

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**Tome XXXI - 2007
publié le 12.12.2007**



*TRENTE ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2007*

Place des traitements dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique

F. TRÉMOLLIÈRES, C. RIBOT *
(Toulouse)

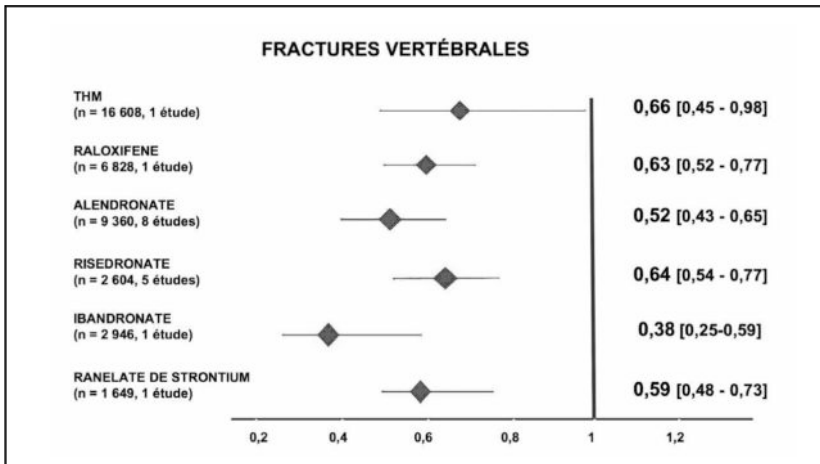
L'arsenal thérapeutique dont nous disposons pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique s'est largement enrichi au cours de ces dernières années. Les estrogènes du traitement hormonal de ménopause (THM), le raloxifène (seul SERM actuellement commercialisé dans l'ostéoporose) et les bisphosphonates de dernière génération (alendronate, risédronate et ibandronate) sont les plus anciens et actuellement les plus couramment utilisés dans la prévention de la 1^{ère} fracture ou de sa récurrence. Le zolédronate, utilisé jusqu'à présent exclusivement en oncologie, devrait très prochainement étoffer la classe des bisphosphonates utilisables pour la prévention de l'ostéoporose. Ce sont tous des agents anti-ostéoclastiques, qui freinent l'activité du remodelage osseux, et permettent par là-même un arrêt de la perte osseuse post-ménopausique et la préservation des qualités micro-architecturales du tissu osseux. Deux autres molécules sont également disponibles avec un mécanisme d'action différent : il s'agit du téraparatide qui correspond au fragment actif 1-34 de l'hormone parathyroïdienne et du ranélate de strontium. Ces deux molécules sont actuellement classées parmi les agents dits anaboliques qui permettent

* Centre de ménopause - Hôpital Paule de Viguière - 330 avenue de Grande-Bretagne - 31059 TOULOUSE cedex 9

d'augmenter la masse osseuse et la résistance mécanique du squelette, tout en préservant une structure osseuse normale. Le téraparatide stimule de manière sans équivoque la formation osseuse et permet une augmentation du volume et de l'épaisseur trabéculaire qui se traduit par des gains densitométriques relativement importants et une efficacité anti-fracturaire marquée, notamment vis-à-vis des fractures vertébrales. Les mécanismes de l'action osseuse du ranélate de strontium apparaissent plus complexes, avec un « découplage » de l'activité cellulaire lié à une augmentation de la formation osseuse et une diminution de la résorption osseuse modérées.

La disponibilité de toutes ces molécules ne peut, bien sûr, que constituer un avantage pour une prise en charge efficiente de l'ostéoporose post-ménopausique. Néanmoins tous les problèmes ne sont pas réglés en raison à la fois de la spécificité de la maladie ostéoporotique et au fait qu'en dehors des estrogènes, nous ne disposons que d'un recul relativement limité dans l'utilisation des nouvelles thérapeutiques de l'ostéoporose. Or, l'ostéoporose est une maladie chronique qui nécessite, notamment chez les femmes à haut risque fracturaire, une prise en charge au long cours. En effet, tous les traitements n'ont qu'une action « suspensive ». Ils ne permettent au mieux que de réduire l'incidence fracturaire d'environ 50 % [1-6], notamment aux vertèbres (figure 1), mais ils n'annulent pas la maladie. L'arrêt de tout

