

L'ostéoporose de la femme ménopausée, selon l'Afssaps, retrouve en 2006 une définition clinique de « *maladie diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fracture* » [1]. Le groupe de travail poursuit : « *La résistance osseuse est la résultante à la fois de la densité et de la qualité osseuse définies par de nombreux paramètres.* » Cette définition est en soi une évolution considérable par rapport à celle qui avait été proposée par un groupe d'experts de l'OMS en 1994 – retenue dans les précédentes recommandations – basée sur le seul critère densitométrique d'une perte de 2,5 déviations standard par rapport à l'adulte jeune. Elle ramène à cette « évidence » que le squelette osseux humain vieillit « naturellement », hors de tout contexte de maladie. Ce que l'on appelle ostéoporose est la traduction biologique d'un processus qui fait que chacun d'entre nous perd chaque année « un peu » de masse osseuse, phénomène largement accéléré chez la femme à la ménopause par la carence estrogénique qui s'instaure. Cela suffit-il à définir une « maladie » ? En tout cas, le groupe de travail de l'Afssaps conclut que « *la décision thérapeutique au cours de l'ostéoporose ne peut pas seulement se fonder sur le résultat densitométrique mais repose sur une analyse de l'ensemble des facteurs de risque de fracture* ». L'enjeu n'est donc pas de savoir combien de Françaises sont atteintes d'ostéoporose, mais parmi celle-ci, lesquelles sont menacées de fractures, et comment faire pour leur éviter cet accident toujours lourd de conséquences.

Pierre Gallois,
Jean-Marc
Charpentier,
Jean-Pierre Vallée,
Yves Le Noc
Société française de
documentation et de
recherche en
médecine générale

Mots clés :
ménopause,
ostéoporose,
facteurs de risque,
prévention,
médicament

Ostéoporose de la femme ménopausée : facteur de risque ou maladie ?

Ces dossiers sont issus de textes publiés chaque semaine depuis quelques années dans *Bibliomed*. Actualisés si nécessaire en fonction des données les plus récentes, ils ne résultent pas d'une revue systématique de la littérature, mais d'une veille documentaire en continu des principales revues médicales publiant des études fondées sur les preuves, ou des recommandations en résultant. Ils ont pour ambition de fournir au médecin généraliste une actualisation des données sur les questions pertinentes pour leur pratique retenues par le comité de rédaction.

Cette synthèse s'ajoute à d'autres articles de *Médecine* sur ce thème : la revue générale faite par C. Cornu sur les objectifs thérapeutiques et les médicaments [2, 3], les indications « raisonnées » de la densitométrie osseuse par C. Bonnet [4], les points-clés de la recommandation de 2006 [5]. Les problèmes posés par l'ostéoporose post-ménopausique sont multiples. Le premier résulte de la recommandation émise en 1994 par l'OMS, alors que l'utilité de la mesure de la densité osseuse chez des patients asymptomatiques reposait sur des arguments douteux ; comme le concluait le *British Columbia Office of Health Technology Assessment* en 2004, « *en l'état actuel des données scientifiques, rien ne permet de conclure que la mesure de la densité osseuse chez des femmes ménopausées ou préménopausées permette un dépistage adapté des fractures possibles* » [6]. Le second problème est celui de la place actuelle du traitement hormonal de la ménopause (THM) dont on a pensé longtemps qu'il apportait « la » solution, avant que *WHI* ne détruise les illusions de prévention du risque... sans risque. Le troisième est bien celui de l'arrivée sur le marché, et donc des « bonnes » indications de nombreux médicaments dont le véritable but ne peut pas être de « guérir » l'ostéoporose, mission impossible si l'on considère qu'il s'agit d'un vieillissement irréversible de l'os, mais d'en prévenir les conséquences, les fractures.

Les questions auxquelles répond ce dossier ont fait l'objet de 3 publications de *Bibliomed* : 330 du 22 janvier 2004, 331 du 29 janvier 2004, 334 du 19 février 2004.

Quand dépister et comment diagnostiquer l'ostéoporose post-ménopausique ?

