

## Mise au point

La prévention primaire de l'ostéoporose, c'est l'ensemble des mesures de prise en charge des sujets normaux présentant un risque aigu prévisible de fragilisation osseuse. C'est le cas des femmes immédiatement après la ménopause. Ce premier article est consacré exclusivement à ce sujet, l'article suivant développant plus particulièrement la place et le rôle du traitement hormonal de la ménopause tel qu'on peut l'appréhender en 2010, après le « virage » brutal des années 2000. Des textes ultérieurs envisageront le traitement de l'ostéoporose (prévention primaire et secondaire des fractures chez l'ostéoporotique) et des situations d'immobilisation.

**Francine Caulin**  
Spécialiste du développement thérapeutique en pathologies osseuses et ménopause

**Mots clés :**  
ostéoporose, prévention, THM

# Prévention primaire de l'ostéoporose

## Ostéoporose : trois composantes intriquées

L'ostéoporose se définit le plus fréquemment comme une diminution quantifiée de la masse osseuse squelettique : elle est reconnue lorsque la masse osseuse d'un patient est inférieure au seuil de 2,5 déviations-standard (DS) sous la valeur de la masse osseuse normale d'un sujet jeune. Cette valeur du sujet jeune est appelée T-SCORE. Il a été montré qu'une telle diminution de la masse osseuse est corrélée à une augmentation de la fragilité osseuse. L'ostéoporose est responsable de l'apparition de fractures survenant pour des mouvements et des chutes de la vie courante.

**En réalité, l'ostéoporose est à la fois une diminution de la masse osseuse, une modification de l'architecture osseuse et une diminution de la qualité du tissu osseux**, mais ces deux dernières composantes ne sont pas mesurables actuellement, ce qui explique l'intérêt et les limites de la mesure de la masse osseuse.

L'intrication des trois facteurs de l'ostéoporose est un point majeur en médecine. Même si certains traitements peuvent augmenter la masse osseuse, il n'est pas établi qu'ils puissent intervenir sur l'architecture ou la qualité de l'os. Il est donc essentiel de prévenir, lorsque c'est possible, la destruction, notamment lors des périodes de risque. Il ne faudra pas, alors, sélectionner les patients à traiter sur la valeur initiale de la masse osseuse, mais bien sur l'importance prévisible, en fonction de la situation, de la destruction immédiate et des altérations de la solidité osseuse. Pour l'os, comme dans le reste de la médecine « mieux vaut prévenir que guérir »

### Encadré 1.

## Évolution de la masse osseuse

- La masse osseuse augmente régulièrement au cours de la croissance et atteint en règle un pic vers l'âge de 20/25 ans.
- Puis dans des conditions normales (activité normale, apport normal de calcium et de vitamine D), elle reste stable pendant approximativement 15 ou 20 ans chez l'homme comme chez la femme.
- C'est alors que les deux sexes se distinguent :
  - Chez l'homme, la masse osseuse commence à diminuer régulièrement et très légèrement (en fonction du type de vie dans nos civilisations européennes) jusqu'à son décès, d'environ 1 % par an.
  - Chez la femme, il y a au moment de la ménopause une accélération brutale de la perte osseuse de 3 à 5 % par an, l'amplitude de cette perte étant fonction du caractère abrupt de la diminution de la sécrétion estrogénique [1]. Les données actuelles montrent que cette accélération de perte osseuse est relativement courte (3 ans) au décours immédiat de la ménopause et peut être importante [2]. Ce risque justifie un traitement spécifique. Ensuite, la femme rejoint progressivement l'homme et sa perte osseuse ralentit (avec une exception chez les sportives qui arrêtent la compétition, ce qui accélère leur perte osseuse).
- Des pathologies peuvent être responsables de perte osseuse importante : corticothérapie prolongée, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypercorticisme, traitements inducteurs d'ostéoporose, amaigrissement brutal, faible poids, facteurs génétiques, etc.

## Maladie de civilisation, maladie du vieillissement

Il est important, pour l'approche thérapeutique, d'avoir conscience que l'ostéoporose est à la fois une maladie de civilisation et une maladie dont la fréquence augmente avec l'âge. Les facteurs de risque apparus dans notre civilisation occidentale sont bien définis.

