

L'OSTÉOPOROSE D'INVOLUTION CHEZ LA FEMME (1)

J-Y. REGINSTER (2), J-P. DEVOGELAER (3), J-M. KAUFMAN (4), T. APPELBOOM (5), L. VANHAELST (6)

RÉSUMÉ : L'ostéoporose postménopausique est, du fait de la dimension sociale, humaine et économique de ses complications fracturaires, un problème majeur de santé publique chez la femme ménopausée. Depuis quelques années, des options pharmacologiques de prévention et de traitement de l'ostéoporose se sont développées. A côté de conseils d'hygiène de vie, une supplémentation calcique peut être proposée aux sujets des deux sexes, au-delà de 70 ans, de même que l'administration de vitamine D, de manière à pallier la carence, fréquente dans nos régions. Les options préventives de la perte osseuse postménopausique comportent, comme premier choix, l'hormonothérapie substitutive. A partir d'une évaluation précise des demandes exprimées par la patiente et des risques individuels, la prescription d'un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (raloxifène) ou d'un bisphosphonate de deuxième génération (alendronate) peut être considérée. Du fait de son coût prohibitif, la calcitonine nasale ne peut qu'être réservée à des cas exceptionnels, dans cette indication. En cas d'ostéoporose objectivée densitométriquement ou cliniquement, la prescription d'un bisphosphonate (alendronate) permet de réduire l'incidence des fractures subséquentes. Les sels de fluor peuvent dans certains cas contribuer à l'amélioration de l'ostéoporose axiale symptomatique. L'usage de l'étidronate, molécule obsolète, doit être limité au maximum et, en aucun cas, ne sortir du cadre strict de son indication légale, c'est-à-dire chez les femmes présentant plusieurs tassements fracturaires vertébraux et une masse osseuse effondrée.

INTRODUCTION

En 1941, Fuller Albright et coll. décrivaient les manifestations cliniques de 42 cas d'ostéoporose postménopausique et, pour la première fois, affirmaient l'existence d'une "connexion entre la fonction ovarienne et le métabolisme du calcium". Depuis ce moment, de nombreux travaux se sont efforcés de préciser les mécanismes physiopathologiques du vieillissement du squelette et de définir les limites entre l'ostéopénie

(1) Travail supporté par le Centre collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé pour les Aspects de Santé Publique des Maladies Ostéoarticulaires (Pr. J-Y. Reginster).

(2) Chargé de Cours, Service de Santé Publique et d'Epidémiologie, Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage (Pr. J-Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil Locomoteur (Pr. JM Crie-laard), Université de Liège, Liège, Belgique

(3) Chargé de Cours, Unité de Rhumatologie et de Métabolisme Phosphocalcique, Service de Rhumatologie (Pr. J-P. Devogelaer) Université Catholique de Louvain à Bruxelles, Cliniques Universitaires St Luc, Bruxelles.

(4) Professeur, Dienst voor Endocrinologie en Eenheid voor Osteoporose en Metabole Botziekten (P. JM Kaufman) Universiteit Gent.

(5) Professeur, Service de Rhumatologie et de Médecine Physique (Professeur Th. Appelboom), Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles.

(6) Professeur Ordinaire, Service d'Endocrinologie (Pr. L. Vanhaelst) AZ VUB, Vrije Universiteit Brussel.

POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

SUMMARY : Postmenopausal osteoporosis is now considered a major public health problem in aging women, due to the burden related to the consequent fractures. Over recent years, several pharmacological approaches were developed for the prevention and treatment of osteoporosis. Besides regular physical exercise and calcium rich diet, calcium supplementation can be suggested to both genders, after seventy years as well as systematic vitamin D supplementation in order to cope with the frequent lack observed in our country. Hormone replacement therapy is the first choice in prevention of postmenopausal osteoporosis. Based on a careful evaluation of the needs of a postmenopausal woman as well as on the risk/benefit ratio derived from her individual risk factors, selective estrogen receptor modulators (raloxifene) or second generation bisphosphonates (alendronate) can be considered as alternative to estrogens. Due to its prohibitive cost, nasal calcitonin should be only considered for very specific cases. In osteoporosis confirmed by bone densitometry or by occurrence of fractures, bisphosphonate (alendronate) reduces subsequent fracture rate. Fluoride salts can, in some cases, improve spinal symptomatic osteoporosis. The use of etidronate, a molecule from the past, should be avoided as much as possible and, at any rate, strictly restricted to its legal indication including women with several vertebral crush fractures and severely decreased bone mineral density.

