

La prévention de l'ostéoporose postménopausique en cas de contre-indications des œstrogènes

J. Y. Reginster(1)

L'administration d'une œstrogénothérapie substitutive prévient la perte de masse osseuse postménopausique et les fractures subséquentes, tant au niveau vertébral que radial ou fémoral (12, 17). Deux problèmes subsistent néanmoins en ce qui concerne l'œstrogénothérapie postménopausique.

— Nous avons démontré que, bien que les doses d'œstrogènes généralement utilisées en prévention de l'ostéoporose semblent excessives, une œstradiolémie comparable à celle rencontrée durant la fin de la phase folliculaire précoce, en période eugonadique, est nécessaire pour ramener les paramètres biologiques de la résorption osseuse au niveau rencontré avant la ménopause (23). En raison des complications que ces doses peuvent induire chez les sujets prédisposés, une hormonothérapie substitutive ne peut pas être prescrite à toutes les femmes ménopausées.

— De plus, en pratique, un tiers seulement de la population féminine ménopausée (10) est placée sous hormonothérapie substitutive et, de cette tranche, moins de 15 % poursuivent cette thérapeutique durant une période de 10 ans (9); il est donc nécessaire d'envisager des approches prophylactiques de l'ostéoporose pouvant être proposées à la population féminine qui ne peut pas ou ne souhaite pas bénéficier d'une hormonothérapie substitutive.

CALCIUM

La prévention primaire de l'ostéoporose est constituée par les efforts mis en œuvre pour obtenir un pic de masse osseuse maximal, à la fin de la période de croissance, et, subséquentement, au début de la ménopause. A l'heure actuelle, aucune intervention pharmacologique n'est proposée à ce stade. Des mesures hygiéno-diététiques, suggérant un exercice physique régulier (37), une alimentation riche en calcium (26, 36) et une limitation de la consommation de tabac et d'alcool (38) peuvent probablement permettre une expression optimale des déterminants génétiques responsables de l'acquisition du pic de masse osseuse (13).

Dans le cadre d'une prévention secondaire s'adressant plus spécifiquement à la population féminine en phase de ménopause, ces

(1) Agrégé, Université de Liège, Centre universitaire d'Investigation du Métabolisme osseux et du Cartilage articulaire, Adjunct Professor of Medicine, Georgetown University Medical Center, Washington DC, USA.

mesures permettront certainement de minimiser l'impact de facteurs de risque pouvant accélérer le rythme de la perte osseuse caractéristique de cette période (2, 7). Néanmoins, même si une supplémentation calcique peut avoir un effet bénéfique, principalement chez des femmes ayant un apport initial en calcium très faible et ménopausées depuis plus de 5 ans (8), ni le calcium ni l'exercice physique, pris isolément, ne peuvent être considérés comme une prévention efficace de la perte osseuse des premières années de la ménopause (8, 22, 25, 32, 33).

Il faut toutefois noter qu'un déficit en vitamine D pourrait jouer un rôle important dans la genèse de l'ostéoporose sénile. La carence de formation de vitamine D native durant les mois d'hiver entraîne une réduction des taux circulants de l'hormone dihydroxylée active, ce qui pourrait compromettre l'absorption intestinale de calcium et induire un certain degré d'hyperparathyroïdie secondaire (5). Un travail récent a d'ailleurs montré que l'administration quotidienne de 800 unités de vitamines D3 en association avec 1.200 mg de calcium, à une population de sujets très âgés et institutionnalisés, permettait, après 18 mois de traitement, de réduire significativement l'incidence de fractures non vertébrales. Cet effet semble médié par un accroissement des taux de 25 (OH) vitamine D, s'accompagnant d'une réduction des taux sériques de parathormone et des marqueurs biologiques du remodelage osseux (18).

CALCITONINE

Nous avons pu mettre en évidence que, dès les premiers mois de son administration, la calcitonine nasale prévient la perte de masse osseuse lombaire et son utilisation prolongée durant cinq ans ne s'accompagne pas d'une perte de son activité.

