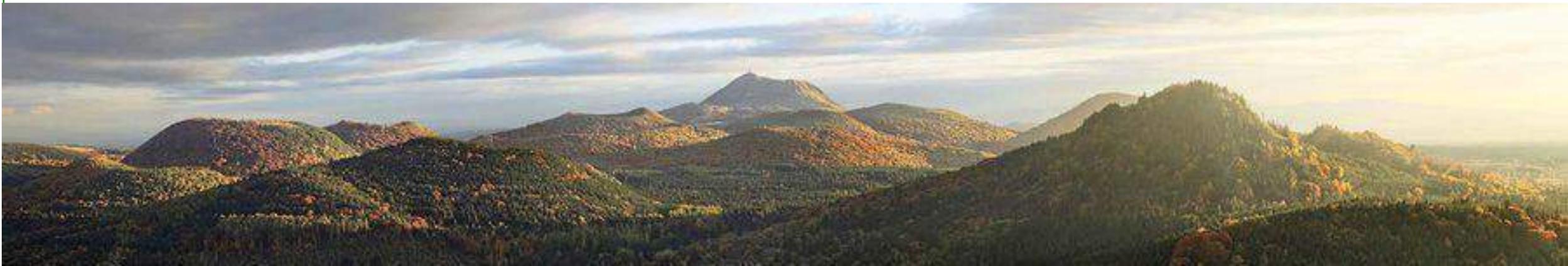
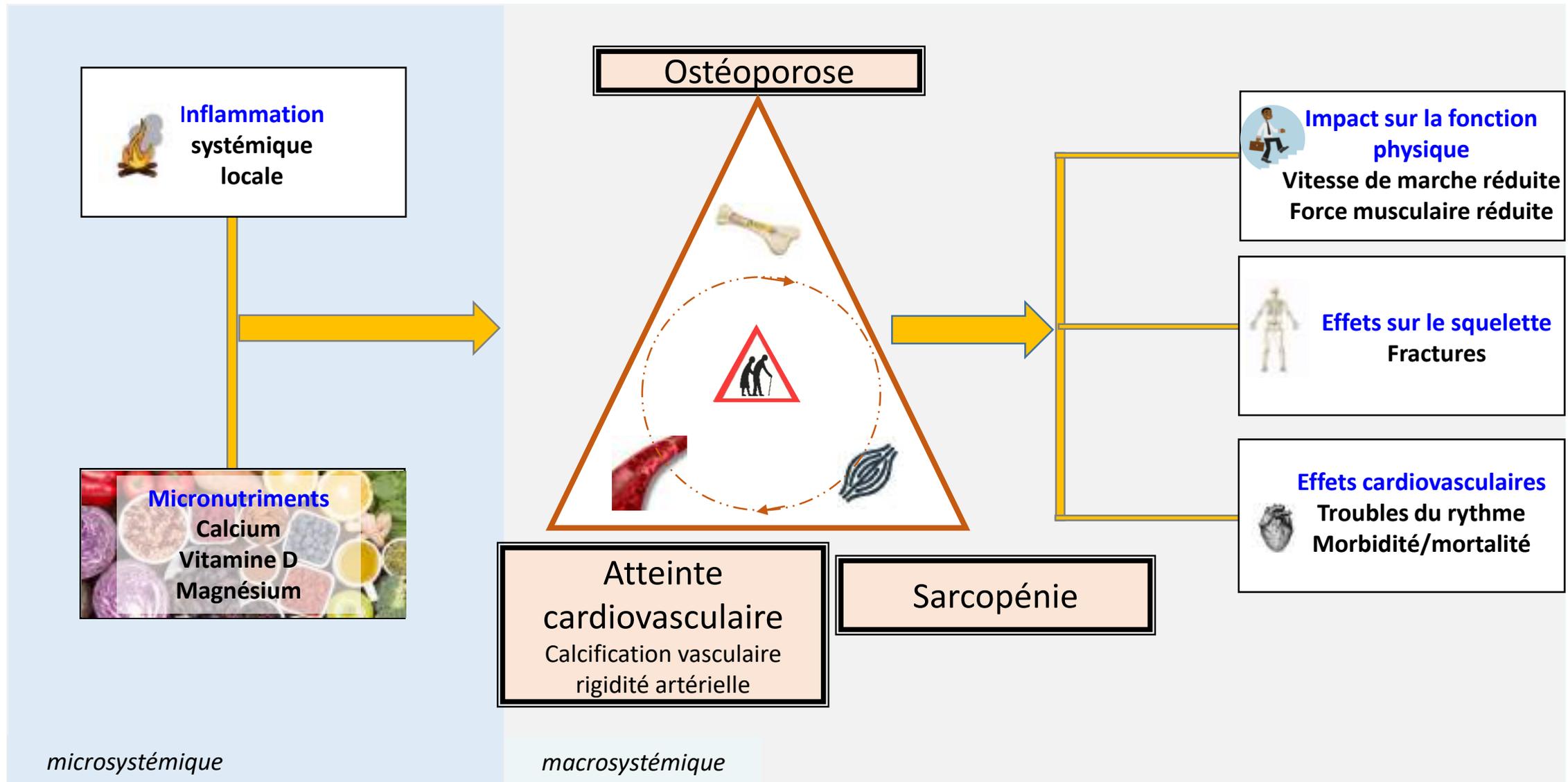


# Ostéoporose et Risque Cardiovasculaire

DPC  
09/09/2021

**Marie-Eva PICKERING**





Adapté de Rodriguez et al., 2018



LIENS OS ET CARDIOVASCULAIRE

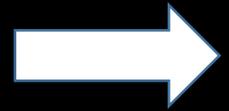


TRAITEMENTS ANTIOSTEOPOROTIQUES ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE



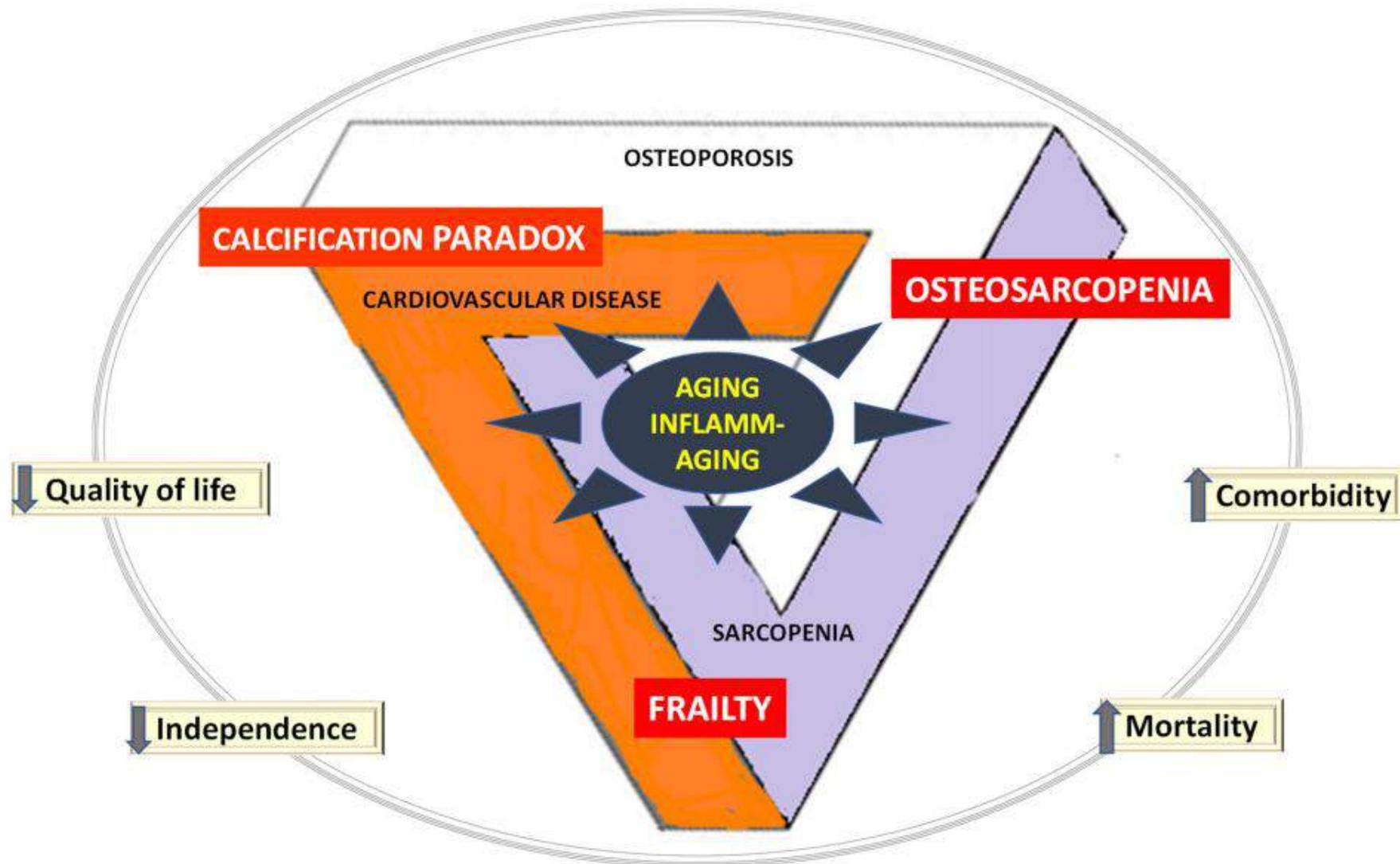
ETUDE VASCO





LIENS OS ET CARDIOVASCULAIRE



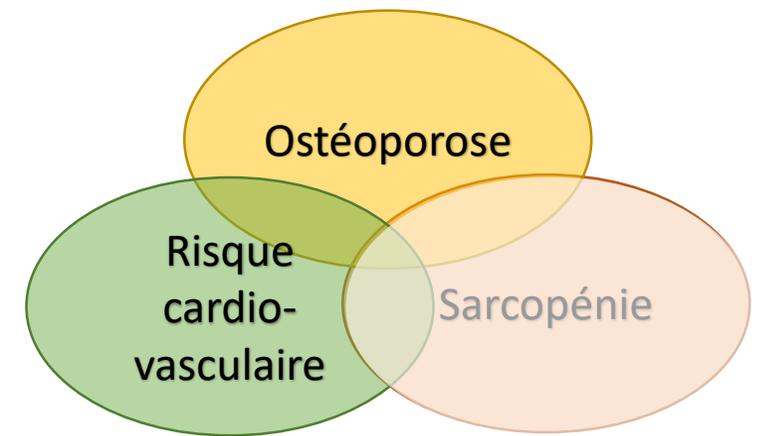


**OSTEOPOROSE - SARCOPENIE**

- Coexistence chez le sujet âgé<sup>1,2</sup>
- Ostéoporose prédictive de sarcopénie?<sup>3</sup>

