

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique : quelle conduite à tenir ?

F. TRÉMOLLIÈRES *
(Toulouse)

Résumé

L'ostéoporose post-ménopausique fait partie des complications classiques de la carence estrogénique prolongée associée à la ménopause. Elle se définit comme un état du squelette caractérisé par une diminution de la solidité osseuse exposant à un risque accru de fracture. L'histoire naturelle de l'ostéoporose et notamment l'augmentation rapide de la récurrence fracturaire après une 1^{re} fracture majeure devrait justifier a priori une démarche de dépistage précoce des femmes les plus à risque dès le début de la phase post-ménopausique. Il s'agit de plus d'une pathologie « chronique » qui nécessite une prise en charge au long cours, en l'absence d'un traitement véritablement curatif. En effet, les thérapeutiques actuellement disponibles ne permettent au mieux que de réduire l'incidence fracturaire d'environ 50 %, notamment aux vertèbres, mais n'annulent pas la maladie. Elles ont par ailleurs un recul relativement limité avec des durées recommandées de

* Hôpital Paule de Viguier - Centre de ménopause - 330 avenue de Grande-Bretagne - 31059 Toulouse cedex 9

E-mail : tremollieres.f@chu-toulouse.fr

traitement actuellement de l'ordre de 5 à 10 ans, ce qui ne permet pas d'envisager une prise en charge sur la base d'une seule molécule qui serait prise « à vie ». L'évaluation du risque fracturaire qui repose sur la combinaison de la mesure densitométrique par DXA et la recherche des facteurs cliniques de risque est le préalable indispensable à toute thérapeutique. Le choix du 1^{er} traitement est d'autant plus important chez une femme à risque fracturaire élevé qu'il s'agira d'une femme jeune. En début de ménopause (globalement dans la 1^{re} décade post-ménopausique) et en l'absence de contre-indication, le traitement hormonal de ménopause doit rester l'option de choix de 1^{re} intention chaque fois que possible. Le raloxifène peut représenter une alternative intéressante compte tenu de ses mécanismes d'action et de la multiplicité de ses cibles d'action, avec en particulier un effet de prévention du risque de cancer du sein à récepteur estrogénique positif. Ce n'est que lorsqu'il existe des contre-indications absolues à l'une ou à l'autre de ces deux molécules que l'utilisation des autres traitements de l'ostéoporose peut se discuter. Ils ne doivent néanmoins être envisagés que chez les femmes dont le risque fracturaire à 5 ou 10 ans est réellement et significativement majoré. En effet, c'est principalement dans cette situation de haut risque fracturaire, notamment du fait d'un âge supérieur à 65 ans et d'antécédent de fracture vertébrale que l'efficacité anti-fracturaire des bisphosphonates et du ranélate de strontium a été validée. De plus, c'est surtout au-delà de cet âge que leur efficacité dans la prévention du risque de fracture du col du fémur prend tout son intérêt.

Mots clés : ostéoporose post-ménopausique, fracture, carence estrogénique, facteurs de risque, densité minérale osseuse, traitement hormonal de ménopause, traitements de l'ostéoporose

Déclaration publique d'intérêt

Honoraires pour conférences, consulting et/ou crédits de recherche des laboratoires Amgen/GlaxoSmithKline, Bayer Schering Pharma, Codépharma, Daiichi Sankyo, Merck Sharp & Dohme, Pierre Fabre Santé, Solvay Pharma.

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une fragilité osseuse excessive liée à une diminution de la masse minérale et des altérations de la micro-architecture, et exposant à un risque accru de fracture.

Les fractures sont l'expression clinique de la maladie et les formes les plus emblématiques sont représentées par les fractures de l'extrémité inférieure du radius (fracture de Pouteau-Colles), des vertèbres dorso-lombaires, de l'extrémité supérieure de l'humérus et de l'extrémité supérieure du fémur (ESF).

Leur incidence augmente avec l'âge, notamment pour les fractures de l'ESF avec une augmentation exponentielle à partir de l'âge de 75 ans, c'est-à-dire en moyenne 20 à 25 ans après l'installation de la phase post-ménopausique.

En France, on estime que l'incidence annuelle des fractures vertébrales est de l'ordre de 60 à 100 000 et de 50-80 000 pour celle des fractures de l'ESF, pour un coût d'environ 3 milliards d'euros. L'accroissement prévisible de la fréquence de l'ostéoporose dans les 25 prochaines années, en partie en raison du vieillissement de la population, tout comme ses conséquences en termes de morbidité et de mortalité en font donc un problème de santé publique au même titre que d'autres pathologies liées au vieillissement.

La définition opérationnelle de l'ostéoporose est représentée par une diminution de la densité minérale osseuse (DMO, mesurée par absorptiométrie biphotonique ou DXA) mesurée aux vertèbres lombaires (sur la base d'au moins 2 vertèbres adjacentes), au col du fémur ou à la hanche totale de plus de 2,5 écarts-type de la valeur maximale de l'adulte jeune (T-score < - 2,5). Il ne s'agit pas d'un seuil d'intervention thérapeutique et l'évaluation du risque fracturaire, qui constitue l'étape indispensable à toute décision thérapeutique, doit associer la recherche des facteurs de risque clinique de fracture au résultat de la mesure densitométrique.

On classe l'ostéoporose comme primitive ou comme secondaire lorsqu'elle est la conséquence de différents états pathologiques ou de traitements entraînant une déminéralisation osseuse. **L'ostéoporose post-ménopausique est la forme clinique la plus commune de l'ostéoporose primitive.** Son déterminant physiopathologique essentiel est représenté par la carence estrogénique qui survient lors de l'installation de ménopause.

L'objectif thérapeutique est de réduire l'incidence des fractures. Cet objectif peut être obtenu en diminuant ou en stoppant la perte osseuse, en augmentant la DMO et/ou la résistance osseuse et en prévenant les facteurs de risque de chute. Néanmoins, l'ostéoporose est une maladie chronique qui dans l'état actuel des moyens thérapeutiques ne peut pas être guérie. Sa prise en charge, chez une femme considérée à haut risque de fracture, doit être envisagée sur le long terme.

I. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE

Le remodelage osseux est la conséquence de l'action couplée et séquentielle des ostéoclastes et des ostéoblastes au niveau de chaque unité de remodelage osseux. Les ostéoclastes initient la résorption osseuse par une production d'acides et d'enzymes qui hydrolysent le minéral osseux et détruisent la trame protéique. Les ostéoblastes sont à l'origine de la formation osseuse, par la synthèse d'une matrice protéique, essentiellement composée de collagène de type I qui sera secondairement minéralisée.

À l'état physiologique, la quantité d'os nouvellement formé est équivalente à la quantité d'os résorbé et le remodelage osseux est équilibré.

À la ménopause, la carence estrogénique entraîne une activation du recrutement des ostéoclastes et de leur activité. Il en résulte une augmentation globale du remodelage osseux lié au couplage physiologique entre les activités cellulaires des ostéoclastes et des ostéoblastes. Néanmoins, la formation osseuse ne peut pas compenser l'hyper-résorption osseuse, ce qui a pour conséquence directe une augmentation de la perte osseuse qui se traduit par une baisse de la masse osseuse et une augmentation du risque de fracture. L'hyper-remodelage osseux est de plus à l'origine d'altérations de la micro-architecture osseuse avec désorganisation des travées osseuses et augmentation de leur risque de rupture qui débute dès les dernières années de la péri-ménopause [1-3], pour ne s'atténuer qu'à distance de la ménopause. Cet hyper-remodelage osseux représente en tant que tel un facteur clé du déterminisme fracturaire ultérieur. Au plan histologique, différents travaux ont souligné l'augmentation de la fréquence d'activation dès le début de la phase post-ménopausique,

avec pratiquement un doublement des valeurs à 12 mois [2, 3]. Par des techniques de quantification utilisant l'IRM, l'analyse comparative de l'architecture trabéculaire à 12 mois d'intervalle chez des femmes en début de ménopause a montré, parallèlement à la diminution de la densité volumétrique, une augmentation significative des paramètres d'érosion trabéculaire et une diminution de l'épaisseur des travées osseuses.

