

133^e Année - N°1 - 1^{er} Trimestre 1996 - ISSN 0032-7875

**LA PRESSE
THERMALE
et
CLIMATIQUE**

**Organe officiel de la Société Française
d'Hydrologie et de Climatologie Médicales**

 Expansion Scientifique Française

La Presse Thermale et Climatique

ORGANE DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HYDROLOGIE
ET DE CLIMATOLOGIE MÉDICALES

Ancienne GAZETTE DES EAUX

Fondateur : Victor GARDETTE †

COMITÉ DE PATRONAGE

Professeur F. BESANÇON. – Professeur M. BOULANGÉ. – Doyen G. CABANEL – J. CHAREIRE. – Professeur CORNET. – Professeur Agrégé V. COTLENKO. – A. DEBIDOUR. – Professeur C. DELBOY. – Professeur Y. DENARD. – Professeur P. DESGREZ. – Professeur J.J. DUBARRY. – Professeur P. DUCHÈNE-MARULLAZ. – R. FLURIN. – Professeur L. JUSTIN-BESANÇON †, Membre de l'Académie de Médecine. – Professeur Cl. LAROCHE. – Professeur J. PACCALIN. – J. PASSA – Doyen P. QUENEAU.

COMITÉ DE RÉDACTION

Rédacteur en chef honoraire : Jean COTTET, membre de l'Académie de Médecine.

Rédacteur en chef : J. FRANÇON. Secrétaire de Rédaction : R. CHAMBON.

Allergologie : P. FLEURY, M. FOUROT-BAUZON. – **Bioclimatologie-Environnement** : J.P. BESANCENOT. – **Biologie** : F. LARRIEU, J. MÉCHIN. – **Cardiologie et Angéiologie** : C. AMBROSI, J. BERTHIER, R. CAPODUR, Pr P. CARPENTIER, R. CHAMBON, J. LACHEZE. – **Dermatologie** : J.M. AUGÉ, P.L. DELAIRE, J.-M. SONNECK. – **Etudes hydrologiques et thermales** : R. LAUGIER, B. NINARD, G. POPOFF. – **Gynécologie** : Ch. ALTHOFFER-STARCK. – **Hépatologie et Gastroentérologie** : J.B. CHAREYRAS, G. GIRAUT, Cl. LOISY. – **Néphrologie et Urologie** : J.M. BENOIT, J. THOMAS. – **Neurologie** : J.P. CAMBIERE. – **Nutrition** : A. ALLAND, P. JEAMBRUN. – **Pathologie ostéo-articulaire** : F. FORESTIER, A. FRANÇON, D. HOURS. – **Pédiatrie** : J.L. FAUQUERT, R. JEAN. – **Psychiatrie** : O. DUBOIS, L. VIDART. – **Rééducation fonctionnelle** : A. AUTHIER, A. MONROCHE. – **Voies respiratoires** : C. BOUSSAGOL, J.F. LEVENEZ. – **Stomatologie** : Ph. VERGNES. – **Thermalisme social** : G. FOUCHE.

COMITÉ MÉDICAL DES STATIONS THERMALES

Docteurs A. DELABROISE, G. EBRARD, C.Y. GERBAULET, J. LACARIN.

*Les opinions exprimées dans les articles ou reproduites dans les analyses n'engagent que les auteurs.
« Aucun article ou résumé d'article, publié dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimés, photocopie, microfilm ou par autre procédé, sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur ».*

© Expansion Scientifique Française, 1996

Éditeur : EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE

Rédaction : 31, boulevard de Latour-Maubourg – 75007 PARIS

Tél. (1) 40.62.64.00, Télécopie (1) 45.55.69.20 – C.C.P. 370-70 Paris

Administration-Abonnements-Publicité : 15, rue Saint-Benoit – 75278 PARIS CEDEX 06

Tél. (16-1) 45.48.42.60, Télécopie (16-1) 45.44.81.55

TARIFS DE L'ABONNEMENT

4 numéros par an

FRANCE : 310 F ; Etudiants, CES : 155 F

ETRANGER : 405 F ; Etudiants, CES : 240 F

Prix du numéro : 105 F



La Presse Thermale et Climatique

SOMMAIRE

XVII^{es} JOURNÉES ANNUELLES D'INFORMATION RHUMATOLOGIQUE DE BOURBON-LANCY

Samedi 21 et dimanche 22 octobre 1995

LA PERTE OSSEUSE TARDIVE ET SA PRÉVENTION sous la Présidence du Pr P.J. MEUNIER

Avant-propos, par R. Louis	3-4
Préface, par P.J. Meunier	5
Épidémiologie et coût des fractures ostéoporotiques, par Cl. Baudoin	6-16
Évaluation transversale et longitudinale de la perte osseuse tardive, par J.L. Sebert, P. Fardellone	17-20
Nouveaux marqueurs biochimiques du remodelage osseux et perte osseuse tardive, par P. Garnero	21-25
Mécanisme du vieillissement osseux, par M.C. de Vernejoul	26-30
Ostéoporose masculine, par C. Roux	31-34
Ultrasons et perte osseuse tardive, par D. Hans, F. Dubœuf, P.J. Meunier	35-38
Définir l'ostéoporose en 1996, par M. Audran, E. Legrand, Ch. Pasquaretti	39-42
Prévention de l'ostéoporose avant 65 ans, par Ph. Orcel	43-48
Bénéfices tardifs de l'hormonothérapie substitutive dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, par C. Ribot	49-51
Les traitements inhibiteurs de la résorption osseuse (À l'exception des estrogènes), par C. Marcelli	52-54
Statuts vitaminique D et hyperparathyroïdien hivernaux de femmes âgées françaises vivant à domicile, par M.C. Chapuy, A.M. Schott, P. Garnero, D. Hans, P.D. Delmas, P.J. Meunier	55-60
Traitements curateurs de l'ostéoporose fracturale vertébrale, par C. Alexandre	61-64
Informations	42

Numéro publié sous la Direction de R. Louis

La Table des Matières 1995 paraîtra dans le n° 2/96

La Presse Thermale et Climatique

1996, 133, n° 1, 1-64

CONTENTS

**BOURBON-LANCY MEDICAL SOCIETY
XVIIth ANNUAL MEETING OF RHEUMATOLOGICAL INFORMATION
Saturday 21 and sunday 22 October 1995**

**OLD-AGE BONE LOSS AND ITS PREVENTION
Under the chairmanship of Prof. P.J. MEUNIER**

Foreword, by R. Louis	3-4
Introduction, by P.J. Meunier	5
Epidemiology and cost of osteoporotic fractures, by Cl. Baudoin	6-16
Cross-sectional and longitudinal studies about late bone loss, by J.L. Sebert, P. Fardellone ..	17-20
New biochemical markers of bone turnover and age-related bone loss, by P. Garnero	21-25
The mechanism of osseous ageing, by M.C. de Vernejoul	26-30
Male osteoporosis, by C. Roux	31-34
Ultrasounds and old-age bone loss, by D. Hans, F. Dubœuf, P.J. Meunier	35-38
How to define osteoporosis in 1996, by M. Audran, E. Legrand, Ch. Pasquaretti	39-42
Preventing osteoporosis before 65 years of age, by Ph. Orcel	43-48
Old-age benefits of substitutive hormonotherapy in the prevention of postmenopausal osteoporosis, by C. Ribot	49-51
Inhibiting treatments of vertebral fractural osteoporosis, by C. Marcelli	52-54
Vitaminic D and hyperthyroidism during winter status of old free living french women, by M.C. Chapuy, A.M. Schott, P. Garnero, D. Hans, P.D. Delmas, P.J. Meunier	55-60
Curative treatments of vertebral fractural osteoporosis, by C. Alexandre	61-64
News	42

Issue published under the direction of Rémy Louis

SOCIÉTÉ MÉDICALE DE BOURBON-LANCY

XVII^{es} JOURNÉES ANNUELLES

D'INFORMATION RHUMATOLOGIQUE

21-22 octobre 1995

(sous la Présidence du Pr P.J. Meunier)

« LA PERTE OSSEUSE TARDIVE ET SA PRÉVENTION »

Avant-propos

R. LOUIS *

Les XVII^{es} Journées Annuelles d'Information Rhumatologique de Bourbon-Lancy, qui se sont déroulées les 21 et 22 octobre 1995 avaient pour thème : « La perte osseuse tardive et sa prévention ».

C'était là une façon originale d'aborder le problème de l'ostéoporose, sujet d'actualité d'importance, qui dans l'avenir, devrait se placer parmi les principales préoccupations des responsables de la santé publique. La perte osseuse calcique progressive est en effet un processus physiologique universellement répandu, évoluant de façon silencieuse pendant des dizaines d'années, susceptible d'entraîner à terme, surtout dans la partie féminine de la population, des compli-

cations parfois gravissimes mais en tout cas pénibles et invalidantes, et d'un coût économique et social difficile à évaluer, mais de toute façon énorme. Or, la prévention de cette affection est possible, facile à mettre en œuvre, efficace, peu onéreuse, mais elle n'est généralement entreprise que de façon trop tardive, souvent incomplète et insuffisamment prolongée. Les problèmes posés par l'ostéoporose sont, on s'en rend compte, trop souvent encore insuffisamment connus et les mesures à prendre à leur égard méritent d'être plus largement diffusées.

Les médecins ayant assisté à nos Journées ont eu la chance de pouvoir bénéficier de l'expérience et de l'enseignement d'une équipe placée au premier rang de l'élite mondiale, en matière de recherche sur l'ostéoporose et la pathologie osseuse, et dont les travaux et la renommée honorent notre pays. Nous devons être reconnaissants au Professeur Pierre J. Meunier et à toute la cohorte d'éminents conféren-

* Président du Comité d'Organisation des Journées d'Information Rhumatologique, 2, place d'Aligre, 71140 BOURBON-LANCY.

ciens qui l'ont accompagné d'avoir bien voulu accepter d'animer nos XVII^{es} Journées Annuelles d'Information Rhumatologique de Bourbon-Lancy. Qu'ils trouvent ici l'expression de notre gratitude et de nos remerciements.

Si le succès de nos Journées était à l'avance assuré par la présence des conférenciers auxquels il nous fallait, de toute évidence, rendre hommage en premier lieu, nous ne saurions pour autant passer sous silence le rôle de tous ceux dont l'action et le soutien ont aidé à la réussite de notre entreprise.

Bien entendu l'appui de Monsieur Luquet, Maire de Bourbon-Lancy et de l'ensemble de la municipalité, celui du Conseil Général de Saône-et-Loire, de l'Office du Tourisme de Bourbon-Lancy, de la Société Thermale, de l'Hôpital d'Aligre, du Centre de Réadaptation Fonctionnelle Le Bourbonnais, nous sont largement acquis depuis longtemps et ne nous ont jamais fait défaut ; nous sommes heureux de pouvoir ici publiquement les remercier.

Nos remerciements vont également à toutes les personnes nous ayant localement apporté leur concours :

– Madame C. Vermuseau, Présidente de l'Association Médicale,

– Monsieur J. Bellavoine, Ancien Directeur de l'Hôpital, qui a magistralement organisé l'exposition de peinture, consacrée aux « Paysages de Loire » spécialement créée à l'occasion de nos Journées,

– Monsieur D. Monssus, Directeur de l'Etablissement Thermal et son épouse,

– Monsieur B. Larrey, Président de la Société Philharmonique, organisateur du concert à l'intention de nos congressistes, à l'Eglise Saint-Nazaire, unanimement apprécié, sans oublier les membres de notre Comité d'Organisation, au premier rang desquels le Docteur D. Hours, cheville ouvrière de ces Journées et B. Rhodes, Trésorier.

Bien entendu, il nous faut aussi souligner toute la part essentielle revenant à nos annonceurs et spécialement aux Laboratoires Pharmaceutiques, sans la participation desquels notre entreprise ne saurait aboutir ; qu'ils sachent combien nous apprécions leur soutien efficace et toujours renouvelé.

Une organisation comme celle des Journées Annuelles d'Information Rhumatologique de Bourbon-Lancy ne saurait réussir sans la participation de beaucoup de gens d'une immense bonne volonté, restant pour la plupart anonymes, mais que nous connaissons bien et que nous remercions du fond du cœur.

N'ayons garde, avant de terminer, d'oublier notre ami Jacques Ousson *, artiste peintre de talent, auteur d'une délicate gravure représentant un paysage de Loire qui a enchanté tous nos participants ; qu'il soit très chaleureusement et amicalement remercié.

Et pour terminer sur une note d'espoir, chers amis, fidèles de nos Journées, nous ne pouvons que souhaiter vous revoir tous pour notre prochaine manifestation en octobre 1996.

* J. Ousson, 45710 OUSSON-SUR-LOIRE.

N.B. Le Comité d'Organisation des 17^{es} Journées annuelles d'information rhumatologique de Bourbon-Lancy adresse ses bien vifs remerciements aux laboratoires pharmaceutiques et organismes qui ont accordé leur concours à cette manifestation : Boehringer, Ciba, Fournier, Genervier, Houdé, Innothera, Médicale de France, Merck-Clevenot, Merch-Sharp-Dohme, Pfizer, Procter & Gamble, Promedica, Richelet, Robapharm, Roche, Sandoz, Sanofi Winthrop, Searle, Specia, Théramex, Théraplix, Yamanouchi.

Préface

Pierre J. MEUNIER *

Il a quelques années l'idée était très répandue qu'après une phase de perte osseuse rapide survenant dans les 15 ou 20 années suivant la ménopause, la perte osseuse s'atténuait chez la femme âgée. Elle était soutenue par l'observation que la densité minérale osseuse **lombaire** ne s'abaissait plus que faiblement après 65 ans, atteignait son nadir entre 70 et 75 ans, puis tendait même à augmenter.

En réalité, les développements de l'ostéodensitométrie ayant permis des mesures précises et reproductibles sur le site fémoral – non influencé par le développement d'ossifications de nature arthrosique comme le rachis lombaire – l'inclusion dans les études transversales de cohortes de sujets témoins très âgés et le développement d'études prospectives permettant une étude longitudinale de la perte osseuse extravertébrale, ont conduit à reconSIDéRer l'impression rassurante d'une atténuation de la perte osseuse sénile. Elles ont montré au contraire que celle-ci restait importante jusqu'à la mort. De plus, la possibilité d'analyser avec une meilleure spécificité les indices du remodelage osseux grâce aux nouveaux marqueurs biochimiques a confirmé que ce remodelage restait très actif, cela expliquant la poursuite d'une perte osseuse tardive rapide.

Ces données récentes incitent donc à reconSIDéRer la stratégie de prévention de l'ostéoporose en ne la

focalisant plus presque exclusivement sur la période post-ménopausique précoce, mais en introduisant des mesures de prévention tardives voire ultra-tardives pour supprimer ou réduire la perte osseuse sénile. Le fait que celle-ci s'exprime particulièrement au niveau fémoral et que l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur s'accroisse exponentiellement après 70 ans est un motif supplémentaire pour justifier des mesures de prévention tardive dont l'efficacité a été d'ailleurs récemment démontrée.

Dans ce contexte, il est apparu que ces concepts et résultats pouvaient justifier que la **Perte osseuse tardive et sa prévention** représentent le thème central des Journées d'Information Rhumatologique organisées les 21 et 22 octobre 1995 à Bourbon-Lancy par les Docteur R. Louis et D. Hours. Cette manifestation, parfaitement organisée dans un cadre plein de charme, a connu un grand succès grâce à la présence de 170 rhumatologues et à l'excellente contribution des meilleurs spécialistes français de pathologie osseuse. Cet ouvrage reflète la qualité de leurs exposés et devrait représenter un document de référence en langue française sur la perte osseuse tardive et sa prévention.

La leçon que l'on peut en tirer est qu'il n'est jamais trop tard pour prévenir le risque de fracture ostéoporotique, en particulier de la redoutable fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Le fatalisme n'est plus de mise en cette matière et cet ouvrage à travers des messages très concrets exprime clairement l'espérance de limiter efficacement le risque vital et celui d'altération de la qualité de vie liés aux fractures par fragilité du sujet âgé.

* Service de Rhumatologie et de Pathologie osseuse, Hôpital Édouard-Herriot, Place d'Arsonval, 69437 LYON CEDEX 03.

Épidémiologie et coût des fractures ostéoporotiques

Cl. BAUDOIN

RÉSUMÉ

Les sujets ostéoporotiques sont exposés à des fractures de tous les sites osseux, principalement l'extrémité supérieure du fémur, les vertèbres et l'extrémité distale de l'avant-bras. D'après une synthèse de six enquêtes menées en France, on peut estimer qu'il y eu en 1990, 45 000 à 50 000 nouvelles fractures de l'extrémité supérieure du fémur, chez des patients de plus de 20 ans. Du fait du vieillissement de la population, il y en aura, en 2050, près de 145 000. La fréquence de l'ostéoporose, sa tendance spontanée à l'augmentation, ses conséquences fonctionnelles et son coût en font un problème majeur de Santé Publique.

Mots clés : Aspects descriptifs – Extrémité supérieure du fémur – Avant-bras – Vertèbres – Evolution – Mortalité – Economie.

SUMMARY

Epidemiology and cost of osteoporotic fractures. – Osteoporotic patients are exposed to fractures of all bone sites, mainly the upper extremity of the femur, the vertebra and the distal forearm. According to a synthesis of six surveys led in France, we estimate that there was, during 1990, 45.000 to 50.000 new fractures of the upper extremity of the femur, in patients aged 20 years and above. Due to the fact of the aging of the population, there will be, in 2050, more of 145.000. The frequency of the osteoporosis, its spontaneous tendency to the increase, its functional consequences and its cost make a major problem of Public Health.

Key words: Descriptive aspects – Hip – Forearm – Vertebra – Evolution – Mortality – Economy.

INTRODUCTION

L'épidémiologie descriptive de l'ostéoporose est établie principalement sur la survenue des fractures. L'ostéoporose atteint tous les sites osseux, mais trois sites fracturaire ont été intensivement et internationalement étudiés, parce qu'ils sont fréquents et souvent tragiques : la fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), la fracture vertébrale, la fracture de l'avant-bras. L'étude épidémiologique des fractures n'est pas l'exact reflet de l'atteinte ostéoporotique, car leur lien mutuel est probabiliste. En effet, l'imputabilité de l'ostéoporose dans le processus fracturaire repose sur une présomption, et cette présomption augmente fortement avec l'âge.

Face à la diversité des sites fracturaire, à la multiplicité des filières de soins, l'épidémiologie est complexe et la qualité des études est hétérogène. Il y a cependant un fil d'Ariane, celui de s'assurer : 1) que l'information soit fondée sur une terminologie précise, universelle et correctement appliquée. Il est souvent convenu de se référer à la Classification Internationale des Maladies (CIM 9^e ou 10^e révision) ; 2) que la collecte des données soit exhaustive et que leurs manipulations et transferts n'en modifient pas les valeurs ; 3) que l'on puisse identifier les patients enregistrés plusieurs fois, à la suite d'un transfert entre hôpitaux, d'une réadmission après une complication post-chirurgicale ou après une fracture contro-latérale ; 4) se souvenir que certaines fractures ne sont pas comptabilisées, soit parce que les patients ne sont pas hospitalisés, soit parce qu'ils ne sont pas traités ou le sont médicalement ; 5) enfin, que la précision des estimations dépend de la taille de la population étudiée et de la durée de l'étude. À ce propos, de nombreuses études fondent l'estimation de l'incidence en un lieu ponctuel, un hôpital universitaire parfois associé aux

Unité de Recherches Cliniques et Épidémiologiques, INSERM, U21, 16, avenue P.V.-Couturier, 94807 VILLEJUIF (France).

Reçu le 8 février 1996.

centres hospitaliers de la même localité. De telles enquêtes ont l'avantage d'être très spécifiques d'une pathologie, mais toute la difficulté est de définir une zone de circonscription qui ne soit ni arbitraire, ni fluctuante, ni opportune. Ajoutons que ces études sont principalement l'expression urbaine de la pathologie. D'autres études regroupent des données au niveau d'une région, et parfois à l'échelon national. Elles s'organisent généralement autour d'un fichier non spécifique d'une pathologie, à but administratif, centralisé et informatisé. Toute la difficulté est alors de déterminer l'adéquation et la précision médicale des données et les circonstances de l'enregistrement. Par ailleurs, la durée des études varie considérablement : de 1 an à 5 ans et même 10 ans ou plus. Les études les plus longues ont l'avantage de réunir de nombreux patients, mais elles ne procurent pas infailliblement un surcroît de précision, car avec le temps, la distribution de la pathologie peut avoir évolué tandis que l'étendue de la circonscription hospitalière peut s'être déplacée.

LES FRACTURES DE L'EXTRÉMITÉ SUPÉRIEURE DU FÉMUR

La figure 1 présente les courbes d'incidence des FESF en France, entre 1980 et 1990. Ces courbes illustrent deux faits universels : 1) l'incidence augmente exponentiellement avec l'âge, et 2) elle domine chez les femmes. Du point de vue universel, l'augmentation de l'incidence avec l'âge s'effectue d'un seul tenant entre les adultes jeunes, chez lesquels les fractures résultent exclusivement de traumatismes violents, et les grands vieillards, où les fractures résultent quasi exclusivement de la fragilité osseuse. Ce transfert d'étiologie est progressif, il commence, comme le montre la figure 1, durant la période péri-ménopausale des femmes et plus tardivement chez les hommes. C'est à compter de ces âges que l'accroissement de l'incidence manifeste un infléchissement critique, alors que l'exponentielle croissante de l'incidence se juxtapose à la décroissance quasi linéaire de la densité osseuse [1], et que, conjointement, l'augmentation de la fréquence des traumatismes (les chutes) se substitue à la force du traumatisme. Durant cette évolution, l'étiologie de la fracture s'est acheminée d'un statut monofactoriel à un statut pluri-factoriel. L'exponentielle de l'incidence est sans doute aussi une réponse à la multiplication des pathologies concomitantes durant le vieillissement, puisque ces pathologies et leurs traitements peuvent être à la fois générateurs de chute et qu'ils agissent sur l'os, tel qu'en témoigne du moins la densité osseuse qui est aussi un marqueur de l'état de santé général du patient [2].

Du point de vue français, l'incidence annuelle des patients âgés de 20 ans et plus était de 170 FESF pour 100 000 femmes et de 62 pour 100 000 hommes, avec un sex-ratio femmes/hommes de 2,8. L'âge moyen des femmes lors de la fracture était de 81,3 ans avec un écart-type (ET) de 9,8 ans et de 73,3 ans pour les hommes (ET = 15,3). Quatre-vingt-deux pour cent des patients avaient 70 ans et plus (87 % pour les femmes et 67 % pour les hommes). En se fondant sur les courbes d'incidence, on peut considérer que 2 % des femmes qui atteignaient 80 ans, âge moyen d'espérance de vie, ont eu antérieurement une FESF. Chez les hommes, dont l'espérance de vie est de 75 ans, le risque était de 0,6 %.

Ces courbes, issues de la compilation d'enquêtes régionales, départementales ou de moindre étendue, permettent d'estimer qu'il y eut en France, durant l'année 1990, environ 48 000 nouvelles FESF, chez des patients des deux sexes, de 20 ans et plus, dont 43 063 chez les patients de 65 ans et plus. Ce dernier chiffre est corroboré par des données nationales chez les patients de 65 ans et plus, recueillies au cours d'une enquête prospective sur les anesthésies [3], qui permettent d'estimer le nombre de FESF pour 1990 à 43 746.

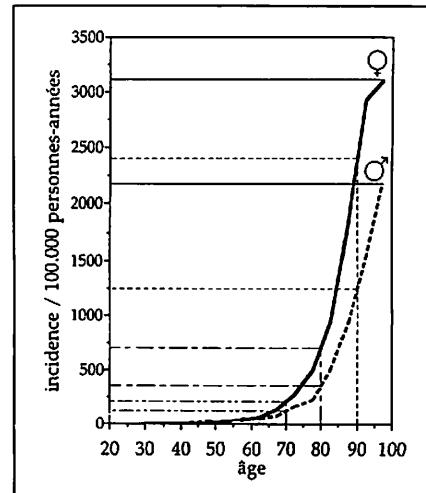


Fig. 1. – L'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, en France, entre 1980 et 1990. Les courbes ont été établies à partir d'une synthèse des données d'une enquête prospective sur les accidents et intoxications graves dans la région d'Aquitaine [23] et de quatre enquêtes spécifiques des FESF, l'une rétrospective, effectuée dans la région de Picardie en 1987 [4], et les trois autres prospectives : MEDOS (Mediterranean Osteoporosis Study) [24] effectuées en Ile-de-France et à Toulouse ; PICAROS effectuée dans la région de Picardie en 1992, et une enquête située dans le département de l'Isère. Les données ont été recueillies entre 1986 et 1993. Les taux d'incidence ont été ajustés par la méthode indirecte [25], sur la distribution de la population française par âge et par sexe d'après le recensement de 1990.

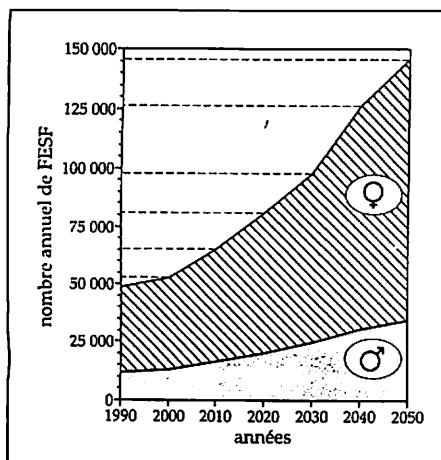


Fig. 2. – Projection du nombre de fractures de l'extrémité supérieure du fémur, en France, entre 1990 et 2050. Projection de population : source INSEE, suivant les hypothèses de mortalité tendancielle des trente dernières années, de fécondité 1,8 enfant par femme et migration + 50 000 [26].

Du simple fait du vieillissement de la population dans les années futures, le nombre de FESF va augmenter. Cette augmentation, entre 1990 et 2050, est illustrée dans la figure 2, qui montre qu'il y aura, en 2050, plus de 145 000 nouvelles fractures par an en France, chez des sujets de 20 ans et plus. Soulignons que l'essentiel de ce calcul s'appuie sur la démographie actuelle des enfants et qu'elle n'est pas gênée de l'incertitude pesant sur les taux de natalité future.

La situation mondiale des trente dernières années, condensée dans la figure 3, peut être récapitulée en cinq points, dont les trois derniers ne concernent que l'Europe : 1) la race blanche est considérablement plus exposée aux FESF que la race jaune et la race noire ; 2) tous les pays montrent que l'incidence prévaut chez les femmes, excepté Singapour ; 3) au sein de la race blanche, il existe de grandes disparités des taux d'incidence parmi lesquels les pays nordiques dominent ; 4) la dispersion de ces taux est deux fois plus étendue chez les femmes (maximum de 125,1 personnes-années à Oslo en Norvège et minimum de 53,3 en

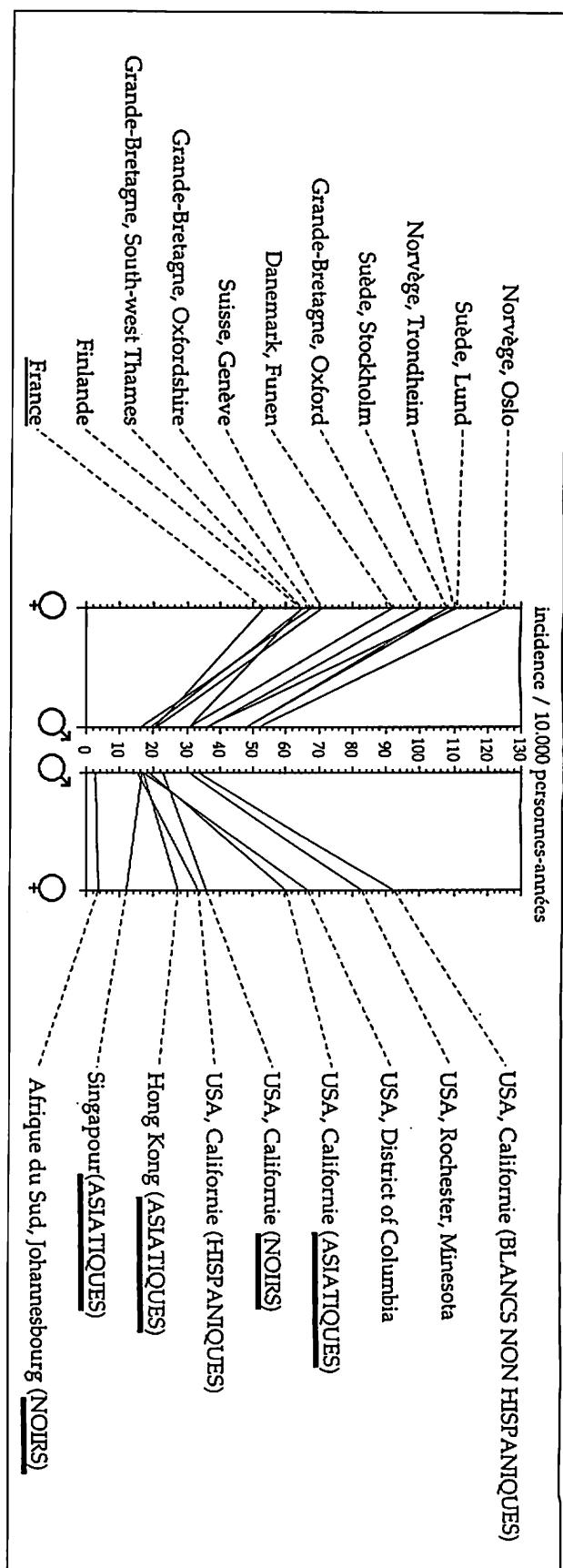


Fig. 3. – Comparaison de l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur dans le monde, chez des patients de 60 ans et plus. Le calcul de l'incidence a été ajusté, par la méthode indirecte, sur la distribution de la population française par âge et par sexe d'après le recensement de 1990. Les taux d'incidence des femmes et des hommes d'un même pays sont associés par un trait continu. Danemark, Funen, 1973-1979 [27] ; Finlande, données nationales, 1980 [28] ; France (synthèse), 1990 ; Grande-Bretagne, Oxford, 1983 [29] ; Grande-Bretagne, Oxfordshire, 1977 [30] ; Grande-Bretagne, South-west Thames Région, 1974 [31] ; Norvège, Oslo, 1978-1979 [32] ; Norvège, Trondheim, 1983-1984 [33] ; Suède, Lund, 1986 [34] ; Suède, Stockholm, 1972-1981 [35] ; Suisse, Genève, 1987 [36] ; Afrique du Sud, Johannesburg, 1957-1963 [37] ; Hong Kong, 1965-1967 [38] ; Singapour, 1957 [39] ; USA, Californie, 1983-1984 [40] ; USA, Columbia, 1980 [41] ; USA, Rochester, 1965-1974 [42].

France) que chez les hommes (maximum de 51,4 personnes-années à Oslo en Norvège et minimum de 15,9 à Oxfordshire en Grande-Bretagne). Corollairement, les sex-ratios femmes/hommes sont très variables d'un pays à l'autre (maximum 4,2 à Oxfordshire en Grande-Bretagne et minimum de 2,1 en Finlande) ; 5) l'incidence en France est parmi les plus basses d'Europe du nord, particulièrement chez les femmes.

LA MORTALITÉ

Les décès après FESF sont dénombrés soit lors du séjour hospitalier, soit sur des durées beaucoup plus longues, nécessitant alors le recours à des études spécifiques ou à des fichiers nationaux nominatifs de mortalité (le fichier français est anonyme).

La nature des données de la mortalité intra-hospitalière est très ambivalente. En effet, ce dénombrement est tronqué par la durée d'hospitalisation, c'est-à-dire par une décision qui peut être extra-médicale, oscillant entre une résultante médicale et une autre, administrative. De plus, le lien entre la mort et la durée d'hospitalisation n'est pas univoque. Parmi les sujets qui décédaient à l'hôpital, nous avons montré que certains patients avaient de très brèves durées d'hospitalisation, tandis que d'autres présentaient les durées d'hospitalisation les plus longues. Par rapport aux patients survivants, ces tendances à la fois centripètes et centrifuges influent principalement sur la dispersion des durées d'hospitalisation et non sur leur moyenne ou médiane [4].

L'épidémiologie descriptive de la mortalité est habituellement exprimée en termes d'incidence cumulée ou de risque. La notion de risque résulte de la comparaison de deux taux d'incidence, son expression arithmétique est simplement une différence, exprimant le risque sous un aspect additif, ou un rapport, exprimant le risque sous un aspect multiplicatif (qui, dans une échelle logarithmique, est aussi une différence). L'interprétation du risque pose le problème du choix d'un groupe témoin : 1) ce peut être, pour exprimer les effets du sexe et de l'âge, le sous-groupe des patients présentant le plus faible taux de mortalité après FESF ; 2) ce peut être, pour exprimer l'effet propre de la FESF, le taux de mortalité des sujets sans fracture, de même sexe, et de même âge, issus de la même population. La figure 4 illustre le risque de mortalité après FESF, associé au sexe et à l'âge. Trois retentissements peuvent être observés : 1) le risque de mortalité augmente linéairement avec l'âge dans les deux sexes ; 2) il est plus élevé chez les hommes, quel que soit l'âge, et 3) il augmente plus rapidement en fonction de l'âge. Mais, faute de connaître la mortalité des sujets qui n'ont pas fracturé, cette figure n'individualise pas ce qui est imputable à la survenue d'une FESF.

Cette éloquente comptabilité suggère deux questions : quel est le degré d'imputabilité des FESF dans la mort ? De quoi meurt-on après une FESF ? Ce cheminement du descriptif à l'explicatif a son prix : celui de l'adjonction d'un groupe témoin, qui permet de comparer le devenir des sujets de même âge et même sexe, mais indemnes de FESF. Aussi, la figure 5 confronte les courbes de survie des patients ayant eu une FESF à celles d'un groupe de sujets témoins de même âge, sexe et race. Cette confrontation montre que : 1) les FESF provoquent une surmortalité qui survient dans les six mois après la fracture, puis qui diminue progressivement lorsque s'éloigne la date de l'accident. Passé un an, les courbes de survie des sujets fracturés et non-fracturés deviennent parallèles ; 2) l'obliguité générale des tracés confirme l'effet de l'âge et du sexe sur le décès, mais il est observable chez les sujets fracturés et témoins ; 3) le repérage du délai de survie correspondant à un taux de survie de 85 %, choisi arbitrairement, permet, par différence entre les groupes fracturés et non-fracturés, de définir un nombre d'années de vie perdue. Il est clair que les effets mortels de la fracture sont plus accentués chez les patients les plus jeunes (65 à 74 ans), dans les deux sexes, et chez les hommes, quel que soit l'âge.

Parmi les différentes causes de mortalité post-fracturaire, la première qui puisse être suspectée est l'état de santé avant fracture. Il pourrait notamment expliquer la différence observée entre sexe, mentionnée

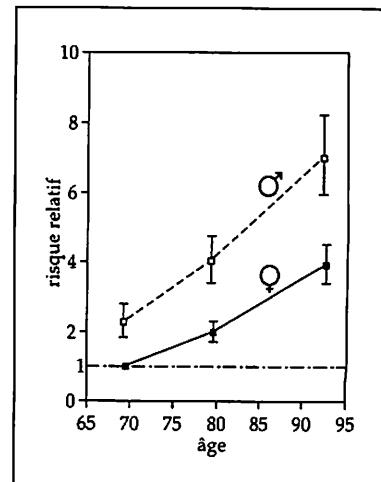


Fig. 4. – Les risques relatifs de mortalité, après une fracture de l'extrémité supérieure du fémur, associés au sexe et à l'âge. Les données proviennent du fichier Medicare, en Nouvelle-Angleterre (USA) ; 22 039 FESF ont été observées entre 1985 et 1986, et suivies de 1 à 3 ans (d'après Fisher et coll., 1991) [43]. Cette figure n'inclut que le sous-ensemble des patients qui vivaient à leur domicile avant la fracture, et dépourvus de comorbidité majeure. Les risques ont été calculés par rapport aux femmes de 60 ans, choisies comme groupe témoin parce qu'elles présentaient le taux de mortalité le plus bas.

