



Un cas autour d'une fracture ostéoporotique

INTERNES DE RENNES : PIERRE-LOUIS HATAY ET LÉNA EBERHART

AVRIL 2023

Madame LP,
40 ans

Consultation chez son médecin traitant en mars 2012 pour des dorsalgies et lombalgies chroniques d'aggravation récente après son accouchement en novembre 2011

Taille : 149 cm Poids : 50 kg IMC : 22,5 kg/m²

Antécédents :

- Condylome ablaté
- G1P1 **accouchement en novembre 2011 allaitement jusqu'en janvier 2012**

Traitement : pilule oestroprogestative, tétrazepam

Activité physique : pratiquait la musculation 3 heures/semaine avant sa grossesse

Diapositive 2

RF1 Diapo à dissocier en 2 je pense. Premier s'arrêtant à tétrazépam et le second commençant par à la radiographie

ROBIN Francois; 27/03/2023

RF5 Bien appuyé sur l'accouchement récent à l'oral

ROBIN Francois; 27/03/2023

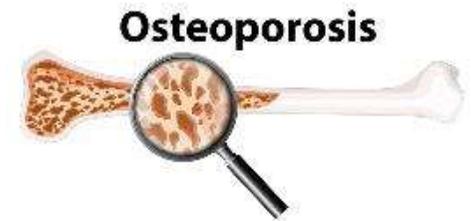
Contexte clinique

Radiographies du rachis thoraco lombaire : mise en évidence d'une **cascade fracturaire de 11 vertèbres** d'allure ostéoporotique

Elle est alors hospitalisée dans ce contexte

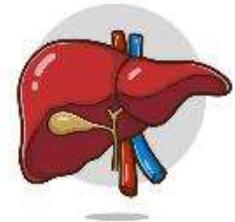
Facteurs de risque d'ostéoporose:

- Ostéoporose post-ménopausique chez sa mère (fracture poignet et cheville)
- Tabagisme sevré estimé à 3-4 paquets année
- Alitement pendant 1 mois en fin de grossesse



Bilan d'ostéoporose réalisé à l'époque en 2012 :

- Hémogramme, EPP normale, absence de proteinurie
- CRP **RF2** mg/l
- Bilan hépatique normale hormis une augmentation des PAL à 109 U/L
- Calcémie normale, phosphatémie normale, calciurie des 24h à 6,4mmol/l
- Carence en vitamine D à 10,3ng/ml, PTH diminuée à 10ng/L,
- Ferritine normale à 76ng/ml, CST à 28%
- TSH **RF3** normale



Diapositive 4

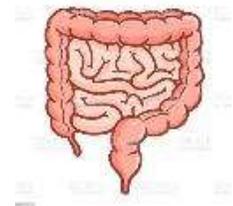
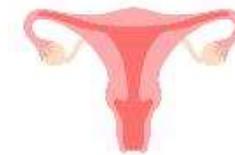
- RF2** Même police si possible, ça fait bizarre autrement
ROBIN Francois; 27/03/2023
- RF3** Mettre les chiffre en plus en g/cm² si vous avez
ROBIN Francois; 27/03/2023

Bilan d'ostéoporose réalisée en 2012

- Cortisolurie des 24h normale à 0,88 g/24h, ACTH normal
- Estradiol, FSH, LH normaux
- Prolactine normale
- Tryptase sérique négative
- Ac anti-endomysium, Ac anti-transglutaminase : négatifs

Crosslaps augmenté à 0,928 ng/ml, ostéocalcine normale à 38,9 ng/L

DMO de 2012 : Z-score total à la hanche -3,2 DS, Z-score rachis à -4,8 DS



Pour rappel : Les causes d'ostéoporose secondaire à rechercher en 1^{ere} intention chez l'adulte jeune

- Médicaments (corticoïdes++)
- Hypogonadisme
- Hyperparathyroïdie ^{RF4} primitive
- Hyperthyroïdie
- Syndrome de cushing
- Prolactinome
- Maladie cœliaque
- MICI
- Insuffisance exocrine pancréatique
- Infection VIH et traitements antirétroviraux
- Maladies inflammatoires chroniques
- Hémochromatose
- Mastocytose

