

# Prise en charge des maladies du métabolisme phosphocalcique

Ostéoporose

Ostéomalacie

Hypercalcémie maligne

UE 43 : Nutrition, maladies métaboliques- 4<sup>e</sup> année

Pr Patrick Hindlet

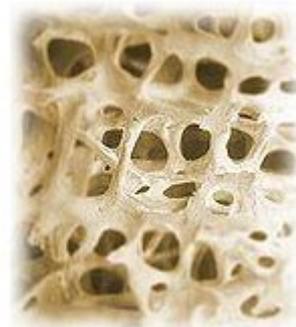
2024-2025

# Ostéoporose - Physiopathologie

- Maladie diffuse du squelette
  - diminution de la masse osseuse
  - altération de la microarchitecture du tissu osseux



os ostéoporotique



os normal

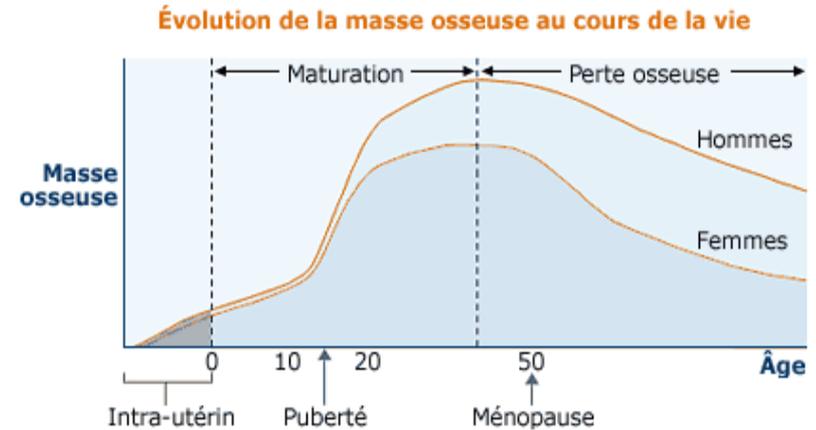
- Diminution de la résistance osseuse
- Responsable de fracture

**Objectif thérapeutique** : prévention de la survenue de fracture

- Masse osseuse

- Augmente rapidement pendant la croissance pour atteindre un pic: masse osseuse maximale

- Détermination génétique
- Nutrition
- Activité physique



Graphique adapté de : Fordham J. *Osteoporosis: Your Questions Answered*, Churchill Livingstone, Angleterre, 2004, p. 48.

- Décroissance progressive qui s'accélère au moment de la ménopause

- Diminution de 1 à 2 % par an pendant 8 à 10 ans
- Diminution chez l'homme 0,5 % /an à partir de 45-50 ans

# Etiologie de l'ostéoporose

- **Ostéoporose post ménopausique (type 1)**
  - privation hormonale post-ménopausique or les œstrogènes diminuent la résorption osseuse et augmentent l'osteoformation
- **Ostéoporose liée à l'âge (type 2)**
- **Ostéoporose secondaire (20%)**
  - induite par certaine pathologie: Hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, hypercorticisme, hypogonadisme
  - induite par certains traitements
    - **Corticothérapie prolongée**
    - Antiprotéase du VIH

# Conséquences de l'ostéoporose

- **Fracture ostéoporotique:**

- Spontanée ou à la suite d'un traumatisme de faible énergie

- Localisation:

- vertèbres,
- extrémité supérieure du fémur (hanches),
- extrémité supérieure de l'humérus
- Côtes
- extrémité distale de l'avant bras (poignets)



Fracture sévère  
Augmentation  
mortalité

- Douleurs aiguës ou chroniques liées aux fractures

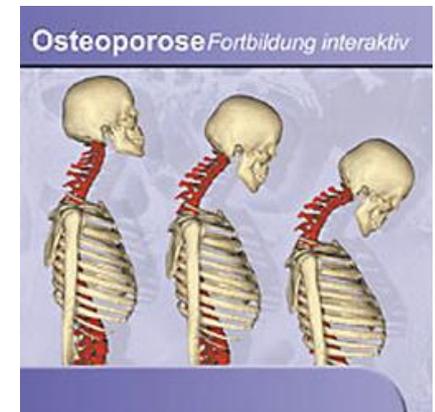
- Déformation de la colonne vertébrale

- Difficultés respiratoires et digestives

- Diminution marquée de la taille

- Perte d'estime de soi (changement de l'image corporelle, perte d'autonomie)

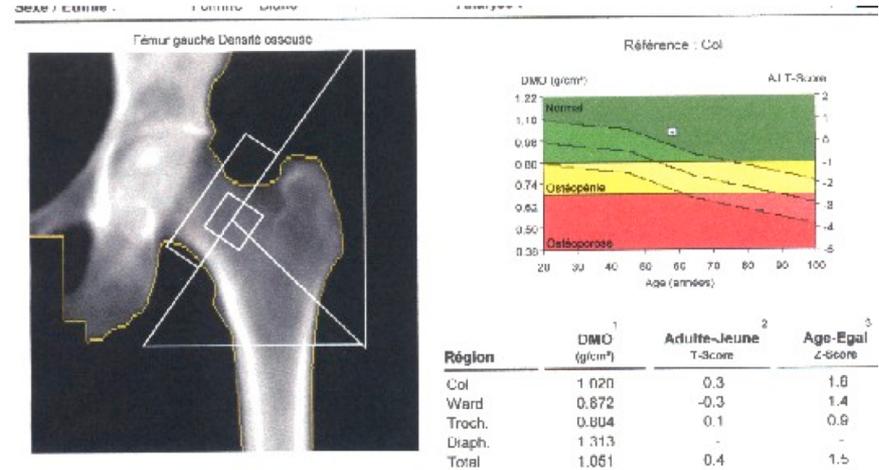
- **Invalidité et perte d'autonomie**



# Définition et diagnostic

- Densitométrie osseuse

**Définition du T score:** écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune du même sexe, au même site osseux



➔ T score > -1 :

densité normale

➔ - 2,5 < T score ≤ -1 :

ostéopénie

➔ T score ≤ -2,5 :

ostéoporose (sévère si fracture)

# Evaluation du risque de fracture et décision thérapeutique

- Antécédent personnel de fracture
  - Risque de fracture
  - Risque de chute
  - DMO
- 
- Evaluation par le FRAX

# Facteurs de risques de fracture

- Patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- En l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (Tscore < -3) ou ayant un Tscore  $\leq$  -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier :
  - un âge > 60 ans,
  - une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie  $\geq$  7,5 mg/jour d'équivalent prednisone,
  - un indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>,
  - un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère),
  - une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

# Facteurs de risques de chutes

## Chez l'ensemble des patients :

- fracture de fragilité, vertébrale ou périphérique, de découverte clinique ou radiologique (il faut rechercher une cause tumorale, une ostéoporose secondaire, etc.) ;
- corticothérapie systémique en cours ( $\geq 3$  mois consécutifs, à une posologie  $\geq 7,5$  mg/j d'équivalent prednisone) ;
- autre traitement ou affection responsable d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (dont l'androgéno- ou l'estrogénoprivation chirurgicale [orchidectomie, ovariectomie] ou médicamenteuse [agonistes de la Gn-RH, anti-aromatases]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive ;
- âge  $> 60$  ans ;
- tabagisme ;
- immobilisation prolongée.

