

# Passons !  
à l'Action!

OSTÉOPOROSE &  
MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Des pathologies étroitement liées ?



# Réalisé en collaboration avec  
le Pr Michel LAROCHE  
Rhumatologue, CHU Toulouse

**AMGEN**<sup>®</sup>



# Editorial

Pr Michel LAROCHE  
Rhumatologue,  
CHU Toulouse

J'ai eu la chance d'apprendre la Rhumatologie au contact du professeur Jacques Arlet qui, avec son alter-ego orthopédiste, le professeur Paul Ficat, a été un des premiers à décrire l'ostéonécrose aseptique de hanche et à en démontrer l'origine ischémique.

J'ai encore en mémoire une diapositive que me légua Jacques Arlet où était inscrit « La circulation osseuse assure la vie de l'os, comme la circulation cardiaque assure la vie du cœur »

Jacques Arlet m'envoya en stage à Munich, chez le Pr Burkhardt, anatomopathologiste allemand, qui avait rédigé un ouvrage illustré sur l'anatomie des vaisseaux intra-osseux et leurs pathologies. Pratiquant déjà l'histomorphométrie, j'appris ainsi à reconnaître les artères et artérioles de l'os, leurs pathologies et leurs relations étroites avec les cellules osseuses.

L'ostéonécrose de hanche pouvait être une ischémie osseuse aiguë, l'ostéoporose, dans certains cas, pourrait résulter d'une ischémie chronique, chez des malades atteints d'artériosclérose.

Cette hypothèse fut étayée dès 1990, par une étude épidémiologique publiée dans le Lancet, qui montra qu'une diminution d'une déviation standard de la densité minérale osseuse (DMO) augmentait de 40 % le risque de décès cardio-vasculaire. La mesure de la DMO prédisait plus que la prise de la tension artérielle le risque d'AVC.<sup>1</sup>

Des dizaines d'études épidémiologiques, depuis celle-ci, convergent : nous en savons assez pour qu'un malade atteint d'ischémie coronarienne ait une ostéodensitométrie et qu'un malade ostéoporotique bénéficie d'une épreuve d'effort, mais l'inertie médicale fait qu'avant que les médecins s'approprient une connaissance et l'appliquent, une vingtaine d'années s'écoule... Sauf pour la COVID-19 où quelques mois ont suffi pour synthétiser des vaccins et les proposer à la population.

# Sommaire

## #1 EPIDÉMIOLOGIES CROISÉES : OSTÉOPOROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

#1.1 Prévalence des événements osseux chez les patients avec atteinte cardiovasculaire

#1.2 Prévalence des événements cardiovasculaires chez les patients ostéoporotiques

## #2 DES MÉCANISMES PARTAGÉS LIANT OSTÉOPOROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

#2.1 Des facteurs de risque communs

#2.2 Des mécanismes physiopathologiques communs

## #3 INTÉGRATION EN PRATIQUE CLINIQUE, COMMENT PRENDRE EN COMPTE OSTÉOPOROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES ?

#3.1 Quels sont les effets des traitements cardiovasculaires sur l'ostéoporose et inversement ?

#3.2 Qu'en est-il des mesures hygiéno-diététiques ?