### **L'activité physique est nécessaire au renouvellement quotidien d'une partie de la masse osseuse**

L'os est un tissu vivant qui a besoin en moyenne de 3 heures de stimulation (type marche) par jour. L'usage de la voiture, des transports en commun, etc., ont fait que cette activité physique est souvent réduite, ce qui entraîne un déficit du renouvellement quotidien de la masse osseuse. Dans le même ordre d'idée, la stimulation osseuse des sujets maigres (maigreur très à la mode surtout chez les femmes) est insuffisante pour permettre le renouvellement osseux.

### **Le remodelage et la reconstruction de l'os ont besoin chaque jour de 0,8 à 1,2 g de calcium**

Sachant qu'un yoghourt normal contient approximativement 120 mg de calcium, il est nécessaire d'ingérer de 5 à 10 yogourts par jour en l'absence d'autre apport en calcium ! L'alimentation des Français est souvent déficitaire en calcium (apport moyen 500 mg). Il en résulte donc une moindre solidité de la trame osseuse.

### **La vitamine D est nécessaire à la fixation du calcium sur la trame osseuse**

L'apport quotidien nécessaire est de 400 UI par jour. Or, cette vitamine D se trouve peu dans notre alimentation (80 UI par jour en moyenne) : même les saumons sont actuellement congelés et donc sont très pauvres en vitamine D, l'huile de foie de morue n'est pas du goût de chacun.

L'autre source de vitamine D est cutanée. Le contact direct des rayons de soleil sur notre peau permet une synthèse suffisante de la vitamine D. Une exposition du crâne, du visage, et des avant-bras pendant une demi-heure quotidienne est suffisante pendant les mois d'intensité solaire suffisante (juin à octobre en France). Comme la vitamine D a une demi-vie peu longue (1 mois), des expositions plus larges de novembre à mai seraient nécessaires. Bien plus, notre civilisation peut avoir des impacts négatifs sur cette exposition : le ciel pollué des villes diminue fortement l'efficacité de l'ensoleillement sur la synthèse vitaminique. Notre style de vie (voiture/métro, peu de contact avec l'extérieur) lui aussi limite l'exposition. Il en est de même lors de l'usage de vêtements couvrants soit pour se protéger du froid soit par choix personnel (cagoules, voile, burqa). Enfin, les pigmentations cutanées peuvent elles aussi entraîner des carences importantes de la synthèse de vitamine D. Dans tous ces cas, même s'il existe un remodelage osseux suffisant et un apport suffisant en calcium, la reconstruction osseuse ne peut pas s'effectuer et la solidité osseuse décroît.

### **L'immobilisation complète entraîne une diminution extrêmement rapide de la solidité osseuse**

Il y a alors augmentation très importante du *turnover* osseux, déséquilibré en faveur de la résorption osseuse, entraînant une perte osseuse qui peut atteindre 1 % par semaine et une altération de l'architecture osseuse. C'est un domaine très important médicalement mais qui n'intéresse malheureusement que peu les laboratoires pharmaceutiques.

### **Ces facteurs négatifs s'accumulent en raison de l'allongement de la durée de vie**

Cet allongement explique, avec la majoration due à l'utilisation des techniques diagnostiques, l'augmentation du nombre de sujets ostéoporotiques dépistés, surtout après l'âge de 60 ans. Il faut rappeler que cette augmentation du risque d'ostéoporose n'est pas une fatalité. La meilleure preuve en est le résultat d'une étude réalisée par JP Bonjour [2] : il a mesuré la valeur de la masse osseuse chez un groupe de sujets suisses parmi lesquels un sous-groupe d'un âge moyen de 75 ans. Aucun de ces sujets n'avait d'ostéoporose. Quel était leur secret ? C'étaient des joueurs de boules assidus : ils étaient dehors et bougeaient, lançant leurs boules plus de 3 heures par jour, mangeant régulièrement des sandwiches au fromage, ayant un apport suffisant en calcium. Ils avaient chaud et souvent se dévêtaient permettant une surface d'exposition au soleil largement suffisante et donc une synthèse suffisante de vitamine D été comme hiver...