## De plus, chez la femme ménopausée :

- corticothérapie systémique passée ( $\geq 3$  mois consécutifs, à une posologie  $\geq 7,5$  mg/j d'équivalent prednisone) ou en cours ;
- IMC  $< 19$  kg/m<sup>2</sup> ;
- ménopause avant 40 ans ;
- fracture de fragilité du col fémoral chez un parent du premier degré.

## Facteurs cliniques n'accroissent pas le risque d'ostéoporose, mais le risque de chute :

- alcoolisme ;
- baisse de l'acuité visuelle ;
- troubles neuromusculaires et/ou orthopédiques.

# FRAX: estimation du risque absolu de fracture

## Outil de Calcul

Veillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO

Pays: **France** 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

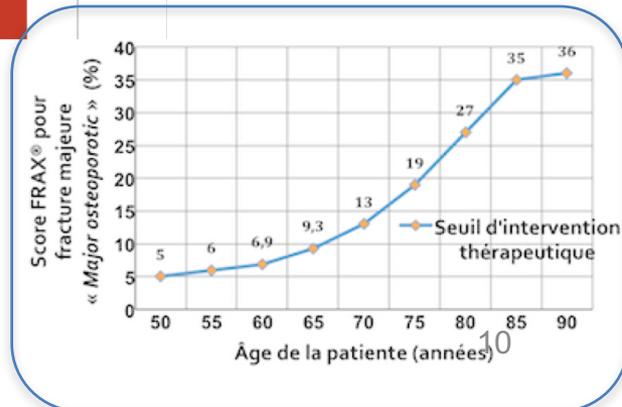
10. Ostéoporose secondaire  Non  Oui

11. Acool trois unités par jour ou plus  Non  Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm<sup>2</sup>)  
Choisissez BMD

**BMI: 19.5**  
The ten year probability of fracture (%)

sans DMO	
Major osteoporotic	16
Hip fracture	9.7



# Ostéomalacie (cf cours N. Fournier)

## Etiologies

- (cf cours N. Fournier)

## Diagnostic, conséquences

- **Asthénie, douleurs osseuses et faiblesse musculaire (dos/bassin/jambes+++)**
- **Fractures si ostéomalacie sévère+++**
- Biologique (cf cours N. Fournier)

**Traitement : correction de la carence vitaminique**

# Ostéomalacie-ostéoporose

## Prise en charge thérapeutique des carences vitamino-calciques (1)

- Prévention des chutes
  - Ergonomie de l'habitat
  - Activité physique
  - Correction visuelle
  - Adaptation des médicaments « chuteurs »
    - BZD
    - Hypotenseurs...
- Exercice physique
- Sevrage tabagique
- Correction des carences potentielles en vitamine D et calcium

# Ostéomalacie-ostéoporose

## Prise en charge thérapeutique des carences vitamino-calciques (2) – Le calcium

### – Apports alimentaires

- Recommandation : apports quotidiens optimaux 1000 à 1200mg/jour
- Evaluation des apports alimentaires par auto-questionnaire ([www.grio.org](http://www.grio.org))

### – Calcium

- En association à tous les anti-ostéoporotique = 500-1000mg/j
- Pas de problème de tolérance hormis troubles digestifs.
- Interaction médicamenteuse:
  - Pas de prise concomitante de Tétracycline, Fluoroquinolone, Fer, Bisphosphonate, Phénytoïne
- Spécialités :
  - Cacit 500 ou 1000mg, Ostram 0,6 ou 1,2g, Orocal 500mg, Fixical 500mg...très nombreuses
  - Galénique à adapter au patient

# Ostéomalacie-ostéoporose

## Prise en charge thérapeutique des carences vitamino-calciques (3) – La vitamine D

- Dosage de la 25-(OH)-vitamine D: reflet de l'imprégnation
  - En cas d'ostéoporose, maladie favorisant l'ostéoporose, mise en route d'un traitement, chutes à répétition
- Apports alimentaires + exposition solaire
- Médicaments :