Figure Pickering et al., IJMS 2021 ; 1- Tournadre et al, 2019 ; 2- Tarantino et al, 2015 ; 3- Yoshimura et al, 2017

## OSTEOPOROSE – RISQUE CARDIOVASCULAIRE



- **Fracture vertébrale** ostéoporotique :  
risque x 4 d'événement cardiovasculaire majeur <sup>1,2</sup>
- **Fracture de hanche** :  
plus grand risque d'infarctus du myocarde <sup>3</sup>
- **Cardiopathie** ischémique :  
plus grand risque de fracture de hanche <sup>4</sup>

Risque osseux

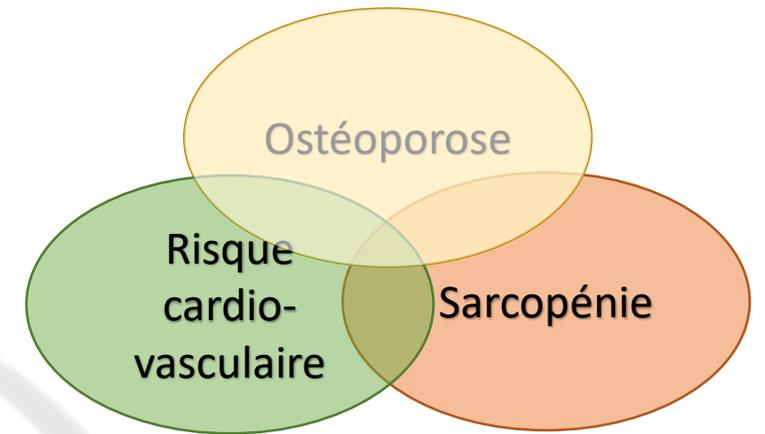
Risque cardiovasculaire

# SARCOPENIE – RISQUE CARDIOVASCULAIRE

- Sarcopénie : Augmentation de la mortalité cardiovasculaire<sup>1-4</sup>
- Faible masse musculaire squelettique : plus grande prévalence de calcifications coronaires<sup>5</sup>
- Insuffisance cardiaque chronique : jusqu'à 20% de sarcopénie<sup>6</sup>
- Calcifications vasculaires ↔ sarcopénie dans les 5 ans chez la ♀ âgée<sup>7</sup>

Risque de sarcopénie

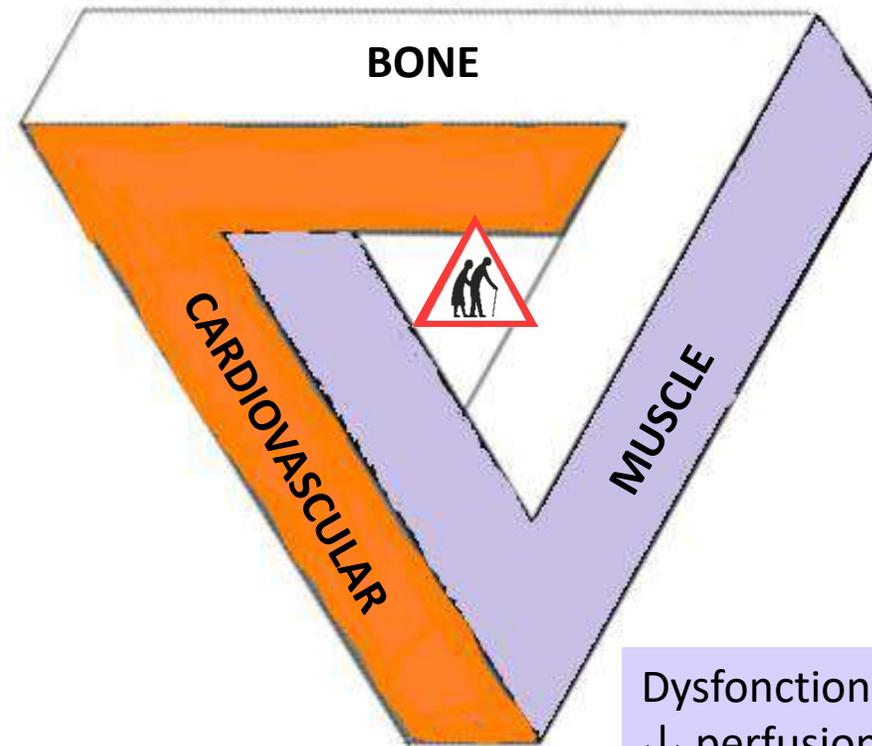
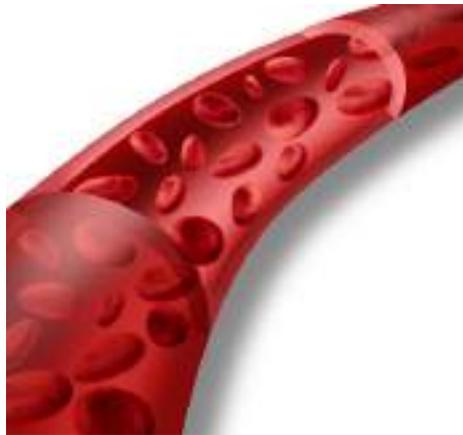
Risque cardiovasculaire



## LE « PARADOXE CALCIQUE »

Changement phénotypique de  
cellules vasculaires  
Sécrétion de marqueurs  
ostéogéniques au niveau vasculaire

Marqueurs osseux : impact  
cardiovasculaire?



Dysfonction musculaire  
↓ perfusion, O<sup>2</sup>

## LA CALCIFICATION AORTIQUE ABDOMINALE : UN DES PIVOTS DE LA RELATION

- **Risque x 2,3 de fracture**

de l'extrémité supérieure du fémur  
chez la femme ménopausée <sup>1</sup>

- CAA sévères :  
risque de fracture vertébrale  
chez l'homme âgé <sup>2</sup>

**Risque  
osseux**

**Calcification  
de l'Aorte  
Abdominale**

**Risque  
cardiovasculaire**

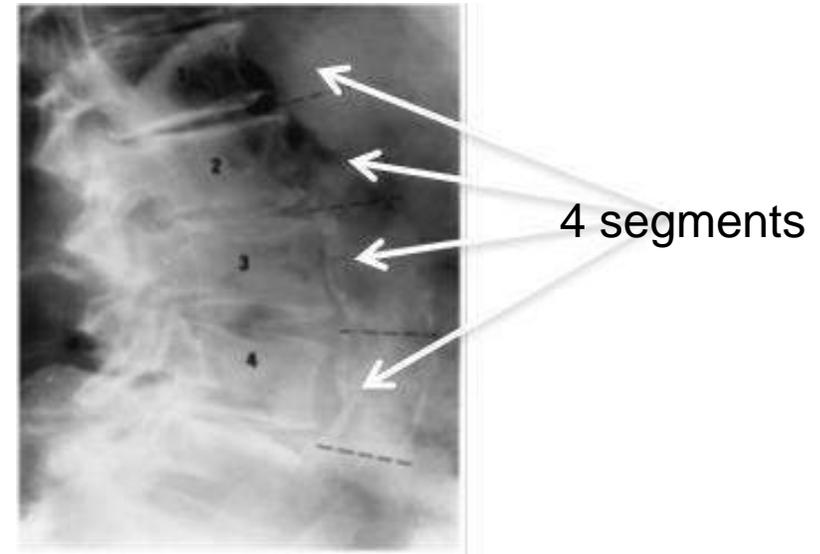
- **Plus grand risque de morbidité et mortalité cardiovasculaire** <sup>4,5,6</sup>

- Perte osseuse // progression des CAA après ajustement sur l'âge et facteurs confondants<sup>3</sup>

## EVALUATION DES CAA

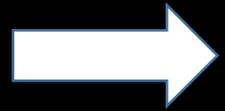
### Radiographies du rachis de profil

Evaluation de CAA par  
score semi-quantitatif de  
Kauppila  
de 0 à 24 points



Pour chaque segment : score (0-3)  
de la longueur de la calcification  
pour le mur antérieur et postérieur

*Lecture comparative  
des radiographies sur  
le négatoscope*



LIENS OS ET CARDIOVASCULAIRE



TRAITEMENTS ANTIOSTEOPOROTIQUES ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE



**IMPACT DES TRAITEMENTS ANTI OSTEOPOROTIQUES**

**BISPHOSPHONATES**

**ANALOGUES PTH**

**SERM**

**RANK/RANKL/OPG system**

**Wnt/beta catenin**

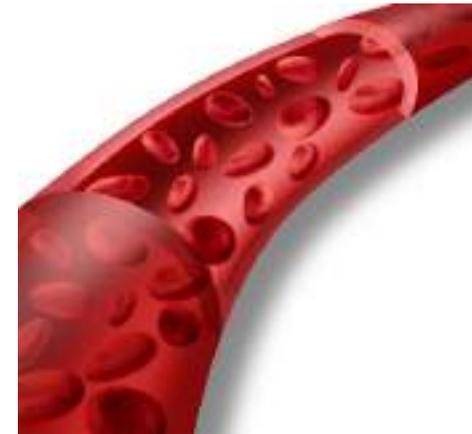
## BISPHOSPHONATES : CHEZ L'ANIMAL



Diminution des plaques d'athérosclérose<sup>1,2</sup> indépendamment des changements de profils lipidiques<sup>3</sup>

Effet bénéfique?