L'ensemble de ces modifications est plus marqué au niveau de l'os trabéculaire (vertèbres, extrémité inférieure du radius) qui est le plus sensible aux variations hormonales du début de la ménopause.

II. ÉVALUATION DU RISQUE FRACTURAIRE CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE

Elle est l'étape essentielle et indispensable 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 et la recherche de facteurs de risque de fracture. L'apport des dosages des marqueurs du remodelage osseux reste encore mal apprécié bien que susceptible d'améliorer la prédiction du risque fracturaire, notamment dans les situations d'ostéopénie.

II.1. Facteurs de risque clinique

Les épidémiologistes ont identifié plus d'une cinquantaine de conditions cliniques ou « facteurs de risque » qui, à l'échelle de groupes de population, ont été associés au risque d'ostéoporose. Ces facteurs de risque (FRs) sont connus depuis longtemps, mais en pratique ils sont loin d'avoir tous le même intérêt pour la prédiction au plan individuel du risque de fracture. De plus, il est nécessaire de différencier les FRs de « DMO basse » des FRs de fracture. Des FRs comme un faible poids ou une ostéoporose secondaire sont des facteurs associés à une diminution de la DMO. Leur valeur prédictive vis-à-vis du risque de fracture s'atténue après ajustement et prise en compte de la DMO. Au contraire, l'âge, un antécédent personnel de fracture ou une corticothérapie sont des FRs de fracture indépendamment du niveau de la DMO.

Il est également important de dégager la notion d'un « poids » différent selon l'âge. Ainsi, chez les femmes de plus de 75 ans, les FRs de chute apparaissent aussi prédictifs, si ce n'est plus que les FRs plus directement associés au capital minéral osseux. Le profil de risque des femmes en début de ménopause apparaît ainsi différent de celui de femmes plus âgées, ce qu'il faudra prendre en compte dans l'évaluation individuelle du risque fracturaire.

Plusieurs grandes études épidémiologiques, notamment la Study of Osteoporotic Fractures (SOF) aux USA [4] et l'étude EPIDOS [5] en France ont permis de stratifier l'importance relative de ces facteurs et de dégager les données véritablement utiles au clinicien, qui vont pouvoir être considérées comme des « marqueurs » au plan individuel du risque d'ostéoporose. Facilement accessibles à l'interrogatoire et l'examen, ils seront recherchés systématiquement pour leur association avec le risque fracturaire, une densité osseuse basse ou le plus souvent les deux.

Tableau 1 - Principaux facteurs cliniques du risque fracturaire

Âge Antécédent personnel de fracture par fragilité Antécédent au 1 ^{er} degré de fracture vertébrale ou de hanche Faible IMC ($\leq 19 \text{ kg/m}^2$) Antécédent d'hypogonadisme prolongé et/ou précoce Tabagisme Corticothérapie prolongée
IMC : indice de masse corporelle

II.1.1. L'âge

constitue un facteur majeur du risque de fracture : à niveau de DMO comparable, un sujet âgé a un risque de fracture significativement plus élevé qu'un adulte jeune [6]. Chez la femme ménopausée et pour une même valeur de DMO, ce risque est doublé par tranche d'âge de 10 ans.

II.1.2. Les antécédents fracturaires

Un **antécédent personnel de fracture par fragilité** est incontestablement le facteur le plus prédictif du risque de fracture. Après une première fracture (hors contexte traumatique évident), le risque de récurrence, notamment pour les fractures vertébrales, est très élevé. Après une fracture de Pouteau, le risque relatif de tassement vertébral est

multiplié par 5 et de fracture de l'ESF par 2, et cela quel que soit le niveau de la densité osseuse [7]. Après un premier tassement vertébral, le risque de survenue de nouvelles fractures vertébrales est plus que doublé avec une récurrence précoce le plus souvent dans l'année qui suit la première fracture, ce risque augmentant avec le nombre de vertèbres initialement tassées. Une première fracture ostéoporotique ne doit jamais être banalisée, même si son retentissement à court terme paraît apparemment minime (fracture du poignet par exemple). Elle traduit bien au contraire et le plus souvent un état de fragilité osseuse patent, exposant à d'autres fractures souvent beaucoup plus graves et nécessite une prise en charge active.

La notion d'un antécédent de fracture de l'ESF au premier degré représente également un facteur du risque de fracture en raison du déterminisme génétique de la masse osseuse qui conditionne pour une grande partie le niveau individuel de chaque individu. Les filles dont les parents (père ou mère) ont été victimes d'une fracture de l'ESF ont ainsi elles-mêmes un risque fracturaire plus élevé (multiplié par 1,5), et cela quel que soit leur niveau de densité osseuse [8]. Néanmoins, il semblerait que la valeur prédictive de cet antécédent vis-à-vis du risque de fracture est surtout à prendre en compte à partir d'un certain âge, au-delà de 60-65 ans. En début de ménopause, un antécédent maternel de fracture de l'ESF n'apparaît pas dans toutes les études comme prédictif du risque fracturaire évalué à 10 ans [9,10].

II.1.3. Les ostéoporoses secondaires

Plus que des facteurs de risque, il s'agit de véritables maladies dont la relation à l'ostéoporose est incontestable, mais dont la prévalence dans la population générale est faible. De plus, leur influence sur le risque de fracture (en dehors de la notion d'une corticothérapie [d'un hypercortisolisme évolutif] ou d'une polyarthrite rhumatoïde) apparaît avant tout dépendante de leur impact sur (la baisse de) la DMO. Leur identification doit donc conduire obligatoirement à une telle mesure et à une évaluation du risque fracturaire.

La plupart des endocrinopathies, qu'il s'agisse d'une hyperthyroïdie, d'une hyperparathyroïdie ou d'un hypercortisolisme sont responsables d'une augmentation de la résorption osseuse à l'origine d'une perte osseuse (le plus souvent à « haut niveau de remodelage »). Toutes les situations se compliquant d'un hypogonadisme prolongé (anorexie mentale, troubles du comportement alimentaire, exercice physique intensif, traitement par les agonistes du Gn-RH, inhibiteurs de l'aromatase...) et bien sûr un antécédent de ménopause précoce [11]

sont également susceptibles d'entraîner une déminéralisation excessive et par ce biais, de faciliter la survenue de fractures.

La corticothérapie par voie générale est une grande pourvoyeuse d'ostéoporose, retrouvée chez 30 à 50 % des patients traités. Ce risque fracturaire est encore plus élevé chez la femme après la ménopause. Ainsi, toute femme ménopausée recevant ou ayant reçu une corticothérapie orale de plus de 7,5 mg/j d'équivalent prédnisone pendant plus de 3 mois doit être considérée de principe comme à risque d'ostéoporose.

Enfin, un certain nombre de pathologies nutritionnelles et de maladies rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde) ou digestives de nature inflammatoire sont des causes non exceptionnelles de déperdition minérale osseuse.

II.1.4. Les données démographiques, gynécologiques et de mode de vie

Un faible poids (ou index de masse corporelle) est un facteur classique de DMO basse mais n'apparaît pas influencer le risque fracturaire indépendamment de ses effets sur le capital osseux. Cette influence s'explique à la fois par des facteurs d'ordre mécanique (effet anabolique osseux de la pesanteur) et hormonaux (conversion périphérique des androgènes en estrogènes, diminution de la SHBG). Un amaigrissement de plus de 10 % après la ménopause constitue également un facteur de risque de perte osseuse et s'accompagne d'un doublement à un triplement du risque de fracture non vertébrale, tout particulièrement pour les femmes les plus maigres [12]. À l'inverse, la prise de poids s'accompagne d'une diminution du risque de fracture vertébrale et du fémur mais augmente celui de fracture du poignet (majoration de l'impact sur un poignet en hyper-extension).