L'ostéoporose est une des causes de fragilité osseuse chez la femme âgée, responsable de nombreuses fractures. Une synthèse de la revue *Prescrire* [7] faite à partir de 4 documents issus du Canada, de France, de l'OMS et des pays scandinaves soulignait 3 points : **il existe une population « à risque fracturaire », qu'il est important de détecter cliniquement ; la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) ne permet pas, à elle seule, de prédire le risque personnel ; l'estrogénothérapie substitutive de la ménopause (THS) est le traitement médicamenteux préventif de première intention des fractures ostéoporotiques, sous condition d'une durée suffisante et d'une bonne observance.** Ces conclusions, toujours valables, doivent être réanalysées à la lumière des études récentes sur le THM et les autres classes médicamenteuses (modulateurs sélectifs des récepteurs des estrogènes et biphosphonates). Des recommandations de l'*US preventive task force (USPTF)* [8], une revue de la littérature [9] en 2002, les recommandations de l'Afssaps en 2006 [1] ont actualisé les données.

Ostéoporose et risque fracturaire

Quelle est la définition de l'ostéoporose ? C'est à la fois une perte de masse et une détérioration de l'architecture osseuse, les deux concourant à la fragilisation de l'os et donc au risque fracturaire. Selon les données épidémiologiques américaines [9], une femme ostéoporotique sur deux souffrira d'une fracture au cours de sa vie, d'un tassement vertébral pour 25 % d'entre elles, d'une fracture du col du fémur, souvent cause de mortalité ou de dépendance, pour 15 %. Les données françaises récentes colligées dans l'argumentaire de l'Afssaps donnent une estimation sensiblement équivalente : si l'on prend en compte les résultats des études réalisant des radiographies systématiques du rachis, et donc le diagnostic radiologique, la prévalence des fractures est de 22 % chez les femmes caucasiennes de plus de 75 ans dans la cohorte EPIDOS [1].

Les techniques de mesure de la densitométrie osseuse (DMO) sont assez sensibles mais peu spécifiques. Même avec l'absorptiométrie biphotonique, technique de référence, la fréquence d'ostéoporose diagnostiquée chez les mêmes patientes peut passer de 6 à 15 % selon les machines utilisées et les sites testés. Le nombre de faux positifs et de faux négatifs n'est pas négligeable [9]. Pour la prédiction du risque de fracture de hanche, le site de mesure le plus fiable est le col fémoral, qui est également performant pour prédire les autres fractures. Il est inutile de répéter l'examen avant 2 ans, délai nécessaire à une modification de l'image obtenue ; 5 ans est probablement une durée plus adéquate. La mesure de la DMO, par quelque méthode que ce soit, ne suffit donc pas à faire le diagnostic. Mais selon l'OMS, une DMO inférieure de 2,5 déviations standard par rapport à la moyenne d'une population adulte jeune témoigne d'un haut risque fracturaire.

Faut-il dépister, et quelle population ?

Aucune étude n'a démontré l'intérêt du dépistage de l'ostéoporose en soi, aucun dépistage n'a été réalisé en population générale [9]. Mais de très nombreuses études ont évalué les associations entre facteurs de risque cliniques, DMO basse et survenue de fractures. Les facteurs de risque cliniques, notamment de fracture de hanche, sont les suivants



(on les retrouve sous une forme similaire dans la recommandation française) :

- Âge : le risque de fracture augmente régulièrement à partir de 50 ans (il est multiplié par 8 entre 45 et 85 ans).
- Faible poids et grande taille : $P < 60$ kg ou indice de masse corporelle (IMC) < 19 .
- Absence d'estrogénothérapie substitutive.
- Antécédents personnels (fracture spontanée) ou familiaux (fractures ostéoporotiques chez la mère ou grand mère).
- Apport insuffisant de calcium et de vitamine D.
- Maladies chroniques (dont le diabète).
- Corticothérapie prolongée au-delà de 3 mois.
- Activité physique insuffisante.

- Alcoolisme et/ou tabagisme, abus de café.
- Célibat et éducation secondaire ou au-delà...
- Ménopause précoce (dont post-chirurgicale avant 45 ans).
- Multiparité (au-delà de 5 enfants).