Figure 1 : Effets des traitements de l'ostéoporose sur l'incidence des fractures vertébrales. D'après *Endocr Rev* 2002; 23: 570-8 et [1, 4, 6, 7]



traitement s'accompagne à court ou moyen terme d'une reprise évolutive de la perte osseuse dont on peut penser, même si cette hypothèse reste actuellement mal documentée, qu'elle va être associée à une réaugmentation du risque de fracture. De plus, pour la majorité des traitements (en dehors du THM), leur efficacité n'a été réellement documentée que chez des femmes âgées (> 65 ans), à haut risque de fracture car présentant une ostéoporose densitométrique et très souvent des antécédents de fractures par fragilité, notamment vertébrales. La logique de leur utilisation dans une stratégie véritablement de prévention chez une femme en début de ménopause, peu déminéralisée et n'ayant jamais présenté de fracture est loin d'être étayée. Seuls les estrogènes représentent la réponse véritablement adaptée à la physiopathologie de la perte osseuse post-ménopausique avec de plus, une efficacité anti-fracturaire démontrée, même chez les femmes à faible risque de fracture [7]. Néanmoins, pour certains et notamment l'AFSSAPS, l'intérêt du THM dans la prévention du risque fracturaire reste discuté par la nécessité « obligatoire » d'une durée d'utilisation prolongée. L'arrêt du THM s'accompagne en effet d'une reprise de la perte osseuse [8] et un certain nombre de travaux épidémiologiques [9, 10] ont souligné la perte de l'efficacité anti-fracturaire à long terme chez des femmes qui n'auraient été traitées que transitoirement en début de ménopause. Pour l'AFSSAPS, cette nécessité de traiter longtemps serait alors responsable d'une balance bénéfique/risque défavorable, notamment en raison d'une augmentation du risque de cancer du sein. Cet argument, s'il apparaît en théorie peu discutable, est néanmoins en pratique battu en brèche par la disponibilité des autres molécules de l'ostéoporose (raloxifène, bisphosphonates, ranélate de strontium) qui permettent parfaitement d'envisager un relais du THM chaque fois que la balance bénéfique/risque de ce traitement n'est plus jugée aussi favorable qu'en début de ménopause et/ou après plusieurs années d'utilisation. De plus, le rapport coût/efficacité de ces molécules apparaît plus favorable chez les femmes de plus de 60 ans qu'en début de ménopause.

Dans tous les cas et dans l'état actuel des connaissances, le principe de l'utilisation d'une seule et même molécule (quelle qu'elle soit) « à vie » ne peut être proposé pour des raisons évidentes. La stratégie de prévention du risque fracturaire tend plus à l'heure actuelle à s'envisager sur la base de séquences thérapeutiques de durée limitée (5 à 7-10 ans) en adaptant chaque fois que possible le choix de la molécule à l'âge et au niveau de risque fracturaire de la femme, ainsi qu'aux effets extra-osseux potentiels de chacune des différentes molécules disponibles.

Le but de cet article est de faire le point sur les moyens actuels de prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, notamment chez la femme jeune, en début de ménopause. Nous n'aborderons pas les traitements par téraparatide ou PTH qui ne constituent pas (en dehors de cas exceptionnels) des outils de prévention de la femme jeune.