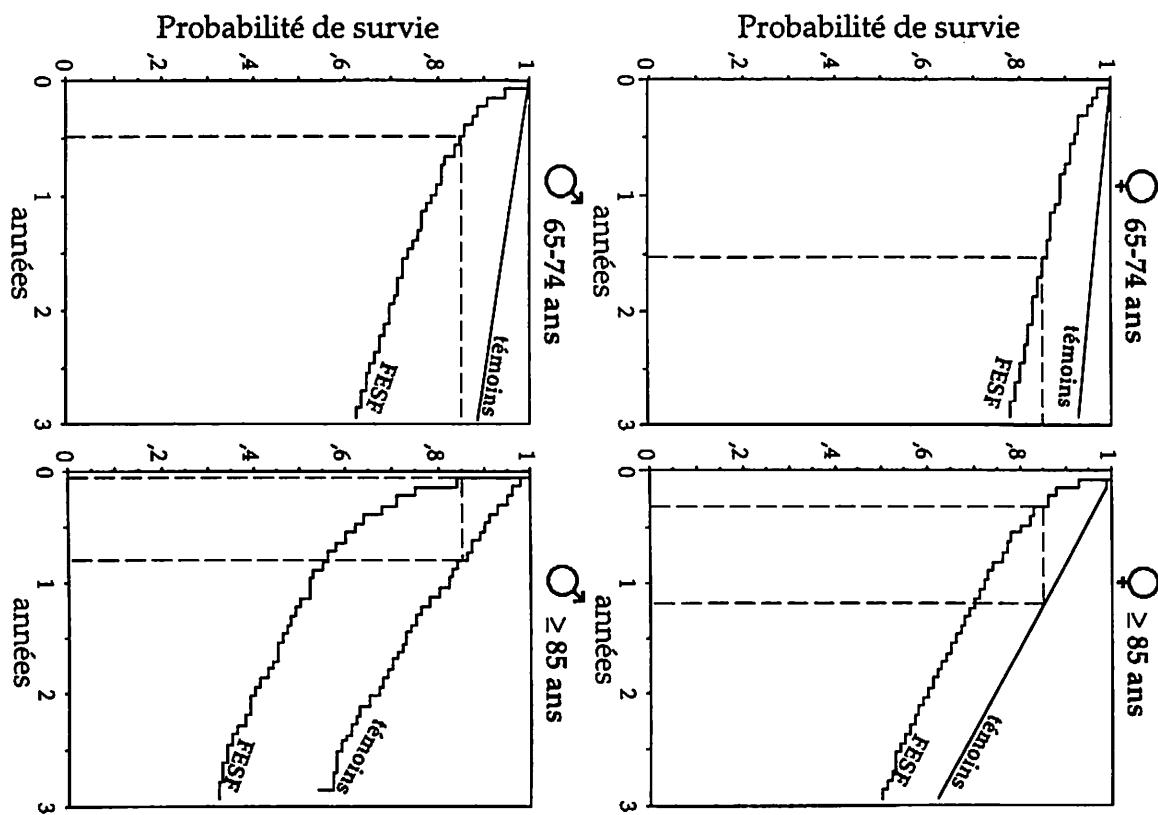


Fig. 5. – Durée de survie après une fracture de l'extrémité supérieure du fémur, comparée à celle de la population des sujets non fracturés. Les données proviennent du fichier Medicare (voir le commentaire de la figure 4). Les témoins ont été choisis dans la population affiliée au Medicare, appariée par groupe d'âge, par sexe et par race (d'après Fisher et coll., 1991) [43].

ci-dessus. Cette présomption a été confortée par plusieurs observations épidémiologiques, qui se fondent entre autre sur les deux questions suivantes : 1) de quoi meurt-on après l'opération ? Une enquête a répondu avec précision à cette question [5]. Elle réunissait 27 370 FESF survenues aux États-Unis, entre 1978 et 1988, chez des femmes et des hommes âgés de 65 ans et plus, dont 4,9 % étaient décédés durant leur séjour hospitalier. Les risques relatifs principaux étaient les

suivants : septicémie, 12,3 (intervalle de confiance à 95 % : 8,3-18,3) ; pneumonie-grippe, 4,9 (3,9-6,1) ; maladie du système digestif 3,6 (2,9-4,5) ; arythmie 2,5 (2,1-2,9) ; cancer 2,4 (1,9-3,0). En bref, cette étude dégageait deux causes : les infections et l'état pré-opératoire. Les causes de la mortalité à un an ont été maintes fois étudiées dont il ressort que l'état cognitif et la démence avant la fracture sont les risques majeurs de décès post-fracturaire [6].

2) Qu'en est-il du risque de décès des sujets qui ont une masse osseuse diminuée mais qui n'ont pas fracturé ? Une étude prospective nord-américaine a répondu, en suivant 9 704 femmes de plus de 65 ans [2]. Au cours des 3 ans de suivi il y a eu 299 décès. Leur conclusion est claire : l'ostéopénie est associée à une augmentation de la mortalité non-traumatique, particulièrement aux accidents vasculaires cérébraux. Pour être précis, toute diminution de la densité de l'os au niveau de l'extrémité proximale du radius de 0,1 g/cm² est associée à une augmentation du risque relatif de 1,19 (IC 95 % 1,04-1,36). Les auteurs concluaient que l'os serait un marqueur de l'état de santé, de facteurs associés avec les maladies chroniques ou du mauvais état de santé. Cette conclusion positionne l'environnement multifactoriel de la fracture et surtout de ses conséquences.

LES FRACTURES VERTÉBRALES

Introduction

L'épidémiologie des fractures vertébrales dispose de deux sources documentées de recrutement et d'information : la radiographie et l'hospitalisation. Mais le processus fracturaire étant évolutif, d'apparence continue, et d'installation souvent insidieuse, les fractures vertébrales sont la pierre d'achoppement de l'épidémiologie de l'ostéoporose : 1) l'hospitalisation est une éventualité ultime et peu fréquente ; 2) la survenue de la fracture ne génère habituellement aucun signe clinique d'appel, aucune information qui puisse être systématiquement collectée. L'information doit être prospectée, avec les aléas d'un recrutement non représentatif et un surcoût considérable ; 3) l'apparition des signes radiologiques ne peut pas être située précisément dans le temps. Les enquêtes produisent des taux de prévalence, tandis que les études d'incidence nécessitent un suivi longitudinal coûteux ; 4) la catégorisation d'un processus d'apparence continu pose un problème de définition : qu'est-ce qu'une fracture vertébrale ?

Les taux de fractures radiologiques

Aspect quantitatif

Les critères radiologiques ont été l'objet d'une vaste littérature. Mais malgré leur clarté littéraire, ils sont subjectifs, c'est-à-dire qu'au-delà de leur utilité clinique, et aux yeux des épidémiologistes, ces critères témoignant d'un processus évolutif ne sont pas quantifiables et leur reproductibilité, bien que démontrée, peut devenir rapidement problématique dans les vastes enquêtes. C'est pourquoi de nombreux auteurs ont choisi de quantifier la déformation vertébrale, en effectuant des mesures sur la radiographie. Ils bénéficiaient et profitaient du développement de la micro-informatique, qui permet actuellement d'obtenir à moindre coût des mesures d'une précision extrême (1/100 de mm). Pour intégrer dans les calculs les variations morphométriques d'un sujet à l'autre, ces mesures sont assemblées en pourcentages : on calcule par exemple, pour chaque vertèbre, le ratio de la hauteur vertébrale antérieure par la hauteur postérieure. La méthode a prouvé tout son intérêt dans les études longitudinales : c'est le critère de jugement privilégié pour évaluer rapidement les effets de nouveaux traitements. Mais pour l'épidémiologie descriptive, il faut admettre que les nombreuses arithmétiques proposées n'ont rien solutionné, la question a simplement été translatée : qu'est-ce qui différencie une déformation vertébrale d'une fracture ? Cette question est d'autant plus fondée que certaines déformations sembleraient réversibles [7]. Pour classer les sujets, les épidémiologistes, contraints de définir un seuil qui sépare la déformation vertébrale de la fracture vertébrale, sont retournés au principe et à la robustesse des critères qualitatifs. Les résultats peuvent être illustrés par une étude effectuée sur un échantillon de 144 hommes âgés de 34 à 94 ans (Portland, Oregon, USA, 1992) [8] dont 28 % des patients avaient, d'après les radiologues, un tassement vertébral. La quantification établissait les pourcentages suivants, en fonction du ratio décrit ci-dessus : 90 % des patients avaient un ratio inférieur à 0,85, 62 % inférieur à 0,80, 32 % inférieur 2 déviations standard et 10 % inférieur 3 déviations standard. La forte décroissance des pourcentages en fonction de valeurs assez proches illustre la difficulté à définir un seuil. C'est pourquoi des niveaux de seuil et des pourcentages multiples et variés ont été proposés. La diversité de ces propositions montre que le choix demeure consensuel et conduit de toute façon à des conclusions épidémiologiques parcellaires.

DE LA FRACTURE RADILOGIQUE

À LA FRACTURE HOSPITALISÉE

La figure 6 montre deux aspects de l'épidémiologie des fractures vertébrales. Elle présente les courbes d'incidences des fractures diagnostiquées sur les radiographies et celles des fractures qui nécessitaient une hospitalisation. Les données de l'incidence radiologique proviennent de 341 cas de fractures colligées entre 1985 et 1989 lors d'une enquête effectuée, d'après le compte rendu des radiologues, à Rochester, Minnesota [9]. Les données de l'incidence hospitalière

proviennent du fichier national Medicare qui regroupait, entre 1986 et 1989, 149 091 cas de fractures vertébrales, recensées parmi la population de race blanche [10]. Cette figure permet d'établir deux caractéristiques d'ensemble : 1) l'atteinte prédominait chez les femmes ; 2) la progression en fonction de l'âge était exponentielle, jusqu'à 85 ans. Les enquêtes hospitalières, du point de vue économique, représentent le coût direct supporté par le système de soin, bien que du point de vue clinique elles sous-évaluent considérablement l'impact de l'ostéoporose. Ceci conduit à la question suivante : quel lien y a-t-il entre l'incidence des fractures hospitalisées et celle des fractures radiologiques ? Pour répondre à cette question, il est possible de modéliser simplement l'évolution de l'incidence par le calcul d'une régression exponentielle (fig. 6), et de résumer l'ensemble des données par les deux paramètres de la régression : sa pente et son ordonnée à l'origine. Les équations fournies dans la figure 6 permettent d'estimer qu'à 65 ans, la proportion des femmes hospitalisées parmi celles qui avaient une fracture radiologique était de 13 %, à 85 ans elle était de 30 %. Chez les hommes, ces proportions étaient respectivement de 23 % et 48 %. On peut donc

en conclure que : 1) la proportion des fractures vertébrales hospitalisées parmi les fractures radiologiques est plus importante chez les hommes, quel que soit l'âge ; 2) entre 65 et 85 ans cette proportion double dans les deux sexes, avec une croissance quasi-linéaire en fonction de l'âge ; 3) l'atteinte prédominante de la race blanche. Malgré l'ampleur impressionnante de cet échantillon, quelques réserves ont été formulées [11] : quelle réalité clinique recouvre le diagnostic et son codage ? Est-il légitime de rapporter le nombre d'hospitalisations aux chiffres du recensement de la population américaine alors que nombre de patients, particulièrement après 60 ans, ne sont pas affiliés au Medicare ? Les patients de race blanche et noire ont-ils les mêmes chances d'être affiliés au Medicare ?

Aucune donnée française n'est actuellement disponible, ni sur l'incidence des fractures vertébrales hospitalisées, ni sur la prévalence des fractures radiologiques.

LES AUTRES SITES

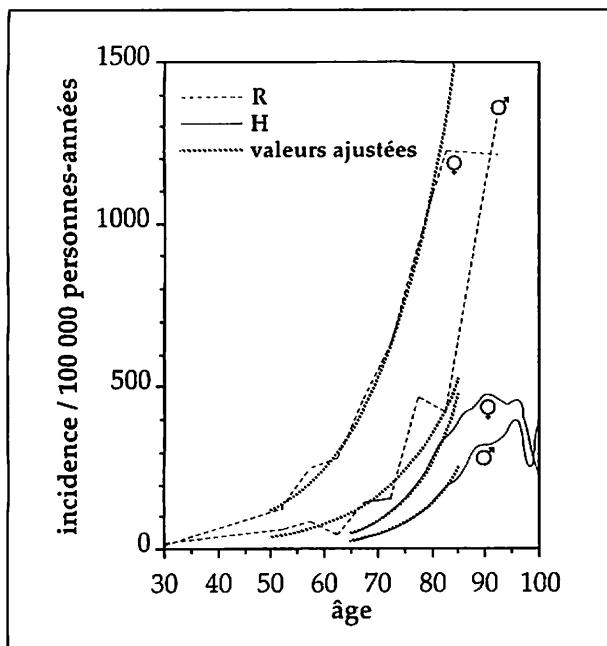


Fig. 6. – L'incidence des fractures vertébrales radiologiques (R) (d'après Melton et coll., 1992) [9] et hospitalisées (H) (d'après Jacobsen et coll., 1992) [10], établies aux États-Unis parmi les patients de race blanche. Les courbes en pointillés montrent les régressions exponentielles des incidences en fonction de l'âge. Les équations sont les suivantes : fractures radiologiques, femmes, $y = e^{0.074x+1.078}$; hommes, $y = e^{0.076x-0.25}$; fractures hospitalisées, femmes, $y = e^{0.114x-3.52}$; hommes, $y = e^{0.115x-4.22}$.

Les autres sites fracturaires, tels que l'extrémité distale du radius ou de la cheville, ont été peu étudiés.

Une enquête effectuée de 1953 à 1957, à Malmö (Suède), réunissait 1 853 patients présentant une fracture de l'extrémité distale du radius ou/et du cubitus située à moins de 3 cm de l'articulation métacarpienne, ou/et une fracture de l'apophyse styloïde du radius. Les patients avec une fracture de l'apophyse styloïde du cubitus, d'origine métastatique ou ne résidant pas dans la ville étaient exclus [12].

Quelle que soit l'origine géographique des données, la figure 7 montre une grande dissemblance des configurations propres aux femmes et aux hommes. Cependant, pour chaque sexe, cette différence préserve la similarité des distributions de l'incidence suivant l'âge, et surtout la similarité de l'ordonnancement des fractures de l'avant-bras par rapport aux FESF. Chez les hommes au-delà de 20 ans, les taux d'incidence des fractures de l'avant-bras étaient peu élevés avec une distribution quasi-linéaire et horizontale. Chez les femmes, trois périodes peuvent être dissociées : a) des taux peu élevés avec une distribution en plateau jusqu'à l'âge de 40 ans ; b) suivis d'une forte croissance de l'incidence entre 40 et 60 ans ; c) puis, au-delà de 60 ans, un nouveau plateau composé de taux élevés. Cette période a été qualifiée d'ostéoporose de type I ou post-ménopausique [13]. Après 75 ans, dans les deux sexes, l'incidence était dominée par les FESF (ostéoporose de type II, ou sénile).

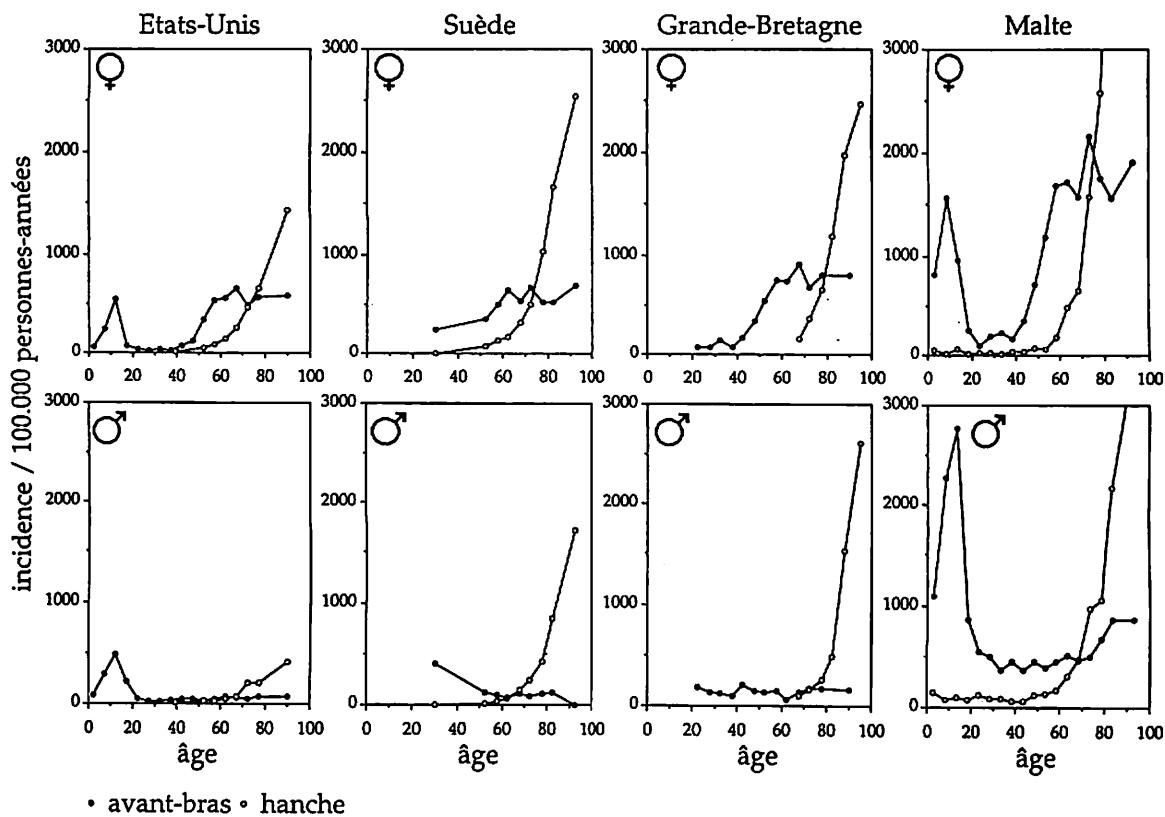


Fig. 7. – Incidence des fractures de l'avant-bras, comparée à celle des fractures du fémur. Les données proviennent de quatre sites géographiques : 1) Rochester, Minnesota (USA). FESF : 1950-1982 ; fractures de l'avant-bras : 1945-1974 (d'après Melton et coll., 1992) [9] ; 2) Malmö (Suède) (d'après Alfram et coll., 1962) [44] ; 3) Newcastle-sur-Tyne (Grande-Bretagne) fractures de l'avant-bras : 1982, 655 patients (d'après Miller et coll., 1985) [45] ; 4) Malte, 1987-1989, FESF : 609, fractures de l'avant-bras : 2 729 (d'après Muscat Baron et coll., 1994) [46].

L'AUGMENTATION SÉCULAIRE DES FRACTURES OSTÉOPOROTIQUES

Pour un sexe et une classe d'âge identiques, de nombreuses enquêtes ont montré que le taux annuel des fractures augmentait depuis une cinquantaine d'année. Cette augmentation a été observée à plusieurs sites osseux, au niveau de l'extrémité supérieure du fémur, elle concerne plutôt les hommes. Elle a été signalée dans les pays limitrophes de la France (Grande-Bretagne, Belgique, Pays-Bas, Italie, Espagne), dans les pays nordiques (Suède, Norvège, Finlande, Danemark) aux États-Unis et au Canada. Pour la France, nous ne disposons d'aucune donnée.

Plusieurs explications ont été proposées, aucune ne prédomine : l'augmentation pourrait résulter de l'application plus systématique du traitement chirurgical aux patients les plus âgés, d'une définition moins restrictive des FESF, ou d'une meilleure structuration du recueil de l'information [14]. D'autres hypothèses font prévaloir les mutations de notre mode de vie durant ce dernier quart de siècle : on peut noter la diminution de l'activité physique, qu'elle soit profes-

sionnelle (la mécanisation des secteurs professionnels primaire et secondaire, l'accroissement des professions du secteur tertiaire par rapport aux deux autres secteurs), de loisir (le nombre d'heures quotidiennes immobilisé devant la télévision), ou domestique (l'utilisation systématique de la voiture, même sur de courtes distances). Mais il n'a jamais été clairement prouvé que la baisse de l'activité physique ait un rôle de premier plan dans le développement de l'ostéoporose. Plusieurs hypothèses nutritionnelles pourraient être suspectées : 1) les modifications des habitudes alimentaires depuis 40 ans ; 2) les effets tardifs d'une déficience nutritionnelle occasionnée par les guerres ; 3) les variations de la prévalence de l'obésité et de ses effets antifracturaire, l'un antichoc et l'autre hormonal ; 4) la consommation d'alcool auquel on pourrait associer le tabac. Un dernier ensemble d'hypothèses est lié, directement ou non, à l'activité médicale : 1) la découverte et la prescription de l'hormonothérapie substitutive lors de la ménopause ; 2) le recours spontané, abusif et anarchique aux médicaments psychotropes ; 3) l'augmentation de l'espérance de vie qui, peut-être, ne serait pas accompagnée d'une augmentation parallèle de l'espérance de vie sans maladie.

Le lien entre les fractures

Il y a des sujets qui, de par leur fragilité osseuse ou/et leur propension à chuter sont plus précocement exposés aux risques fracturaires. On pourrait donc se demander, en termes probabilistes, si la survenue d'une fracture présage de la survenue ultérieure d'une autre fracture. Plusieurs études ont confirmé cette hypothèse. Par exemple, des auteurs suédois [15] ont analysé 1 649 sujets qui, entre 1968 et 1972, avaient fracturé l'extrémité distale de l'avant-bras. Combien d'entre eux avaient eu ultérieurement une FESF ? Ces auteurs disposaient d'un suivi médical jusqu'en 1991 pour 1 338 de ces patients. Le risque était établi comparativement au nombre de FESF survenues parmi 1 338 témoins, sans fracture de l'avant-bras, apparié par classes d'âge et par sexe et résidant dans la même localité entre 1968 et 1972. La conclusion était la suivante : les hommes ayant précédemment fracturé avaient 2,3 fois plus de risque d'avoir ultérieurement une FESF et les femmes 1,5 fois.

COÛT DE L'OSTÉOPOROSE, BÉNÉFICE DE SA PRÉVENTION

On distingue classiquement : 1) les coûts directs, c'est-à-dire toutes les charges financières découlant de l'action thérapeutique (actes médicaux, pharmacie, hospitalisation) et des dépenses annexes (transport, aménagement de l'habitat...); 2) les coûts indirects correspondant à toutes les pertes de production du malade et de son entourage ; 3) les coûts intangibles ou coûts psychologiques, ou encore coûts non-marchands, où les uns peuvent être évalués par l'intermédiaire de prix fictifs (perte d'activité domestique, pertes de loisirs...), les autres concernent tout ce qui touche à la qualité de vie, pour la mesure de laquelle une multitude d'échelles spécifiques d'une maladie ou non (échelles génériques) sont proposées.

Mais en pratique, de quoi dispose-t-on pour évaluer le coût ? On dispose de la fraction du coût la plus facile d'accès : le coût direct, le plus souvent à la phase d'hospitalisation, et qui plus est en secteur public. Ainsi fait, il suffit actuellement de multiplier la durée de séjour par le tarif de prestation pour chacun des services ayant accueilli le patient. Que représente ce coût ? Les tarifs journaliers de prestation sont calculés, pour différentes catégories de services hospitaliers, en divisant la totalité des dépenses d'exploitation de l'hôpital par le nombre moyen de journées d'hospitalisation prévu dans le service considéré. Gardons en mémoire que les dépenses concernant les médicaments distribués, les actes pratiqués à l'intérieur d'un service, les soins infirmiers, sont intégrés dans le coût global de fonctionnement de la comptabilité hospitalière, sans que l'on puisse isoler la part attribuable à chaque patient. Par

ailleurs, on ne peut restreindre l'évaluation du coût à un flux de dépenses, telles les indemnités journalières qui sont un transfert du pouvoir d'achat des bien-portants aux malades. Pour l'économiste, le coût correspond à l'ensemble des ressources nécessaires à la production des biens ou services de soins qui, ainsi affectées, ne sont plus disponibles pour d'autres objectifs.

Des évaluations rudimentaires, mais opérationnelles, ont permis d'établir en France plusieurs estimations du seul coût des fractures de l'extrémité supérieure du fémur. Malgré la très grande diversité des sources d'informations, des procédures d'échantillonnage et des hypothèses de base, ces estimations apparaissent singulièrement voisines. Pour Camus [16], le coût annuel de chirurgie et de rééducation des femmes et des hommes de 70 ans et plus serait de 4 milliards de francs. Pour Emeriau [17], il serait également de 4 milliards de francs, mais il inclut la convalescence en plus. Pour Lévy [18], le coût de la chirurgie et de sa réhabilitation serait de 3,5 milliards de francs, il se limite toutefois aux femmes de 45 ans et plus. Pour Trèves [19, 20], le coût hospitalier, incluant la chirurgie et le suivi post-opératoire des patients des deux sexes, pour des limites d'âges non précisées, serait de 2,8 milliards de francs. Gardons en mémoire qu'il ne s'agit pas là d'une comptabilité analytique hospitalière, d'une analyse micro-économique des prix de revient réels des consommations médicales individuelles. Mais, comme le soulignent certains économistes, il pourrait être illusoire d'appliquer au système de production des biens et services de soins un instrument de pilotage micro-économique bien adapté à des entreprises évoluant en économie de marché et de concurrence.

Certains économistes soulignent que d'un point de vue décisionnel, un choix doit se baser uniquement sur des études de type coût-bénéfice. Dans le domaine de l'ostéoporose, quelques tentatives ont été publiées. Ainsi, Clark et Schuttinga [21] se sont posés la question suivante : quelle économie ferait-on 40 ans après avoir soumis à un examen systématique de densité minérale osseuse 100 000 femmes de 50 ans, et après avoir prescrit durant 15 ans une hormonothérapie substitutive à celles d'entre elles qui présentaient le plus grand risque de fracturer ? Les auteurs concluaient à un bénéfice de 27,6 millions de dollars. Sans discuter l'idée du bénéfice réalisé, force est de constater que ces simulations reposent sur des prémisses épidémiologiques bien hypothétiques. La connaissance de la réduction du coût repose sur : 1) l'estimation de la baisse de l'incidence des différents types de fractures ostéoporotiques qui peut être attribuée au traitement ; 2) l'évaluation du gain ainsi réalisé sur les soins, la réhabilitation, les conséquences fonctionnelles et sociales ; 3) duquel il faut soustraire les dépenses afférentes au dépistage densitométrique, au traitement hormonal et à la surveillance spécifique qu'il nécessite, auxquels on applique des taux d'actualisation qui à long terme, sont imprévisibles. Il faudrait aussi quitter le domaine de l'ostéoporose, et intégrer aux cal-

culs les coûts engendrés par les autres avantages et inconvénients thérapeutiques du traitement hormonal substitutif [22]. Si les dépenses peuvent apparaître quantifiables, qu'en est-il de l'estimation des gains attendus, alors que l'épidémiologie descriptive des fractures de l'ostéoporose demeure encore si difficile à établir dans son ensemble ?

CONCLUSIONS

Malgré les nombreuses données publiées de par le monde sur tous les aspects fracturaire de l'ostéoporose, la globalité du problème reste difficile à chiffrer en un même temps et même lieu géographique. Mais ces chiffres ont un double niveau informatif, et donc une double fonction. L'une est qualitative et média-tique : les taux d'incidence et de prévalence de l'ostéoporose, présents et futurs, sont impressionnantes ; ils

devraient avoir le juste mérite d'attirer l'attention des professions de santé sur l'ampleur du problème et l'urgence des mesures à mettre en œuvre. L'essentiel du message est sans doute là. L'autre information est numérique et s'adresse à la planification du système de soin. Dans le schéma décisionnel coût/bénéfice, face à des alternatives thérapeutiques, telle l'hormonothérapie substitutive qui s'adresse pour de nombreuses années à de vastes populations croissantes, la baisse des chiffres fournis par l'épidémiologie descriptive des fractures et de leurs conséquences doit être l'objectif princeps. Actuellement cette comptabilité a de nombreuses zones d'ombres, elle demeure un axe de recherche.

Remerciements

Nous remercions vivement M. Dinh (INSEE, Paris), Dr Garros (ORSA, Bordeaux), Pr Juvin (Hôpital Michalon, Grenoble), Dr Hatton (INSERM, Le Vésinet), Dr Miravet (Hôpital Lariboisière, Paris) et Pr Ribot (Hôpital Purpan, Toulouse) qui nous ont communiqué leurs données.

RÉFÉRENCES

- Melton L.J. III, Kan S.H., Wahner H.W., Riggs B.L. – Lifetime fracture risk: an approach to hip fracture risk assessment based on bone mineral density and age. *J. Clin. Epidemiol.*, 1988, 10, 985-994.
- Brown W.S., Seeley D.G., Vogt T.M., Cummings S.R. – Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. *Lancet*, 1991, 338, 355-358.
- Tiret L., Hatton F., Maujol L. – L'activité chirurgicale en France. Une enquête prospective nationale (1978-1982). *Brochure, INSERM U164*, 1985, pp. 317-377.
- Baudoin C., Fardellone P., Potard V., Sebert J.L. – Fractures of the proximal femur in Picardy, France, in 1987. *Osteoporosis Int.*, 1993, 3, 1, 43-49.
- Myers A.H., Robinson E.G., Van Natta M.L., Michelson J.D., Collins K., Baker S.P. – Hip fractures among the elderly: factors associated with in-hospital mortality. *Am. J. Epidemiol.*, 1991, 134, 10, 1128-1137.
- Mullen J.O., Mullen N.L. – Hip fracture mortality. A prospective, multifactorial study to predict and minimize death risk. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 1992, 280, 214-222.
- Nelson D.A., Kleerekoper M., Peterson E.L. – Reversal of vertebral deformities in osteoporosis: measurement error or rebound. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, 9, 7, 977-982.
- Mann T., Oviatt S.K., Wilson D., Nelson D. et coll. – Vertebral deformity in men. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7, 11, 1259-1265.
- Melton L.J. III, Chrischilles E.A., Cooper C., Lane A.W., Riggs B.L. – How many women have osteoporosis? *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7, 1005-1010.
- Jacobsen S.J., Cooper C., Gottdiener M.S., Goldberg J., Yahnke D.P., Melton III L.J. – Hospitalization with vertebral fracture among the aged: a national population-based study, 1986-1989. *Epidemiology*, 1992, 3, 515-518.
- Baron J.A., Karagas M.R. – Medicare studies of vertebral fractures. *Epidemiology*, 1992, 3, 475-476.
- Gonzalez-Calvin J.L., Garcia-Sanchez A. et coll. – Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. *Alcohol & Alcoholism*, 1993, 28, 5, 571-579.
- Riggs B.L., Melton L.J. III. – Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am. J. Med.*, 1983, 75, 899-901.
- Dargent P., Bréart G. – Increasing number of hip fractures: are the elderly at greater risk of hip fracture today than yesterday? *Facts Res. Gerontol.*, 1993, 7, 207-216.
- Mallmin H., Ljungblad S., Persson I., Naessens T. et coll. – Fracture of the distal forearm as a forecaster of subsequent hip fracture: a population-based cohort study with 24 years of follow-up. *Calcif. Tissue Int.*, 1993, 52, 269-272.
- Camus J.P. – Le prix de la santé. *Gazette Médicale*, 1990, 20, 3537.
- Emeriau J.P., Maurette P., Tiret L., Nicaud V., Garros B. – Morbidité et coût des fractures du col. *Gazette Médicale*, 1991, 17, 31-36.
- Levy E. – Cost analysis of osteoporosis related to untreated menopause. *Clin. Rheumatol.*, 1989, 8 (suppl. 2), 76-82.
- Trèves R., Arnaud M., Bertin P., Desproges-Gotteron R. – Évaluation du coût hospitalier des fractures du col du fémur. *Rev. Rhum.*, 1989, 56, 7, 569-574.
- Trèves R., Burki F., Hugon J., Arnaud M., Jacob P., Lubeau M., Tabaraud F., Desproges-Gotteron R. – Évaluation du coût hospitalier de l'ostéoporose sur une période de deux ans. *Rev. Rhum.*, 1985, 52, 3, 191-193.
- Clark A.P., Schuttinga J.A. – Targeted estrogen/progestogen replacement therapy for osteoporosis: Calculation of health care cost savings. *Osteoporosis Int.*, 1992, 2, 195-200.
- Le Galès C. – Évaluation économique de la ménopause et de ses traitements. In : Caulin C., Chastang C., Kuntz D., *Évaluation des traitements de la ménopause*, pp. 126-136. Paris, Springer-Verlag. Collection Recherche Clinique & Décision Thérapeutique, 1992.
- Garros B., Brice L., Tiret L., Nicaud V. – *Les accidents et intoxications graves en Aquitaine en 1986. Les accidents domestiques. ORSA-INSERM, juin 1989. Rapport interne*.
- Ribot C., Miravet L., Chaumet-Riffaud Ph. – Données épidémiologiques des fractures du col du fémur en France : résultats préliminaires de l'étude MEDOS. In : Simon L., Vidal J., Hérisson Ch., Sebert J.L., Marcelli C., *La fracture de l'extrémité supérieure du fémur*, pp. 221-227. Paris, Masson, Collection de la pathologie locomotrice, 20, 1991.

25. Fleiss J.L. – *Statistical methods for rates and proportions. Second Ed.* J. Wiley and Sons, 1985.
26. Recensement général de la population de 1990. *Évolutions démographiques 1975-1982-1990. Picardie, INSEE, 1991.*
27. Frandsen P.A., Kruse T. – Hip fracture in the county of Funen, Denmark. Implications of demographic aging and changes in incidence rates. *Acta Orthop. Scand.*, 1983, 54, 681-686.
28. Lüthje P. – Incidence of hip fracture in Finland. A forecast for 1990. *Acta Orthop. Scand.*, 1985, 56, 223-225.
29. Boyce W.J., Vessey M.P. – Rising incidence of fracture of the proximal femur. *Lancet*, 1985, 1, 150-151.
30. Rees J.L. – Secular changes in the incidence of proximal femoral fracture in Oxfordshire: a preliminary report. *Community Med.*, 1982, 4, 100-103.
31. Gallanagh S.C., Martin A., Millard P.H. – Regional survey of femoral neck fractures. *BMJ*, 1976, 2, 1496-1497.
32. Falch J.A., Ilebekk A., Slungaard U. – Epidemiology of hip fractures in Norway. *Acta Orthop. Scand.*, 1985, 56, 12-16.
33. Finsen V., Benum P. – Changing incidence of hip fractures in rural and urban areas of central Norway. *Clin. Orthop.*, 1987, 218, 104-110.
34. Jarnlo G.B., Jakobsson B., Ceder L., Thorngren K.G. – Hip fracture incidence in Lund, Sweden, 1966-1986. *Acta Orthop. Scand.*, 1989, 60, 278-282.
35. Hedlund R., Lindgren U., Ahlbom A. – Age and sex-specific incidence of femoral neck and trochanteric fractures. *Clin. Orthop.*, 1987, 222, 132-139.
36. Nydegger V., Rizzoli R., Rapin C.H. et coll. – Epidemiology of fractures of the proximal femur in Geneva: incidence, clinical and social aspects. *Osteoporosis Int.*, 1991, 2, 42-47.
37. Solomon L. – Osteoporosis and fracture of the femoral neck in the South African Bantu. *J. Bone Joint Surg.*, 1968, 50B, 1, 2-13.
38. Chalmers J., Ho K.C. – Geographical variations in senile osteoporosis. *J. Bone Joint Surg.*, 1970, 52B, 4, 667-675.
39. Wong P.C. – Fracture epidemiology in a mixed Southeastern Asian Community (Singapore). *Clin. Orthop.*, 1966, 45, 55-61.
40. Silverman S.L., Madison R.E. – Decreased incidence of hip fracture in Hispanics, Asians, and blacks: California Hospital Discharge Data. *Am. J. Public Health*, 1988, 78, 1482-1483.
41. Farmer M.E., White L.R., Brody J.A., Bailey K.R. – Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am. J. Public Health*, 1984, 74, 12, 1374-1380.
42. Gallagher J.C., Melton L.J., Riggs B.L., Bergstrath E. – Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin. Orthop.*, 1980, 150, 163-171.
43. Fisher E.S., Baron J.A., Malenka D.J., Barrett J.A., Kniffin W.D., Whaley F.S., Bubolz T.A. – Hip fracture incidence and mortality in New England. *Epidemiology*, 1991, 2, 2, 116-122.
44. Alffram P., Bauer G.C.H. – Epidemiology of fractures of the forearm. *J. Bone Joint Surg.*, 1962, 44A, 105-114.
45. Miller S.W.M., Grimley Evans J. – Fractures of the distal forearm in Newcastle: an epidemiological survey. *Age Ageing*, 1985, 14, 155-158.
46. Muscat Baron Y., Brincat M., Galea R., Muscat Baron A. – The epidemiology of osteoporotic fractures in a Mediterranean country. *Calcif. Tissue Int.*, 1994, 54, 365-369.

RÉPERTOIRE DES ANNONCEURS

Bourbon-Lancy, Station thermale, 4^e de couv. – Expansion Scientifique Française, Entretiens de Bichat 1996, 3^e de couv. – Eurothermes, Les stations thermales Eurothermes. Une santé qui coule de source, p. 20.