Nos résultats, montrant que la calcitonine prévient la perte osseuse trabéculaire postménopausique (25), ont d'ailleurs été ultérieurement confirmés avec la calcitonine humaine sous-cutanée (14) et la calcitonine salmine nasale (19, 21).

Le très faible nombre d'arrêts de traitement reliés à l'utilisation du spray de calcitonine (5/142, 3,5 %) confirme l'excellente tolérance locale décrite au cours du traitement de la maladie osseuse de Paget (20, 28, 29) et dans les autres études de prévention de l'ostéoporose (19, 21). L'absence, avec le spray nasal, des réactions désagréables décrites lors de l'injection de la calcitonine est en accord avec nos travaux antérieurs montrant une tolérance parfaite du spray nasal même chez les sujets ayant dû interrompre les injections de calcitonine en raison de la survenue de ces réactions et cela, tant pour la calcitonine humaine que salmine (28, 30).

BISPHOSPHONATES

Les bisphosphonates possèdent également la propriété d'inhiber la résorption osseuse (35). Ils interviennent par différents mécanismes impliquant soit une interaction directe entre les bisphosphonates fixés à la matrice osseuse et les ostéoclastes en train de résorber cette matrice, soit en interférant avec la formation (6) et la différenciation (11) des cellules précurseurs de l'ostéoclaste ou encore en inhibant l'accès des préostéoclastes à l'os à résorber (4).

L'administration orale ou intraveineuse de bisphosphonates à des sujets ostéoporotiques permet d'obtenir un gain significatif de masse osseuse trabéculaire, sans perte corticale. Cela a été montré pour le

pamidronate (40) et pour l'étidronate (39, 41). Néanmoins, à l'heure actuelle, rien ne permet de recommander les bisphosphonates actuellement commercialisés dans notre pays avant la survenue du premier épisode fracturaire. En prévention de l'ostéoporose postménopausique, il n'est pas possible, au stade actuel des connaissances, de recommander la prescription d'étidronate étant donné sa rémanence squelettique et son interférence potentielle avec la minéralisation osseuse.

De nouveaux bisphosphonates sont actuellement en cours de développement et semblent présenter un profil efficacité/toxicité nettement plus favorable. C'est le cas, entre autres, du risédronate, et du tiludronate pour lequel nous avons pu montrer qu'il empêche la perte osseuse trabéculaire chez les femmes ménopausées (31) et cet effet se prolonge après l'arrêt de l'administration du bisphosphonate (27, 31). La fréquence et la sévérité des effets secondaires rencontrés sous tiludronate sont comparables à celles induites par la prise d'un placebo (24) à l'exception d'un cas isolé de réaction cutanée par sensibilisation (34).

Cette approche thérapeutique reste, néanmoins, à l'heure actuelle, totalement expérimentale.

NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

De nouvelles molécules à visée préventive sont actuellement à l'étude, entre autres dans notre service. C'est le cas pour l'ipriflavone, dérivé flavonoïde qui semble pouvoir stabiliser le contenu minéral osseux dans plusieurs modèles animaux d'ostéoporose expérimentale (43, 44) et, chez la femme, dans l'ostéoporose postménopausique établie (1). Le mode d'action de cette substance reste mal précisé même si une augmentation de la sécrétion de calcitonine sous l'influence des estrogènes circulants (42) ou une action directe sur la croissance et les propriétés synthétiques de l'ostéoblaste (3) ont été suggérées.

Il en est de même pour les études réalisées sur des modèles animaux de rat et de souris avec les sels de strontium. Cet élément semble, en effet, capable de diminuer le nombre d'ostéoclastes actifs (16) tout en exerçant un effet positif sur la formation osseuse, sans altération des processus de minéralisation (15).

Enfin, il est certain que plusieurs facteurs de croissance, comme IGF I et II ou encore TGF- β sont des candidats potentiels à une thérapeutique visant à restructurer le squelette, à condition de disposer d'une voie d'administration permettant à la fois de conserver l'intégrité de leurs propriétés biologiques et de focaliser leur action au niveau du compartiment osseux.