#### Encadré 2.

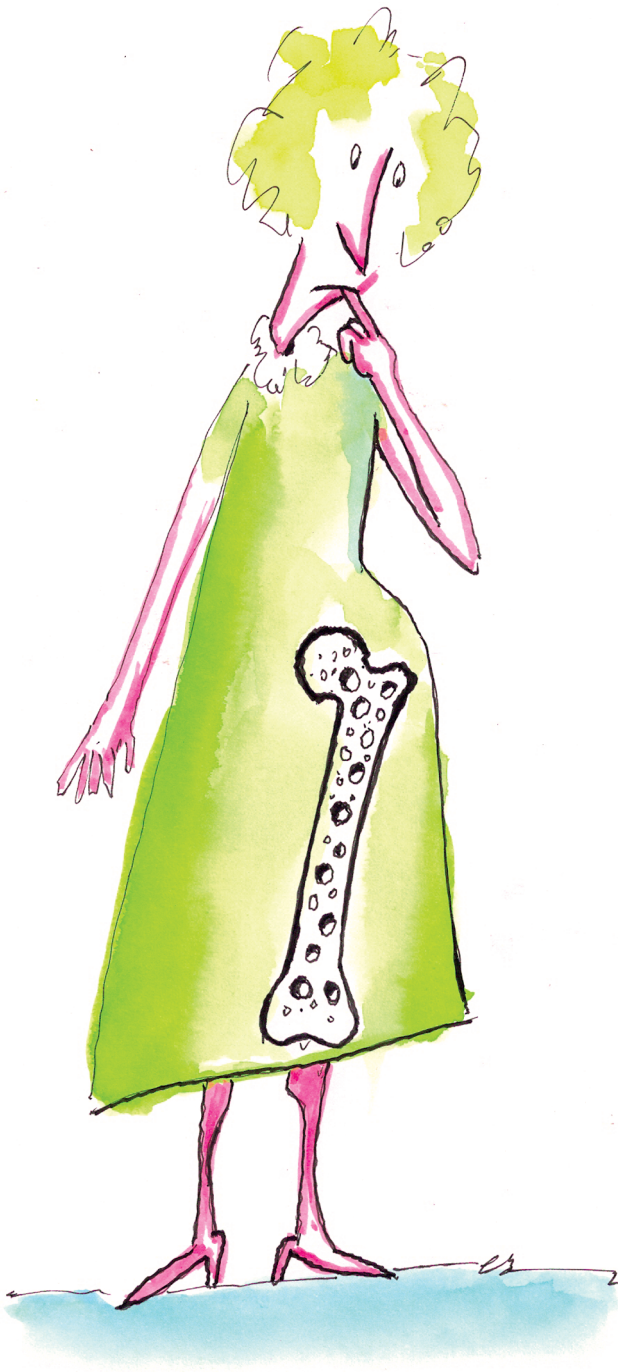
### Diagnostic de l'ostéoporose

Il y a à ce jour un consensus pour mesurer la masse osseuse par **ostéodensitométrie**. Cette mesure est largement développée et étudiée. Comme nous l'avons indiqué, une ostéoporose se définit comme une valeur de la masse osseuse inférieure à la moyenne de la valeur de l'adulte jeune diminuée de 2,5 DS (déviations-standard).

Dans la prévention primaire de l'ostéoporose la mesure de la masse osseuse est rarement indiquée puisqu'il s'agit de prévenir une diminution aiguë prévisible, de la solidité osseuse. Nous développerons donc les indications et la valeur de l'ostéodensitométrie dans le chapitre traitement de l'ostéoporose.

## Peut-on prévenir l'ostéoporose ?

C'est le plus important. L'objectif est de réduire la survenue de fractures osseuses : fractures-tassements des vertèbres ou fractures des os longs survenant lors des actes de la vie courante, pour des traumatismes d'intensité limitée (chute de sa hauteur par exemple).



Dans cet objectif thérapeutique il est nécessaire de sauvegarder la structure osseuse normale et une masse osseuse suffisante. En effet, après une fracture, il est impossible de reconstruire un os détruit à l'identique. La plupart des thérapeutiques utilisées, même lorsqu'elles ont un effet positif sur le risque fracturaire, ne construisent pas un os normal dans la majorité des cas. C'est pourquoi la prévention des risques, aussi bien par des conseils hygiéno-diététiques systématiques que par des traitements des périodes de perte osseuse prévisible, est majeure.