Diapositive 6

RF4 rajout primitive
ROBIN Francois; 27/03/2023

Retour au cas clinique :

➔ Le bilan d'ostéoporose secondaire est négatif : il est conclu à une ostéoporose sévère de la lactation

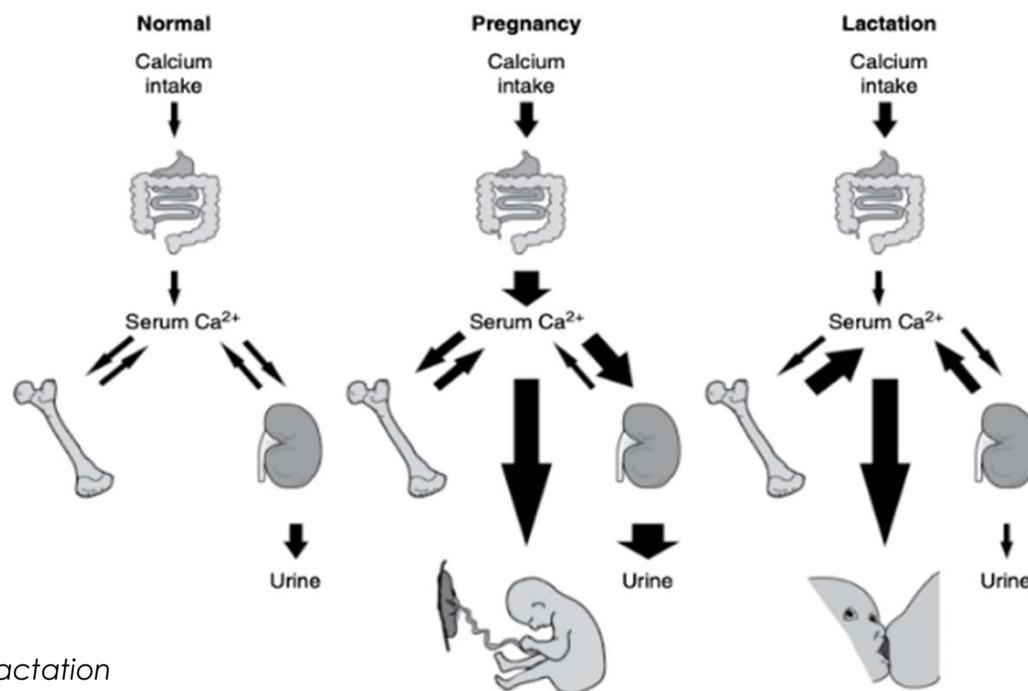
Elle est mise sous **TERIPARATIDE** à partir de 2012 pendant 18 mois puis **ADROVANCE** jusqu'en 2016

Quelques mots sur l'ostéoporose de la grossesse et de la lactation...



Ostéoporose, grossesse et lactation

Pregnancy and Lactation



Ostéoporose transitoire avec retour à une DMO normale dans les 6 à 12 mois

Conséquence clinique très rare

Ostéoporose et grossesse

▶ Durant la grossesse

- Augmentation absorption intestinal du Ca^{2+} grâce à la 1-25 OH vitamine D
- Baisse transitoire de 0 à 5% de la DMO au niveau du rachis



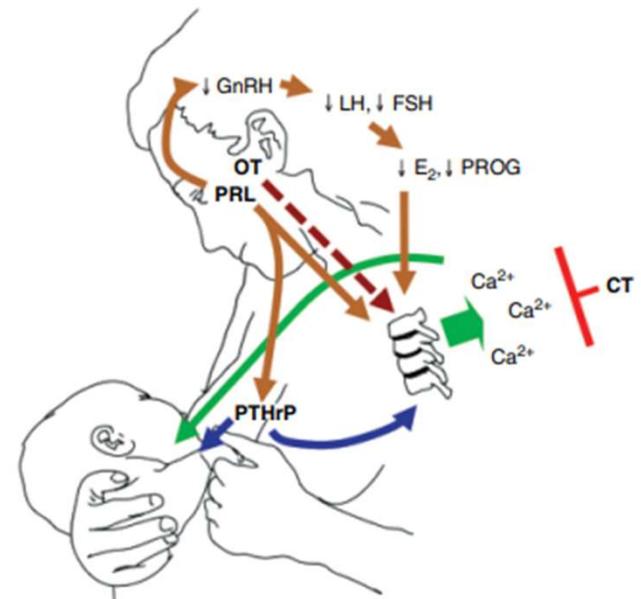
Données sur la DMO difficile à obtenir durant la grossesse