I. UNE ÉTAPE INDISPENSABLE : L'ÉVALUATION DU RISQUE FRACTURAIRE

Il est important de rappeler que la prévention médicamenteuse de l'ostéoporose (à l'exception du THM) ne devrait être envisagée chez une femme jeune, en début de ménopause, que lorsque le risque fracturaire à 5 ou 10 ans est réellement et significativement majoré. L'évaluation de ce risque constitue donc l'étape essentielle à la mise en route d'un traitement de prévention. Cette évaluation est actuellement de mieux en mieux codifiée et repose sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) (obligatoirement par absorptiométrie biphotonique à rayons X [DXA]) qui doit être couplée à la recherche de facteurs de risque de fracture (tableau I) [11]. L'âge constitue un élément majeur de la décision thérapeutique [12], non seulement parce qu'il est un des éléments-clés du risque fracturaire (*de manière indépendante de la DMO*), mais également parce qu'il va conditionner la tolérance des différentes thérapeutiques, notamment de type estrogénique. L'augmentation (de plus de 2 écart-types de la normale de la femme non ménopausée) des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (et notamment de la résorption osseuse avec les télopeptides du collagène [cross-laps ou CTX]) représente également un facteur indépendant du risque de fracture [13]. L'existence d'un hyper-remodelage osseux, en complément de la mesure densitométrique, peut donc aider à la décision thérapeutique, notamment dans les situations d'ostéopénie et plus particulièrement lorsque le t-score est inférieur à - 2 [13, 14].

Plusieurs études longitudinales ont en effet bien montré qu'une diminution modérée et isolée de la densité minérale osseuse (*par exemple, une simple ostéopénie qui concerne environ 50 % des femmes en début de ménopause*) n'est pas associée à une augmentation du risque fracturaire à court/moyen terme. Le risque de présenter un épisode fracturaire dans les 10 ans est d'environ 6 %, c'est-à-dire très proche du risque naturel d'une femme ayant une DMO normale [14]. Par contre,

Tableau 1 : Principaux facteurs cliniques du risque fracturaire

Âge
Antécédent personnel de fracture par fragilité
Antécédent maternel de fracture vertébrale ou de hanche
Faible BMI (≤ 19 kg/m ²)
Antécédent d'hypogonadisme prolongé et/ou précoce
Tabagisme
Corticothérapie prolongée

la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque, notamment un antécédent personnel de fracture, majore de manière significative ce risque fracturaire. Chez les femmes dont le niveau de la DMO se rapproche du seuil de l'ostéoporose densitométrique (t score < -2 , mais > -2.5), le risque de fracture à 10 ans lorsqu'il existe au moins 1 facteur de risque clinique (ou biologique avec l'hyper-remodelage osseux) est de l'ordre de 25 % et devient quasi comparable à celui d'une femme ayant une ostéoporose densitométrique (t-score < -2.5) [11, 14].

II. LES ÉLÉMENTS DU CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Jusqu'à ces toutes dernières années, la prévention de l'ostéoporose était avant tout basée sur le THM. Ce traitement est le seul, en effet, qui permette d'envisager une véritable prévention primaire du risque fracturaire. Les résultats des études WHI et MWS, de même que la médiatisation souvent à outrance des effets du THM sur le risque du cancer du sein font cependant que ce traitement est désormais souvent refusé (ou interrompu précocement) par les patientes, voire par leurs médecins.

Les autres traitements, qu'il s'agisse du raloxifène [15], de l'alendronate à 5 ou 10 mg [16] ou du risédronate [17], ont également fait la preuve de leur efficacité pour freiner la perte osseuse en début de phase post-ménopausique, de manière comparable aux estrogènes. Ils pourraient donc en théorie représenter une véritable alternative au THS au plan osseux. Ils ne sont cependant pas remboursés par l'assurance maladie* dans cette indication de prévention primaire (tout au

moins, chez une femme non fracturée) et leur rapport coût/bénéfice chez des femmes dont le risque fracturaire à 5, voire à 10 ans est peu marqué, reste discuté.

Dans ses dernières recommandations de janvier 2006, l'AFSSAPS [18] précise les moyens thérapeutiques qui peuvent être utilisés chez une femme de 50 à 60 ans en fonction de son niveau de risque osseux (tableau II). Chez la femme à risque élevé et en dehors du THM qui ne devrait être envisagé que lorsque des manifestations climatériques sont présentes, le raloxifène, les bisphosphonates ou le ranélate de strontium peuvent être indifféremment utilisés. Toutes ces molécules ayant une efficacité comparable dans la prévention des fractures ver-

Tableau II : Recommandations de l'AFSSAPS [18] pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes de 50 à 60 ans en l'absence de fracture