# #1 EPIDÉMIOLOGIES CROISÉES : OSTÉOPOROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

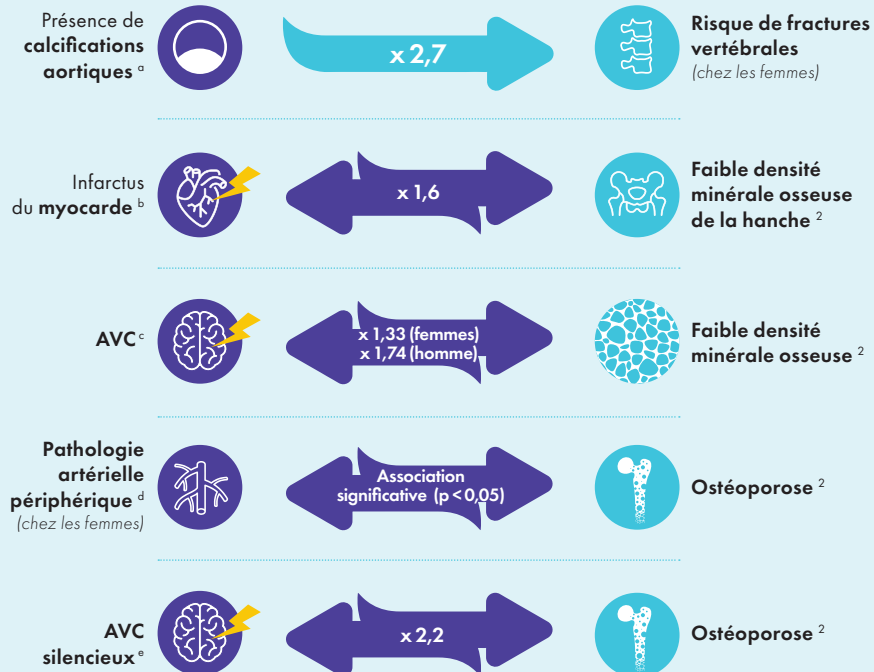
## #1.1 PRÉVALENCE DES ÉVÉNEMENTS OSSEUX CHEZ LES PATIENTS AVEC ATTEINTE CARDIOVASCULAIRE

De nombreuses études se sont intéressées aux corrélations entre pathologies osseuses et maladies cardiovasculaires et ont démontré leurs liens.<sup>2</sup>

Il a été montré chez **les patients avec atteinte cardiovasculaire (CV) un risque accru de perte osseuse et de fracture.**<sup>3</sup>

Selon les études, diverses pathologies cardiovasculaires ont été associées à des anomalies ou événements osseux (fractures, baisse de la densité minérale osseuse, ostéoporose...)<sup>2</sup>.

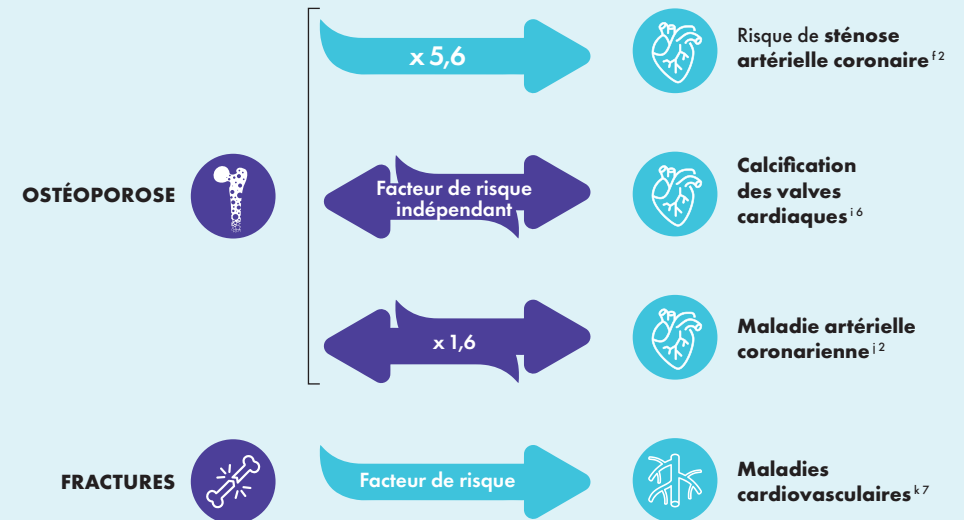
### LIENS ENTRE MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET ÉVÉNEMENTS OSSEUX



## #1.2 PRÉVALENCE DES ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES CHEZ LES PATIENTS OSTÉOPOROTIQUES

A l'inverse, il a également été montré une **augmentation de la prévalence des maladies cardiovasculaires chez les patients ostéoporotiques.**<sup>5</sup>