Les facteurs de mode de vie, nutritionnels et d'environnement contrairement à l'opinion commune, ont pour la plupart d'entre eux peu d'influence sur le risque fracturaire. Pour certains mais non pour tous, le tabagisme est responsable après la ménopause d'une augmentation de la perte osseuse ainsi que du risque relatif de fracture de l'ESF.

II.2. Le modèle FRAX™

De manière récente, l'OMS a mis à disposition sur internet (www.shef.ac.uk/FRAX) un modèle permettant de calculer la probabilité de fracture à 10 ans. Ce modèle FRAX™ [13] est issu d'une grande

méta-analyse des relations entre facteurs cliniques et risque de fracture dans 12 études de cohorte ayant inclus 60 000 patients, soit environ 250 000 personnes/années et plus de 5 000 fractures. Elle a été validée dans 11 cohortes complémentaires totalisant plus de 1 000 000 personnes/années. Basé sur le même principe combinatoire de facteurs de risque que le score de Framingham pour le risque cardiovasculaire, il suffit de renseigner 9 paramètres cliniques auxquels on peut ajouter le T-score du col fémoral pour obtenir un pourcentage de risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF) et de fractures dites majeures (par convention, fractures du rachis symptomatiques, du poignet, de l'humérus et du col fémoral).

L'objectif du modèle FRAX™ est de mieux préciser le risque fracturaire d'une patiente, lorsque la mesure de la DMO et/ou la clinique seule ne suffisent pas à conclure. C'est typiquement le cas des 1^{res} années qui suivent la ménopause où la majorité des fractures surviennent chez des femmes ostéopéniques [10, 14-16] réputées à faible risque mais qui de par leur nombre, contribuent de manière prépondérante au poids total des fractures observées entre 50 et 65 ans. Toute la difficulté dans cette tranche d'âge est d'identifier les 8 à 12 % de femmes qui vont être victimes de fractures dans les 10 années à venir et qui sont celles qui véritablement relèveraient d'un traitement de l'ostéoporose.

Un certain nombre de limites doivent néanmoins être soulignées. Elles sont pour une grande partie liées aux caractéristiques des cohortes utilisées pour son élaboration, majoritairement de femmes âgées (en moyenne 63 ans), avec une forte prévalence de fractures de l'ESF. Or avant l'âge de 65 ans, les principaux évènements fracturaires intéressent les poignets, les côtes, l'extrémité supérieure de l'humérus ou les vertèbres alors que les fractures de l'ESF sont exceptionnelles. De plus, les facteurs cliniques utilisés dans le modèle FRAX™ sont surtout associés au risque de fracture de l'ESF, mais nettement moins à celui des autres fractures ostéoporotiques. Ainsi, la combinaison DMO basse et facteurs cliniques donne un risque de fracture de l'ESF à 50 ans de 4,23 (3,12-5,73) contre 1,43 (1,3-1,59) pour les autres fractures [17].

En pratique, cet outil trouve son principal intérêt dans ce qui était sa vocation initiale pour l'OMS, à savoir constituer un moyen simple d'évaluer le risque fracturaire dans les populations ne disposant que d'un accès limité aux mesures de DMO. Son utilisation en conjonction

avec la DMO nécessite encore d'être validée dans différentes situations cliniques et populations, et notamment en début de ménopause.

II.3. La mesure de la densité minérale osseuse

La densité minérale osseuse (DMO) conditionne pour 70 % à 90 % les propriétés mécaniques du tissu osseux et constitue le meilleur indicateur du risque de fracture *in vivo* [6]. À cet égard, les études de cohortes sont parfaitement cohérentes : au-delà des différences de population et de méthodologie, elles rapportent toutes une augmentation exponentielle du risque de fracture associée à la baisse progressive de la DMO. Pour chaque réduction d'un écart-type (10 à 15 %) de la DMO correspond un doublement du risque de fracture aussi bien chez la femme que chez l'homme. Cette relation est comparable à celle établie entre risque d'accident vasculaire cérébral et HTA, et même supérieure à la relation hypercholestérolémie et infarctus du myocarde. Elle est valable pour toutes les localisations de l'ostéoporose et indépendante de l'âge.

La DMO peut actuellement être mesurée par différentes méthodes de mesure non invasives au premier rang desquelles figure l'absorptiométrie biphotonique à rayons X ou DXA. Il s'agit de la technique de référence [18] par excellence par sa fiabilité (exactitude ≥ 90 %), sa précision (reproductibilité : 1-3 %) et le fait qu'il s'agisse de la seule méthode qui permette de mesurer les 2 principaux sites de l'ostéoporose : rachis et fémur, tout comme de n'importe quelle autre pièce osseuse ou du squelette entier.

Le développement de la DXA a été à l'origine d'une nouvelle définition de l'ostéoporose qui a été proposée par un groupe d'experts de l'OMS dès 1994 [6], basée non plus sur la survenue d'une fracture mais sur une diminution de la densité minérale osseuse. Tout sujet sera ainsi considéré comme « ostéoporotique » lorsque sa masse osseuse est inférieure de 2,5 écarts-types de la masse osseuse maximale de l'adulte jeune (T-score $\leq -2,5$). L'avantage de cette classification OMS est de permettre une stratification du risque fracturaire et en ce sens, de permettre une prise en charge plus précoce de l'ostéoporose sans attendre la survenue de l'évènement fracturaire dont on sait qu'il représente déjà un élément de gravité de cette maladie.

Il faut cependant garder en mémoire que cette classification ne s'applique qu'à l'interprétation de la mesure par DXA au rachis et au

fémur (col fémoral et hanche totale) et ne concerne que la femme ménopausée (et par assimilation, l'homme après 50 ans). Par ailleurs, son application à d'autres sites et surtout à d'autres techniques (ultrasons) n'est pas actuellement validée. De plus, en aucun cas elle ne doit être assimilée à un seuil d'intervention thérapeutique (cf. infra).

II.4. Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux

Il est possible de doser des marqueurs spécifiques du tissu osseux qui sont le reflet de l'activité du remodelage osseux [19]. Il s'agit notamment du dosage sérique de l'ostéocalcine et de l'iso-enzyme osseuse des phosphatases alcalines pour ce qui est de l'activité de formation osseuse et de ceux des molécules de pontage du collagène (pyridinoline et déoxy-pyridinoline libres et totales), et surtout de leurs formes associées à des peptides (N (NTX) et C-télopeptides (CTX) du collagène de type I) reflétant fidèlement le niveau de résorption.

L'apport de ces marqueurs biologiques dans l'évaluation du risque individuel d'ostéoporose fait toujours l'objet d'un débat, bien que l'hyper-remodelage osseux constitue un facteur prédictif du risque fracturaire indépendant de la valeur de la DMO.

Un doublement du risque fracturaire a été ainsi rapporté pour les femmes dont les taux des marqueurs étaient les plus élevés en début de ménopause et cela indépendamment de leur niveau initial de DMO [20, 21]. Chez des femmes âgées, l'augmentation dans les urines des télopeptides C-terminaux du collagène de type 1 (cross-laps ou CTX) permettait une meilleure prédiction du risque de fracture que la simple mesure densitométrique [22, 23].

La prise en compte d'une élévation des marqueurs biochimiques du remodelage osseux pourrait donc constituer une aide à la décision thérapeutique en complément de la mesure densitométrique dans les situations d'ostéopénie, et plus particulièrement lorsque le T-score est inférieur à -2 [22-24].

Les limites sont représentées par la nécessité d'un respect strict des conditions de prélèvements (à jeûn et avant 9 h 30 du matin), par l'absence d'uniformisation des méthodes de dosage et la disponibilité d'un seuil d'augmentation à considérer, fonction des valeurs normales qui doivent être déterminées dans une population de femmes non ménopausées propre à chaque pays.

III. PRISE EN CHARGE DU RISQUE FRACTURAIRE CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE

Elle doit intégrer des éléments de mode de vie et la suppression des facteurs de risque, et chez les femmes à risque de fracture élevée, une intervention pharmacologique.