Diapositive 9

RF6 Mettre le nom de l'article en bas pour montrer qu'on cite qqn
ROBIN Francois; 27/03/2023

Ostéoporose et lactation

- ▶ Durant la lactation
 - Sécrétion de PTHrp par la glande mammaire
 - Diminution des oestrogènes protecteurs
 - Baisse transitoire de la DMO de 3 à 10% par augmentation de la resorption osseuse
- ▶ Exacerbation d'une forme secondaire ou génétique associée



Pregnancy and lactation
Christopher S. Kovacs and Henry M. Kronenberg

Retour au cas clinique

Elle est mise sous **TERIPARATIDE** à partir de 2012 pendant 18 mois puis **ADROVANCE** jusqu'en 2016

DMO 2015 : Z-score rachis : -2,5 Z-Score total hanche -2,3
DMO 2018 : Z-score rachis : -3,1 Z-score total hanche -2,4

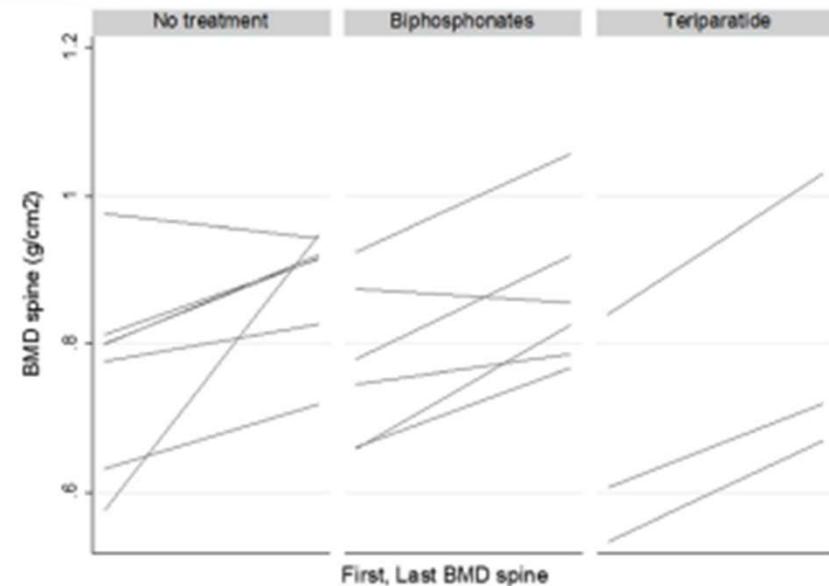


Fig. 1 Changes in bone mineral density during the follow-up

Etude française rétrospective avec 52 patientes en 2017 (M. Laroche et Al, International osteoporosis foundation and National osteoporosis foundation)

Retour au cas clinique

Nouveau bilan d'ostéoporose 2nd négatif, de plus exploration d'une potentielle insuffisance ovarienne précoce est réalisée après fenêtrage de sa pilule

Les CTX sont à 0,193 ng/ml

→ **Nette dégradation de sa DMO au rachis lombaire malgré un traitement anti-ostéoporotique**

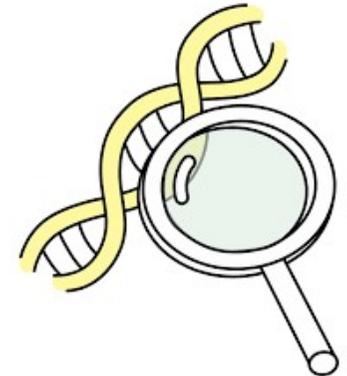
Cas clinique

Réalisation de test génétique

Un panel de 9 gènes impliqués dans l'ostéoporose sont recherchés à l'hôpital de Lariboisière en 2019