Évaluation transversale et longitudinale de la perte osseuse tardive

J.L. SEBERT, P. FARDELLONE

RÉSUMÉ

La perte osseuse est particulièrement importante dans les années qui suivent l'installation de la ménopause et ses conséquences sont bien connues. La réalité même d'une perte osseuse persistante chez le sujet âgé a été mise en doute. Les études portant sur l'évolution de la masse osseuse avec l'âge n'ont généralement inclus qu'un nombre limité de sujets âgés et certaines de ces études concluaient à une atténuation, voire même à un arrêt de la perte osseuse pour les tranches d'âge les plus vieilles. Les études récentes tant transversales que longitudinales démontrent clairement que la perte osseuse persiste chez le sujet âgé et tend même à s'accentuer chez le sujet très âgé. L'évolution de la masse osseuse avec l'âge diffère en fonction du site de mesure de densité osseuse. La densité osseuse radiale ou fémorale diminue linéairement avec l'âge chez le sujet âgé, dans les deux sexes. Au contraire, la densité osseuse lombaire reste stable ou tend même à augmenter avec l'âge. Au site fémoral, le taux de perte osseuse est en moyenne d'1 p. cent par an et la vitesse de perte osseuse tend à s'accentuer avec l'âge. L'insuffisance vitaminique D et l'hyperparathyroïdisme secondaire influencent la masse osseuse du sujet âgé à côté d'autres facteurs comme le poids, le niveau d'apports calciques, l'activité physique et la force musculaire. Des mesures de prévention doivent être appliquées au sujet âgé de façon à prévenir la perte osseuse tardive et ses conséquences sur le risque fracturaire.

Mots clés : Densité osseuse – Perte osseuse – Sujet âgé – Vieillissement.

On insiste beaucoup sur l'accélération de la perte osseuse qui survient après l'installation de la ménopause. Cette accélération de la perte osseuse est particulièrement nette dans les trois à cinq premières années qui suivent l'installation de la ménopause et contribue de façon déterminante à la fragilisation du squelette. Ceci souligne l'intérêt d'une prévention pré-

Service de Rhumatologie, CHU Nord, 80054 AMIENS, CEDEX 1.
Reçu le 8 février 1996.

SUMMARY

Cross-sectional and longitudinal studies about late bone loss. – Bone loss is particularly important in the immediate years following the menopause and the consequences of this accelerated bone loss are well emphasized. The reality of a persistent bone loss in the elderly is much more debated. Studies of bone mineral density have generally included a limited number of elderly subjects and some of these studies concluded that bone loss tends to decline or even to cease with advancing age. Recent cross-sectional and longitudinal studies clearly show that bone loss persists and even tends to increase with age in elderly subjects. The evolution of bone mass with age differs according to the site of measurement of bone mineral density (BMD). Radial and femoral BMD decrease linearly with age in elderly men and women. In contrast, BMD remains unchanged or even increases at the spine. At the femoral site the rate of bone loss is on average 1 p. cent per year and tends to increase with advancing age. Vitamin D insufficiency and secondary hyperparathyroidism influence bone mass in the elderly, as other factors including weight, calcium intake, physical activity and muscle strength. Prevention strategies should be applied to elderly people in order to prevent late bone loss and its consequences on fracture risk.

Key words : Bone density – Bone loss – Elderly – Ageing.

coce de la perte osseuse par l'hormonothérapie substitutive.

Qu'en est-il chez le sujet âgé ?

Les études transversales mesurant plus particulièrement la masse osseuse au rachis lombaire montrent qu'avec l'avancée en âge, la perte osseuse a tendance à s'atténuer, voire à s'annuler ou même s'inverser dans les tranches de population les plus âgées, après 75 ans.

Ces constatations ont amené à s'interroger sur l'exis-

tence même d'une perte osseuse tardive et sur la signification des mesures de masse osseuse chez les sujets âgés.

Les résultats d'études récentes transversales et surtout longitudinales montrent indiscutablement que la perte osseuse continue même à un âge avancé de la vie. Il a par ailleurs été récemment établi que la mesure de densité osseuse permettait de prédire la survenue ultérieure de fractures périphériques aussi bien après 75 ou 80 ans, qu'à un âge plus jeune [10]. Le risque relatif de survenue d'une fracture est ainsi multiplié par un facteur 2 pour toute diminution d'une déviation standard de la densité osseuse, aussi bien à 80 ans qu'à 65 ans.

PROBLÈMES MÉTHODOLOGIQUES LIÉS À L'ÉVALUATION DE LA PERTE OSSEUSE AVEC L'ÂGE

L'évaluation de la perte osseuse avec l'âge a été principalement étudiée en utilisant la technique d'absorptiométrie biphotonique appliquée à divers sites. Cette méthode permet d'apprécier une densité surfacique, le contenu minéral osseux mesuré dans la zone d'intérêt étant rapporté à la surface projetée de la pièce osseuse. Les dimensions de la pièce osseuse, elles-mêmes fonction de la taille du sujet, influent sur la mesure de densité surfacique (corrélation positive entre la densité osseuse et la taille du sujet). L'existence de lésions arthrosiques a également tendance à augmenter la densité osseuse. L'augmentation avec l'âge de la graisse intramédullaire contribue, à l'opposé, à diminuer artificiellement la densité osseuse.

Des facteurs confondants supplémentaires interviennent lors des études transversales. Ainsi, lors de l'établissement de courbes de normalité, les effectifs de sujets âgés ou très âgés sont généralement considérablement plus faibles que ceux des sujets plus jeunes, ce qui limite la signification des résultats. Par ailleurs, les études transversales ont tendance à sélectionner les sujets âgés en meilleure santé relative, qui sont plus mobiles et plus disponibles pour participer aux enquêtes. Il existe enfin, un lien entre diminution de la densité osseuse et excès de mortalité qui contribue à sous-représenter les sujets âgés ostéopéniques.

ÉVALUATION DE LA PERTE OSSEUSE TARDIVE : RÉSULTATS DES ÉTUDES TRANSVERSALES

Plusieurs études transversales récentes se sont intéressées spécifiquement à l'évaluation de la perte osseuse tardive et portent sur des effectifs importants de sujets âgés.

Dubœuf et coll. [2] ont étudié la densité osseuse fémorale dans une population de 128 femmes âgées de 70 à 95 ans, et ont montré qu'elle diminuait linéairement d'environ 2 p. cent par an.

Hannan et coll. [5] ont étudié à Framingham une large population de sujets âgés de 68 à 98 ans, comprenant 716 femmes et 448 hommes. Il existait une diminution linéaire significative de la densité osseuse avec l'âge aux différents sites de l'extrémité supérieure du fémur et à la partie proximale du radius. Cette diminution de la masse osseuse avec l'âge était comparable dans les deux sexes. La perte annuelle chez la femme était de - 0,68 p. cent au col fémoral, - 0,88 p. cent à la partie proximale du radius. Elle était moindre dans la région trochantérienne (- 0,53 %) et inexistante au site ultradistal du radius (- 0,16 %).

L'étude de Nguyen et coll. [11] réalisée en Australie (Dubbo) porte sur une population de 709 hommes et 1 080 femmes âgés de plus de 60 ans. Dans toutes les tranches d'âge entre 60 et plus de 85 ans, la densité osseuse ajustée pour le poids et la taille est en moyenne 15 à 20 p. cent plus élevée chez l'homme que chez la femme, au rachis lombaire comme au col fémoral. Entre 60 et 80 ans, la densité osseuse lombaire ne diminue pas chez l'homme, alors qu'une réduction de 10 p. cent est observée chez la femme. Au col fémoral, la densité osseuse diminue entre 60 et 80 ans de 19 p. cent chez la femme et de 10 p. cent chez l'homme.

L'étude de Blunt et coll. [1] réalisée en Californie (Rancho Bernado) porte sur une population de 672 hommes et 981 femmes âgés de 50 à 98 ans. La densité osseuse a été mesurée au rachis lombaire, au radius (site proximal et ultra-distal) et au fémur (totalité de l'extrémité supérieure du fémur, col, régions trochantérienne et inter-trochantérienne). Chez l'homme, la densité osseuse diminue à tous les sites mesurés sauf le rachis où il existe une tendance à l'augmentation avec l'âge. La perte osseuse est chez l'homme, linéaire entre 50 et plus de 90 ans. Chez la femme, la perte osseuse survient à tous les sites. Elle est plus marquée entre 50 et 60 ans, mais reste linéaire après 60 ans à tous les sites.

ÉVALUATION DE LA PERTE OSSEUSE TARDIVE : RÉSULTATS DES ÉTUDES LONGITUDINALES

L'étude de Jones [7] est une étude longitudinale prolongeant l'étude transversale précédemment citée, réalisée à Dubbo en Australie. L'évolution de la densité osseuse lombaire et fémorale a été évaluée sur une période de 2,5 ans chez 385 femmes et 241 hommes âgés de plus de 60 ans. La perte osseuse au col fémoral est en moyenne de - 0,96 p. cent/an chez la femme et de - 0,82 p. cent chez l'homme. Dans les deux sexes,

la perte osseuse annuelle a tendance à s'accentuer avec l'âge. La densité osseuse lombaire ne varie pas significativement chez la femme et il existe même une tendance à l'augmentation chez l'homme.

L'étude de Greenspan [4] réalisée à Boston porte sur 85 femmes âgées de 66 à 93 ans, suivies longitudinalement sur une période d'un an avec évaluation de la densité osseuse fémorale et lombaire. La densité osseuse lombaire augmente durant cette période en moyenne de + 0,97 p. cent. Par contre, une perte osseuse significative est observée au fémur : - 0,95 p. cent pour la totalité de l'extrémité supérieure du fémur ; - 0,74 p. cent pour la région trochantérienne ; - 1,14 p. cent pour la région inter-trochantérienne, la diminution au col fémoral n'atteignant pas le seuil de signification statistique.

L'étude de Hannan [6] prolonge l'étude transversale de Framingham précédemment citée. L'évolution de la densité osseuse radiale a été évaluée chez 508 femmes et 287 hommes âgés de 64 à 91 ans et suivis durant une période moyenne de 4 ans. Une perte osseuse significative est observée chez la femme comme chez l'homme dans toutes les tranches d'âge.

Sur cette période de 4 ans, la perte osseuse tend à s'accentuer avec l'âge chez la femme : - 3,5 p. cent/4 ans entre 65 et 70 ans ; - 6,1 p. cent/4 ans entre 80 et 85 ans. Chez l'homme, la perte osseuse est de - 3,1 p. cent/4 ans entre 65 et 70 ans et de - 1,6 p. cent/4 ans entre 80 et 85 ans.

FACTEURS INFLUENÇANT LA PERTE OSSEUSE DU SUJET ÂGÉ

Le poids et les variations de poids semblent jouer un rôle important sur la densité osseuse des sujets âgés. Felson et coll. [3] ont évalué le lien entre poids et densité osseuse sur une large population de 693 femmes et 439 hommes d'âge moyen 76 ans (population de Framingham). Ils ont pu démontrer que le poids et sa variation dans le temps étaient des facteurs déterminants de la masse osseuse à tous les sites (radius, fémur, rachis) chez la femme, expliquant environ 20 p. cent de la variance de la masse osseuse. Chez l'homme, ces facteurs n'intervenaient que dans une moindre proportion (10 % de la variance) et uniquement au rachis et au fémur. L'interaction entre poids et masse osseuse semble surtout être expliquée par un effet mécanique d'augmentation des contraintes appliquées sur les os porteurs.

La fonction rénale tend à diminuer avec l'âge. Il a pu être montré [13] que la clairance de la créatinine était indépendamment de l'âge fortement corrélée avec la densité osseuse lombaire ou radiale dans une population de 77 femmes âgées de 41 à 86 ans. Dans cette étude, la parathormone n'a été mesurée que chez 43 femmes et était corrélée négativement avec la clai-

rance de la créatinine mais pas avec la densité osseuse. Les mécanismes expliquant ce lien entre fonction rénale et masse osseuse restent inconnus.

L'influence des habitudes de vie sur la masse osseuse a été évaluée dans l'étude précédemment citée de Nguyen (Dubbo study) [11]. Dans cette étude, portant sur une large population de sujets âgés des 2 sexes, il a pu être démontré que la consommation de tabac, les apports calciques et la force musculaire du quadriceps influençaient significativement la masse osseuse. L'étude récente de Kritz-Silverstein [8] portant sur 649 femmes âgées de plus de 65 ans confirme l'importance de la force musculaire sur la masse osseuse en montrant que la force de préhension de la main est significativement correlée non seulement avec la densité du radius, mais également avec la densité osseuse lombaire et fémorale.

Le statut vitaminique D et la fonction parathyroïdienne ont une influence importante sur la masse osseuse des sujets âgés. L'étude récente de Ooms et coll. [12] réalisée en Hollande, porte sur un échantillon de 330 femmes âgées de plus de 70 ans. Chez ces femmes, la densité osseuse mesurée au col fémoral était inversement corrélée avec le taux de parathormone. En-dessous d'un seuil de 12 ng/ml de 25 hydroxyvitamine D circulante, une corrélation positive très significative était observée entre taux de 25 OH D et densité osseuse du col fémoral. Cette relation n'existe plus au-dessus de ce taux de 25 OH D. Ces résultats démontrent que l'insuffisance vitaminique D est un facteur de perte osseuse du sujet âgé. P. Meunier a pu également démontrer l'existence d'une corrélation négative entre taux de parathormone et densité osseuse fémorale dans une population de 128 femmes âgées de 70 à 95 ans [9].

CONCLUSION

Les études transversales et surtout longitudinales effectuées sur des populations importantes de sujets âgés et très âgés montrent que la perte osseuse reste linéaire à partir de 65 ans jusqu'à la fin de la vie dans les deux sexes. Cette perte osseuse est constatée à tous les sites de mesure de la densité osseuse sauf au rachis lombaire en incidence antéro-postérieure. Même après 65 ans, la vitesse de perte osseuse ne diminue pas avec l'âge, mais a plutôt tendance à s'accentuer. Au fémur, cette perte osseuse tardive est en moyenne d'environ 1 p. cent par an. L'insuffisance vitaminique D et l'hyperparathyroïdisme secondaire sont impliqués dans cette perte osseuse du sujet âgé à côté d'autres facteurs comme le poids, le niveau d'apport calcique, l'activité physique et la force musculaire. Les conséquences de cette perte osseuse tardive sur l'augmentation du risque fracturaire justifient d'appliquer des mesures de prévention comme la supplémentation vitamino-calcique.

RÉFÉRENCES

1. Blunt B.A., Klaubert M.R., Barrett-Connor E.L., Edelstein S.L. – Sex differences in bone mineral density in 1 653 men and women in the sixth through tenth decades of life: the Rancho Bernardo Study. *J. Bone Min. Res.*, 1994, 9, 9, 1333-1338.
2. Dubœuf F., Braillon P., Chapuy M.C., Haond P., Hardouin C., Meary M.F., Delmas P.D., Meunier P.J. – Bone mineral density of the hip measured with dual energy X ray absorptiometry in normal elderly women and in patients with hip fracture. *Osteoporosis Int.*, 1990, 1, 242-249.
3. Felson D.T., Zhang Y., Hannan M.T., Anderson J.J. – Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J. Bone Min. Res.*, 1993, 8, 5, 567-573.
4. Greenspan S.L., Maitland L.A., Myers E.R., Krasnow M.B., Kido T.H. – Femoral bone loss progresses with age: a longitudinal study in women over age 65. *J. Bone Min. Res.*, 1994, 9, 12, 1959-1965.
5. Hannan M.T., Felson D.T., Anderson J.J. – Bone mineral density in elderly men and women: results from the Framingham osteoporosis study. *J. Bone Min. Res.*, 1992, 7, 5, 547-553.
6. Hannan M.T., Kiel D.P., Mercier C.E., Anderson J.J., Felson D.T. – Longitudinal bone mineral density (BMD) change in elderly men and women: the Framingham osteoporosis study. *J. Bone Min. Res.*, 1994, 9, S1, S130.
7. Jones G., Nguyen T., Sambrook P., Kelly P.J., Eisman J.A. – Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *BMJ*, 1994, 309, 691-695.
8. Kritz-Silverstein D., Barret-Connor E. – Grip strength and bone mineral density in older women. *J. Bone Min. Res.*, 1994, 9, 1, 45-51.
9. Meunier P.J., Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P.D., Dubœuf F. – Can we stop bone loss and prevent hip fractures in the elderly? *Osteoporosis Int.*, 1994, 4, S71-76.
10. Nevitt M.C., Johnell O., Black D.M., Ensrud K., Genant H.K., Cummings S.R. – Bone mineral density predicts non spine fractures in very elderly women. *Osteoporosis Int.*, 1994, 4, 325-331.
11. Nguyen T.V., Kelly P.J., Sambrook P.N., Gilbert C., Pocock N.A., Eisman J.A. – Lifestyle factors and bone density in the elderly: implications for osteoporosis prevention. *J. Bone Min. Res.*, 1994, 9, 9, 1339-1346.
12. Ooms M.E., Lips P., Roos J.C., Van der Vijgh J.F., Popp-Snijders C., Bezemer P.D., Bouter L.M. – Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J. Bone Min. Res.*, 1995, 10, 8, 1177-1184.
13. Yendt E.R., Cohan M., Jarzylo S., Jones G., Rosenberg G. – Bone mass is related to creatinine clearance in normal elderly women. *J. Bone Min. Res.*, 1991, 6, 10, 1043-1050.

LES STATIONS THERMALES EUROTHERMES

UNE SANTÉ QUI COULE DE SOURCE.

Pour entamer, amplifier ou entretenir des résultats thérapeutiques positifs et durables,
9 stations thermales au service de la santé de vos patients.

AX-LES-THERMES Ariège Rhumatologie O.R.L. Voies Respiratoires	BAGNERES-DE-BIGORRE Hautes-Pyrénées Rhumatologie Stress, État Dépressif O.R.L. Voies Respiratoires	CAPVERN-LES-BAINS Hautes-Pyrénées Reins, Foie, Vésicule, Goutte Obésité, excès de poids Rhumatologie	CAUTERETS Hautes-Pyrénées O.R.L. Voies Respiratoires Rhumatologie	CHATEL-GUYON Auvergne Voies Digestives-intestins Affections Tropicales Obésité, Excès de Poids,
CILAOS Ile de La Réunion Rhumatologie Appareil Digestif Maladies Métaboliques	DIGNE-LES-BAINS Alpes de Haute-Provence Rhumatologie O.R.L. Voies Respiratoires	LES EAUX-BONNES Pyrénées-Atlantiques O.R.L. Voies Respiratoires Rhumatologie	ROCHEFORT-SUR-MER Charente-Maritime Rhumatologie, Dermatologie Phlébologie	



Pour recevoir une documentation gratuite, retourner ce coupon à : EUROTHERMES. 87 av. du Maine - 75014 PARIS - Tél. : (1) 43 27 12 50

NOM	PRÉNOM	PTC	
ADRESSE	TEL	<input type="checkbox"/> AX-LES-THERMES	<input type="checkbox"/> LES EAUX-BONNES
CODE POSTAL	VILLE	<input type="checkbox"/> BAGNERES-DE-BIGORRE	<input type="checkbox"/> DIGNE-LES-BAINS
		<input type="checkbox"/> CAPVERN-LES-BAINS	<input type="checkbox"/> ROCHEFORT-SUR-MER
		<input type="checkbox"/> CAUTERETS	<input type="checkbox"/> CILAOS
		<input type="checkbox"/> CHATEL-GUYON	<input type="checkbox"/> TOUTES

Nouveaux marqueurs biochimiques du remodelage osseux et perte osseuse tardive

P. GARNERO

RÉSUMÉ

L'ostéoporose est caractérisée par des anomalies du remodelage osseux qui peuvent être évaluées par la mesure de marqueurs biochimiques de la résorption et de la formation osseuse. L'ostéocalcine et la phosphatase alcaline osseuse sérique (formation), la pyridinoline et les peptides du collagène de type I urinaires (résorption) sont aujourd'hui les plus performants. Plusieurs études utilisant ces nouveaux marqueurs ont montré que le remodelage osseux augmente de façon importante après la ménopause et reste élevé même dans une période éloignée de la ménopause ainsi que chez les femmes âgées. Un haut niveau de remodelage osseux est associé à une masse osseuse abaissée chez les femmes âgées. Des données récentes suggèrent que certains des nouveaux dosages immunologiques de la pyridinoline et de ses peptides pourraient prédire la survenue des fractures de la hanche chez la femme âgée. Ainsi, les marqueurs biochimiques pourraient être utilisés en combinaison avec une mesure de masse osseuse afin d'améliorer l'identification des femmes ménopausées à risque d'ostéoporose. Le traitement des femmes âgées avec des thérapies antirésorptives telles que les estrogènes et les bisphosphonates s'accompagne d'une diminution rapide du niveau des marqueurs biochimiques, qui est corrélée avec l'augmentation à long terme de la masse osseuse mesurée par absorptionnieté double énergie à rayons X. Les marqueurs biochimiques devraient donc être utiles pour suivre l'efficacité des traitements chez les patients ostéoporotiques.

Mots clés : Ostéoporose sénile – Marqueurs biochimiques – Pyridinoline – Fracture – Thérapies antirésorptives.

INTRODUCTION

Il est à présent clairement admis qu'une masse osseuse abaissée est le principal déterminant de toutes les fractures ostéoporotiques [1]. Toutefois, les méca-

SUMMARY

New biochemical markers of bone turnover and age-related bone loss. – Osteoporosis is characterized by abnormalities of bone turnover that can be assessed by measuring in serum or urine biochemical markers of bone formation and resorption. Serum osteocalcin and bone-specific alkaline phosphatase for bone formation and urinary excretion of pyridinoline and type I collagen related peptides for bone resorption represent so far the most effective biochemical markers in osteoporosis. Using these new markers, several studies have shown that bone turnover increases markedly after the menopause and remains elevated in late postmenopausal and elderly women. An increased bone turnover rate is related to a decreased bone mass in elderly women. Recent data suggest that some of the new immunoassays for pyridinoline crosslinks and related peptides could predict the subsequent risk of hip fracture in elderly women. Thus, bone markers might be used in combination with bone mass measurement to improve the prognostic assessment of postmenopausal women, i.e. their risk of developing osteoporosis and ultimately fractures. Treatment of elderly women with antiresorptive drugs such as estrogens, bisphosphonates is followed by a rapid decrease of the levels of bone markers that is correlated with the long term increase of bone mass as assessed by dual-energy X ray absorptiometry measurement. Thus, bone markers should be useful in monitoring treatment efficacy in patients with osteoporosis.

Key words: Osteoporosis – Elderly – Bone markers – Pyridinoline – Fracture – Anti-resorptive therapy.

nismes de la perte osseuse restent controversés. La perte osseuse accélérée qui survient après la ménopause est associée à une augmentation du remodelage osseux par rapport aux femmes non-ménopausées avec un déséquilibre en faveur de la résorption osseuse [2]. Au contraire, en ce qui concerne les causes de la perte

osseuse observée dans une période éloignée de la ménopause, une diminution ou une augmentation du remodelage osseux ont été évoquées. L'hypothèse d'une diminution du remodelage osseux provient d'études histomorphométriques montrant une diminution avec l'âge de la formation osseuse à l'échelon cellulaire [3]. Toutefois, une diminution de la formation osseuse au niveau d'une unité de remodelage n'est pas obligatoirement associée à une diminution du niveau de remodelage au niveau tissulaire et du squelette dans sa globalité. En effet des études précédentes utilisant des marqueurs biochimiques qui reflètent le niveau global de remodelage osseux, suggèrent que la formation et la résorption osseuse restent élevées même chez les personnes âgées. Ainsi Delmas et coll. [4] ont montré que le taux d'ostéocalcine (OC) et de phosphatase alcaline totale pour la formation et l'excrétion urinaire d'hydroxyproline pour la résorption osseuse augmentent avec l'âge et restent élevés chez les femmes âgées de plus de 80 ans. De même, Stepan et coll. [5] dans une étude portant sur 214 femmes ovariectomisées, ont trouvé des taux élevés de phosphatase alcaline osseuse, de phosphatase acide tartrate résistante et d'hydroxyproline même chez celles opérées depuis plus de 12 ans.

Ces premières études étaient réalisées avec des marqueurs biochimiques souvent peu spécifiques du tissu osseux notamment en ce qui concerne la résorption osseuse. Récemment de nombreux progrès ont été réalisés pour mettre au point de nouveaux marqueurs biochimiques spécifiques et sensibles du remodelage osseux [6].

MARQUEURS DE LA FORMATION ET DE LA RÉSORPTION OSSEUSE

Marqueurs de la formation

Phosphatase alcaline sérique totale et isoenzyme osseuse

La mesure de l'activité de la phosphatase alcaline dans le sérum est le marqueur le plus courant de la formation osseuse, mais il manque de sensibilité pour l'exploration des ostéoporoses caractérisées par de faibles modifications du remodelage osseux. Le dosage de la fraction osseuse de la phosphatase alcaline sérique, qui faisait auparavant appel à des techniques indirectes, laborieuses et souvent imprécises, a fait un progrès décisif avec la mise au point de dosages immunoradiométriques, nettement plus sensibles dans l'ostéoporose [7]. Nous avons notamment montré que ce dosage, ne présente qu'une réactivité croisée de 16 p. cent avec l'iso-enzyme hépatique circulante et qu'il est beaucoup plus sensible que l'activité totale pour détecter l'augmentation du remodelage osseux survenant à la ménopause.

Ostéocalcine sérique

L'ostéocalcine, aussi appelée gla-protéine osseuse, est une protéine non-collagénique spécifique du tissu osseux, dont la fonction physiologique reste mal précisée, mais dont la libération dans le sérum est un reflet fidèle de l'activité ostéoblastique, et donc de la formation osseuse [8]. Jusqu'à récemment encore, l'ostéocalcine humaine était mesurée à l'aide de dosages radio-immunologiques (RIA) utilisant des réactifs d'origine bovine. Selon l'épitope des anticorps utilisés dans ces dosages conventionnels, les formes circulantes reconnues pouvaient être différentes d'un dosage à l'autre, ce qui compliquait l'interprétation clinique des résultats, la signification biologique des fragments circulants étant inconnue. Le dosage RIA de l'ostéocalcine humaine a fait un progrès décisif depuis 4 ans avec la mise au point de dosages humains spécifiques évaluant l'ostéocalcine intacte, ainsi que son peptide de clivage essentiel 1-43 [9], à l'exclusion des autres fragments dont la signification diagnostique n'est pas claire. Ce dosage a permis notamment de réduire de moitié la variabilité des valeurs intra-individuelles à long terme qui était d'environ 25 p. cent avec les dosages classiques et d'augmenter la sensibilité de ce marqueur dans plusieurs conditions physiopathologiques. Par ailleurs, la quantité d'ostéocalcine mesurée par ce dosage n'est pas affectée par une dégradation *in vitro* de l'ostéocalcine notamment lorsque le prélèvement sanguin est laissé plusieurs heures à température ambiante, ce qui est souvent le cas en routine clinique.

Peptide d'extension du procollagène de type I

Le clivage extracellulaire d'une molécule de procollagène libère une molécule de collagène qui est incorporée dans la matrice (formation de fibrilles), et 2 peptides d'extension, l'un amino-terminal, l'autre carboxy-terminal. Ce dernier peut être dosé par méthode radio-immunologique dans le sang. Il reflète principalement l'activité de synthèse du collagène osseux de type I, mais ce dosage s'est avéré décevant dans l'ostéoporose, manquant nettement de sensibilité. Toutefois, il pourrait être utile pour le suivi thérapeutique des patients traités par des substances stimulant fortement la formation osseuse comme le fluor ou la parathormone de croissance.

Marqueurs de la résorption osseuse

Calcium et hydroxyproline urinaires

Le dosage de la calciurie le matin à jeun, corrigée en fonction de l'excrétion de créatinine, est le moyen le plus économique pour évaluer la résorption osseuse, mais cette variable n'est pas suffisamment sensible

pour être fiable dans l'ostéoporose. Le dosage de l'hydroxyprolinurie à jeun a de meilleures performances diagnostiques, mais manque aussi de sensibilité. L'hydroxyproline n'est pas spécifique du collagène osseux, ou même des collagènes en général puisque la fraction C1q du complément contient des quantités significatives d'hydroxyproline [6]. Par ailleurs, l'hydroxyproline est fortement métabolisée, au niveau du foie notamment, avant d'être excrétée dans les urines. Sa concentration urinaire ne reflète alors qu'environ 10 p. cent de la quantité totale de collagène dégradé au niveau tissulaire, ce qui réduit la sensibilité de ce marqueur. Le dosage des glycosides de l'hydroxylysine, un autre acide aminé caractéristique du collagène, a été proposé, mais il s'agit d'une technique complexe, insuffisamment évaluée, et qui est actuellement réservée à la recherche.

Phosphatase acide plasmatique résistante à l'acide tartrique (TRAP)

Contrairement à la phosphatase acide secrétée par le tissu prostatique, l'iso-enzyme secrétée par les ostéoclastes conserve son activité après action de l'acide tartrique, ce qui est à la base de son dosage enzymatique. Le dosage de la TRAP plasmatique manque toutefois de spécificité, notamment du fait d'une contribution d'origine plaquettaire. La mise au point de dosage radio-immunologique de l'iso-enzyme ostéoclastique de la TRAP devrait permettre dans un avenir proche un test suffisamment performant dans l'évaluation de l'ostéoporose.

Pyridinoline urinaire

La pyridinoline (Pyr) et la déoxypyridinoline (D-Pyr) sont des molécules de pontage (crosslinks) qui stabilisent les chaînes de collagène au sein de la matrice osseuse extracellulaire. La déoxypyridinoline se différencie de la pyridinoline par l'absence d'un groupement hydroxyle sur sa chaîne latérale. Alors que la pyridinoline est présente en quantité abondante dans la matrice osseuse et le cartilage, la déoxypyridinoline est retrouvée en quantité appréciable uniquement dans l'os. Au cours de la résorption de la matrice osseuse par les ostéoclastes, ces molécules de pontage sont libérées dans la circulation, ne subissent pas de métabolisme significatif, et sont éliminées dans les urines sous forme libre (environ 40 %) et sous forme peptidique (environ 60 % de l'élimination totale) [6]. D'un point de vue pratique, la pyridinoline urinaire présente l'avantage de ne pas être influencée par la gélatine alimentaire, contrairement à l'hydroxyprolinurie. Aussi aucune restriction alimentaire n'est nécessaire pour le dosage de la pyridinoline. Jusqu'à présent l'élimination urinaire totale de Pyr et de D-Pyr sur un échantillon urinaire hydrolysé était mesurée par une tech-

nique complexe de chromatographie liquide à haute pression (HPLC) mal adaptée à la routine clinique. Désormais, des dosages immuno-enzymatiques utilisant des anticorps dirigés contre les formes libres (Pyrilink™ et Pyrilink-D™) et peptidiques (CrossLaps™, Osteomark™) sont disponibles, possédant une sensibilité et une spécificité comparables à celles de la technique HPLC [10, 12]. L'intérêt clinique du dosage de la pyridinoline urinaire a été montré dans de nombreuses maladies osseuses associées à une élévation de la résorption osseuse, comme la maladie de Paget, l'hyperparathyroïdie primitive, l'hyperthyroïdie, et les hypercalcémies malignes. Dans l'ostéoporose, la pyridinoline a supplanté les autres marqueurs de la résorption osseuse du fait de sa sensibilité bien supérieure.

REMODELAGE OSSEUX CHEZ LA FEMME ÂGÉE

L'utilisation de ces nouveaux marqueurs biochimiques dans une grande population de femmes très bien caractérisées nous a permis de montrer que le niveau global de formation et de résorption osseuse reste élevé chez les femmes âgées même 40 ans après la ménopause. Ce remodelage osseux excessif caractérisé en outre par un déséquilibre au profit de la résorption, est alors responsable de la perte osseuse qui persiste chez les femmes âgées. Dans une étude transversale réalisée chez des femmes ménopausées depuis plus de 20 ans, nous avons montré que les femmes dont la masse osseuse était abaissée présentaient un niveau élevé de remodelage osseux, alors que celles dont la masse osseuse était haute avaient au contraire un faible niveau de remodelage osseux [13]. Chez ces femmes âgées, le niveau de remodelage osseux peut ainsi expliquer jusqu'à 50 p. cent de la variance inter-individuelle de masse osseuse. Ainsi ces données indiquent clairement que le remodelage osseux reste élevé chez les femmes âgées expliquant ainsi la persistance d'une perte osseuse dans une période éloignée de la ménopause. Par ailleurs ce haut niveau de remodelage est un déterminant essentiel d'une masse osseuse diminuée, donc de l'ostéoporose du sujet âgé.

PRÉDICTION DES FRACTURES DE LA HANCHE PAR LES MARQUEURS DU REMODELAGE OSSEUX

Des études transversales comparant le niveau de remodelage osseux entre sujets fracturés et des témoins ont donné des résultats contradictoires [14, 16]. D'après ces études il est difficile de savoir si les différences de remodelage osseux observées entre

patients et contrôles sont réelles ou si elles résultent du trauma causé par la fracture. En effet, plusieurs études ont montré qu'un trauma provoqué s'accompagnait de variations de la concentration de plusieurs paramètres biochimiques, incluant l'ostéocalcine.

Ces problèmes inhérents aux études transversales ont nécessité la réalisation d'études prospectives, afin de corrélérer le dosage de base d'un marqueur biochimique à la survenue ultérieure des fractures. Dans une étude française sur les facteurs de risque des fractures de la hanche conduite dans une grande population de femmes âgées (Étude Prospective EPIDOS), nous avons montré que chez les femmes qui avaient subi une fracture de la hanche durant les 2 années de suivi, l'excrétion urinaire de base de Crosslaps™ et de Pyrilink-D™, deux marqueurs de la résorption osseuse, était supérieure à celle des sujets contrôles non fracturés, alors qu'aucune différence n'a été observée pour les marqueurs de formation. Par ailleurs, des taux de marqueurs de la résorption supérieurs à la limite supérieure des femmes non ménopausées étaient associés à un risque accru des fractures de la hanche avec un odds-ratio de 1,7-2,2, et ceci même après ajustement pour la densité minérale osseuse de la hanche [17]. Ces données encourageantes suggèrent que les marqueurs biochimiques pourraient être utiles pour prédire le risque des fractures ostéoporotiques de la hanche chez la femme âgée, en association avec une mesure de masse osseuse.

TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE DU SUJET Âgé PAR LES THÉRAPIES ANTIRÉSORPTIVES

Etant donné que le remodelage osseux reste élevé, les substances anti-résorptives comme les estrogènes et les bisphosphonates qui ont prouvé leur efficacité chez

les femmes récemment ménopausées, pourraient aussi être efficaces pour réduire le remodelage osseux et prévenir la perte osseuse chez les femmes âgées. Nous avons ainsi montré qu'un traitement par bisphosphonate oral, l'alendronate, chez des femmes âgées de 65 ans en moyenne et présentant une masse osseuse diminuée, entraînait une diminution du niveau de remodelage osseux et une augmentation de la masse osseuse vertébrale [18]. Des données similaires ont été obtenues avec les estrogènes [19].

CONCLUSIONS

En conclusion, les niveaux globaux de formation et de résorption osseuse, évalués grâce aux nouveaux marqueurs biochimiques du remodelage osseux restent élevés chez les femmes âgées, même 40 ans après la ménopause. Le déterminant essentiel de la perte osseuse chez la femme âgée, n'est donc pas une diminution de la formation osseuse, bien que cela n'exclut pas un déficit de l'activité ostéoblastique à l'échelon cellulaire. Une augmentation de la résorption osseuse, mais non de la formation, pourrait être prédictif de la survenue des fractures du col du fémur, indépendamment de la masse osseuse de la hanche. L'évaluation de la résorption osseuse par les nouveaux marqueurs biochimiques de la dégradation du collagène de type I (pyridinoline et peptides associés) pourrait donc être utile pour prédire la survenue des fractures de la hanche chez les femmes âgées, en association avec une mesure de densité osseuse. Ces données sont très importantes d'un point de vue thérapeutique, puisque les drogues anti-résorptives comme les bisphosphonates et les estrogènes pourraient être efficaces pour diminuer la résorption osseuse, prévenir la perte osseuse même dans une période éloignée de la ménopause et probablement réduire l'incidence des fractures de la hanche.

RÉFÉRENCES

1. Melton III L.J., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Wahner H.W., Riggs B.L. – Long-term fracture predictor by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J. Bone Miner. Res.*, 1993, 8, 1227-1233.
2. Parfitt A.M. – Bone remodeling: relationship to the amount and the pathogenesis and prevention of fractures. In: Riggs B.L., Melton III L.J., *Osteoporosis*, pp. 297-315. NY, Raven press, 1988.
3. Lips P., Courpron P., Meunier P.J. – Mean wall thickness of trabecular bone packets in the human iliac crest: changes with age. *Calcif. Tissue Res.*, 1978, 26, 13-17.
4. Delmas P.D., Stenner D., Wahner H.W., Mann K.G., Riggs B.L. – Increase in serum bone γ -carboxyglutamic acid protein with aging in women. *J. Clin. Invest.*, 1983, 71, 1316-1321.
5. Stepan J.J., Pospichal J., Presl J., Pacovsky V. – Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically postmenopausal women. *Bone*, 1987, 8, 279-284.
6. Delmas P.D. – Biochemical markers of bone turnover. *J. Bone Miner. Res.*, 1993, 8, S2, S549-S555.
7. Garnero P., Delmas P.D. – Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 77, 4, 1046-1053.
8. Brown J.P., Delmas P.D., Malaval L., Edouard C., Chapuy M.C., Meunier P.J. – Serum bone gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet*, 1984, i, 1091-1093.
9. Garnero P., Grimaux M., Demiaux B., Preaudat C., Seguin P., Delmas P.D. – Measurement of serum osteocalcin with a human specific two site immunoradiometric assay. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7, 1389-1397.