L'éviction des facteurs de risque (tabac, consommation excessive d'alcool), une alimentation équilibrée comportant des apports suffisants en calcium, la prévention de l'insuffisance vitaminique D et la promotion d'une activité physique en charge régulière doivent être conseillées chez toutes les femmes ménopausées. La prévention des chutes chez les femmes âgées de plus de 80 ans constitue également un élément de cette prise en charge. Ces mesures peuvent suffire chez la femme à faible risque de fracture ostéoporotique.

Elles représentent également le socle indispensable à toute intervention thérapeutique chez la femme à risque élevé de fracture.

III.1. Prise en charge pharmacologique

Elle concerne toutes les femmes ménopausées à risque élevé de fracture. La prise en charge des ostéoporoses secondaires n'est pas envisagée ici.

Les différentes options thérapeutiques incluent le THM, le raloxifène, seul SERM actuellement disponible, les bisphosphonates, le ranélate de strontium, le tériparatide et prochainement le dénosumab qui est un anticorps anti-Rank ligand.

- Aucune étude prospective comparative directe n'est disponible en termes d'efficacité anti-fracturaire.
- Il doit de plus être souligné qu'en dehors du THM, l'efficacité anti-fracturaire de l'ensemble des traitements disponibles n'a été validée que chez des femmes à haut risque fracturaire, c'est-à-dire chez des femmes de plus de 65 ans présentant une ostéoporose densitométrique (T-score $\leq -2,5$) et le plus souvent des antécédents de fractures vertébrales. La réduction en valeur absolue du risque de fracture est la plus élevée chez les femmes à plus haut risque de fracture (nombre de femmes à traiter pour épargner 1 fracture le plus faible).

- Aucune étude n'est disponible sur l'intérêt et l'efficacité anti-fracturaire de séquences thérapeutiques de différents agents thérapeutiques. De même, aucune étude ne permet de définir le choix du 1^{er} traitement.
- La durée recommandée des traitements de l'ostéoporose reste mal définie et il est à l'heure actuelle conseillé de ne pas dépasser 5 ans de traitement (ou la durée maximale de traitement validée dans les essais thérapeutiques disponibles) [25].
- L'évolution du risque fracturaire à l'arrêt d'une séquence de traitement n'est pas évaluée. Pour les agents thérapeutiques sans effet rémanent (bisphosphonates), il existe une reprise évolutive de la perte osseuse qui doit être prise en compte dans la prise en charge ultérieure.
- De manière générale, l'observance et la persistance des traitements est faible avec une perte d'adhérence qui varient selon les molécules de 30 à 80 % à 1 an. Cet élément est d'autant plus important que l'ostéoporose est une maladie chronique et que l'efficacité thérapeutique en termes de réduction de l'incidence fracturaire est directement liée la bonne observance. Tous les efforts visant à l'améliorer doivent être pris en compte.

III.2. Recommandations du traitement

Le choix du traitement dépend du niveau du risque fracturaire qui est pour une grande part sous-tendu par l'âge des femmes et la présence ou non d'un évènement fracturaire (recommandations de la HAS, janvier 2006 [26]). Il n'existe pas de recommandations de traitement basé sur le calcul du score FRAX™.

Un traitement est recommandé chez :

- les femmes ménopausées, quel que soit leur âge, présentant une fracture vertébrale ou de l'ESF survenue dans un contexte de faible traumatisme ;
- les femmes ménopausées de plus de 60 ans avec un T-score (vertèbres et/ou hanche) $\leq - 2,5$; ou avec un T-score $\leq - 1$ et $> - 2,5$ et la présence d'au moins 1 FR majeur (antécédent personnel ou familial au 1^{er} degré de fracture ostéoporotique, corticothérapie, tabac) ;
- les femmes ménopausées de moins de 60 ans avec un T-score $\leq - 2,5$ et la présence d'au moins 1 FR majeur.

Un traitement peut être proposé chez :

- les femmes de moins de 60 ans avec un T-score ≤ -1 et $> -2,5$ et la présence d'au moins 1 FR majeur (antécédent personnel ou familial au 1^{er} degré de fracture ostéoporotique, corticothérapie, tabac).

Dans cette situation (cf. infra) le THM ou le raloxifène doivent être privilégiés.

Pour certains, un hyper-remodelage osseux défini comme une augmentation d'un marqueur de la résorption osseuse d'au moins 2 écarts-types de la valeur moyenne de la femme non ménopausée chez une femme ménopausique pourrait représenter un critère de traitement.

III.3. Les molécules***III.3.1. Le traitement hormonal de ménopause***

Le traitement hormonal de la ménopause est le traitement le plus physiologique de la perte osseuse post-ménopausique. Il prévient la perte osseuse et les modifications de la micro-architecture osseuse du début de la phase post-ménopausique.

- Il est bien établi que les estrogènes systémiques oraux ou transdermiques à dose standard (0,625 mg d'estrogènes conjugués équins [ECE] ou 2 mg de 17 β -estradiol par voie orale ou 50 μ g par voie transdermique) permettent de diminuer la perte osseuse post-ménopausique et maintenir la masse osseuse. Une méta-analyse de 57 essais cliniques randomisés a confirmé cette efficacité à tous les sites osseux mesurés, que l'estrogénothérapie soit isolée ou en association avec un progestatif [27]. En moyenne, la différence de DMO à 2 ans était de + 6,8 % aux vertèbres et de + 4,1 % au col fémoral pour le THM. Cette efficacité est indépendante de l'âge ou de l'ancienneté de la ménopause.

Chez la femme âgée de plus de 65 ans, de plus faibles doses journalières d'estrogènes (0,25 mg de 17 β -estradiol par voie orale et 0,014 mg par voie transdermique) ont été associées à une réduction du remodelage osseux et un maintien de la DMO pour des durées de traitement de 2 à 3 ans [28].

De fait, les doses d'estrogènes permettant d'inhiber la perte osseuse post-ménopausique sont variables selon les femmes :

- en pratique, la dose recommandée chez une femme à risque correspond à la dose qui permet de diminuer significativement l'activité du remodelage osseux (diminution significative des marqueurs de la résorption osseuse après 6 à 12 mois de traitement) ;
- en termes de réduction du risque de fracture, l'efficacité des faibles doses d'estrogènes n'est pas connue. Dans l'étude d'observation MWS, la diversité des traitements offre la possibilité de comparer l'efficacité anti-fracturaire en fonction de différents paramètres de schéma thérapeutique ou de dose [31]. Il n'est pas possible de déterminer l'efficacité précise des faibles doses d'estrogènes (0,3 mg d'estrogènes conjugués équinés [ECE] ou 1 mg de 17 β -estradiol). La réduction du risque fracturaire était comparable pour les doses d'ECE supérieures à 0,625 mg/j par rapport aux doses égales ou inférieures à 0,625 mg/j.
La balance risque/bénéfice de ces faibles doses d'estrogènes n'est pas connue à moyen/long terme.
- Le THM est le seul traitement qui fait la preuve de son **efficacité anti-fracturaire en début de ménopause**, même chez des femmes à faible risque osseux.
Même si l'incidence des fractures ostéoporotiques est faible dans la première décennie post-ménopausique, l'étude WHI [29, 30] a permis de confirmer de manière irréfutable cette efficacité et ceci pour tous les types de fracture. La réduction du risque fracturaire (toutes fractures confondues) est de 24 % (RR = 0,76 ; intervalle de confiance à 95 % [0,69-0,83]). En termes de risque absolu, l'épargne fracturaire est de 47 fractures pour 10 000 femmes traitées par an.
Ce bénéfice est particulièrement net pour les fractures du poignet (18 fractures en moins/10 000 femmes/an) qui représentaient l'évènement fracturaire le plus fréquemment observé (189 fractures dans le groupe THM et 245 fractures dans le groupe placebo).
La réduction fracturaire était également significative pour les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (5 fractures en moins/ 10 000 femmes/an), ainsi que pour les tassements vertébraux symptomatiques (6 fractures en moins/10 000 femmes/an).
Elle est indépendante de l'addition ou non d'un progestatif.