- ↑ Elasticité artérielle<sup>4</sup>
- ↓ Résistances vasculaires systémiques<sup>4</sup>
- ↓ Epaisseur intima media de la carotide<sup>4</sup>
- Inhibition de la voie du mévalonate<sup>5</sup>
- ↓ Calcifications intra vasculaires<sup>6</sup>

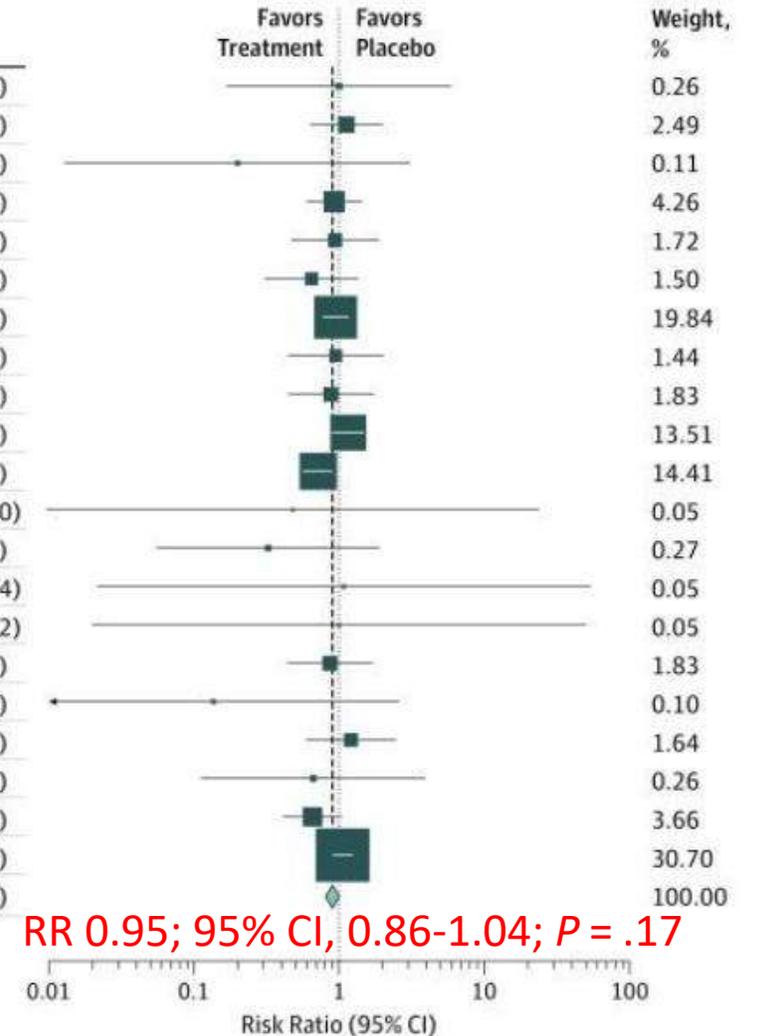


BISPHOSPHONATES : CHEZ L'HOMME

2 méta analyses :  
Absence d'impact sur la  
mortalité cardiovasculaire<sup>1,2</sup>

Study	Treatment No./Total No.	Placebo No./Total No.	Risk Ratio (95% CI)
Lieberman et al, <sup>35</sup> 1995	3/597	2/397	1.00 (0.17-5.94)
Black et al, <sup>36</sup> 1996	24/1022	21/1005	1.12 (0.63-2.01)
Ravn et al, <sup>40</sup> 1996	1/150	1/30	0.20 (0.01-3.11)
Cummings et al, <sup>37</sup> 1998	37/2214	40/2218	0.93 (0.59-1.44)
Harris et al, <sup>45</sup> 1999	15/813	16/815	0.94 (0.47-1.89)
Reginster et al, <sup>46</sup> 2000	11/407	17/407	0.65 (0.31-1.36)
McClung et al, <sup>47</sup> 2001	167/3104	178/3134	0.95 (0.77-1.16)
Chestnut et al, <sup>41</sup> 2004	19/1954	10/975	0.95 (0.44-2.03)
Recker et al, <sup>42</sup> 2004	23/1911	13/949	0.88 (0.45-1.73)
Black et al, <sup>31</sup> 2007	130/3862	112/3852	1.16 (0.90-1.48)
Lyles et al, <sup>29</sup> 2007	101/1054	141/1057	0.72 (0.56-0.91)
Välimäki et al, <sup>48</sup> 2007	0/115	0/55	0.48 (0.01-23.90)
Boonen et al, <sup>49</sup> 2009	2/191	3/93	0.32 (0.06-1.91)
McClung et al, <sup>43</sup> 2009	0/77	0/83	1.08 (0.02-53.64)
Yan et al, <sup>38</sup> 2009	0/280	0/280	1.00 (0.02-50.22)
Boonen et al, <sup>50</sup> 2012	15/588	18/611	0.87 (0.44-1.70)
Smerud et al, <sup>44</sup> 2012	0/66	3/63	0.14 (0.01-2.59)
Greenspan et al, <sup>51</sup> 2015	14/89	12/92	1.21 (0.59-2.46)
Nakamura et al, <sup>52</sup> 2017	2/333	3/332	0.66 (0.11-3.95)
Reid et al, <sup>30</sup> 2018	27/1000	41/1000	0.66 (0.41-1.06)
McCloskey et al, <sup>39</sup> 2007	264/2796	249/2796	1.06 (0.90-1.25)
Total	856/22623	881/2024	0.95 (0.86-1.04)

*I*<sup>2</sup> for heterogeneity = 0%



Forest Plot bisphosphonates et mortalité toute cause

## BISPHOSPHONATES : CHEZ L'HOMME

### RISEDRONATE

Tendance à un effet bénéfique?

↔ événements cardiovasculaires majeurs <sup>3</sup>

↓ mortalité cardiovasculaire et ↓ mortalité par AVC pour le bras 2,5mg (pas 5mg)

↔ Mortalité liée aux pathologies coronaires artérielles



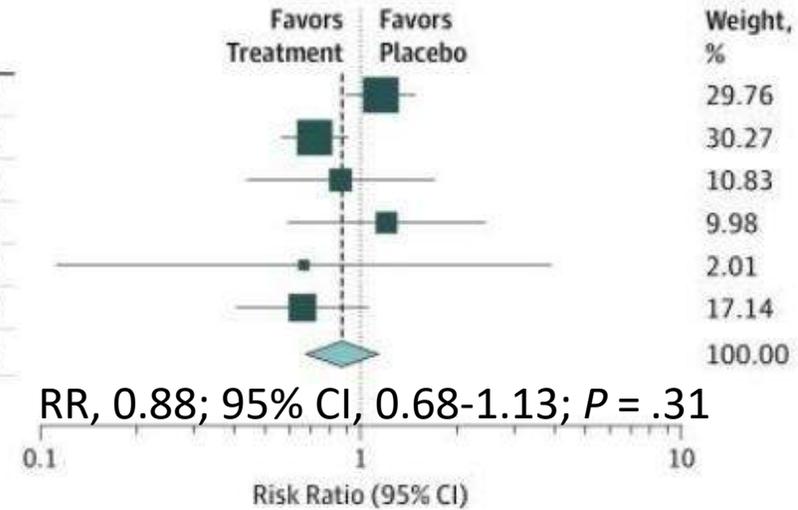
BISPHOSPHONATES : CHEZ L'HOMME

ACIDE ZOLEDRONIQUE

Pas de différence significative<sup>1</sup>

Source	Treatment No./Total No.	Placebo No./Total No.	Risk Ratio (95% CI)
Black et al, <sup>31</sup> 2007	130/3862	112/3852	1.16 (0.90-1.48)
Lyles et al, <sup>29</sup> 2007	101/1054	141/1057	0.72 (0.56-0.91)
Boonen et al, <sup>50</sup> 2012	15/588	18/611	0.87 (0.44-1.70)
Greenspan et al, <sup>51</sup> 2015	14/89	12/92	1.21 (0.59-2.46)
Nakamura et al, <sup>52</sup> 2017	2/333	3/332	0.66 (0.11-3.95)
Reid et al, <sup>30</sup> 2018	27/1000	41/1000	0.66 (0.41-1.06)
Total	289/6926	327/6944	0.88 (0.68-1.13)

$I^2$  for heterogeneity = 48.2%



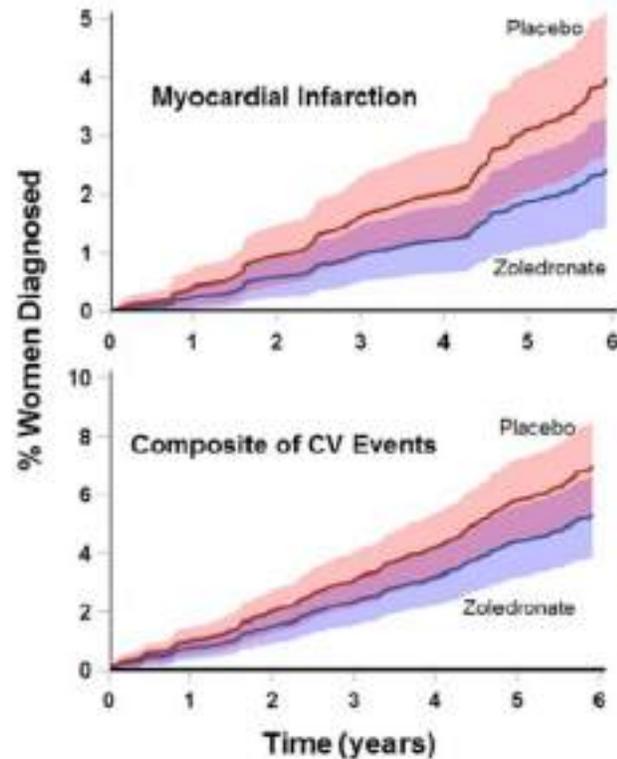
Forest Plot Acide zoledronique et mortalité toute cause