10. Hanson D.A., Weis M.A., Bollen A.M., Maslan S.L., Singer F.R., Eyre D.R. – A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-Telopeptides in urine. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 11, 1251-1258.
11. Delmas P.D., Gineys E., Bertholin A., Garnero P., Marchand F. – Immunoassay of pyridinoline crosslink excretion in normal adults and in Paget's disease. *J. Bone Miner. Res.*, 1993, 8, 643-648.
12. Garnero P., Gineys E., Riou J.P., Delmas P.D. – Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79, 3, 780-785.
13. Garnero P., Sornay-Rendu E., Delmas P.D. – Assessment of age-related changes of bone turnover in normal women with new biochemical markers. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, 9 (S1), S389.
14. Cooper C., McLaren M., Wood P.J., Coulton L., Kanis J.A. – Indices of calcium metabolism in women with hip fractures. *Bone Miner.*, 1989, 6, 63-67.
15. Delmi M., Rapin C.H., Bengoa J.M. et al. – Dietary supplementation in elderly with fractured neck of femur. *Lancet*, 1990, 335, 1013-1016.
16. Akesson K., Vergnaud P., Gineys E., Delmas P.D., Obrant K.J. – Impairment of bone turnover in elderly women with hip fracture. *Calcif. Tissue Int.*, 1993, 53, 162-169.
17. Garnero P., Hausher E., Chapuy M.C. et al. – Can markers of bone turnover predict hip fractures in elderly women? The EPIDOS study. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10, S1, S140.
18. Garnero P., Shih W.J., Gineys E., Karpf D.B., Delmas P.D. – Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late-postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79, 1693-1700.
19. Prestwood K.M., Pilbeam C.C., Burleson J.A., Woodiel F.N., Delmas P.D., Deftos L.J., Raisz L.G. – The short term effects of conjugated estrogen on bone turnover in older women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79, 366-371.

Nom, prénom

Adresse

**BULLETIN
DE
COMMANDE**

vous commande _____ exemplaires du numéro 35-36 / 37-38/1995
de La Semaine des Hôpitaux, consacré à la :

**RÉPARTITION DU PERSONNEL MÉDICAL
DES HÔPITAUX DE LA RÉGION ILE-DE-FRANCE**

Hôpitaux dépendant de l'assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Hôpitaux ne dépendant pas de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Index alphabétique du personnel médical

Prix unitaire : **550 F**, port compris

ci-joint règlement de F, à l'ordre de **La Semaine des Hôpitaux**

chèque bancaire chèque postal date : signature :

à retourner à **La Semaine des Hôpitaux – Service Diffusion**

31, boulevard de Latour-Maubourg – 75007 PARIS

Mécanisme du vieillissement osseux

M.C. de VERNEJOU

RÉSUMÉ

La perte osseuse survenant lors du vieillissement est due à un déséquilibre de la balance tissulaire lors de chaque cycle de remodelage. Ceci est dû essentiellement à une diminution de la synthèse de matrice extracellulaire par les ostéoblastes. Il s'y rajoute une augmentation du turnover osseux qui accentue l'effet négatif de ce déséquilibre et est responsable de la disjonction de travées du tissu osseux spongieux. Les principaux facteurs endocriniens responsables de la perte osseuse du vieillissement sont l'augmentation du taux circulant de parathormone secondaire à la carence vitamino-calcique et la carence en estrogène qui a encore un retentissement sur le tissu osseux plus de 10 ans après la ménopause, les facteurs locaux, cytokines et facteurs de croissance ont un rôle comme médiateur de l'action des hormones sur les cellules osseuses. L'action hyperrésorbante de la parathormone et de la carence en estrogènes pourrait être médiée par l'Interleukine 6. Par ailleurs les facteurs autocrines stimulant la prolifération des ostéoblastes et leur capacité à synthétiser la matrice, les IGF et le TGF β diminuent au cours du vieillissement.

Mots clés : Remodelage osseux – Cellules osseuses – Facteurs de croissance – Estrogènes – Cytokines.

SUMMARY

The mechanism of osseous ageing. – During ageing there is an imbalance occurring during each cycle of bone remodelling due mainly to a decreased capacity of the osteoblasts to synthetize bone matrix. An increase in bone turn-over, lasting long after menopause, worsens the deleterious effect of this imbalance and is responsible for the trabecular separation of spongy bone. The endocrine factors responsible for bone loss are the increase in parathyroid hormone level, consequence of vitamine D and calcium deficiency and estrogen withdrawl which acts on skeleton long after the menopause. Local factors, cytokine and growth factors, are the mediators of the action hormones on bone cells. Interleukin 6 could mediate the increase in bone resorption secondary to parathyroid hormone and estrogen deficiency. Furthermore, growth factors stimulating the osteoblast proliferation and their ability to produce matrix, IGF and TGF β , decrease during ageing.

Key words: Bone remodelling – Bone cells – Growth factors – Estrogens – Cytokines.

Le vieillissement du tissu osseux aboutit à une perte considérable de matrice extra-cellulaire puisque suivant les sites osseux on admet qu'entre 20 et 80 ans une femme perd 30 à 50 p. cent de sa masse osseuse. Nous envisagerons ici les différents facteurs endocriniens paracernes et autocrines responsables de cette perte osseuse du vieillissement.

DE LA PERTE OSSEUSE DU VIEILLISSEMENT

Chez les sujets jeunes, l'os est constamment renouvelé par le phénomène du remodelage osseux qui aboutit au remplacement de la matrice osseuse ancienne par une quantité exactement identique de matrice osseuse nouvelle et donc au maintien de la masse osseuse. Le déséquilibre de la balance du remodelage au cours du vieillissement induit une perte osseuse. Des études conduites il y a une dizaine d'années dans le groupe de P. Meunier ont montré qu'au cours du vieillissement la quantité d'os déposée

INSERM U349, Centre Viggo Petersen, Hôpital Lariboisière, 6, rue Guy Patin, 75010 PARIS.

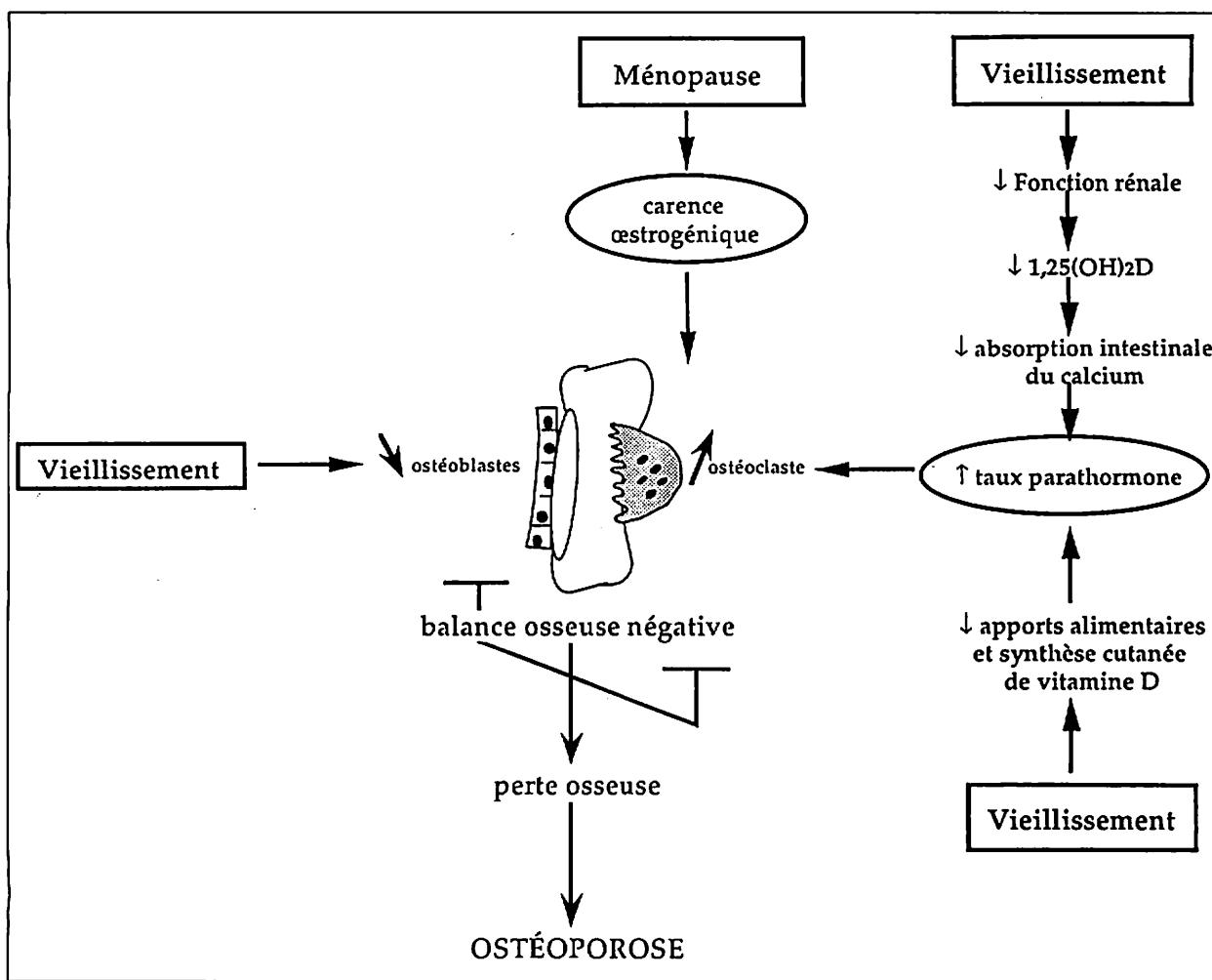


Fig. 1. – Mécanisme de la perte osseuse du vieillissement.

par les ostéoblastes au cours de chaque cycle de remodelage (mur ostéonique) diminuait progressivement avec l'âge [1]. Ces résultats ont été corroborés par d'autres groupes [2] et constituent la cause de l'amincissement des travées du spongieux au cours du vieillissement. Ce n'est que plus récemment qu'a pu être déterminée l'amplitude de la résorption osseuse en fonction de l'âge puisqu'il s'agit d'une mesure morphométrique un peu plus difficile ; en effet, il faut mesurer ce qui a disparu. Cependant, des études indépendantes montrent bien qu'au cours du vieillissement la profondeur des lacunes de résorption diminue aussi, mais cependant moins que l'épaisseur du mur ostéonique qui reflète la formation osseuse [3, 4]. Ainsi *le bilan se négative* au niveau de chaque unité de remodelage au cours du vieillissement.

Il existe d'autres éléments morphologiques qui sont importants à prendre en compte dans le mécanisme de la perte osseuse. Au fur et à mesure du vieillissement survient une *disjonction de plus en plus importante des travées du spongieux* [2, 5]. Ce phénomène est très certainement néfaste sur le plan biomécanique puisqu'on a pu montrer qu'à volume trabéculaire osseux égal les patientes qui avaient une disjonction plus importante des travées ont plus fréquemment des fractures [6]. Cette disjonction des travées est due à une augmentation de la résorption osseuse comme l'ont déjà montré les travaux de Parfitt [2]. Il apparaît cependant qu'elle n'est pas reliée à la profondeur des lacunes de résorption, mais bien plus au nombre d'ostéoclastes qui existent le long des travées [7]. Le nombre de ceux-ci est effectivement augmenté au

cours du vieillissement traduisant l'augmentation du turnover osseux qui survient après la ménopause et persiste chez les gens âgés comme l'ont montré les études biochimiques mesurant des marqueurs de la résorption [8].

En conclusion, au cours du vieillissement osseux on sait que l'activité ostéoblastique diminue plus que l'activité ostéoclastique et que l'augmentation du turnover osseux est responsable de perforations des travées de l'os spongieux entraînant une fragilité osseuse [9]. Quels sont les facteurs qui sont responsables des altérations osseuses au cours du vieillissement ?

LES FACTEURS ENDOCRINIENS

Il existe des modifications endocriniennes au cours du vieillissement qui peuvent en partie expliquer les altérations du tissu osseux. Nous ne rentrerons pas dans les détails de ces facteurs qui feront l'objet d'autres exposés. Les principales altérations en cause sont tout d'abord *l'augmentation des taux de parathormone* au cours du vieillissement, qui a été montrée de longue date [10] et dont sont responsables : l'altération de la fonction rénale et donc la diminution de 1,25-dihydroxyvitamine D, les apports faibles en calcium, et enfin les taux souvent diminués de 25-hydroxyvitamine D par carence d'apport et de synthèse endogène. Un certain nombre d'études ont pu mettre en évidence une relation négative entre la densité osseuse au col du fémur ou à la colonne et les taux circulants de parathormone témoignant du rôle délétère de la parathormone de l'hyperparathyroïdie sur le tissu osseux des sujets âgés [11]. Par ailleurs, les études thérapeutiques comportant une supplémentation en calcium seul et qui entraîne une diminution du taux de parathormone s'accompagne d'une stabilisation de la densité osseuse, alors que les sujets qui ne reçoivent pas de supplémentation en calcium perdent de l'os [12, 13]. Lorsqu'il existe une carence en vitamine D associée comme c'est le cas chez les sujets très âgés en institution, la correction de la double carence en calcium et en vitamine D qui ramène les taux de parathormone à la normale permet aussi d'éviter la perte osseuse et les fractures [14, 15]. Le rôle délétère de la parathormone sur le tissu osseux lors du vieillissement peut sembler contradictoire avec des études expérimentales chez le rat qui montrent que la parathormone à faible dose mais administrée de façon intermittente permet de stimuler la synthèse de collagène *in vitro* [16] et de prévenir la perte osseuse *in vivo* [17]. De même, un certain nombre d'études cliniques montrent que, chez l'homme aussi, la parathormone administrée de façon intermittente permet un gain osseux parfois substantiel [18]. La différence de résultats avec ce que l'on observe chez les sujets âgés tient probablement au fait qu'en cas d'hyperparathyroïdie secon-

daire la parathormone est augmentée de façon continue et non discontinue ce qui ne permet pas à l'effet anabolisant de la parathormone de se manifester [16] et peut être également due au fait que l'action positive de la parathormone sur la densité osseuse n'avait été observée qu'au niveau trabéculaire et non au niveau de l'os cortical.

Le deuxième facteur endocrinien est bien sûr la *carence en estrogènes* dont le rôle au moment de la ménopause a été amplement démontré. Des données plus récentes montrent également que chez les femmes âgées ménopausées depuis plus de 10 ans la carence en estrogènes contribue encore à la perte osseuse puisque l'estrogénothérapie chez les femmes de plus de 65 ans permet de freiner la perte osseuse [19] voire même d'entraîner un gain osseux [20, 21] qui n'est peut-être que transitoire. La carence en estrogènes, responsable d'une augmentation du turnover osseux et d'un déséquilibre entre la résorption et la formation, est un des facteurs contributifs encore important de la perte osseuse des femmes même très âgées.

Le troisième facteur endocrinien qui a été évoqué, mais dont le rôle est beaucoup plus douteux que celui des deux précédents, est *l'IGF sérique*. L'IGF sérique est produite en grande majorité dans le foie, son stimulus principal est l'hormone de croissance mais aussi l'exercice physique et la teneur en protides du régime. Il est connu que le taux d'IGF-I diminue avec l'âge, de même que la densité osseuse. La plupart des études récentes montrent cependant qu'il n'existe pas de relation directe entre les taux d'IGF-I et la densité osseuse [22]. D'ailleurs, le traitement par l'hormone de croissance de sujets âgés n'induit pas de gain osseux bien net [23] (fig. 1).

LES FACTEURS LOCAUX

Les facteurs locaux interviennent à plusieurs titres dans la perte osseuse du vieillissement [24].

Tout d'abord ils sont les *intermédiaires de l'action des facteurs endocriniens* que nous venons de voir au niveau du tissu osseux. L'augmentation de la résorption qui est due à l'hormone parathyroïdienne n'est pas un effet direct de celle-ci sur les ostéoclastes. Il a été démontré effectivement que ces cellules sont dépourvues de récepteur à la parathormone, et on sait maintenant que la parathormone stimule la synthèse par les ostéoblastes de facteurs capables d'augmenter la résorption osseuse comme l'interleukine 6 et le GM-CSF [25, 26]. Ils sont aussi l'intermédiaire de l'action des estrogènes au niveau du tissu osseux. Par exemple, la diminution de la fonction ostéoblastique lors de la carence en estrogène est sans doute due à une diminution de la synthèse d'IGF-1 et du TGF- β par les ostéoblastes eux-mêmes carencés en estrogènes [27, 28]. Étant donné que les ostéoclastes sont dépourvus éga-

lement de récepteurs aux estrogènes, on pense que l'augmentation de la résorption osseuse secondaire à la carence en estrogènes pourrait être due à l'augmentation de sécrétion par les ostéoblastes de facteurs de croissance qui sont capables de stimuler la résorption osseuse [24]. Les données les plus récentes concernent l'interleukine 6 dont la synthèse dans les ostéoblastes est diminuée par l'œstradiol [29]. On a pu montrer que les souris qui sont déficientes en interleukine 6 ne perdent pas d'os après une ovariectomie [30]. Les résultats chez la femme sont plus fragmentaires mais des données récentes montrent que le taux sérique du récepteur soluble de l'interleukine 6, augmente après ovariectomie chez la femme. Ce récepteur circulant est indispensable à l'activité de l'interleukine 6 au niveau des cellules osseuses [31]. Après la carence en estrogène se produit également une augmentation de la production par les monocytes de cytokines pro-inflammatoires : interleukine I, interleukine 6, TNF qui sont capables d'augmenter la résorption osseuse [32]. Le rôle respectif de ces différents médiateurs dans la perte osseuse de la carence en estrogènes chez la femme reste à déterminer mais il s'agit certainement de facteurs susceptibles de permettre le développement de nouveaux traitements à visée anti-ostéoporotique chez le sujet âgé.

Enfin, les facteurs locaux sont impliqués dans la *diminution de synthèse ostéoblastique*, dont nous avons parlé lors du premier paragraphe. Ils contribuent à l'aminissement des travées et à la perte osseuse au cours du vieillissement. Effectivement, lors d'un cycle de remodelage on pense que le comblement de la cavité de résorption creusée par les ostéoclastes est dû au fait

que les ostéoclastes relarguent de la matrice osseuse, des facteurs de croissance tels que l'IGF-I et le TGF β qui ont été enfouis dans celle-ci. Ce relargage lors de la résorption de facteurs synthétisés lors d'une période de formation antérieure permet la prolifération et la différenciation d'une nouvelle vague d'ostéoblastes qui vient combler la lacune en synthétisant une nouvelle matrice osseuse. Nous avons montré que lors de plusieurs ostéopathies, la synthèse de matrice osseuse par les ostéoblastes humains est dépendante de leur capacité à proliférer *in vitro* [33]. Si la quantité de facteurs de croissance inclus sur la matrice osseuse des sujets âgés est diminuée, ceci pourrait fournir une explication à la synthèse de matrice insuffisante chez les sujets âgés. Des études récentes montrent que ceci pourrait bien être le cas puisque les concentrations d'IGF-I et de TGF β contenus dans la matrice osseuse diminuent chez les sujets âgés [34]. Par ailleurs, d'autres études montrent que les ostéoblastes de sujets âgés répondent moins bien à différents facteurs de croissance que les ostéoblastes de sujets jeunes [35]. Ainsi, une « faillite » dans le système autocrine permettant le renouvellement du tissu osseux dû à une synthèse ou une réponse insuffisante aux facteurs de croissance ostéoformateurs est un des facteurs contributifs à la perte osseuse du vieillissement.

En conclusion, la perte osseuse du vieillissement est un phénomène multifactoriel dans lequel les facteurs circulants et/ou présents dans le micro-environnement et la matrice osseuse contribuent à diminuer les compétences biomécaniques du tissu osseux favorisant les fractures du sujet âgé.

RÉFÉRENCES

1. Darby A.J., Meunier P.J. – Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in idiopathic osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 1991, 33, 199-204.
2. Parfitt A.M., Mathews C.H.E., Villanueva A.R., Kleerekoper M., Frame B., Rao D.S. – Relationships between surface, volume and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. *J. Clin. Invest.*, 1983, 72, 1396-1409.
3. Eriksen E.F., Hodgson S.F., Eastell R., Cedel S.L., O'Fallon W.M., Riggs B.L. – Cancellous bone remodeling in type I osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption and bone loss at tissue and cellular levels. *J. Bone Min. Res.*, 1990, 5, 311-319.
4. Palle S., Chappard D., Vico L., Alexandre C. – Evaluation of the osteoclastic population in iliac crest biopsies from 36 normal subjects: a histoenzymologic and histomorphometric study. *J. Bone Min. Res.*, 1989, 4, 501-506.
5. Aaron J.E., Makins N.B., Sagreiya K. – The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin. Orthop.*, 1987, 215, 260-271.
6. Kleerekoper M., Villanueva A.R., Stanciu J., Rao D.S., Parfitt A.M. – The role of three-dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcif. Tissue Int.*, 1985, 37, 594-597.
7. Cohen-Solal M., Morieux G., de Verneuil M.C. – Relationship between the number of resorbing cells and the amount resorbed in metabolic bone disorders. *J. Bone Min. Res.*, 1991, 9, 915-920.
8. Delmas P.D. – Biochemical markers of bone turnover. *J. Bone Min. Res.*, 1993, 8, S2, S549-S555.
9. Parfitt A.M. – Editorial: The coupling of bone formation to bone resorption: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metab. Bone Dis. Rel. Res.*, 1982, 4, 1-6.
10. Nsogna K.L., Lewis A.M., Lipinski B.A., Bryant C., Baran D.T. – Effect of age on serum immunoreactive parathyroid hormone and its biological effects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 53, 1072-1075.
11. Reid J.R., Ames R.W., Evans M.C., Gamble G.D., Sharpe S.J. – Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 460-464.
12. Dawson-Hughes B., Dallal G.E., Krall E.A., Sadowski L., Sahyoun N., Tannenbaum S. – A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 878-883.
13. Chapuy M.C., Chapuy P., Meunier P.J. – Calcium and vitamin D supplements: effects on calcium metabolism in elderly people. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1987, 46, 324-328.
14. Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F., Brun J., Crouzer B., Arnaud S., Delmas P.D., Meunier P.J. – Vitamine D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1637-1642.
15. Canalis E., Centrella M., Burch W., McCarthy T.L. – Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J. Clin. Invest.*, 1989, 83, 60-65.
16. Wronski J., Yen C.-F., Qi H., Dann L.M. – Parathyroid hormone is more effective than estrogen for bisphosphonates for restoration of lost bone mass in ovariectomized rats. *Endocrinol.*, 1993, 132, 829-831.

17. Finkelstein J.S., Klibanski A., Schaefer E.H., Hornstein M.D., Schiff I., Neer R.M. – Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1994, **331**, 1618-1623.
18. Quigley M.E.T., Martin P.L., Burnier A.M., Brooks P. – Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, **156**, 1516-1523.
19. Lufkin E.G., Wahner H.W., O'Fallon W.M., Hodgson S.F., Kotowicz M.A., Lane A.W., Judd H.L., Caplan R.H., Riggs B.L. – Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Annals of Int. Med.*, 1992, **117**, 1-9.
20. Lindsay R., Tohme J.F. – Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet. Gynecol.*, 1990, **76**, 290-295.
21. Kelly P.J., Eisman J.A., Stuart M.C., Pocock N.A., Sambrook P.N., Gwinn T.H. – Somatomedin C, physical fitness, and bone density. *J. Clin. Endoc. Met.*, 1990, **70**, 718-723.
22. Rudman D., Feller A.C., Nagraj H.S. – Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N. Engl. J. Med.*, 1990, **323**, 1-6.
23. Marie P., de Vernejoul M.C. – Local factors influencing bone remodeling. *Rev. Rhum.*, 1993, **60**, 55-63.
24. Feyen J.H., Elford P., de Padova F.E., Trechsel U. – Interleukin-6 is produced by bone is modulated by parathyroid hormone. *J. Bone Min. Res.*, 1989, **4**, 633-638.
25. Horowitz M., Coleman D.L., Flood P.M., Kupper T.S., Jilka R.L. – Parathyroid hormone and Lipopolysaccharide induce murine osteoblast-like cells to secrete a cytokine indistinguishable from granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J. Clin. Invest.*, 1989, **83**, 149-157.
26. Oursler M.J., Cortese C., Keeting P., Anderson M.A., Bonde S.K., Riggs B.L., Spelsberg T.C. – Modulation of Transforming Growth Factor- β production in normal human osteoblast-like cells by 17 β -estradiol and parathyroid hormone. *Endocrinol.*, 1991, **129**, 3313-3320.
27. Ernst A., Heath J.K., Rodan G.A. – Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor-I, and parathyroid hormone-stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bones. *Endocrinol.*, 1989, **125**, 825-833.
28. Girasole G., Jilka R.L., Passeri G., Boswell S., Boder G., Williams D.C., Manologas S.C. – 17 β -estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J. Clin. Invest.*, 1992, **89**, 883-891.
29. Poli V., Balena R., Fattori E., Markatos A., Yamamoto M., Tanaka H., Ciliberto G., Rodan G.A., Costantini F. – Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J.*, 1994, **13**, 1189-1196.
30. Tamura T., Udagawa N., Takahashi N., Miyaura C., Tanaka S., Yamada Y., Koishihara Y., Ohsugi Y., Kumaki K., Taga T., Kishimoto T., Sudat T. – Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, **90**, 11924-11928.
31. Cohen-Solal M., Graulet A.M., Denne M.A., Guérin J., Baylink D., de Vernejoul M.C. – Peripheral monocyte culture supernatants of menopausal women can induce bone resorption: involvement of cytokines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, **77**, 1648-1653.
32. Marie P.J., de Vernejoul M.C. – Proliferation of bone surface derived osteoblastic cells and control of bone formation. *Bone*, 1993, **14**, 3, 463-468.
33. Nicolas V., Prewett A., Bettica P., Mohan S., Finkelman R.D., Baylink D.J., Farley J.R. – Age related decrease in insulin-like growth factor-I and transforming growth factor in femoral cortical bone from both men and women: implication for bone loss with age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, **78**, 1011-1016.
34. Pfeilschifter J., Diel I., Piltz K., Brunotte K., Naumann A., Ziegler R. – Mitogenic responsiveness of human bone cells in vitro to hormones and growth factors decrease with age. *J. Bone Min. Res.*, 1993, **8**, 707-717.

Ostéoporose masculine

Ch. ROUX

RÉSUMÉ

La découverte d'une ostéopathie fragilisante chez un homme nécessite une enquête étiologique approfondie (ostéopathie maligne ou métabolique), avant d'évoquer l'ostéoporose. Cette maladie, considérée comme rare chez l'homme, est en réalité sous-estimée. Un tiers des fractures du col du fémur survient chez des hommes. La densité osseuse (par unité de volume) est la même dans les 2 sexes, mais les os sont moins fragiles chez l'homme en raison de leur surface plus importante. Le mécanisme essentiel de la perte osseuse trabéculaire est l'amincissement plus que la perforation. La valeur prédictive de la mesure densitométrique sur le risque fracturaire chez l'homme n'est pas connu, mais les sujets ayant souffert de fractures ont des densités osseuses plus basses que les sujets-contrôles. Les modalités thérapeutiques de l'ostéoporose masculine restent à préciser ; la correction des facteurs de risque est toujours utile.

Mots clés : Ostéoporose – Densitométrie – Fractures.

SUMMARY

Male osteoporosis. – Careful investigations must be performed in men with bone fragility, in order to check for malignant or metabolic diseases. Male osteoporosis is not infrequent, and has been underestimated. Hip fractures in men account for one third of all hip fractures. Bone mineral density (per bone volume) is similar in both sexes. However, bone fragility is less in males, due to larger cross-sectional bone areas. Main mechanism for trabecular bone loss in men is thinning rather than perforation. Fracture risk prediction using bone mineral density measurements in men is unknown, but patients with fractures have lower densities than controls. More studies are necessary to define male osteoporosis treatment, and correction of risk factors is always necessary.

Key words: Osteoporosis – Bone mineral density – Fractures.

Les fractures sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme avant l'âge de 45 ans, essentiellement pour des raisons traumatiques. Au-delà de cet âge, la prédominance féminine de l'ostéoporose est connue. Néanmoins des données épidémiologiques récentes montrent que l'ostéoporose masculine a une importance quantitative non négligeable [1].

L'ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE

La découverte d'une fracture par fragilité osseuse nécessite d'abord une enquête étiologique approfondie. Le diagnostic d'ostéoporose ne sera porté

qu'après avoir éliminé avec certitude une cause maligne, une ostéomalacie, une hyperparathyroïdie, une ostéodystrophie rénale. La numération formule sanguine, la vitesse de sédimentation, la calcémie, la 250H vitamine D, la créatininémie doivent donc être normales avant d'appeler ostéoporose une ostéopathie fragilisante [2].

Une fois le diagnostic posé, sont recherchés les causes et les facteurs de risque résumés dans le tableau I.

Peu d'auteurs ont rapporté leur expérience. Selon Baillie et coll. [3], 45 p. cent des ostéoporoses masculines sont idiopathiques, 20 p. cent sont secondaires à la prise de stéroïdes, 20 p. cent à un hypogonadisme,

Centre d'Évaluation des Maladies Osseuses, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 PARIS.

Reçu le 8 février 1996.

Presse thermale et climatique, 1996, 133, n° 1, 31-34.

TABLEAU I. – Ostéoporose masculine. Enquête étiologique

Causes	Facteurs de risque
• Endocrinopathie	• Alcool
• Corticothérapie	• Tabac
• Alcoolisme	• Sédentarité
• Tubulopathie	• Maigreur
- hypercalciurie	
- hypophosphorémie	
• Entérocolite	
• Hépatopathie	
• Mastocytose	
• Maladie génétique	

5 p. cent à une intoxication alcoololo-tabagique, et d'autres causes sont retrouvées dans 10 p. cent des cas. Les rapports de l'hypogonadisme et de l'ostéoporose masculine sont complexes [1]. Il n'existe pas chez l'homme de diminution brutale de la sécrétion de testostérone, comme au cours de la carence estrogénique féminine ; il n'a pas été montré de relation nette entre la diminution progressive de la testostérone circulante et la diminution de la densité osseuse avec l'âge ; il n'a pas été montré chez l'homme l'existence d'un seuil au-dessous duquel la testostéronémie circulante n'est plus capable d'assurer la protection osseuse, et en particulier on ignore si la normale inférieure du laboratoire représente cette limite. Enfin une observation exceptionnelle a récemment rapporté le cas d'un homme souffrant d'ostéoporose avec défaut de maturation osseuse et virilisation normale ; l'ostéoporose était provoquée par un défaut fonctionnel du gène codant pour le récepteur à l'estradiol, montrant ainsi que chez l'homme, au moins une partie de l'effet bénéfique osseux de la testostérone passe par l'intermédiaire du récepteur à l'estradiol après aromatisation de l'hormone [4].

Récemment Laroche et coll. [5] ont insisté sur deux facteurs de risque méconnus de l'ostéoporose masculine. L'artérite des membres inférieurs est retrouvée dans leur expérience avec une prévalence anormalement élevée au cours de l'ostéoporose ; on sait que la micro-circulation osseuse a des liens étroits avec l'activité cellulaire. D'autre part les auteurs soulignent l'importance de la recherche d'une hypophosphorémie, signe d'un diabète phosphoré, associé ou non à une hypercalciurie. Amor et coll. [6, 7] ont également retrouvé cette anomalie du métabolisme phosphoré chez des hommes ayant une symptomatologie clinique complexe associant des douleurs diffuses d'allure inflammatoire (lombalgies, polyalgie...) et des densités osseuses basses. La phosphorémie doit donc être examinée avec attention, et sa diminution, en dehors d'une hyperparathyroïdie, doit faire évoquer ce mécanisme d'ostéoporose.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les résultats épidémiologiques montrent que les fractures d'origine ostéoporotique ne sont pas rares chez l'homme. En Suède, Grande-Bretagne, Canada, 25 à 30 p. cent des fractures de l'extrémité supérieure du fémur surviennent chez l'homme [1].

L'incidence des fractures vertébrales est traditionnellement considérée comme rare chez l'homme ; en réalité elle est la moitié de l'incidence féminine : 0,73 pour mille patients/année contre 1,45, chez les patients de 35 à 70 ans selon Cooper et coll. [8]. La prévalence des fractures vertébrales en Suède chez les patients de plus de 80 ans est de 13 p. cent chez l'homme contre 25 p. cent chez la femme [9]. Dans une large étude européenne récente, Felsenberg et coll. [10] ont montré que la prévalence des fractures vertébrales chez les hommes de plus de 50 ans est de 20 p. cent. Enfin aux USA [11] à 50 ans la prévalence est de 29 p. cent chez l'homme contre 10 p. cent chez la femme ; à 80 ans cette prévalence augmente dans les 2 sexes ; 39 p. cent chez l'homme contre 45 p. cent chez la femme.

L'augmentation avec l'âge de l'incidence des fractures ostéoporotiques est exponentielle dans les 2 sexes quel que soit le type de fracture considérée [12].

ÉLÉMENTS DE LA FRAGILITÉ OSSEUSE MASCULINE

La masse osseuse évolue chez l'homme comme chez la femme en 2 phases : une phase d'acquisition et de maturation suivie d'une diminution de la masse osseuse traditionnellement représentée comme lente et progressive. En réalité il est nécessaire pour évaluer l'évolution de la masse osseuse de tenir compte du site osseux examiné et de la technique utilisée.

Acquisition de la masse osseuse

Elle est différente selon le sexe en chronologie et en quantité.

Selon Lu et coll. [13] le pic de masse osseuse est atteint chez l'homme à 17 ans et demi soit 2 ans plus tard que chez la femme. Les techniques de mesure de densité en absorptiométrie biphotonique montrent que la masse superficielle osseuse est identique dans les 2 sexes au rachis lombaire. Au col fémoral en revanche la masse osseuse finale est plus importante chez l'homme et ce résultat est retrouvé lors de l'examen du corps entier, où prédomine l'os cortical.

L'examen par scanner du rachis permet de différencier l'os cortical et trabéculaire, et d'obtenir par des coupes une réelle densité, c'est-à-dire une masse

exprimée par unité de volume. Avec un tel examen on peut montrer que la densité trabéculaire et la densité corticale des corps vertébraux (en mg/cm³) est égale chez l'homme et la femme. En revanche la surface et le volume vertébraux sont significativement supérieurs chez l'homme [14].

Ainsi à la fin de la période d'acquisition, la densité osseuse vertébrale est la même dans les 2 sexes. La densité corticale des os périphériques semble plus importante chez l'homme. Surtout celui-ci se caractérise par des os plus volumineux, de sorte que la masse osseuse totale masculine est supérieure à la masse osseuse féminine.

Diminution de la masse osseuse

La perte osseuse se produit dans les 2 sexes avec l'âge mais avec une cinétique et un mécanisme différents.

Os trabéculaire

Meunier et coll. [15], puis Aaron et coll. [16] ont montré qu'il existe une diminution du volume trabéculaire osseux, mesuré en crête iliaque par histomorphométrie dans les 2 sexes. La pente de diminution est comparable, même s'il semble exister une accélération du phénomène au moment de la ménopause. Les valeurs sont comparables dans les 2 sexes après 60 ans.

En revanche la microanatomie osseuse trabéculaire est différente [16] : l'ostéoporose féminine est caractérisée par l'association d'un amincissement des travées osseuses et de leur perforation, avec parfois disparition de travées, du fait d'une hyper-résorption. Chez l'homme seul l'amincissement des travées est retrouvé, sans diminution de leur nombre.

Ces différences s'expliquent par les différences d'activité cellulaire. L'ostéoporose féminine est caractérisée par un excès de remodelage par hyperactivité cellulaire en faveur des ostéoclastes. On ne retrouve pas chez l'homme avec l'âge une augmentation des paramètres de résorption, mais au contraire une réduction de la quantité d'os néo-formée par unité de remodelage [16]. Pierre Marie et Marie-Christine de Vernejoul ont montré au cours de l'ostéoporose masculine un défaut de prolifération des précurseurs ostéoblastiques [17, 18]. Enfin Zerwekh et coll. [19], en comparant les résultats histomorphométriques d'hommes souffrant d'ostéoporose à des valeurs normales (féminines) montrent que les paramètres diminués de manière statistiquement significative sont le volume trabéculaire osseux, les surfaces ostéoïdes, les surfaces de minéralisation, et le remodelage.

Les examens histologiques indiquent donc que l'ostéoporose masculine est due essentiellement à un défaut d'ostéoformation. Les données biochimiques pouvant confirmer ces résultats par dosages sanguins ou urinaires sont encore très parcellaires.

