 4,5 %



le score de FRAX



le score de FRAX

- ◆ aide à la décision thérapeutique;
- ◆ valeur pronostic (?);
- ◆ patient de > 50 ans;
- ◆ patient non traité;
- ◆ ne s'applique qu'au col fémoral total.

Que faire du T-score à - 4,1 au niveau du rachis ?

Que faire du T-score à - 4,1 au niveau du rachis ?

On regarde l'examen avec
un regard « critique »



D'après le radiologue, l'imagerie est normale

Ouf!

D'après le radiologue, l'imagerie est normale



Artéfact lié à la taille et / ou la position des arc postérieurs ?

Si l'on accepte l'hypothèse d'un T-score faussement abaissé, est-ce que l'on traite ou pas ?

T-score à -2,6 au col fémoral et crosslaps à 0.89

Si l'on accepte l'hypothèse d'un T-score faussement abaissé, est-ce que l'on traite ou pas ?

Si l'on accepte l'hypothèse d'un T-score faussement abaissé, est-ce que l'on traite ou pas ?

T-score à -2,6 au col fémoral et crosslaps à 0.89

Si l'on accepte l'hypothèse d'un T-score faussement abaissé, est-ce que l'on traite ou pas ?

T-score à -2,6 au col fémoral et crosslaps à 0.89

Quel est l'objectif en terme de T-score et sur quel site ?

Quel est l'objectif en terme de T-score et sur quel site ?



INIO
New Scientist
Pourquoi les
éléphants ne peuvent
pas sauter?
et 100 autres questions naïves et subtiles



Science

INIO
New Scientist
Pourquoi les
éléphants ne peuvent
pas sauter?
et 100 autres questions naïves et subtiles



Science

Merci pour

votre attention