BIBLIOGRAPHIE

1. AGNUSDEI, D., ZACCHEI, F., BIGAZZI, Z., CEPOLLARO, C., NARDI, P., MONTAGNANI, M., GENNARI, C. — Metabolic and clinical effects of ipriflavone in established postmenopausal osteoporosis. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1989, **15**, 97-104.
2. ALOIA, J. F., COHN, S. H., VASWANI, A., YEH, J. K., YUEN, K., ELLIS, K. — Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *Amer. J. Med.*, 1988, **84**, 401-408.
3. BENVENUTI, S., TANINI, A., FREDIANI, U., BIANCHI, S., MASI, I., CASANO, R., BUFALINO, L., SERIO, M., BRANDI, M. L. — Effects of ipriflavone and its metabolites on a clonal osteoblastic cell line. *J. Bone Miner. Res.*, 1991, **9**, 987-996.
4. BONNEKAMP, P. M., VAN DER WEE-PALS, L. J. A., VAN WIJK-VAN LENNEP, M. L., THESING, C. W., BIJVOET, O. L. M. — Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. *Bone Mineral*, 1986, **1**, 27-39.

5. BOUILLON, R. A., AUWERX, J. H., LISSENS, W. D., PELEMANS, W. K. — Vitamin D status in the elderly : seasonal substrate deficiency causes 1.25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Amer. J. clin. Nutr.*, 1987, **45**, 755-763.
6. CECCHINI, M. G., FELIX, R., FLEISCH, H., COOPER, P. H. — Effect of bisphosphonates on proliferation and viability of mouse bone marrow-derived macrophages. *J. Bone miner. Res.*, 1987, **2**, 135-142.
7. CUMMINGS, R. G. — Calcium intake and bone mass : a quantitative review of the evidence. *Calcif. Tissue Int.*, 1990, **47**, 194-201.
8. 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. *New Engl. J. Med.*, 1990, **323**, 878-883.
9. EDDY, D. M., JOHNSTON, C. C., LINDSAY, R., MELTON, L. J. — Clinical indications for bone mass measurements. Report of the scientific advisory committee of the national osteoporosis foundation. *J. clin. Invest.*, 1989, 168-174.
10. ELSTEIN, A. S., HOLZMAN, G. B., RAVITCH, M. M., METHENY, W. A., HOLMES, M. M., HOPPE, R. B., ROTHERT, M. L., ROVNER, D. R. — Comparison of physician's decisions regarding estrogen replacement therapy for menopausal women and decisions derived from a decision analytic model. *Amer. J. Med.*, 1986, **80**, 246-258.
11. HUGHES, D. E., MAC DONALD, B. R., RUSSELL, R. G. G., COWEN, M. — Possible mechanism of action of bisphosphonates : inhibition of osteoclast-like cells formation in human marrow cultures. *J. Bone miner. Res.*, 1987, **2**, 265.
12. JENSEN, G. F., CHRISTIANSEN, C., TRANSBOL, I. — Fracture frequency and bone preservation in postmenopausal women treated with estrogen. *Obstet. and Gynec.*, 1982, **60**, 493-496.
13. KELLY, P. J., EISMAN, J. A., SAMBROOK, P. N. — Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporosis Int.*, 1990, **1**, 56-60.