KEYWORDS : Osteoporosis - Bisphosphonates - Calcitonin - Bone mineral density - Hormone replacement therapy

physiologique, liée à l'âge et l'ostéoporose-maladie. Lors d'une récente conférence internationale de consensus, l'ostéoporose a été définie comme une maladie caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration microarchitecturale du squelette contribuant à accroître la fragilité osseuse et le risque de fracture (1). Il est évident que cette définition n'exclut pas la présence de déterminants extra-squelettiques, par exemple la propension à chuter ou encore l'existence de traumatismes, qui jouent un rôle déterminant dans la survenue d'épisodes fracturaires.

L'ostéoporose est l'affection métabolique osseuse la plus fréquente dans la population âgée. En Belgique, près de 13.000 cas de fractures du col du fémur sont recensés chaque année (2). Cette pathologie correspond à une charge financière globale dépassant 4 milliards de francs par an, pour la collectivité (3). De plus, en Belgique, comme dans tous les pays développés, la prévalence de la fracture du col du fémur, considérée comme un bon indicateur de la maladie ostéoporotique dans son ensemble, augmente continuellement. Le vieillissement de la population, et donc l'augmentation du nombre de sujets "à risques", peut expliquer partiellement ce phénomène, mais le taux d'accroissement de la fracture du col a été, en Belgique, depuis 1975, nettement supérieur au taux d'ac-

croissement de la population de plus de 65 ans, impliquant l'existence d'autres déterminants, encore mal compris à ce jour (4, 5). En l'absence d'une stratégie cohérente de prévention de la perte osseuse postménopausique, les projections effectuées à partir d'analyses épidémiologiques actuelles et de simulations basées sur l'évolution démographique de la population belge conduisent à craindre une multiplication par 7 des fractures du col du fémur pour l'année 2050.

A côté de la charge financière représentée par la fracture du col du fémur, il ne faut pas oublier que la mortalité et la morbidité qui y sont reliées en font un problème humain et social majeur. La mortalité consécutive à une fracture du col fémoral varie selon les auteurs de 12 à 22 % au cours des deux mois qui suivent la fracture (6). Dans notre expérience nationale, cette fracture entraîne également un accroissement de l'institutionnalisation des patients, quels que soient l'âge et le sexe considéré (7). Si la mortalité et le coût des fractures de l'avant-bras ou du tassement vertébral ne présentent pas de commune mesure avec ceux enregistrés comme conséquence d'une fracture du col du fémur, il ne faut pas oublier que ces deux types de fractures, le plus souvent pathognomoniques de la présence d'une ostéoporose, sont significativement liées à une perte d'autonomie du sujet âgé et à une diminution de la qualité de vie, proportionnelle à la gravité de la maladie ostéoporotique (8, 9). Enfin, il faut garder à l'esprit qu'une femme ayant présenté une fracture de l'avant-bras ou un tassement fracturaire vertébral voit son risque de développer ultérieurement une fracture du col fémoral multiplié respectivement par 2 et 10 (10).

Au cours des dernières années, un effort important a été fourni pour développer, valider et utiliser en pratique quotidienne des méthodes fiables d'évaluation du contenu minéral du squelette, permettant d'identifier les sujets à risque de développer une ostéoporose fracturaire à un stade précoce de décalcification, autorisant la mise en place de stratégies préventives et/ou thérapeutiques cohérentes (11). De ce fait, l'industrie du médicament, consciente de la taille du problème constitué par l'ostéoporose et, subséquemment, du marché qui y est relié, a réalisé de nombreux investissements dans la recherche et le développement de molécules visant soit à maintenir la masse osseuse de la femme récemment ménopausée dans les limites de la normale, soit à restaurer le capital squelettique du sujet âgé de manière à minimiser le risque de fracture par fragilité osseuse (12).

