

Que faire devant une ostéoporose post-ménopausique ?

Assessment and treatment of post-menopausal osteoporosis

Bernard Cortet^a, Philippe Orcel^b, Christian Roux^{c,*}

a Département universitaire de rhumatologie, CHU de Lille, 59037 Lille cedex, France

b Fédération de rhumatologie, pôle appareil locomoteur, CHU Lariboisière, APHP, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

c Service de rhumatologie, université René-Descartes, hôpital Cochin, APHP, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Reçu le 30 mai 2006 ; accepté le 5 juin 2006

Disponible sur internet le 27 juin 2006

Mots clés : Ostéoporose ; Ménopause ; Densitométrie ; T score ; Traitements anti-ostéoporotiques

Keywords: Osteoporosis; Menopause; Bone densitometry; T score; Anti-osteoporotic drugs

1. Introduction

En présence d'une femme ménopausée suspecte d'ostéoporose, trois questions vont se poser : s'agit-il vraiment d'une ostéoporose ? Comment prendre la décision thérapeutique ? Comment traiter ? En effet, la survenue d'une fracture non traumatique ou la découverte d'une densité osseuse basse ne conduisent pas au diagnostic d'ostéoporose mais à celui d'ostéopathie fragilisante. Un certain nombre d'examen est donc indispensable pour éliminer les autres causes d'altération du tissu osseux. La stratégie thérapeutique à développer ensuite est directement inspirée des recommandations de l'AFSSAPS [1], réactualisées en février 2006, et publiées, par ailleurs, en détail sur le site de la Revue du Rhumatisme.

2. Quels examens pratiquer ?

La première hypothèse pour une ostéopathie fragilisante est bien entendu la déminéralisation diffuse d'origine maligne. Le contexte est parfois suffisant (antécédent personnel de cancer ostéophile, anomalie de l'examen clinique, particularité sémiologique sur les radiographies). NFS, VS (et électrophorèse des protéides sériques avec immunofixation en cas d'augmentation de la VS) s'imposent. La poursuite des explorations (recherche d'un composant monoclonal dans les urines...) dépendra du contexte. Puis, toute anomalie, même minime, de la calcémie, et de la phosphorémie doit déclencher une enquête étiologique. Deux anomalies seront recherchées en priorité : hyperparathyroïdie et ostéomalacie.

2.1. L'hyperparathyroïdie

C'est une affection fréquente, dont la prévalence est estimée 3 % des femmes ménopausées. La majeure partie est totalement asymptomatique et découverte en raison d'une hypercalcémie. Celle-ci s'accompagne typiquement d'une hypophosphorémie, d'une hypercalciurie associée à une augmentation du taux circulant de parathormone. Une PTH normale en présence d'une hypercalcémie a la même valeur diagnostique.