### LIENS ENTRE MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET ÉVÉNEMENTS OSSEUX



**a** : étude prospective portant sur 1724 femmes ménopausées suivies pendant 5 ans ; **b** : étude prospective sur 6872 patients avec un suivi de 5,7 ans ; **c** : étude prospective portant sur 744 hommes suivis pendant 7,5 ans ; **d** : étude prospective sur 1332 individus sains ; **e** : étude rétrospective sur 646 individus âgés de 50 à 75 ans. **f** : étude rétrospective portant sur 209 patients (majoritairement des femmes) ; **i** : revue systématique de 23 études ; **j** : étude transversale portant sur 2235 patients âgés de 65 ans ou plus suivis en routine ; **k** : revue systématique et méta-analyse de 28 études (1107885 patients sur un temps médian de suivi de 5 ans).<sup>2,4,6,7</sup>

Au niveau épidémiologique, ostéoporose et maladies cardiovasculaires sont étroitement liées. Mais ces pathologies partagent bien plus...

# #2

## DES MÉCANISMES PARTAGÉS ENTRE OSTÉOPOROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

### #2.1 DES FACTEURS DE RISQUE COMMUNS

Si certains facteurs de risque doivent être considérés pour l'ostéoporose (consommation d'alcool, apport insuffisant de calcium) ou pour les maladies cardiovasculaires (stress, hypertension), **d'autres sont pertinents à prendre en compte dans les 2 pathologies.**<sup>2</sup>

Parmi ceux-ci, **le vieillissement est de loin le facteur le plus important mais la ménopause, la carence en œstrogènes, l'absence d'activité physique, le déficit en vitamine D et le tabac jouent aussi des rôles majeurs**, tout comme le **diabète sucré** et l'**inflammation**.<sup>2,8,9</sup>  
Le **genre** (masculin ou féminin) et l'**obésité**, quant à eux, exercent des **effets opposés** en fonction des maladies.<sup>2</sup>

### FACTEURS SPÉCIFIQUES ET COMMUNS À L'OSTÉOPOROSE ET AUX MALADIES CV

D'APRÈS LAROCHE ET AL. 2017<sup>2</sup>

#### OSTÉOPOROSE

- Consommation d'alcool
- Apport inadéquat de calcium

#### FACTEURS COMMUNS

- Vieillesse
- Ménopause
- Activité physique
- Déficit en vitamine D
  - Tabac
  - Diabète
  - Inflammation

#### FACTEURS À EFFET OPPOSÉ

- Sexe (masculin ou féminin)
- Obésité

Stress  
Hypertension

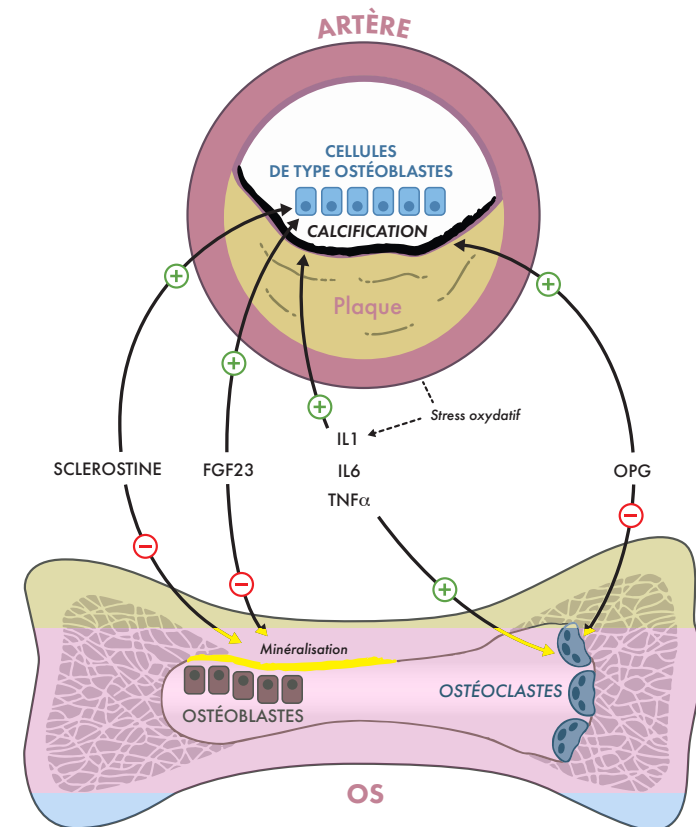
#### MALADIES CARDIOVASCULAIRES

### #2.2 DES MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES COMMUNS

Au-delà des facteurs de risque communs, ostéoporose et maladies CV partagent également des mécanismes physiopathologiques communs. Ceux-ci sont présentés ci-dessous avec l'exemple de l'athérosclérose.