Si les molécules disponibles actuellement ne permettent pas de réduire à néant le risque de

fracture du squelette axial ou appendiculaire, lorsque la maladie ostéoporotique est installée, elles constituent néanmoins un progrès significatif dans la prise en charge prophylactique de la femme ménopausée ou celle, thérapeutique, du sujet ostéoporotique, permettant de présenter des stratégies interventionnelles pragmatiques comportant un rapport risque/bénéfice favorable au patient.

PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Les déterminants principaux de la survenue d'épisodes fracturaires imputés à l'ostéoporose sont l'acquisition d'un pic de masse osseuse insuffisant à la fin de l'adolescence et une accélération de la déperdition osseuse, dans les premières années de la ménopause. Au cours de l'enfance et de l'adolescence, le contenu minéral osseux va progressivement s'accroître pour atteindre un maximum à un âge qui se situe entre 18 et 20 ans chez le garçon et entre 15 et 18 ans dans le sexe féminin (13). Il existe un faisceau de résultats concordants suggérant une influence génétique importante dans la quantité de tissu osseux, surtout trabéculaire, acquise à la fin de la période de croissance squelettique. Ainsi il existe, au niveau de chaque individu, un potentiel génétique permettant l'acquisition d'un capital osseux maximum. Néanmoins, l'expression optimale de ce génotype osseux est sous la dépendance de facteurs d'environnement dont, par exemple, l'exercice physique ou les apports nutritionnels.

Le rôle prépondérant de la chute des estrogènes circulants dans la perte osseuse postménopausique est unanimement accepté. Le mode d'action des estrogènes au niveau squelettique est multifactoriel et n'est pas encore complètement élucidé. La ménopause entraîne, en effet, des changements importants des taux circulants de nombreuses hormones stéroïdiennes et il est probable que les estrogènes ne soient pas les seuls stéroïdes impliqués dans le développement de l'ostéoporose (14-17). Quoi qu'il en soit, la ménopause s'accompagne d'une déperdition osseuse trabéculaire accélérée, se reflétant par une élévation des valeurs des paramètres biologiques témoins du remodelage osseux avec une augmentation des marqueurs sériques ou urinaires de la résorption ostéoclastique. A ce problème de ralentissement fonctionnel de l'activité ovarienne, caractéristique de l'installation de la ménopause chez la femme, viennent s'ajouter, à un âge plus avancé, dans les deux sexes, deux des conséquences squelettiques du vieillissement : d'une part, une diminution progressive de la durée de vie et de l'activité des ostéoblastes

et, d'autre part, une réduction de la synthèse du métabolite actif dihydroxylé de la vitamine D, conduisant à une moins bonne captation calcique intestinale, elle-même à l'origine d'une riposte sécrétoire d'hormone parathyroïdienne (18, 19). L'intrication de ces phénomènes explique que, en plus d'une perte osseuse accrue, principalement trabéculaire, dans les premières années suivant l'installation de la ménopause, on rencontre également, même à un âge avancé, une diminution linéaire de la résistance biomécanique du squelette, traduisant la persistance d'un phénomène de décalcification pouvant perdurer jusqu'à la mort (20).

L'ostéoporose frappe préférentiellement les femmes de race blanche ou asiatique par rapport aux populations noires. De plus, les femmes présentant un excès pondéral ont une perte osseuse ralentie par rapport aux femmes minces (21). Certaines circonstances physiopathologiques peuvent aussi entraîner une accentuation de la perte osseuse. C'est le cas des ménopauses brutales, consécutives à une ovariectomie bilatérale ou à un traitement par les agonistes de la gonadotrophine (22). C'est aussi le cas lors de la prise de médicaments interférant avec le métabolisme phosphocalcique comme les corticostéroïdes ou les hormones thyroïdiennes, par exemple.