2.2. L'ostéomalacie

Elle est rare, le plus souvent d'origine carencielle (maladie coeliaque, anhélie), ou plus rarement dans le contexte d'un diabète phosphoré majeur d'origine génétique ou secondaire à une tumeur mésoenchymateuse. Elle associe hypocalcémie, hypophosphorémie, élévation des phosphatases alcalines et hypocalciurie, et un effondrement du taux sérique de 25OHD3 dans les causes carencielles. Une fois ces causes éliminées, se pose le problème d'un éventuel « bilan systématique » chez les patientes en parfaite santé, pour lesquelles l'interrogatoire et l'examen clinique permettent d'éliminer un antécédent ou un traitement pouvant avoir un effet néfaste osseux. Deux larges études ont tenté de résoudre ce problème. Dans l'une, il paraît utile de doser la calcémie, la calciurie, et la PTH, afin de dépister les femmes ostéoporotiques. Dans l'autre, il n'y a pas de différence de prévalence d'anomalie biologique chez les femmes ostéoporotiques et non ostéoporotiques à l'exception de la TSH, plus basse chez les ostéoporotiques. Enfin, la maladie coeliaque semble plus fréquente chez les sujets ostéoporotiques que non ostéoporotiques (prévalence de 3,4 versus 0,2 %). Sa recherche s'impose donc s'il existe des troubles digestifs, une maigreur ou une anémie [2,3]. Le dosage de la 25OHD3 peut sans doute être recommandé. En effet, l'insuffisance en vitamine D est un facteur indépendant de risque fracturaire chez les sujets âgés, et l'insuffisance prolongée peut amenuiser les bénéfices des traitements de l'ostéoporose. De plus, l'hyperparathyroïdie secondaire est une cause de fragilité osseuse. L'indication du dosage des marqueurs du remodelage osseux est discutée. Ils ne permettent pas de faire le diagnostic de l'ostéoporose, ils ne sont pas intéressants pour prédire l'évolution de la densité osseuse [4], et ne permettent pas de choisir entre les traitements (en particulier entre un agent anabolisant, a priori indiqué en cas de remodelage osseux diminué, et un traitement antirésorptif, qui pourrait être plus indiqué en cas d'augmentation des marqueurs de résorption osseuse). En fait, leur principale indication est dans l'estimation du risque de fracture. Dans des études prospectives de femmes de plus de 80 ans [5], ou de femmes de la soixantaine [6], il a été montré que, indépendamment du résultat de la densité osseuse, l'augmentation des marqueurs de résorption osseuse augmentait le risque de fracture. Par conséquent, lorsque la densité osseuse est très basse, ou que les facteurs de risque clinique associés sont nombreux, il est probable que ces marqueurs n'ont pas d'intérêt pronostique. Ils sont en revanche d'une grande utilité lorsque les facteurs de risque précédents sont insuffisants [4-7].

3. Faut-il traiter ?

1.5. Effets secondaires, complications

L'objectif des traitements de l'ostéoporose est de prévenir la survenue de fracture, et leur indication repose sur l'estimation de ce risque dans les cinq à dix années. La décision thérapeutique repose donc sur l'estimation des facteurs de risque de telles fractures, c'est-à-dire essentiellement l'âge, les fractures prévalentes, et la densitométrie [8] (Tableau 1). Bien entendu, la définition densitométrique de l'ostéoporose ($T < -2,5$) n'est pas un seuil de décision thérapeutique, et on sait que la moitié des fractures surviennent chez des patientes dont le T score est situé entre -1 et $-2,5$. L'âge est un déterminant essentiel, et une patiente de 70 ans avec un T score à $-2,5$ a un risque de fracture deux fois supérieur à celui d'une patiente de 60 ans ayant le même résultat densitométrique. Les facteurs de risque de fracture doivent donc être pris en compte, et en pratique les plus importants sont résumés dans le Tableau 2. Comme rappelé dans cette revue par Claude-Laurent Benhamou, des analyses de risque fracturaire combinant les différents facteurs de risque ont été proposées, afin de calculer la probabilité individuelle de fracture dans les cinq à dix ans. Ces index n'ont pas été validés en France. L'Organisation mondiale de la santé devrait publier prochainement un score validé sur de nombreuses cohortes internationales. Le choix du traitement est complexe faisant intervenir les éléments liés au traitement lui-même (efficacité sur les fractures vertébrales et/ou non vertébrales, effet extra-osseux, persistance et rémanence de

l'effet, tolérance, coût, indication), en plus de facteurs de risque liés à la patiente. Les recommandations de l'Afssaps (voir plus bas) distinguent ainsi les patientes avec et sans fracture, et insistent sur l'évaluation du risque de fracture périphérique.