Risque fracturaire	Moyens thérapeutiques
T-score < - 3 ou T-score ≤ - 5 + 1 facteur de risque de fracture*	Traitement recommandé par Raloxifène ou Bisphosphonates ou Ranélate de Strontium ou THM**
- 2,5 < T-score ≤ - 1	Pas de recommandation de traitement avec réévaluation DXA dans un délai de 3 à 5 ans Éventuellement : – Discuter THM si manifestations climatériques présentes – N'envisager Raloxifène ou Bisphosphonates ou Ranélate de Strontium que si T-score ≤ - 2 + au moins 1 facteur de risque de fracture*
* Facteurs de risque de fracture : âge > 60 ans, corticothérapie ancienne ou en cours à une posologie ≥ 7,5 mg d'équivalent prednisone, fracture du col du fémur chez un parent du 1 ^{er} degré, IMC < 19 kg/m ² , âge de ménopause < 40 ans. ** THM si manifestations climatériques présentes	

* Conditions de remboursement des médicaments de l'ostéoporose (raloxifène, alendronate, risédronate, ibandronate et ranélate de strontium) chez une femme sans fracture prévalente par fragilité :

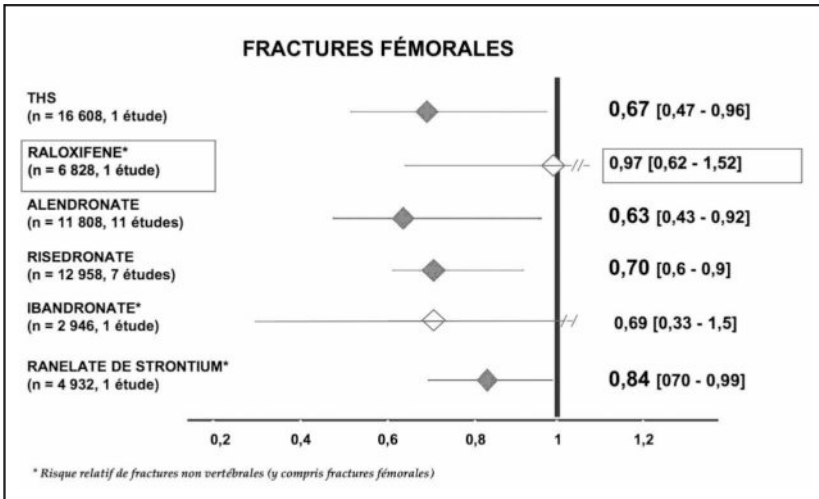
- t-score ≤ -3
- t-score ≤ -2,5 associé à au moins 1 facteur de risque de fracture (dont : âge > 60 ans, corticothérapie ancienne ou en cours à une posologie ≥ 7,5 mg d'équivalent prednisone, fracture du col du fémur chez un parent du 1^{er} degré, IMC < 19 kg/m², âge de ménopause < 40 ans)

tébrales [1-6], avec une diminution de l'incidence fracturaire vertébrale de l'ordre de 50 % (figure 1), le critère osseux est rarement à la base du choix thérapeutique. On peut néanmoins souligner le fait que dans l'essai clinique MORE [1], l'efficacité du raloxifène apparaît supérieure, en termes de réduction de l'incidence des fractures vertébrales, chez les femmes ayant une ostéoporose densitométrique sans antécédents de fractures vertébrales, que chez les femmes déjà fracturées. C'est un des éléments qui explique pourquoi cette molécule représente chez la femme en début de ménopause la seule vraie alternative au THM pour la prévention de l'ostéoporose (en particulier, en l'absence de manifestations climatiques). Par contre, lorsqu'il existe une augmentation importante du risque de fracture du col du fémur (néanmoins peu fréquente en début de ménopause), un bisphosphonate, voire le ranélate de strontium sera envisagé de manière préférentielle au raloxifène, lorsque le THM ne peut être utilisé.