De même, une perte osseuse excessive a été associée à certaines habitudes hygiéno-diététiques. C'est le cas d'une consommation élevée de tabac ou d'alcool. Toutefois la contribution du tabac à la perte osseuse postménopausique est considérée comme peu importante et, en ce qui concerne l'alcool, une consommation modérée a même été associée à une masse osseuse élevée (23, 24). Une carence calcique ou une immobilisation prolongée sont également des facteurs favorisant la perte squelettique (25).

Enfin, l'influence des événements gynécologiques survenus durant la vie reproductive est également controversée. La nulliparité semble s'associer à une masse osseuse plus basse à la ménopause et l'importance de la perte osseuse postménopausique serait inversement reliée au nombre de grossesses. De même, la lactation permettrait d'atteindre la ménopause avec un capital osseux supérieur, mais n'aurait plus d'influence sur la perte osseuse postménopausique. Par contre, le rôle de la prise de contraceptifs oraux avant la ménopause est moins clair.

Quoi qu'il en soit, chez une femme de race blanche, ménopausée spontanément à un âge normal, sans pathologie ou médication concomitante, les différents facteurs de risque révélés par l'anamnèse ou l'examen anthropométrique sont

d'une utilité médiocre dans la prédiction individuelle du risque fracturaire futur (26).

PRÉVENTION ET TRAITEMENT (12, 27)

A l'heure actuelle, l'utilisation des médicaments visant à prévenir ou à traiter l'ostéoporose, en Belgique, est caractérisée par un haut niveau d'anarchie, probablement engendrée par les informations dépourvues d'objectivité scientifique apportées par certains laboratoires commercialisant ces médicaments. D'autre part, si les indications légales accordées aux médicaments de l'ostéoporose par la Commission d'Enregistrement des Médicaments semblent refléter, de manière assez précise, le résultat des investigations cliniques réalisées dans ce domaine, un certain laxisme des autorités responsables du remboursement de ces médicaments permet l'utilisation *larga manu* de substances n'ayant jamais fait la preuve de leur efficacité dans l'ostéoporose et, pour certaines d'entre elles, non dépourvues d'effets délétères potentiels. A ce stade, il convient de rappeler à tous les médecins que la prescription d'un médicament en dehors de son indication légale correspond à une prise individuelle supplémentaire de responsabilité dans le risque. En cas de survenue d'un effet indésirable, une telle prescription peut entraîner, dans le chef du patient, une démarche visant à obtenir réparation du préjudice subi, dans le cadre de la responsabilité professionnelle. Il convient donc d'être extrêmement prudent dans ce type de démarche et, dans la mesure du possible, de se conformer strictement aux indications accordées par la Commission d'Enregistrement des Médicaments, à la suite d'une évaluation exhaustive de la méthodologie et des résultats des investigations conduites pour chacun des médicaments concernés.

Chez l'enfant et l'adolescent, les apports quotidiens en *calcium* doivent se situer aux alentours de 1.200 mg. Une supplémentation pharmacologique systématique en calcium des enfants en période de croissance ne peut, en aucun cas, être recommandée. Chez la femme eugonadique ou chez la femme ménopausée recevant une supplémentation estrogénique appropriée, les besoins quotidiens en calcium sont de l'ordre de 800 mg. Chez la femme ménopausée ne recevant pas de supplémentation hormonale, un apport calcique quotidien de 1.500 mg (combinant la diète et un éventuel supplément pharmacologique) est nécessaire à un équilibre de la balance calcique. L'effet positif d'une supplémentation calcique sur la perte de masse osseuse postménopausique a été particulièrement documenté chez les femmes se trouvant à plus de 5 ans du début de la ménopause. D'autre part, des suppléments calciques

sont obligatoires lors de l'instauration d'autres thérapeutiques de l'ostéoporose, en particulier l'administration de fluor, de calcitonine ou de bisphosphonates, de manière à éviter la survenue d'une ostéomalacie iatrogène (sels de fluor) ou d'une hyperparathyroïdie réactionnelle (calcitonine, bisphosphonates). Face aux différentes préparations calciques actuellement disponibles dans notre pays, il convient d'être attentif au contenu de celles-ci en calcium-élément. La prescription de sels calciques devrait principalement s'orienter vers des formulations qui ont fait la preuve de leur biodisponibilité intestinale.