### Dose de charge

25 OH Vit D < 20 ng/ml

50 000 UI/semaine pendant 8 semaines

25 OH Vit D entre 20 et 30ng/ml

50 000 UI/semaine pendant 4 semaines

### Entretien phase 1

50 000 UI/mois pendant 3 à 6 mois

### Entretien phase 2

25 OH Vit D < 30 ng/ml

50 000 UI/15j ou 100 000 UI/mois

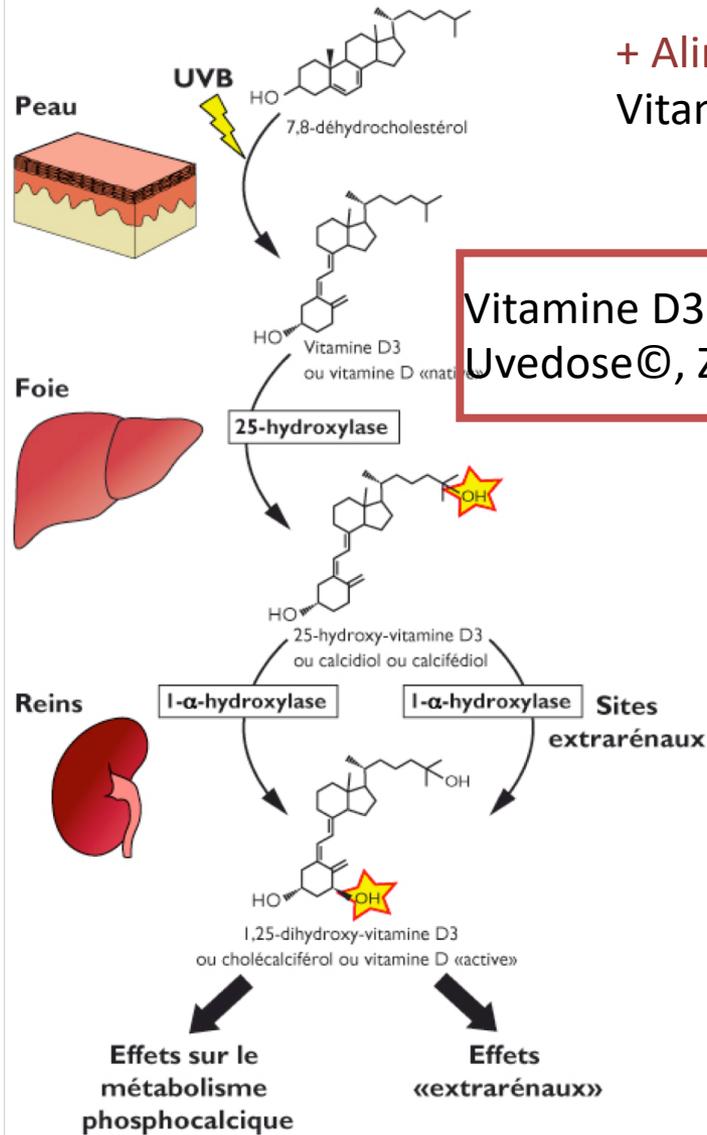
25 OH Vit D entre 30 et 60 ng/ml

50 000 UI/mois

25 OH Vit D > 60 ng/ml (exceptionnel)

50 000 UI/ 2 mois

# Quelle forme de Vitamine D



+ Alimentation

Vitamine D2 ou ergocalciférol: inactive  
Stérogyl© Uvestérol©

Vitamine D3 ou colécalciférol  
Uvedose©, Zyma D©

Insuf hépatique  
25-OH colécalciférol: califédiol  
Dédrogyl©

Insuf rénale  
1-OH colécalciférol:  
Un-alpha©

Vitamins-résistance  
1-25- Cholécalficérol: calcitriol  
Rocaltrol©

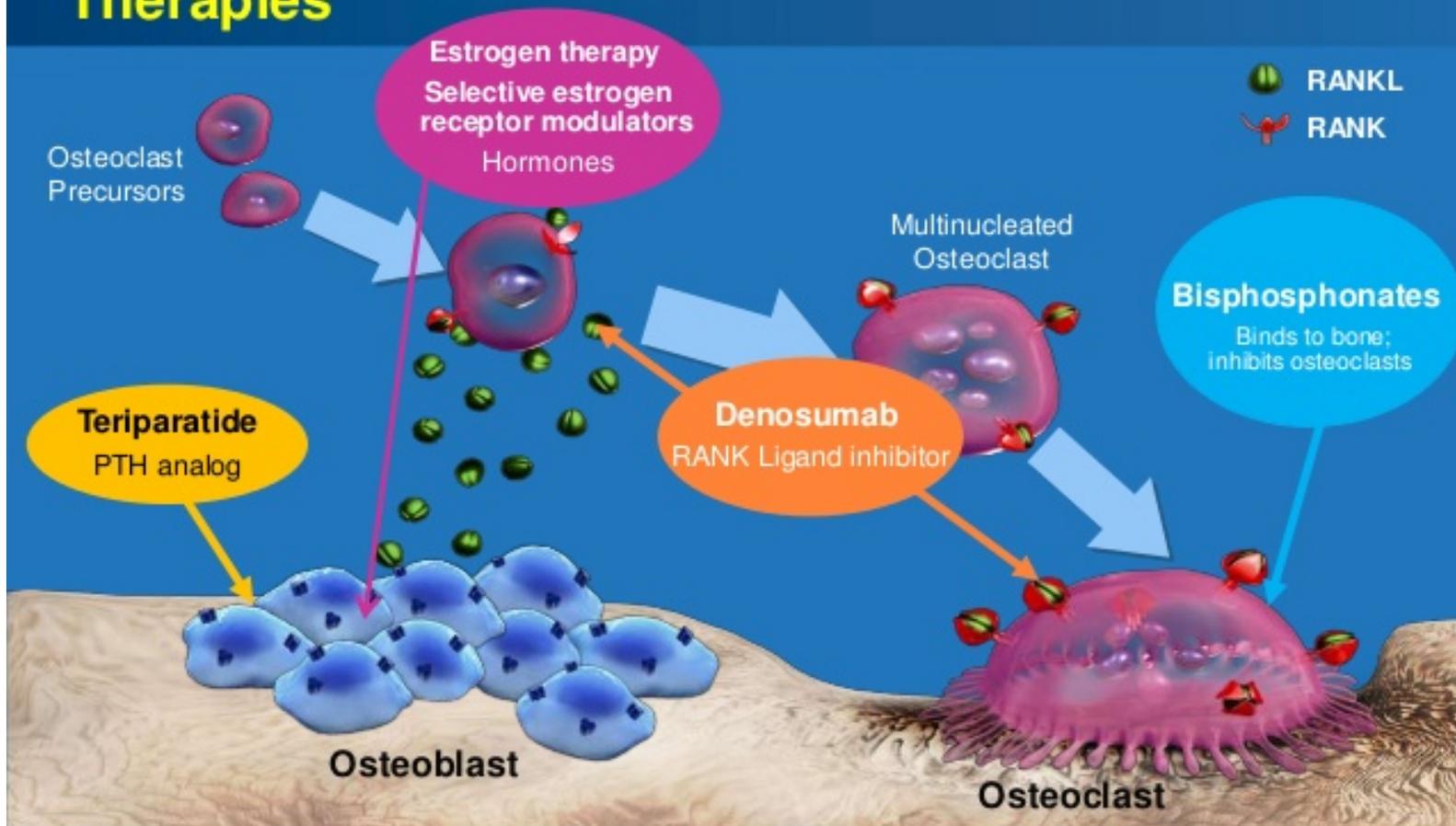
# Association Vitamine D + Ca

- Associations fixes
  - 1g de Calcium + 880UI Vit D                      1prise/jour
  - 500mg de Calcium + 400UI Vit D                2 prises/jour
- Conseil à l'officine
  - En dehors des repas
  - S'assurer de l'observance
- Exemples de spécialité
  - Cacit Vit D3
  - Orocal D3
  - CalciforteD3

# Prise en charge de l'ostéoporose Arsenal thérapeutique spécifique

- Bisphosphonates
- Traitement hormonal substitutif et SERM
- Tériparatide
- Denosumab

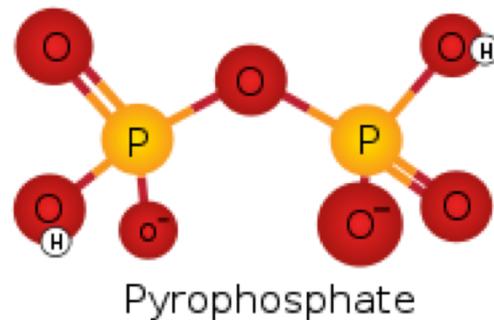
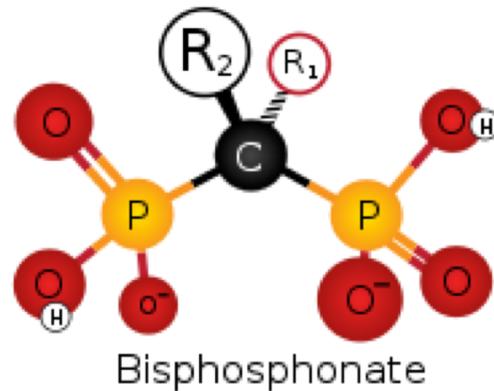
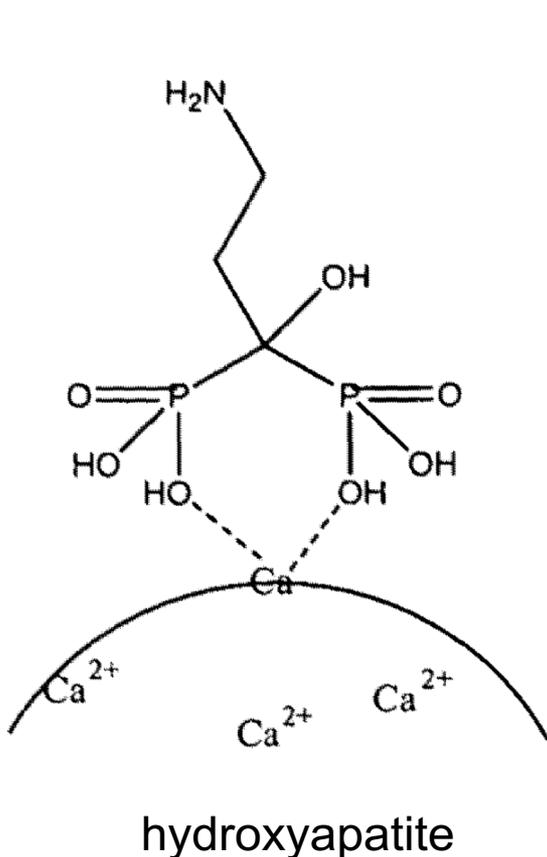
# Mechanism of Action of Available Osteoporosis Therapies