Il est de plus important de souligner que la population incluse était à faible risque d'ostéoporose. L'incidence fracturaire était, en fonction des sites osseux, 10 à 15 fois plus faible que dans les essais de prévention de l'ostéoporose par les bisphosphonates ou les SERMs.

- L'évaluation du rapport bénéfice/risque est un préalable obligatoire à la prescription du traitement hormonal pour la prévention du risque de fracture. C'est en début de ménopause que le traitement hormonal est associé chez les femmes présentant une augmentation du risque fracturaire à la balance risque/bénéfice la plus favorable, même chez les femmes ne présentant pas ou peu de manifestations climatériques.
- La durée recommandée d'un traitement hormonal pour la prévention de l'incidence fracturaire n'est pas définie. Sur la base des essais randomisés (étude WHI), un THM d'une durée de 5 ans est associé à une diminution significative du risque de toutes les fractures ostéoporotiques. La poursuite du traitement au-delà de cette durée de traitement doit prendre en compte la balance risque/bénéfice du traitement hormonal.
- L'évolution du risque fracturaire à l'arrêt du traitement hormonal reste mal évaluée. Il existe une reprise évolutive de la perte osseuse dont la cinétique est comparable au début de la phase post-ménopausique [32, 33]. Dans les études d'observation disponibles et après 5 ans d'arrêt, l'incidence fracturaire serait comparable chez les femmes ayant préalablement reçu un THM par rapport à celles jamais traitées [34]. Une réévaluation du risque fracturaire est donc recommandée dans les 1 à 2 ans suivant l'arrêt d'un THM. Le relais du THM par un autre traitement préventif de l'ostéoporose peut être indiqué d'emblée chez les femmes les plus à risque.

III.3.2. Les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators)

Les SERMs sont des molécules de structure non stéroïdienne, ayant selon les tissus des propriétés agonistes ou antagonistes des estrogènes. Le raloxifène est actuellement le seul SERM disponible pour la prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée.

- Au plan osseux, l'efficacité du raloxifène a été bien validée en prévention de la perte osseuse post-ménopausique chez des femmes jeunes et à tous les sites osseux (colonne vertébrale, extrémité supérieure du fémur, corps entier) [35]. Comme les estrogènes, le raloxifène diminue le remodelage osseux et s'oppose aux altérations de la micro-architecture osseuse induite par la ménopause. Son action anti-résorptive apparaît néanmoins moins marquée que celle des estrogènes avec une augmentation modérée de l'ordre de 2 à 3 % de la DMO vertébrale chez les femmes traitées par rapport au groupe placebo. La diminution des marqueurs est de l'ordre de 30 % pour la résorption osseuse (CTX) et de 25 % pour la formation osseuse (ostéocalcine, phosphatases alcalines osseuses) à 12 mois avec des valeurs dans les limites de celles de la femme non ménopausée [35].
- L'efficacité du raloxifène en prévention des fractures vertébrales a été confirmée par l'essai randomisé MORE chez des femmes à risque fracturaire élevé [36]. Même si cette étude a concerné comme pour toutes les autres molécules de l'ostéoporose des populations de femmes âgées, on peut néanmoins souligner que l'efficacité du raloxifène pour réduire l'incidence des fractures vertébrales apparaissait supérieure chez les femmes ayant une ostéoporose densitométrique (ou une ostéopénie) sans fracture vertébrale préalable que chez les femmes déjà fracturées. Cet élément associé au fait que cette molécule n'a pas démontré une efficacité de prévention vis-à-vis de la fracture du col du fémur justifie son utilisation de préférence chez la femme de moins de 70 ans.
- L'intérêt du raloxifène repose également, comme pour le THM, sur la multiplicité de ses cibles d'actions tissulaires permettant d'envisager une prise en charge « globale » de la femme ménopausée, avec en particulier une diminution significative du risque de cancer du sein à récepteurs estrogéniques positifs [37]. Cette diminution a également été retrouvée chez les femmes à haut risque de cancer du sein avec une efficacité comparable à 5 ans de chimio-prévention par le tamoxifène [38]. Le raloxifène n'a contrairement au THM aucun effet sur les manifestations du climatère et l'atrophie uro-génitale. Au plan cardio-vasculaire, le raloxifène est associé à une augmentation du risque thrombo-embolique veineux comparable aux estrogènes par voie orale. Il

n'existe pas d'impact sur le risque coronarien et dans l'étude RUTH une augmentation du risque d'AVC a été rapportée chez les femmes les plus âgées.

- La durée optimale de traitement par le raloxifène n'est pas connue. En référence à la durée des études disponibles (MORE + CORE), une durée de 8 ans de traitement est associée au maintien de la DMO. La prévention du risque fracturaire est validée pour 4 ans de traitement mais il n'existe pas de données concernant les fractures vertébrales au-delà de cette durée de traitement [39]. L'absence d'efficacité du raloxifène en prévention des FNV après 3 ans de traitement est confirmée après 8 ans [40].
- Comme pour le THM, l'arrêt du raloxifène est associé à une reprise évolutive de la perte osseuse [41] justifiant chez les femmes à risque élevé de fracture de réévaluer le risque fracturaire à l'arrêt du traitement, et d'envisager si nécessaire un traitement de relais du risque fracturaire.

III.3.3. Les bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des analogues structuraux du pyrophosphate, caractérisés par leur forte affinité osseuse. Ils diminuent la résorption et le remodelage osseux par différents mécanismes. La « puissance » de leur effet anti-résorptif est fonction de leur structure (de 1 000 à 10 000 fois supérieur pour les bisphosphonates de dernière génération que l'etidronate). Une fois incorporés à l'os, leur demi-vie osseuse est longue, de 7 à 10 ans selon les molécules, ce qui permet un mode d'administration intermittent et pour certains un effet rémanent à l'arrêt du traitement.

Leur action anti-ostéoclastique entraîne une réduction de l'espace de remodelage qui est à l'origine d'une augmentation de la minéralisation secondaire du tissu osseux. Celle-ci explique l'augmentation des valeurs densitométriques, notamment vertébrales, qui peut perdurer avec la durée du traitement, en fonction du degré de suppression de l'activité du remodelage osseux.

- L'efficacité de tous les bisphosphonates en prévention de la fracture vertébrale est démontrée pour des durées de traitement de 3 à 4 ans et apparaît comparable, avec une diminution de l'ordre de 50 % de l'incidence fracturaire [42-45]. Nous ne

disposons néanmoins d'aucune étude comparative directe ayant pour objectif la réduction de l'incidence fracturaire.

Pour la prévention du risque de fracture non vertébrale (FNV) et notamment du risque de fracture de l'ESF, seul le zolédronate a montré une efficacité indiscutable [45]. L'alendronate et le risédronate diminuent l'incidence des FNV uniquement chez les femmes à haut risque fracturaire avec un T-score < - 2,5 associé à un(des) antécédent(s) de fracture vertébrale. L'ibandronate n'a pas démontré son efficacité pour réduire ce type de fracture.

- La demi-vie des bisphosphonates est longue. La durée de rétention osseuse diffère suivant les bisphosphonates : celle de l'alendronate à 10 ans est supérieure de près d'un tiers à celle du risédronate.

Des études expérimentales animales ont montré que la suppression du remodelage osseux sous bisphosphonates est associée à une augmentation de la minéralisation osseuse sans altération de la cristallinité [46-49]. Chez le chien traité à doses pharmacologiques, les études histologiques ont montré une fréquence anormale de microfissures, faisant craindre une altération de la résistance mécanique osseuse. Les données sont d'interprétation difficile en raison des doses utilisées et surtout du modèle animal, connu pour ne pas être représentatif du squelette humain et de sa physiologie. La significativité clinique de ces microfissures est d'autant plus obscure que la résistance mécanique osseuse augmentait malgré l'augmentation du nombre de microfissures.

