

## Recommandations

Le groupe d'experts recommande une attitude différenciée en fonction des différentes périodes de la vie, se traduisant par des propositions d'actions de prévention et de recherche relatives à chacune de ces périodes.

### **DANS LES PREMIÈRES DÉCENNIES DE LA VIE : VEILLER À UN APPORT EN CALCIUM ET VITAMINE D SUFFISANT**

Pendant la période d'acquisition du capital osseux, les facteurs génétiques prédominent. Cependant, les facteurs nutritionnels, les seuls à pouvoir être modulés, gardent toute leur importance. La constitution du capital osseux, pendant l'enfance et l'adolescence, nécessite une alimentation diversifiée et équilibrée, avec un apport en calcium et en vitamine D suffisant, en particulier à la période pré-pubertaire. De même, l'exercice physique pratiqué sans excès a une influence positive sur la constitution du capital osseux. En général, l'activité des enfants et des adolescents en France peut être considérée comme satisfaisante.

Au cours de la grossesse et de l'allaitement, une alimentation plus riche en calcium et vitamine D est nécessaire du fait des besoins de l'enfant, mais une supplémentation n'est qu'exceptionnellement indispensable.

*En termes de recherche*

#### **• Explorer les mécanismes en cause dans le déterminisme génétique de la masse osseuse**

Si l'on sait depuis longtemps que les facteurs génétiques sont prépondérants dans la constitution du pic de masse osseuse, les mécanismes qui sous-tendent ce déterminisme restent inconnus.

La constitution et le maintien de la masse osseuse résultent d'interactions complexes entre les cellules (ostéoclastiques) responsables de la résorption et les cellules (ostéoblastiques) responsables de la formation osseuse, dont les activités sont régulées par une multitude d'hormones systémiques, de cytokines et de facteurs de croissance locaux. De très nombreux gènes peuvent donc être impliqués au cours de ces processus. Même si ses implications fonctionnelles ne sont pas encore prouvées, un polymorphisme du gène du récepteur de la vitamine D a récemment été mis en évidence.

L'étude des polymorphismes et/ou des mutations dans des gènes des récepteurs nucléaires (stéroïdes, vitamine D) ou membranaires (calcitonine) constitue une approche moléculaire des mécanismes génétiques influençant la masse osseuse. Cette étude pourrait conduire à mieux cerner les populations devant bénéficier d'un dépistage précoce du risque de l'ostéoporose.

## **A LA PÉRIODE DE LA MÉNOPAUSE : PRENDRE EN COMPTE ACTIVEMENT LES CONSÉQUENCES POTENTIELLES DE LA CARENCE ŒSTROGÉNIQUE**

Pendant la période adulte, la carence œstrogénique représente la cause principale de la perte osseuse. Cette carence, qui peut survenir de façon ponctuelle avant la ménopause, devient chronique à partir de la ménopause. Le seul traitement actuellement disponible et véritablement préventif de l'ostéoporose est le traitement hormonal substitutif (THS). A l'apparition de la ménopause (45-55 ans), les femmes doivent être informées du risque d'ostéoporose lié à la carence œstrogénique et des possibilités de prévention existantes. La réalisation systématique d'un dépistage de l'ostéoporose au moment de la ménopause n'apparaît pas aujourd'hui utile, étant donné la faible prévalence de l'ostéoporose à cet âge (5 %) et la possibilité de prescrire un THS pour le traitement des symptômes spécifiquement liés à la ménopause.

*En termes de recherche*

- **Évaluer l'adhésion des femmes aux traitements préventifs de l'ostéoporose au moment de la ménopause**

Le traitement préventif de l'ostéoporose sous la forme du traitement hormonal substitutif n'est actuellement suivi sur le long terme que par un nombre limité de femmes, alors que les avantages de ce traitement dépassent la prévention de l'ostéoporose. Étudier les comportements de santé et les modes de médicalisation des femmes au moment de la ménopause ainsi que les coûts qui y sont associés représente donc un préalable aux actions de santé publique à engager.