↓ mortalité toute cause (HORIZON)<sup>4,5</sup>

Même incidence d'événements cardiovasculaires et d'AVC

BISPHOSPHONATES : CHEZ L'HOMME

ACIDE  
ZOLEDRONIQUE



↓ risque cardiovasculaire chez des patientes ostéopéniques<sup>6</sup>

## ANALOGUES PTH : CHEZ L'ANIMAL

Effet chronotrope + => tachycardie, diminution TA <sup>1</sup>

## ANALOGUES PTH : CHEZ L'HOMME

Etude VERO <sup>2</sup> : tériparatide vs risédronate

↑ Sensations vertigineuses

Mais ↔ pathologies cardiovasculaires<sup>3</sup>

Etude ACTIVE <sup>4</sup> : abaloparatide, tériparatide et pbo

Sensations vertigineuses abalo > teri > pbo

Hypotension orthostatique idem 3 bras

Pas de sur risque de maladie cardiovasculaire ischémique

### **ANALOGUES PTH :**

- ***Potentiel effet sur le système cardiovasculaire mais non confirmé chez l'homme***
- ***Pas de lien sensations vertigineuses / pathologies cardiovasculaires***

### SERM

- Multiples effets potentiels <sup>1-4</sup> (lipides, médiateurs de l'inflammation, coagulation, métabolisme glucidique)
- Pas d'effet sur l'hypertension artérielle <sup>5</sup>
- Augmentation significative du risque d'événement TE (TVP + EP)<sup>6</sup>
- Etude MORE (Raloxifène vs placebo, ♀ haut risque CV) :
  - ↓ événements coronaires à 4 ans ; mais pas de différence après 8 ans de suivi<sup>7</sup>
- RUTH trial <sup>8</sup> :
  - Pas d'effet significatif sur la mortalité cardiovasculaire, la maladie cardiovasculaire ou AVC
  - Mais risque d'IDM fatal

#### **SERM :**

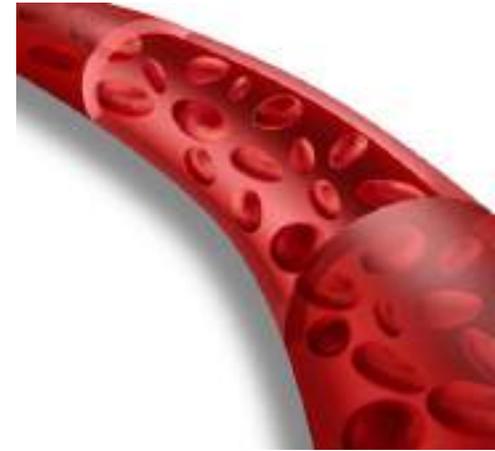
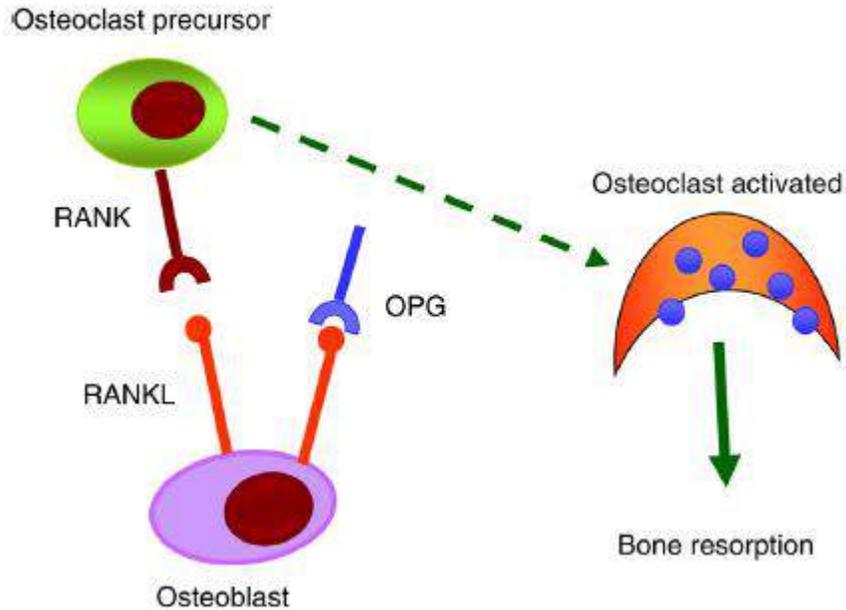
- **↑ Risque thromboembolique veineux**
- **↑ (?) Risque de cardiopathie ischémique fatale**
- **↔ Morbimortalité cardiovasculaire**

**2 SYSTEMES DE REMODELAGE OSSEUX**

**RANK/RANKL/OPG system**

**Wnt/beta catenin**

## RANK/RANKL/OPG system



Processus de vascularisation :

Changement phénotypique des cellules musculaires lisses vasculaires

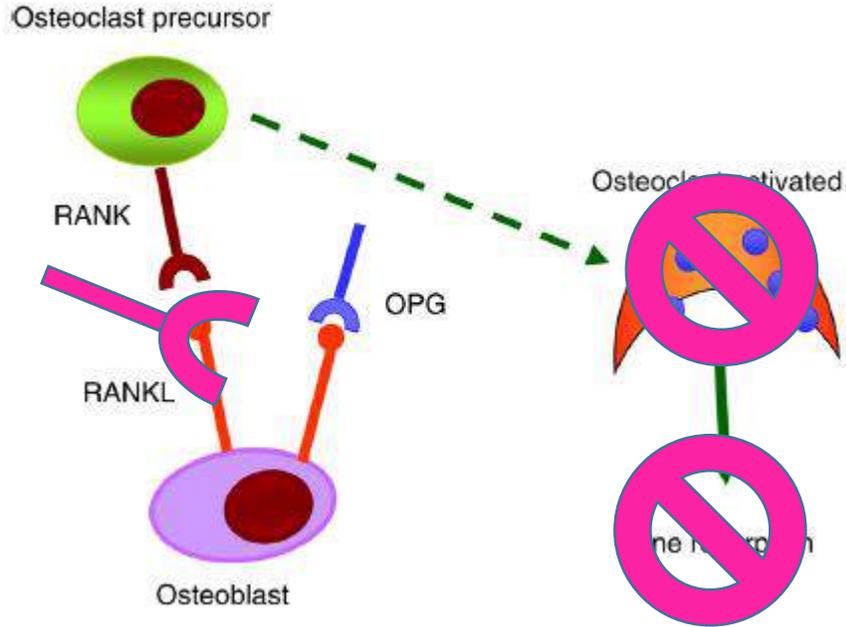
Qui commencent à exprimer les marqueurs ostéogéniques

⇒ Minéralisation de la matrice extra cellulaire

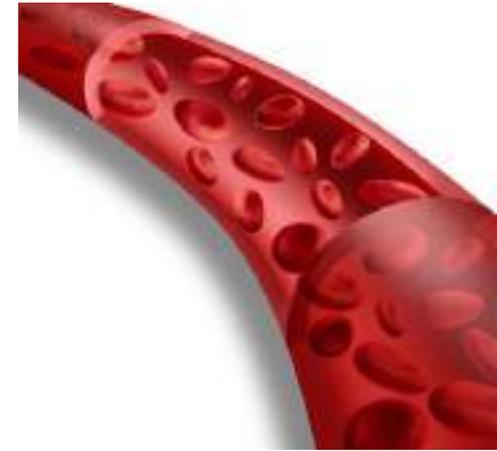
⇒ OPG, RANKL et RANK sont présents dans les plaques athérosclérotiques  
et les pathologies valvulaires

⇒ OPG ↓ ; RANK/RANKL ↑ calcifications vasculaires

## RANK/RANKL/OPG system



**DENOSUMAB**



Dmab protecteur ?

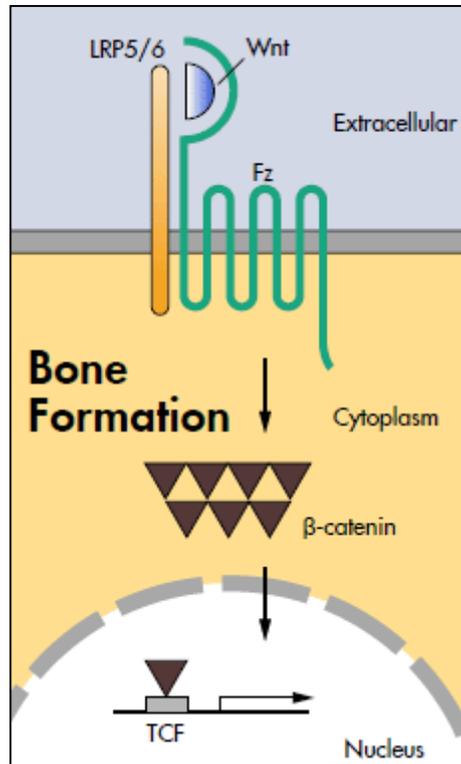
FREEDOM :