Tableau 1	
Facteurs de risque d'ostéoporose	
Indépendants de la densité minérale osseuse	
Âge +++ Antécédent personnel de fracture Corticothérapie ancienne ou actuelle Antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les parents du 1er degré Diminution de l'acuité visuelle Insuffisance de masse corporelle (< 19 kg/m ²) Troubles neuromusculaires ou orthopédiques Tabagisme Mauvais état de santé, plus de trois maladies chroniques Hyperthyroïdie Polyarthrite rhumatoïde Cancer du sein Augmentation du remodelage osseux : élévation des marqueurs de résorption	
Liés à la densité minérale osseuse	
Ménopause précoce Aménorrhée primaire ou secondaire Immobilisation prolongée Carence vitaminocalcique	

Tableau 2	
Éléments à prendre en compte pour la décision thérapeutique	
Âge T-score du rachis lombaire et/ou de l'extrémité supérieure du fémur Antécédent personnel de fracture Corticothérapie ancienne ou actuelle Antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les parents du 1er degré Diminution de l'acuité visuelle Insuffisance de masse corporelle Troubles neuromusculaires ou orthopédiques Tabagisme	

4. Suivi du traitement

La durée du traitement est à adapter en fonction :

- du risque de fracture individuel : la durée du traitement sera plus longue lorsque le risque initial est élevé ;
- de l'efficacité clinique du traitement : la survenue d'une fracture au-delà de la première année de traitement peut être interprétée comme un échec de ce traitement ;
- les données disponibles sur les effets osseux et la tolérance des traitements chez les femmes ménopausées ostéoporotiques sont résumées dans le Tableau 3.

Compte tenu des données actuelles, la durée de traitement par alendronate, risédronate, ou raloxifène devrait être d'au moins quatre ans. Au-delà, la décision d'un traitement repose sur une réévaluation individuelle du risque fracturaire. Comme dans bon nombre de maladies, la prise en charge repose sur des éléments non pharmacologiques mais aussi sur des thérapeutiques ayant fait la preuve de leur efficacité antifracturaire et qui ont été détaillées tout au long de cette monographie (traitement hormonal de la ménopause, modulateurs

sélectifs du récepteur des estrogènes, bisphosphonates, ranelate de strontium, téraparatide). L'administration de calcium et de vitamine D vise à traiter les carences, et n'est pas un traitement antifracturaire. En revanche, il est indispensable de prévenir les insuffisances vitaminocalciques au cours des traitements anti-ostéoporotiques. Les règles hygiéno-diététiques non spécifiques de la ménopause visent à préserver le capital osseux par :

- le maintien d'une activité physique en charge ;
- un apport suffisant en calcium et vitamine D adapté au régime ;
- un niveau d'exposition solaire adéquat ;
- l'arrêt du tabac (quid de l'alcool ?)

La prévention des chutes (ergonomie du lieu de vie, programmes d'activité physique) et de leurs conséquences chez les sujets âgés est importante. Toutefois les preuves de l'efficacité antifracturaire de ces mesures non pharmacologiques n'ont pas été apportées, sauf en ce qui concerne certains protecteurs externes de hanche. Ceux-ci posent toutefois un problème fréquent d'observance, et leur efficacité n'a été démontrée que chez les sujets âgés institutionnalisés.

5. Stratégies thérapeutiques

Le choix doit tenir compte des effets extra-osseux bénéfiques ou indésirables, des contre-indications spécifiques des médicaments et des contraintes des traitements. Le respect des conditions de prise des médicaments peut contribuer à limiter la survenue de certains effets indésirables.

6. Recommandations en cas de fracture

Il est recommandé de pratiquer une densitométrie pour quantifier la diminution de la densité minérale osseuse.

- T = -2,5 (ostéoporose) : un traitement est recommandé.

Les possibilités thérapeutiques sont : alendronate 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j), risédronate 35 mg hebdomadaire (ou 5 mg/j), raloxifène (60 mg/j), ranelate de strontium (2g/j), téraparatide 20 µg/j. Il n'y a pas de données permettant de comparer directement

l'efficacité antifracturaire de ces traitements. Les données densitométriques et biochimiques ne doivent pas être utilisées pour cette comparaison. Le traitement doit être administré en fonction du risque de fracture vertébrale et/ou périphérique, de l'âge, du nombre de fractures et de la sévérité de la maladie. Chez les femmes ménopausées fracturées, le risque de fracture périphérique augmente avec l'âge et l'association de facteurs de risque comme le nombre et la sévérité des fractures vertébrales, un antécédent de fracture

périphérique, la diminution de la densité osseuse fémorale et du risque de chute. L'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur commence sa progression exponentielle à partir de la tranche d'âge 70-75 ans.