- **Rechercher de nouveaux inhibiteurs de la résorption osseuse**

L'avancée des connaissances sur le rôle des cytokines dans la régulation de la balance osseuse et leurs interactions avec les œstrogènes ouvre de nouvelles voies de recherche thérapeutiques, avec l'identification d'inhibiteurs spécifiques de cytokines, en particulier de l'interleukine 6 (IL6).

De nouveaux anti-œstrogènes agonistes partiels dérivés du tamoxifène, inhibant comme les œstrogènes l'expression des cytokines (IL6) et dépourvus d'effet prolifératif sur le tractus génital (sein et utérus), ou ayant même un effet antiprolifératif, sont en développement. La mise au point d'une série de nouvelles molécules d'anti-œstrogènes devrait permettre d'offrir aux femmes, à partir de la ménopause, un choix plus large de traitements préventifs de l'ostéoporose.

Les possibilités d'inhiber la fonction des pompes à protons, par exemple par des dérivés du stilbène, et de leur expression, par exemple par des anti-œstrogènes, méritent d'être étudiées.

- **Explorer les facteurs impliqués dans l'ostéof ormation**

La découverte sur les cellules osseuses de récepteurs pour les différentes hormones a considérablement modifié la compréhension des mécanismes

moléculaires du remodelage osseux. Élucider les régulations croisées entre les différents couples stéroïdes/récepteurs présents sur les cellules osseuses permettrait d'éviter les associations thérapeutiques antagonistes.

Des travaux sont nécessaires pour confirmer la fonction ostéoformatrice des progestagènes, et étudier leur influence sur les effets des œstrogènes. Le rôle des androgènes dans la régulation de la balance osseuse doit également être exploré.

### **DÈS LA SOIXANTAINE : ENGAGER UNE STRATÉGIE INTÉGRÉE DE DÉPISTAGE, DE PRÉVENTION ET DE TRAITEMENT À GRANDE ÉCHELLE**

Le déséquilibre de la balance osseuse lié à la carence œstrogénique installée entraîne une perte osseuse de plus en plus importante. La prévalence de l'ostéoporose chez les femmes de 60 à 75 ans est élevée, puisqu'elle est estimée à 25 %. Une très grande majorité de ces femmes ne bénéficient pas et n'ont jamais bénéficié d'un traitement préventif de l'ostéoporose. Elles représentent ainsi une population particulièrement vulnérable, et apparaissent comme la cible privilégiée d'une stratégie de prévention des fractures ostéoporotiques.

Les femmes âgées de 60 à 75 ans peuvent être différenciées en trois groupes :

- Les femmes présentant en période post-ménopausique une fracture, quel qu'en soit le site, après une chute banale, doivent jusqu'à preuve du contraire être considérées comme présentant une ostéoporose.
- Les femmes présentant un antécédent familial de fractures de l'extrémité supérieure du fémur ou des vertèbres, et les femmes qui prennent (ou qui ont pris) un traitement susceptible d'augmenter la perte osseuse (corticoïdes...) sont à haut risque d'ostéoporose. Pour ces femmes, la mesure de la masse osseuse pourrait aider à décider d'un traitement éventuel.
- Les femmes ne présentant aucun facteur de risque apparent ou identifiable sont environ 2,3 millions sur une population de 3 millions de femmes de 60-75 ans. Dans ce groupe, environ 25 % des femmes sont déjà ostéoporotiques et 25 % le deviendront avant l'âge de 80 ans. C'est pour ce groupe de femmes qu'un dépistage de l'ostéoporose pourrait être envisagé, afin de prescrire aux femmes ayant une masse osseuse diminuée un traitement de l'ostéoporose préventif des fractures (THS, bisphosphonates...). Ce dépistage aurait un rendement élevé compte tenu de la prévalence de l'ostéoporose dans ce groupe (25 %). De plus, cette période de la vie se situant statistiquement à l'âge des fractures vertébrales et proche de celui de la survenue de fractures de l'extrémité supérieure du fémur, on peut espérer une bonne adhésion aux traitements préventifs.

