
Synthèse

L'ostéoporose est une affection caractérisée par une fragilité osseuse. Elle constitue un problème de santé publique important lié aux fractures qui viennent la compliquer. La fracture de l'extrémité supérieure du fémur, qui entraîne souvent une entrée en dépendance, et la fracture vertébrale altèrent sensiblement la qualité de vie.

Sur la base des données épidémiologiques disponibles, il apparaît que l'ostéoporose touche environ 30 à 40 % des femmes ménopausées (soit au moins 3 millions de Françaises en 1995) et qu'après 75 ans, plus de la moitié de la population féminine en est atteinte. Même si elle reste une pathologie à dominante féminine, elle touche également les hommes au-delà de 75 ans. Cependant, les données cliniques et épidémiologiques font encore défaut sur ce point.

Indépendamment de l'allongement de l'espérance de vie, on observe une augmentation régulière de l'incidence de l'ostéoporose, dans les pays industrialisés. A partir des projections démographiques, on peut estimer que le nombre de personnes victimes d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur passera, en France, d'environ 50 000 par an actuellement (pour 9,6 millions de femmes de plus de 50 ans) à plus de 100 000 en 2050 (pour 16,6 millions de femmes de plus de 50 ans).

Cette évolution devrait toucher l'ensemble des pays et des régions développés. L'épidémiologie des fractures ostéoporotiques montre, en effet, qu'il existe, pour l'Europe, un double gradient des fractures, nord-sud et est-ouest : elles sont plus fréquentes en Europe du nord que dans les pays méditerranéens et, pour une région donnée, plus nombreuses dans les zones continentales que dans les zones océaniques. De ce point de vue, la France se retrouve dans une position moyenne par rapport aux extrêmes que constituent les pays scandinaves d'un côté, et des pays comme le Portugal et la Grèce de l'autre.

L'ostéoporose, pathologie étroitement liée au cycle de vie du squelette

En tant que pathologie dégénérative du tissu osseux, l'ostéoporose a partie liée avec le cycle de vie du squelette. Loin d'être figé, le squelette est en effet une structure en perpétuelle évolution, marquée par un processus dynamique de renouvellement permanent des tissus qui le constituent. Ce processus est couramment désigné sous le terme de remodelage osseux.

La résultante entre les quantités d'os formé et d'os résorbé constitue la balance osseuse, qui détermine, à son tour, les trois périodes du cycle de vie de l'os.

La période d'acquisition du capital osseux est caractérisée par une augmentation rapide de la masse osseuse. Elle correspond, chez la femme comme chez l'homme, à la période s'étendant de la naissance au seuil de la maturité (0 à 30 ans environ). Il faut noter que la période de croissance pré-pubertaire est, en moyenne, de deux ans plus longue chez le garçon que chez la fille, de sorte que, à l'âge adulte, le pic de masse osseuse est plus élevé chez l'homme que chez la femme.

La période de stabilisation du capital osseux correspond à la période de la maturité, jusqu'à la survenue de la ménopause chez la femme.

La période suivant la ménopause chez la femme, et après 70 ans environ chez l'homme, est marquée par une perte osseuse significative tant au niveau de l'os cortical (diaphyse des os longs et enveloppe osseuse de tous les os) qu'au niveau de l'os trabéculaire (métaphyse des os longs et corps vertébraux). Cette perte osseuse conduit à la diminution de la densité osseuse, à l'augmentation de la porosité de l'os cortical ainsi qu'à la disparition des travées osseuses horizontales, aboutissant à la déstabilisation des travées osseuses verticales, à l'amincissement de ces travées et à la perforation osseuse. L'ostéoporose qui en résulte s'accompagne non seulement d'une diminution de la masse osseuse mais aussi de modifications de la micro-architecture osseuse, pouvant conduire à la fracture.