Par conséquent :

- si le risque de fracture périphérique est faible, peuvent être utilisés : alendronate, risédronate, raloxifène, ranélate de strontium ;
- si le risque de fracture périphérique est élevé : alendronate, risédronate, ranélate de strontium, téraparatide.

S'il existe au moins deux fractures vertébrales : le téraparatide peut être prescrit en première intention. Il n'existe pas de données dans la littérature testant l'efficacité des traitements en cas d'antécédents de fracture périphérique uniquement. Il est suggéré dans ce cas de suivre la même démarche qu'en cas de fracture vertébrale. Celle-ci est résumée sur la Fig. 1.

7. Recommandations en l'absence de fracture

Celles-ci sont résumées dans les Figs. 2, 3, 4. L'objectif du traitement est de réduire le risque de première fracture dans les cinq à dix années suivantes. Chez les femmes ménopausées non fracturées, il est difficile d'évaluer le risque de fracture périphérique en général ; le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur dépend surtout de l'âge et du risque de chutes. La distinction par tranche d'âge a une simple valeur indicative.

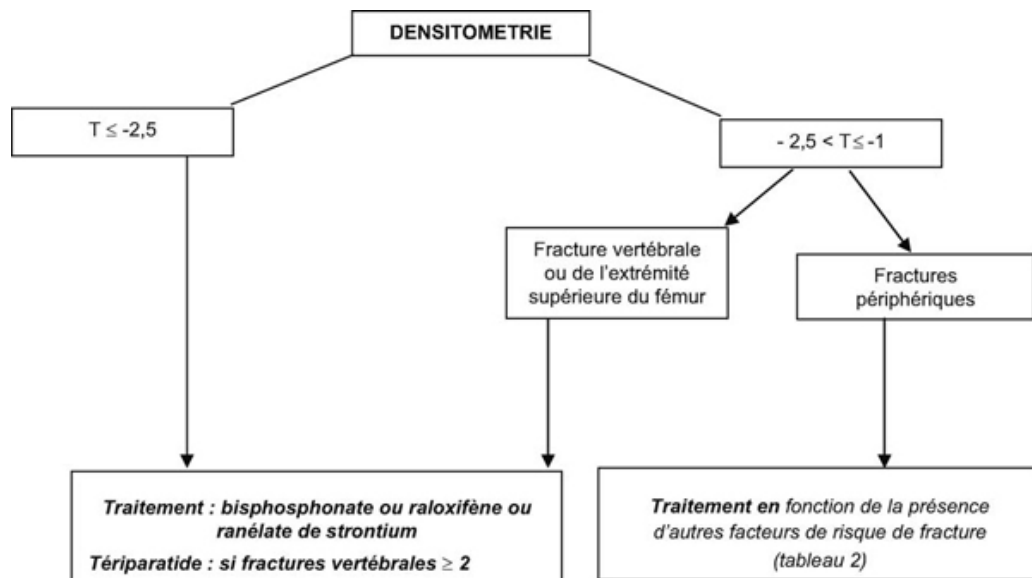


Fig. 1. Place des différents traitements de l'ostéoporose post-ménopausique en cas de fracture.