14. MAC INTYRE, I., STEVENSON, J. C., WHITEHEAD, M. I., WIMALAWANSA, S. J., BANKS, L. M., HEALY, M. J. R. — Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet*, 1988, **i**, 900-902.
15. MARIE, P. J., GABRA, M. T., HOTT, M., MIRAVET, L. — Effect of low doses of stable strontium on bone metabolism in rats. *Mineral Electrolyte Metab.*, 1985, **11**, 5-13.
16. MARIE, P. J., HOTT, M. — Short-term effects of fluoride and strontium on bone formation and resorption in the mouse. *Metabolism*, 1986, **35**, 547-551.
17. MEEMA, S., BUNKER, M. L., MEEMA, H. E. — Preventive effect of estrogen on postmenopausal bone loss. *Arch. intern. Med.*, 1975, **135**, 1436-1440.
18. MEUNIER, P. J., CHAPUY, M. C., ARLOT, M. E., DELMAS, P. D. — Effects of a calcium and vitamin D3 supplement on non vertebral fracture rate, femoral bone density and parathyroid function in elderly women, a prospective placebo-controlled study. *J. Bone miner. Res.*, 1991, **6**, 135.
19. MEUNIER, P. J., DELMAS, P. D., CHAUMET-RIFFAUD, P. D., GOZZO, I., DUBCEUF, F., CHAPUY, M. C., GUIGNARD, M. — Intranasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. A placebo-controlled study in 109 women, in *Osteoporosis 1990*, CHRISTIANSEN, C., OVERGAARD, K., Ed. Osteopress Publ., Copenhagen, 1990, 1861-1867.
20. NAGANT DE DEUXCHAISNES, C., DEVOGELAER, J. P., HUAUX, J. P., DUFOUR, J. P., ESSELINCKX, W., ENGLEBEEEN, J. P., STASSE, P., HERMANS, P., DE BUISSERET, J. P. — New modes of administration of salmon calcitonin in Paget's disease. *Clin. Orthop. rel. Res.*, 1987, **217**, 56-71.
21. OVERGAARD, K., RIIS, B. J., CHRISTIANSEN, C., HANSEN, M. A. — Effect of calcitonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *Brit. med. J.*, 1989, **299**, 477-479.
22. PRINCE, R. L., SMITH, M., DICK, I. M., PRICE, R. I., WEBB, P. G., HENDERSON, N. K., HARRIS, M. M. — Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation and hormone-replacement therapy. *New Engl. J. Med.*, 1991, **325**, 1189-1195.
23. REGINSTER, J. M., AZRIA, M., GASPAR, S., BEHHAR, M., ALBERT, A., FRANCHIMONT, P. — Endogenous production of specific antibodies does not decrease hypocalcaemic response to calcitonin in young rabbits. *Calcif. Tiss. Inter.*, 1992, **50**, 518-520.
24. REGINSTER, J. Y., COLSON, F., MORLOCK, G., COMBES, B., ETHGEN, D., GEUSSENS, P. — Evaluation of efficacy and safety of oral tiludronate in Paget's disease of bone; a doubleblind, dose ranging, placebo-controlled study. *Arthr. and Rheum.*, 1992, **35**, 967-974.
25. REGINSTER, J. Y., DENIS, D., ALBERT, A., DEROISY, R., LECART, M. P., FONTAINE, M. A., LAMBELIN, P., FRANCHIMONT, P. — 1-Year controlled randomization trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet*, 1987, **ii**, 1481-1483.

