

# COMMENT JE TRAITE ...

## L'ostéoporose sénile

J.-Y. REGINSTER (1)

**RÉSUMÉ :** Actuellement, l'attitude la plus appropriée face à une ostéoporose sénile pouvant entraîner la fracture du col du fémur, est la prévention secondaire. La base du traitement est la supplémentation de calcium et de vitamine D. On peut également envisager les inhibiteurs de la résorption ostéo-clastique, bien qu'ils n'aient pas encore fait la preuve de leur efficacité anti-fracturaire. Les anabolisants peuvent également être pris en considération, sans oublier pour autant le risque non négligeable d'effets secondaires. De nouvelles molécules prometteuses sont en cours de développement.

### INTRODUCTION

L'ostéoporose sénile, ou ostéoporose de type II (1, 2) survient dans les deux sexes, à un âge avancé, généralement au-delà de 70 ans. Dans ce type d'ostéoporose, le contenu minéral osseux des structures trabéculaires et corticales est en dessous de la norme (3) ou légèrement diminué (4, 5) par rapport aux valeurs de référence pour l'âge et le sexe. Les fractures concernent non seulement les sites touchés par l'ostéoporose post-ménopausique (type I) mais également les structures riches en os cortical, comme le col fémoral.

Le processus physiopathologique en cause est le vieillissement, et plus spécifiquement deux de ses conséquences au niveau squelettique : d'une part, une diminution progressive de la durée de vie et de l'activité des ostéoblastes (6, 7) et, d'autre part, une réduction de la synthèse de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub> conduisant à une moins bonne captation du Ca intestinal, elle-même à l'origine d'une augmentation de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne (8).

### CALCIUM ET VITAMINE D

Les études épidémiologiques réalisées en région liégeoise ont confirmé que l'apport calcique alimentaire moyen des femmes ménopausées varie entre 700 et 850 mg/jour (9, 10), soit largement en dessous des 1.500 mg/jour recommandés dans cette tranche de la vie. De plus, nous avons récemment rapporté que plus de la moitié des femmes liégeoises de plus de 70 ans, vivant tant en maison de repos qu'à domicile, présentaient une carence absolue (moins de 12 ng/ml) ou relative (moins de 18 ng/ml) des taux de 25-OH vitamine D sérique (11), entraînant dans près

de 30 % des cas un hyperparathyroïdisme secondaire. Ces chiffres, particulièrement alarmants de décembre à avril, du fait de la moindre synthèse de vitamine D par la peau sous l'action des rayons ultra-violet, confirment les résultats d'un travail similaire rapportant un hyperparathyroïdisme secondaire hivernal chez les femmes françaises de même âge vivant à domicile (12). L'administration de 1 g de carbonate calcique pendant quatre semaines à des sujets de plus de 70 ans permet de réduire de 20 % la sécrétion d'hormone parathyroïdienne (13).

Si la prise de 400 UI par jour de vitamine D<sub>3</sub> par des femmes hollandaises de plus de 70 ans, pendant un maximum de 3,5 ans, ne fut pas suivie d'une réduction significative des fractures de hanche (14), l'association de 800 UI par jour de vitamine D et de 1.200 mg/jour de calcium, a permis, quant à elle, de réduire de 43 % l'incidence des fractures de hanche chez des patientes lyonnaises, institutionnalisées, et de 84 ans en moyenne (15). Dans ces conditions, il apparaît raisonnable de proposer à la population liégeoise âgée de plus de 70 ans une supplémentation par calcium et vitamine D.

La posologie de calcium devra se situer entre 500 mg/jour et 1 g/jour en fonction des apports alimentaires des sujets. La préférence devra être donnée à des préparations ayant été enregistrées pour le traitement de l'ostéoporose, c'est-à-dire ayant fait la preuve d'une biodisponibilité satisfaisante après absorption intestinale (Calcium Sandoz Forte®, Cacit®).

Le fractionnement de la dose et la prise au cours des repas favorisent la biodisponibilité. Il est conseillé généralement qu'au moins une partie de la dose journalière soit administrée le soir, quelques données suggérant que cette manière de procéder freine plus efficacement la résorption osseuse. La prescription de vitamine D doit être conseillée lors de la découverte de taux sériques de 25-OH vitamine D inférieurs à 18 ng/ml. Elle peut être systématisée chez le sujet de plus de 70 ans durant les mois d'hiver ou en cas de faible exposition à la lumière solaire. Aucune supériorité n'ayant été démontrée pour les métabolites hydroxylés de la vitamine D, d'un coût élevé, la préférence sera accordée à la vitamine D native (D-Cure®) à la dose de 400 à 800 UI par jour (5 à 10 gouttes par jour ou une ampoule orale de 25.000 UI mensuellement ou tous les deux mois). La récente mise sur le marché d'une association vitamino-calcique enregistrée dans le

(1) Chargé de Cours, Service de Santé Publique et d'Epidémiologie (Pr. J.-Y. Reginster); Chef de Clinique associé, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux et du Cartilage articulaire (Pr. J.-M. Crielaard, Pr. J.-Y. Reginster), Service de Médecine de l'Appareil locomoteur (Pr. J.-M. Crielaard), Université de Liège; Professeur Adjoint, Georgetown University Medical Center, Washington DC. USA.

traitement de l'ostéoporose (Cacit-vitamine D®) permet de combiner avantageusement ces deux substances, à un coût légèrement supérieur à celui de leur prescription séparée.