Os cortical

L'os cortical subit avec l'âge une augmentation de sa porosité, avec résorption endocorticale, et croissance sous-périostée. Là encore l'inégalité entre les sexes se traduit par une résorption endo-corticale plus importante chez la femme, et une apposition périostée plus importante chez l'homme, expliquant une augmentation de largeur plus importante au cours de l'âge chez l'homme. Cette augmentation de largeur des os a bien entendu des avantages biomécaniques. Elle a été mesurée au tibia, au fémur et aux vertèbres lombaires [20].

DONNÉES DENSITOMÉTRIQUES

Par mesure de la masse osseuse radiale en absorption monophotonique, Slemenda et coll. ont montré une réduction de la masse osseuse de 0,5 p. cent par an chez 111 hommes au cours d'une étude prospective de 16 ans [21]. Pour Hannan et coll. [22], la perte osseuse de l'extrémité supérieure du fémur mesurée au cours d'une étude transversale dans une large cohorte de sujets de plus de 68 ans est la même dans les 2 sexes : 0,69 p. cent, 0,45 p. cent, 0,88 p. cent de diminution annuelle dans la région transcervicale, trochantérienne, et de Ward, respectivement.

Les hommes souffrant de tassements vertébraux ont des densités osseuses plus basses que les sujets témoins de même âge sans fracture [23]. Surtout, dans une étude réalisée en Australie, il existe une augmentation du risque de fracture ostéoporotique en cas de diminution de la densité du col fémoral. L'odd ratio est de 1,98 [1,51-2,61] chez l'homme contre 2,39 [1,92-2,97] chez la femme pour une réduction comparable de la densité fémorale [24].

Les données prospectives sur la valeur prédictive de la masse osseuse chez l'homme sont encore insuffisantes pour connaître le seuil à partir duquel la densité osseuse peut être considérée comme diminuée de manière inacceptable.

En particulier en toute rigueur on ne peut appliquer aujourd'hui à l'ostéoporose masculine la définition de l'ostéoporose féminine.

Toutefois, en pratique, l'utilisation de la densité osseuse chez l'homme est justifiée, pour confirmer une impression d'hypodensité radiologique, et pour quantifier l'ampleur de l'ostéoporose.

TRAITEMENT

Il n'existe pas d'étude contrôlée permettant d'affirmer l'efficacité de tel ou tel traitement. Bien entendu

la correction de la cause et des facteurs de risque s'impose. Des résultats encourageants ont été publiés après suppression de l'intoxication alcoolique [26], correction d'un diabète phosphoré [7]... Des données histomorphométriques et biochimiques sont encore nécessaires afin de codifier au mieux les modalités thérapeutiques.

CONCLUSION

La découverte d'une ostéopathie fragilisante chez l'homme nécessite une enquête étiologique approfondie. Il est souhaitable de regrouper les observations dans le cadre d'études multicentriques. De même des essais thérapeutiques prospectifs sont nécessaires afin de juger de l'efficacité des traitements.

RÉFÉRENCES

1. Seeman E. - The dilemma of osteoporosis in men. *Am. J. Med.*, 1995, 98 (suppl. 2 A), 76S-88S.
2. Legrand E., Lelevier F., Chappard D., Audran M. - Ostéoporoses masculines. *Rev. Prat.*, 1994, 44, 1563-1568.
3. Baillie S.P., Davison C.E., Johnson F.J. et al. - Pathogenesis of vertebral crush fractures in men. *Age and Ageing*, 1992, 21, 139-141.
4. Smith E.P., Boyd J., Franck G.R. et al. - Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331, 1056-1061.
5. Laroche M., Moulinier L., Bon E. et al. - Renal tubular disorders and arteriopathy of the lower limbs: risk factor for osteoporosis in men? *Osteoporosis Int.*, 1994, 4, 309-313.
6. Amor B., Clemente-Coelho P.J., Rajzbaum G., Poiradeau S., Friedlander G. - Diabète phosphaté idiopathique de l'adulte (I). *Rev. Rhum.*, 1995, 62, 185-191.
7. Amor B., Clemente-Coelho P.J., Roux C. - Diabète phosphaté idiopathique de l'adulte (II). *Rev. Rhum.*, 1995, 62, 193-198.
8. Cooper C., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Melton L.J. - Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7, 221-227.
9. Johansson C., Mellstrom D., Rosengren K., Rundgren A. - Prevalence of vertebral fractures in 85 year-olds. *Acta. Orthop. Scand.*, 1993, 64, 25-27.
10. Felsenberg D., Wieland E., O'Neill T.W. et al. - Prevalence of vertebral fractures in men. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10, (suppl. 1), S 428.
11. Sevik A., Stegman M.R., Davies K.M. et al. - Prevalence of vertebral fractures in older women and men: the Saunders country bone quality study. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10 (suppl. 1), S 447.
12. Jones G., Nguyen T., Sambrook P.N. et al. - Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Osteoporosis Int.*, 1994, 4, 277-282.
13. Lu P.W., Briody J.N., Ogle G.D. et al. - Bone mineral density of total body, spine and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, 9, 1451-1458.
14. Gilsanz V., Boechat M.I., Gilsanz R. et al. - Gender differences in vertebral sizes in adults: biomechanical implications. *Radiology*, 1994, 190, 678-682.
15. Meunier P., Coupron P., Edouard C. et al. - Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone. Quantitative and comparative histological data. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 2, 239.
16. Aaron J.E., Makins N.B., Sagreiya K. - The microanatomy of trabecular bone loss in normal aging men and women. *Clin. Orthop.*, 1987, 215, 260-271.
17. Marie P.J., de Verneuil M.C., Connes D., Hott M. - Decreased DNA synthesis by cultured osteoblastic cells in eugonadal osteoporotic men with defective bone formation. *J. Clin. Invest.*, 1991, 88, 1167-1172.
18. de Verneuil M.C., Bielakoff J., Hervé M. et al. - Evidence for defective osteoblastic functions: a role for alcohol and tobacco consumption in osteoporosis in middle-aged men. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 1983, 179, 107-115.
19. Zerwekh J.E., Sakhaei K., Breslau N.A. et al. - Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis: further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria. *Osteoporosis Int.*, 1992, 2, 128-134.
20. Ruff C.B., Hayes W.C. - Sex differences in age-related remodeling of the femur and tibia. *J. Orthop. Res.*, 1988, 6, 886-896.
21. Slemenda C.W., Christian J.C., Reed T. et al. - Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann. Int. Med.*, 1992, 117, 286-291.
22. Hannan M.T., Felson M.T., Anderson J.J. - Bone mineral density in elderly men and women: results from the Framingham osteoporosis study. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7, 547-553.
23. Mann T., Oviatt S.K., Wilson D. et al. - Vertebral deformity in men. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7, 1259-1265.
24. Nguyen T., Sambrook P., Kelly P. et al. - Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *BMJ*, 1993, 307, 1111-1115.
25. Orwoll E.S., Klein R.F. - Osteoporosis in men. *Endocrine Rev.*, 1995, 16, 87-116.
26. Peris P., Pares A., Guanabens N. et al. - Bone mass improves in alcoholics after 2 years of abstinence. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, 9, 1607-1612.

Ultrasons et perte osseuse tardive

D. HANS, F. DUBŒUF, P.J. MEUNIER

RÉSUMÉ

La densitométrie à rayons X, reconnue aujourd'hui comme une technique fiable d'évaluation du risque fracturaire, ne permet cependant pas la détermination des modifications architecturales du tissu osseux. La densité n'est pas le seul paramètre impliqué dans les processus de fragilisation osseuse et d'autres facteurs jouent un rôle très important, en particulier l'architecture et l'élasticité osseuse. Les techniques ultrasonores représentent des méthodes séduisantes de l'exploration qualitative du tissu osseux, en associant la mesure du SOS influencé apparemment par l'élasticité et la densité osseuse et celle du BUA reflétant plus l'architecture osseuse. Ces méthodes pourraient être un complément important de l'ostéodensitométrie pour dépister les femmes à très haut risque d'ostéoporose, ou être utilisées seules pour un premier dépistage des femmes à risque d'ostéoporose. En outre ces techniques ont l'avantage d'être non invasives, non irradiantes, transportables, relativement économiques et d'utilisation facile. Néanmoins, sur le plan de l'utilité clinique, des études sont encore nécessaires pour évaluer la capacité de ces méthodes à suivre l'évolution thérapeutique d'une patiente et déterminer leur place par rapport à l'ostéodensitométrie.

Mots clés : Ultrason – Vélocité – Atténuation – Ostéoporose – Perte osseuse.

La densitométrie à rayons X, reconnue aujourd'hui comme une technique fiable d'évaluation du risque fracturaire, ne permet cependant pas la détermination des modifications architecturales du tissu osseux. À densité osseuse égale, le risque fracturaire augmente avec l'âge [8] et les valeurs de densité osseuse des femmes ostéoporotiques se superposent largement à celles des femmes non ostéoporotiques. Il est donc très probable que la densité osseuse ne soit pas le seul para-

SUMMARY

Ultrasound and old-age bone loss. – Bone Mineral Density measurement techniques have been widely accepted for the diagnosis and management of osteoporosis. However it has been demonstrated that bone strength and fracture risk, are affected not only by the density of bone but also by other skeletal features including bone composition, elasticity and micro-architecture. Recently, ultrasound has been applied to bone assessment. Several new methods called quantitative ultrasound (QUS) have been developed for clinical use. It appears that QUS could be an alternative or complementary method to DXA since associations between QUS parameters and bone microstructure or other aspects of bone quality have been reported. To date few studies have reported drug effects or addressed the usefulness of ultrasound to monitor treatment of osteoporosis, hence further longitudinal studies are required. The absence of ionizing radiation, the portability of the equipment and its cost effectiveness make ultrasound assessment an attractive option for managing osteoporosis (such as screening). Still a general clinical consensus remains to be established for the use of ultrasound techniques to define people at risk of osteoporotic fracture.

Key words: Ultrasound – Velocity – Reducing – Bone loss.

mètre impliqué dans les processus de fragilisation osseuse et que d'autres facteurs jouent un rôle très important, en particulier l'architecture et l'élasticité osseuse. Les ultrasons semblent capables d'apporter des informations indirectes sur ces paramètres.

De nombreux appareils se sont aujourd'hui développés pour une utilisation clinique au niveau de différents sites squelettiques (calcanéum, phalanges, radius, rotule, tibia).

REPRODUCTIBILITÉ DES APPAREILS DE MESURE

Une synthèse de la littérature [11, 19, 21] montre que les coefficients de variation (reproductibilité) des appareils à ultrasons s'échelonnent de 1,7 à 6 p. cent pour l'atténuation de l'onde ultrasonore (BUA) exprimée en dB/MHz et de 0,2 à 1,5 p. cent pour la vitesse de transmission de cette onde (SOS) exprimée en m/s. Cependant, il convient, pour comparer de manière objective les différents appareils, d'interpréter la reproductibilité en tenant compte des variations biologiques des paramètres ultrasonores. Lorsque l'on ajuste la reproductibilité, aux variations biologiques, on obtient un « Standardised CV » (SCV = écart type/variation biologique * 100) [25]. En exprimant les résultats de cette façon, on s'aperçoit, que toutes les reproductibilités sont approximativement de même ordre de grandeur.

ÉTUDE DE L'INFLUENCE DE L'ÂGE SUR LE BUA ET LE SOS

Études transversales

Schott et coll. [29], ont mesuré avec l'Achilles 512 femmes saines âgées de 20 à 90 ans. L'analyse transversale montre, pour le BUA, une perte osseuse moyenne de 20 p. cent (0,40 dB/MHz/an ou 0,37 %/an) et, pour le SOS, une perte de 5 p. cent (1,4 m/s/an ou 0,09 %/an), entre 20 et 90 ans. L'analyse distincte des femmes de plus de 50 ans et des femmes de moins de 50 ans montre que le BUA est stable de 20 à 50 ans pour diminuer après 50 ans. Le SOS, à l'inverse, diminue constamment à partir de 20 ans. Ces résultats sont comparables à ceux des études transversales publiées qui rapportent que BUA et SOS sont inversement corrélés à l'âge chez des femmes pré- et post-ménopausiques, et chez des femmes post-ménopausiques témoins et ostéoporotiques [1, 4, 17, 24, 38, 33]. De nombreuses autres études confirment ces résultats.

CORRÉLATIONS AVEC LES TECHNIQUES ABSORPTIOMÉTRIQUES

De nombreuses corrélations ont été réalisées entre les méthodes ultrasonores et les méthodes absorptiométriques classiques à rayons X. Les différents auteurs rapportent des coefficients de corrélation variant de 0,17 à 0,88. Ces coefficients de corrélation varient en fonction de la méthode utilisée, de la population étudiée et du site de mesure. Pour les mesures réalisées au même site que les appareils ultrasons, les coeffi-

cients de corrélation (uniquement au niveau du calcanéum) varient de 0,66 à 0,88 pour le BUA et de 0,54 à 0,86 pour le SOS. L'absence de fortes corrélations entre la densité osseuse et les mesures ultrasonores pourrait être expliquée par le fait que les techniques ultrasonores, outre la densité, mesurerait des paramètres d'élasticité et d'architecture osseuse. Une étude menée par Glüer et coll. [10] sur des cubes d'os trabéculaire bovin, montre une variation des résultats ultrasonores en fonction de l'orientation du cube. Parallèlement, dans notre équipe, Hans et coll. [13, 14, 15] ont corrélé les paramètres histomorphométriques aux mesures ultrasonores de calcanéum humain. Bien que n'ayant pas montré de liaison significative entre les paramètres histomorphométriques et les mesures ultrasonores, la forte tendance observée sur un faible échantillon ne permet pas de rejeter l'existence d'une liaison potentielle.

Entre elles, les techniques ultrasonores sont aussi faiblement corrélées. Les coefficients de corrélations varient, dans la littérature, de 0,5 à 0,7 [7]. Par contre, les variations entre les appareils de même marque restent acceptables [12].

APPLICATIONS CLINIQUES

Sélection des femmes à haut risque fracturaire

La capacité des techniques ultrasonores à différencier les sujets ostéoporotiques des sujets sains, a, ces dernières années bien été montrée par des études transversales. Toutes ces études montrent une différence significative entre les femmes ostéoporotiques et les femmes saines de même âge. Stegman et coll. [30] rapportent une augmentation du risque de fractures (toutes fractures confondues) de 1,24 chez 809 femmes et de 1,65 chez 498 hommes mesurés avec l'appareil Signet, au niveau de la rotule, pour la diminution du SOS d'une déviation standard. Mautalen et coll. [24] montrent une bonne discrimination entre 121 contrôles (BUA = 122.6 ; SOS = 1568 ; Stiffness = 100.5) et 79 fractures vertébrales (BUA = 97.2 ; SOS = 1486 ; Stiffness = 60.7). Une étude transversale récemment publiée par Bauer et coll. [5, 6] montre une augmentation du risque de fracture vertébrale de 1,8 pour une diminution des valeurs du BUA et une déviation standard. Après avoir été ajusté pour la densité osseuse, le risque relatif de fracture vertébrale restait de 1,5. Récemment, Schott et coll. [27, 28] montrent que les paramètres ultrasonores (BUA et SOS) permettent de discriminer, aussi bien que la technique absorptiométrique appliquée au col fémoral, les patientes ayant une fracture du col du fémur récente (n = 43) des contrôles (n = 86), et ceci, indépendamment de la densité osseuse. Cette étude est confirmée par l'étude transversale de Turner et coll. [31]. Au niveau des pha-

langes, les études transversales jusqu'à présent publiées avec le DBM Sonic 1200 par Dufour et coll. [9], Alenfeld et coll. [2, 3], et Lusenti et coll. [23] montrent une différence significative entre les contrôles et les personnes fracturées au niveau vertébral.

Cette information était nécessaire pour la première étape de validation des ultrasons en estimant leur capacité à discriminer les ostéoporotiques des non-ostéoporotiques. Cependant, l'intérêt des ultrasons n'est pas de faire le diagnostic d'ostéoporose fracturaire, mais de dépister les sujets à haut risque de fracture. Cette capacité, comme pour l'ostéodensitométrie ne peut être évaluée correctement que par des études longitudinales prospectives.

Porter et coll. [26] ont étudié 1 414 femmes saines de plus de 69 ans, suivies pendant 2 ans. 73 fractures du col fémoral sont survenues. Le BUA du groupe fracturé était significativement inférieur à celui du groupe non fracturé et représentait un facteur significativement prédicteur de fracture. Les résultats de cette étude réalisée avec un appareil Walker sonix ont été publiés en 90 et n'avaient pas jusqu'à présent été confirmés ni contredits car aucune autre étude prospective n'avait été publiée sur la fracture du col du fémur.

Récemment, l'étude EPIDOS (étude française prospective multicentrique sur les facteurs de risques de fracture du col fémoral chez 7 500 femmes âgées de 75 ans et plus, recrutées de façon aléatoire à partir de listes électorales dans 5 villes : Amiens, Lyon, Montpellier, Paris et Toulouse), a montré que le risque relatif de faire une fracture du col du fémur est multiplié par deux pour la diminution d'une déviation standard de BUA ou SOS ou Stiffness, et ceci d'une manière indépendante de la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par DXA au niveau du col du fémur [13, 14, 15]. Au cours de cette étude, 5 662 femmes ont été mesurées à l'inclusion par ultrasons au niveau du calcanéum (Lunar Achilles) et par DXA au niveau du col du fémur (Lunar DPX-Plus). Sur un suivi en moyenne de deux ans (questionnaire tous les 4 mois), un total de 115 fractures de hanche a été noté. La combinaison du BUA et de la DMO du col du fémur [en se basant sur la définition de l'ostéoporose de l'OMS] permet de mettre en évidence un groupe à très haut risque d'ostéoporose (taux de fracture du col du fémur de 26,3 pour 1 000 années femmes lorsque les femmes sont classées comme ostéoporotiques par les deux techniques) versus un groupe à faible risque (taux de fracture du col du fémur de 3,4 pour 1 000 années femmes lorsque les femmes sont classées comme normales par les deux techniques). Une autre étude également faite sur une large population confirme nos résultats [5, 6].

En ce qui concerne les tassements vertébraux, l'efficacité prédictive des ultrasons au niveau de la rotule a

récemment été montrée par Heaney et coll. [16] sur une étude longitudinale prospective de deux ans. L'augmentation du risque de fracture vertébrale augmente entre 1,8 et 2,1 pour une diminution de la vitesse ultrasonore d'une déviation standard.

Suivi

Concernant la capacité à évaluer le changement individuel de l'état osseux, une étude intéressante a été rapportée dans la littérature. Jones et coll. [18] ont conduit un essai contrôlé sur l'influence de la marche chez 40 femmes sédentaires de 30-61 ans. Vingt-cinq femmes ont été recrutées dans un programme de marche pendant 1 an au rythme de 16 à 18 km par semaine, les 15 autres ont servi de contrôles en poursuivant leurs activités physiques habituelles. Après 1 an le BUA était significativement augmenté chez les marcheuses.

Lehmann et coll. [22] mettaient en évidence chez 89 femmes post-ménopausées une corrélation positive entre la durée de traitement estrogénique et la vitesse de transmission ultrasonore. *Néanmoins de nombreuses études sont encore nécessaires pour déterminer la capacité des méthodes ultrasonores à suivre individuellement les effets d'un traitement chez un patient.*

CONCLUSION

Un ensemble d'arguments nous permet de conclure que les techniques ultrasonores représentent des méthodes séduisantes de l'exploration qualitative du tissu osseux, en associant la mesure du SOS influencé apparemment par l'élasticité et la densité osseuse et celle du BUA reflétant plus l'architecture osseuse. Ces méthodes pourraient être un complément important de l'ostéodensitométrie pour dépister les femmes à très haut risque d'ostéoporose, ou être utilisées seules pour un premier dépistage des femmes à risque d'ostéoporose. En outre ces techniques ont l'avantage d'être non invasives, non irradiantes, transportables, relativement économiques et d'utilisation facile. Sur le plan technique plusieurs problèmes doivent néanmoins être résolus, tels que la standardisation des appareils [7], le repositionnement et l'influence des tissus mous [20], etc. Surtout, sur le plan de l'utilité clinique, des études sont encore nécessaires pour évaluer la capacité de ces méthodes à suivre l'évolution thérapeutique d'une patiente et déterminer leur place par rapport à l'ostéodensitométrie.

RÉFÉRENCES

- Agren M., Karella A., Leahy D., Marks S., Baran D. – Ultrasound Attenuation of the Calcaneus: A Sensitive and Specific Discriminator of Osteopenia in Postmenopausal Women. *Calcif. Tissue Int.*, 1991, 48, 240-244.
- Alenfeld F.E., Wüster Chr., Beck C., Ziegler R. – Validity of ultrasound measurements of bone mineral density on the phalanges of the hand. *A Satellite of the XIIth International Conference on Calcium Regulating Hormones, Melbourne, 14-19 February, 1995*, 61.
- Alenfeld F.E., Wüster Chr., Götz M., Beck C., Ziegler R. – Diagnostic value of ultrasound measurements of bone mineral density on the metacarpals in healthy and osteoporotic. *The XII international conference on Calcium Regulating hormones, Melbourne, Australia, February 14-19, 1995*.
- Baran D.T., Kelly A.M., Karella A., Gionet M. et al. – Ultrasound Attenuation of the Os Calcis in Women with Osteoporosis and Hip Fracture. *Calcif Tissue Int.*, 1988, 43, 138-142.
- Bauer D.C., Glüer C.C., Genant H.K., Stone K. – Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. *J. Bone Min. Res.*, 1995, 10, 353-358.
- Bauer D.C., Glüer C.C., Pressman et al. – Broadband ultrasonic attenuation and the risk of fracture: a prospective study. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10 (suppl. 1), 145.
- Blake G.M. – Comparative Performance of Commercial Ultrasound Scanners: *Ultrasonic Assessment of Bone III, May 1993, Stratford upon Avon*.
- Cummings S.R., Black D.M., Nevitt M.C., Browner W.S. et al. – Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA*, 1990, 263, 5, 665-668.
- Dufour R., Dupuy J.C. – Un dépistage simple de l'ostéoporose est-il possible ? In: *VII Congrès français de rhumatologie, 1994, Paris, 23-25 novembre*.
- Glüer C.C., Wu C.Y., Genant H.K. – Broadband Ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in vitro study. *Osteoporosis Int.*, 1993, 3, 185-191.
- Hans D., Schott A.M., Meunier P.J. – Ultrasound Assessment of Bone: A Review. *Eur. J. Med.*, 1993, 2, 3, 157-163.
- Hans D., Schott A.M., Chapuy M.C. et al. – Ultrasound Measurement on the Os Calcis in a Prospective Multicenter Study. *Calcif. Tissue Int.*, 1994, 55, 94-99.
- Hans D., Arlot M.E., Schott A.M., Roux J.P., Kotski P.O., Meunier P.J. – Do ultrasound measurements on the os calcis reflect more the bone microarchitecture than the bone mass? A two dimensional histomorphometric study. *Bone*, 1995, 16, 295-300.
- Hans D., Schott A.M., Arlot M.E., Sornay E., Delmas P.D., Meunier P.J. – Influence of anthropometric parameters on the ultrasound measurements of os calcis in a female population. *Osteoporosis Int.*, 1995, 5, 371-376.
- Hans D., Dargent P., Schott A.M. et al. – Ultrasound parameters predict hip fracture independently of hip bone density: the Epidos prospective study. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10 (suppl. 1), 123.
- Heaney R.P., Avioli L.V., Chesnut C.H. III., Lappe J., Recker R.R., Brandenburger C.H. – Ultrasound velocity through bone predicts incident vertebral deformity. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10, 341-345.
- Heaney R.P., Avioli L.V., Chestnut C.H., Lappe J. et al. – Osteoporotic Bone Fragility. Detection by ultrasound transmission velocity. *JAMA*, 1989, 261, 2986-2990.
- Jones P.R.M., Hardman A.E., Hudson A., Norgan N.G. – Influence of brisk walking on the Broadband Ultrasonic Attenuation of the calcaneus in previously sedentary women aged 30-61 years. *Calcif. Tissue Int.*, 1991, 49, 112-115.
- Kaufman J.J., Einhorn T.A. – Ultrasound Assessment of Bone. *J. Bone Miner. Res.*, 1993, 8, 517-525.
- Kotzki P.O., Buyck D., Hans D. et al. – Influence of Fat on Ultrasound Measurements of the Os Calcis. *Calcif. Tissue Int.*, 1994, 54, 91-95.
- Laugier P., Giat P., Berger G. – Bone Characterization with Ultrasound: State of Art and New Proposal. *Clin. Rheumatology*, 1994, 13, 1, 22-32.
- Lehmann R., Wapniarz M., Kvasnicka H.M., Klein K., Allolio B. – Velocity of ultrasound at the patella: Influence of age, menopause and estrogen replacement therapy. *Osteoporosis Int.*, 1993, 3, 308-313.
- Lusenti T., Cadossi R., Franco V., Soliani F., Rustichelli R., Borgatti P. – Valutazione del tessuto osseo con ultrasuoni (US) sulla falange prossimale delle mani nelle pazienti con sospetta osteoporosi di tipo I. *Minerva Ginecol.*, 1994, 46, 423-428.
- Mautalen C., Gonzales D., Circosta A.M. – Ultrasonic Assessment of Bone in Normal and Osteoporotic Women. In: *4th International Symposium on Osteoporosis, Hong Kong, 1993*.
- Miller G.G., Herd R.J.M., Ramalingam T., Fogelman I., Blake G.M. – Ultrasonic Velocity Measurements through the Calcaneus: Which Velocity Should We Measure? *Osteoporosis Int.*, 1993, 3, 31-35.
- Porter R.W., Miller C., Grainger D., Palmer S.B. – Prediction of hip fracture in elderly women: a prospective study. *Br. Med. J.*, 1990, 301, 638-641.
- Schott A.M., Hans D., Delmas P.D., Meunier P.J. – Change with age in ultrasound measurements: a two years prospective study in 113 healthy postmenopausal women. *A Satellite of the XIIth International Conference on Calcium Regulating Hormones, Melbourne, 14-19 February, 1995*, 81.
- Schott A.M., Weill-Engerer S., Hans D., Dubœuf F., Delmas P.D., Meunier P.J. – Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual x-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10, 243-249.
- Schott A.M., Hans D., Sornay-Rendu E., Delmas P.D., Meunier P.J. – Ultrasound Measurements on Os calcis: Precision and Age-Related Changes in a Normal Female Population. *Osteoporosis Int.*, 1993, 3, 5, 249-254.
- Stegman M.R., Heaney R.P., Recker R.R. – Comparison of speed of sound ultrasound with single photon absorptiometry for determining fracture odds ratios. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10, 346-352.
- Turner C.H., Peacock M., Schaefer C.A., Timmerman L., Johnston C.C. Jr. – Calcaneal Ultrasonic measurements discriminate hip fractures independently of bone mass. *Osteoporosis Int.*, 1995, 5, 130-135.
- Van Daele P.L.A., Burger H., Algra D., Hofman A., Grobbee D.E., Birkenhager J.C., Pols H.A.P. – Age-associated Changes in Ultrasound Measurements of the Calcaneus in Men and Women: The Rotterdam Study. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, 9, 1751-1757.
- Yamazaki K., Kushida K., Ohmura A., Sano M., Inoue T. – Ultrasound Bone Densitometry of the Os Calcis in Japanese Women. *Osteoporosis Int.*, 1994, 4, 220-225.

Définir l'ostéoporose en 1996

M. AUDRAN, E. LEGRAND, Ch. PASCARETTI

RÉSUMÉ

La définition de l'ostéoporose a été longtemps anatomo-clinique, la maladie étant caractérisée par une densité osseuse basse et l'existence de fractures survenues sans traumatisme. L'absorptiométrie à rayons X permet aujourd'hui une évaluation exacte et non vulnérante du contenu minéral osseux (CMO) en différents sites squelettiques. Plusieurs études épidémiologiques récentes ont démontré la forte relation entre le CMO et la résistance mécanique osseuse : le risque de fractures s'accroît pour toute diminution du CMO. La notion d'un tel gradient de risque en fonction du CMO conduit à utiliser la mesure de la densité osseuse, non seulement pour prédire le risque de fracture, mais encore pour diagnostiquer l'affection, en assimilant de fait le principal facteur de risque (ostéopénie) avec ses conséquences cliniques (fractures). Des experts de l'OMS ont ainsi récemment suggéré de différencier en fonction du T-score trois catégories de CMO : normalité (T-score > -1), ostéopénie (T-score entre -1 et -2,5), ostéoporose (T-score < -2,5), dite sévère lorsqu'il existe déjà des fractures. Cette approche peut faire l'objet de réserves ; elle a cependant l'intérêt d'identifier précoce-ment les patients les plus à risque et de permettre la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques efficaces dans la prévention des fractures ostéoporotiques.

Mots clés : Ostéoporose – Définition – Densitométrie.

Le terme d'ostéoporose, créé par un anatomo-pathologiste français, Jean Georges Chrétien Frédéric Martin Lobstein (1777-1835) [14], a été largement adopté pour décrire des situations en fait très différentes selon l'observateur, ses moyens d'investigation et sa manière de les interpréter : pour l'histologue, l'ostéoporose est une diminution de la quantité de tissu osseux par unité de volume et une réduction de la résistance squelettique ; pour le clinicien elle est responsable de douleurs rachidiennes, d'une réduction de la taille, d'une altération de la qualité de la vie, pour le chirurgien orthopédiste elle est la cause de la plupart des fractures

Service de Rhumatologie, CHU Angers, 49000 ANGERS.

Reçu le 8 février 1996.

SUMMARY

How to define osteoporosis in 1996. – Many definitions have been proposed to define osteoporosis and until recently the disease was characterized by fragilities fractures with a low bone mass. Due to the advances in X-ray absorptiometry it is now possible to obtain accurate measurements of bone mineral content (BMC) at different sites. Recent epidemiologic studies have shown that BMC is highly correlated with bone strength, i.e. that the risk of fractures increases when bone mineral content declines; it has been therefore suggested that BMC measurement might be used, not only to predict fractures, but also to diagnose the disease, by confounding the main risk factor (the low bone mass or osteopenia) with its clinical consequences (the fractures). Because the gradient of increasing fracture risk is continuous it is necessary to set arbitrarily different categories of BMC; on the basis of the T-score, a panel of WHO experts have suggested to consider three categories: normal (T-score > -1), osteopenia (T-score between -1 and -2.5), osteoporosis (T-score < -2.5), osteoporosis being defined as severe in the presence of fragility fractures. This definition of osteoporosis has many limitations; nonetheless these new diagnostic criteria permit to identify early the individuals at higher risk and might prove useful to develop and evaluate the best strategies for the prophylaxis of the disease.

Key words: Osteoporosis – Definition – Densitometry.

du sujet âgé. Le radiologue la caractérise souvent comme une accentuation de la transparence osseuse du rachis, avec ou sans tassement vertébral. L'épidémiologiste et l'économiste de la santé y voient une affection fréquente, à l'origine d'un coût socio-économique considérable et croissant ; nos patient(e)s la découvrent le plus souvent à l'occasion d'une fracture et y perdent en qualité, voire en espérance, de vie.

Certaines définitions, bien que largement répandues, doivent être aujourd'hui récusées. Ainsi on ne peut accepter une définition purement clinique fondée sur l'existence de douleurs rachidiennes diffuses, d'une cyphose, d'une camptocormie, d'une réduction de la taille... tous ces symptômes peuvent certes correspondre à la survenue de tassements vertébraux, mais ils peuvent relever d'autres étiologies : détérior-

ration discale étagée, arthrose interapophysaire postérieure du syndrome trophostatique de la post-ménopause, cyphose sénile... devant de tels signes il est toujours nécessaire de réaliser des radiographies, afin de rechercher ou d'infirmer l'existence d'anomalies morphologiques des vertèbres.

L'observation d'une « transparence anormale » du rachis ou de tout autre pièce squelettique ne permet pas non plus de porter avec exactitude le diagnostic de l'affection ; l'interprétation du degré de densité est subjective, la qualité du cliché est influencée par le morphotype du patient et les constantes radiologiques adoptées ; cette attitude conduit à beaucoup de diagnostics soit excessifs soit trop tardifs, la diminution de la densité en radiographie n'apparaissant que pour une perte de plus de 30 p. cent du contenu minéral osseux.

La définition la plus largement acceptée ces dernières années était radio-clinique, reposant sur la constatation de fractures et de tassements vertébraux, survenus spontanément ou à l'occasion de traumatismes minimes, en raison d'une réduction excessive de la quantité d'os par unité de volume et d'une fragilité anormale des pièces squelettiques [11]. Cette définition radio-clinique, impliquant la présence de fractures, a l'inconvénient majeur de caractériser l'affection à un stade déjà très évolué et d'induire par conséquent un retard important dans la décision thérapeutique.

À l'occasion de la conférence de consensus de Hong Kong [3] l'ostéoporose a été définie comme « une affection diffuse du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations micro-architecturales du tissu osseux, conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et de la susceptibilité aux fractures ». La clinique n'est plus prise en compte et la fracture est ici considérée comme une complication de la maladie. L'évaluation du contenu minéral osseux prend une place de premier plan dans la définition. On sait que cette mesure est aujourd'hui possible grâce au développement des méthodes non vulnérantes du contenu minéral osseux, et en particulier à l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DPX) ; en revanche l'évaluation de la « qualité osseuse », autre aspect anatomique de cette définition, reste très difficile en pratique courante.

La DPX offre plusieurs avantages. Elle permet de mesurer le contenu minéral osseux en différents sites du squelette, soit représentatifs du secteur trabéculaire (rachis lombaire de L2 à L4, triangle de Ward, radius distal), soit du secteur cortical (col fémoral, diaphyse fémorale, radius proximal, corps entier). La reproductibilité de la mesure est bonne (inférieure à 2 %) et son exactitude est satisfaisante (de l'ordre de 3 à 5 %). L'irradiation est faible et les examens peuvent donc être éventuellement répétés dans le temps [5]. À l'échelon individuel les résultats peuvent être exprimés soit par rapport à la valeur moyenne du capital

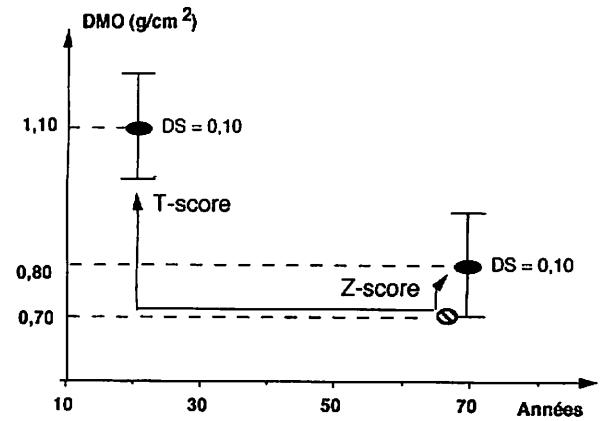


Fig. 1. – Calcul du Z-score et du T-score en densitométrie. La densité mesurée chez ce sujet de 70 ans est de 0,70 g/cm².

* Le Z-score est de $(0,80 - 0,70) / 0,10 = -1$ [(DMO moyenne pour l'âge et le sexe) – (DMO mesurée)] / (DS).

* Le T-score est de $(1,10 - 0,70) / 0,10 = -4$ [(DMO d'adultes jeunes de même sexe) – (DMO mesurée)] / (DS).

osseux mesuré chez l'adulte jeune (T-score), soit par rapport aux valeurs moyennes mesurées chez des sujets de même âge et de même sexe (Z-score) (fig. 1). La référence à un « seuil fracturaire » théorique (SF) n'est plus retenue.

La densité minérale osseuse est le principal déterminant du risque fracturaire, intervenant pour environ 80 p. cent dans la résistance mécanique du squelette. Plusieurs études ont clairement établi la forte relation entre la réduction de la masse osseuse et la survenue des fractures ostéoporotiques, et des travaux prospectifs montrent qu'une diminution de 1 déviation-standard (1 DS, soit environ $\pm 10-15\%$) de la densité osseuse (DMO) multiplie par 2 à 2,5 fois le risque de fracture, après ajustement pour l'âge, facteur indépendant de risque [5, 6]. Cette prédictivité du risque d'ostéoporose est retrouvée quel que soit le site de mesure, et toutes les localisations fracturaires sont concernées, qu'elles soient fréquentes (vertèbres, col fémoral, radius) ou moins habituelles (côtes, bassin, humérus...). La mesure directe de la DMO du col fémoral semble toutefois affiner la prédictivité du risque spécifique de fracture de ce site [4].

À partir de ces observations, il a été proposé d'établir une définition densitométrique de l'ostéoporose, qui offre plusieurs avantages [2, 9, 12] : a) elle se fonde sur un paramètre aisément quantifiable et reproduit ; b) elle permet de caractériser un risque à l'échelon individuel, ce qui n'est pas possible à partir des données cliniques ; c) elle peut amener à reconnaître une raréfaction osseuse à un stade précoce ; d) elle sert de référence dans le suivi, traité ou non, des patients.