L'administration de suppléments de *vitamine D* à des enfants bien portants, adolescents, femmes eugonadiques ou femmes ménopausées de moins de 70 ans n'a pas de place dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique. L'administration de *vitamine D* à des doses physiologiques [400 à 800 U/j ou 25.000 U mensuellement ou tous les 2 mois (D-Cure®)], en association avec une supplémentation calcique (pour atteindre, avec l'apport alimentaire, un total de 1,5 g/j) se justifie chez les personnes âgées, qu'elles vivent à domicile ou en maison de repos. A ce jour, la prescription de dérivés de la *vitamine D* hydroxylée en position 1-Alpha (1-Alpha Leo®) n'a fait la preuve d'aucun intérêt particulier par rapport à la prescription de *vitamine D* native, dans le traitement de l'ostéoporose primitive. Les métabolites de la *vitamine D* hydroxylée en position 25-OH (Dedrogl®) ou dihydroxylée (Rocaltrol®) ne sont pas enregistrés, en Belgique, pour le traitement de l'ostéoporose primitive. Ils ne présentent aucun intérêt dans le traitement de cette affection et leur rapport risque/bénéfice n'est guère favorable, tenant compte de leur toxicité potentielle, en termes d'hypercalciurie ou d'hypercalcémie.

L'hormonothérapie substitutive (estrogénothérapie seule ou estrogénothérapie combinée avec l'administration d'un progestatif) est unanimement considérée comme une approche efficace de la perte osseuse rencontrée durant les premières années de la ménopause. La prescription de l'hormonothérapie à une femme ménopausée dépasse largement le cadre de la seule prévention de l'ostéoporose. L'évaluation de l'intérêt d'une telle approche doit prendre en considération la présence de manifestations symptomatiques de la ménopause (bouffées de chaleur, dyspareunie...), le risque cardiovasculaire à long terme, la susceptibilité du sujet à développer une pathologie proliférative mammaire ou endométriale, la présence de troubles de la coagulation ainsi que d'autres facteurs pour lesquels l'intérêt ou le risque d'une hormo-

nothérapie est moins bien défini (maladie d'Alzheimer, arthrose...). Au niveau osseux, la dose minimale quotidienne effective d'estrogènes permettant de prévenir la perte osseuse postménopausique est de 0,625 mg/j pour les estrogènes conjugués équins ou de 2 mg de 17 β estradiol administrés oralement, 50 μ g de 17 β estradiol par voie transdermique ou 1,5 mg de 17 β estradiol par voie percutanée. Il convient de se rappeler que l'hémisuccinate d'estriol (Aacifemine®) n'a aucun effet sur le squelette, aux doses utilisées pour le contrôle des symptômes climactériques et que la tibolone (Livial®) n'est pas enregistrée pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose dans notre pays, n'ayant jamais fait la preuve d'une quelconque efficacité antifracturaire. Dans le traitement curatif de l'ostéoporose établie, l'administration d'estrogènes peut contribuer à prévenir une perte subséquente de tissu osseux. A ce jour toutefois, l'intérêt d'une telle prescription dans cette indication curative n'est pas clairement documentée.

Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERMs) sont des molécules possédant une haute affinité pour le récepteur nucléaire aux estrogènes, mais se caractérisant par une activité post-transcriptionnelle variable selon le tissu considéré. Le raloxifène (Evista®) est la seule molécule de cette famille actuellement enregistrée, en Belgique, pour la prévention de l'ostéoporose chez les femmes chez qui une ostéopénie a été diagnostiquée, durant les 10 premières années de la ménopause. A côté d'un effet protecteur vis-à-vis de la fracture-tassement vertébrale, le raloxifène semble posséder, du moins dans des études à court terme, une action préventive face au cancer du sein. Cette molécule ne possède pas d'effet sur les symptômes climactériques et son effet à long terme sur les troubles cardio-vasculaires reste à démontrer. En fonction de la présentation clinique et des facteurs de risque d'une femme, en début de ménopause, l'intérêt de la prescription de raloxifène (60 mg/j) peut être discutée par rapport à une hormonothérapie conventionnelle.