### EXERCICE PHYSIQUE

Le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur est conditionnée non seulement par l'existence d'une diminution de la résistance biomécanique du squelette, appréciée in vivo par l'absorptiométrie biphotonique ou l'ultrasonographie du tissu osseux, mais également sinon préférentiellement par la propension à chuter des personnes âgées et par leur faculté d'amortissement de cet impact. Les déficits neuro-musculaires et visuels des sujets âgés sont considérés comme des facteurs prédictifs du risque de fracture de la hanche, indépendamment de l'état squelettique de ces sujets (16). S'il apparaît illusoire d'initier chez des patients de plus de 70 ans un programme d'activité physique intense, l'entraînement aux activités quotidiennes (marche, escalier, sanitaires ...) (17) ou un programme d'exercices physiques légers répétés deux fois par semaine (18) ont permis de réduire significativement l'incidence des fractures de hanche sans modifier la densité osseuse des cols fémoraux. Il apparaît donc essentiel de motiver les personnes âgées à pratiquer de manière régulière un exercice physique raisonnable. En particulier, il convient de lutter contre l'hypodynamisme rencontré de manière très fréquente chez les sujets institutionnalisés. Il est important de prendre des mesures visant à limiter le risque et la gravité des chutes éventuelles. On veillera notamment à traiter les causes de vertiges (telles les arythmies cardiaques), à éviter la consommation de sédatifs et de somnifères et à prévenir l'induction d'une hypotension orthostatique médicamenteuse, à favoriser l'utilisation de chaussures appropriées et à procéder aux aménagements de l'habitat.

### HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE

L'effet protecteur des estrogènes sur le squelette est présent quel que soit le moment du début de la thérapeutique (19), jusqu'à un âge de 70 ans et plus (20). Toutefois, la perte de masse osseuse étant maximale durant les premières années de ménopause (21), il est évident qu'un bénéfice optimal sera retiré d'une estrogénothérapie substitutive débutée dès l'instauration de la ménopause (22). Il ne peut donc être conseillé de généraliser l'instauration d'une hormonothérapie substitutive chez des sujets âgés dans le but de prévenir ou de traiter une ostéoporose sénile.

Par contre, l'effet protecteur des estrogènes sur le squelette étant proportionnel à la durée de leur administration, il est raisonnable de poursuivre, chez des femmes de plus de 70 ans, une hormonothérapie précédemment initiée pour autant que l'observance soit satisfaisante et que l'ensemble des contrôles requis soient effectués de manière régulière.

### CALCITONINE

Un déficit de la sécrétion endogène de calcitonine a été évoqué comme un des déterminants de la physiopathologie de l'ostéoporose sénile (23). Cette carence sécrétoire n'a toutefois pas été retrouvée de manière systématique (21, 24). Dans une étude épidémiologique rétrospective, les sujets antérieurement traités par calcium, estrogènes ou calcitonine présentaient une diminution significative du risque relatif de fracture du col fémoral (25). Pour la calcitonine (Miacalcic®, Calcynar®), cette réduction atteignait 29 % et 23 % respectivement après ajustement pour la prise antérieure d'estrogènes ou de calcium. Aucune étude prospective n'a, à ce jour, évalué l'effet de la calcitonine, spécifiquement dans une population de sujets souffrant d'ostéoporose sénile.

### BISPHOSPHONATES

Les bisphosphonates n'ont pas, à ce jour, été évalués dans le traitement de l'ostéoporose sénile. Il faut toutefois garder à l'esprit les résultats récemment publiés avec l'alendronate (Fosamax®) dont l'administration à des femmes de 55 à 81 ans pendant près de trois ans s'accompagne d'une réduction de 51 % des fractures du col fémoral et de 48 % des fractures du poignet (26). La dose optimale de ce bisphosphonate, dans cette indication, reste toutefois à définir clairement et les problèmes de tolérance oesophagienne, rapportés après sa commercialisation aux Etats-Unis, requièrent beaucoup de précautions lors de son administration aux personnes âgées (27).

### ANABOLISANTS

Il n'existe aucune place pour les dérivés 17- $\alpha$ -alkylés en raison de leur hépato-toxicité. Les dérivés 17- $\beta$ -esters peuvent être utilisés dans le traitement de l'ostéoporose du sujet âgé (Deca-Durabolin®). Il faut toutefois garder à l'esprit l'apparition de signes de virilisation dans près de 50 % des cas après un an. Ces substances augmentent la masse musculaire mais leur efficacité en terme de prévention des récurrences fracturaires n'a pas été clairement établie.