TABLEAU I. – Définition densitométrique de l'ostéoporose [8]

1. *Normal* : DMO pas plus de 1 DS en-dessous de la DMO moyenne de l'adulte jeune (T-score ≥ -1).
2. *Ostéopénie* : DMO entre -1 et -2,5 DS en-dessous de la DMO moyenne de l'adulte jeune (T-score entre -1 et -2,5).
3. *Ostéoporose* : DMO à plus de 2,5 DS en-dessous de la DMO moyenne de l'adulte jeune (T-score $< -2,5$).
4. *Ostéoporose avérée* : DMO à plus de 2,5 DS en-dessous de la DMO moyenne de l'adulte, avec une ou plusieurs fractures par fragilité.

L'adoption de cette définition soulève cependant encore des réserves. La première est qu'on ne peut assimiler baisse de la DMO et ostéoporose, sans avoir préalablement éliminé un trouble de la minéralisation (ostéomalacie) [1] ou une ostéopathie maligne.

De plus on peut noter que cette approche confond un facteur de risque asymptomatique (l'ostéopénie) et une affection, le plus souvent cliniquement patente (l'ostéoporose fracturaire), et qu'elle ne prend pas en compte d'autres éléments pathogéniques associés (âge, risque de chutes, antécédents de fractures, géométrie du col fémoral...) [7]. Par analogie on peut rappeler que l'on établit une distinction entre l'hyperuricémie et la goutte, entre le tabagisme et le cancer du poumon, entre l'hypercholestérolémie et l'infarctus du myocarde, tout en reconnaissant la forte relation entre le facteur de risque et la maladie encourue. L'état « silencieux » d'ostéopénie, même marquée, n'a pas la même signification que l'ostéoporose avérée, avec ses conséquences cliniques parfois sévères, tassements vertébraux ou fractures périphériques et il semble donc logique de défendre encore une distinction entre ces deux termes [2, 7].

Enfin on doit s'interroger sur les valeurs de référence à adopter ainsi que sur le niveau de densité osseuse permettant de définir « l'ostéoporose densitométrique ». Quelle référence ? : la densité d'une population-témoin de même âge et de même sexe (Z-score), la valeur mesurée chez des sujets souffrant d'ostéoporose fracturaire ou encore la densité osseuse des adultes jeunes (T-score) ? Le choix actuel s'oriente vers le T-score. Quelle valeur-seuil ? : pour Nordin, l'ostéoporose est caractérisée par un T-score inférieur à -2 [12] ; les conclusions d'un collège d'experts de l'OMS aboutissent à distinguer, selon le T-score, la nor-

malité, l'ostéopénie et l'ostéoporose [8] (tableau I). Il est bien évident que la prévalence de l'affection varie considérablement (de 15 % à plus de 80 % !) selon le seuil adopté pour la définir [8]. Les propositions du groupe d'experts de l'OMS aboutissant à une prévalence attendue de 30 p. cent semblent cohérentes avec les données épidémiologiques concernant la prévalence de l'ostéoporose vertébrale chez les femmes ménopausées [10]. La densité peut parfois être normale en un site et basse sur un autre [8, 13] ; cette discordance traduit pour une part l'hétérogénéité de la perte osseuse à prédominance tantôt trabéculaire, tantôt corticale. On doit observer que les critères de l'OMS ne sont applicables que chez la femme et qu'on ne dispose pas d'études permettant d'affirmer qu'ils sont directement transposables chez l'homme [8]. Enfin, s'il apparaît nécessaire de s'entendre sur la qualification des groupes « témoins » servant de référence et sur les seuils diagnostics, il apparaît tout autant indispensable d'harmoniser les procédures de calibration et de contrôle de qualité des appareils avant de considérer ces propositions comme applicables en pratique quotidienne [8].

Au-delà des interrogations liées au diagnostic, cette nouvelle définition nous conduit aussi à réfléchir sur les implications en pratique clinique :

– en terme de dépistage tout d'abord ; la réalisation des examens par DPX n'est pas remboursée. La population devant bénéficier d'une évaluation densitométrique n'est pas clairement ciblée. Il semble difficile d'appliquer la mesure à l'ensemble des femmes ménopausées ; mais à l'inverse on sait qu'une sélection fondée sur des critères cliniques de risque amène à méconnaître des patientes ostéopéniques [5]. En revanche la survenue en post-ménopause d'une fracture périphérique ou axiale justifie certainement la réalisation d'une densitométrie, même à un âge avancé ;

– en terme de stratégie thérapeutique d'autre part ; en dehors de certains estrogènes, les principaux médicaments utilisés dans le traitement de l'ostéoporose (sels de fluor, etidronate) n'ont leur AMM que dans l'indication « ostéoporose fracturaire vertébrale ». L'extension d'indication à l'ostéoporose densitométrique, « préfracturaire », implique que soient clairement établis les seuils d'intervention thérapeutique, les modalités d'administration et les ratios risque-bénéfice de ces traitements.

RÉFÉRENCES

1. Audran M., Cohen-Solal M., Clochon P., Basle M.F., Sebert J.L., Renier J.C. – Mesure par absorptiométrie biphotonique de la densité minérale vertébrale dans l'ostéomalacie. Évolution sous traitement. *Rev. Rhum.*, 1990, 56, 847-849.
2. Audran M. – Ostéoporose : vers une nouvelle définition ? *Rev. Rhum.*, 1993, 60, 3 S-7 S.
3. Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.*, 1993, 94, 645-650.

4. Cummings S.R., Black D.M., Nevitt M.C., Browner W., Cauley J., Ensrud K., Gebant H.K., Palermo L., Cott J., Vogt T.M. - Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet*, 1993, 341, 72-75.
5. GRIO. - Intérêt et indications cliniques des mesures de masse osseuse par absorptionnieté biphotonique à rayons X. *Rev. Rhum.*, 1994, 61, 69 S-86 S.
6. Hui S.L., Slemenda C.W., Johnston C.C. - Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann. Intern. Med.*, 1989, 111, 355-361.
7. Kanis J.A. - Osteoporosis and osteopenia. *J. Bone Miner. Res.*, 1990, 5, 209-211.
8. Kanis J.A., Melton L.J., Christiansen C., Johnston C.C., Khaltaev N. - The diagnosis of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, 9, 1137-1141.
9. Mazess R.B. - Bone density in diagnosis of osteoporosis: thresholds and break points. *Calcif. Tissue Int.*, 1987, 41, 117-118.
10. Melton L.J., Chrischilles E.A., Cooper C., Lane A.W., Riggs B.L. - How many women have osteoporosis? *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7, 1005-1010.
11. Meunier P.J. - Définition de l'ostéoporose. *Méd. Hyg.*, 1992, 50, 1706-1709.
12. Nordin B.E.C. - The definition and diagnosis of osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 1987, 40, 57-58.
13. Pouilles J.M., Tremollières F., Saint-Martin F., Ribot C. - Perte osseuse post-ménopausique : résultats d'une étude topographique par absorptionnieté-X. *Rev. Rheum.*, 1993, 60, 891-896.
14. Schapira D., Schapira C. - Osteoporosis: the evolution of a scientific term. *Osteoporosis Int.*, 1992, 2, 164-167.

Information

LES XVIII^e JOURNÉES D'INFORMATION RHUMATOLOGIQUE DE BOURBON-LANCY

se tiendront les samedi 12 et dimanche 13 octobre 1996, sous la présidence du Professeur Éric Vignon (Lyon).

Elles auront pour thème : « **Physiopathologie et traitement de l'arthrose** ».

Selon le programme (provisoire) ci-dessous :

Samedi 12 octobre 1996 (14 h 15 à 18 h 30)

1 - Pr Éric Vignon (Lyon) : Introduction.

2 - Pr Éric Vignon (Lyon) : Anatomopathogénie.

3 - Dr Francis Berenbaum (Hôpital Saint-Antoine, Paris) :

Arthrose. Phospholipase A2 et cyclooxygénase.

4 - Pr Jean-Pierre Pujol (Caen) : Facteurs de croissance et arthrose.

5 - Dr Xavier Chevalier (Créteil) : Épidémiologie de l'arthrose : étiologie, évolution et pronostic.

6 - Pr Christian Tavernier (Dijon) : Le diagnostic de l'arthrose.

7 - Pr Michel Bochu (Lyon) : Imagerie de l'arthrose.

Dimanche 13 octobre 1996 (9 h 00 à 12 h 30)

8 - Dr Muriel Piperno (Lyon) : La mesure clinique de l'arthrose.

9 - Dr Thierry Conrozier (Lyon) : La mesure radiographique de l'arthrose.

10 - Pr Francis Blotman (Montpellier) : Coût socio-économique de l'arthrose.

11 - Pr J.C. Menkes (Paris) : Cristaux et arthrose.

12 - Pr J.P. Valat (Tours) : Le traitement médical.

13 - Pr Jacques Bejui (Lyon) : Traitement chirurgical.

14 - Dr Denis Hours (Bourbon-Lancy) : Indications de la crénothérapie de l'arthrose.

15 - Pr Bernard Duquesnoy (Lille) : Évaluation des résultats de la crénothérapie dans l'arthrose.

16 - Pr Éric Vignon (Lyon) : Conclusions.

Renseignements : Comité d'Organisation des Journées d'Information Rhumatologique - B.P. n° 8, 71140 BOURBON-LANCY (Saône-et-Loire). Tél. : 85.89.04.19. Télécopie : 85.89.28.38.



Prévention de l'ostéoporose avant 65 ans

Ph. ORCEL

RÉSUMÉ

La perte osseuse liée à l'âge et à la carence estrogénique fait courir à la population féminine un risque majeur d'ostéoporose et de fracture par fragilité osseuse. Ce risque est potentielisé si le pic de masse osseuse atteint à la fin de la période de croissance est faible. La prévention de l'ostéoporose avant 65 ans doit donc être une préoccupation constante. La stratégie de prévention précoce est encore appelée prévention primaire car elle intervient avant la survenue de toute fracture. Elle peut s'envisager de deux façons : prévention de masse, visant à toucher le plus grand nombre possible d'individus, difficilement applicable en pratique, et la prévention ciblée, dirigée sur des sous-groupes caractérisés par un risque élevé d'ostéoporose et de fracture. La prévention ciblée sera idéale dans l'avenir si nous pouvons disposer d'« outils prédictifs » validés du risque ostéoporotique et fracturaire. Les moyens de la prévention sont essentiellement le traitement estrogénique substitutif de la ménopause, la compensation d'une éventuelle carence calcique et vitamique D et, dans un avenir assez proche, des médicaments anti-ostéoclastiques en particulier les bisphosphonates.

Mots clés : Perte osseuse – Ostéoporose – Ménopause – Prévention – Estrogènes.

La perte osseuse liée à l'âge et à la carence estrogénique fait courir à la population féminine un risque majeur d'ostéoporose et de fracture par fragilité osseuse. Ce risque est potentielisé si le pic de masse osseuse atteint à la fin de la période de croissance est faible.

La prévention de l'ostéoporose avant 65 ans doit donc être une préoccupation constante, visant à réduire l'impact considérable et grandissant des frac-

SUMMARY

Preventing osteoporosis before 65 years of age. – Low bone mass and bone loss due to the physiological aging process and to estrogen deficiency are major risk factors of osteoporosis and of subsequent fractures. Preventing osteoporosis before 65 years of age is therefore a critical challenge. Primary prevention could be achieved with two distinct but mutually non exclusive strategies. Population based prevention, aiming at the modification of the risk factor (i.e. increasing bone mass) in the general population is at present not feasible. Targeted prevention would first identify patients at particular risk and then offer an intervention. As a prerequisite for the later, we need to validate 'predictive tools' for assessing the risk of osteoporosis and of fracture in individuals. The therapeutic means are: hormone replacement therapy at the menopause, calcium and/or vitamin D in deficient patients, and, probably in the close future, anti-osteoclastic agents such as bisphosphonates.

Key words: Bone loss – Osteoporosis – Menopause – Prevention – Estrogens.

tures ostéoporotiques pour les individus et pour la société (voir l'article de Claude Baudoin).

La stratégie de prévention précoce est encore appelée prévention primaire car elle intervient avant la survenue de toute fracture. Elle peut s'envisager de deux façons : *prévention de masse*, visant à toucher le plus grand nombre possible d'individus dans la population française, et la *prévention ciblée*, dirigée sur des sous-groupes caractérisés par un risque élevé d'ostéoporose et de fracture.

PRÉVENTION DE MASSE ET PRÉVENTION CIBLÉE

Leurs objectifs sont communs [1]. Il peut s'agir d'augmenter le pic de masse osseuse à la fin de l'adolescence, d'éviter ou de limiter la perte osseuse dite physiologique entre 30 et 50 ans, de ralentir enfin la perte osseuse post-ménopausique chez la femme. Ces objectifs ne sont pas exclusifs mais bien plutôt complémentaires.

Prévention de masse

La prévention de masse envisage d'intervenir à large échelle sur un ou plusieurs des facteurs de risque de perte osseuse, en proposant un certain nombre de mesures qui relèvent essentiellement d'une politique générale de santé et d'éducation et vise à ce titre le très long terme.

On peut par exemple envisager de recommander une augmentation du niveau d'exercice physique, un arrêt de consommation tabagique, une augmentation de la ration alimentaire calcique, une extension de l'utilisation du traitement hormonal substitutif à la ménopause.

Un des problèmes de ce type de stratégie est l'absence de certitude de causalité entre les facteurs de risque incriminés et la perte osseuse, en dehors bien sûr de la perte osseuse induite par la carence estrogénique [1].

De plus la faisabilité de telles mesures de prévention générale n'a jamais été évaluée et reste douteuse. Enfin, si l'on a estimé que la substitution estrogénique universelle à la ménopause réduirait l'incidence des fractures de plus de 50 p. cent dans la population féminine [2, 3], l'impact de la correction ou de la prévention des autres facteurs de risque serait probablement beaucoup plus faible mais n'a jamais été évaluée.

Prévention ciblée

Pour toutes ces raisons, la prévention ciblée semble plus intéressante et plus réaliste. L'optimisation du pic de masse osseuse chez des adolescents à risque de développer une masse osseuse maximale faible est difficile à envisager pour le moment. Par contre, l'utilisation de certains marqueurs génétiques pour dépister les adolescents à risque d'avoir un faible pic de masse osseuse pourrait s'envisager. En effet, certains travaux récents ont suggéré qu'il existait une association entre un polymorphisme du gène du récepteur de la vitamine D et la masse osseuse [4]. Ces données restent contestées [5], mais il n'est pas impossible que d'autres gènes soient explorés et incriminés dans les années à venir (en particulier les gènes de récepteurs d'autres

hormones calciotropes telles que les estrogènes ou les androgènes, les gènes de facteurs de croissance ou de leur récepteur).

Dépister une population à risque nécessiterait dans un second temps d'appliquer à cette population des mesures préventives visant à renforcer leur capital osseux.

Les données sur ces mesures sont actuellement très parcellaires. Elles concernent essentiellement l'exercice physique et la nutrition, notamment l'apport alimentaire calcique. Leur impact reste cependant incertain. Le problème de faisabilité est également critiqué : comment faire comprendre à des adolescents la nécessité d'un traitement préventif pour une affection qui ne peut les toucher que 40 à 60 ans plus tard...

La perspective la plus réaliste est la prévention ciblée de la perte osseuse post-ménopausique. Si l'on ne peut envisager de répandre universellement le traitement hormonal substitutif de la ménopause, alors il faudrait au moins pouvoir dépister les femmes à risque élevé.

Cela revient à poser la question suivante : comment prévoir, à un moment donné, quelle sera la vitesse de perte osseuse dans les années suivantes ? La distribution de la vitesse de perte osseuse dans la période post-ménopausique dans la population féminine n'est pas connue. Si cette distribution était bimodale (d'une part des femmes ayant une vitesse de perte osseuse lente et d'autre part des femmes ayant une perte osseuse rapide) il faudrait alors cibler la prévention sur les femmes du second groupe. Si la distribution était normale (gradient continu de vitesse de perte osseuse), il faudrait alors déterminer un seuil critique permettant de cibler la prévention.

Les travaux récents du groupe de Christiansen au Danemark suggèrent qu'il est possible de sélectionner les femmes à risque élevé d'après une mesure du contenu minéral osseux radial et des dosages de marqueurs biochimiques du remodelage osseux. Une étude prospective de ce groupe, récemment publiée, a montré que cette estimation faite dans la période post-ménopausique précoce permettait de prévoir avec précision leur masse osseuse quinze années plus tard, estimation qui a été confirmée par la mesure effective de la masse osseuse après ce délai [6]. La validité de cette prédisposition reste à affirmer sur la constatation d'un nombre plus élevé de fractures chez les femmes à plus haut risque, ce que semblent suggérer des résultats très récents de ce groupe [7].

En ce qui concerne l'estimation des fractures tardives, notamment des fractures du col fémoral, il semble que la mesure de certains marqueurs biochimiques du remodelage osseux, et plus précisément de certains nouveaux marqueurs de la résorption osseuse, puisse avoir une valeur prédictive [8]. Un travail très récent du groupe de Delmas montre en effet qu'un taux élevé de peptide de liaison du collagène osseux est associé à un risque élevé de fracture du col fémoral (voir l'article de Patrick Garnero).

PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE PAR L'HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE DE LA MÉNOPOAUSE

Quels moyens thérapeutiques peut-on envisager pour la prévention de l'ostéoporose avant 65 ans ? L'hormonothérapie substitutive est actuellement le plus simple et le plus efficace [9].

Les effets osseux du traitement estrogénique consistent en une diminution de la résorption ostéoclastique et du remodelage osseux, tous deux accélérés en période post-ménopausique [10]. De nombreuses études prospectives ont montré que ce traitement permet de prévenir la perte osseuse post-ménopausique, mais aussi de ralentir la perte osseuse tardive. Cet effet bénéfique des estrogènes n'est observé qu'à partir d'une certaine dose quotidienne (dite dose seuil) variable d'un dérivé estrogénique à l'autre (tableau I).

Ces différents dérivés estrogéniques ont été testés suivant les cas après administration par voie orale, percutanée ou transdermique. L'interruption du traitement estrogénique est rapidement suivie d'une reprise de la perte osseuse, à une vitesse identique à celle qui précédait le début du traitement. Il semble toutefois que le bénéfice du traitement hormonal sur la masse osseuse se maintient pendant plusieurs années après l'interruption du traitement hormonal.

L'efficacité anti-fracturaire du traitement estrogénique a été bien démontrée [11]. Les estrogènes réduisent le risque de fracture du col fémoral, de l'extrémité inférieure du radius, et des tassements vertébraux. Ce résultat n'est pas altéré par le traitement progestatif associé. Un traitement prolongé semble optimiser l'effet sur le risque fracturaire [12]. Toutefois, ce bénéfice sur le risque de fracture ultérieure, semble s'épuiser assez rapidement après l'interruption du traitement estrogénique, notamment pour le risque de fracture du col fémoral (voir l'article de Claude Ribot).

Les effets et les risques non-osseux du traitement estrogénique sont également à prendre en compte dans l'établissement de la balance bénéfice/risque du traitement estroprogestatif de la ménopause [13]. Il existe indiscutablement une diminution du risque coronarien et une diminution du développement de l'athérosclérose. Les estrogènes ont une action favorable sur les lipides, comme en témoignent la diminution du taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol et l'augmentation du taux de HDL-cholestérol.

Les traitements estrogéniques prolongés induisent un risque d'hyperplasie endométriale et une augmentation du risque de cancer de l'endomètre (risque relatif à 2,4). Ce risque carcinogène sur l'endomètre est largement prévenu par l'association de l'estrogénothérapie à un dérivé progestatif [11]. Le risque de cancer du sein est encore mal défini mais reste une préoccupation. Deux études très récentes ont donné des résultats opposés. L'étude épidémiologique à très large échelle de Colditz et coll. a montré que le traitement

TABLEAU I. - Dose minimale efficace d'estrogène pour prévenir la perte osseuse post-ménopausique

- estrogènes conjugués équins (Prémarin) : 0,625 mg/jour
- œstradiol gel percutané (Estrogel) : 1,5 à 2 mg/jour
- œstradiol transdermique (Estraderm) : 50 µg/jour
- œstradiol par voie orale (Estrofem, Oromone) : 2 mg/jour
- œstradiol valérat par voie orale (Divina, Progynova) : 2 mg/jour

estrogénique de la ménopause était associé à un risque relatif significatif de 1,42 de survenue d'un cancer du sein [14]. Ce risque est d'autant plus important que le traitement estrogénique est plus prolongé. Il n'est pas modifié par le traitement progestatif associé. Il s'associe, dans ce groupe de femmes, à une surmortalité par cancer du sein. Inversement, l'étude cas/témoin de Stanford et coll. ne note aucune différence significative quant à la dose et la durée du traitement estroprogestatif chez des femmes ayant eu un cancer du sein par comparaison à celles qui en ont été indemnes [15]. Il est donc pour l'instant difficile de conclure. Il reste cependant un doute légitime sur un possible risque carcinogène mammaire lors de traitements estrogéniques très prolongés, du type de ceux que l'on peut proposer pour prévenir efficacement l'ostéoporose post-ménopausique.

Les modalités pratiques de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause sont maintenant relativement bien codifiées. On doit choisir un estrogène naturel : en France, il s'agit le plus souvent de l'estradiol (aux États-Unis, l'estrogène le plus utilisé est un estrogène conjugué équin administré par voie orale), administré par voie orale ou transcutanée [16]. Un dérivé progestatif doit être associé si la femme a conservé son utérus, pour prévenir le risque de cancer de l'endomètre. La dose d'estrogène nécessaire pour prévenir la perte osseuse, est supérieure à celle qui permet de contrôler les signes climatériques de la ménopause. Toutefois, ces doses s'accompagnent fréquemment, surtout en début de traitement, de signes d'intolérance (sensation de tension mammaire...) qui justifient de commencer le traitement à de plus faibles doses et d'augmenter progressivement. Ce schéma thérapeutique améliore la tolérance du traitement. Il est important de commencer le traitement estrogénique le plus tôt possible après l'installation de la ménopause afin de ralentir efficacement la perte osseuse et d'éviter l'apparition des perturbations architecturales irréversibles du réseau trabéculaire osseux.

La durée du traitement estrogénique n'est pas standardisée. D'un point de vue théorique, elle doit être assez prolongée (10 à 15 ans, voire plus) si l'on veut avoir une protection à long terme. Mais il faut souligner ici que les risques des traitements estrogéniques à très long terme sont largement méconnus et que la préoccupation concernant le risque carcinogène

TABLEAU II. – Contre-indications du traitement estrogénique (d'après Kanis [1])

Contre-indications absolues :

- cancer du sein
- cancer de l'endomètre
- grossesse
- saignement vaginal inexpliqué
- mélanome ?

Contre-indications relatives :

- HTA non contrôlée
- migraine
- antécédents thrombo-emboliques
- diabète
- lithiase vésiculaire, hépatopathies chroniques
- endométriose, fibromyomes utérins
- antécédent de cancer du sein
- antécédent de cancer de l'endomètre

TABLEAU III. – Alternatives au traitement estrogénique

Agents anti-ostéoclastiques

- calcitonine
- bisphosphonates : étidronate, tiludronate, alendronate, risédronate...
- anti-estrogènes : tamoxifène, raloxifène, droloxifène...
- tibolone

Agents anaboliques (stimulant la formation osseuse)

- fluor
- strontium
- facteurs de croissance
- androgènes

Place du calcium et de la vitamine D

mammaire est à prendre en compte. De plus, le problème pratique le plus important de ces traitements estrogéniques, réside dans la compliance thérapeutique, problème particulièrement important pour les traitements à long terme et à large échelle. Il est difficile d'avoir des données précises sur l'application réelle du traitement estrogénique de la ménopause. On peut estimer qu'environ 10 p. cent des femmes en Grande-Bretagne suivent ce type de traitement [12]. Cette proportion semble plus élevée aux États-Unis et en Scandinavie. Elle serait moins importante dans les autres pays européens, notamment en France, bien que l'impression récente est que ces traitements ont tendance à se développer.

La surveillance du traitement hormonal substitutif de la ménopause est essentiellement gynécologique. Il n'est pas nécessaire de contrôler la densitométrie osseuse, sauf s'il existe un problème de compliance de la femme à son traitement et que cet examen peut améliorer la motivation de la patiente. Certaines contre-indications du traitement estrogénique doivent être respectées (tableau II).

Alternatives au traitement hormonal

Quelles sont les possibilités thérapeutiques préventives en cas de contre-indication des estrogènes ou de refus d'une patiente à suivre un traitement substitutif ?

Il n'existe actuellement aucune indication officielle aux traitements dont nous allons parler ici, qui font l'objet d'études cliniques visant à évaluer leur efficacité sur la perte osseuse et la prévention des fractures. Ces différents traitements sont d'une part des agents anti-ostéoclastiques tels que la calcitonine, les bisphosphonates et les anti-estrogènes, d'autre part, des agents anaboliques osseux tels que le fluor ou le strontium (tableau III). Nous parlerons également de la place du calcium et de la vitamine D dans ce contexte.

Plusieurs études récentes ont évalué l'efficacité de plusieurs bisphosphonates (Etidronate, alendronate, risédronate) sur la perte osseuse post-ménopausique précoce. Ces agents pharmacologiques, puissants inhibiteurs de la résorption ostéoclastique, diminuent le taux des marqueurs biochimiques du remodelage osseux. Ils ralentissent la perte osseuse post-ménopausique précoce, comme l'a montré l'étude très récente de Meunier et coll., dans laquelle l'étidronate s'est révélé significativement supérieure au placebo pour prévenir la diminution de la densité minérale osseuse lombaire et au col fémoral chez des femmes de 50 à 55 ans, traitées pendant deux ans [17]. Il n'y a actuellement aucune donnée sur l'efficacité anti-fracturaire à long terme. Enfin, ces médicaments ayant une demi-vie osseuse très longue, il existe un risque théorique de toxicité osseuse, notamment de trouble de la minéralisation lors des traitements à très long terme. Il semble que les bisphosphonates de dernière génération ne comportent pas ce risque.

Les anti-estrogènes sont des agents pharmacologiques de structure non-stéroïdienne, ayant une activité soit antagoniste, soit agoniste des estrogènes, essentiellement en fonction du tissu cible de leur action [18]. Ils agissent en partie en inhibant l'action des estrogènes sur leur récepteur, en partie par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. Le plus anciennement connu est le tamoxifène (Nolvadex[®]) qui est utilisé depuis une dizaine d'années comme traitement adjuvant du cancer du sein en raison de son action anti-proliférative sur les cellules mammaires. Plusieurs études expérimentales *in vitro* ont démontré que le tamoxifène et des dérivés plus récents (raloxifène et droloxifène) ont une action inhibitrice puissante de la résorption osseuse et pourraient par ailleurs stimuler la prolifération des ostéoblastes. Ces agents sont aussi capables de ralentir la perte osseuse chez la rate ovariectomisée, modèle animal expérimental de perte osseuse par carence estrogénique. Dans ce modèle, les

dérivés anti-estrogènes récents n'ont pas d'effet néfaste sur les lipides et n'induisent pas d'hyperplasie de la muqueuse utérine. Ce dernier point est important à prendre en compte car le tamoxifène est responsable d'une hyperplasie utérine et fait donc courir un risque potentiel de cancer de l'endomètre en cas d'utilisation prolongée.

Plusieurs études cliniques ont démontré un effet bénéfique du tamoxifène sur la masse osseuse lombaire de femmes ménopausées traitées pour un cancer du sein. Le tamoxifène diminue le taux de marqueurs biochimiques du remodelage osseux et préserve la masse osseuse trabéculaire vertébrale alors qu'il n'a pas d'effet protecteur sur l'os cortical [19]. Les études concernant la prévention de la perte osseuse post-ménopausique chez des femmes indemnes de cancer du sein sont pour l'instant très préliminaires mais vont dans le même sens : préservation de l'os trabéculaire mais pas de l'os cortical. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité anti-fracturaire.

Il reste donc un certain nombre de questions en suspens concernant l'efficacité sur la perte osseuse et sur les fractures, mais aussi sur l'innocuité et d'éventuels bénéfices secondaires des anti-estrogènes (risque cardio-vasculaire, risque thrombo-embolique, risque carcinogène). Des études cliniques sont actuellement en cours pour tenter de répondre à ces questions. Il est en effet indispensable d'obtenir des réponses définitives avant d'envisager leur utilisation thérapeutique dans cette indication.

La place du calcium et de la supplémentation vitaminoïque D reste discutée dans le contexte de la période post-ménopausique précoce, alors que leur intérêt a été récemment démontré pour la prévention de la perte osseuse tardive et des fractures du col fémoral (voir l'article de Pierre Meunier). Quelques études ont démontré un intérêt du calcium pour freiner la perte osseuse corticale [20], ralentir la perte osseuse vertébrale chez les femmes fortement carencées en calcium (apport alimentaire quotidien inférieur à 400 mg) [21] ou pour atténuer la perte osseuse corticale et lombaire en association avec un programme d'exercice muscu-

laire [22]. Ces données restent toutefois assez fragmentaires et il est difficile d'en tirer des conclusions définitives sur l'intérêt d'une supplémentation vitamino-calcique systématique ou à large échelle dans la période post-ménopausique. On peut dès lors recommander une attitude pragmatique raisonnable consistant à prescrire une supplémentation calcique si la ration alimentaire calcique est inférieure aux apports préconisés dans les récentes recommandations américaines (1 500 mg/jour dans la période post-ménopausique) et de prescrire une supplémentation vitaminoïque D à doses physiologiques (800 UI/jour) en cas de carence prouvée ou suspectée.

CONCLUSIONS : INDICATIONS DE LA PRÉVENTION PRÉCOCE DE L'OSTÉOPOROSE

Si les stratégies de prévention de l'ostéoporose avant 65 ans restent assez mal définies, les indications actuelles et les modalités des traitements préventifs de l'ostéoporose post-ménopausique sont mieux codifiées.

Le traitement hormonal de la ménopause reste la pierre angulaire de toute prévention efficace. Ses indications doivent être larges.

L'association d'une supplémentation calcique et vitaminoïque D peut être recommandée en cas de carence alimentaire ou en cas de défaut de synthèse cutanée de vitamine D.

S'il existe une contre-indication au traitement estrogénique ou un refus de ce type de traitement de la part d'une patiente, la décision est plus difficile car il n'y a pas d'indication officielle actuelle au traitement alternatif de l'estrogénothérapie.

Ceci souligne l'importance de continuer à développer la recherche clinique dans ce sens, afin que les traitements actuellement à l'étude (notamment les agents anti-ostéoclastiques) puissent prochainement trouver leur place réelle dans la prévention précoce de l'ostéoporose.

RÉFÉRENCES

1. Kanis J.A. – *Osteoporosis*. Oxford, Blackwell Science, 1993 (254 p.).
2. Riggs B.L., Melton L.J. – The prevention and treatment of osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 620-627.
3. Heaney R.P. – Osteoporosis-2044. *Osteoporosis Int.*, 1994, 4, 233-237.
4. Morrison N.A., Qi J.C., Tokita A. et coll. – Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 1994, 367, 284-287.
5. Garnero P., Borel O., Sornay-Rendu E., Delmas P.D. – Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10, 1283-1288.
6. Hansen M.A., Overgaard K., Riis B.J., Christiansen C. – Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *Br. Med. J.*, 1991, 303, 961-964.
7. Riis B.J., Hansen M.A., Jensen A.M., Overgaard K., Christiansen C. – Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause – Equal risk factors for future fractures: a 15 year follow-up study. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10 (suppl. 1), S146.

8. Garnero P., Hauser E., Chapuy M.C. et coll. – Can markers of bone turnover predict hip fractures in elderly women? The EPIDOS study. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10 (suppl. 1), S140.
9. Kuntz D., Miravet L. – Le traitement préventif de l'ostéoporose post-ménopausique. In: de Sèze S., Ryckewaert A., Kahn M.F. et coll., *L'actualité rhumatologique*, pp. 182-190. Paris, Expansion Scientifique, Paris, 1993.
10. Orcel Ph. – Facteurs de risque et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev. Prat.*, 1995, 45, 1107-1113.
11. Grady D., Rubin S.M., Petitti et coll. – Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, 1016-1037.
12. Kanis J.A., Johnell O., Gullberg B. et coll. – Evidence for the efficacy of bone active drugs in the prevention of hip fracture. *Br. Med. J.*, 1992, 305, 1124-1128.
13. Jacobs H.S., Loeffler F.E. – Postmenopausal hormone replacement therapy. *Br. Med. J.*, 1992, 305, 1403-1408.
14. Colditz G.A., Hankinson S.E., Hunter D.J. et coll. – The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1589-1593.
15. Stanford J.L., Weiss N.S., Voigt L.F., Daling J.R., Habel L.A., Rossing M.A. – Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA*, 1995, 288, 273-275.
16. Ribot C., Trémolières F., Pouillès J.M., Louvet J.P. – Traitement hormonal et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, comparaison de l'efficacité des voies percutanée et transdermique. *Rev. Fr. Endocrinol. Clin.*, 1990, 31, 261-268.
17. Meunier P.J., Confavreux E., Tupinon J. et coll. – Cyclical etidronate therapy prevents bone loss in the early postmenopausal period. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, 10 (suppl. 1), S357.
18. Orcel Ph. – Estrogènes, anti-estrogènes et os. In: Meunier P.J., Sauvezie B., XV^e Séminaire d'Immunopathologie Rhumatismale et de Pathologie ostéo-articulaire, Clermont-Ferrand, 1995 (sous presse monographie éditée par les Laboratoires Merck Sharp et Dohme Chibret).
19. Love R.R., Mazess R.B., Barden H.S. et coll. – Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 852-856.
20. Riis B.J., Thomsen K., Christiansen C. – Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 173-177.
21. Dawson-Hughes B., Dallal G.E., Krall E.A., Sadowski L., Sahyoun N., Tannebaum S. – A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 878-883.
22. Prince R.L., Smith M., Dick I.M. – Prevention of postmenopausal osteoporosis, a comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone replacement therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 1189-1195.

dans
 le cadre
 des
 ENTRETIENS DE BICHAT
 Samedi 28 septembre 1996

ENTRETIENS DE PSYCHOMOTRICITÉ 1996

Faculté Xavier Bichat
 16, rue Henri Huchard, 75018 PARIS

N° de Formation : 11.75.22007.75

Prix d'inscription : **550 F**

Programme et renseignements à :
L'EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE
 Tél. : (1) 40 62 64 00

- 31, bd de Latour-Maubourg, 75007 PARIS
 Fax : (1) 40 62 64 18

Bénéfices tardifs de l'hormonothérapie substitutive dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique

Cl. RIBOT

RÉSUMÉ

L'ostéoporose est une des principales affections associées au vieillissement, particulièrement dans la population féminine après la ménopause. Elle représente un véritable problème de santé dans les pays industrialisés du fait de l'accroissement de l'espérance de vie et justifie, du fait de sa morbidité et de son coût socio-économique, la mise en place de mesures de prévention efficace. Le traitement hormonal substitutif constitue le schéma préventif le plus anciennement utilisé, dont l'efficacité est liée avant tout à la puissante action anti-ostéoclastique des œstrogènes. De nombreuses études épidémiologiques ont étayé cette action préventive en montrant une réduction significative de près de 50 % des fractures ostéoporotiques, quel qu'en soit le site, chez les femmes traitées. Bien que l'efficacité du traitement hormonal dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique soit bien établie, trois problèmes demeurent : le traitement hormonal est-il efficace lorsqu'il est débuté à distance de la ménopause ? Est-il efficace en cas d'ostéoporose établie ? Enfin et tout particulièrement, quelle est la durée optimale de ce traitement notamment dans la prévention de la fracture du col du fémur ? Ces questions soulèvent le problème de la stratégie d'utilisation du traitement hormonal.

Mots clés : Traitement hormonal – Ménopause – Ostéoporose – Prévention tardive – Fracture du col du fémur.

SUMMARY

Old age benefits of substitutive hormonotherapy in the prevention of post-menopausal osteoporosis. – Osteoporosis is one of the main features of the ageing process, especially in women after menopause. The cost of health care for osteoporotic fractures and their complications is a major incentive for prevention, particularly in developed countries with a continuously ageing population. The earliest strategies for prevention in postmenopausal women were based on the strong anti-osteoclastic effect of estrogen replacement therapy. Numerous epidemiological studies have provided proof of its efficacy showing that in treated populations, there is a significant reduction in osteoporosis-related fractures of about 50 %, whatever the site of fracture. Although the effects of estrogen replacement therapy in the prevention of post-menopausal osteoporosis have been well established, three problems remain. First of all, what is the degree of efficacy if replacement therapy is started later? Second, what is the effect in patients who have already suffered an osteoporotic fracture? Finally and most importantly, what is the optimal duration for effective prevention in a given population particularly at risk of hip fracture? These questions raised the problem of new strategies for preventive estrogen replacement therapy.

Key words: Hormonal therapy – Menopause – Osteoporosis – Late prevention – Hip fracture.