En résumé, l'ostéoporose est une pathologie étroitement liée au cycle de vie de l'os. Pour reprendre la définition agréée par l'OMS en 1992, « L'ostéoporose est une maladie caractérisée par une faible masse osseuse et la détérioration micro-architecturale du tissu osseux, une fragilité osseuse et, par suite, une augmentation du risque de fracture. »

La balance osseuse, un processus complexe régulé par un très grand nombre de facteurs

Le renouvellement de l'os, ou remodelage osseux, est sous la dépendance de deux types de cellules, les ostéoblastes et les ostéoclastes, responsables respectivement de la synthèse et de la dégradation de la matrice osseuse. Au niveau de chaque unité de remodelage, deux étapes caractérisent ce processus : la résorption osseuse par les ostéoclastes crée des lacunes au niveau de la matrice osseuse que la formation osseuse assurée par les ostéoblastes vient combler. La phase de résorption osseuse dure une à deux semaines, la phase de formation environ trois mois.

Le principal déterminant du rythme de renouvellement osseux est la fréquence d'activation des sites de remodelage. Cette activation dépend de la différenciation des ostéoclastes responsables de la dégradation des unités de formation et du relargage subséquent des facteurs de croissance stockés dans la matrice osseuse. La plupart des facteurs de croissance et des cytokines activent la différenciation des ostéoclastes : ils stimulent donc la résorption osseuse. La mise au point récente de techniques d'isolement des ostéoclastes permet d'approfondir les mécanismes biologiques de la fonction de résorption osseuse et ainsi d'identifier des cibles pharmacologiques potentielles pour des inhibiteurs sélectifs de la résorption.

La fonction essentielle des ostéoblastes est de synthétiser et de minéraliser la matrice osseuse. Ils jouent un rôle important dans le contrôle du remodelage osseux par leur capacité à synthétiser de nombreux facteurs de croissance et en tant que cibles cellulaires des hormones contrôlant la différenciation ostéoclastique.

La synthèse de certains facteurs de croissance (*Transforming growth factor* TGF β , *Insulin growth factors* IGF-I) est modulée par les œstrogènes et diminuerait donc au cours du vieillissement. L'administration de ces facteurs de croissance pourrait constituer une perspective thérapeutique.

La calcitonine et les hormones calciotropes comme la parathormone et la vitamine D activent la formation osseuse en augmentant la différenciation des ostéoblastes ou en inhibant l'action des ostéoclastes. En se fixant sur des récepteurs spécifiques présents sur les ostéoblastes (Vitamin D Receptors ou VDR), le métabolite actif de la vitamine D (calcitriol) stimule la synthèse d'ostéocalcine, marqueur de l'ostéoformation. Cependant, le calcitriol pourrait à long terme inhiber les stades finaux de l'ostéoformation. Enfin, les hormones calciotropes ont un rôle important dans le remodelage osseux par le maintien de l'homéostasie du calcium et par leur action modulatrice de la synthèse des facteurs de croissance qui agissent sur les cellules osseuses.

La découverte des récepteurs œstrogéniques dans le tissu osseux a permis de mieux comprendre les mécanismes de protection et de régénération de

l'os par les œstrogènes. En bloquant la différenciation des ostéoclastes via leur action inhibitrice sur les cytokines, les œstrogènes maintiennent un équilibre entre formation et destruction de l'os. Au moment de la ménopause, la carence œstrogénique favorise la sécrétion des cytokines par les ostéoblastes, augmentant ainsi la différenciation des ostéoclastes. Le rôle des cytokines, en particulier de l'interleukine 6, est actuellement très étudié dans une perspective de développement de nouvelles thérapeutiques fondées sur des inhibiteurs de cytokines.

Des récepteurs à la progestérone ont été mis en évidence sur les ostéoblastes et les ostéoclastes, mais le rôle des progestatifs dans la formation et la résorption osseuse demeure incertain. Quant aux androgènes, leur fonction dans la régulation de l'activité des cellules osseuses est encore peu connue. Certains auteurs mentionnent l'hypogonadisme comme cause importante d'ostéoporose secondaire.

En résumé, l'équilibre entre résorption et construction osseuse est régulé par les cellules osseuses elles-mêmes, des hormones circulantes, des facteurs de croissance locaux, des cytokines et des molécules supports de la matrice.

Les méthodes physiques et biochimiques de mesure de l'ostéoporose

Dans l'état actuel des connaissances, la meilleure façon d'apprécier la fragilité osseuse est d'effectuer une mesure de la densité minérale osseuse (DMO), dont la diminution est fortement associée à la survenue de fracture d'après les études épidémiologiques.