*En termes de recherche*

• **Étudier la faisabilité d'un dépistage de l'ostéoporose chez les femmes asymptomatiques**

La mise en place d'un dépistage systématique de l'ostéoporose chez les femmes de 60 à 75 ans asymptomatiques nécessiterait au préalable la réalisation d'une étude pour évaluer les avantages, inconvénients et coûts d'un tel programme. Cette étude peut-être de type expérimental dans une zone pilote ou sur des échantillons restreints de patientes. Parmi les méthodes de dépistage disponibles (absorptiométrie par rayons X, ultrasons, marqueurs osseux), il faudrait définir la (ou les) combinaison(s) permettant d'obtenir la meilleure prédiction de fractures.

• **Évaluer et comparer l'effet à long terme de différentes stratégies médicamenteuses et de supplémentation**

Une stratégie de prévention des fractures ostéoporotiques peut s'appuyer sur deux grands types de thérapeutiques, celles qui luttent contre la perte osseuse et celles qui augmentent le contenu minéral osseux. Utilisé comme thérapeutique de l'ostéoporose ou comme traitement préventif, le THS conserve tout son intérêt entre 60 et 75 ans par son effet positif sur la masse osseuse, comme l'ont démontré plusieurs essais randomisés. Des traitements de l'ostéoporose à visée spécifiquement osseuse (bisphosphonates et anti-œstrogènes) qui arrivent ou sont déjà arrivés en phase clinique pourraient être particulièrement indiqués pour cette population. Évaluer et comparer l'effet préventif à long terme de ces différents médicaments et de certaines supplémentations (vitamine D, calcium) devrait permettre de mieux adapter les thérapeutiques aux différentes catégories de femmes de 60-75 ans.

**DANS LE GRAND ÂGE : AUGMENTER LES APPORTS EN CALCIUM ET VITAMINE D ET LUTTER CONTRE LES FACTEURS DE RISQUE DE CHUTE**

Chez les femmes de plus de 75 ans qui, pour moitié, sont ostéoporotiques, la prévention des fractures reste envisageable. Il est encore possible d'avoir une action sur la perte osseuse qui, à cet âge, est en partie due à un déficit en calcium et en vitamine D. Ce déficit est particulièrement marqué chez les personnes âgées vivant en institution ou confinées à domicile, pour lesquelles il est justifié de recommander une supplémentation en calcium et en vitamine D. Pour les personnes âgées conservant une certaine autonomie, cette supplémentation pourrait s'intégrer dans un ensemble de conseils visant à améliorer leur nutrition souvent déficiente et déséquilibrée.

Chez les personnes les plus âgées, la prévention ne peut pas viser uniquement le maintien de la masse osseuse. En effet, les facteurs de chute sont aussi importants que les facteurs osseux dans la genèse des fractures. La prévention des fractures à cet âge doit faire partie de la prise en charge

globale de la santé des personnes âgées. Dans cette perspective, des actions visant à dépister et à corriger les troubles de la vue, de l'audition et de l'équilibre, et à limiter la polymédication devraient être mises en place, pour prévenir la survenue de chutes mais également améliorer la qualité de vie.

*En termes de recherche*

- **Évaluer les programmes d'exercices physiques et d'amélioration de l'équilibre sur des effectifs importants**

La stratégie préventive globale des fractures ostéoporotiques chez la personne âgée de plus de 75 ans intègre la prévention des chutes. L'entraînement physique des personnes âgées apparaît comme l'une des composantes de cette prévention sans que, pour le moment, les données issues des différentes études soient totalement convaincantes. Une recommandation est donc d'étendre les programmes d'exercice physique et d'amélioration de l'équilibre déjà mis en œuvre en respectant une méthodologie rigoureuse pour pouvoir en apprécier la faisabilité, l'efficacité et le coût.

- **Déterminer les facteurs de risque de l'ostéoporose masculine**

Les stratégies de prévention concernent presque exclusivement les femmes, en raison de la perte osseuse liée à la carence œstrogénique. Il semble cependant que les hommes, à partir de 75 ans, puissent être touchés en proportion sensiblement égale, par cette pathologie. Déterminer les facteurs de risque de l'ostéoporose masculine permettrait d'envisager une prévention adaptée.