L'administration prolongée de *calcitonine salmine*, par voie parentérale ou par voie nasale, peut prévenir la perte de masse osseuse rencontrée chez la femme ménopausée. La calcitonine nasale (Miacalcic®, Calsynar®) est indiquée dans la prévention de la perte osseuse postménopausique, chez la femme présentant une contre-indication aux estrogènes et un risque accru d'ostéoporose. Dans ces conditions, et pour autant que la patiente puisse faire face à un coût prohibitif de traitement, une posologie de 200 UI/j peut être proposée. Du fait du caractère res-

trictif de l'indication légale et de l'absence de remboursement de ce traitement, sa place dans la pharmacopée de l'ostéoporose reste anecdotique. Dans le traitement de l'ostéoporose établie, la calcitonine peut être administrée pour son effet antalgique, après la survenue d'un tassement fracturaire récent (50 à 100 UI/j par voie sous-cutanée ou 200 UI/j par voie nasale) ou pour empêcher la survenue d'une perte osseuse additionnelle (50 à 100 UI/j, 3x/semaine). En cas de prescription de calcitonine, quel que soit le mode d'administration, une supplémentation quotidienne de 500 mg de calcium est requise.

Les *bisphosphonates* sont des inhibiteurs sélectifs de la résorption ostéoclastique. A ce jour, deux bisphosphonates sont enregistrés en Belgique dans l'indication "ostéoporose" : l'étidronate (Didronel®, Osteodidronel®) et l'alendronate (Fosamax®). L'alendronate est indiqué, à la dose de 5 mg/j à 10 mg/j, pour la prévention de l'ostéoporose chez des femmes présentant une ostéopénie, au cours des 10 premières années de la ménopause et pour le traitement (10 mg/j) de l'ostéoporose établie, définie par la présence de fractures non traumatiques ou d'une densité minérale osseuse correspondant à un T-score inférieur à - 2,5. En pratique, cette définition densitométrique de l'ostéoporose s'applique à un examen réalisé par absorptiométrie biphotonique radiologique (DXA) au niveau de la colonne lombaire (vertèbres L1-L4 ou L2-L4) ou de la hanche (zone totale ou zone propre du col fémoral). L'alendronate peut être considéré, comme les SERMs, comme une alternative à la prescription d'une hormonothérapie substitutive, en gardant à l'esprit qu'il s'agit d'une molécule à visée purement osseuse, sans effet sur les manifestations climatériques et sans bénéfice ni risque au niveau cardio-vasculaire, mammaire, endométrial ou cognitif. Parmi les médicaments actuellement enregistrés pour le traitement de l'ostéoporose établie, l'alendronate est la seule molécule ayant démontré, dans de larges études prospectives et contrôlées, un effet antifracturaire touchant à la fois le rachis et le squelette appendiculaire (poignet et hanche). Cette molécule peut être considérée, dans l'état actuel des médicaments disponibles, comme le traitement de choix de l'ostéoporose établie. Il convient toutefois de garder à l'esprit que, comme tous les amino-bisphosphonates, l'alendronate possède une toxicité potentielle au niveau de la partie haute du système gastro-intestinal. Le contact prolongé de l'alendronate avec la muqueuse oesophagienne peut entraîner une oesophagite ulcéraire avec perforation. De manière à réduire fortement le risque de cette complication

sérieuse, il convient de respecter scrupuleusement les modalités d'administration reprises sur la notice du médicament. Son utilisation ne peut pas être recommandée à des patients susceptibles de négliger ces précautions de prise.