La quantification du risque de fracture peut se faire par référence aux valeurs observées dans des populations de même âge : c'est la mesure du Z score, ou différence entre la valeur de DMO mesurée et la valeur moyenne théorique ajustée en fonction de l'âge et du sexe. Cette différence s'exprime en fractions d'écart-type. La quantification du risque de fracture peut également s'effectuer par référence aux valeurs de l'adulte jeune : c'est le T score, correspondant à la différence entre la valeur mesurée et la moyenne de la masse osseuse des femmes jeunes ne présentant pas de signes d'ostéoporose (pic de masse osseuse). Le T score est lui aussi exprimé en fractions d'écart-type, mais est indépendant de l'âge. Cette seconde méthode de quantification paraît préférable, puisque le risque de fracture est directement lié à la valeur de la masse osseuse elle-même. Ce lien est continu et exponentiel, donc toute définition de seuil ne peut qu'être arbitraire, même si elle est intéressante du point de vue de la décision clinique.

L'ostéoporose est définie comme une réduction de la masse osseuse d'au moins 2,5 écart-type par rapport au pic de masse osseuse, c'est-à-dire un T score inférieur ou égal à -2,5. Lorsque la diminution de masse osseuse s'accompagne de fractures, l'ostéoporose est dite sévère ou compliquée. D'autres seuils peuvent être définis en fonction des actions préventives ou thérapeutiques entreprises, de l'âge des sujets ou des facteurs de risque associés.

A l'heure actuelle, l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) est sans conteste la technique d'ostéodensitométrie la plus fiable. Les études épidémiologiques transversales montrent que la mesure de la masse osseuse en un site chez un individu donné ne permet pas de prédire avec certitude quelle sera la masse osseuse dans un autre site. Différentes études longitudinales prouvent cependant que le risque de fractures des vertèbres, de l'avant-bras ou de l'extrémité supérieure du fémur s'accroît d'un facteur 1,5 à 3 chez les femmes dont la masse osseuse mesurée à l'avant-bras, au calcaneum, à la colonne lombaire ou à la hanche est faible.

Les résultats récents concernant les mesures par ultrasons laissent penser que cette autre technique pourrait constituer, dans l'avenir, un excellent outil de dépistage ou de diagnostic. En effet, chez les femmes âgées, la mesure du BUA (*Broad band Ultrasound Attenuation*) semble avoir une valeur prédictive sur la fracture de l'extrémité supérieure du fémur aussi importante que celle de la DMO du col fémoral mesurée par absorptiométrie.

Un autre mode d'évaluation de la perte osseuse consiste en un dosage sérique et/ou urinaire de marqueurs osseux de la formation osseuse (ostéocalcine sérique, propeptides sériques d'extension du collagène I) et de la résorption osseuse (rapport entre la calciurie et la créatinurie, hydroxyprolinurie, phosphatase acide sérique résistante à l'acide tartrique, glycosides d'hydroxyllysine urinaires, pyridinoline urinaire libre formant des ponts avec les molécules de collagène, *pyridinium crosslinks* ou *crosslaps*). Les dosages de ces marqueurs reflètent le turnover osseux du squelette dans sa totalité, mais ne permettent pas de faire la distinction entre os cortical et os trabéculaire. Chacun de ces dosages traduisant une étape particulière du métabolisme, le dosage simultané de plusieurs d'entre eux s'avère plus efficace que le dosage d'un seul marqueur. Si, jusqu'à présent, seul le taux d'ostéocalcine non carboxylée était considéré comme prédictif du risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, une étude française très récente montre que les taux de pyridinoline libre et de *crosslaps* s'avèrent également prédictifs de ce risque, démontrant le rôle de la résorption dans la fragilité osseuse.

En résumé, l'évaluation de la perte osseuse se fait le plus couramment par DXA. D'autres techniques, ultrasons et marqueurs biochimiques du remodelage osseux, sont en cours d'évaluation.

Une incidence croissante de l'ostéoporose et des coûts de prise en charge sans doute sous-estimés

L'épidémiologie descriptive de l'ostéoporose repose sur son expression clinique la plus évidente : la fracture. Cependant, l'étude épidémiologique des fractures n'est pas l'exact reflet des effets de l'ostéoporose parce qu'une fracture résulte de la conjonction d'un traumatisme et d'une fragilité osseuse. La responsabilité de l'ostéoporose dans le processus fracturaire est donc probabiliste.