– Le gros avantage du raloxifène, outre sa facilité d'utilisation et l'absence de contraintes de prise, est par ailleurs de permettre une prise en charge plus globale de la femme ménopausée que ne le permettent les autres molécules de l'ostéoporose. Ainsi la diminution du risque de cancer du sein invasif, récepteur aux estrogènes positif, qui reste observée chez les femmes traitées pendant 8 ans [19, 20], constitue un argument en faveur du choix préférentiel du raloxifène chez une femme jeune asymptomatique, notamment s'il existe des facteurs de risque mammaire. De plus sa très bonne tolérance endométriale autorise son utilisation chez les femmes ayant des antécédents d'endométriose ou de myomes utérins [21, 22]. Par contre, le raloxifène ne sera pas envisagé chez une femme ayant des manifestations climatiques gênantes et est contre-indiqué lorsqu'il existe des antécédents de pathologie thrombo-embolique veineuse [1].

– Les bisphosphonates sont des molécules à action osseuse exclusive du fait de leur affinité et de leur liaison sur le cristal d'hydroxyapatite. L'absence de tout autre effet tissulaire permet de les utiliser chez les femmes ayant des antécédents de cancers gynécologiques hormono-dépendants (en particulier chez les femmes avec cancer du sein [23, 24]) ou en cas de contre-indications vasculaires au raloxifène et au THM. Leur efficacité dans la prévention des fractures vertébrales et fémorales a été étayée par différents essais cliniques de grande ampleur (figures 1 et 2). Ce sont également les seuls agents dont l'association à un THM a été validée [25]. Même si nous n'avons aucun argument de supériorité en termes d'efficacité anti-fracturaire par rap-

Figure 2 : Effets des traitements de l'ostéoporose sur l'incidence des fractures du col du fémur. D'après *Endocr Rev* 2002; 23: 570-8 et [1, 4, 7, 30]



port à la prise isolée de l'une ou de l'autre de ces deux molécules, elle peut offrir l'avantage d'assurer la prise en charge du risque osseux chez une femme qui souhaiterait poursuivre un THM pour des raisons de qualité de vie. Cette démarche prend son intérêt lorsque le THM n'est pas suffisant pour prévenir la perte osseuse chez une femme à risque, notamment parce qu'il est utilisé à très faible dose. En théorie, les bisphosphonates peuvent également être associés au raloxifène, mais il n'existe actuellement aucune donnée en faveur de l'intérêt d'une telle association (si ce n'est d'augmenter la probabilité des effets secondaires).

Les conditions de prise des bisphosphonates qui sont relativement drastiques (*le matin strictement à jeun, avec un grand verre d'eau et la nécessité d'attendre au moins 20 minutes, voire 1 heure pour l'ibandronate avant toute prise alimentaire sans se recoucher*) peuvent constituer une limite pour une utilisation à long terme. L'existence d'antécédents d'ulcère gastrique ou de pathologie œsophagienne, notamment en cas de hernie hiatale, peut limiter la tolérance digestive, même si la disponibilité des formes hebdomadaires (alendronate 70 mg/semaine ou risédronate 35 mg/semaine) et mensuelles (ibandronate, 150 mg/mois) a considérablement amélioré la tolérance de ce type de traitement.

De manière générale, il est néanmoins important de garder en mémoire que, comme pour beaucoup de maladies chroniques, l'observance, de même que la persistance au long cours des traitements de l'ostéoporose reste très médiocre. Différents travaux ont montré que moins de 50 % des patients traités par bisphosphonates poursuivent leur traitement au-delà des 6 premiers mois. Il est donc nécessaire de revoir les patients en début de traitement, en général 3 à 6 mois après le début, puis de manière régulière [26]. De même, un contrôle des marqueurs du remodelage osseux à l'issue des 6 premiers mois de traitement offre l'avantage de s'assurer de la réalité de l'effet osseux de ce type de molécule et de confirmer la prise du traitement [27].