L'étidronate possède une indication légale limitée à la présence d'une ostéoporose sévère caractérisée par la présence de tassements fracturaires et d'une masse osseuse diminuée. Cette molécule n'a jamais, prospectivement, fait la preuve d'une efficacité antifracturaire dans l'ensemble de la population ostéoporotique. Une faible fraction (17 % de la population ostéoporotique) de patientes correspondant à son indication légale pourrait bénéficier d'un traitement intermittent (400 mg/j pendant 15 jours, suivi de la prise de 500 mg de calcium pendant trois mois), d'après une analyse rétrospective des études réalisées avec ce médicament. Au vu du peu d'efficacité de l'étidronate et du risque potentiel d'ostéomalacie iatrogène qu'il induit, son utilisation hors indication peut être, à ce jour, assimilée à une faute médicale.

Les bisphosphonates, tout comme la calcitonine, doivent être idéalement associés à la prise de 500 mg de calcium par jour de manière à éviter une riposte de sécrétion parathyroïdienne. Le calcium doit être pris à un autre moment que le bisphosphonate, de manière à éviter une chélation intestinale et une absence d'absorption du bisphosphonate. Le pamidronate (Aredia®), le clodronate (Ostac®, Bonefos®) et le tiludronate (Skelid®) ne sont pas enregistrés, dans notre pays, pour le traitement de l'ostéoporose, en raison de l'absence de démonstration d'un effet antifracturaire pour ces molécules.

Les *sels de fluor* sont enregistrés pour le traitement de l'ostéoporose axiale symptomatique. Dans cette indication, il convient de ne pas dépasser la dose quotidienne de 50 mg de fluorure de sodium à enrobage entérique (Procal®), à associer, à un autre moment de la journée, à 1g de calcium pour éviter une ostéomalacie iatrogène et une perte osseuse corticale. En théorie, l'administration de 150 mg de monofluorophosphate de sodium (Fluocalcic®) possède un effet semblable. Néanmoins, aucun bénéfice additionnel de cette médication par rapport au fluorure de sodium entérique n'a été démontré. Tenant compte du coût élevé de cette préparation, le rapport coût/bénéfice semble plutôt pencher en faveur du fluorure de sodium. De nombreux points d'interrogation restent d'actualité à propos de la population idéale à traiter (ostéoporose densitométrique, présence de fracture...), de la durée de traitement (3, 4 ans ...) et de contre-indications potentielles en cas de

masse osseuse basse au niveau cortical. Le fluor est un produit qui, pour raisons économiques, n'a pas fait l'objet de grandes études prospectives. De ce fait, les résultats dérivant d'études de grande envergure ne sont pas disponibles.

Le seul dérivé *anabolisant* pouvant être considéré dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique est le décanoate de nandrolone (Deca-Durabolin®). Il s'administre par voie injectable à raison de 50 mg toutes les trois semaines. En raison de ses propriétés pharmacologiques et en particulier de son effet sur le métabolisme des lipides et des risques élevés de virilisation accompagnant son utilisation, cette molécule ne s'adresse qu'à des patientes très âgées présentant une détérioration musculo-squelettique avancée. L'effet trophique sur la masse musculaire semble correspondre à un bénéfice substantiellement plus important que l'effet sur le squelette proprement dit. Cet effet musculaire disparaît très rapidement après arrêt du traitement. Aucun effet antifracturaire n'a, à ce jour, été démontré.