La ménopause marque pour la femme l'entrée dans un nouvel état physiologique caractérisé par la disparition des possibilités de reproduction et un état prolongé de carence œstrogénique. Cette nouvelle situation hormonale peut s'accompagner de manifestations fonctionnelles, précoces, et favoriser sur un plus long terme l'apparition d'atteintes organiques.

UF Maladies Osseuses et Métaboliques, Consultation de ménopause, Service d'Endocrinologie, CHU Purpan, 31059 TOULOUSE CEDEX.

Reçu le 8 février 1996.

Les manifestations précoces constituent, et ceci d'autant qu'elles sont plus marquées, un des motifs principaux à une demande de traitement, dont l'efficacité est incontestée, mais qui souvent ne sera que peu prolongé. Ce bénéfice immédiat est loin d'être négligeable, puisqu'il contribue à améliorer le confort et la qualité de vie, tant au plan personnel, que familial, conjugal, voire professionnel.

En fait, le véritable problème posé par la ménopause est celui de ses conséquences organiques à long terme au niveau tissulaire et métabolique. Ces atteintes organiques ne se manifesteront qu'à distance, 10 à 15 ans

après l'installation de la ménopause, et sont alors peu accessibles à un traitement curatif. Il s'agit essentiellement de l'athérosclérose et de l'ostéoporose qui constituent deux problèmes de santé importants chez les femmes ménopausées. Leur développement est insidieux, asymptomatique avant l'accident révélateur, angine de poitrine, infarctus, ou fracture. On conçoit que, en dehors des femmes particulièrement bien informées ou déjà sensibilisées, ces risques tardifs ne constituent que rarement, au moment de la ménopause, une motivation à la mise en route d'un traitement, qui dans ce contexte de prévention, ne peut être que prolongé. Nous n'envisagerons ici que le problème du bénéfice apporté par le traitement hormonal dans la prévention tardive de l'ostéoporose.

Le mécanisme de l'effet protecteur des estrogènes est pour une large part lié à la préservation de la masse osseuse et des qualités architecturales du tissu osseux. Il est vraisemblable qu'il fait également intervenir un effet trophique plus général au niveau musculaire, vasculaire, cérébral qui prend tout son intérêt chez le sujet âgé, notamment dans la prévention des chutes.

Tous les types d'estrogènes à l'exception des estrogènes faibles tels l'estriol, ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention de la perte osseuse post-ménopausique, qu'il s'agisse de suivis prospectifs ou d'études transversales. La concentration minimum d'estradiol nécessaire pour inhiber la résorption osseuse chez 90 p. cent des femmes traitées a pu être évaluée, par des approches différentes, à 50-60 pg/ml. Depuis 1973, une vingtaine de travaux ont étudié la relation entre le traitement hormonal et l'incidence fracturaire. La majorité des études sont centrées sur la fracture de l'ESF et/ou du poignet. Plus rares sont celles analysant les fractures vertébrales ou l'ensemble des fractures. Dans leur ensemble ces études, dont la méthodologie n'est pas toujours exempte de critiques, retrouvent une diminution d'environ 50 p. cent de l'incidence de toutes les fractures ostéoporotiques chez les femmes traitées.

Si les effets du traitement hormonal dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique sont solidement établis, trois problèmes demeurent :

Le traitement hormonal est-il efficace lorsqu'il est débuté à distance de la ménopause ?

Ce problème se pose avec une acuité toute particulière, depuis que les méthodes de mesure de la masse osseuse peuvent objectiver chez des femmes, plusieurs années après la ménopause, une ostéopénie vertébrale ou fémorale importante (« ostéoporose au stade pré-fracturaire ») posant le problème de son traitement.

Les difficultés méthodologiques ont limité pendant longtemps les études sur ce thème, mais nous disposons actuellement de données suffisantes pour pouvoir répondre de manière positive à cette question.

Les travaux actuels permettent de conclure que l'effet du traitement hormonal sur la perte osseuse est indépendant de l'âge ou de l'ancienneté de la ménopause, et qu'il est d'autant plus net que la valeur de la masse osseuse est basse et que le remodelage est accéléré. Par contre, nous manquons encore d'études longitudinales qui permettraient d'établir formellement l'efficacité, dans la prévention des fractures de hanche, d'un traitement hormonal entrepris chez le sujet âgé.

Le traitement hormonal est-il efficace en cas d'ostéoporose établie ?

Paradoxalement, les estrogènes ont été peu utilisés dans cette situation clinique. Dans les 5 dernières années, plusieurs études ont étudié l'efficacité du traitement hormonal administré chez des femmes ostéoporotiques âgées en moyenne de 65 ans. Toutes confirment que ce traitement entraîne une augmentation de la masse osseuse à tous les sites mesurés, radial, vertébral, fémoral ainsi que sur l'ensemble du squelette. Au plan biologique, les paramètres du remodelage osseux sont diminués. Au plan histomorphométrique, l'effet le plus net est la diminution de la fréquence d'activation des nouveaux sites de remodelage, induisant une diminution de l'espace de résorption et des altérations micro-architecturales. Le plus intéressant, enfin, est la diminution de l'incidence des nouveaux tassements vertébraux dès la première année du traitement notée dans les travaux de Lufkin.

Son efficacité et sa bonne tolérance font du traitement hormonal un des schémas thérapeutiques les plus intéressants au stade d'ostéoporose avérée. Sa limitation majeure est représentée par la possibilité d'hémorragies de privation, pouvant être mal acceptées à distance de la ménopause, ce qui nécessite une information soigneuse et des schémas thérapeutiques adaptés à cet âge.

Quelle est la durée optimale du traitement hormonal ?

Cette question prend en fait tout son intérêt dans le contexte de la prévention de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF), forme la plus grave de l'ostéoporose « sénile ». Il est clair cependant, compte tenu du caractère multi-factoriel des fractures de l'ESF, que le traitement hormonal ne saurait avoir qu'un effet limité sur l'incidence fracturaire, même si son efficacité ne paraît pas uniquement liée à un effet sur la masse osseuse.

Les fractures de l'ESF surviennent à un âge avancé et leur incidence s'accroît dramatiquement à partir de 70 ans. L'étude MEDOS a permis de préciser que l'âge moyen de survenue de ces fractures, en France, était de $80,4 \pm 8,6$ ans et que leur incidence était multipliée par 5 entre l'âge de 60-70 ans et celui de 70-79 ans.

Quelle est l'efficacité d'un traitement hormonal sur l'incidence de ces fractures ?

La totalité des études qui ont analysé spécifiquement ce paramètre retrouve une diminution du risque relatif d'autant plus importante que le traitement était prolongé. S'il ne fait donc aucun doute que le traitement hormonal est d'autant plus efficace qu'il est entrepris dès le début de la ménopause et poursuivi le plus longtemps possible, plusieurs études dégagent la notion d'un effet protecteur significatif pouvant être obtenu pour une durée minimale de traitement de 5 à 10 ans. On doit remarquer cependant, que dans la plupart de ces études, les populations étudiées étaient âgées de moins de 80 ans et que l'effet protecteur d'un traitement hormonal, administré pendant 5 à 7 ans après la ménopause, n'apparaît pas aussi net, et est même discuté chez les femmes âgées de plus de 75 ans. Ces données soulèvent le problème de la stratégie d'utilisation du traitement hormonal. Pour certains, le traitement hormonal devrait être prolongé toute la vie, mais une telle approche apparaît peu réaliste. Le traitement hormonal pourrait également être proposé pour une

durée plus longue, par exemple 10 à 15 ans, dans le but de prolonger son efficacité préventive au-delà de 75 ans.

Enfin, une alternative pourrait être basée sur deux séquences de traitement :

– une première au moment de la ménopause d'une durée moyenne de 5 à 10 ans, qui apparaît être le meilleur compromis entre une efficacité suffisante au plan osseux et une absence de risque au niveau mammaire ;

– une seconde vers 70 ans, plus particulièrement axée chez les femmes ayant une masse osseuse fémorale anormalement basse pour leur âge.

Cette approche apparaît justifiée par plusieurs éléments : la persistance de la perte osseuse fémorale (et donc de l'augmentation du risque fracturaire) tout au long de la vie, l'effet rapide et généralisé à l'ensemble de squelette du traitement hormonal ainsi que ses bénéfices extra-osseux et la possibilité de dépister les sujets les plus à risque grâce à la mesure de la masse osseuse fémorale par DEXA.

Le dans
 le cadre
 des
 ENTRETIENS DE BICHAT
 Vendredi 27 et
 Samedi 28 septembre 1996

MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉÉDUCATION

1996

Faculté Xavier Bichat
16, rue Henri Huchard, 75018 PARIS

- Évaluation des techniques d'examen et de soins en rééducation fonctionnelle
- La cervicalgie

N° de Formation : 11.75.22007.75

Prix d'inscription : 750 F

Programme et renseignements à :

L'EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE

- 31, bd de Latour-Maubourg, 75007 PARIS
Tél. : (1) 40 62 64 00 Fax : (1) 40 62 64 18

Les traitements inhibiteurs de la résorption osseuse (à l'exception des estrogènes)

C. MARCELLI

RÉSUMÉ

La diminution de la masse osseuse et les altérations de l'architecture osseuse qui caractérisent l'ostéoporose sont la conséquence, chez la femme, de l'accélération du remodelage osseux induite par la ménopause et qui se poursuit à distance de celle-ci. Les traitements inhibiteurs de la résorption freinant le remodelage osseux sont donc théoriquement indiqués, à tout âge, dans le traitement de l'ostéoporose. Si les molécules actuellement disponibles, calcitonines et Etidronate, sont capables de freiner la perte osseuse, leur capacité à réduire durablement l'incidence des fractures ostéoporotiques doit être vérifiée. Parmi les nombreuses molécules actuellement à l'étude, les bisphosphonates les plus récents sont appelés à jouer dans les prochaines années un rôle de premier plan. En effet, ils sont de très puissants inhibiteurs de la résorption osseuse et leur administration prolongée semble bien tolérée. Les anti-estrogènes, qui exercent sur le tissu osseux un effet agoniste partiel des estrogènes, pourraient également être utilisés si les études en cours confirment leur efficacité et leur bonne tolérance.

Mots clés : Résorption osseuse – Ostéoporose – Calcitonine – Bisphosphonates – Agonistes des estrogènes.

SUMMARY

Inhibiting treatments of vertebral fractural osteoporosis.

– Reduction in the osseous mass and alterations in the skeletal architecture which characterize osteoporosis are a consequence, in women, of the acceleration of osseous remodeling caused by menopause, which continues well after this period of life. Resorption inhibiting treatments which reduce osseous remodeling, are, therefore, theoretically recommended, regardless of age, in the management of osteoporosis. While molecules currently available, such as calcitonins and etidronate, can slow down bone loss, their capacity to reduce durably the incidence of osteoporotic fractures has still to be confirmed. Among the many molecules currently under study, the most recent bisphosphonates should play a major role in the next few years, as they represent very powerfull osseous resorption inhibitors, and seem to be well tolerated, even when administered for long periods of time. Anti-oestrogens which have a partial oestrogen-antagonist effect on the bone tissue, could also be prescribed, if studies currently underway confirm their efficiency and tolerance.

Key words: Osseous resorption – Osteoporosis – Calcitonins – Bisphosphonates – Oestrogen antagonists.

La diminution de la masse osseuse est le déterminant essentiel de la fragilité osseuse au cours de l'ostéoporose. Chez la femme, la perte osseuse physiologique s'accélère pendant les 5 à 10 ans suivant la ménopause. Cette accélération est la conséquence d'une augmentation importante du remodelage osseux, en particulier de la résorption osseuse, aboutissant à une détérioration du réseau trabéculaire fragilisant le squelette. Les études récentes utilisant les marqueurs biologiques du remodelage osseux ont montré que cette accélération du remodelage osseux persiste à distance de la ménopause, expliquant ainsi la poursuite ininterrom-

pue de la perte osseuse avec l'âge constatée au cours des études densitométriques. Les traitements inhibiteurs de la résorption ostéoclastique freinent le remodelage osseux. Ainsi, leur utilisation est-elle justifiée non seulement au cours de la période post-ménopausique immédiate, mais également à distance de la ménopause pour freiner la perte osseuse tardive.

Tout ralentissement du remodelage osseux a pour conséquence immédiate un comblement des espaces de remodelage aboutissant à une augmentation de la masse osseuse [1]. Cet effet persiste tant que le remodelage osseux n'a pas atteint un nouvel équilibre. Il explique l'augmentation rapide de la masse osseuse, de 5 à 8 p. cent selon les études, observée au cours de la première année d'un quelconque traitement inhi-

biteur de la résorption osseuse, ainsi que le ralentissement de ce gain de masse osseuse dès la seconde année de traitement. Cette observation justifie la prolongation des études thérapeutiques au cours de l'ostéoporose au-delà des deux premières années. Cet effet sur l'espace de remodelage osseux, commun à tous les traitements inhibiteurs de la résorption, est d'autant plus marqué que le niveau de remodelage osseux est élevé avant le début du traitement [2].

La plupart des études contrôlées ayant analysé l'action des inhibiteurs de la résorption ont comparé leur effet à celui d'une supplémentation par le calcium et la vitamine D. Si cette supplémentation est éthiquement justifiée, il convient cependant de la prendre en compte et de ne pas la négliger lors de l'évaluation de l'activité du traitement inhibiteur de la résorption osseuse. En effet, les études récentes montrent que la supplémentation par le calcium et la vitamine D freinent significativement la perte osseuse [3], en particulier chez le sujet âgé [4], pouvant ainsi diminuer l'incidence des fractures ostéoporotiques.

LA CALCITONINE

La calcitonine est, avec le calcium, un des plus anciens traitements de l'ostéoporose. Qu'elle soit d'origine animale ou humaine, naturelle ou synthétique, elle ne peut être administrée per os. La forme injectable, actuellement encore la seule disponible en France, est à l'origine dans 50 p. cent des cas environ d'effets secondaires difficilement acceptables pour un traitement qui doit être poursuivi plusieurs années. D'autre part, bien que la calcitonine soit un très puissant inhibiteur de l'activité des ostéoclastes, son effet s'épuise rapidement à l'arrêt du traitement. Plusieurs autres voies d'administration de la calcitonine sont actuellement à l'étude. Le spray nasal semble représenter un bon compromis d'efficacité thérapeutique et de tolérance lors des traitements prolongés.

La calcitonine en spray nasal prévient ou freine la perte osseuse lombaire dans la période post-ménopausique précoce [5, 7]. Elle doit être administrée avec une supplémentation calcique et son effet semble dépendre de la dose administrée. Ainsi, 50 à 100 UI administrées à 5 jours sur 7 freinent la perte osseuse, tandis que 200 UI administrées quotidiennement seraient capables d'augmenter la masse osseuse. L'administration discontinue pendant trois ans de petites doses permettrait d'obtenir un effet durable sur la masse osseuse [8]. Aucun effet significatif de la calcitonine n'a été observé, dans ces études, sur la masse osseuse périphérique.

Dans l'étude MEDOS, étude rétrospective mais portant sur un grand nombre de sujets, un traitement antérieur par la calcitonine diminue le risque de fracture du col fémoral [9]. L'étude récente de Rico et

coll. [10] montre que la calcitonine diminue l'incidence des tassements vertébraux au cours de l'ostéoporose post-ménopausique. Cependant, de nouvelles études prospectives portant sur un nombre important de patients et sur une durée de traitement supérieure à deux ans sont nécessaires pour juger réellement de l'efficacité anti-fracturaire de la calcitonine.

LES BISPHOSPHONATES

Les bisphosphonates, analogues structuraux du pyrophosphate, se fixent durablement au cristal d'hydroxyapatite et sont de très puissants inhibiteurs de la résorption osseuse. Depuis l'Etidronate, actuellement seul bisphosphonate disponible en France pour le traitement de l'ostéoporose fracturaire, de nombreux bisphosphonates ont été synthétisés et sont actuellement étudiés.

L'Etidronate, administré pendant deux ans à la dose de 400 mg par jour pendant 14 jours tous les trois mois, en alternance avec le calcium, diminue l'incidence des tassements vertébraux des femmes ayant une ostéoporose fracturaire vertébrale [11]. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés lorsque le traitement a été poursuivi sur une troisième année [12]. Ils nécessitent donc d'être validés par des études plus prolongées et portant sur un nombre plus important de sujets.

Reginster et coll. [13] ont montré que le Tiludronate administré à la dose de 100 mg par jour pendant 6 mois inhibe sur un an la perte osseuse lombaire des femmes récemment ménopausées. Très récemment [14], l'effet de l'Alendronate, un nouvel aminobisphosphonate, a été étudié prospectivement chez un grand nombre de femmes ménopausées ayant une ostéoporose densitométrique (densité minérale lombaire diminuée de plus de 2,5 écart-types par rapport à la densité moyenne des femmes avant la ménopause). Après trois ans de traitement à la dose de 10 mg par jour, l'Alendronate augmente significativement la densité minérale osseuse lombaire, du col fémoral et du corps entier. De plus, à cette dose dont la tolérance est très bonne, l'Alendronate diminue l'incidence des nouveaux tassements vertébraux et réduit la perte de taille. Ainsi, les nouveaux bisphosphonates sont un des traitements les plus prometteurs de l'ostéoporose.

LES ANTI-ESTROGÈNES

Les anti-estrogènes ont été développés en raison de leur action antagoniste des estrogènes sur la glande mammaire. Cette propriété leur confère un grand intérêt dans le traitement du cancer du sein. L'utilisation de ces molécules pour le traitement de l'ostéoporose trouve sa justification dans leur effet agoniste partiel

des estrogènes sur d'autres tissus, en particulier le tissu osseux. Ainsi, le tamoxifène administré pendant cinq ans à la dose de 20 mg par jour à des femmes ménopausées ayant eu un cancer du sein, inhibe la perte osseuse lombaire [15]. Une étude prospective de l'effet du tamoxifène sur la masse osseuse, portant sur 16 000 femmes ménopausées sans antécédent de cancer du sein, est en cours aux États-Unis. Cependant, des études récentes montrant une augmentation du risque de cancer de l'endomètre sous l'effet du tamoxifène incitent à la prudence dans le cadre du traitement de l'ostéoporose.

Ces incertitudes, associées à l'efficacité modérée du tamoxifène sur la perte osseuse, ont conduit au développement de nouvelles molécules ayant une action agoniste des estrogènes plus marquée sur le tissu osseux tout en ayant un effet antagoniste plus fort sur les autres tissus. Des études sont en cours avec des molécules telles que le raloxifène, le droloxifène ou le torémidène.

LES AUTRES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

De nombreuses molécules possèdent *in vitro* une action inhibitrice de la résorption osseuse. Il en est

ainsi de la tibolone, un stéroïde de synthèse, des sels de strontium, de l'ipriflavone, un flavanoïde de synthèse, et de certains extraits du venin de serpent tels l'échistatine et la kistrine. Ces molécules font presque toutes l'objet d'études thérapeutiques chez l'homme et des résultats préliminaires favorables ont été obtenus au cours de l'ostéoporose.

Une approche thérapeutique intéressante repose sur l'association de molécules ayant des mécanismes d'action différents. Ainsi, l'association d'une hormonothérapie estroprogestative au traitement séquentiel par l'Etidronate semble potentialiser l'effet de chacun des traitements administré séparément tout en augmentant la tolérance au traitement par l'Etidronate [16].

Ainsi, en raison de leur action freinatrice sur le remodelage osseux, les médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse sont-ils particulièrement indiqués dans le traitement de l'ostéoporose. Parmi les nombreuses molécules actuellement à l'étude, les bisphosphonates les plus récents sont appelés à jouer dans les prochaines années un rôle de premier plan. En effet, ils sont de très puissants inhibiteurs de la résorption osseuse et leur administration prolongée semble bien tolérée. Les anti-estrogènes, qui exercent sur le tissu osseux un effet agoniste partiel des estrogènes, pourraient également être utilisés si les études en cours confirment leur efficacité et leur bonne tolérance.

RÉFÉRENCES

1. Heaney R.P. – Interpreting trials of bone-active agents. *Am. J. Med.*, 1995, 98, 329-330.
2. Civitelli R., Gonnelli S., Zocche F., Bigazzi S., Vattimo A., Avioli L.V., Gennari C. – Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment. *J. Clin. Invest.*, 1988, 82, 1268-1274.
3. Reid I.R., Ames R.W., Evans M.C., Gamble G.D., Sharpe S.J. – Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *Am. J. Med.*, 1995, 98, 331-335.
4. Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F., Brun J., Crouzet B., Arnaud S., Delmas P.D., Meunier P.J. – Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1637-1642.
5. Overgaard K., Riis B.J., Christiansen C., Hansen M.A. – Effect of calcitonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *Br. Med. J.*, 1989, 299, 477-479.
6. Reginster J.Y. – Calcitonin for prevention and treatment of osteoporosis. *Am. J. Med.*, 1993, 95 (suppl. 5A), 44S-47S.
7. Meunier P.J., Delmas P.D., Chaumet-Riffaud P.D., Gozzo I., Duboeuf F., Chapuy M.C., Guignard M. – Intranasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. In: Christiansen C. et Overgaard K., *Osteoporosis*, pp. 1861-1870. Osteopress ApS, Copenhague, 1990.
8. Reginster J.Y., Deroisy R., Lecart M.P., Sarlet N., Zegels B., Juppin I. – A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am. J. Med.*, 1995, 98, 452-458.
9. Kanis J.A., Johnell O., Gullberg B., Allander E., Dilsen G., Gennari C., Lopes Vaz A.A., Lyritis G.P., Mazzuoli G., Miravet L., Passeri M., Perez Cano R., Rapado A., Ribot C. – Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *Br. Med. J.*, 1992, 305, 1124-1128.
10. Rico H., Revilla M., Hernandez E.R., Villa L.F., Alvarez de Buergo M. – Total and regional bone mineral content and fracture rate in postmenopausal osteoporosis treated with salmon calcitonin: a prospective study. *Calcif. Tissue Int.*, 1994, 56, 181-185.
11. Watts N.B., Harris S.T., Genant H.K., Wasnich R.D., Miller P.D., Jackson R.D., Licata A.A., Ross P., Woodson G.C. III, Yanover M.J., Mysiw W.J., Kohse L., Rao M.B., Steiger P., Richmond B., Chesnut C.H. III. – Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 739.
12. Harris S.T., Watts N.B., Jackson R.D., Genant H.K., Wasnich R.D., Ross P., Miller P.D., Licata A.A., Chesnut C.C. – Four-year study of intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blindfold therapy followed by one year of open therapy. *Am. J. Med.*, 1993, 95, 557-566.
13. Reginster J.Y., Lecart M.P., Deroisy R., Sarlet N., Denis D., Ethgen D., Colette J., Franchimont P. – Prevention of postmenopausal osteoporosis by tiludronate. *Lancet*, 1989, ii, 1469-1471.
14. Liberman U.A., Weiss S.R., Bröll J., Minne H.W., Quan H., Bell N.H., Rodriguez-Portales J., Downs R.W., Dequeker J., Favus M., Seeman E., Recker R.R., Capizzi T., Santora A.C., Lombardi A., Shah R.V., Hirsch L.J., Karpf D.B. – Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 1437-1443.
15. Love R.R., Barden H.S., Mazess R.B. – Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch. Intern. Med.*, 1994, 154, 2585-2588.
16. Wimalawansa S.J. – Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. *Am. J. Med.*, 1995, 99, 36-42.

Statuts vitaminique D et hyperparathyroïdien hivernaux de femmes âgées françaises vivant à domicile *

M.C. CHAPUY, A.M. SCHOTT, P. GARNERO,
D. HANS, P.D. DELMAS, P.J. MEUNIER
et le groupe d'étude EPIDOS

RÉSUMÉ

Cette étude a été entreprise dans le but de déterminer la fréquence de l'hyperparathyroïdie secondaire et le statut vitaminique D des femmes vivant à leur domicile, ainsi que leur impact au niveau osseux. Les résultats obtenus chez 440 femmes âgées de 75 à 90 ans vivant dans 5 villes différentes (latitude de 49°9 à 43°6) montrent que le statut vitaminique de la population française âgée, en bonne santé, et vivant à domicile, dépend essentiellement du mode de vie. Comme les femmes vivant en institution, les femmes vivant chez elles présentent en hiver des signes évidents d'hyperparathyroïdie, secondaire en partie à des valeurs faibles de 25 OH vitamine D et associés à des signes biologiques d'augmentation du remodelage osseux. Le maintien des valeurs circulantes de PTH dans la zone de normalité, grâce à un apport supplémentaire en vitamine D et en calcium, représente une prévention de la perte osseuse pour l'ensemble de la population âgée.

Mots clés : Vitamine D – Hyperparathyroïdie – Marqueurs du remodelage osseux.

SUMMARY

Vitaminic D and hyperthyroidism during winter status of old free living french women. – The aim of this study was to determine the vitamin D status and the incidence of senile secondary hyperparathyroidism in old free living french women and its contribution to the bone turnover. The results obtained in four hundred and forty old women (75-90 years) living at home in 5 cities (latitude from 49°9 to 43°6) show that the vitamin D status of French aged population in good health and living at home depends mainly on the personal way of life. Like institutionalized women, old women living at home exhibit during winter a clear evidence of senile hyperparathyroidism secondary in part to reduced 25 OHD level, and associated with biological signs of increased bone turnover. The maintenance of PTH value within the normal range for healthy adults by vitamin D and calcium might constitute an approach for prevention of bone loss in the whole aged population.

Key words: Vitamin D – Hyperparathyroidism – Bone turnover markers.

INTRODUCTION

De nombreuses publications ont montré l'existence d'une augmentation des valeurs de la parathormonémie (PTH) chez les sujets âgés [1, 3]. Les principales causes de cet hyperparathyroïdie secondaire sont une hypovitaminose D associée à un apport calcique réduit et, à un moindre degré, l'insuffisance rénale liée à l'âge. En outre, de récentes études ont montré chez les sujets âgés l'existence d'une relation inverse entre

le taux de PTH et la densité minérale osseuse (DMO) fémorale, qui suggère un rôle de l'hyperparathyroïdie secondaire dans la perte osseuse des femmes âgées [4, 7]. Cette hyperparathyroïdie secondaire pourrait donc être un déterminant de la fragilité osseuse des sujets âgés.

Dans l'étude dite Decalyos [9, 10], nous avons récemment montré que la réduction de cette hyperparathyroïdie par un apport supplémentaire en calcium et en vitamine D entraînait une diminution de l'incidence de l'ensemble des fractures et surtout des fractures du col du fémur chez les femmes âgées vivant en institution. Comme il n'existe pas de données permettant de justifier de tels suppléments chez les personnes âgées vivant à leur domicile, nous avons entrepris cette étude pour déterminer la fréquence de l'hyperparathyroïdie secondaire et le statut vitaminique D chez les femmes âgées qui vivent à leur domi-

INSERM Unité 403 et Service de Rhumatologie et de Pathologie Osseuse, Pavillon F, Hôpital Edouard Herriot, 69437 LYON Cedex 3.

Reçu le 8 février 1996.

* Étude subventionnée par l'INSERM, les Laboratoires Merck-Sharp et Dohme-Chibret et un Programme National de Recherche Clinique du Ministère de la Santé, 1993.

cile. En raison du rôle de l'hyperparathyroïdie secondaire sur le remodelage osseux, nous avons également analysé la relation entre PTH et marqueurs biochimiques de la formation et de la résorption osseuse.

PATIENTES ET MÉTHODES

Les sujets étudiés font partie d'une cohorte recrutée pour une étude prospective multicentrique sur les facteurs de risque des fractures du col du fémur (Étude EPIDOS, INSERM-Merck-Sharp et Dohme-Chibret). Il s'agit de femmes valides âgées de 75 à 90 ans recrutées à partir des listes électorales dans 5 villes françaises dont la latitude varie du nord ($49^{\circ}9'$) au sud ($43^{\circ}6'$) : Amiens, Paris, Lyon, Toulouse et Montpellier. Quatre cent quarante femmes (de 85 à 93 femmes dans chaque ville) ont été tirées au sort parmi la population EPIDOS à la fin de l'hiver (entre le 15 février et le 15 mars). Ont été exclues les femmes vivant en institution, celles qui avaient présenté une fracture du col du fémur, et celles qui prenaient ou avaient pris de la vitamine D pendant les six mois précédant l'étude. Enfin, ont été également exclues 5 femmes qui présentaient des signes évidents d'hyperparathyroïdie primitive (calcémie $\geq 2,6$ mmol/l et PTH ≥ 60 pg/ml).

Les résultats obtenus chez ces femmes ont été comparés à ceux de 59 femmes âgées vivant en institution (âge moyen : 87 ± 6 ans), recrutées pendant la même période hivernale. Ils ont également été comparés aux résultats obtenus chez des femmes jeunes en bonne santé (âge moyen : 34 ± 5 ans) de la cohorte OFELY pendant la même période. OFELY est une étude prospective sur les déterminants de la perte osseuse chez des femmes âgées de 30 à 95 ans, recrutées par tirage au sort parmi les adhérentes d'une compagnie mutuelle du personnel de l'enseignement public de la région de Lyon. Les études EPIDOS et OFELY ont été approuvées par le Comité d'Éthique local et toutes les participantes ont signé un consentement éclairé.

Méthodes

L'apport calcique quotidien a été estimé au moyen d'un questionnaire portant sur la consommation de produits laitiers. L'apport vitaminique D n'a pas été estimé. La durée d'ensoleillement quotidien dans chaque ville a été mesurée par les Services de la Météorologie Nationale. La durée de l'exposition solaire individuelle a été déterminée par questionnaire et exprimée sous forme d'un score d'exposition solaire. Les patients ont indiqué leur temps habituel d'exposition au soleil entre 11 h et 15 h. Un score leur était attribué de la manière suivante : 0 = exposition régulière en dehors de 11 h et 15 h ; 1 = exposition régulière entre 11 h et 15 h ; 2 = exposition régulière à toute heure. Les scores obtenus sont multipliés par

l'ensoleillement moyen de la ville pendant la période étudiée, ce qui donne un index d'exposition solaire.

La DMO, exprimée en g/cm², a été mesurée avec l'appareil Lunar DPX Plus (Lunar Corporation, WI USA) sur le fémur gauche au niveau du col, du triangle de Ward et de la région trochantérienne. La reproductibilité *in vivo* à court terme avec repositionnement est de 1,2 p. cent ($\pm 0,09$) au niveau du col, de 2,7 p. cent ($\pm 0,13$) au niveau du triangle de Ward, et de 1,5 p. cent ($\pm 0,12$) au niveau du trochanter. Les mesures ont été réalisées uniquement chez les femmes âgées vivant à domicile. Le jour de la mesure de la DMO, un prélèvement sanguin a été effectué à jeun pour mesures de la calcémie (SCa), de la créatinine (SCr), de la parathormone (PTH), du 25 hydroxycholécalciférol (25 OHD), de l'ostéocalcine (OC), et de la phosphatase alcaline osseuse (B. ALP). Sur les urines de la nuit, ont été mesurés la calciurie (UrCa), la créatininurie (UrCr), l'hydroxyprolinurie (UrOHP), et les fragments C télopeptidiques du collagène de type 1 (Crosslaps). Tous les échantillons ont été congelés à -100° jusqu'au moment du dosage. Le calcium et la créatinine ont été mesurés par les méthodes automatiques habituelles. La clairance de la créatinine a été calculée avec la formule de Cockcroft. La PTH intacte a été mesurée par chimioluminescence (Magic[®] Lite Ciba Corning Diagnostic, USA ; valeurs normales pour l'adulte de 20 à 60 ans : 11 à 55 pg/ml) et le 25 OHD par méthode radio-immunologique (Incstar Co, Stillwater, MN USA). Avec cette méthode, il n'y a pas d'interférence avec les lipides, comme cela est souvent le cas lorsqu'il n'y a pas de chromatographie préalable. Pour ce dosage, les variations intra et inter-essai sont respectivement de 5 et 11 % et les valeurs normales chez l'adulte de 20 à 60 ans varient de 30 à 125 nmol/l. La phosphatase alcaline osseuse (B. ALP) a été mesurée par méthode IRMA (OstaseTM, Hybritech, Inc[®], USA) utilisant deux anticorps monoclonaux dirigés contre l'isoenzyme osseuse humaine et comme standard une B. ALP purifiée provenant de cellules sarcomateuses SAOS-2. Cette méthode reconnaît seulement 16 p. cent de l'isoenzyme hépatique. La sensibilité est de 0,2 ng/ml et les coefficients de variation intra et inter-essai sont inférieurs à 7 et 9 p. cent respectivement [11]. L'ostéocalcine a été mesurée par méthode IRMA avec des anticorps monoclonaux dirigés contre les séquences 5-13 et 25-37 de la molécule, le standard étant l'ostéocalcine osseuse d'origine humaine purifiée (ELSA-OSTEOTM, Cis Biointernational[®], France). L'hydroxyproline urinaire a été mesurée après hydrolyse par la méthode de Firschein et Schill et les fragments C télopeptidiques du collagène de type 1 par méthode immuno-enzymatique (Crosslaps Élisa Osteometer A/S, Danemark) [13]. Les coefficients de variation intra et inter-essai sont inférieurs à 10 et 13 p. cent respectivement. La limite de détection est de 0,2 μ g/ml. Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été mesurés seulement chez les femmes âgées vivant à leur domicile et les femmes jeunes.

TABLEAU I. - Caractéristiques de la population

	Amiens	Paris	Lyon	Montpellier	Toulouse	Ensemble des villes	Variation intervalles (c) [p]
Nombre de sujets	85	86	93	86	90	440	
Âge (années)	80 ± 3	81 ± 4	80 ± 3	79 ± 3	80 ± 4	80 ± 3	NS
Ensoleillement moyen (heure/jour)	3,1 ± 3,4	2,9 ± 3,2	4,2 ± 3,9	5,9 ± 3,9	5,1 ± 3,8	—	0,001
Apport calcique (mg/jour)	656 ± 357 (a)	484 ± 273	546 ± 307	668 ± 425(a)	496 ± 255	569 ± 338	0,002
Calcémie (mmol/l)	2,35 ± 0,75	2,35 ± 1,0	2,35 ± 0,75	2,35 ± 0,75	2,32 ± 0,75	2,35 ± 0,75	NS
Clairance créatinine (ml/mn)	56 ± 17 (a)	50 ± 15	51 ± 12	56 ± 20 (a)	50 ± 14	53 ± 16	0,02
25 OHD (nmol/l)	42,5 ± 30	37,5 ± 20	45,0 ± 22,5	47,5 ± 25,0	45,0 ± 27,5	42,5 ± 25,0	NS
PTH (pg/ml)	54 ± 22 (b)	64 ± 33	64 ± 34	63 ± 23	67 ± 28	63 ± 28	0,02
DMO neck (g/cm ²)	0,73 ± 0,10	0,73 ± 0,09	0,74 ± 0,11	0,72 ± 0,12	0,71 ± 0,11	0,73 ± 0,11	NS

(a) = Amiens et Montpellier différents des autres villes.

(b) = Amiens différent des autres villes.

(c) = Comparaison des 5 villes par analyse de la variance.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Statview® software. La distribution gaussienne des valeurs a été vérifiée et la moyenne et l'écart-type calculés. Les valeurs des 5 Centres ont été comparées par analyse de variance. Les relations entre PTH, 25 OHD et les autres variables ont été déterminées par calcul de régressions simples et multiples. C'est le logarithme de la PTH qui, ayant une distribution normale, a été utilisé pour le calcul des régressions.

RÉSULTATS

Les principales caractéristiques de la population étudiée apparaissent sur le tableau I. Dans cette population, âgée en moyenne de 80 ± 3 ans, l'apport calcique individuel varie très largement mais l'apport calcique moyen est bas : 569 ± 338 mg/j et à peine supérieur à celui observé chez les femmes âgées institutionnalisées (Étude DECALYOS : 512 ± 165 mg/j ; p < 0,0001). L'ensoleillement des villes est bien entendu plus élevé au sud qu'au nord et le score individuel d'exposition est en moyenne supérieur dans la ville la plus méridionale (Toulouse ; p = 0,0001).

Parathormonémie et vitamine D sérique (tableau II)

Les valeurs moyennes du 25 OHD sont les mêmes dans les 5 villes. Elles sont plus basses que celles des femmes jeunes pendant la même période (p ≤ 0,0001) mais par contre, plus élevées que celles des femmes âgées vivant en institution (p ≤ 0,01). Parmi les 440 femmes étudiées, 170 (39 %) présentaient une hypovitaminose D (valeurs ≤ 30 nmol/l) et seule-

TABLEAU II. - Comparaison entre femmes âgées et femmes jeunes

Groupe	Femmes âgées vivant à leur domicile (Étude EPIDOS)	Femmes âgées en institution	Femmes jeunes (étude OFELY)
Nombre de sujets	440	59	54
Âge (années)	80 ± 3	87 ± 6 (a)	34 ± 5 (a)
Apport calcique (mg/jour)	569 ± 338	—	810 ± 280 (b)
Calcémie (mmol/l)	2,35 ± 0,07	2,22 ± 0,09 (a)	2,35 ± 0,07
25 OHD (mmol/l)	42,5 ± 25,0	15,5 ± 6,5 (c)	62,0 ± 40,0 (b)
PTH (pg/ml)	63 ± 28	76 ± 49 (d)	43 ± 15 (c)

(a) p < 0,0001 par rapport aux femmes d'EPIDOS et d'OFELY.