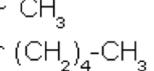
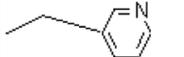
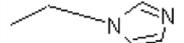


Adapted from: Boyle WJ et al. *Nature* 2003; 423:337-342.

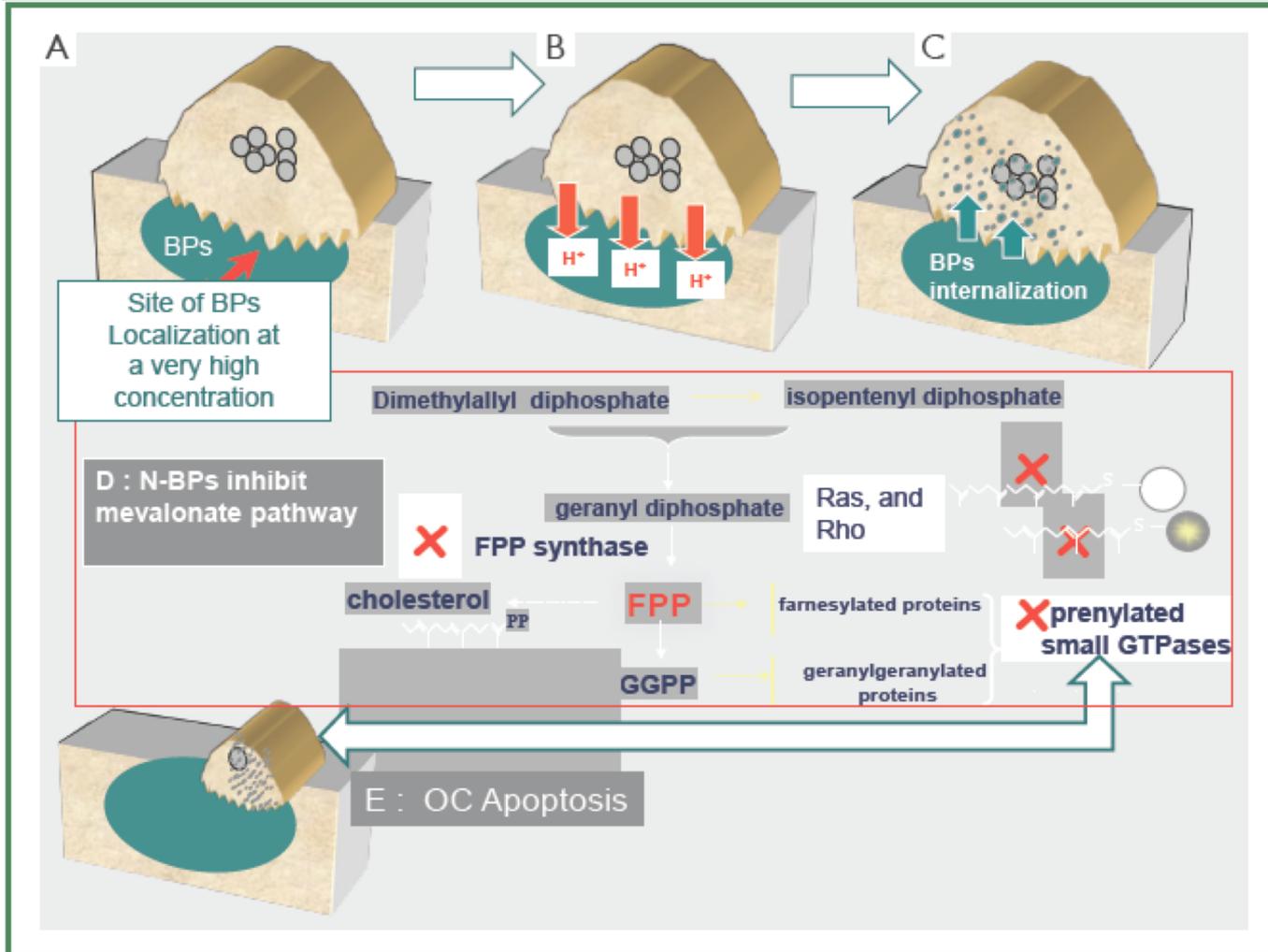
# Les biphosphonates

- Anti-osteoclastique, réduisant la résorption osseuse, entraîne un gain progressif de masse osseuse



Agent	R <sub>1</sub> side chain	R <sub>2</sub> side chain
Etidronate	-OH	-CH <sub>3</sub>
Clodronate	-Cl	-Cl
Tiludronate	-H	-S- 
Pamidronate	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
Neridronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>
Olpadronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Alendronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>
Ibandronate	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> N 
Risedronate	-OH	
Zoledronate	-OH	

# Mécanisme d'action des biphosphonates



# Pharmacocinétique des biphosphonates

- **Absorption**

- Faible 1-10%
- Dose-dépendante (variabilité individuelle)
- Diminuée par
  - Repas
  - Calcium, Fer
  - Café, jus d'orange...

- **Elimination**

- Rénale CI si insuffisance rénale sévère
- Distribution au niveau du tissu osseux: effet rémanent

# Effets indésirables (1)

- **Érosion oesophagienne**
  - Augmentation du risque chez les patients ayant des troubles oesophagien (sténose, RGO) pouvant retarder le transit du médicament (CI)
- **Mise en garde: suivre scrupuleusement les instructions**
  - Prise du médicament en position debout ou assis pendant 30 min (pas de prise en position couchée (CI chez personne alitée))
  - Prise du comprimé avec un grand verre d'eau peu minéralisée
  - Suspendre le traitement jusqu'à consolidation en cas de fracture

# Effets indésirables (2)

- Ostéonécrose de la mâchoire



**Figure 1.**  
Ostéonécrose du maxillaire supérieur chez un homme de 92 ans traité depuis 2 ans par perfusions d'acide zoledronique pour un myélome (collection du Docteur Guillaume Rondot).