En ce qui concerne la fracture de l'extrémité supérieure du fémur, trois faits universels caractérisent son incidence : elle augmente de façon exponentielle avec l'âge ; elle domine chez les femmes ; la race blanche est considérablement plus exposée que les races jaune et noire. Une compilation d'enquêtes françaises montre que pour une population âgée de plus de 20 ans, l'incidence annuelle pour 100 000 personnes est de 170 fractures pour les femmes et 62 pour les hommes (sex ratio de 2,8). Quatre-vingt-sept pour cent des femmes et 67 % des hommes avaient plus de 70 ans lors de la fracture. Chez les femmes, dont l'espérance de vie est de 80 ans, le risque d'avoir subi une fracture antérieurement à cet âge est de 5 %. Chez les hommes, dont l'espérance de vie est de 75 ans, ce risque est de 2 %. De nombreuses études d'épidémiologie descriptive ont montré que l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, actuellement estimée à 50 000 cas annuels, augmente depuis une cinquantaine d'années.

L'ostéoporose est également responsable de fractures et de tassements vertébraux qui peuvent être à l'origine de douleurs rachidiennes, de déformations (cyphose dorsale, réduction de la taille) et d'infirmités. La perte de la qualité de vie liée à la douleur et au handicap peut imposer une hospitalisation. Aucune donnée n'est actuellement disponible en France, ni sur l'incidence des fractures vertébrales ayant entraîné une hospitalisation, ni sur la prévalence des fractures radiologiques ; le nombre de nouveaux cas annuels est estimé approximativement entre 40 000 et 65 000. Les taux d'incidence annuelle des fractures vertébrales hospitalisées établis d'après le fichier *Medicare* aux Etats-Unis sont de 171 hospitalisations pour 100 000 femmes blanches et 37 pour les femmes noires, 99 pour 100 000 hommes blancs et 25 pour les hommes noirs. Les taux annuels d'incidence des fractures vertébrales diagnostiquées par les radiologues et ajustés sur la distribution des âges de la population des Etats-Unis en 1990 étaient quant à eux de 145 et 73 pour 100 000 femmes et hommes, respectivement.

L'incidence des fractures du poignet évolue peu jusqu'à l'âge de 50 ans, croît fortement entre 50 et 60 ans puis se stabilise à des taux élevés au-delà. Une estimation situe à 35 000 chaque année le nombre de nouveaux cas de fractures du poignet chez les femmes de plus de 50 ans.

Le coût médical direct moyen d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (actes de chirurgie et rééducation fonctionnelle) est évalué selon les études françaises récentes entre 39 500 francs en court séjour et 72 000 francs en moyen séjour. Au total, le coût médical des fractures de l'extrémité supérieure du fémur et du poignet a été estimé pour la France à 3,73 milliards de francs en 1985. On peut penser que ce coût dépasse 4 milliards de francs aujourd'hui. A ce coût médical direct s'ajoute des coûts économiques et sociaux indirects (perte de production pour les personnes en activité, atteinte de la qualité de vie et perte de rôles sociaux et familiaux qui sont rarement évalués dans les études disponibles). Une étude conduite en région Aquitaine chiffre le coût indirect des fractures ostéoporotiques chez les personnes âgées à 1 milliard de francs pour 1989.

Bien que la littérature disponible soit assez peu documentée sur les coûts sociaux indirects des fractures ostéoporotiques, les données accessibles mettent en évidence l'évolution particulièrement péjorative de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur : plus de 20 % des sujets meurent de complications dans l'année, 50 % gardent un handicap chronique et parmi ceux-ci, 10 à 20 %, sans espoir de reconquête de leur autonomie, devront être placés en institution. La fracture de l'extrémité supérieure du fémur s'affirme ainsi comme une des causes majeures d'entrée en dépendance des personnes âgées.

En résumé, l'ostéoporose, qui se manifeste par différents types de fractures (extrémité supérieure du fémur, vertèbres, poignet), prend de l'importance indépendamment du vieillissement des populations. La fracture de l'extrémité supérieure du fémur, la seule dont l'incidence soit bien évaluée en France, représente un coût médical et social important.