- Pas de différence mortalité cardiovasculaire
- Pas de différence CCA

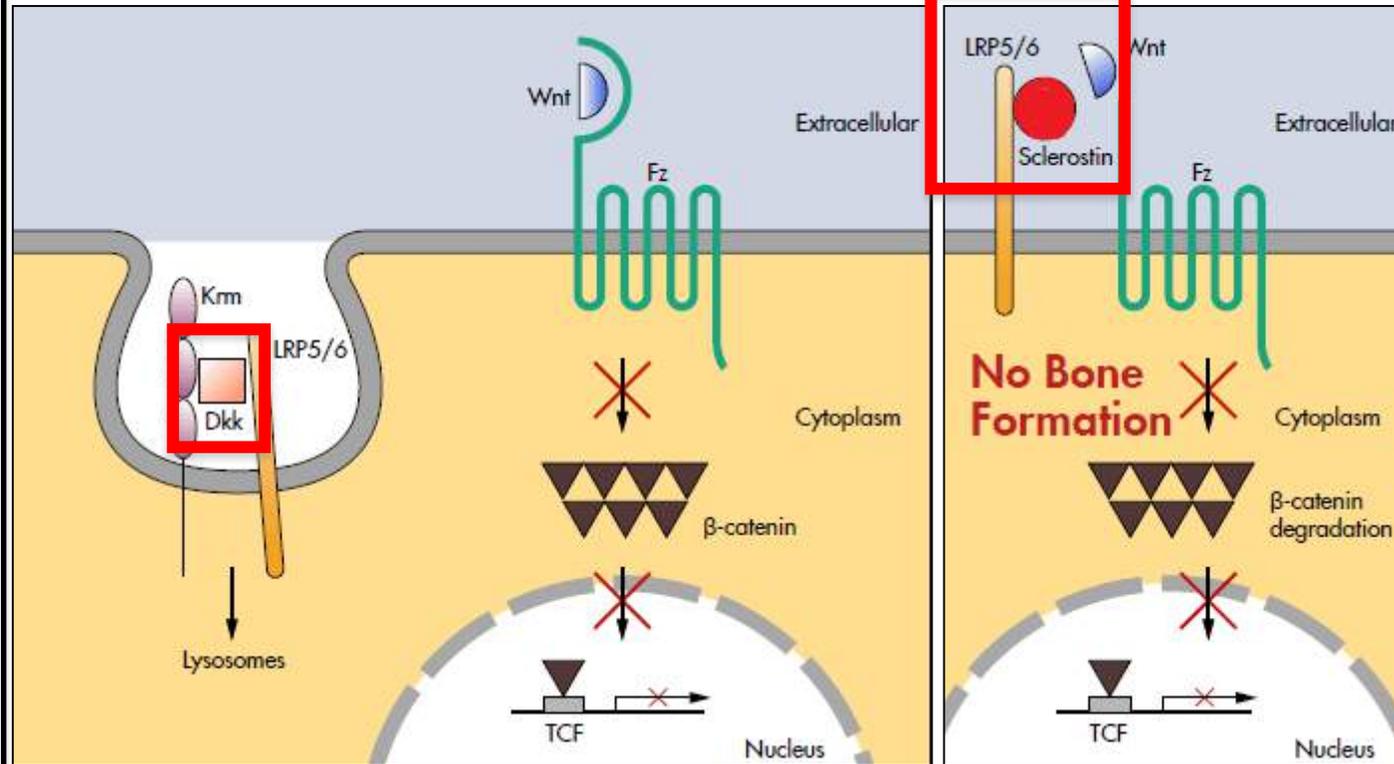
# OSTEOPOROSE – RISQUE CARDIOVASCULAIRE

## Wnt/beta catenin

### ACTIVATION



### INHIBITION



## Wnt/beta catenin



Dkk1

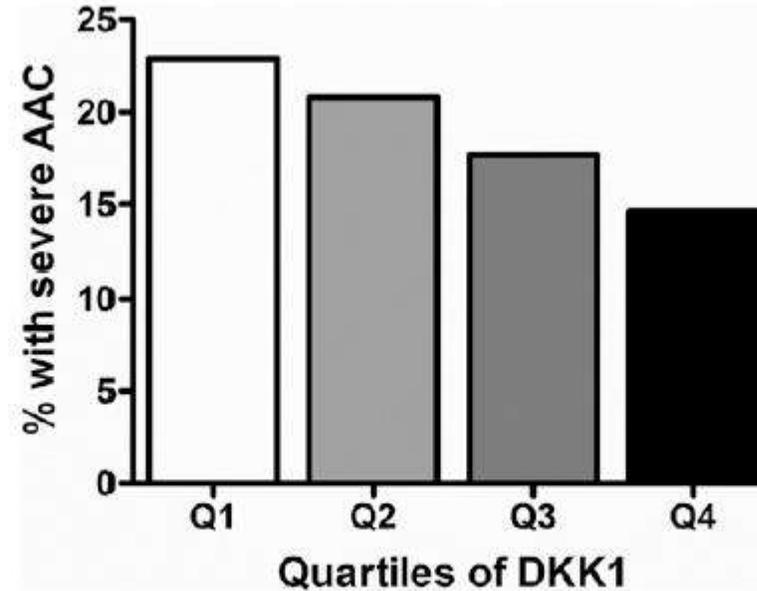


Figure 2. Quartile of circulating DKK1 and severe AAC in the elderly women.  $P < 0.05$  by Mantel-Haenszel trend test.

Dkk1 bas = 2 fois plus de risque de CAA sévère que Dkkp haut

***Dkk1 : protecteur?***

## Wnt/beta catenin



### SCLEROSTINE

Secrétée  
par l'**ostéocyte** en majorité  
par tissu extrasquelettique

Produite dans les tissus musculaires lisses à proximité des calcifications vasculaires



Action préventive sur le risque cardiovasculaire

Souris : SOST- => mortalité cardiovasculaire ↑

***Sclérostine : protectrice?***

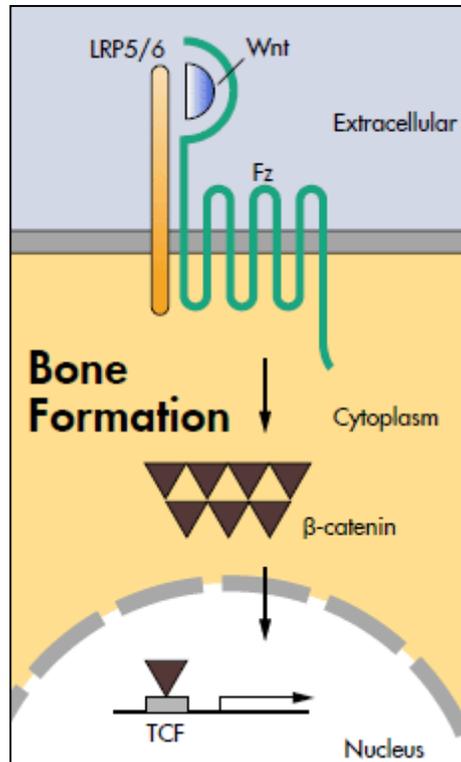
Chez l'homme : Maladie de van Buchem (déficit Sclérostine)

Pas de sur risque cardiovasculaire (mais décès jeunes par hypertension intra crânienne)

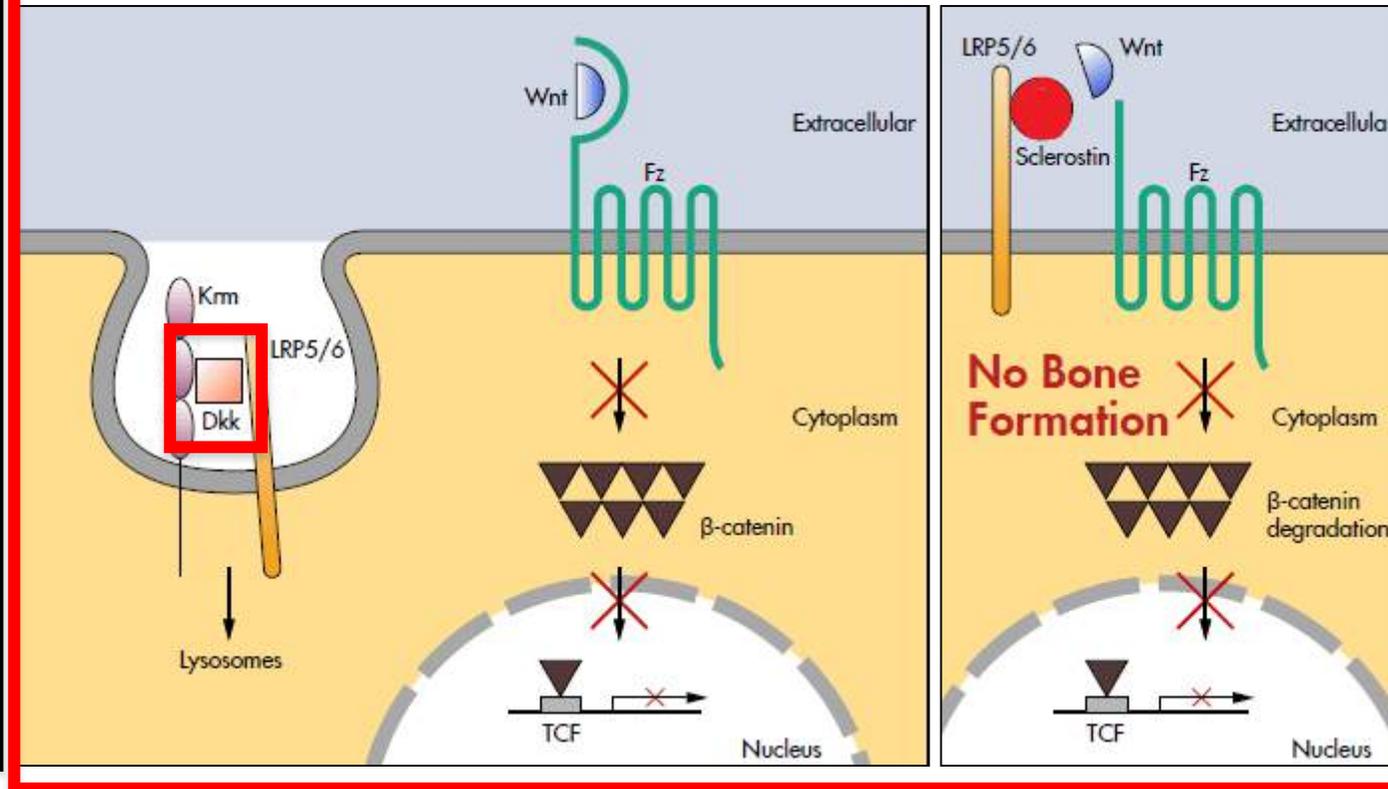


## Wnt/beta catenin

### ACTIVATION



### INHIBITION



Inhibition formation osseuse => protection cardiovasculaire? A l'encontre du paradoxe calcique