- Evaluation de l'état bucco-dentaire
  - Pré-requis avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonate
  - Puis annuelle
- Risque de survenue rare de fracture atypique du fémur

DCI	Spécialités	posologie	Ostéoporose post-ménopausique	Ostéoporose masculine	Ostéoporose cortico-induite
Acide alendronique	Fosamax 10	1X/jour	X	X	
	Fosamax 70	1X/sem	X		
+ Vit D	Fosavance Adrovanche		X		
Acide Risédronique	Actonel 5	1X/jour	X		X
	Actonel 35	1X/sem	X	X	
	Actonel 75	2jours/mois	X		
+ Vit D	ActonelCombi	1X/sem	X		
Acide Zolédronique	Aclasta	IV 1X/an	X	X	X

# Traitement hormonal substitutif

- Prévention médicamenteuse dans la période post-ménopausique (50-60 ans) du risque ostéoporotique **si associé à des troubles climatériques**
- 17b-oestradiol +/- progestatif
  - Evaluation du rapport bénéfice/risque
    - Prévention des fractures ostéoporotiques (vertèbres)
    - Correction des troubles liés à la ménopause
      - Bouffées de chaleur
      - Sécheresse vaginale
      - Sudations nocturnes
    - **Mais Augmentation du risque**
      - de cancer du sein,
      - de endomètre
      - risque cardiovasculaire
  - Mode d'administration cyclique 21 jours/mois

# Selective Estrogene Receptor Modulator = SERM: Raloxifène Evista® , Optruma®

- **Mécanisme d'action**
  - Agoniste œstrogénique sur l'os : activité anti-ostéoclastique
  - Réduction significatif du risque de fracture vertébrales mais sans effet sur celles du col du fémur
- **Indication** : traitement et prévention de l'ostéoporose chez la **femme ménopausée** à faible risque de fracture périphérique ( âge < 70 ans ou absence des facteurs de risque suivants : T score fémoral  $\leq -3$ , risque de chute élevé, antécédent de fracture périphérique).
- Posologie 1 comp de 60 mg/jour
- Mais
  - Accidents thrombo-embolique : CI en cas ATCD d'EP ou TVP
  - Antagoniste œstrogénique sur le sein et utérus : CI en cas ATCD de cancer de l'endomètre ou de saignement génital inexpliqué
  - Pas d'effet sur les autres symptômes ménopausiques (bouffées de chaleur)

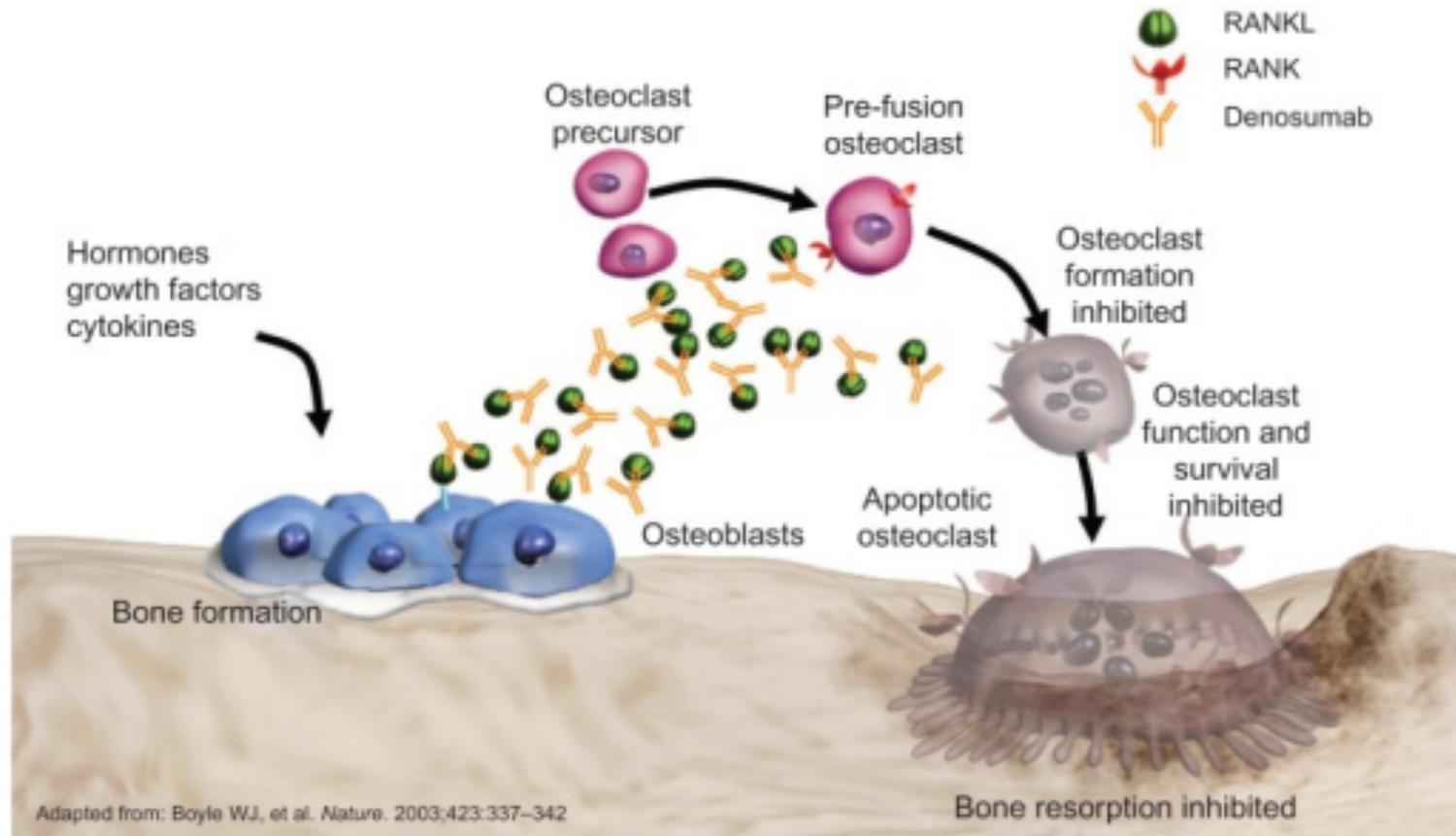
# Teriparatide Forsteo®

- Agent ostéo-formateur (analogue de la parathormone), entraînant un gain progressif de la masse osseuse.
- ATTENTION STIMULATION OSTEOCLASTES A DOSE IMPORTANTE
- Indication: (remboursement > 2 fractures)
  - ostéoporose post-ménopausique avérée
  - ostéoporose masculine
  - ostéoporose cortisonique
- Réduction de l'incidence des fractures vertébrales (65%) mais pas de démonstration de l'efficacité sur fractures de la hanche ou du poignet
- Effets indésirables: nausée, vomissement, hypercalcémie
  - CI: hypercalcémie
- Posologie 20µg en sc/jour, **mdt d'exception**