Des facteurs de risque dépendant de la période de vie

L'acquisition du capital osseux dépend fortement de facteurs génétiques, ethniques ou familiaux. Ainsi, en génétique des populations, la densité osseuse la plus élevée et le *turnover* osseux le plus bas sont relevés dans la race noire. Cette différence, très élevée, persiste dans les pays tels que les États-Unis ou l'Afrique du Sud, où Blancs et Noirs cohabitent. La densité osseuse des sujets asiatiques se situe dans une position intermédiaire. Des études comparant la masse osseuse de paires de jumeaux homozygotes ou dizygotes montrent que 80 à 90 % de la variabilité du pic de masse osseuse est due à des facteurs génétiques. Entre parents et enfants, cette proportion se situerait à environ 50 %. La masse osseuse des femmes dont les mères présentent une ostéoporose post-ménopausique est de 5 à 7 % plus faible que celle des femmes dont les mères n'ont pas d'ostéoporose post-ménopausique. Deux autres constats indiquent l'influence d'un détermi-

nisme génétique sur l'architecture osseuse : plus le col du fémur est long, plus le risque de fracture s'accroît et plus l'os est large, plus sa résistance mécanique est grande. La prédisposition aux fractures dépend donc de la morphologie du col du fémur, mais également de la répartition de la masse grasse du corps entier, toutes deux régulées génétiquement. Par ailleurs, les concentrations circulantes des deux marqueurs de la formation osseuse, l'ostéocalcine et le propeptide d'extension du collagène de type I, s'avèrent génétiquement déterminées. En revanche, un déterminisme génétique de la résorption osseuse n'a pas été mis en évidence. Certaines études ont montré l'existence d'un polymorphisme du gène du récepteur du calcitriol (VDR), mais les résultats restent très discordants entre les populations étudiées. Même si le gène du VDR intervient dans le déterminisme génétique de l'ostéoporose, il n'en reste pas moins que celle-ci est très probablement une maladie polygénique et que, dans un futur proche, d'autres gènes impliqués dans sa genèse seront identifiés. Malgré ce déterminisme génétique majeur, des facteurs nutritionnels, en particulier une carence avérée de l'alimentation en calcium, peuvent contrecarrer l'acquisition « normale » du capital osseux. Dans un autre ordre d'idées, il a été montré qu'une activité physique intense, en particulier chez la jeune fille (sport de compétition, danse professionnelle...), peut conduire à une diminution du capital osseux par retard de l'apparition des premières règles.

Après que la masse osseuse ait atteint son pic maximum (vers l'âge de 20 à 30 ans, suivant les sites), des facteurs de risque spécifiques sont susceptibles d'augmenter momentanément la perte osseuse. Par exemple, pendant la grossesse puis l'allaitement, le calcium maternel est mobilisé pour la croissance du squelette foetal. Cependant, même si les quantités de calcium absorbées quotidiennement par les femmes enceintes varient considérablement, notamment d'un pays à l'autre, une diminution de la masse osseuse pendant la grossesse ou à la suite de l'allaitement reste un phénomène rare.

Un certain nombre de facteurs liés aux comportements alimentaires et aux modes de vie pourraient également influencer la perte de masse osseuse à cette phase de la vie adulte. Quelques travaux ont signalé que la consommation excessive de café pourrait être un facteur de risque d'ostéoporose, la caféine agissant sur l'os cortical plus que sur l'os trabéculaire. D'autres études portant sur l'effet de l'alcool ont montré une diminution de la masse osseuse liée à la durée de l'intoxication. Il est cependant décrit qu'à faible dose l'alcool augmenterait la sécrétion d'oestrogènes. Les mécanismes de son action sur l'os demeurent mal connus et le seuil de toxicité reste encore à définir. Des études récentes tendent à montrer que le tabac entraîne une accélération de la perte osseuse, cependant peu sensible chez le sujet jeune. Il aurait un effet négatif sur la synthèse du collagène et sur la prolifération ostéoblastique, et induirait par ailleurs une diminution de

la production des œstrogènes. D'autre part, certaines pathologies (endocriniennes, digestives, rhumatologiques...) et certains médicaments (par exemple les corticoïdes) exposent à une accélération de la perte osseuse.