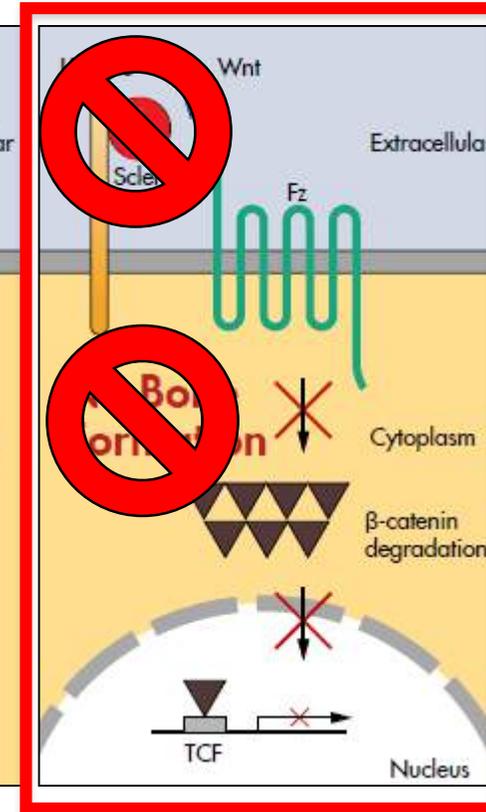
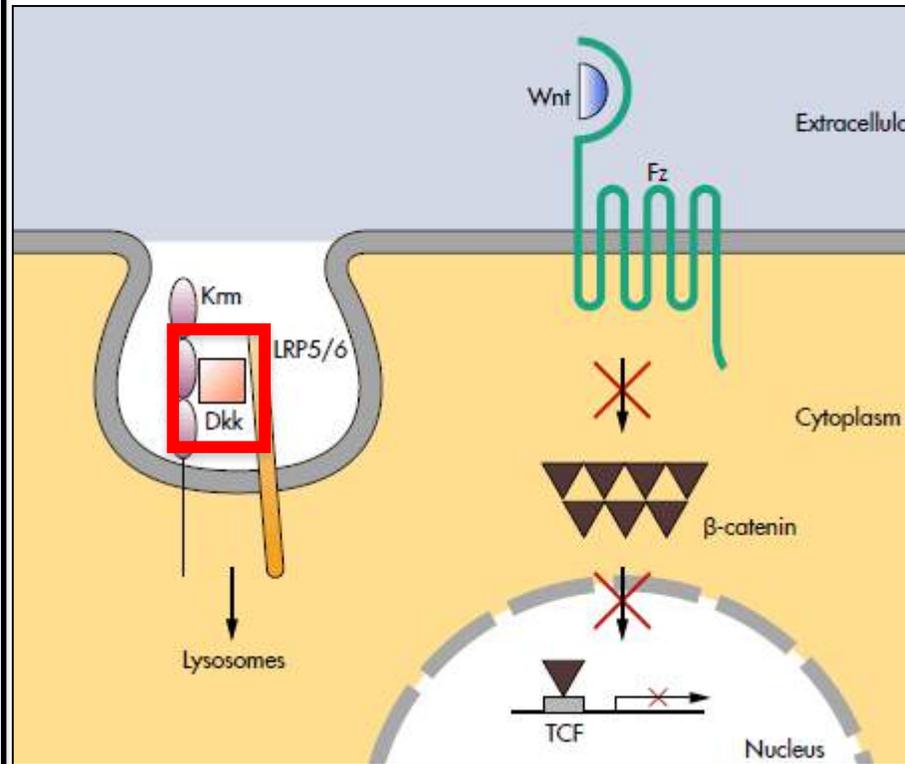
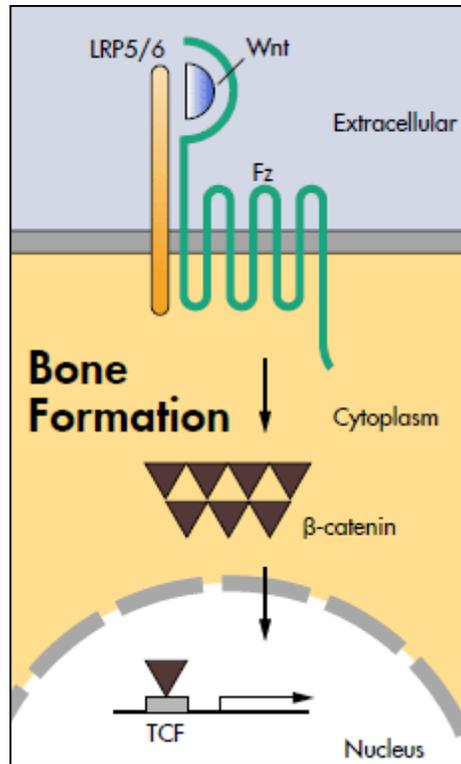
# OSTEOPOROSE – RISQUE CARDIOVASCULAIRE

## Wnt/beta catenin

## ROMOSOZUMAB

### ACTIVATION

### INHIBITION



+ formation osseuse

## Wnt/beta catenin

### ROMOSUZUMAB

### IMPACT AU NIVEAU VASCULAIRE?

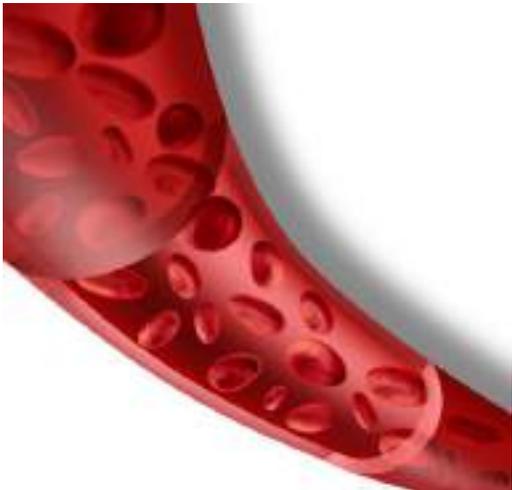
ARCH<sup>1</sup> (MACE, Romo vs ALD):

↑ pathologies cardiovasculaires, cardiopathie ischémique

↔ AVC, mortalité cardiovasculaire

BRIDGE<sup>2</sup> (OP ♂) : ↑ (?) cardiovasculaire

Débat : Vrai surrisque du Romosozumab ou effet protecteur des bisphosphonates?<sup>3</sup>

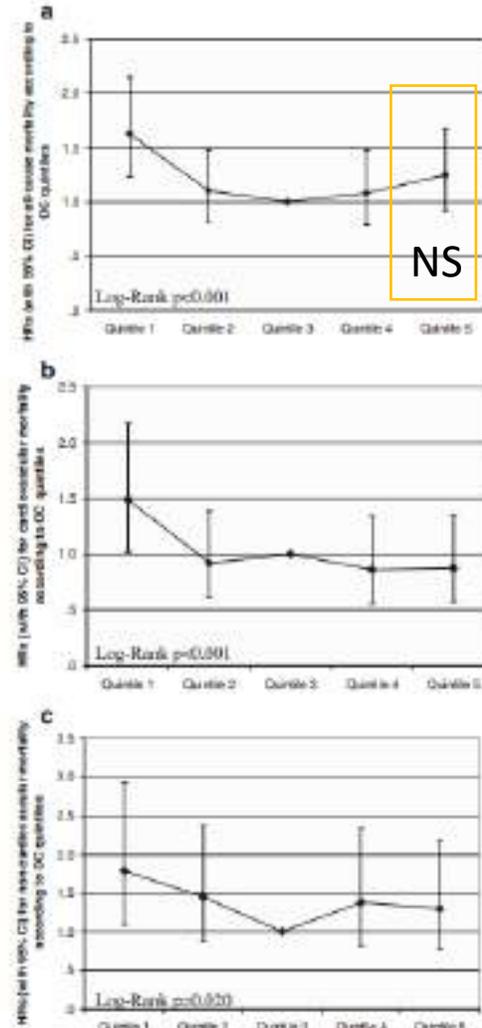


## MARQUEURS OSSEUX ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

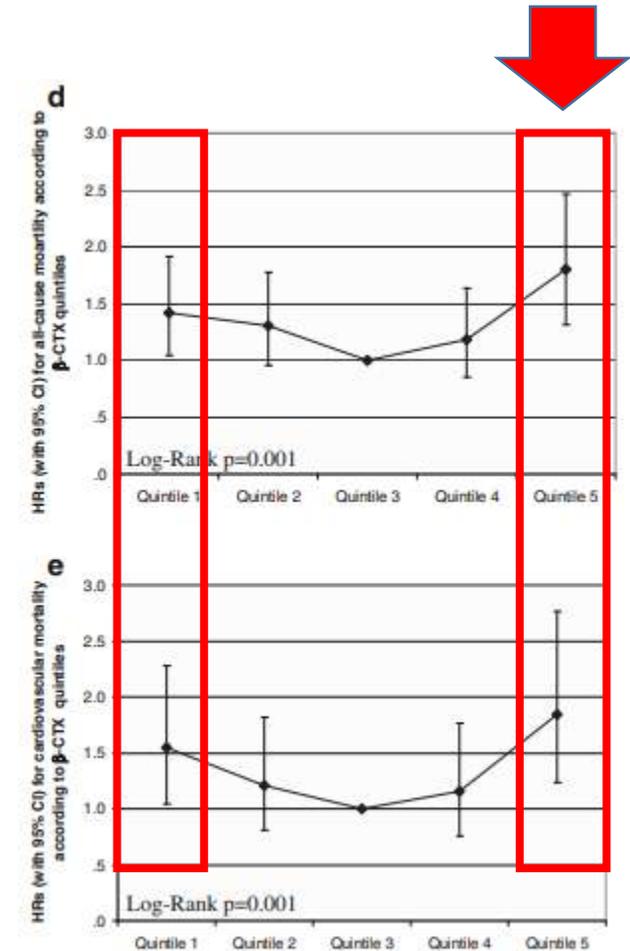
### OSTEOCALCINE

Taux bas d'ostéocalcine

- ↑ mortalité cardiovasculaire
- ↑ mortalité toute cause
- ↑ événements cardiovasculaires majeurs