### Les conseils hygiéno-diététiques pour tous

Ils découlent de ce qui a été exposé ci-dessus :

- **Une activité simple**, au moins la station debout, est indispensable, chaque jour, pour maintenir le remodelage

osseux normal. La nature de cette activité dépend du plaisir, des disponibilités de chacun : 3 heures de station debout par jour en bougeant, 30 minutes de marche par jour, 3 heures de sport intense par semaine (tennis, course) au choix...

- **Un apport régulier de 800 mg à 1 g ou mieux 1,20 g de calcium par jour** est nécessaire. Il faut donc s'assurer par enquête alimentaire que l'apport est suffisant (tables). En cas d'insuffisance, une supplémentation médicamenteuse en calcium sera proposée.

- **Dans notre civilisation, en hiver, particulièrement chez les sujets âgés, l'apport de vitamine D est généralement insuffisant** : il faut donc vérifier notamment l'intensité de l'ensoleillement direct. En cas de déficit, il faudra instaurer une supplémentation en vitamine D.

### Traitement hormonal chez la femme ménopausée ?

Avant les années 2000, le traitement hormonal (estro-progestatif) de la ménopause (THM) était usuel et largement prescrit, bien que les données cliniques disponibles aient été très limitées. Cependant, la mise en évidence lors d'essais thérapeutiques contrôlés, comme la *Women's Health Initiative Study* (WHI) chez des femmes recevant des estrogènes conjugués équins et de la médroxyprogestérone [3] et lors d'études épidémiologiques comme la *Million Women Study* (MWS) de risques multiples (risque cardiovasculaire, risque de cancer du sein) a entraîné la diffusion d'informations inquiétantes et un abandon progressif de ce traitement par la plupart des médecins. Après 10 ans, il est permis de se demander s'il est possible aujourd'hui de mieux cerner les avantages et les risques ainsi que les conditions optimales de ce traitement dans l'objectif de prévenir les fractures.

Des doses relativement faibles d'estrogènes au moment de la ménopause peuvent prévenir la perte osseuse. Ainsi, l'administration transdermique quotidienne de 50 µg d'estradiol durant 2 ans, au moment de la ménopause, est associée au fait que 96,7 % des femmes traitées ne présentent pas de perte osseuse durant ces deux années alors que 46 % des femmes traitées par placebo présentent une perte osseuse lombaire supérieure à 2 % (voir par exemple monographie Vidal de Ménorest® avant 2000).

Les études cas témoins avaient suggéré que le traitement estrogénique prévenait la survenue de fractures chez les femmes ménopausées. Les études prospectives randomisées ont confirmé cette prévention. Ce fut en particulier l'étude WHI (mais le traitement était prolongé). Nous citerons ici essentiellement les études faites en traitement court (2 à 3 ans) immédiatement après la ménopause. Certaines sont critiquables au plan méthodologique, mais la concordance de leurs résultats est notable.

- L'étude OSPRE évalua chez des femmes, 6 à 24 mois après leur ménopause, l'efficacité d'un traitement THM par rapport au placebo et à la vit. D (n = 464). Le critère d'évaluation était l'apparition de fractures non vertébrales au bout de 5 ans de traitement. Le risque de fractures non vertébrales fut significativement réduit : de 0,44 (IC95 0,21-0,93) dans le groupe THM [6].

- L'étude DOPS [7] évalua 2 016 femmes intégrées dans l'étude 3 à 12 mois après la ménopause. Un groupe de

Encadré 2.

## Risques du THM

### Risque de cancer du sein

Il était autrefois habituel de proposer des traitements estroprogestatifs souvent prolongés (fréquemment 10 ans) parfois tardifs (instaurés après l'âge de 60 ans pour 3/4 des femmes dans l'étude WHI), avec des posologies relativement fortes d'estrogènes. Il a été démontré ultérieurement que cette stratégie augmentait le risque de cancer du sein et avait donc un rapport bénéfice/risque négatif [3].