Après la ménopause, la perte osseuse s'accroît de façon importante en raison de la diminution puis de la suppression de la sécrétion œstrogénique. En post-ménopause immédiate, les femmes perdent 5 à 15 % de leur masse osseuse en 5 ans.

A distance de la ménopause, la perte osseuse et les risques de fracture sont placés sous l'influence de plus en plus forte de facteurs nutritionnels et environnementaux. Plusieurs enquêtes indiquent qu'environ 1/3 des sujets de plus de 65 ans font au moins une chute par an. Cependant, seulement 5 % des chutes entraînent une fracture, 20 % d'entre elles concernant l'extrémité supérieure du fémur. L'étude EPIDOS et des travaux antérieurs ont mis en évidence les liens existant entre la chute et certains facteurs de risque : diminution des capacités fonctionnelles (troubles neuromusculaires, baisse de l'acuité visuelle...), diverses pathologies, polymédication et ou prescription de psychotropes et de médicaments à visée cardiovasculaire. L'épaisseur des tissus mous joue quant à elle un rôle important comme facteur amortisseur de la chute. L'immobilité favorise la perte minérale osseuse chez la personne âgée. Des études longitudinales (concernant souvent des effectifs réduits) montrent que le gain de masse osseuse dû à l'exercice physique est minime et transitoire mais contribue néanmoins au maintien d'un bon état général. Chez la personne âgée, les facteurs nutritionnels ont un impact sur l'accélération de la perte osseuse et par conséquent sur les fractures, qu'elles soient spontanées ou dues à une chute. Le facteur nutritionnel le plus important est sans conteste le calcium. La prévalence de la carence en vitamine D est élevée chez les personnes âgées, principalement en raison d'une insuffisance d'exposition au soleil. Après la fracture de l'extrémité supérieure du fémur, un mauvais état nutritionnel contribue également à augmenter la morbidité et la mortalité.

En résumé, si l'on constate que les facteurs génétiques prédominent pour l'acquisition du pic de masse osseuse, on n'a pas pour le moment mis en évidence de facteurs génétiques responsables de la perte osseuse. La carence œstrogénique demeure le facteur de risque essentiel de cette perte, facteurs nutritionnels et environnementaux se surajoutant et devenant décisifs dans la survenue de fractures chez la personne âgée.

Un traitement préventif de l'ostéoporose et des traitements de l'ostéoporose préventifs des fractures

A l'heure actuelle, le seul traitement réellement préventif de l'ostéoporose est le traitement hormonal substitutif (THS), basé sur l'administration

d'œstrogènes. Les œstrogènes ont une action directe sur le turnover osseux, mise en évidence par la détection de récepteurs spécifiques aux œstrogènes sur les ostéoblastes. Une des actions essentielles des œstrogènes semble être l'inhibition au niveau des cellules osseuses, de la synthèse de facteurs de croissance et cytokines impliqués dans la résorption osseuse. Différents types d'œstrogènes sont aujourd'hui disponibles, dont la posologie et le mode d'administration sont parfaitement définis. L'efficacité du THS sur la prévention de l'ostéoporose a été prouvée par de nombreuses études portant sur de grands effectifs. La grande majorité des études n'indiquent pas d'augmentation du risque de cancer du sein, même après dix ans de traitement. Quelques-unes signalent un risque relatif égal au maximum à 1,3. De plus, un arrêt du traitement pendant deux ans pourrait contribuer à minimiser le risque éventuel. Le risque de cancer de l'endomètre associé au traitement œstrogénique est aujourd'hui négligeable, du fait de son association à des progestatifs. Ces derniers semblent de plus avoir un effet anti-résorptif et pourraient donc agir en synergie avec les œstrogènes. D'une façon générale, la balance bénéfice-risque du THS apparaît positive puisque, au-delà de la prévention de l'ostéoporose et de la diminution des symptômes climactériques, le bénéfice pourrait s'exercer également au niveau cardiovasculaire. Le THS reste efficace, même administré à distance de la ménopause. Des travaux sont actuellement menés sur la recherche de nouvelles molécules « anti-œstrogènes » à effet agoniste partiel (tamoxifène, raloxifène), présentant des propriétés protectrices de l'os et antiprolifératives sur le tractus génital.