# Dénosumab, Prolia®

- Anticorps monoclonal humain, inhibiteur de l'activation des récepteur RANK



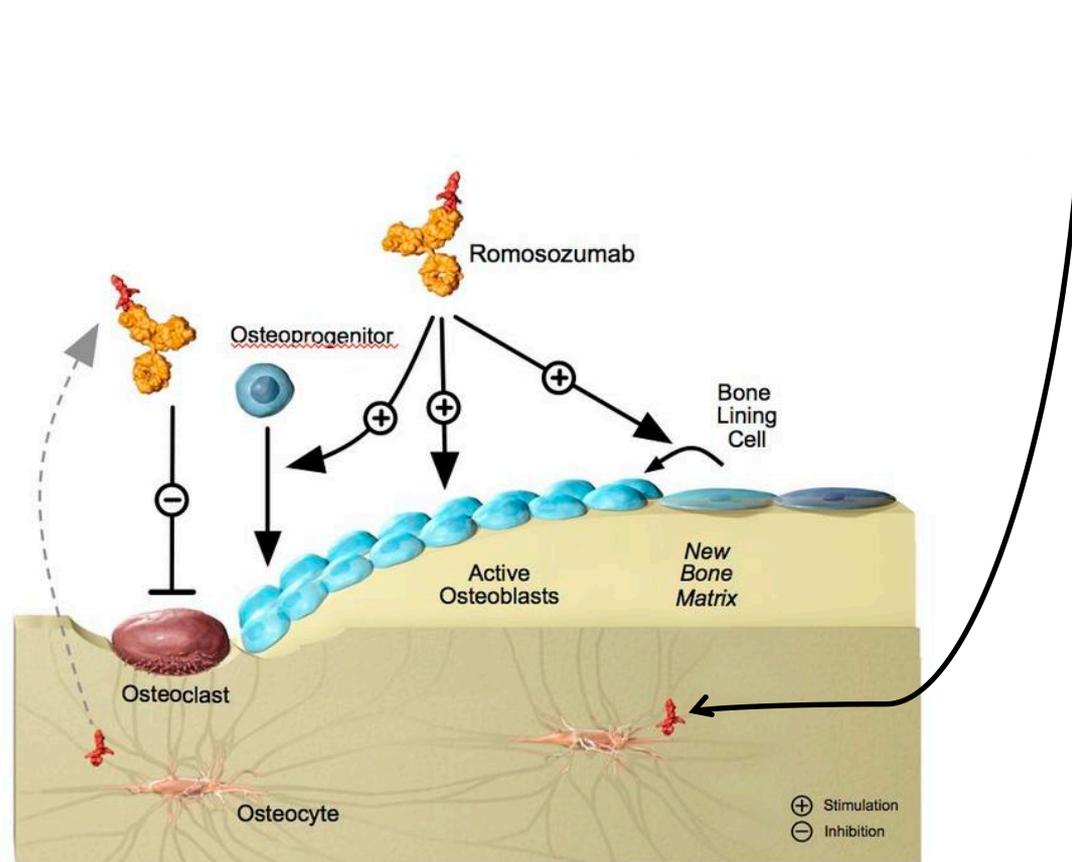
# Dénosumab, Prolia®

- Indication:
  - ostéoporose post-ménopausique chez femme à risque élevé de fracture
  - *En cancérologie: traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à au risque de fracture*
- Réduction de l'incidence des fractures vertébrales (60-70%) et fractures de la hanche (40%) à 3 ans
- **2<sup>ème</sup> intention après les biphosphonates**
- Effet indésirable: infections, ostéonécrose de la mâchoire!
- Posologie 1 inj en sc /6mois
- Prescription réservée aux spécialistes, mdt d'exception



# Romosozumab, Evenity®

- Anticorps monoclonal humanisé, inhibiteur de la sclérotine



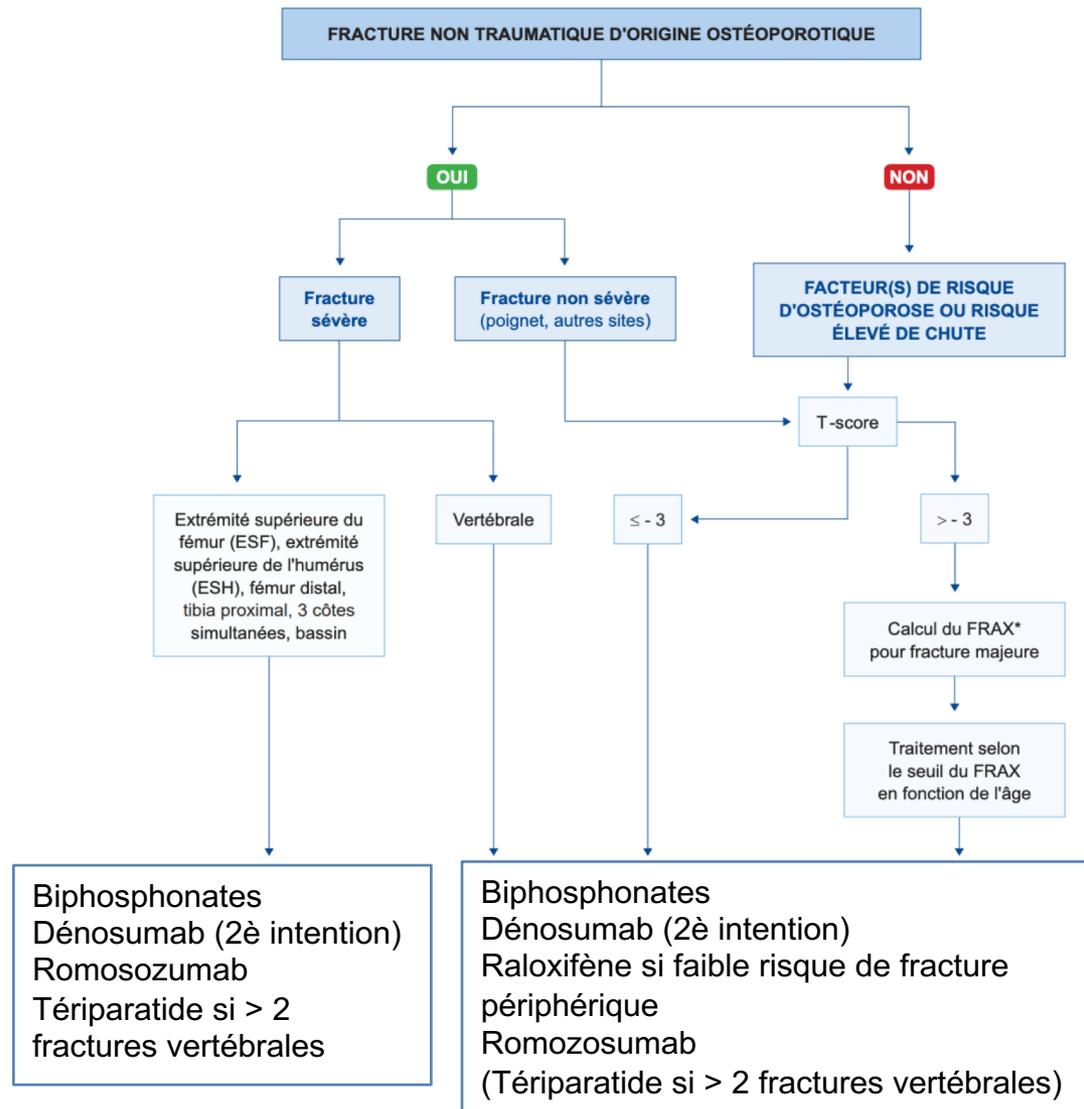
# Romosozumab, Evenity®

- Indication : ostéoporose sévère chez les femmes ménopausées à risque élevé de fracture
- Traitement de 12 mois suivi d'un biphosphonate
- CI si antécédent IDM ou AVC
- EI : infections ORL, arthralgie, hypersensibilité
- Prescription réservée aux spécialistes.
- Non remboursable (novembre 2023)