– Le ranélate de strontium est un sel divalent de l'acide ranélique contenant 2 atomes de strontium. Il s'agit d'un agent qui peut se fixer sur le cristal d'hydroxyapatite et qui, du fait de son poids atomique plus élevé que celui du calcium, induit obligatoirement une majoration artéfactuelle de la DMO mesurée par DEXA. Ses mécanismes d'action restent mal connus. Les travaux expérimentaux chez le rat rapportent une augmentation de la formation osseuse qui se traduit par une amélioration de la résistance mécanique des pièces osseuses [28]. Les travaux cliniques chez la femme ménopausée montrent une diminution des paramètres de la résorption osseuse qui contraste avec une majoration des marqueurs de la formation, en faveur d'un effet de « découplage » du remodelage osseux qui permettrait une balance positive [29]. Néanmoins ces variations sont de très faible amplitude (en moyenne, + 8 % pour les marqueurs de la formation et - 12 % pour les marqueurs de la résorption) et donc sans grande significativité biologique au plan individuel [6]. Au plan clinique, l'efficacité osseuse du ranélate de strontium a été démontrée de manière comparable aux autres molécules pour la prévention des fractures vertébrales (tableau 1). En prévention des fractures périphériques [30] et notamment de l'extrémité supérieure du col du fémur, une diminution significative de 36 % du risque de fracture de l'ESF n'a été observée que chez les femmes de plus de 74 ans et présentant une ostéoporose sévère (t-score < - 3).

De manière générale, le traitement apparaît bien toléré. Une faible augmentation du risque thrombo-embolique veineux de mécanisme non élucidé a été rapportée (RR = 1,40 [IC 1,02-1,98]) dans les essais cliniques [6, 30].

III. STRATÉGIE DE PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE À LONG TERME : QUELLE DURÉE DE TRAITEMENT ?

Actuellement, la durée optimale des traitements de l'ostéoporose en termes d'efficacité anti-fracturaire n'est pas établie [31]. Des suivis prolongés des patientes initialement incluses dans les essais cliniques à la base de l'AMM des différents traitements [32-35] ont montré que la poursuite de l'alendronate pendant 10 ans, du raloxifène pendant 8 ans et du risédronate pendant 7 ans restait associée à la prévention de la perte osseuse et au maintien du niveau de la densité minérale osseuse (DMO). Il faut néanmoins souligner les limites méthodologiques de la plupart de ces données liées à l'absence de groupe placebo, la levée du double insu, la diminution importante des effectifs avec le temps ou l'introduction d'autres traitements à visée osseuse. Ainsi, la preuve de leur efficacité dans la prévention des fractures n'est réellement étayée que par la comparaison à un placebo à 5 ans pour le risédronate et le ranélate de strontium, à 4 ans pour l'alendronate et le raloxifène et à 3 ans pour l'ibandronate.

L'évolution du risque fracturaire à l'arrêt des traitements anti-ostéoclastiques n'est pas connue. Il existe néanmoins une reprise obligatoire de la perte osseuse, plus ou moins marquée selon les différents composés, dans les mois qui suivent leur arrêt [36-38]. Un suivi prolongé de patientes traitées par l'alendronate suggérerait qu'il n'y aurait pas, au terme de 10 ans de suivi, de différence de l'incidence des fractures périphériques entre celles qui avaient reçu l'alendronate pendant 10 ans et celles qui n'avaient été traitées que 5 ans, puis suivies pendant 5 ans sans traitement [39]. Ces données demandent à être précisées et dans tous les cas, l'arrêt de tout traitement doit conduire à une ré-évaluation individuelle du risque fracturaire.