Parce qu'il augmente le capital osseux, l'apport en calcium pendant l'enfance et l'adolescence pourrait constituer un traitement préventif de l'ostéoporose. Toutefois, aucune étude longitudinale n'a encore démontré l'efficacité à long terme d'une telle supplémentation. Quelques études menées chez la femme ménopausée suggèrent que le calcium pourrait avoir un effet thérapeutique se traduisant par une diminution de la prévalence des fractures vertébrales et de l'extrémité supérieure du fémur. Une étude récente a montré que l'association calcium-vitamine D réduit de manière significative la fréquence des fractures fémorales, dans les populations âgées carencées.

Les autres traitements de l'ostéoporose préventifs des fractures sont principalement la calcitonine, la parathormone et les bisphosphonates. La calcitonine entraîne un léger accroissement du contenu minéral osseux chez la femme en post-ménopause et possède parallèlement un effet analgésique. Le développement d'une résistance à la calcitonine a conduit à généraliser le recours à des traitements intermittents. Les effets secondaires de la calcitonine sont atténués quand elle est administrée sous forme de spray nasal. La parathormone stimule de façon indirecte l'ostéoformation. En administration continue, elle possède un effet délétère proche de celui observé lors d'une hyperparathyroïdie, et doit donc être administrée de façon intermittente.

Les bisphosphonates possèdent une double activité, tant sur le plan quantitatif (accroissement transitoire de la masse osseuse) que sur le plan qualitatif (maintien de l'intégrité de la micro-architecture osseuse). Une étude récente montre que le traitement par bisphosphonate est associé à une réduction de 48 % de la proportion de femmes présentant de nouvelles fractures vertébrales. La famille thérapeutique des bisphosphonates est actuellement en plein développement. Quant à l'effet du fluor sur l'ostéof ormation, il reste très controversé et les doses à administrer nécessitent d'être bien définies.

Enfin, quelques facteurs de croissance, tels que les *Insulin-like Growth Factors* (IGF), le *Transforming Growth Factor β* (TGF β) et les *Bone Morphogenic Proteins* (BMP), qui stimulent la formation osseuse, pourraient constituer une autre voie thérapeutique. Leur utilisation est cependant délicate, du fait de leur demi-vie courte, de leur coût de production élevé, de leur manque de spécificité d'action et de leurs effets indésirables. A l'heure actuelle, leur efficacité en traitement systémique n'ayant pas été testée, ils sont exclusivement utilisés en application locale pour le traitement des fractures et la fixation des prothèses.

En résumé, le traitement hormonal substitutif est à l'heure actuelle la seule thérapeutique reconnue pour la prévention de l'ostéoporose chez la femme. Les traitements de l'ostéoporose tels que le calcium, la vitamine D et les bisphosphonates permettent avec des efficacités variables de prévenir l'apparition de fractures.

Une stratégie de prévention adaptée à l'évolution du capital osseux

Une stratégie de prévention de l'ostéoporose doit prendre en compte l'évolution de la masse osseuse au cours de la vie.

L'acquisition du pic de masse osseuse est fortement dépendante des facteurs génétiques, sur lesquels il n'est pas possible d'intervenir à l'heure actuelle. La prévention à cette période ne peut donc concerner que des facteurs qui n'auront qu'une influence modeste sur la masse osseuse (nutrition, apport en calcium, exercice physique...). Cependant, un régime alimentaire fortement carencé en calcium peut avoir un effet négatif sur l'acquisition du capital osseux. De ce point de vue, certains enfants et adolescents, en particulier en France, ont un apport alimentaire en calcium extrêmement bas, voire une carence. S'il est difficile de définir la quantité idéale à absorber quotidiennement, l'apport journalier en calcium alimentaire devrait s'élever au minimum à 700 mg. Plusieurs études ont

montré qu'un apport supplémentaire en calcium à la puberté induisait une augmentation de la densité minérale osseuse en différents sites.