# Preuves cliniques de l'efficacité des différents traitements

	DMO	Fractures vertébrales	Fracture non vertébrale
Biphosphonates	+	+	+
SERM	+	+	-
Teriparatide	+	+	+
Denosumab		+	+

# Stratégie thérapeutique en cas d'ostéoporose post-ménopausique (1)



# Stratégie thérapeutique en cas d'ostéoporose post-ménopausique (2)

- Durée : 3 à 5 ans
- Ensuite si :
  - . pas de fracture sous traitement ou si T score = -2,5
  - . pas de nouveaux facteurs de risque
  - . pas de diminution significative de la DMO

} Arrêt et suivi

- Séquences thérapeutiques

- .Biphosphonate → Dénosumab
- .Dénosumab → Biphosphonate 1 an
- .Tériparatide → Biphosphonate ou Dénosumab

# Suivi du traitement

Marqueur du remodelage osseux (CTX)

- Médicaments inhibant le remodelage osseux
- 3<sup>ième</sup> et 12<sup>ième</sup> mois

Evaluation  
2 à 3 ans après initiation

- Clinique
- DMO : pas de perte osseuse et augmentation si DMO fémorale initial < 3

Durée du traitement

- 3 à 5 ans si pas de fracture, facteurs de risque, diminution DMO, T-score > 2,5
- Réévaluation après 2 ans d'interruption

# Ostéoporose cortico-induite

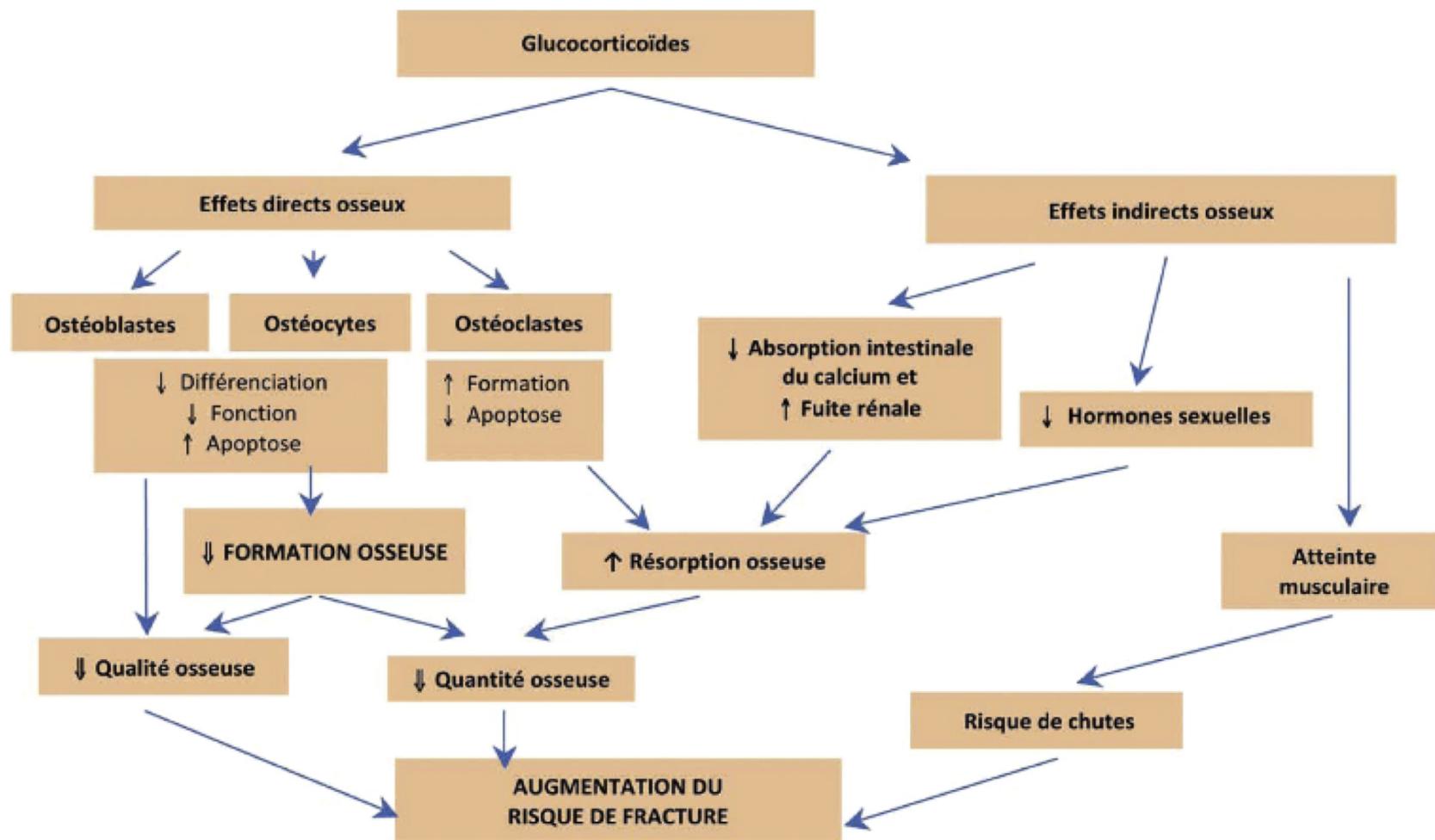
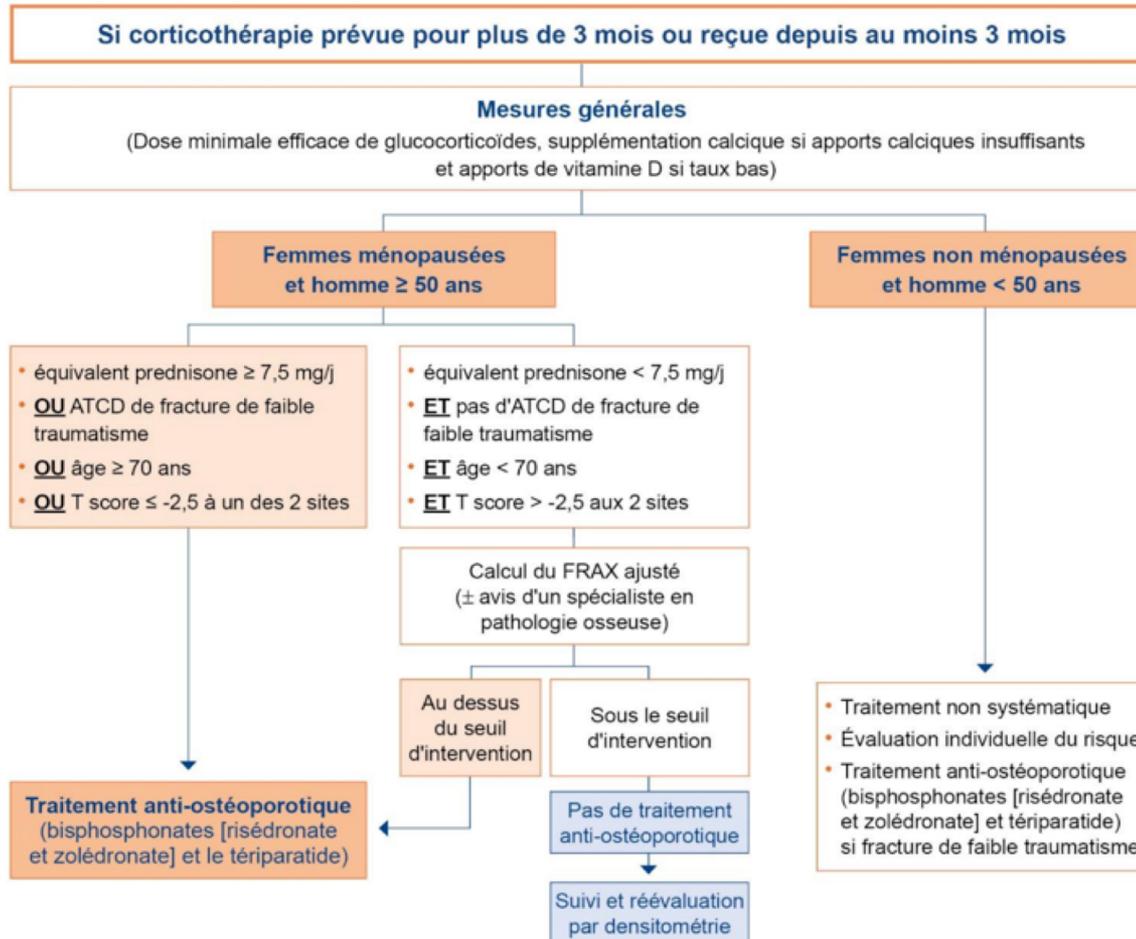