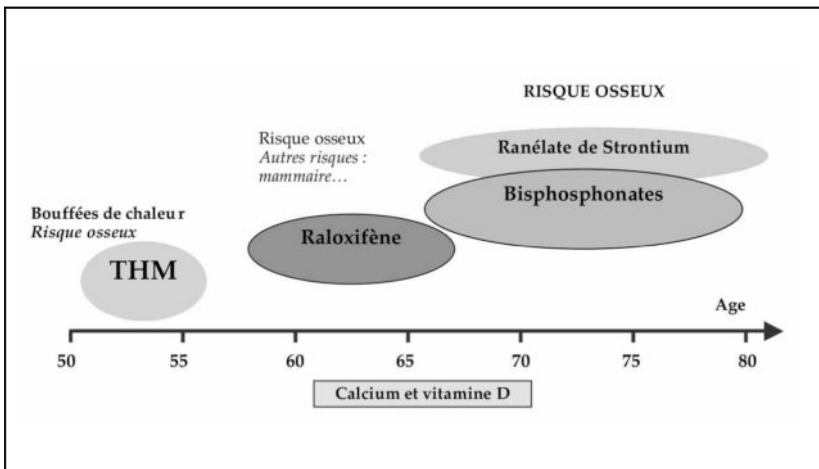
Par ailleurs nous manquons de recul sur les effets osseux à très long terme de ces différentes molécules. Une fois incorporés à l'os, les bisphosphonates ont une demi-vie très longue avec un temps de rétention qui diffère selon les molécules, celle de l'alendronate étant de l'ordre de 10 ans et supérieure de près d'un tiers à celle du risédronate. Certaines données issues de l'expérimentation animale rapportent avec ce type de molécules, qui diminuent de manière importante le remodelage et augmentent le degré de minéralisation du tissu osseux, une plus grande fréquence des micro-fissures [40]. Ces données seraient de nature à soulever la question de la résistance mécanique à long terme du tissu osseux, bien que la traduction clinique de

ces micro-fissures en termes de risque de fracture ne soit actuellement pas établie. A priori, les études de suivi ont jusqu'à présent apporté des informations rassurantes sur la tolérance osseuse des bisphosphonates, tout au moins pour des durées de 7 à 10 ans. Pour le ranélate de strontium, les interrogations apparaissent plus liées à son mode d'action avec une augmentation continue de la DMO en partie artéfactuelle du fait de l'incorporation du strontium, qui a un poids atomique plus élevé que celui du calcium, dans le tissu osseux. Nous manquons de plus de recul sur l'évolution densitométrique à l'arrêt du traitement et sur la possibilité de prise de relais par d'autres molécules.

En pratique, l'utilisation d'un traitement de l'ostéoporose (en dehors du THM) est actuellement recommandée pour une durée de 5 ans. La prolongation éventuelle au-delà de cette durée de traitement doit être discutée au plan individuel en fonction du risque de fracture propre à chaque femme.

Dans l'optique d'une durée d'utilisation pour une même molécule relativement limitée, une prise en charge au long cours (qui reste nécessaire chez les femmes à risque fracturaire élevé) ne peut alors s'envisager qu'en alternant et « hiérarchisant » les différentes thérapeutiques dans le temps. Le choix du traitement est alors et chaque fois que possible le plus adapté à l'âge, à la situation clinique et à la nature et l'importance du risque osseux. Dans l'idéal, cette stratégie (figure 3)

Figure 3 : Stratégie de prévention du risque fracturaire chez une femme en début de ménopause à risque de fracture élevé



pourrait faire appel (*chez une femme sans contre-indication particulière*) à un THM en début de ménopause, puis ultérieurement, autour de la soixantaine, au raloxifène, de manière à réserver les bisphosphonates ou le ranélate de strontium à un âge où la prévention de la fracture du col du fémur apparaît plus au 1^{er} rang des priorités. Il faut néanmoins souligner qu'à ce jour, cette stratégie n'est validée par aucune étude d'effet anti-fracturaire.

Dans tous les cas, l'éviction des facteurs de risque de fracture (tabac, par exemple), la nécessité d'une supplémentation en calcium et vitamine D chez les femmes carencées et la promotion d'une activité physique régulière ne doivent pas être négligées.

Résumé

La prévention de l'ostéoporose a connu au cours de ces dernières années des progrès certains liés à la meilleure définition des sujets à risque élevé de fracture et la disponibilité de nouveaux traitements efficaces pour réduire l'incidence des événements fracturaires. Néanmoins et en dehors du traitement hormonal de la ménopause (THM), l'intérêt de ces traitements n'a été réellement validé que chez des femmes à haut risque de fracture du fait de leur âge (> 65 ans), d'une diminution importante de leur densité minérale osseuse (t-score < - 2,5) et d'antécédents de fractures vertébrales. La place de ces différentes thérapeutiques chez une femme jeune qui débiterait sa ménopause avec une augmentation de son risque fracturaire reste encore discutée. De plus, nous manquons d'un recul supérieur à 10, voire 5-7 ans pour la plupart de ces traitements et des incertitudes peuvent perdurer pour les molécules à fort tropisme osseux (bisphosphonates, ranélate de strontium). L'ostéoporose post-ménopausique étant une maladie chronique nécessitant un traitement prolongé, une stratégie de prévention basée sur plusieurs séquences de traitement, de durées relativement limitées et adaptées à l'âge de la patiente et à son niveau de risque fracturaire, et prenant en compte les effets extra-osseux potentiels de certaines des molécules disponibles (THM, raloxifène) est proposée.