Chez la femme, une augmentation du degré de minéralisation du tissu osseux a été retrouvée avec l'alendronate et le risédronate [50, 51]. Pour le zolédronate, il n'existait pas de différence du degré de minéralisation et du volume ostéoïde entre les patientes traitées par une perfusion annuelle pendant 3 ans et celles recevant le placebo [52]. Il est peu probable que cette augmentation du degré de minéralisation joue un rôle dans l'accumulation éventuelle de microfissures dans la mesure où celui-ci revient à un niveau comparable à celui de la femme préménopausique. De plus, les relations entre microfissures et fractures restent à préciser. Néanmoins, plusieurs articles récents font état d'une augmentation du risque de fracture atypique, soit par leur mécanisme ou par leur localisation (diaphyse fémorale par exemple) chez des patients qui avaient reçu des bisphosphonates au long cours [53].

- La durée recommandée d'utilisation des bisphosphonates est de 5 ans [25]. Au-delà de 5 ans, il n'existe pas de preuve formelle de l'efficacité anti-fracturaire des bisphosphonates, notamment vis-à-vis des fractures périphériques. La prolongation éventuelle du traitement doit être discutée à l'échelle individuelle sur la base d'une réévaluation du risque de fracture ; cette stratégie n'est validée à ce jour par aucune étude d'effet anti-fracturaire.

- Contrairement aux estrogènes ou au raloxifène, l'arrêt d'un traitement par bisphosphonates ne s'accompagne pas d'une reprise immédiate de la perte osseuse. C'est en particulier le cas de l'alendronate (étude FLEX), avec une stabilité de la DMO lombaire dans les 5 ans suivant un traitement de 5 ans. Une diminution significative a par contre été observée à la hanche totale et au col du fémur après 5 ans d'arrêt, bien que les valeurs de DMO restaient significativement plus élevées que les valeurs de départ. L'incidence des fractures cliniques vertébrales observée pendant les 5 ans de suivi de FLEX est réduite chez les femmes initialement fracturées et traitées par alendronate comparativement au groupe placebo, mais elle était comparable dans les 2 groupes pour les fractures non vertébrales [54]. Le risédronate et l'ibandronate n'apparaissent pas avoir d'effet rémanent prolongé. L'évolution du risque fracturaire à l'arrêt du traitement n'est pas connue.
Nous ne disposons pas de donnée d'évolution de la DMO ou du risque fracturaire à l'arrêt d'un traitement par zolédronate.

- La tolérance clinique des bisphosphonates est généralement bonne. Leur utilisation par voie orale peut être limitée par la possibilité d'une intolérance gastro-œsophagienne qui doit conduire à privilégier une voie parentérale. Une altération de la fonction rénale (clairance créatinine < 30 ml/mn) représente également une limitation à leur utilisation.
Une réaction pseudo-grippale est fréquemment observée avec le zolédronate en perfusion. L'utilisation de ce bisphosphonate nécessite de corriger toute insuffisance vitaminique D préalable de manière à ne pas induire de risque d'hypocalcémie aiguë.
Les très rares cas d'ostéonécrose de la mâchoire sont essentiellement le fait de patientes traitées pour cancer du sein ou myélome par de fortes doses de bisphosphonates par voie IV. Dans une situation de cancer, un bilan dentaire préalable est recommandé, surtout en cas d'utilisation d'une voie non orale.

III.3.4. Le ranélate de strontium

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 une majoration artificielle de la DMO mesurée par DXA. 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 [55]. 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 [56]. Néanmoins ces variations, qui n'ont pas été retrouvées par tous [57], 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. Une étude histomorphométrique à partir de biopsies transilliaques chez des femmes incluses dans l'étude SOTI n'a pas permis de mettre en évidence d'augmentation des paramètres de la formation osseuse [56].

- L'efficacité osseuse du ranélate de strontium a été démontrée de manière comparable aux autres molécules pour la prévention des fractures vertébrales. Une méta-analyse de 4 essais thérapeutiques retrouve une réduction de 37 % (RR = 0,63 ; IC 95 % 0,56-0,71) de l'incidence des fractures vertébrales et de 14 % (RR = 0,86 ; IC 95 % 0,75-0,98) de celles des FNV pour une durée de traitement de 3 ans [58]. 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 présentant une ostéoporose sévère (t-score < -3) [59].
- L'augmentation de la DMO chez les patientes traitées par ranélate de strontium apparaît corrélée à l'efficacité anti-fracturaire [60]. Cette augmentation peut être utilisée en pratique comme un marqueur de l'efficacité et de la bonne observance du traitement. Les marqueurs du remodelage osseux ne peuvent par contre être, et contrairement aux agents anti-ostéoclastiques, utilisés comme un marqueur intermédiaire de l'efficacité du ranélate de strontium.

- Il existe une amélioration des paramètres micro-architecturaux avec le ranélate de strontium et la minéralisation osseuse n'apparaît pas modifiée chez les femmes traitées par strontium par rapport au placebo [61].
- La durée recommandée d'utilisation du ranélate de strontium est de manière comparable aux bisphosphonates de 5 ans. L'évolution du risque fracturaire à l'arrêt d'un traitement par ranélate de strontium n'est pas connue.
 Dans la mesure où il existe une augmentation de la DMO liée pour partie à la présence de l'ion strontium dans le tissu osseux, l'arrêt du traitement est associé à une diminution de la DMO, en particulier lombaire, dont la cinétique reste néanmoins mal évaluée. Des données non publiées rapportent une diminution de 3,4 % de la DMO lombaire 1 an après l'arrêt d'un traitement d'une durée antérieure de 4 ans.
- 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 [56, 59]. De très rares cas de syndrome d'hypersensibilité (ou syndrome DRESS) ont été rapportés et l'apparition en début de traitement d'une éruption généralisée associée à une fièvre doit conduire à son arrêt et à un avis spécialisé.

III.3.5. Le téraparatide

Contrairement à ce qui est observé dans l'hyperparathyroïdie primitive, la PTH lorsqu'elle est administrée sur un mode intermittent exerce une puissante action de stimulation de l'ostéof ormation [62]. La PTH agit directement sur les ostéoblastes en augmentant leur recrutement à partir des cellules stromales médullaires et en diminuant leur apoptose. Cette augmentation nette du nombre et de l'activité des ostéoblastes stimule la synthèse de la matrice protéique et l'ostéof ormation. Cette activation est indépendante de l'action classique de la PTH sur la résorption osseuse et du couplage entre résorption et formation.

Au niveau tissulaire, cet effet se traduit par une augmentation du volume trabéculaire, de l'épaisseur et du nombre des travées ainsi que d'une amélioration de la connectivité [62, 63]. Même si la PTH augmente la porosité corticale, il n'apparaît pas d'effet délétère en

termes de résistance mécanique des pièces osseuses, notamment en raison d'une augmentation parallèle des surfaces osseuses liée à la stimulation de la formation endocorticale.

Seul le fragment 1-34 de la PTH (tériparatide) est actuellement disponible pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.