Fig. 1. Physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique.

# Stratégie thérapeutique en cas de corticothérapie au long court



# Prise en charge des hypercalcémies

# Prise en charge des hypercalcémies

$\text{Ca}^{2+} > 3,5\text{mmol/L}$  ou  $>3\text{ mmol/L}$  avec signes cliniques

- Les manifestations cliniques

- signes digestifs (nausées, vomissements, anorexie),
- signes rénaux (polyurie, polydipsie, déshydratation globale),
- signes neurologiques (léthargie, céphalées, confusion, coma)
- signes cardiovasculaires (HTA, troubles du rythme, arrêt cardiaque).

- Etiologie

- Hyperparathyroïdie
- Neoplasique
- Traitement par le lithium
- Intoxication Vitamine A



90% des cas

# Prise en charge des hypercalcémies

$\text{Ca}^{2+} > 3,5\text{mmol/L}$  ou  $>3\text{ mmol/L}$  avec signes cliniques

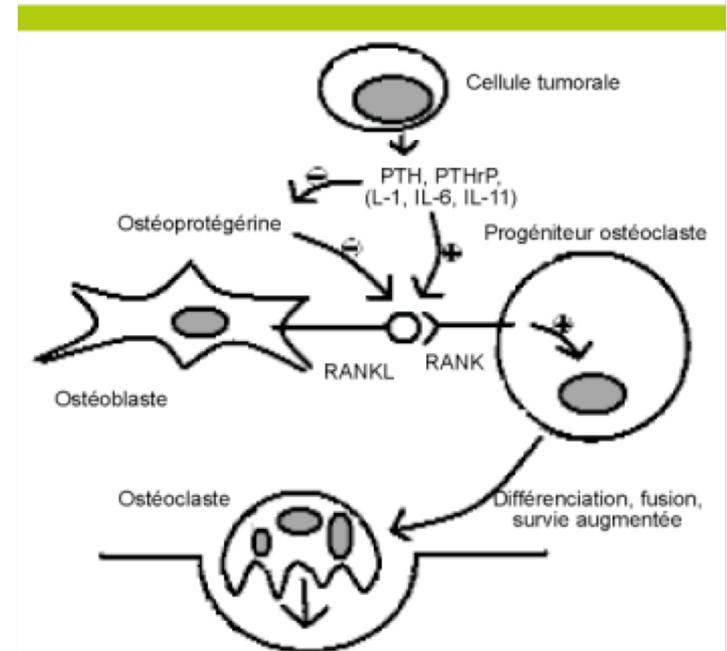
- **Prise en charge thérapeutique**
  - Arrêt des traitements potentialisateurs
    - VitD +/-Ca
    - Diurétique thiazidique
    - Vitamine A
  - Réhydratation
    - **NaCl 0,9% +/- furosémide**
  - Prise en charge spécifique:
    - **Biphosphonate iv**
    - Calcitonine : action rapide mais transitoire

# Prise en charge des métastases osseuses

**Tableau 1.** Incidence des métastases osseuses selon le type de cancer

\* Avant les traitements par autogreffe de moelle osseuse.  
Adapté de Coleman, 1997.

Type de cancer	Incidence des métastases osseuses	Survie à 5 ans
Myélome	95-100%	10%*
Sein	65-75%	20%
Prostate	65-75%	25%
Poumons	30-40%	< 5%
Rein	20-25%	10%
Mélanome	14-45%	< 5%



**Figure 1.** Activation et inhibition des ostéoblastes et ostéoclastes par les cellules tumorales

La PTHrP est une hormone clé dans la genèse de métastases ostéolytiques (cancer du sein, myélome). Elle est sécrétée par les cellules tumorales et stimule l'activité ostéoclastique par la production de la cytokine RANKL par les ostéoblastes. RANKL se lie et active le récepteur RANK, qui est exprimé par les précurseurs des ostéoclastes.  
Adapté de Mundi, Nature 2002;2:584-93.

# Biphosphonates par voie IV

- Indications:
  - traitement des hypercalcémies induites par les tumeurs
  - Prévention des complications osseuses chez les patients atteints de pathologie maligne à un stade avancé avec atteinte osseuse
  - Osteolyse
- Spécialités
  - Zometa® acide zoledronique 4mg iv/3sem
  - Ostepam® acide pamedronique 15-90mg iv /mois

# Dénosumab

2 médicaments

- **PROLIA®:**

- *traitement de l'ostéoporose post ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures*

- traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures.

- 60mg sc/4sem

- **X GEVA®:**

- prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses.

- 120mg SC/4sem