(b) p < 0,0001 par rapport aux femmes d'EPIDOS.

(c) p < 0,001 par rapport aux femmes d'EPIDOS.

(d) p < 0,05 par rapport aux femmes d'EPIDOS.

ment 72 (16 %) ont des valeurs de 25 OHD égales ou supérieures à 62,0 nmol/l, c'est-à-dire la valeur moyenne des femmes jeunes. En outre, dans la cohorte lyonnaise EPIDOS, nous avons mesuré les valeurs estivales de 25 OHD chez 50 femmes. Elles sont significativement plus élevées que celles notées pendant l'hiver (valeur estivale moyenne de 25 OHD : 52,5 ± 20 nmol/l et valeur hivernale moyenne : 45,0 ± 22,5 nmol/l). La PTH est plus basse chez les femmes qui ont une valeur normale de 25 OHD (54 ± 20 pg/ml chez 72 femmes ayant un 25 OHD ≥ 62,0 nmol/l) que chez les 170 femmes qui ont un 25 OHD ≤ 30 nmol/l pour qui la PTH est en moyenne de 69 ± 34 pg/ml. La valeur moyenne de PTH est plus élevée que la limite supérieure de la normalité (55 pg/ml) dans toutes les villes, sauf à Amiens où l'apport calcique est légèrement supérieur à celui des autres villes, et où il existe une faible mais néanmoins significative relation inverse entre PTH et apport calcique (r = 0,24 ; p = 0,03). Les valeurs hivernales de PTH des femmes âgées vivant à

TABLEAU III. - Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

	Femmes âgées vivant à leur domicile (Étude EPIDOS) n = 405	Femmes jeunes (Étude OFELY) n = 54
B ALP (μg/ml)	15,2 ± 6,2 (a)	8,5 ± 2,6
Ostéocalcine (ng/ml)	24,9 ± 9,6 (a)	14,9 ± 4,4
UrCa (mmol/mmol Cr)	0,36 ± 0,22 (b)	0,26 ± 0,15
UrOHP (μmol/mmol Cr)	29 ± 12 (a)	19 ± 7
Crosslaps (μg/mmol Cr)	311 ± 168 (a)	186 ± 108

(a) = significativement différent des femmes jeunes.

(b) = significativement différent des femmes jeunes.

TABLEAU IV. - Corrélations entre la densité fémorale osseuse et les marqueurs biochimiques du remodelage osseux

	Densité minérale osseuse		
	Neck	Ward	Troch
25 OGD	NS	NS	NS
PTH	NS	NS	NS
Ostéocalcine	- 0,20 (d)	- 0,20 (d)	- 0,10 (a)
B ALP	- 0,15 (b)	- 0,16 (c)	- 0,20 (c)
Ur. Crosslaps	- 0,16 (c)	- 0,13 (b)	- 0,26 (d)
UrCa	NS	NS	NS
Ur.OHP	NS	NS	NS

NS = non significatif.

(a) p ≤ 0,05 ; (b) p ≤ 0,01 ; (c) p ≤ 0,001 ; (d) ≤ 0,0001.

TABLEAU V. - Corrélation entre PTH et 25 OHD ou marqueurs biochimiques du remodelage osseux

	Corrélation simple		Corrélation multiple (ajustée pour l'âge)
	r	p	p
25 OHD	- 0,20	0,002	0,0002
B ALP	+ 0,26	0,0001	0,0001
Ostéocalcine	+ 0,29	0,0001	0,0001
UrCa/UrCr	- 0,20	0,0001	0,0003
Crosslaps/UrCr	+ 0,20	0,0001	0,0002
UrOHP/UrCr	+ 0,05	NS	NS

domicile sont plus élevées que celles des femmes jeunes pendant la même période (p = 0,0001), mais légèrement plus basses que celles des femmes âgées en institution (p = 0,05). Les principaux déterminants du 25 OHD sont le score individuel d'exposition solaire (r = 0,17 ; p = 0,0003) et à un moindre degré l'ensoleillement de la ville (r = 0,11 ; p = 0,02) et l'âge (r = 0,20 ; p = 0,01). Le score individuel d'exposition solaire reste un déterminant significatif du 25 OHD après ajustement pour l'âge (p = 0,0004). Pour la PTH, les principaux déterminants sont à part égale l'âge (r = 0,19 ; p = 0,0001) et la valeur de 25 OHD (r = 0,19 ; p =

0,0001), et à un moindre degré la clairance de la créatinine (r = 0,10 ; p = 0,03). Lorsque toutes ces variables sont ajustées les unes par rapport aux autres dans une régression multiple, l'âge et le 25 OHD, mais pas la clairance de la créatinine, sont encore des déterminants significatifs de la PTH (p = 0,0002).

Densité fémorale osseuse

Les valeurs moyennes de densité mesurées aux différents sites chez 438 femmes se situent dans la zone de normalité française déterminée avec le densitomètre Lunar DPX Plus chez des femmes de plus de 80 ans. Il n'existe aucune différence significative entre les 5 villes.

Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux

Les valeurs moyennes des différents marqueurs biochimiques du remodelage osseux ne sont pas différentes dans les 5 villes mais par contre elles sont significativement plus élevées que celles obtenues chez les femmes jeunes (tableau III). L'OC et la B ALP qui reflètent la formation osseuse, sont respectivement 1,7 et 1,8 fois plus élevées chez les femmes âgées que dans la population jeune. En ce qui concerne les paramètres urinaires de résorption, les Crosslaps, la calciurie et l'UrOHP sont respectivement 1,7, 1,4 et 1,5 fois plus élevés dans le groupe âgé. Les corrélations BMD et les valeurs biochimiques sont présentées sur le tableau IV. Il n'y a pas de corrélation entre 25 OHD, PTH, UCa, UrOHP, et la DMO aux trois sites de mesure. Au contraire, il existe une corrélation négative significative entre des marqueurs du turnover osseux tels que l'OC, la B ALP, les Crosslaps et la DMO fémorale. Il existe également une relation significative entre les valeurs de PTH et les marqueurs du remodelage osseux sauf pour l'UrOHP, la meilleure corrélation étant obtenue avec les marqueurs de la formation osseuse (OC et B ALP) (tableau V).

DISCUSSION

Le but de cette étude consistait à déterminer l'existence éventuelle d'une hyperparathyroïdie secondaire hivernale chez des femmes âgées en bonne santé et vivant à leur domicile, comme cela a été démontré chez les femmes âgées vivant en institution. Chez les femmes âgées recrutées en fin d'hiver, la valeur moyenne de 25 OHD est basse (42,5 ± 25,30 nmol/l), mais pourtant supérieure à la valeur seuil qui définit l'hypovitaminose D (30 nmol/l) et aux valeurs des femmes vivant en institution (15,5 ± 6,5 nmol/l). Cependant, il est important de souligner que 37 p. cent de ces femmes en bonne santé qui vivent à leur domicile, présentent une hypovitaminose D certaine et que 56 p. cent ont une PTH plus élevée que la limite supérieure de la normale. Ces résultats démontrent l'exis-

tence d'une hyperparathyroïdie pour une grande partie de la population féminine française pendant l'hiver. Malgré les différences d'ensoleillement entre les villes du nord et du sud, la latitude n'est pas un bon déterminant des valeurs sériques de 25 OHD, et c'est le score d'ensoleillement personnel, donc le mode de vie, qui compte le plus. Cependant, en raison du faible coefficient de corrélation qui existe entre le 25 OHD et le score d'ensoleillement personnel, il est vraisemblable que d'autres facteurs, nutritionnels en particulier, jouent un rôle dans la variabilité des valeurs de 25 OHD. Les valeurs estivales de 25 OHD des femmes âgées de Lyon sont inférieures à celles des femmes jeunes, et ceci suggère que l'insuffisance vitaminique D pourrait ne pas se limiter seulement à la période hivernale mais perdurer au cours de l'année. Dans une revue de la littérature portant sur 117 études du statut vitaminique D dans 27 régions du monde, McKenna [14] conclut que celui-ci varie largement en fonction du lieu de résidence, les sujets vivant aux latitudes les plus basses ayant les valeurs de 25 OHD les plus élevées (Israël, Nigeria). À latitude égale, les différences rencontrées entre l'Europe et l'Amérique du Nord ou la Scandinavie s'expliquent certainement par l'apport vitaminique D alimentaire qui est plus faible en Europe.

Dans cette population très âgée mais valide et vivant à domicile, nous retrouvons une relation positive entre l'âge et les valeurs de PTH, ce qui montre que la fréquence de l'hyperparathyroïdie secondaire augmente avec l'âge et entraîne une accélération du remodelage osseux. En effet, tous les marqueurs du remodelage osseux, sauf l'hydroxyproline, sont augmentés chez nos femmes âgées par rapport aux femmes jeunes. Plusieurs études ont démontré les liens qui existent entre les marqueurs osseux et les paramètres histomorphométriques de la formation et de la résorption osseuses. Chez des femmes présentant une ostéoporose post-ménopausique non traitée, l'OC est significativement corrélée avec tous les paramètres histologiques de la formation trabéculaire mais pas avec les paramètres de la résorption osseuse [15]. L'excrétion urinaire de pyridinoline est liée à la vitesse de formation osseuse comme l'OC est liée à la résorption mesurée par les surfaces de résorption ostéoclastique [16]. Les marqueurs du remodelage osseux sont augmentés au moment de la ménopause [11, 12, 17, 20], et récemment Kamel et coll. [21] ont noté une très sensible augmentation de la résorption chez les patients âgés qui ont un déficit en vitamine D et une hyperparathyroïdie secondaire. Dans notre population, les marqueurs du remodelage osseux (OC, B ALP et Crosslaps) sont 1,6 fois supérieurs à ceux des femmes jeunes et sont pratiquement équivalents à ceux des femmes en période post-ménopausique ayant un âge moyen de 63 \pm 6 ans [17]. Comme il existe une relation significative entre les marqueurs et la PTH, on peut penser que l'hyperparathyroïdie secondaire sénile est un déterminant de la perte osseuse du sujet âgé.

Dans cette étude, nous n'avons pas retrouvé les relations 25 OHD, et/ou PTH, et DMO, décrites dans d'autres études [5, 8, 22]. Dans une précédente étude, conduite chez 128 femmes âgées vivant en institution [4], nous avions trouvé une relation négative entre la DMO fémorale totale et la PTH ($r = 0,34$; $p = 0,001$), cette relation persistant après ajustement pour l'âge ($r = 0,25$; $p = 0,01$). En revanche, il n'y avait pas de relation entre 25 OHD et DMO. Plus récemment, deux études ont trouvé une relation DMO-25 OHD : l'une [5] chez des femmes de plus de 60 ans et l'autre [8] chez 138 femmes de 45 à 65 ans. Pour Villareal, il existe une relation entre DMO vertébrale mesurée par tomographie et PTH chez les sujets dont les valeurs de 25 OHD sont inférieures à 30 nmol/l (12 ng/ml) [22]. Dans une étude prospective, Dawson-Hughes et coll. ont montré que l'hypovitaminose D hivernale contribue à la perte osseuse vertébrale chez des femmes ménopausées en bonne santé et qu'elle peut être réduite par un apport vitaminique D quotidien de 400 UI [23]. Pour les femmes de l'étude DECALYOS, nous avons trouvé une corrélation négative significative entre la DMO fémorale et la PTH, ce qui suggère que la PTH pourrait avoir une action directe sur la perte osseuse sénile [4]. Nous n'avons pas d'explication pour l'absence de relation entre DMO fémorale et PTH dans la présente étude qui concerne des femmes un peu plus jeunes et ne vivant pas en institution. D'autres études n'ont pas retrouvé cette relation DMO-PTH [7, 24]. Aussi, nous pouvons dire que si l'élévation de la PTH est certainement un facteur de la perte osseuse et de la fragilité osseuse liées à l'âge, il existe d'autres facteurs non encore identifiés qui pourraient jouer un rôle important dans cette augmentation du remodelage osseux.

Au total, cette étude montre que le statut vitaminique D hivernal de la population française âgée apparemment en bonne santé et vivant à domicile, est assez précaire et ne dépend pas de la situation géographique du lieu de résidence, mais plutôt du mode de vie et du temps d'exposition au soleil. Comme les femmes en institution, les femmes âgées qui vivent à leur domicile présentent des signes évidents d'hyperparathyroïdie secondaire associés à des signes biologiques d'augmentation du remodelage osseux. Malgré l'absence de relation significative entre la PTH et la DMO, la PTH est un paramètre sur lequel il est possible d'agir par une supplémentation calcique et vitaminique D [1, 9, 10]. Le maintien d'une PTH dans la limite des valeurs normales grâce à un apport supplémentaire en calcium et en vitamine D peut constituer une approche de la prévention de la perte osseuse et des fractures dans l'ensemble de la population âgée, comme cela a été démontré pour les femmes âgées vivant en institution. Cependant, des études prospectives contrôlées sont nécessaires pour démontrer l'effet de tels suppléments sur l'incidence des fractures non vertébrales et plus particulièrement des fractures du col du fémur des femmes âgées non institutionnalisées.

RÉFÉRENCES

1. Chapuy M.C., Chapuy P., Meunier P.J. – Calcium and vitamin D supplements: effects on calcium metabolism in elderly people. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1987, 46, 324-328.
2. Freaney R., Mc Brinn Y., Mc Kenna M. – Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1993, 58, 187-191.
3. Benhamou C.L., Tourliere D., Gauvain J.B., Picaper G., Audran M., Jallet P. – Calcitropic hormones in elderly people with and without hip fracture. *Osteoporosis Int.*, 1995, 5, 103-107.
4. Meunier P.I., Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P.D., Dubœuf F. – Can we stop bone loss and prevent hip fractures in the elderly? *Osteoporosis Int.*, 1994, (Suppl. 1), S76-S76.
5. Martinez M.E., Delcampo M.J., Sanchez-Cabezudo M.J., Garcia J.A., Sanchez-Calvin M.T., Torrijos A., Coya J. – Relations between calcidiol serum levels and bone mineral density in postmenopausal women with low bone density. *Calcif. Tissue Int.*, 1994, 55, 4, 253-256.
6. Scharla S.H., Scheidt-Nave C., Leidig G., Seibel M., Ziegler R. – Association between serum 25 hydroxyvitamin D and bone mineral density in a normal population sample in Germany. In: Norman A.W., Bouillon R., Thomasset M., *Vitamine D : A pluripotent steroid hormone: structural studies, molecular endocrinology and clinical applications*, pp. 863. W. de Gruyter (Berlin), 1994.
7. Rosen C.J., Morrison A., Zhou H., Storm D., Hunter S.J., Musgrave K., Chen T., Wei W., Holick M.F. – Elderly women in northern New England exhibit seasonal changes in bone mineral density and calcitropic hormones. *Bone Miner.*, 1994, 25, 2, 83-92.
8. Khaw K.T., Sheyd M.J., Compston J. – Bone density, parathyroid hormone and 25 hydroxyvitamin D concentrations in middle-aged women. *BMJ*, 1992, 305, 273-277.
9. Chapuy M.C., Arlot M.E., Dubœuf F., Brun J., Crouzet B., Arnaud S., Delmas P.D., Meunier P.J. – Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1637-1642.
10. Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P.D., Meunier P.J. – Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ*, 1994, 308, 1081-1082.
11. Garnero P., Delmas P.D. – Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 77, 1046-1053.
12. Garnero P., Grimaux M., Demiaux B., Preaudat C., Seguin P., Delmas P.D. – Measurement of serum osteocalcin with a human specific two site radioimmunoassay. *J. Bone Miner. Res.*, 1992, 7, 1389-1397.
13. Bonde M., Quist P., Fledelius C., Riis B.J., Christiansen C. – Evaluation of an immunoassay (Crosslaps™, ELISA) for the quantitation of type I collagen degradation products in urine. *Clin. Chem.*, 1994, 40, 2022-2025.
14. Mc Kenna M.J. – Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am. J. Med.*, 1992, 93, 69-78.
15. Brown J.P., Delmas P.D., Malaval L., Edouard C., Chapuy M.C., Meunier P.J. – Serum Gla protein: a specific marker for bone formation in post-menopausal osteoporosis. *Lancet*, 1984, i, 1091-1093.
16. Delmas P.D., Schlemmer A., Gineys E., Riis B., Christiansen C. – Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover increased on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J. Bone Min. Res.*, 1991, 6, 639-644.
17. Garnero P., Shih W.J., Gineys E., Karpf D.B., Delmas P.D. – Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79, 1693-1700.
18. Harris S.T., Gertz B.J., Genant H.K., Eyre D.R., Survill T.T., Ventura J.N., Debrock J., Ricerca E., Chesnut C.H. – The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 76, 1399-1406.
19. Eastell R., Robins S.P., Colwell T., Assiri A.M.A., Riggs B.L., Russell R.G.G. – Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption. *Osteoporosis Int.*, 1993, 3, 255-260.
20. Seibel M.J., Cosman F., Shen U., Gordon S., Dempster D.W., Ratcliffe A., Lindsay R. – Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption and oestrogen efficacy in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 1993, 7, 881-889.
21. Kamel S., Brazier M., Picar C., Boitte F., Samson L., Desmet G., Sebert J.L. – Urinary excretion of pyridinolines crosslinks measured by immunoassay and HPLC techniques in normal subjects and elderly patients with vitamin D deficiency. *Bone Miner.*, 1994, 26, 197-208.
22. Villareal D.T., Civitelli R., Chines A., Avioli L.U. – Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 72, 628-634.
23. Dawson Hughes B., Dallal G.E., Krall E.A., Harris S., Sokoll L.J., Falconer G. – Effect of vitamin D supplementation on winter time and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 115, 505-512.
24. Dawson Hughes B., Harris S.S., Krall E.A., Dallal G.E., Falconer G., Green C.L. – Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one or two dosages of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995, 61, 1140-1145.

Remerciements

Nous remercions les investigateurs de l'étude EPIDOS : G. BREART, P. DARGENT, E. HAUSHERR, C. CORMIER (Paris), J.L. SEBERT (Amiens), C. RIBOT, H. GRANDJEAN (Toulouse), C. MARCELLI, F. FAVIER (Montpellier).

Traitements curateurs de l'ostéoporose fracturaire vertébrale

C. ALEXANDRE

RÉSUMÉ

Le traitement de l'ostéoporose vertébrale fracturaire repose sur quatre grands principes : lutter contre la douleur au moment de l'épisode aigu fracturaire, prendre les mesures orthopédiques et rééducatives permettant une reprise de la vie normale le plus rapidement possible, modifier les facteurs environnementaux susceptibles de favoriser la fragilité osseuse, et enfin envisager des thérapeutiques curatives, c'est-à-dire prévenant l'apparition de fractures ultérieures. Les traitements curateurs de l'ostéoporose vont reposer sur l'usage de médicaments qui stimulent soit la différenciation pré-ostéoblastique soit l'activité des ostéoblastes pour aboutir à une augmentation de la masse osseuse (fluor), soit sur des médicaments qui vont réduire l'activité ostéoclastique pour diminuer l'espace de remodelage, c'est-à-dire l'étendue des zones osseuses couvertes par des cellules actives (bisphosphonate), cette diminution du remodelage aboutissant à une balance osseuse positive. Un effet sur l'architecture osseuse est suspecté avec ces derniers.

Mots clés : Ostéoporose - Traitement - Fluor - Bisphosphonate - Estrogènes.

L'ostéoporose fracturaire représente la forme grave ou compliquée de l'ostéoporose puisqu'il est désormais possible de porter ce diagnostic avant même que n'apparaissent les complications de l'affection, c'est-à-dire les fractures. L'ostéoporose est donc une affection caractérisée par une fragilité osseuse, appréciée par une mesure de densité osseuse suffisamment basse pour entraîner un risque fracturaire inacceptable chez un sujet donné. Toutefois, cette définition densitométrique est récente et jusqu'à ces dernières années, le diagnostic restait radio-clinique, l'ostéoporose étant caractérisée par l'apparition d'une fracture vertébrale, fémorale ou de l'avant-bras. Ces fractures étaient en

SUMMARY

Curative treatment of vertebral fractural osteoporosis. - Treatment of osteoporosis characterized by vertebral crush-fracture is based on acute pain relief, rehabilitation programs, cessation of risk factors and drug therapy to prevent further new fractures. Two types of drugs are usefull, either pre-osteoblast differenciation or mature osteoblast activity stimulators such as fluoride or inhibitors of bone resorption such as bisphosphonates. In both cases, the positive bone balance leads to increased bone mass. An effect on bone architecture is suspected.

Key words: Osteoporosis - Treatment - Fluoride - Bisphosphonates - Estrogens.

grande partie liées à une diminution de la masse osseuse, les traitements étudiés ayant donc pour but de remonter cette masse osseuse au-dessus du seuil de fracture. Par la suite, la fréquence d'apparition de nouvelles fractures vertébrales a été analysée. Nous ne disposons pas de travaux visant à prévenir l'apparition de la première fracture dans une population à densité osseuse basse. Les traitements actuellement utilisés sont basés sur l'usage soit de médicaments visant à augmenter l'activité ostéoblastique, soit visant à réduire l'hyper-remodelage caractéristique de la période post-ménopausique chez la femme ou de la période sénile chez l'homme et la femme.

Le traitement de l'ostéoporose vertébrale fracturaire repose sur quatre grands principes :

– lutter contre la douleur au moment de l'épisode aigu fracturaire,

CHU de Saint-Étienne, 42000 SAINT-ÉTIENNE.
Reçu le 8 février 1996.

- prendre les mesures orthopédiques et rééducatives permettant une reprise de la vie normale le plus rapidement possible,
- modifier les facteurs environnementaux susceptibles de favoriser la fragilité osseuse,
- envisager des thérapeutiques curatrices, c'est-à-dire prévenant l'apparition de fractures ultérieures.

Le traitement antalgique

Le traitement antalgique de l'ostéoporose fracturale repose sur l'usage d'antalgiques simples au moment de l'épisode aigu associé à une immobilisation au lit pendant quinze à vingt jours. Les anti-inflammatoires ne sont pas particulièrement recommandés car il a été suspecté que leur effet anti-prostaglandine puisse avoir un effet néfaste sur la consolidation osseuse. La calcitonine garde une indication dans cette phase. À l'heure actuelle, il semble que cela soit la seule indication de la calcitonine puisque son usage comme traitement curateur de l'ostéoporose est encore extrêmement débattu dans la littérature. En revanche, l'efficacité antalgique de la calcitonine a été reconnue dans de nombreuses publications et l'on peut conseiller cinquante à cent unités de calcitonine par jour pendant quinze à vingt jours après l'apparition de la douleur aiguë.

Les mesures orthopédiques et rééducatrices

Les mesures orthopédiques et rééducatives doivent être appliquées dès que le malade peut à nouveau déambuler. La persistance de douleurs gênant une reprise de l'activité physique quotidienne peut faire proposer la mise dans un corset pendant une période brève. Toutefois, il faudra savoir rapidement confier ce malade en kinésithérapie de manière à exercer une activité de musculation très douce en raison de la fragilité vertébrale, en particulier sur les muscles extenseurs de la colonne vertébrale.

Adaptation du mode de vie

Les mesures prises sur les facteurs environnementaux de l'ostéoporose sont absolument indispensables : à titre d'exemple, il faudra conseiller au malade de réduire sa consommation tabagique ou sa consommation alcoolique, puisque nous savons que ces deux facteurs interviennent dans la fragilité osseuse. De même en cas de corticothérapie prolongée, il faudra s'assurer que le malade prenne la dose minimale efficace.

Les traitements curateurs

Les traitements curateurs de l'ostéoporose vont reposer sur l'usage de médicaments qui stimulent soit la différenciation pré-ostéoblastique soit l'activité des ostéoblastes pour aboutir à une augmentation de la

masse osseuse, soit sur des médicaments qui vont réduire l'activité ostéoclastique pour diminuer l'espace de remodelage, c'est-à-dire l'étendue des zones osseuses couvertes par des cellules actives, cette diminution du remodelage aboutissant à une balance osseuse positive.

LES MÉDICAMENTS STIMULATEURS DE L'ACTIVITÉ DE FORMATION OSSEUSE

Le fluor

Les effets du fluor sont connus depuis de nombreuses années et les travaux de Briançon et Meunier dans les années 70 en histomorphométrie avaient bien montré l'efficacité de ce médicament : il entraîne en deux ans associé au calcium et à la vitamine D, une augmentation significative du volume trabéculaire osseux chez la plupart des malades traités. Cet effet favorable du fluor a été confirmé par le travail de Riggs publié dans le *New England Journal of Medicine* en 1990 montrant l'augmentation de la densité vertébrale d'environ 8 p. cent par an, augmentation qui se poursuit pendant toute la durée d'administration du médicament. Nagant de Deux Chaisnes a montré que 25 p. cent de la population mise à un traitement fluoré reste cependant non répondeuse sans que l'on puisse trouver de différence clinique ou biologique avant le début du traitement permettant de différencier ces malades de la population répondant au fluor. En pratique, seule une deuxième densitométrie pratiquée 18 à 24 mois après le début de traitement fluoré permettra de savoir si les malades sont répondeurs à ce médicament et comment ils répondent. Par ailleurs, le travail de Riggs montre que la réponse de l'os cortical est différente de celle de l'os trabéculaire, les malades perdant de la masse osseuse au niveau de l'avant-bras sous traitement de façon tout à fait comparable au témoin, ce qui a pu faire suspecter un transfert du calcium cortical à la zone trabéculaire. Enfin, Farley montre que l'augmentation de la densité osseuse est meilleure lorsque la masse osseuse initiale est plus haute, ce qui est paradoxal pour un médicament réputé actif sur la masse osseuse.

Toutefois, des discussions persistent sur l'efficacité réelle en terme de fréquence des fractures ultérieures après la première fracture. Tout a été publié dans la littérature aussi bien une augmentation de la fréquence des fractures chez les malades traités par le fluor, il est vrai dans une population recevant une dose importante (80 mg/jour calcium) ; à l'inverse dans une autre étude ouverte portant sur plus de 500 malades aux États-Unis, Farley a montré que la population dite répondeuse au médicament présente une diminution significative après deux ans de traitement par rapport à la population dite non répondeuse, en terme de nombre de fractures. Les deux études les plus méthodologiquement irréprochables restent cependant

l'étude de Mamelle à Lyon d'une part et l'étude de Riggs aux États-Unis d'autre part. Les résultats sont contradictoires. L'étude lyonnaise montre l'intérêt de l'usage du fluorure de sodium associé au calcium à la posologie de 50 mg/jour pendant deux ans en terme de nombre de fractures alors que l'étude de Riggs montre l'incapacité du fluorure de sodium non gastro-protégé à prévenir l'apparition de tassements ultérieurs par rapport à une population contrôle, à la posologie de 75 mg/jour en quatre ans. Il est tout à fait possible que l'explication de cette différence réside dans le type de fluor utilisé dans les deux études de même que la posologie. Les résultats de l'étude FAVOS, étude contrôlée contre placebo réalisée au cours de ces dernières années en France et qui seront publiés prochainement devraient nous renseigner sur les possibilités d'utilisation du fluorure de sodium ou du mono-fluoro-phosphate de sodium comme médicament curateur de l'ostéoporose fracturaire. Le travail de C. Pak présenté à l'ASBMR à Baltimore en 1995 montre que l'usage d'un autre fluor à libération prolongée présente un intérêt indiscutable non seulement en augmentant la masse osseuse mais aussi en diminuant la fréquence des fractures ultérieures par rapport à une population témoin. En outre, des études histomorphométriques semblent montrer une amélioration de l'architecture osseuse.

Le fluor reste donc potentiellement un médicament d'avenir pour le traitement de l'ostéoporose fracturaire. Son efficacité réelle sera bientôt connue.

Les autres médicaments stimulateurs de la formation osseuse

– Le strontium a été utilisé récemment dans le traitement de l'ostéoporose fracturaire. L'étude est terminée mais aucun résultat n'est actuellement disponible. Seules les études faites chez l'animal montrent que ce médicament pourrait avoir un intérêt sur la résistance mécanique osseuse.

– L'hormone para-thyroidienne à faible dose a aussi été utilisée comme stimulateur de la formation osseuse. Toutefois, des travaux complémentaires sont nécessaires avant une éventuelle commercialisation.

LES MÉDICAMENTS INHIBITEURS DE LA RÉSORPTION OSSEUSE

Les estrogènes

Les estrogènes ont fait la preuve que leur activité anti-ostéoclastique est capable de prévenir l'apparition de la première fracture dans une population à densité osseuse basse. Les travaux portant sur l'ostéoporose fracturaire restent peu nombreux. Toutefois, ils démontrent l'efficacité à réduire la fréquence des fractures ultérieures. La difficulté est l'administration des estrogènes chez la femme âgée puisque la première

fracture vertébrale apparaît en moyenne à l'âge de 65 ans. Il n'y a aucune contre-indication liée à l'âge. Cependant un certain nombre de notions sociales et culturelles peuvent réduire l'usage de ces médicaments en France alors que son usage est très étendu dans les pays du Nord de l'Europe ou aux États-Unis. Une meilleure explication de l'usage des estrogènes chez les sujets âgés serait à souhaiter pour favoriser l'usage de l'hormonothérapie substitutive.

La calcitonine

À notre avis, il n'y a pas d'indication d'usage de la calcitonine dans le traitement de l'ostéoporose fracturaire. Ce médicament qui garde l'autorisation de mise sur le marché en France en association avec le phosphore n'a pas fait la preuve de son efficacité à réduire la fréquence des fractures ultérieures, même si quelques travaux histomorphométriques et densitométriques montrent une augmentation de la masse osseuse d'ailleurs relativement faible.

L'Etidronate

Les bisphosphonates, analogues du pyrophosphate inorganique, mais non détruits par les pyrophosphatasées, possèdent une activité anti-ostéoclastique, en inhibant la déminéralisation osseuse et en diminuant la prolifération des pré-ostéoclastes. En France, seul l'Etidronate a été commercialisé : les travaux de deux études, l'une européenne l'autre américaine, ont montré l'intérêt de ce médicament en augmentant la masse osseuse pendant les douze à dix-huit premiers mois de traitement pour arriver à un plateau. Les travaux actuels montrent que ce plateau persiste pendant toute la durée du traitement avec même une petite augmentation significative entre la cinquième et la septième année d'administration comme l'ont montré des résultats publiés en septembre 1995 à l'ASBMR. Toutefois, l'augmentation reste faible (8 % en moyenne à 7 ans) par rapport à la masse osseuse de départ. En outre, ils possèdent un effet retard persistant deux ans après l'arrêt chez des malades traités cinq ans. En matière de diminution de la fréquence des fractures, les résultats sont plus contradictoires : en effet, après trois ans de traitement aucune diminution significative du nombre de nouvelles fractures n'est observée dans une population ostéoporotique générale par rapport à une population témoin. Toutefois, dans une population à haut risque fracturaire caractérisé par une masse osseuse particulièrement basse, on note une diminution de la fréquence fracturaire après trois ans de traitement, encore meilleure après 5 à 7 ans. Il y a là une certaine ambiguïté pour un médicament qui n'est pas apte à augmenter beaucoup la masse osseuse. Il est possible qu'un autre effet en particulier sur l'architecture osseuse puisse intervenir. L'effet de l'Etidronate se manifeste par une réduction significative en terme clinique de la perte de taille des

malades pendant toute la durée du traitement. Si les études actuelles montrent que peu de malades sont non-répondeurs à ce traitement, des discussions subsistent sur les risques de trouble de minéralisation aboutissant à une ostéomalacie histologique dite focale ou atypique. En fait, les résultats publiés à 7 ans, en 1995 à l'ASBMR montrent que les risques sont très réduits et qu'en aucun cas n'apparaît une ostéomalacie généralisée.

Les autres médicaments

Différents autres médicaments ont été récemment utilisés dans le traitement de l'ostéoporose fracturaire.

L'Alendronate

C'est un nouveau bisphosphonate qui vient d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration américaine. Ce médicament est capable d'augmenter la masse osseuse de façon rapide pendant les premiers douze à dix-huit mois d'administration puis de façon plus lente par la suite jusqu'à trois ans en diminuant la fréquence des frac-

tures ultérieures. Son usage paraît certainement intéressant mais des études complémentaires sont encore nécessaires.

Le Tiludronate

Commercialisé par le laboratoire français Sanofi il vient de recevoir l'autorisation de mise sur le marché pour la maladie de Paget et pourrait avoir un intérêt dans l'ostéoporose. Des travaux sont en cours.

Enfin à l'ASBMR d'autres produits ont été proposés mais ils n'en sont encore qu'à un stade d'étude expérimentale : un nouveau produit du laboratoire Servier pourrait avoir une efficacité à la fois sur la stimulation de la formation osseuse et l'inhibition osseuse. Enfin, un analogue de la PTH RP a été utilisé chez l'animal entraînant une augmentation de la masse osseuse extrêmement rapide en quelques mois.

En conclusion, le traitement de l'ostéoporose fracturaire, repose sur un grand nombre de médicaments étudiés depuis de nombreuses années. Toutefois leur efficacité en terme de prévention de fracture n'est pas toujours démontrée. En outre, leur intérêt n'est pas toujours prouvé dans l'ostéoporose densitométrique. Ainsi de nombreux travaux expérimentaux restent à faire.

ENTRETIENS DE BICHAT 1996



20 AU 28 SEPTEMBRE 1996

Faculté Xavier Bichat - 16, rue Henri Huchard, 75018 Paris

N° de formation : 11-75-22007-75



BULLETIN D'INSCRIPTION

Prix valables jusqu'au 28/09/1996 inclus

24-28/09/1996 :

Médecine 850 F
Thérapeutique et Tables Rondes 850 F
Chirurgie - Spécialités 850 F

Deux volumes au choix 1150 F

Les trois volumes 1450 F

20/09/1996 :

Entretiens d'Odonto-Stomatologie 650 F

20-21/09/1996 :

Entretiens d'Orthophonie 750 F

21/09/1996 :

Journée de Podologie 700 F

26/09/1996 :

Journée de Médecine du Sport 650 F

27-28/09/1996 :

Journées de Médecine Physique et de Rééducation 750 F

28/09/1996 :

Entretiens de Psychomotricité 550 F

Nom

Prénom

Adresse

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

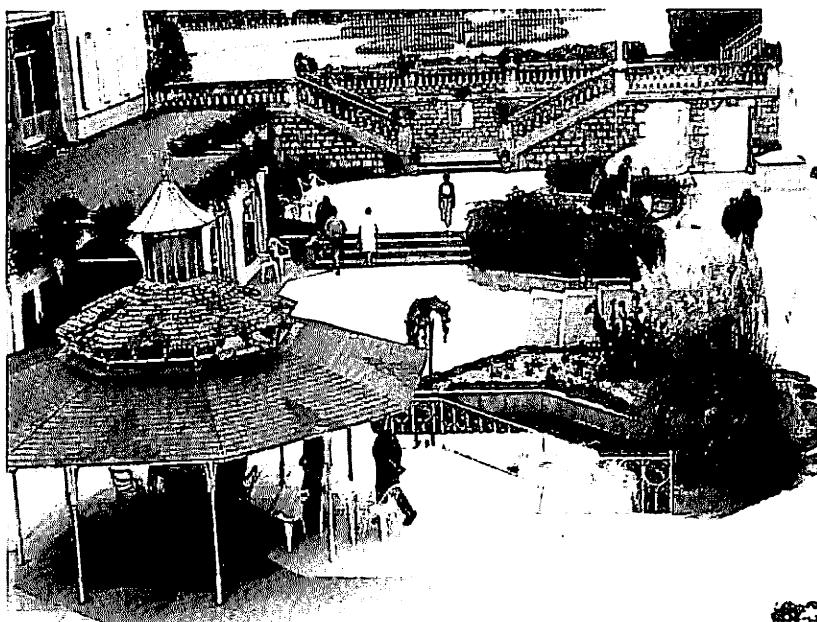
.....

.....

..... <input

BOURBON-LANCY

Station Thermale



- Eaux hyperthermales** (54° à 60°), radioactives, chlorurées sodiques, bicarbonatées, peu minéralisées (1,70 g par litre) contenant également en quantité minime : calcium, potassium, magnésium, lithium, arsenic, fer et manganèse.
- Indications dans les maladies de l'Appareil Locomoteur**
 - *Rhumatismes chroniques arthrosiques*
(arthroses des membres, pathologie rachidienne dégénérative, périarthrites)
 - *Rhumatismes inflammatoires chroniques*
 - *Suites de traumatismes*
 - *Rhumatismes infectieux (aigus et subaigus)*
- Indications dans les affections cardio-vasculaires**
 - *Troubles circulatoires fonctionnels*
 - *Hypertension artérielle*
 - *Artérites oblitérantes des membres*
 - *Hyposystolie modérée*

Établissement Thermal : place d'Aligre, 71140 BOURBON-LANCY
Tél. 85.89.18.84 - Télécopie 85.89.25.45