Cependant, il était déjà noté dans l'étude WHI que, dans le groupe de femmes n'ayant pas eu de traitement estrogénique avant l'entrée dans l'essai, contrairement aux autres groupes, il n'avait pas été observé en fin de traitement (après 5,6 ans) d'augmentation du risque de cancer du sein : HR 1,06 (IC 95 % : 0,81-1,38) [3]. Ce fait a été confirmé par Colditz [4] qui conseille l'utilisation d'estrogènes dans la limite de 5 ans suivant la ménopause pour éviter le risque d'augmentation de fréquence du cancer du sein. Par ailleurs, dans cette même étude WHI, il n'a pas été mis en évidence dans le groupe traité par estrogène seul de sur-risque de cancer du sein.

L'Afssaps précise depuis 2005, que dans l'étude épidémiologique E3N concernant le suivi de 69 647 femmes pendant une durée moyenne de 7,7 ans, il n'y avait pas eu d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un estrogène (essentiellement transdermique) associé à de la progestérone micronisée alors qu'une augmentation du risque était observée avec d'autres progestatifs [5].

Il était donc important de poursuivre l'évaluation et notamment celle d'autres stratégies portant sur le type de patientes à traiter, le moment du traitement, la dose et la durée du traitement et le rapport bénéfice/risque de ces nouvelles thérapies sur le risque fracturaire.

### Risque cardiovasculaire

Les risques cardiovasculaires du THM sont extrêmement difficiles à interpréter.

Cependant la proposition d'un traitement court, avec des doses relativement faibles d'estrogènes et des femmes jeunes (autour de 50 ans), est une stratégie différente de celle de l'étude WHI où la majorité des patientes traitées avaient plus de 60 ans. Dans cette étude, il n'a pas été mis en évidence chez les femmes jeunes ménopausées (50-57 ans) traitées uniquement par estrogènes de sur-risque de maladies coronariennes [5].

1 006 femmes fut randomisé avec soit THM (n = 502) soit contrôle sans traitement (n = 504). Un groupe de 1 010 femmes n'accepta pas la randomisation et reçut THM (n = 221) ou contrôle (n = 789). Les femmes non hystérectomisées reçurent du Trisequens®, soit 2 mg d'estradiol, durant 12 jours, puis 2 mg d'estradiol et 1 mg de noréthistérone durant 10 jours, puis 1 mg d'estradiol durant 6 jours. Les femmes hystérectomisées reçurent 2 mg d'estradiol par jour. L'analyse mit en évidence, au niveau des vertèbres, une diminution significative de la masse osseuse dans les groupes non traités et une légère augmentation dans les groupes traités, soit une différence significative de 8 % de masse osseuse. Une diminution significative des fractures de Pouteaux-Colles fut observée dans les groupes traités par rapport aux groupes non traités, en intention de traiter (n = 2 016 ; RR = 0,45 ; 0,22-0,90). Enfin, une diminution significative de l'ensemble des fractures chez les femmes traitées par rapport aux femmes non traitées fut observée après ajustement par âge et valeur du BMD (*Bone Mineral Density*) au départ (n = 1 374).

- L'équipe de Christiansen et Bagger [8] étudia l'effet de 2 à 3 ans de traitement administré au moment de la ménopause sur le risque de fractures à long terme chez 347 femmes ayant participé à des études en double aveugle estrogène *versus* placebo. Les patientes furent « reconvoquées » 5, 10 et 15 ans après l'arrêt de leur traitement estrogénique. Ils constatèrent deux éléments importants : après l'arrêt du traitement estrogénique, la perte osseuse était identique à celle observée chez des femmes du même âge mais non traitées. Par contre, les femmes traitées par estrogènes

gardaient des valeurs de masse osseuse supérieures aux femmes traitées par placebo. Les femmes traitées présentaient une diminution significative du risque fracturaire par rapport aux femmes traitées par placebo (OR = 0,48 ; IC 95 0,26-0,88).

- Enfin et surtout, l'étude WHI démontra l'importance de la réduction du risque fracturaire total dans le sous groupe de femmes traitées à l'âge de 50-54 ans : 67 fractures dans le groupe traité (1,05 % des patientes), 90 fractures dans le groupe placebo (1,53 % des patientes) : OR 0,68 (0,49-0,93). Il y avait aussi diminution du risque de fracture du col, cependant difficile à interpréter en raison du faible nombre de ces fractures (1 % *versus* 5 %) [9].