Divers scores ont été établis à partir de ces critères. Outre l'âge, un IMC < 19 est le prédicteur le plus fiable du risque. À partir des résultats des études, les auteurs ont évalué sur des cohortes hypothétiques les nombres nécessaires à dépister ou à traiter :

- Pour 10 000 femmes de 65 à 69 ans, la mesure de la DMO en décèlerait 1 200 à haut risque. Les traiter pendant 5 ans éviterait 14 fractures de hanche et 40 fractures vertébrales. En d'autres termes, pour éviter une fracture de hanche, il faut dépister 731 femmes et en traiter 88 ; pour éviter une fracture vertébrale, 248 et 30.
- Ces chiffres sont bien plus importants chez des femmes plus jeunes. Avant 60 ans, il faudrait dépister près de 10 000 femmes pour prévenir une fracture de hanche, et près de 2 000 pour une fracture vertébrale. Mais si on ajoute à l'âge deux autres facteurs de risque (IMC bas et non usage du THM), la probabilité d'une DMO basse entre 60 et 64 ans est doublée, le risque de fracture augmenté de 70 %. Le bénéfice du dépistage est alors voisin de celui des femmes de 65 à 69 ans.

L'USPTF recommande le dépistage de l'ostéoporose à partir de 65 ans chez toutes les femmes, et à partir de 60 ans chez les femmes à risques (recommandation de grade B) [8]. Elle ne se prononce pas pour les femmes de moins de 60 ans, même en cas de facteurs de risque, en tenant compte du fait que le diagnostic d'ostéoporose peut induire une anxiété et un sentiment de vulnérabilité altérant considérablement la qualité de vie.

Que conclure pour notre pratique ?

Le dépistage du risque fracturaire par mesure de la DMO peut être recommandé entre 60 et 65 ans en fonction de critères cliniques, et après 65 ans chez toutes les femmes. Avant 60 ans, il n'a aucun intérêt à titre systématique, en l'absence de facteurs de risques cliniquement décelables et doit rester individualisé.

Bien que reflet imparfait de la réalité de la fragilité osseuse, la mesure de la DMO permet une approche du risque. Elle ne doit pas être répétée avant 2 à 5 ans. En France, cet examen est inscrit depuis juillet 2006 à la nomenclature des actes remboursables sous réserve qu'il réponde aux indications prévues [4]. Reste que la prise en charge du risque fracturaire chez la femme ménopausée ne se limite ni au diagnostic de l'ostéoporose, ni à son traitement.

Peut-on prévenir l'ostéoporose et ses conséquences ?

L'ostéoporose est un problème de santé publique majeur. Sa prévalence s'accroît du simple fait du vieillissement de la population. Selon des estimations épidémiologiques prudentes [10], le risque à venir de fracture ostéoporotique (hanche, vertèbre, ou poignet) est à 50 ans de 40 % chez la femme et de 13 % chez l'homme. Des séquelles, dont la dépendance, compliquent une fracture de hanche sur 5. Le taux de mortalité augmente de 20 % dans l'année qui la suit. Les conséquences médicales, sociales et financières sont considérables. Une abondante littérature a évalué l'intérêt de l'exercice physique et les apports nutritionnels souhaitables dans la prévention de l'ostéoporose et du risque fracturaire.

L'activité physique a une action bénéfique

Elle réduit le risque de fracture de hanche : selon 14 études cas-témoins et 4 études prospectives [11], l'activité physique a un effet protecteur important sur ce risque. Durant les 14 ans de suivi de la cohorte des 61 200 infirmières de 40 à 77 ans de la Nurse Health Study [12], 415 fractures de hanche ont été observées. Après contrôle des facteurs confondants (âge, IMC, tabagisme, usage de THM), le risque était réduit chez les femmes actives par rapport aux sédentaires, jusqu'à 55 % selon l'intensité de l'activité physique. La reprise d'activité physique chez une femme antérieurement sédentaire conduisait à une réduction du risque. Les femmes actives ne prenant pas le THM avaient la même réduction que celles qui le prenaient. Dans ces études, l'activité physique était essentiellement la marche. Selon l'ensemble des études analysées par les auteurs canadiens [10], les exercices, notamment avec impact (marche rapide, danse, gymnastique, etc.) sont les activités les plus efficaces.