ALPL, **DKKL**, **COL1A1**, **COL1A2**, **IFTM5**, **PLS3**, **WNT1**, **WNT3A** et **LRP5**

→ Présence d'une mutation hétérozygote dans **l'intron 12 du gène LRP5**



Rappel sur la recherche génétique dans le cadre d'une ostéoporose

- ▶ COL1A1 et COL1A2 impliqués dans l'ostéogénèse imparfaite



- ▶ WNT 1

- Homozygote : impliqué dans des syndrome ostéogénèse imparfaite-like avec petite taille, déformation, trouble du développement du système nerveux
- Hétérozygote : ostéoporose génétique transmise de manière dominante

- ▶ PLS3 : situé sur le chromosome X, ne touchant que les hommes, fractures sévères et multiples principalement rachidienne



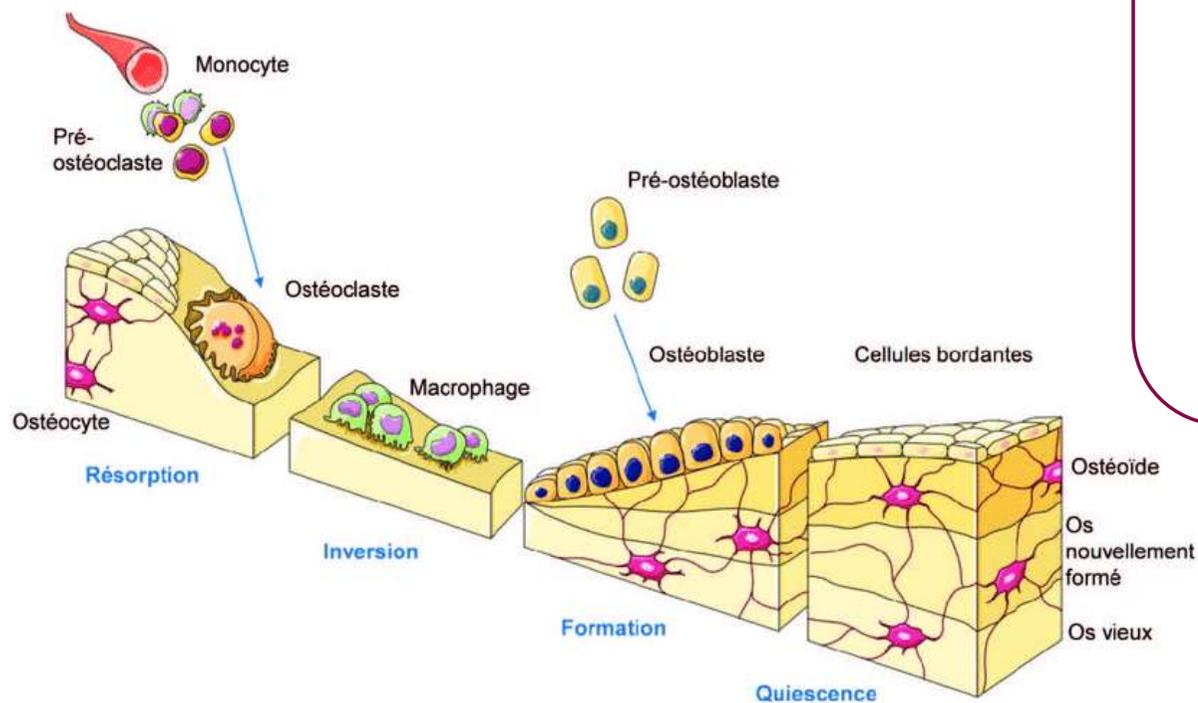
Rappel sur la recherche génétique dans le cadre d'une ostéoporose

- ▶ ALPL : impliqué dans l'Hypophosphatasie
- ▶ IFTM5 : impliqué dans l'Ostéogénèse imparfaite de type V
- ▶ DKK1 : impliqué dans l'Ostéoporose idiopathique juvénile

Intéressons-nous à la mutation du gène LRP5....