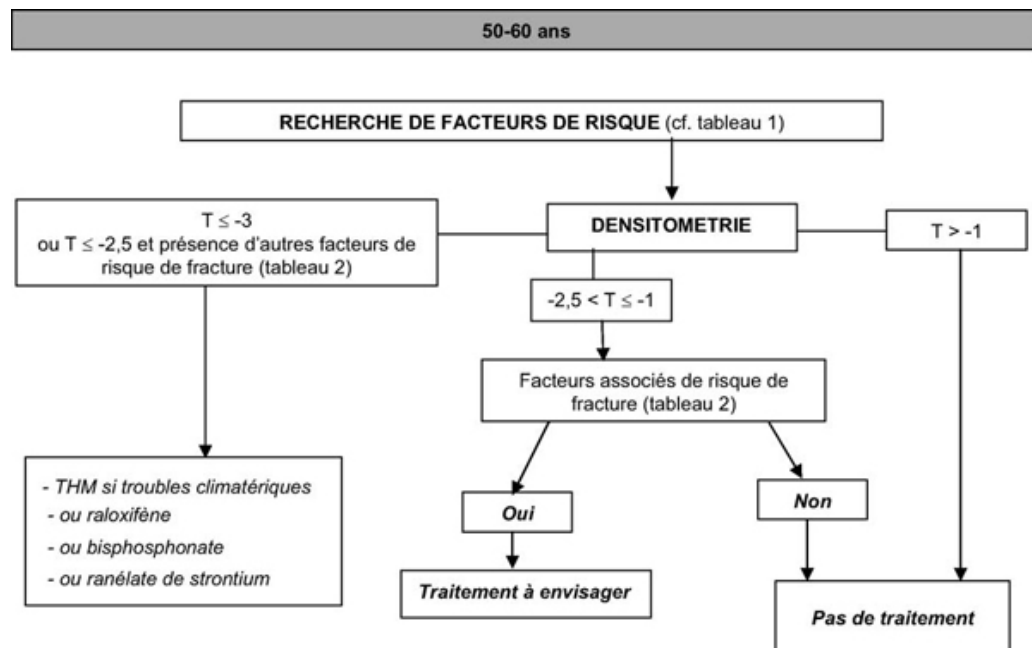


Fig. 2. Stratégie thérapeutique en cas d'ostéoporose post-ménopausique en l'absence de fracture. Femmes de 50 à 60 ans.

7.1. Femmes ménopausées de 50 à 60 ans

Il est recommandé de rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose (Tableau 2) avant de poser l'indication d'une densitométrie :

- $T = -2,5$ (ostéoporose) : un traitement peut être discuté. À cet âge le risque absolu de fracture est faible. L'indication du traitement est fonction de l'association de facteurs de risque : diminution importante de la densité osseuse ($T < -3$), présence d'autres facteurs de risque de fracture. Les possibilités thérapeutiques sont : alendronate 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j), risédronate 35 mg hebdomadaire (ou 5 mg/j), raloxifène 60 mg/j, ranélate de strontium 2 g/j, ou traitement hormonal de la ménopause (THM). Le THM est indiqué s'il existe des troubles climatériques, et la durée de sa prescription est fonction de ces troubles, après discussion du rapport bénéfice/risque avec la patiente. En l'absence de troubles climatériques, le THM peut être prescrit en cas d'intolérance ou inefficacité des autres traitements. Si les doses utilisées sont inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse, une densitométrie osseuse doit être répétée après deux ou trois ans de traitement.
- $-2,5 < T = -1$ (ostéopénie) : un traitement n'est pas recommandé.

Cependant, le risque d'évolution vers une ostéoporose existe, d'autant plus que la patiente est plus jeune, a des facteurs de risque d'ostéoporose et a un $T < -2$. La situation peut être ré-analysée sur la base d'une deuxième densitométrie pratiquée après trois à cinq ans (accord professionnel). L'indication d'un traitement doit alors tenir compte de l'évaluation individuelle, du nombre de facteurs de risque associés, des effets extra-osseux bénéfiques ou indésirables et des contraintes des traitements. Dans ce cas, les possibilités thérapeutiques sont : le THM, indiqué s'il existe des troubles climatériques (voir cidessus) ; le raloxifène, les bisphosphonates et le ranélate de strontium ne sont envisagés que chez les femmes ayant plusieurs facteurs de risque de fractures associés, dont un T score < -2 .