### CTX



Taux élevé (ou très bas) de CTX = risque cardiovasculaire augmenté



LIENS OS ET CARDIOVASCULAIRE

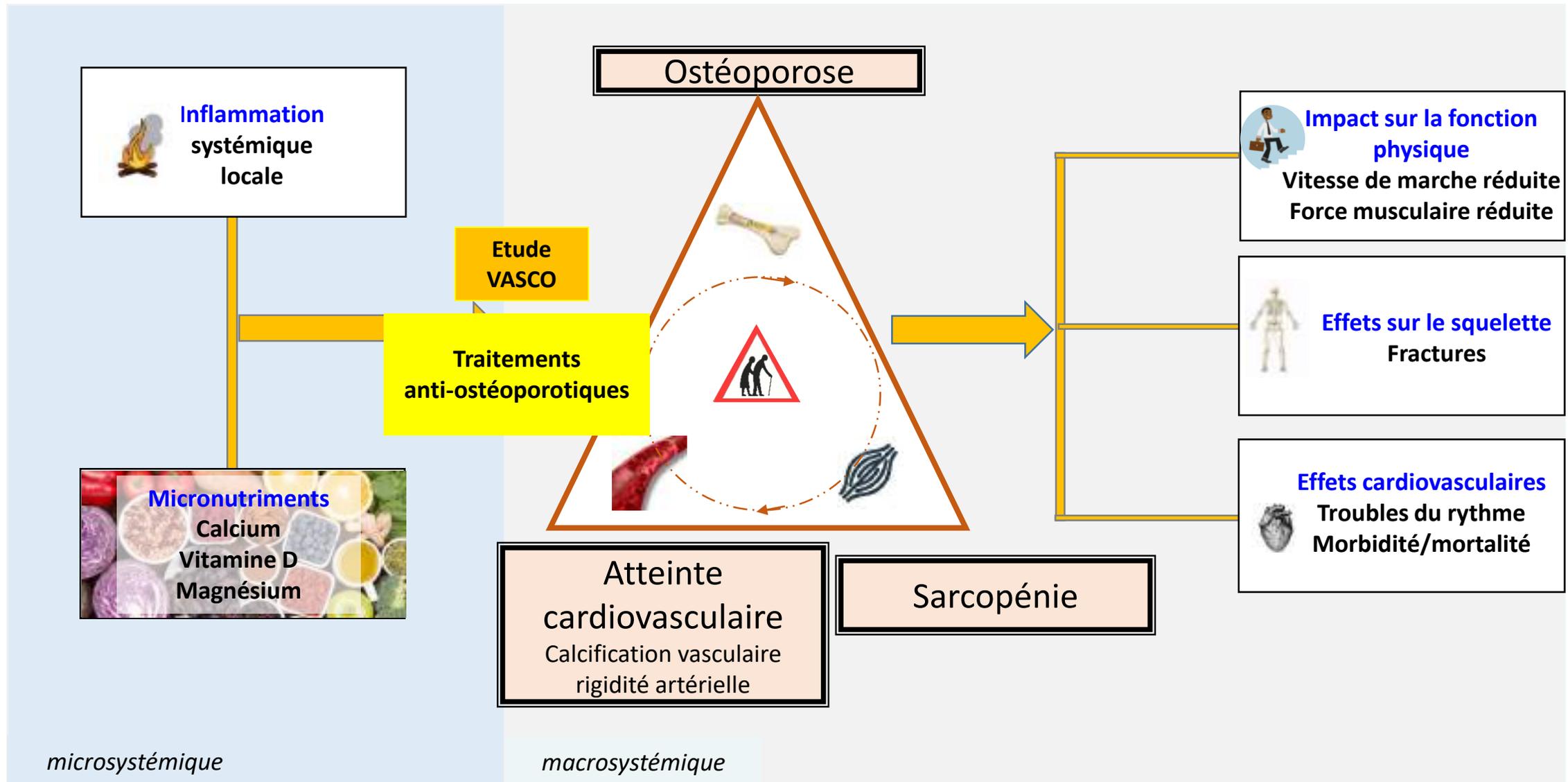


TRAITEMENTS ANTIOSTEOPOROTIQUES ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE



ETUDE VASCO



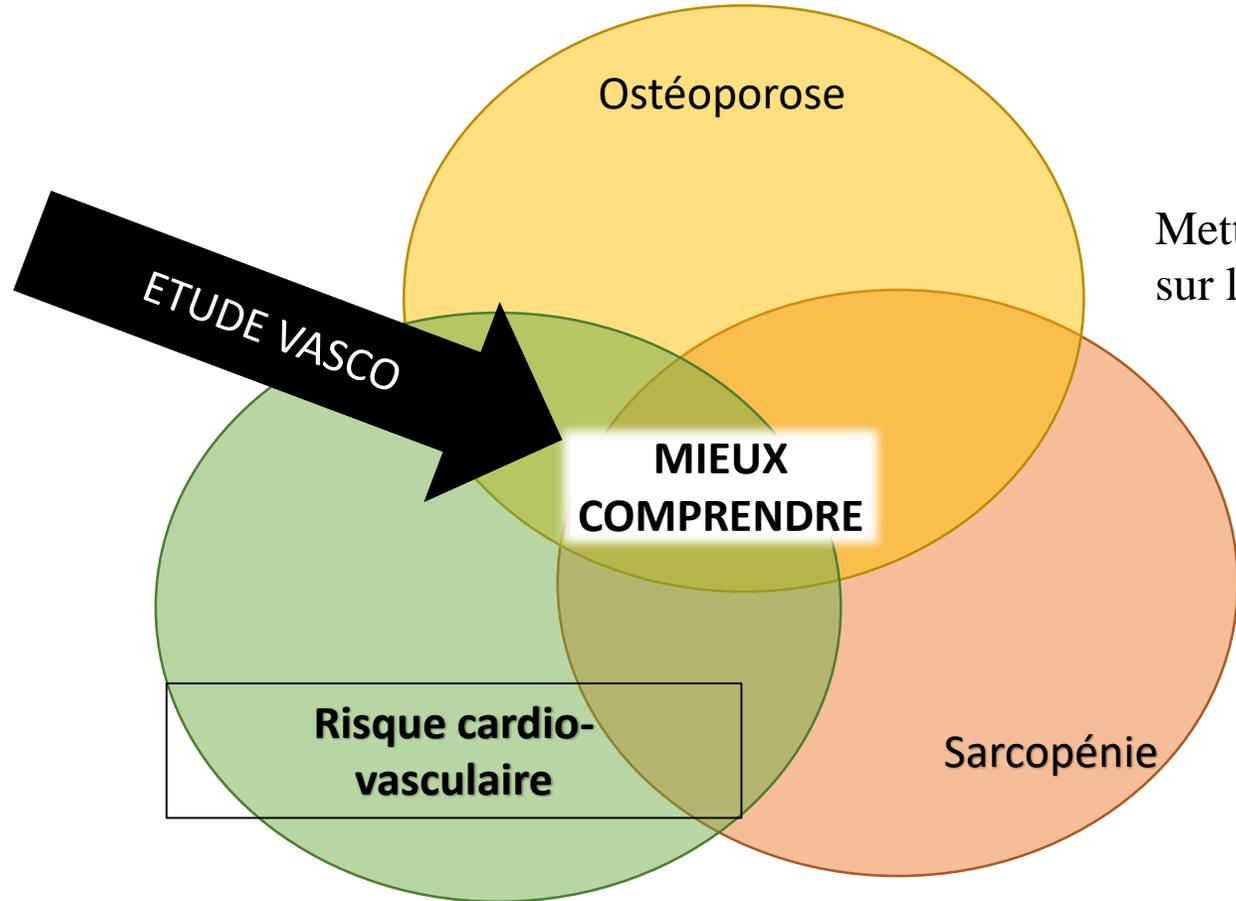


## TRIADE OS-MUSCLE-CARDIOVASCULAIRE

### VASCO

Vascular And SarCopenia impact of antiOsteoporotic drugs

Mettre en évidence l'effet des traitements antiostéoporotiques sur la fonction vasculaire et endothéliale



## OBJECTIF PRINCIPAL

Mettre en évidence l'effet des traitements antiostéoporotiques sur la fonction vasculaire et endothéliale

## OBJECTIFS SECONDAIRES

Evaluer l'impact des traitements anti ostéoporotiques sur

- 1/ le risque cardiovasculaire ;
- 2/ certains paramètres de remodelage osseux non utilisés en pratique courante ;
- 3/ la sarcopénie ;
- 4/ les composants de la qualité de vie et
- 5/ d'identifier des facteurs prédictifs de l'effet protecteur des traitements.

## CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

La dysfonction endothéliale mesurée par **FMD** (Flow-Mediated Dilatation) à un an chez les patientes sous traitement antiostéoporotique

## CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

### *1/ Le risque cardiovasculaire*

1- Evaluation de deux autres composantes de la fonction endothéliale vasculaire : mesure de l'augmentation de volume digital («Reactive hyperhemia index » ou RHI) et mesure de la réponse microcirculatoire (« Flow Laser Doppler » ou FLD)

2- Sphygmocor

3- Calcifications de l'aorte abdominale

### *2/ Paramètres de remodelage osseux*

P1NP, ostéocalcine, sclérostine, périostine, irisine, Dkk1

*3/ Evaluation de la sarcopénie* : Hand Grip, test de marche, composition corporelle

*4/ Composants de la qualité de vie* : sommeil, douleur, qualité de vie

*5/ Identification des facteurs prédictifs de l'efficacité des traitements*

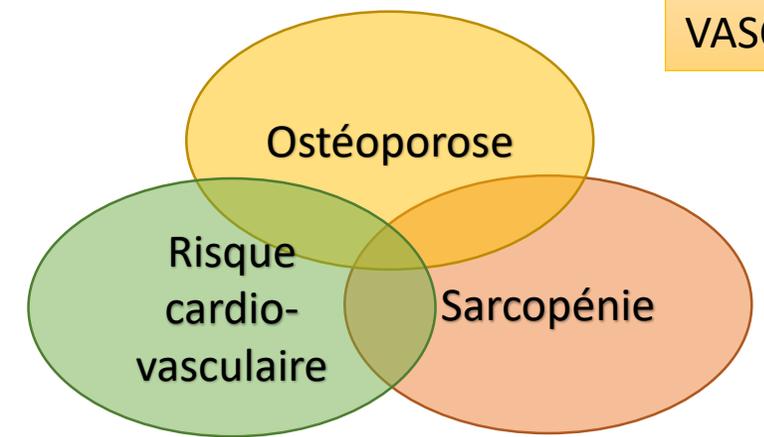
- individuels : irisine, sclérostine,

- global : z score prédictif des trajectoires des patients ostéoporotiques sous traitement antiostéoporotique