- Le tériparatide est associé à un gain densitométrique vertébral marqué (5-10 % après 1 an de traitement) [64]. Ce gain témoigne de l'action anabolique du traitement avec au plan biologique une augmentation rapide à 1 mois et importante des marqueurs de la formation osseuse (phosphatase alcaline osseuse et propeptide C-terminal du collagène de type 1). Il existe également une augmentation des marqueurs de la résorption osseuse après 6-12 mois de traitement.
- Au plan histologique, le tériparatide augmente le volume trabéculaire et les indices de qualité micro-architecturaux tels l'indice de connectivité, l'épaisseur et le volume trabéculaire 2D et 3D [65]. Le tériparatide, tout comme la PTH, a également un effet positif sur l'os cortical en augmentant l'épaisseur corticale et le diamètre transversal des os longs sans augmentation de la porosité corticale [66].
- Le tériparatide diminue l'incidence des tassements vertébraux, mais également celle des fractures périphériques. L'administration de 20 µg/j de tériparatide chez des femmes ostéoporotiques pendant 1 an (64) entraînait par rapport au placebo une diminution de 65 % de l'incidence des fractures vertébrales (RR = 0,35 ; IC 95 % 0,22-0,55) et de 53 % de celle des FNVs (RR = 0,47 ; IC 95% 0,25- 0,88).
- La durée recommandée du traitement est de 18 mois avec une diminution rapide du gain densitométrique à l'arrêt du traitement, même si le maintien d'une efficacité anti-fracturaire a été rapporté plus de 18 mois après l'arrêt du traitement [67]. L'évolution à plus long terme reste mal évaluée et la mise en route d'un traitement anti-ostéoclastique (notamment par un bisphosphonate) à l'arrêt de la séquence de traitement par le tériparatide est actuellement proposée de manière à conserver le gain osseux [68].

- La possibilité de réaliser une nouvelle séquence thérapeutique à distance de la 1^{re} chez les femmes les plus à risque n'est pas actuellement connue.
- Les effets secondaires les plus habituels sont des nausées, des douleurs au point d'injection. Une hypercalcémie et une hypercalciurie font également partie des effets secondaires. La calcémie doit être vérifiée en cas de tout symptôme évocateur.

III.3.6. Les anticorps anti-RANK ligand (dénosumab)

Le système RANK/RANK ligand/ostéoprotégérine représente la principale voie de régulation de la différenciation ostéoclastique par l'ostéoblaste sous l'influence de différentes hormones ou facteurs de croissance.

Le RANK ligand (RANKL) est un membre de la super famille du TNF qui est exprimé sur la membrane des ostéoblastes ou de leurs précurseurs. RANKL interagit (en l'activant) avec le récepteur RANK qui est situé sur la membrane des précurseurs ostéoclastiques. À l'état physiologique, cette liaison RANK/RANKL, qui nécessite des contacts cellulaires entre d'une part les ostéoblastes ou les cellules stromales et d'autre part les précurseurs ostéoclastiques, induit l'activation et la différenciation de la lignée ostéoclastique et donc la résorption osseuse. Le 3^e acteur de cette voie de régulation est l'ostéoprotégérine qui est un récepteur soluble, également secrété par l'ostéoblaste et qui en se liant au RANKL va inhiber la liaison RANK/RANKL, permettant ainsi la modulation par l'ostéoblaste de l'activité de résorption ostéoclastique.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal humain anti-RANK ligand qui permet une inhibition sélective de la différenciation, de la prolifération et de l'activité des ostéoclastes [69]. Il s'agit donc d'un inhibiteur très puissant de la résorption osseuse, utilisable en pratique sous forme d'une injection sous-cutanée semestrielle de 60 mg.

- Le dénosumab inhibe, comme l'alendronate, bien que plus rapidement dès le 1^{er} mois de traitement, les marqueurs de la résorption osseuse (diminution du CTX sérique de - 90 % *versus* - 60 % avec l'alendronate à 1 mois) [70]. Au plan densitométrique, les deux traitements augmentent significativement la DMO, avec un effet discrètement plus marqué (de + 1 % à la hanche et de + 1,1 % aux vertèbres) avec le dénosumab qu'avec l'alendronate.

Dans l'étude FREEDOM [71] chez des femmes ménopausées ostéoporotiques âgées en moyenne de 72,3 ans, le gain densitométrique à 3 ans était de + 9,2 % aux vertèbres et de + 6 % à la hanche totale avec le dénosumab par rapport au placebo.

- Au plan fracturaire, une diminution significative de 68 % des nouvelles fractures vertébrales chez les femmes recevant le dénosumab par rapport au placebo (2,3 % *versus* 7,2 % ; $p < 0,001$) a été observée dans l'étude FREEDOM [71]. Il existait également une diminution significative de 20 % des nouvelles FNV (6,5 % *versus* 8 %) et de 40 % des fractures de hanche (0,4 % *versus* 1,2 %) chez les femmes dans le bras dénosumab par rapport au bras placebo.
- Le dénosumab n'a aucun effet rémanent avec une augmentation rapide des marqueurs de la résorption dès l'arrêt du traitement [72]. À 6 mois, les marqueurs sont plus élevés que la normale avec un retour aux valeurs préthérapeutique en 12 mois. Cette augmentation est associée à une diminution rapide du gain densitométrique observé sous traitement, avec là également un retour aux valeurs préthérapeutiques 1 an après son arrêt. Elle soulève la question d'un traitement de relais visant à conserver le bénéfice densitométrique lors de l'arrêt du dénosumab. Aucune information n'est disponible sur l'effet anti-fracture à l'arrêt du traitement.
- Globalement, 25,1 % et 25,8 % des femmes ont rapporté des effets secondaires, respectivement dans le bras placebo et le bras dénosumab, dont 2,1 % (81 femmes) et 2,4 % (93 femmes) d'évènements graves ayant conduit à une sortie d'étude [71]. Aucune différence entre les 2 groupes n'a été retrouvée pour la fréquence des cancers, des infections, des AVCs ou des accidents coronariens.

IV. TRAITEMENT DE LA FEMME EN DÉBUT DE MÉNopause

En raison de la nécessité d'une prévention de longue durée, le choix du 1^{er} traitement est d'autant plus important chez une femme à risque fracturaire qu'il s'agira d'une femme jeune.

- En début de ménopause (globalement dans la 1^{re} décade post-ménopausique) et en l'absence de contre-indication, le traitement hormonal de ménopause (THM) doit rester l'option de choix de 1^{re} intention. C'est en effet en début de ménopause que ce traitement est le plus adapté, le plus utile et le moins à risque. Seuls les estrogènes représentent la réponse véritablement adaptée à la physiopathologie de la perte osseuse du début de la phase post-ménopausique avec de plus, une efficacité anti-fracturaire démontrée, même chez les femmes à faible risque de fracture. Ils offrent également l'avantage de leurs effets favorables sur les autres conséquences de la carence estrogénique, et notamment les manifestations climatériques ou l'atrophie uro-génitale. De plus, c'est certainement le début de la phase post-ménopausique qui constitue la période où leurs risques potentiels au plan mammaire ou cardio-vasculaire [73] sont les moins marqués (notion de fenêtre d'intervention thérapeutique).
- Le raloxifène a également fait la preuve de son efficacité dans la prévention de la perte osseuse du début de la phase post-ménopausique, de même que vis-à-vis du risque de fracture vertébrale et peut représenter une alternative de choix au THM. L'intérêt du raloxifène repose également, comme pour le THM, sur la multiplicité de ses cibles d'actions tissulaires permettant d'envisager une prise en charge « globale » de la femme ménopausée, avec en particulier une diminution du risque de cancer du sein à récepteurs estrogéniques positifs. L'absence d'efficacité sur les signes du climatère peut néanmoins représenter une limite à son utilisation chez les femmes symptomatiques.
- Ce n'est que lorsqu'il existe des contre-indications absolues à l'une ou à l'autre de ces deux molécules que l'utilisation des autres traitements de l'ostéoporose peut se discuter. Ils ne doivent néanmoins être envisagés que chez les femmes dont le risque fracturaire à 5 ou 10 ans est réellement et significativement majoré, notamment en raison d'une ostéoporose densitométrique (T-score < - 2,5) associée à des facteurs cliniques de risque (corticothérapie en cours...) et/ou un antécédent de fractures par fragilité.
- En effet, c'est principalement dans cette situation de haut risque fracturaire, notamment du fait d'un âge supérieur à 65 ans et

d'antécédent de fracture vertébrale que l'efficacité anti-fracturaire des bisphosphonates et du ranélate de strontium a été validée. De plus, les interrogations persistantes sur leur tolérance osseuse à long terme, tout comme un recul clinique qui n'excède pas 10 ans, conduisent plutôt à privilégier leur utilisation chez la femme plus âgée, et ce d'autant plus que leur efficacité dans la prévention du risque de fracture du col du fémur prend alors tout son intérêt.