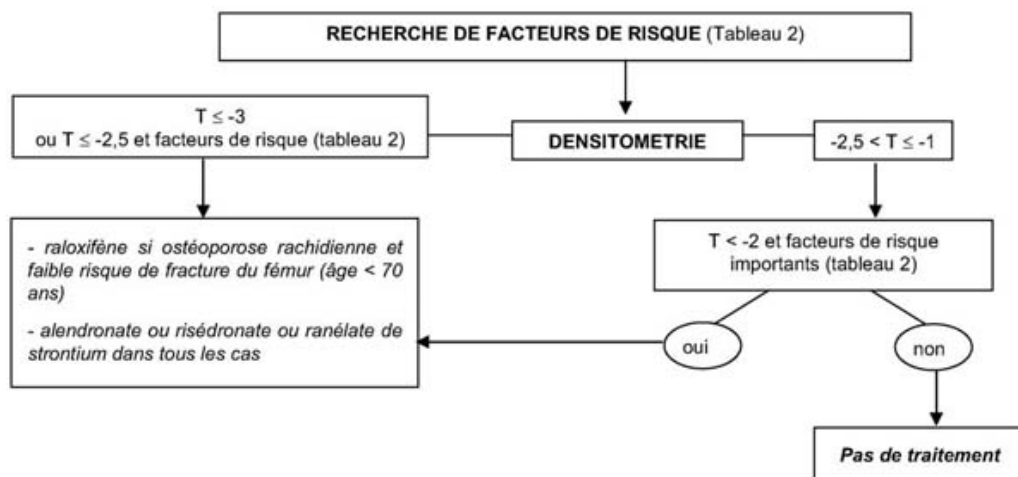


Fig. 3. Stratégie thérapeutique en cas d'ostéoporose post-ménopausique en l'absence de fracture. Femme de 60 à 80 ans.

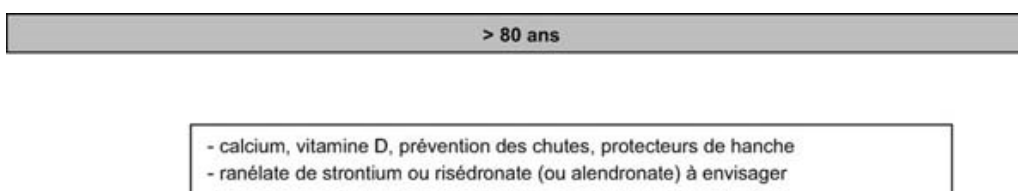


Fig. 4. Vérifier les règles hygiéno-diététiques et l'apport en calcium et en vitamine D. Stratégie thérapeutique en cas d'ostéoporose post-ménopausique en l'absence de fracture chez les femmes de plus de 80 ans.

7.2. Femmes de 60 à 80 ans

Il est recommandé de rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose, et d'envisager alors l'indication d'une densitométrie. La mesure de densité osseuse à privilégier chez les femmes les plus âgées est celle de l'extrémité supérieure du fémur, la densité du rachis pouvant être ininterprétable du fait de son augmentation artéfactuelle par l'arthrose. La vérification d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D est indispensable ainsi qu'une information sur la nécessité d'une mobilité en charge suffisante.

- $T = -2,5$ (ostéoporose) : un traitement doit être discuté. L'indication du traitement dépend de la densité osseuse et/ ou du nombre de facteurs de risque. Un traitement est recommandé en cas de :
 - diminution importante de la densité osseuse ($T < -3$) ;
 - ou $T = -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque (Tableau 1).
- Les possibilités thérapeutiques sont : alendronate 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j), risédronate 35 mg hebdomadaire (ou 5 mg/j), raloxifène 60 mg/j, ranélate de strontium 2 g/j. En cas d'impossibilité ou de contre-indications de ces traitements, en accord avec l'AMM, un THM peut être discuté. Le raloxifène sera envisagé chez les femmes ayant une ostéoporose à prédominance rachidienne et un faible risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur. L'alendronate, le risédronate et le ranélate de strontium peuvent être utilisés dans tous les cas, y compris quand le risque de fracture périphérique (par exemple de l'extrémité supérieure du fémur) est au premier plan.
- $-2,5 < T \leq -1$ (ostéopénie) : un traitement n'est pas recommandé. Le risque absolu de fracture est faible et un traitement n'est pas recommandé. En l'absence de traitement, la situation peut-être ré-analysée sur la base d'une deuxième densitométrie pratiquée après trois à cinq ans. Un traitement peut alors être indiqué si $T < -2$ en présence de plusieurs autres facteurs de risque de fracture. Les possibilités thérapeutiques sont : raloxifène 60 mg/j, alendronate 10 mg/j (ou 70 mg/semaine), risédronate 5 mg/j (ou 35 mg/semaine), ranélate de strontium 2 g/j. Dans ce cas, le choix doit tenir compte du nombre de facteurs de risque associés, et des effets extra-osseux des traitements, des contre-indications spécifiques des médicaments et des contraintes des traitements et du risque de fracture périphérique en particulier de l'extrémité supérieure du fémur.
- $T > -1$: des règles hygiéno-diététiques doivent être proposées.