Elle réduit le risque de chute : indépendamment de la perte de masse osseuse, 90 % des fractures de hanche sont la

conséquence d'une chute, parfois en rapport avec la diminution des capacités physiques, les altérations de la marche ou des capacités d'équilibre. Plusieurs études ont montré que l'activité physique améliorait la marche, l'équilibre, la force musculaire, les réflexes et la coordination, même chez les sujets très âgés, même en institution [10, 13]. Des études contrôlées ont montré qu'un programme d'exercices simples réalisé à domicile chez des femmes âgées réduisait notablement les chutes, même après 80 ans.

Les données sont moins étayées pour les apports nutritionnels

La synthèse canadienne [10] apporte des données sur ce point, avec leur niveau de preuve (NP). Un apport alimentaire suffisant en *protéines* aurait un effet favorable sur le risque de fracture de hanche (NP3). Une hyperconsommation de *caféine* (plus de 4 tasses de café par jour, NP 2), peut-être des *excès sodés* (NP5) seraient associés à une augmentation du risque de fracture. Un apport calcique quotidien de 1 500 mg (équivalent d'1 litre de lait et/ou supplémentation) est recommandé après 50 ans (NP 1).



Le bénéfice d'une *supplémentation vitaminocalcique* systématique est variable selon les situations : les besoins quotidiens en vitamine D (de préférence D3) sont estimés à 400 UI avant 50 ans (NP 4), 800 après (NP 1) [10] ; l'exposition solaire, source « naturelle » de vitamine D, ne semble pas suffisante, particulièrement chez les personnes institutionnalisées ou très âgées [10, 14]. Une synthèse de la Cochrane Collaboration réactualisée en 2006 concluait à l'efficacité de

cette supplémentation chez les sujets fragiles âgés institutionnalisés. Ainsi, une étude contrôlée [16] chez 3 270 femmes en institution réduisait de 43 % le nombre de fractures de hanche à 18 mois. Les effets sont plus incertains chez les patients plus jeunes, notamment pour ce qui est des fractures de hanche, alors qu'il semble y avoir un effet global significatif sur l'incidence de l'ensemble des fractures non vertébrales. Un petit essai randomisé récent chez 2 686 personnes vivant à domicile [17] montrait l'efficacité d'un apport quadrimensuel de vitamine D3. Mais s'il y avait bien une réduction de l'ensemble des fractures, elle ne portait ni sur les fractures de hanche, ni sur les fractures vertébrales.

Que conclure pour notre pratique ?

Ces données montrent l'importance de l'action sur l'ensemble des conditions de vie pour prévenir l'ostéoporose et les fractures qui lui sont liées, dès l'enfance comme le montre bien la synthèse canadienne [10] : **la solidité osseuse se « construit » la vie durant**. L'intérêt d'une activité physique régulière est attesté comme mesure très générale de prévention primaire, en ce qui concerne l'os comme dans de nombreux autres domaines. Une alimentation équilibrée et riche en calcium ne présente pas d'effets délétères notables, en dehors de rares lithiases et hypercalcémies.

Chez la femme ménopausée, et l'homme après 50 ans, les bénéfices de l'activité physique sont encore plus évidents, et démontrés à tout âge, dans la prévention des chutes et des fractures, particulièrement celles de la hanche. **Les apports nutritionnels et vitaminocalciques** ont fait la preuve de leur utilité chez les personnes âgées fragiles et/ou en institution. Ils ne sont sans doute pas inutiles en dehors de ces cas. Les traitements pharmacologiques, même le THM, ont une place plus limitée.

Quel traitement pour l'ostéoporose post-ménopausique ?