## CONCLUSION

A ce jour, l'approche la plus rationnelle face à l'ostéoporose sénile et à la fracture du col du fémur, sa conséquence clinique la plus importante, reste une prévention secondaire. L'administration d'une supplémentation de calcium et de vitamine D, principalement pendant les mois d'hiver, permet de normaliser le métabolisme phosphocalcique de la personne âgée et de réduire l'hyperparathyroïdisme secondaire fréquemment rencontré dans nos régions.

Les inhibiteurs de la résorption ostéoclastique comme les estrogènes, la calcitonine ou les bisphosphonates peuvent être envisagés en cas d'ostéopénie avérée. Ils n'ont toutefois pas, à ce jour, fait la démonstration incontestable de leur efficacité antifracturaire. Parmi les stimulateurs de la formation ostéoblastique, les anabolisants peuvent être considérés tout en gardant à l'esprit le risque non négligeable d'effets secondaires. Les nouvelles molécules en cours de développement comme les sels de strontium ou les dérivés de la parathormone et des peptides associés paraissent très prometteuses.

## RÉFÉRENCES

1. Riggs BL, Melton LJ.— Evidence for two distinct syndromes of involuntional osteoporosis. *Am J Med*, 1983, **75**, 899-901.
2. Riggs BL, Melton LJ.— Involuntional osteoporosis. *N Engl J Med*, 1986, **314**, 1676-1684.
3. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, et al.— Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging : differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest*, 1982, **70**, 716-723.
4. Duboeuf F, Braillon P, Chapuy MC, et al.— 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*, 1991, **1**, 242-249.
5. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, et al.— Preferential low bone mineral density of the femoral neck in patients with a recent fracture of the proximal femur. *Osteoporosis Int*, 1991, **1**, 147-154.
6. Meunier PJ, Courpron P, Edouard C, et al.— Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone : quantitative and comparative histological data. *Clin Endocrinol Metab*, 1973, **2**, 239-256.
7. Meunier PJ.— Assessment of bone turnover by histomorphometry in osteoporosis, in *Osteoporosis : etiology, diagnosis and management*, BL Riggs, Melton LJ Eds, Raven Press Publ, New York, 1982, 445-465.
8. Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, et al.— Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients : effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest*, 1979, **64**, 729-736.
9. Reginster J, Deroisy R, Sarlet N, Franchimont P.— Relation between calcium intake during different periods of life and bone mineral contents at the menopause, in *Osteoporosis 1990*, C Christiansen, K Overgaard Eds, Osteopress ApS Publ, Copenhagen, 1990, 400-401.

10. Reginster-Hancuse G, Gosset C.— L'alimentation des Belges. *Méd et Nut*, 1988, **3**, 143-150.
11. Deroisy R, Zheng XS, 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, **6** (S1), 119.
12. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, et al.— Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, **81**, 1129-1133.
13. Kochersberger G., Bales C., Lobaugh B., Lyles K.W. — Calcium supplementation lowers serum parathyroid hormone levels in elderly subjects. *J Gerontol Med Sc*, 1990, **45**, 159-162.
14. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al.— Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, 1996, **124**, 400-406.
15. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al.— Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*, 1992, **327**, 1637-1642.
16. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, et al.— Fall-related factors and risk of hip fracture : the Epidos prospective study. *Lancet*, 1996, **348**, 145-149.
17. Tinetti ME, Baker DI, Mcavay G, et al. - A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med*, 1994, **331**, 821-827.
18. Lord SR, Ward JA, Williams P, Zivanovic E.— The effects of a community exercise program on fracture risk factors in older women. *Osteoporosis Int*, 1996, **6**, 361-367.
19. Abdallah H, Hart DM, Lindsay R.— Differential bone loss and effects of long-term estrogen therapy according to time of introduction of therapy after oophorectomy, in *Osteoporosis 1984*, C Christiansen, CD Arnaud, BEC Nordin, AM et al. Glostrup Hospital Publ., Copenhagen, 1984, 621-624.
20. Quigley ME, Martin PL, Burnier AM, Brooks SP.— Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol*, 1987, **156**, 1516-1523.
21. Reginster JY.— *Ostéoporose postménopausique. Traitement prophylactique*. Masson, 1993.
22. Christiansen C, Lindsay R.— Estrogens, bone loss and preservation. *Osteoporosis Int*, 1991, **1**, 7-14.
23. Stevenson JC, Allen PR, Abeyasckera G, Hill PA.— Osteoporosis with hip fracture : changes in calcium regulating hormones. *Eur J Clin Invest*, 1986, **16**, 357-360.
24. Beringer TRO, Ardill J, Taggart HMCA.— Absence of evidence for a role of calcitonin in the etiology of femoral neck fracture. *Calcif Tissue Int*, 1986, **39**, 300-303.
25. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, et al.— Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ*, 1992, **305**, 1124-1128.
26. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al.— Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 1996, **348**, 1535-1541.
27. De Groen P, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al.— Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 1016-1021.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.Y. Reginster, Unité d'Exploration du Métabolisme osseux et du Cartilage articulaire, CHU Centre Ville, Quai G. Kurth, 45, 4000 Liège.