7.3. Femmes après 80 ans

À cet âge, la carence vitaminocalcique est un facteur de risque essentiel de fracture, en particulier de l'extrémité supérieure du fémur, par l'intermédiaire de l'hyperparathyroïdie secondaire qu'elle entraîne. La correction de cette carence a démontré son efficacité chez des femmes âgées institutionnalisées. Si la preuve de l'ostéoporose est apportée par une mesure densitométrique, les options thérapeutiques sont : ranélate de strontium (2 g/j) ou risédronate 5 mg/j (ou 35 mg hebdomadaire) ou alendronate 10 mg/j (ou 70 mg hebdomadaire). En 2005, un nouveau bisphosphonate, l'ibandronate 150 mg en administration per os mensuelle, a obtenu une AMM en France, il devrait être disponible d'ici la fin de l'année 2006. Au moment où cette mise au point est rédigée, la molécule n'étant pas disponible, elle n'a pas été intégrée dans la conduite à tenir thérapeutique. Les experts de l'Afssaps qui ont proposé les recommandations [1] estiment cependant que la molécule peut être utilisée en cas de fracture lorsque le risque de fracture périphérique est faible. En l'absence de fracture, il peut être envisagé chez les femmes ayant une ostéoporose à prédominance rachidienne et un faible risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

8. Conclusion

En présence d'une suspicion d'ostéoporose postménopausique, il convient tout d'abord d'effectuer un certain nombre d'examen complémentaires afin d'être certain qu'il s'agit bien d'une ostéoporose post-ménopausique. Ces examens visent à éliminer la possibilité d'une ostéopathie maligne mais également bénigne qui ne serait pas une ostéoporose (ostéomalacie et hyperparathyroïdie primitive notamment). La conduite à tenir dès lors, repose sur des moyens non pharmacologiques associés à des mesures thérapeutiques médicamenteuses. La stratégie est fonction du niveau de risque de fracture. Celle-ci dépend du résultat de la mesure de la densité osseuse mais également de la présence éventuelle de facteurs de risque de fracture indépendants de la densité osseuse. Le choix du traitement repose sur ses propriétés pharmacologiques et de plusieurs paramètres dont la possibilité d'observance. En cela, l'ostéoporose n'échappe pas aux difficultés de toutes les maladies chroniques. En conséquence, l'éducation et l'information des patientes, au début et en cours de traitement, sont indispensables.

Références

- [1] Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post ménopausique, actualisation en 2006. www.afssaps.sante.fr.
- [2] Gonzalez D, Sugai E, Gomez JC, Oliveri MB, Gomez Acotto C, Vega E, et al. Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal osteoporotic women? *Calcif Tissue Int* 2002;71:141-4.
- [3] Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening

among patients with osteoporosis. Arch Intern Med 2005;165:370-2.

[4] Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. BMJ 1991;303:961-4.

[5] Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med 1991;114:919-23.

[6] Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D, Schott AM, Breart G, Meunier PJ, 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. Osteoporos Int 1998;8: 563-9.

[7] Garnero P, Cloos P, Sornay-Rendu E, Qvist P, Delmas PD. Type I collagen racemization and isomerisation and the risk of fracture in postmenopausal women: the OFELY prospective study. Bone Miner Res 2002; 17:826-33.

[8] Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995;332:767-73.