RÉFÉRENCES

1. Conference Report.— Consensus development conference : prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 1991, **1**, 114-117.
2. Gillet P, Gosset C, Reginster JY.— Direct social costs of osteoporotic hip fractures in Belgium. *Calcif Tissue Int*, 1997, **61**, 499.
3. Gillet P, Reginster-Haneuse G, Reginster JY.— Osteoporosis : the interest of a prospective vision. *Osteoporosis Int*, 1996, **6S1**, 119 (A).
4. Reginster JY.— *Ostéoporose postménopausique : traitement prophylactique*. Paris, Masson, 1993, ISBN 2-225-84221-3.
5. Nagant de Deuxchaisnes C, Devogelaer JP.— Increase in the incidence of hip fractures and of the ratio of trochanteric to cervical hip fractures in Belgium. *Calcif Tissue Int*, 1988, **42**, 201-203.
6. Cummings SR.— Are patients with hip fractures more osteoporotic ? Review of the evidence. *Am J Med*, 1985, **78**, 487-494.
7. Gillet P, Reginster JY.— Incidence and direct costs of hip fracture from 1984 to 1993 in Belgium. *Archives of Public Health*, 1995, **52**, S1 19 (A).
8. Silverman SL, Minshall M, Shen . et al.— The impact of vertebral fracture(s) on health related quality of life (HRQOL) in established postmenopausal osteoporosis depends on the number and location of the fracture(s). *Bone*, 1998, **23**, S305.
9. Scholtz M, Lazarescum AD, Posperschill M et al.— «Predictive factors for changes in spine deformity in relation to quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis». *Calcif Tissue Int*, 1997, **61**, 504.
10. Melton LJ, Riggs BL.— Clinical Spectrum, in *Osteoporosis : etiology, diagnosis and management*. BL Riggs, LJ Melton Eds., Raven Press Publ., New York, 1988, 155-179.
11. Reginster JY, Devogelaer JP, Kaufman JM et al.— Comment j'explore ... l'ostéoporose : mesure de la masse osseuse et analyses biologiques. *Rev Med Liege*, 1999, **54**, 184-188.
12. Kaufman JM, Devogelaer JP, Raeman Fet al.— Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis - National consensus of the "Belgian Bone Club", November 1996. *Clin Rheum*, 1997, **16**, 343-345.
13. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B et al.— Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, **73**, 555-563.
14. Manwol SE, Menan KMJ.— Changes in reproductive hormone secretion during the climateric and postmenopausal periods. *Clin Obstet Gynecol*, 1977, **20**, 113-122.
15. Vermeulen A.— Sex hormone status of the postmenopausal woman. *Maturitas*, 1980, **2**, 81-89.
16. Devogelaer JP, Crabbe J, Nagant de Deuxchaisnes C.— Bone mineral density in Addison's disease : evidence for an effect of adrenal androgens on bone mass. *Brit Med J*, 1987, **294**, 798-800.
17. Legrand E, Hedde C, Gallois Y et al.— Estrogens and osteoporosis in men. *Bone*, 1998, **23**, S395.
18. Meunier PJ.— Assessment of bone turnover by histomorphometry in osteoporosis. In *Osteoporosis : etiology, diagnosis and management*, BL Riggs, LJ Melton Eds., Raven Press Publ., New York, 1988, 317-332.
19. Deroisy R, Zheng WS, Pirenne H et al.— 25-OH vitamin D deficiencies and secondary hyperparathyroidism in elderly women living at home or in nursing/retirement homes. *Osteoporosis Int*, 1996, **6S1**, 119.
20. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM et al.— Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women : the EPIDOS prospective study. *Lancet*, 1996, **348**, 511-514.
21. Reginster J.Y., Sarlet N., Deroisy R et al.— Minimal levels of estradiol preventing postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int*, 1992, **51**, 340-343.
22. Devogelaer JP, Nagant de Deuxchaisnes C, Donnez J.— Endometriosis. *Lancet*, 1993, **341**, 312-313.
23. Feitelberg S, Epstein S, Ismail F.— Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. *Metabolism*, 1987, **36**, 322-326.
24. Hansen M.A., Overgaard K, Riis BJ et al.— Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis examined over a 12 years period. *Osteoporosis Int*, 1991, **1**, 95-102.
25. Nordin BEC, Heaney RP.— Calcium supplementation of the diet : justified by present evidence. *Br Med J*, 1990, **300**, 1056-1060.
26. Stevenson JC, Lees B, Devenport M.— Determinants of bone density in normal women : risk factors for future osteoporosis. *Br Med J*, 1989, **298**, 924-928.
27. Commission de transparence.— Fiche de transparence : Médicaments de l'ostéoporose involutive chez la femme. *Pharmacotherapeutica*, 1996, **21**, 1-31.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.-Y. Reginster, CHU Centre Ville, 45 Quai Godefroid Kurth, 4020 Liège.