En dehors du traitement hormonal de la ménopause (THM), plusieurs traitements ont montré leur efficacité immédiate, en particulier sur la masse osseuse et le risque de fractures. C'est le cas notamment des bisphosphonates et du raloxifène, mais aussi de la calcitonine, de la parathormone et du strontium. Ces traitements sont analysés en détail dans la revue générale publiée dans *Médecine* [2, 3]. Il apparaît que la perte osseuse reprend dès l'arrêt du traitement, la masse osseuse et le nombre de fractures étant identiques au bout de 5 ans d'arrêt chez les femmes traitées ou non [1, 3]. Parmi les stratégies envisagées, plusieurs essais ont évalué l'association THM/bisphosphonates. On observe un gain de masse osseuse, mais sans données probantes sur le risque fracturaire. En l'absence d'essais comparatifs entre les différents médicaments, les stratégies thérapeutiques doivent être personnalisées, selon les recommandations de l'Afssaps en janvier 2006 [1, 5]. Les coûts comparés sont voisins pour raloxifène et bisphosphonates, autour de 50 € par mois, contre en moyenne 8 € par mois pour le THM.

L'intérêt du THM en prévention primaire de l'ostéoporose n'est pas discutable. Aujourd'hui encore, son ratio bénéfice/risque est en cours de réévaluation. On peut rappeler ici les conclusions des experts français de l'Afssaps [1] : « *Le THM prévient les fractures ostéoporotiques. Ce résultat repose principalement sur les résultats de deux études randomisées, dont la plus importante est l'étude WHI (Niveau 1). Dans plusieurs études épidémiologiques (études de cohorte, études cas-témoins) (Niveaux 3 et 4), la réduction observée de risque de fractures est de l'ordre de 50 %.* »

Selon les conclusions d'un rapport commun Anaes/Afssaps [18], le THM est aujourd'hui indiqué :

– « *en première intention chez une femme présentant des troubles du climatère gênants ou vécus comme tel, quel que soit le statut de la patiente vis-à-vis de l'ostéoporose. La durée de prescription est fonction des troubles, après discussion du rapport bénéfice/risque avec la patiente. La poursuite du traitement doit régulièrement réévaluée. Si les doses utilisées*

sont inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse, une densitométrie osseuse doit être répétée après 2 ou 3 ans de traitement.

– en l'absence de troubles du climatère, le THM n'est indiqué qu'en cas d'intolérance ou inefficacité des autres traitements (raloxifène, bisphosphonates, ranélate de strontium) ».

Le tableau 1, extrait de la recommandation 2006, rappelle les conclusions de l'étude WHI en 2002. Ces données sont en cours de réévaluation, notamment du fait de l'utilisation des estrogènes équins dans l'étude WHI.

Tableau 1. Bénéfices et risques d'un THM [0,625 mg/j d'estrogènes conjugués équins (ECE) et 2,5 mg/j d'acétate de médroxyprogestérone (AMP)] comparé à un placebo, pendant 5 ans (Étude prospective contrôlée de 16 608 femmes âgées de 50 à 79 ans) [19]

	Risque relatif (IC à 95 %)	Différence de risque absolu pour 10 000 patientes/ année	Nombre absolud'événements dans le groupe traité (n = 8 506)	Nombre absolu d'événements dans le groupe placebo (n = 8 102)
Phlébite et embolie pulmonaire	2,11 (1,58-2,82)	+ 18	151	67
Accident vasculaire cérébral	1,41 (1,07-1,85)	+ 8	127	85
Coronaropathie	1,29 (1,02-1,63)	+ 7	164	122
Cancer du sein invasif	1,26 (1,00-1,59)	+ 8	166	124
Cancer de l'endomètre	0,83 (0,47-1,47)	–	22	25
Cancer colorectal	0,63 (0,43-0,92)	– 6	45	67
Fracture de l'extrémité supérieure du fémur	0,66 (0,45-0,98)	– 5	44	62
Toutes fractures	0,76 (0,69-0,83)	– 47	733	

Dans l'étude WHI, 66 % des femmes incluses avaient plus de 60 ans, dont 21 % plus de 70 ans ; 69 % des femmes incluses avaient un indice de masse corporelle > 25 et 34 % un indice de masse corporelle > 30. De plus, 36 % des patientes prenaient un traitement antihypertenseur.