Rappel sur les voies du remodelage osseux

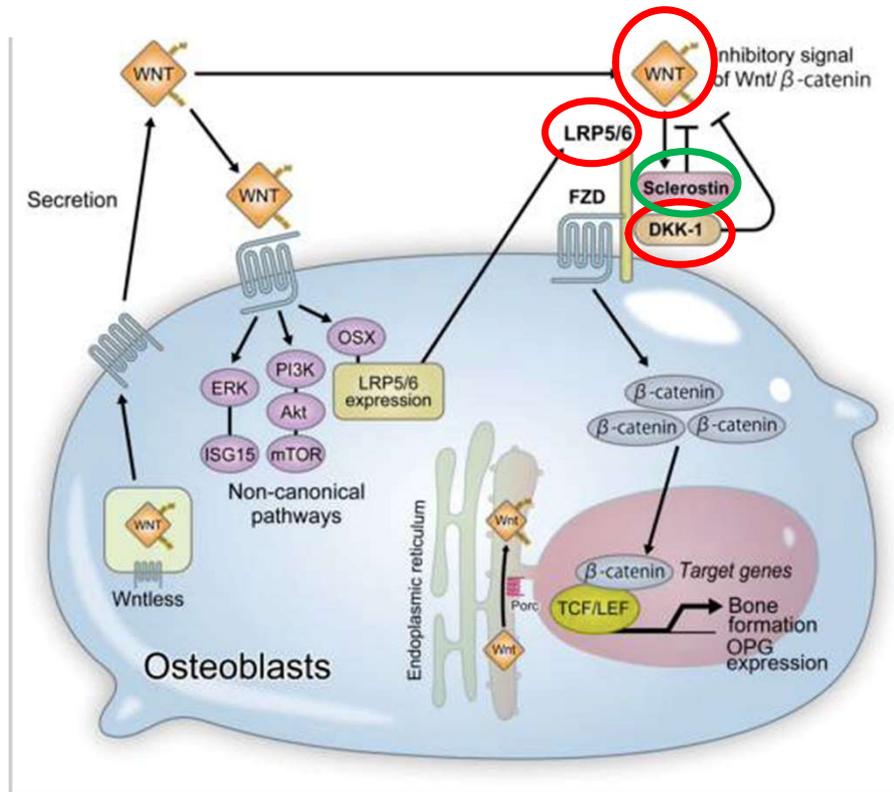


- **Matrice organique (30% de la masse osseuse)**
 - 90% de protéines collagéniques (collagène 1)
 - 10% de protéines non collagéniques
- **Matrice Inorganique (60% de la masse osseuse)**
Cristal d'hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)
- **Eau du système canaliculaire (10%)**

Diapositive 16

RF7 Fond moins flashy dans l'encadré pour évoter les convulsions au fond de la salle
ROBIN Francois; 27/03/2023

La voie WNT et la protéine LRP5



Mutation responsable de pathologie induisant de l'ostéoporose

Cible thérapeutique

La mutation LRP5

- ▶ Mutation homozygote = syndrome ostéoporose-pseudogliome
Ostéoporose et cécité dès l'enfance
- ▶ Mutation hétérozygote = ostéoporose précoce +/- rétinopathie



*Cohorte avec 372 patients atteints d'ostéoporose précoce
(Okamoto et Al, 2017) mutation LRP5 ou LRP6 dans 8,3% des cas*

Fin du cas clinique

- ▶ Dernière DMO en décembre 2021 : Z-Score au rachis à -3,2 Z-Score à la hanche à -2,3
- ▶ Devant une stabilité des crosslaps, de la DMO et l'absence de nouvelles fractures, il est préconisé une surveillance des crosslaps tous les 6 mois avec un suivi rhumatologique annuel et une DMO tous les 2 ans
- ▶ Pas de nouvelle thérapeutique médicamenteuse, poursuite de la supplémentation en vitamine D
- ▶ Actuellement pas de traitement codifié pour la prise en charge de la mutation LRP5