# JUSTIFICATION DE L'ETUDE

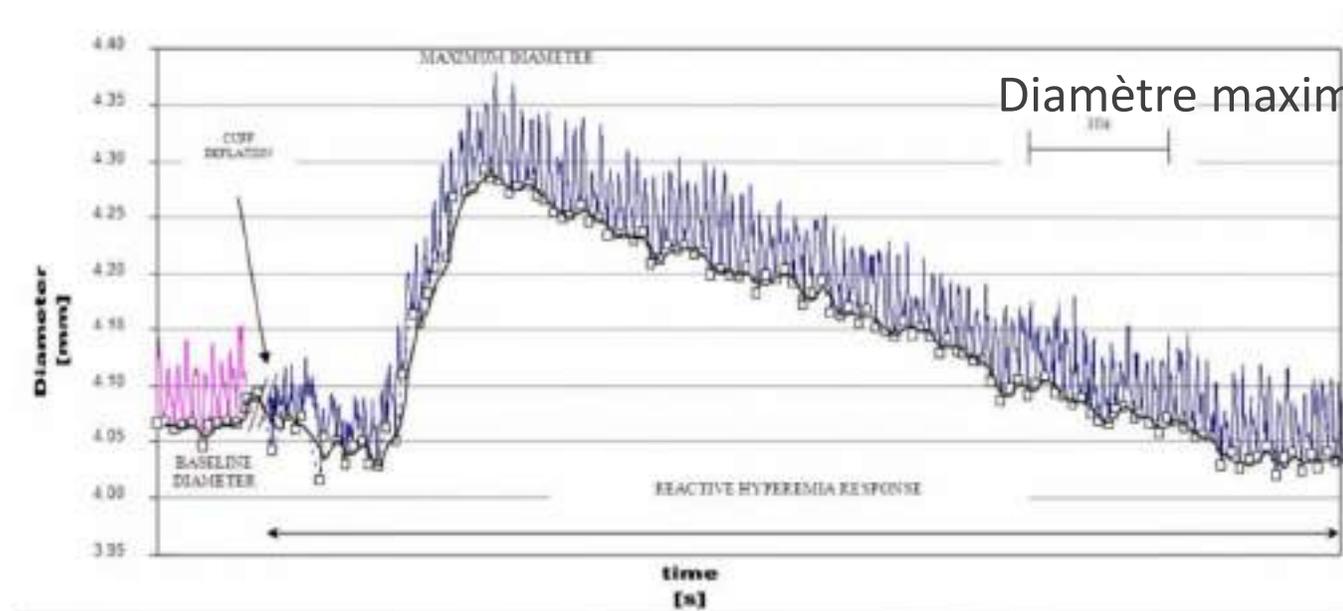
RISQUE CARDIOVASCULAIRE, FMD

## Flow-Mediated Dilatation (FMD)



Mesure non invasive du diamètre de l'artère brachiale par échographie avant et après l'augmentation des contraintes de cisaillement induites par le relâchement de 5 minutes d'occlusion (hyperhémie réactive)<sup>1</sup>

Degré de dilatation ↔ libération artérielle endothéliale d'oxyde nitrique (NO)

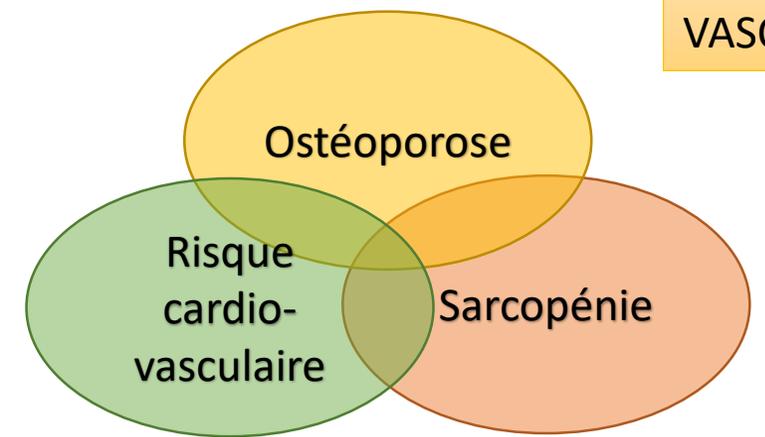


Diamètre maximal 30 à 90'' après libération du brassard

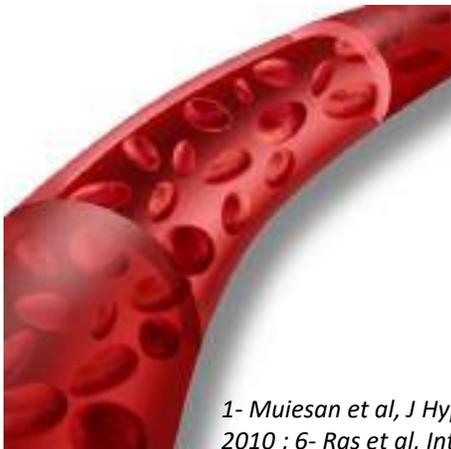
# JUSTIFICATION DE L'ETUDE

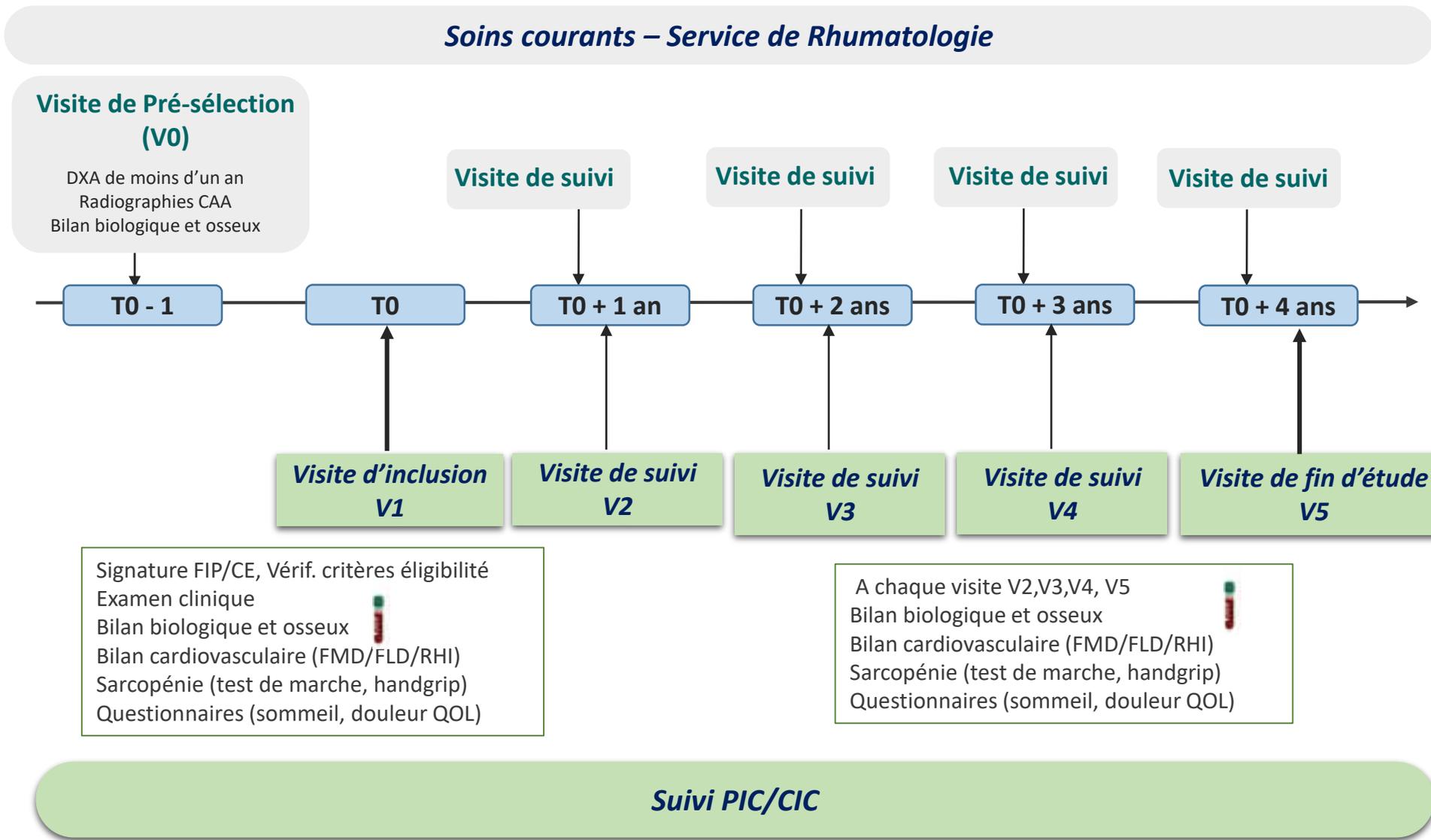
## RISQUE CARDIOVASCULAIRE, FMD

### Flow-Mediated Dilatation (FMD)



- Inversement associée au risque d'événements cardiovasculaires futurs<sup>1-4</sup>
- Augmentation de 1% de FMD : risque d'événements cardiovasculaires diminué de 13%<sup>5</sup>
- Cette association est plus forte chez les patients avec risque cardiovasculaire que chez les asymptomatiques<sup>6</sup>
- Valeur pronostique à baseline pour les événements cardiovasculaires futurs?<sup>6</sup>





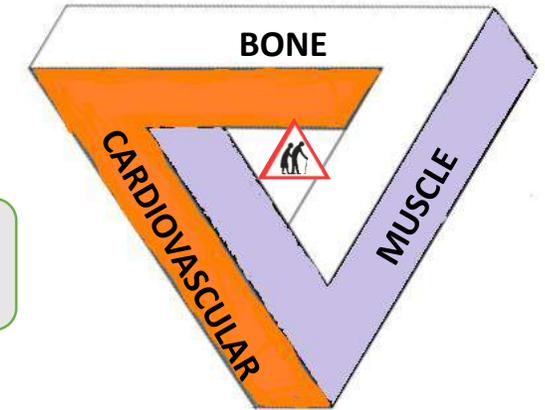
# TAKE HOME MESSAGES

OS, CARDIOVASCULAIRE, MUSCLE : pathologies intriquées

OSTEOPOROTIQUE? EVALUER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE!

REGARDER LA CALCIFICATIONS DE VOS PATIENTS OSTEOPOROTIQUES !

CTX élevés : plus grand risque cardiovasculaire



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