La perte osseuse pendant l'âge adulte (20 à 50 ans) reste très faible. Il demeure cependant nécessaire d'effectuer une prévention pour le maintien de ce capital osseux, en identifiant les femmes ayant une carence œstrogénique. Au cours de la grossesse et de l'allaitement, l'apport alimentaire en calcium doit être « suffisant » pour compenser les besoins supplémentaires.

En post-ménopause immédiate, le traitement préventif de la perte osseuse et de l'ostéoporose est le traitement hormonal substitutif. Ce traitement doit être instauré le plus rapidement possible après la ménopause et se poursuivre pendant plusieurs années. Les recommandations habituelles fixent la limite à au moins 7 ans et proposent de le maintenir le plus longtemps possible. Toutefois, il n'y a pas à l'heure actuelle de données disponibles sur les effets de la poursuite du traitement hormonal substitutif (THS) sur une très longue période (vingt ans et au-delà). Les divers travaux de modélisation économique disponibles, visant à établir la balance coût-utilité de stratégies d'administration du THS, suggèrent que cette balance est positive pour les femmes qui souffrent des symptômes de la ménopause et qui perçoivent favorablement leur atténuation. Pour les femmes asymptomatiques, les balances coût-efficacité ou coût-utilité restent positives bien que plus nuancées. Sur le plan de la diffusion actuelle du THS, les données disponibles permettent d'évaluer à 30 % la proportion de femmes françaises en post-ménopause ayant recours au THS. Parmi ces femmes, 10 à 15 % ne répondent pas au traitement et la moitié l'abandonne, souvent à la suite de la disparition des symptômes climatiques. Les femmes observantes sont celles qui ont été le mieux informées du risque d'ostéoporose. Pour une meilleure prévention de l'ostéoporose à partir de la ménopause, il apparaît nécessaire d'informer les femmes, mais également les médecins généralistes, du rôle du THS comme thérapeutique préventive de la perte osseuse.

Entre 60 et 65 ans, soit 10 ans environ après la ménopause, l'utilité du THS persiste, pour prévenir la perte osseuse. Des études portant sur des femmes de 65 ans présentant une ostéoporose avec fracture vertébrale montrent que la mise sous THS entraîne une augmentation de la masse osseuse qui peut atteindre 4 à 6 % au bout de deux ans de traitement. Selon les données actuelles, la fréquence de l'ostéoporose est de 10 % à 60 ans, de 20 % à 65 ans et atteint 40 % à 75 ans. Un dépistage systématique effectué à 65 ans aboutirait ainsi à repérer un pourcentage important de femmes présentant une ostéoporose. La période de post-ménopause tardive pourrait donc constituer le moment privilégié pour un dépistage de l'ostéoporose devant déboucher sur une prise en charge médicale.

Au-delà de 70 ans, il est encore possible de prévenir la survenue de fractures de l'extrémité supérieure du fémur en agissant au niveau de la fragilité osseuse et du risque de chute. Les données de l'étude française PICAROS, en cours d'analyse, indiquent une fréquence de fractures beaucoup plus élevée chez les sujets vivant en institution, avec toutefois un excès de risque qui décroît avec l'âge : les sujets institutionnalisés avant 60 ans ont 15 fois plus de risque de fractures que les sujets non institutionnalisés du même âge ; ce risque demeure 2 fois plus élevé chez les personnes de plus de 80 ans. L'administration de l'association calcium-vitamine D pratiquée chez la femme âgée vivant en institution diminue à la fois la perte osseuse et l'incidence des fractures. Un bilan clinique comprenant la mesure des troubles de la vision, de la tension posturale et de la force musculaire ainsi qu'un contrôle des prises médicamenteuses devraient conduire à mieux maîtriser les risques de chute. Enfin des actions préventives peuvent également être menées de manière ponctuelle, telle que par exemple la rééducation de l'omission vestibulaire après une période d'alitement prolongée. Après fracture, une supplémentation en calcium, protéines et nutriments énergétiques présente chez la personne âgée un effet bénéfique, en termes de morbidité et de mortalité.

En résumé, la mise en place d'une stratégie de prévention de l'ostéoporose et des fractures nécessite de distinguer les périodes du cycle de vie du squelette et de prendre en considération les facteurs de risques spécifiques rencontrés à ces différents âges.