- Les mesures hygiéno-diététiques ne doivent pas être négligées dans la prévention de l'ostéoporose et en particulier l'éviction des facteurs de risques modifiables. Chez une femme à risque fracturaire élevé, elles ne peuvent se substituer à une prise en charge validée pour la prévention des fractures ostéoporotiques.

Au total, l'option du traitement hormonal de ménopause doit rester recommandée en 1^{re} intention chez une femme en début de ménopause (en l'absence de contre-indications), d'autant que la disponibilité des autres traitements de l'ostéoporose ne justifie plus une nécessité obligatoire d'un traitement de longue durée. Un relais thérapeutique pourra être ainsi envisagé chaque fois que la balance bénéfique/risque du THM ne sera plus jugée aussi favorable qu'en début de ménopause et/ou après plusieurs années d'utilisation.

Bibliographie

- [1] Pouillès JM, Trémollières F, Ribot C. Étude longitudinale des effets de la ménopause sur la perte osseuse en début de ménopause. *Press Med* 1994;23:1069-73.
- [2] Akhter MP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone* 2007;41:111-8.
- [3] Wehrli FW, Ladinsky GA, Jones C *et al.* *In-vivo* magnetic resonance detects rapid remodeling changes in the topology of the trabecular bone network after menopause and the protective effect of estradiol. *J Bone Miner Res* 2008;23:730-40.
- [4] Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS *et al.* Risks factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
- [5] Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H *et al.* for the EPIDOS group. Fall related factors and risk for hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:145-9.
- [6] Kanis JA and the WHO study group. Assessment of fracture and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporosis Int* 1994;4:368-81.
- [7] Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O Fallon WM, Melton LJ. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 1999;9:469-75.
- [8] Fox KM, Cummings SR, Powell-Threets K, Stone K. Family history and risk of osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 1998; 8:557-62.
- [9] Abrahamsen B, Vestergaard P, Rud B *et al.* Ten-year absolute risk of osteoporotic fractures according to BMD T score at menopause: the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2006;21:796-800.
- [10] Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, Laparra J, Ribot C, Dargent-Molina P. Prediction of the risk of fracture using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women. Validity of the WHO FRAX model. *J Bone Miner Res* 2010;25:1002-9.
- [11] Pouillès JM, Trémollières F, Ribot C. Influence de la ménopause précoce par ovariectomie sur la perte osseuse. *Presse Med* 1994;23:653-6.
- [12] Pouillès JM, Trémollières F, Ribot C. Influence des variations pondérales sur la vitesse de perte osseuse en début de ménopause. *Ann Endocrinol (Paris)* 1995;56:585-9.
- [13] Kanis JA, Johnell O, Oden A *et al.* FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008;19:385-97.
- [14] Huopio J, Kröger H, Honkanen R *et al.* Risk factors for perimenopausal fractures: a prospective study. *Osteoporosis Int* 2000;11:219-27.
- [15] Abrahamsen B, Vestergaard P, Rud B *et al.* Ten-year absolute risk of osteoporotic fractures according to BMD T score at menopause: The Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2006; 21:796-800.
- [16] Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E *et al.* The effect of and bone density on the absolute excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporosis Int* 2006;17:566-74.
- [17] Kanis JA, Oden A, Johnell O *et al.* The use of clinical risk factors enhances the performances of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporosis Int* 2007;18:1033-46.
- [18] Pouillès JM, Ribot C. Pratique des mesures de densité osseuse. *Rev Rhum* 1997;64:15SP-26SP.
- [19] Garnero P. Marqueurs biochimiques : données récentes et perspectives. *Rev Rhum* 1999;66:613-7.
- [20] Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC *et al.* Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1531-8.
- [21] Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D *et al.* Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? the EPIDOS prospective study. *Osteoporosis Int* 1998;8:563-9.
- [22] 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.

[23] 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.

[24] Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture. The OFFELY study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1813-9.

[25] Briot K, Trémollières F, Thomas T, Roux C pour le Comité Scientifique du GRIIO. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? *Joint Bone Spine* 2007;74:24-31.

[26] Afssaps. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Recommandations. Actualisation 2006. www.afssaps.sante.fr

[27] Wells G, Tugwell P, Shea B *et al.* Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:529-39.

[28] Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney PP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:897-904.

[29] 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;290:1729-38.

[30] The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.

[31] Banks E, Beral V, Reeves G *et al.* Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *J Am Med Assoc* 2004;291:2212-20.

[32] 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.

[33] Sornay-Rendu E, Garnero P, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Effect of withdrawal of

hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover: the OFFELY study. *Bone* 2003;33:159-66.

[34] 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.

[35] 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.

[36] 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.

[37] 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.

[38] Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL *et al.* Effects of tamoxifen *versus* raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-41.

[39] Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD *et al.* Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.

[40] 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.

[41] Neele SJ, Evertz R, De Valk-De Roo G, Roos JC, Netelenbos 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.

[42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J *et al.* Alendronate increases degree and uniformity of mineralization of cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001;29:185-91.
- [47] Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA *et al.* Risedronate preserves trabecular architecture and increases bone strength in vertebra of ovariectomized minipigs as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *J Bone Miner Res* 2002;17:1139-1147.
- [48] Otomo H, Sakai A, Ikeda S *et al.* Regulation of mineral-to-matrix ratio of lumbar trabecular bone in ovariectomized rats treated with risedronate in combination with or without vitamin K2. *J Bone Miner Metab* 2004;22:404-414.
- [49] Yao W, Cheng Z, Koester KJ *et al.* The degree of bone mineralization is maintained with single intravenous bisphosphonates in aged estrogen-deficient rats and is a strong predictor of bone strength. *Bone* 2007;41:804-12.
- [50] Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates AJ, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27:686-694.
- [51] Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcify Tissue Int* 2003;73:423-432.
- [52] Recker RR, Delmas PD, Halse J *et al.* Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res* 2008;23:6-16.
- [53] Sellmeyer DE. Atypical fractures as a potential complication of long-term bisphosphonate therapy. *JAMA* 2010;304:1480-4.
- [54] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE *et al.* for the FLEX Research Group. 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.
- [55] 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.
- [56] 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; 350:459-468.
- [57] Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA *et al.* No difference between strontium ranelate (SR) and calcium/vitamin D on bone turnover markers in women with established osteoporosis previously treated with teriparatide: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:522-526.
- [58] O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi J, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005326.
- [59] 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.
- [60] Bruyere O, Roux C, Detilleux J *et al.* Relation between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3076-3081.
- [61] Roschger P, Manjubala I, Zoeger N *et al.* Bone material quality in transiliac bone biopsies of postmenopausal osteoporotic women after 3 years of strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010;25:891-900.
- [62] Arlot M, Meunier PJ, Boivin G *et al.* Differential effects of teriparatide and alendronate on bone remodeling in postmenopausal women assessed by histomorphometric parameters. *J Bone Miner Res* 2005;20:1244-53.

- [63] Dempster DW, Cosman F, Kurland ES *et al.* Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001;16:1846-53.
- [64] Neer RM, Arnaud CA, Zanchetta JR *et al.* Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
- [65] Chen P, Miller PD, Recker R *et al.* Increases in BMD correlate with improvements in bone microarchitecture with teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2007;22:1173-80.
- [66] Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18:1932-41.
- [67] Lindsay R, Scheele WH, Neer RM *et al.* Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Inter Med* 2004;164:2024-30.
- [68] Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE *et al.* One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:555-65.
- [69] Tanko LB. Effect of RANKL-specific denosumab on osteoclast number and function: a potential friend or foe? *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8:830-5.
- [70] Brown JP, Prince RL, Deal C *et al.* Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153-61.
- [71] Cummings SR, San Martin J, FREEDOM Trial *et al.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
- [72] Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM *et al.* Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43:222-9.
- [73] Rossouw JL, Prentice RL, Manson JE *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.