- Dans une méta-analyse de 22 études randomisées sur les estrogènes, Togerson [10] conclut à la diminution significative des fractures non vertébrales, de Pouteaux-Colles et des hanches, chez les femmes d'un âge inférieur à 60 ans. Une deuxième méta-analyse (Wells) confirme ces données [11]. D'une manière générale, l'effet observé est moins probant sur les fractures du col du fémur mais elles surviennent beaucoup plus tardivement après la ménopause et sont donc d'étude difficile. Une modélisation de l'ensemble de ces données confirme l'efficacité d'un traitement court au moment de la ménopause par estrogène : un traitement de 1 000 patientes préviendra 34 fractures vertébrales et 92 fractures non vertébrales (humérus et Pouteaux-Colles) [12] ; à l'âge de 50 ans, le nombre de femmes à traiter pour prévenir une fracture est de 8 [13]. Nous y reviendrons dans un prochain article.

**Références :**

1. Elders PJM, Netelenbos JC, Lips P, van Ginkel FC, van der Stelt PF. Accelerated vertebral bone loss in relation to the menopause : a cross sectional study on lumbar bone density in 286 women. *Bone and Mineral*. 1988;5(1):11-9.
2. Buschs B, Rizzoli R, Slosman D, Nydegger V, Bonjour JP. Schweiz. Bone mineral density of the lumbar spine, the femoral neck, and femoral diaphysis in a genevan population sample. *Med Wochenschr*. 1992;122(30):1129-36.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women. Principal results from the Women's health Initiative randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
4. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1995;332:1589-93.
5. Afssaps. Traitement Hormonal de la Ménopause (THM). Dossier. Actualisation du 12-02-2008.
6. Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R, et al. HRT and Vit D in prevention of non vertebral fractures in post menopausal women. A 5 year randomised trial. *Maturitas*. 1998;31:45-54.
7. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women. Results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas*. 2000;36:181-93.
8. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long term effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone*. 2004;34:728-35.
9. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of Estrogen Plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women Health Initiative Randomised Trial. *JAMA*. 2003;290:1729-38.
10. Togerson DJ, Bell-Syer Sally EM. Hormone replacement therapies and prevention of nonvertebral fractures. A meta analysis of Randomised trials. *JAMA*. 2001;285:2891-3.
11. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Meta analysis of the efficacy of hormone replacement therapies in treating and preventing fractures in post menopausal women. *Endocr Rev*. 2002;106:1771-6.
12. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Redlund-Johnell I, Hasseriis R, Sernbo I, Caulin F. Targeting of hormone replacement therapy immediatly after menopause. *Bone*. 2001;28:440-5.
13. Caulin F, Kanis JA, Johnell O, Oden A. Optimal age for preventing osteoporosis after menopause depends on effects after stopping treatment. *Bone*. 2002;30:754-8.

## En résumé : prévention primaire de l'ostéoporose

Deux faits sont à considérer : le risque fracturaire de l'ostéoporose n'est pas seulement une perte de la quantité d'os mais également une altération de l'architecture osseuse et une diminution de la solidité de la trame osseuse ; et à ce jour la majorité des thérapeutiques disponibles n'a pas d'action positive sur la trame osseuse ni sur l'architecture osseuse.

Puisque « mieux vaut prévenir que guérir », il paraît essentiel de mettre en œuvre une prévention primaire, donc traiter :

- ▶ **les périodes connues d'accélération importante de la perte de solidité osseuse**, d'autant plus que les traitements ont, pour certains d'entre eux, démontré qu'ils sont capables, à long terme après l'arrêt du traitement, de diminuer le risque fracturaire ;
- ▶ et trois situations aiguës de diminution de la solidité osseuse :
  - **la perte osseuse au moment de la ménopause** où il a été démontré que des doses faibles d'estrogènes pendant les 2 à 3 premières années chez des sujets présentant des symptômes de carence estrogénique étaient capables de diminuer significativement à long terme le risque de fracture, avec un rapport bénéfice/risque largement positif ;
  - **la perte osseuse à l'instauration d'un traitement cortisonique ;**
  - **la perte osseuse d'immobilisation complète chez un sujet à risque** : elle peut être rapide (1 % par semaine) ; l'utilisation d'un médicament diminuant la résorption osseuse sans bloquer la formation osseuse pendant cette courte période (un mois) pourrait être efficace.