Diapositive 19

RF8

je suis pas certain que la couleur plaise à PG mais il faut être à l'aise avec sa présentation, vous ferez comme vous le sentez

ROBIN Francois; 27/03/2023

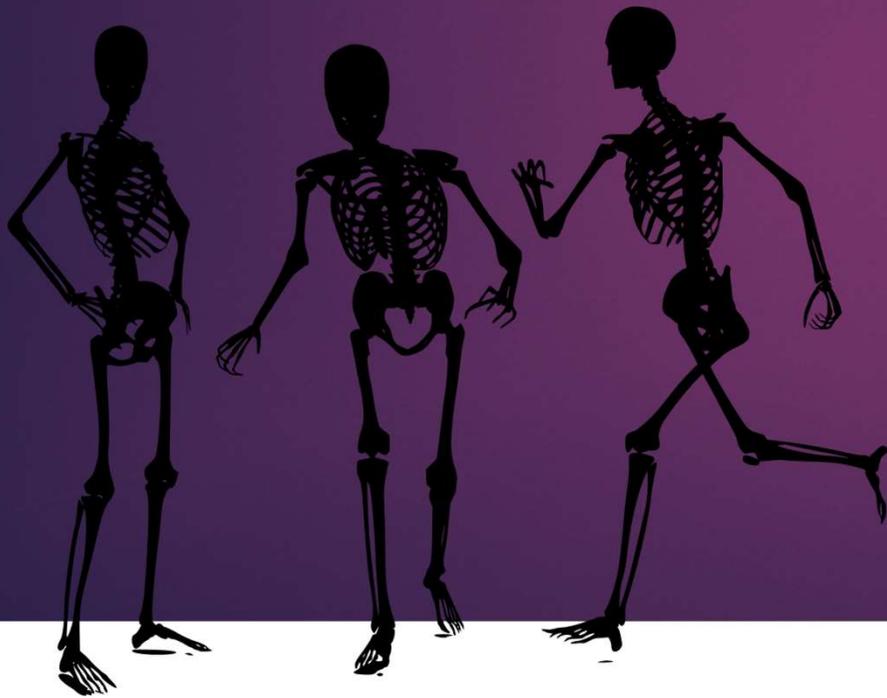
Aide à la prise en charge de l'ostéoporose chez la personne jeune

Fracture Risk Stratification & Further Management

<p>Very High Risk Patients</p> <p><u>Identification</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Fragility fracture at a major site (hip/pelvis, vertebrae, humerus)• Multiple fragility fractures• Fragility fracture despite anti-resorptive therapy for >12 months <p><u>Management</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Anabolic therapy[§], in the absence of contraindications	<p>High Risk Patients</p> <p><u>Identification</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Fragility fracture• Z-score ≤ -2.0 AND<ul style="list-style-type: none">• GIO with ongoing exposure to moderate-high dose glucocorticoids or• Other chronic disease with worsening BMD on subsequent DXA <p><u>Management</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Anabolic or anti-resorptive therapy^{§§}, in the absence of contraindications	<p>Lower Risk Patients</p> <p><u>Identification</u></p> <ul style="list-style-type: none">• BMD Z-score ≤ -2 in the setting of underlying chronic disease, without fragility fracture or glucocorticoid use <p><u>Management</u></p> <ul style="list-style-type: none">• As for Initial Management
<p>Ongoing Management</p>		
<ul style="list-style-type: none">• DXA after 1-2 years to monitor trajectory over time and/or the response to therapy• The frequency of DXA scans will depend on the initial fracture risk		

Dilemmas in the Management of Osteoporosis in Younger Adults, 2022, Madhuni Herath et al.

Merci pour votre
attention !



Voie WNT et perspective thérapeutique

- ▶ ROMOSOZUMAB = anticorps anti-sclérostine
- ▶ AMM au Japon et aux Etats-Unis
- ▶ Favorise la formation osseuse et diminue la résorption osseuse
- ▶ 4 essais cliniques de phase III : augmentation de la DMO, stimulation de la formation osseuse et diminution de la résorption osseuse

Intérêt à court terme ++

Discuté car potentielle toxicité cardiovasculaire