26. REGINSTER, J. Y., DEROISY, R., SARLET, N., FRANCHIMONT, P. — Relation between calcium intake during different periods of life and bone mineral content at the menopause, in *Osteoporosis 1990*, CHRISTIANSEN, C., OVERGAARD, K., Ed. Osteopress ApS Publ., Copenhagen, 1990, 400-401.
27. REGINSTER, J. Y., DEROISY, R., BRUWIER, M., FRANCHIMONT, P. — Calcitonin metabolism in senile (Type II) osteoporosis. *Osteoporosis Int.*, 1992, **2**, 141-145.
28. REGINSTER, J. Y., FRANCHIMONT, P. — Side effects of synthetic salmon calcitonin given by intranasal spray compared with intramuscular injection. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1985, **3**, 155-157.
29. REGINSTER, J. Y., JEUGMANS-HUYNEN, A. M., ALBERT, A., DENIS, D., FRANCHIMONT, P. — One year treatment of Paget's disease of bone by synthetic salmon calcitonin as a nasal spray. *J. Bone Miner. Res.*, 1988, **3**, 249-252.
30. REGINSTER, J. Y., JEUGMANS-HUYNEN, A. M., WOUTERS, M., SARLET, N., MAC INTYRE, H. D., FRANCHIMONT, P. — The effect of nasal hCT on bone turnover in Paget's disease of bone. Implications for the treatment of other metabolic bone diseases. *Brit. J. Rheum.*, 1992, **31**, 35-39.
31. REGINSTER, J. Y., LECART, M. P., DEROISY, R., SARLET, N., DENIS, D., ETHGEN, D., COLLETTE, J., FRANCHIMONT, P. — Prevention of postmenopausal bone loss by tiludronate. *Lancet*, 1989, II, 1469-1471.
32. RIGGS, B. L., WAHNER, H. W., MELTON, L. J., RICHELSON, L. S., JUDD, H. L., O'FALLON, W. M. — Dietary calcium intake and rates of bone loss in women. *J. clin. Invest.*, 1987, **80**, 979-982.
33. RIIS, B. J., THOMSEN, K., CHRISTIANSEN, C. — Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? *New Engl. J. Med.*, 1987, **316**, 173-177.
34. ROUX, C., LISTRAT, V., VILLETTE, B., LESSANA-LEIBOWITZ, M., ETHGEN, D., DOUGADOS, M., AMOR, B. — Long lasting dermatological lesions after tiludronate therapy. *J. Bone Miner. Res.*, 1991, **6**, S1, 278.
35. RUSSELL, R. G. G., FLEISCH, H. — Inorganic pyrophosphate and pyrophosphatases in calcification and calcium homeostasis. *Clin. Orthop.*, 1970, **69**, 101-107.
36. SLEMENDA, C. W., MILLER, J. Z., REISTER, T. K., HUI, S. L., JOHNSTON, C. C. — Calcium supplementation enhances bone mineral accretion in growing children. *J. Bone Miner. Res.*, 1991, **6S1**, 137.
37. SLEMENDA, C. W., MILLER, J. Z., REISTER, T. K., JOHNSTON, C. C. — Site specific responses to intense physical activity in children, adolescents and young adults. *J. Bone Miner. Res.*, 1991, **6S1**, 272.
38. STEVENSON, J. C., LEES, B., DAVENPORT, M., CUST, M. P., GANGER, K. F. — Determinants of bone density in normal women; risk factors for future osteoporosis? *Brit. med. J.*, 1989, **298**, 924-928.
39. STORM, T., THAMSBORG, G., STEINICH, T., GENANT, H. K., SORENSEN, O. H. — Effect of intermittent, cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *New Engl. J. Med.*, 1990, **322**, 1265-1271.
40. VALKEMA, R., VISMANS, F. J. E., PAPOPOULOS, S. E., PAUWELS, E. K. J., BIJVOET, O. L. M. — Maintained improvement in calcium balance and bone mineral content in patients with osteoporosis treated with the bisphosphonate APD. *Bone Miner.*, 1989, **5**, 183-192.
41. 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., YANOVER, M. J., MYSIW, W. J., KOHSE, L., RAO, M. B., STEIGER, P., RICHMOND, B., CHESNUT, C. — Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *New Engl. J. Med.*, 1990, **323**, 73-79.
42. YAMAZAKI, I., KINOSHITA, M. — Calcitonin secreting property of ipriflavone in the presence of estrogen. *Life Sci.*, 1986, **38**, 1535-1541.
43. YAMAZAKI, I., SHINO, A., SHIMIZU, Y., TSUKUDA, R., SHIRAKAWA, Y., KINOSHITA, M. — Effect of ipriflavone on glucocorticoid-induced osteoporosis in rats. *Life Sci.*, 1986, **38**, 951-958.
44. YAMAZAKI, I., SHINO, A., TSUKUDA, R. — Effect of ipriflavone on osteoporosis induced by ovariectomy in rats. *J. Bone Miner. Metab.*, 1986, **3**, 205-210.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. Y. Reginster, Centre universitaire d'Investigation du Métabolisme osseux et du Cartilage articulaire, Policliniques Brull, 45, Quai G. Kurth, 4020 Liège.