Bibliographie

1. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH *et al* for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
2. Black DM, Cummings SR, Karpf DB *et al*. Alendronate reduces the risk of vertebral and clinical fractures in women with existing vertebral fractures: results of the fracture intervention trial. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
3. Harris ST, Watts NB, Genant HK *et al*. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
4. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen *et al*. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9.
5. Black DM, Delmas PD, Eastel R *et al*. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
6. Meunier PJ, Roux C, Seeman E *et al*. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
7. Cauley JA, Robbins J, Chen Z *et al*. Effects of estrogen plus progestin on the risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-1738.
8. Trémollières FA, Pouillès JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 385-90.
9. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9-16.
10. Maxim P, Ettinger B, Spinalty GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 23-9.
11. Miller PD, Barlas S, Brenneman SK *et al*. An approach in identifying osteopenic women at increased short-term risk of fracture. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1113-20.
12. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1998; 81: 1804-9.
13. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFFELY study. *J Bone Miner Res* 2002; 15: 1526-36.
14. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture. The OFELY study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1813-9.
15. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH *et al*. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-7.
16. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A *et al*. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253-61.
17. Fogelman I, Ribot C, Smith R *et al*. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass : results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1895-1900.
18. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. AFSSAPS Janvier 2006. <http://agmed.sante.gouv.fr>
19. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E *et al*. Continuing Outcomes Relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751-61.
20. Martino S, Disch D, Dowsett SA, Keech CA, Mershon JL. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1441-52.
21. Palomba S, Orio Jr F, Morelli M *et al*. Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3603-8.
22. Christodoulakos GE, Botsis DS, Lambri-noudaki IV *et al*. A 5-year study on the effect of hormone therapy, tibolone and raloxifene on vaginal bleeding and endometrial thickness. *Maturitas* 2006; 53: 413-23.

23. Delmas PD, Balena R, Confavreux E *et al*. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 955-62.
24. Brufsky A, Harker WG, Beck JT *et al*. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 829-36.
25. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA *et al*. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3076-81.
26. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1023-31.
27. Delmas PD, Vrijens B, Eastell R *et al*. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Apr; 92(4): 1296-304.
28. Ammann P, Shen V, Robin B *et al*. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 2012-20.
29. Marie P. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl 1: S7-10.
30. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC *et al*. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
31. Briot K, Trémollières F, Thomas T, Roux C for the Scientific Committee of the GRIO. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? *Joint Bone Spine* 2007; 74: 24-31.
32. Bone HG, Hosking DH, Devogelaer JP *et al*. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.
33. Mellstrom D, Sorensen OH, Goemaere S *et al*. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 462-8.
34. Siris ES, Harris ST, Eastell R *et al* for the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of Raloxifene after 8 years: results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1514-24.
35. Reginster JY, Meunier PJ, Roux C *et al*. Strontium ranelate: an antiosteoporotic treatment demonstrated vertebral and non vertebral fracture efficacy over 5 years in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2006; 17(S2): OC24.
36. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A *et al*. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1259-69.
37. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digenarro J, Johnston Jr CC. Risedronate increases bone mass in early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 396-402.
38. Neele SJ, Evertz R, De Valk-De Roo G, Roos JC, Netelembos JC. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone* 2002; 30: 599-603.
39. Black DM, Schwartz A, Ensrud KE *et al*. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927-38.
40. Mashiba T, Turner CH, Hirano T *et al*. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biochemical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28: 524-31.