Références :

1. Afssaps. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Actualisation 2006. Disponible sur www.afssaps-sante.fr
2. Cornu C. Ostéoporose de la femme ménopausée. 1^{re} partie : les objectifs thérapeutiques. Médecine. 2006;2(10):445-8.
3. Cornu C. Ostéoporose de la femme ménopausée. 2^e partie : les médicaments. Médecine. 2007;3(1):10-7.
4. Bonnet C. Du bon usage de la densitométrie osseuse. Médecine. 2007;3(1):20-3.
5. La rédaction de Médecine. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Les points clés de la recommandation de l'Afssaps (janvier 2006). Médecine. 2006;2(10):???
6. Green CJ, Kazanjian A, Helmer D. Informing, advising, or persuading? An assessment of bone mineral density testing information from consumer health websites. Int J Technol Assess Health Care. 2004;20:156-66.
7. Prescrire-Rédaction. Prévention des fractures de la femme âgée. Rev Presc. 1998;183:291-7.
8. US Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women. Recommendations and rationale. Ann Intern Med. 2002;137:526-9.
9. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for osteoporosis in postmenopausal women. A review of the evidence. Ann Intern Med. 2002;137:529-41.
10. Brown JP, Josse RG. Lignes directrices de pratique clinique 2002 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose. JAMA. 2003;168:SF1-SF38.
11. Dargent P. Activité physique et ostéoporose. Prévenir les chutes chez la personne âgée. Conc Med 2000; Suppl au n° 26: 16-7.
12. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. JAMA. 2002;288:2300-6.
13. Collectif. L'exercice physique prévient-il les chutes chez les personnes âgées ? Bibliomed 1997:81. Sur www.unaformec.org
14. Lamy O, Burckhardt P. La vitamine D et ses métabolites : du marqueur diagnostique à l'agent thérapeutique. Med Hyg. 1999;57:529-34.
15. Gillespie WJ et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis (Cochrane Review). The Cochrane library, Issue 1. 2003. Oxford: update software.
16. Chapuy MC, Arlot ME, Dubœuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S et al. Vitamine D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Eng J Med 1992;327:1637-42.
17. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community. BMJ. 2003;326:469-72.
18. ANAES/AFSSaPS. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Rapport d'orientation (mai 2004). Disponible sur www.has-sante.fr
19. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33.

En résumé : L'ostéoporose : un risque ou une maladie ?

- ▶ L'ostéoporose est la traduction d'un processus qui fait que chacun d'entre nous perd chaque année « un peu » de masse osseuse, phénomène largement accéléré chez la femme à la ménopause par la carence estrogénique qui s'instaure. Ce processus est un facteur de risque de fractures.
- ▶ De très nombreuses études ont évalué les associations entre facteurs de risque cliniques, DMO basse et survenue de fractures. La décision thérapeutique au cours de l'ostéoporose repose sur une analyse de l'ensemble des facteurs de risque de fracture, la baisse de DMO n'étant que l'un d'eux.
- ▶ Le dépistage du risque fracturaire par mesure de la DMO peut être recommandé entre 60 et 65 ans en fonction de critères cliniques, et après 65 ans chez toutes les femmes. Avant 60 ans, il n'a aucun intérêt à titre systématique en l'absence de facteurs de risques cliniquement décelables.
- ▶ Bien que reflet imparfait de la réalité de la fragilité osseuse, la mesure de la DMO permet une approche du risque. Elle ne doit pas être répétée avant 2 à 5 ans.
- ▶ L'activité physique réduit le risque de fracture de hanche et le risque de chute. Les données sont moins étayées pour les apports nutritionnels.
- ▶ Le THM a démontré une efficacité en prévention primaire sur les fractures. Son ratio bénéfices/risque est en cours de réévaluation. D'autres traitements ont montré leur efficacité immédiate, en particulier sur la masse osseuse et le risque de fractures. Mais la perte osseuse reprend dans des délais variables à l'arrêt du traitement quel qu'il soit, la masse osseuse et le nombre de fractures étant identiques au bout de 5 ans d'arrêt chez les femmes, traitées ou non.