### FACTEURS COMMUNS IMPLIQUÉS DANS LE REMODELAGE OSSEUX ET DANS LA FORMATION DE PLAQUE D'ARTHÉROME.

D'APRÈS LAROCHE ET AL. 2017<sup>2</sup>



# #2 DES MÉCANISMES PARTAGÉS ENTRE OSTÉOPOROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Les études de ces mécanismes partagés ont notamment montré que<sup>2,8,10</sup> :

- Les **cytokines pro-inflammatoires** (IL-1, IL-6 et TNF $\alpha$ ) jouent un rôle sur la calcification vasculaire et sur l'ostéoporose.
- Le **stress oxydatif**, corrélé au vieillissement, augmente la production de lipides oxydés induisant la différenciation en ostéoclastes au niveau de l'os mais qui stimule celle des ostéoblastes au niveau des plaques d'athérome.
- L'**ostéoprotégérine** (OPG), inhibiteur naturel du rankL et donc de la stimulation des ostéoclastes, pourrait également agir comme un régulateur autocrine et paracrine des calcifications vasculaires.
- La **sclérostine** est inversement corrélée à la valeur de densité minérale osseuse et à l'étendue des calcifications vasculaires chez des patients présentant une fonction rénale normale.
- Les **taux de FGF23**, un régulateur métabolique du phosphore, sont liés à la mortalité cardiovasculaire mais aussi au risque de fractures non vertébrales.
- La réduction de la vascularisation osseuse secondaire à l'artériosclérose pourrait avoir un effet délétère direct sur le remodelage osseux comme le suggère la diminution de la DMO du membre siège d'ischémie chez des artéritiques asymétriques.

Ostéoporose et maladies CV partageraient des voies physiopathologiques communes...<sup>2,8,11</sup>  
Par conséquent, il semble important de s'interroger sur les effets que les traitements de chacune de ces pathologies peuvent exercer sur l'autre.

# #3 INTÉGRATION EN PRATIQUE CLINIQUE, COMMENT PRENDRE EN COMPTE OSTÉOPOROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES ?

## #3.1 QUELS SONT LES EFFETS DES TRAITEMENTS CARDIOVASCULAIRES SUR L'OSTÉOPOROSE ET INVERSEMENT ?

Selon les classes thérapeutiques, **les effets peuvent être variables**<sup>3,8,11</sup> :

TRAITEMENTS À VISÉE CARDIOVASCULAIRE	EFFET SUR L'OS
Statines	+ sur les marqueurs biologiques du remodelage osseux et de la densité minérale osseuse
Bêta-bloqueurs	+ sur le remodelage osseux
Thiazidiques	+ sur la résorption tubulaire du calcium
Diurétiques de l'anse	- Aggravation de la perte osseuse

TRAITEMENTS UTILISÉS DANS L'OSTÉOPOROSE	EFFET SUR LE SYSTÈME CV
Anti-résorbeurs	Pas d'effet clinique démontré + sur l'évolution des plaques vasculaires calcifiées
Calcium	+ Pression artérielle, poids, rapport HDL/LDL... - Augmentation du risque d'infarctus du myocarde à forte dose
Vitamine D	Pas d'effet clinique démontré + Liens potentiels entre déficit de vitamine D et mortalité cardiovasculaire

D'après Laroche *et al.* 2017<sup>3</sup>

# #3

## INTÉGRATION EN PRATIQUE CLINIQUE, COMMENT PRENDRE EN COMPTE OSTÉOPOROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES ?

### #3.2 QU'EN EST-IL DES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES ?<sup>5,12,13,14</sup>

Les mesures hygiéno-diététiques à appliquer sont communes aux 2 pathologies (Cf. ci-dessous), auxquelles s'ajoutent pour les maladies CV les cibles thérapeutiques classiques (Cf. recommandations ESC) comme le taux de LDL-C, la pression artérielle, les triglycérides etc. et pour l'ostéoporose la modération de la consommation d'alcool (Cf. recommandations du GRIO).

#### MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES COMMUNES À L'OSTÉOPOROSE ET AUX MALADIES CV



IMC entre 20 et 25 kg/m<sup>2</sup>



Pratique d'une activité physique régulière



Alimentation équilibrée



Arrêt du tabac

En pratique clinique, une prise en compte de l'ensemble de ces comorbidités ainsi que le ratio bénéfique/risque des traitements sont primordiaux et les options thérapeutiques sont à discuter avec chaque patient.<sup>5</sup>

## BIBLIOGRAPHIE

1. Browner, W. S. *et al.* Non-trauma mortality in elderly women with low bone density. *Lancet*. 1991;338(8763):355-8.
2. Laroche, M. *et al.* Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine*. 2017;84:427-32.
3. Laroche, M. *et al.* Effet des médicaments de l'ostéoporose sur les maladies cardiovasculaires et effet des médicaments à visée cardiovasculaire sur l'ostéoporose. *La Presse Médicale*. 2017;46:159-64.
4. Zhou, R. *et al.* The Association between Aortic Calcification and Fracture Risk in Postmenopausal Women in China: The Prospective Chongqing Osteoporosis Study. *Plos One*. 2014;9:e93882.
5. Briot, K. *et al.* 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2018;85:519-30.
6. Carrai, P. *et al.* Calcification of Cardiac Valves in Metabolic Bone Disease: An Updated Review of Clinical Studies. *Clinical Interventions in Aging*. 2020;15:1085-95.
7. Veronese, N. *et al.* Relationship between low bone mineral density and fractures with incident cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1126-35.
8. Szekanecz, Z. *et al.* Common mechanisms and holistic care in atherosclerosis and osteoporosis. *Arthritis Research & Therapy*. 2019;21:15.
9. den Uyl, D. *et al.* (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13:R5.
10. Laroche, M. *et al.* Bone mineral decrease in the leg with unilateral chronic occlusive arterial disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(1):103-6.
11. Fuggle, N. R. *et al.* Assessment of cardiovascular safety of anti-osteoporosis drugs. *Drugs*. 2020;80:1537-52.
12. Mach, F. *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2019;00:1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
13. HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse. Juillet 2006.
14. Ameli. Vivre avec une ostéoporose. Décembre 2020. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/vie-quotidien>. Consulté le 20/10/20.

## ABRÉVIATIONS

**AVC** : accident vasculaire cérébral ; **CV** : cardiovasculaire ; **DMO** : densité minérale osseuse ; **ESC** : Société Européenne de Cardiologie ; **GRIO** : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses ; **IMC** : indice de masse corporelle ; **OP** : ostéoporose ; **MCV** : maladie cardiovasculaire.

# # Passons à l'Action!

## MESSAGES CLÉS

- # Les études épidémiologiques montrent systématiquement des liens entre OP et MCV, longtemps considérées comme indépendantes et notamment :
  - Une prévalence augmentée des événements CV chez les patients ostéoporotiques.
  - Une prévalence augmentée de l'ostéoporose et des événements fracturaires chez les patients souffrant de pathologies CV.
- # Les mécanismes physiopathologiques de ces pathologies sont en partie communs. En conséquence, les traitements d'une pathologie peuvent affecter l'autre et inversement.
- # Prendre en compte l'association de ces pathologies chez un même patient paraît nécessaire afin de choisir les combinaisons thérapeutiques pour l'une ou l'autre présentant le meilleur ratio bénéfice/risque.
- # Les données épidémiologiques concernant l'association entre ostéoporose et maladies cardio-vasculaires qui s'accumulent depuis plus de 20 ans pourraient dès à présent nous inciter à proposer une ostéodensitométrie osseuse chez les malades ayant eu un infarctus du myocarde ou un AVC et à réaliser une épreuve d'effort ainsi qu'un Doppler artériel chez les malades ayant eu une fracture ostéoporotique.