

Journal für

# Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

## **Ostéoporose: traitements par stade & innovations en biologie cellulaire**

Birkhäuser M, De Geyter Ch, Finkenstedt G, Hofbauer L

Meier C, Scharla S, Stute P, Ziller V, Hadji P

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2012; 6 (2)*

*(Ausgabe für Schweiz), 20-24*

**Offizielles Organ der Österreichischen  
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen  
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Member of the



**Homepage:**

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ07Z007636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# Ostéoporose : traitements par stade & innovations en biologie cellulaire

M. Birkhäuser<sup>1</sup>, C. De Geyter<sup>2</sup>, G. Finkenstedt<sup>3</sup>, L. Hofbauer<sup>4</sup>, C. Meier<sup>5</sup>, S. Scharla<sup>6</sup>, P. Stute<sup>7</sup>, V. Ziller<sup>8</sup>, P. Hadji<sup>9</sup>

## Introduction

Le traitement de l'ostéoporose repose en grande partie sur une batterie en croissance constante de médicaments avec certains nouveaux mécanismes d'action. La prescription doit se faire au cas par cas en tenant compte du meilleur ratio risque-bénéfice possible ; les stratégies séquentielles peuvent ainsi offrir des avantages. Les œstrogènes détiennent une fonction clé dans le métabolisme osseux. La biologie cellulaire à la base de l'action des modulateurs sélectifs du récepteur à œstrogènes (SERM) sur les os revêt, par conséquent, un intérêt pratique, l'ensemble des composants du système RANK/RANKL/OPG étant issus de gènes hormono-dépendants ; une influence des œstrogènes et du raloxifène sur les différents facteurs a pu être démontrée de façon expérimentale.

## Gestion adéquate par classe d'âge

Étant donné l'évolution des besoins aux différentes périodes de la vie, la prévention et le traitement de l'ostéoporose doivent répondre aux attentes des patientes tout en considérant ses facteurs de risque. Au regard de l'espérance de vie moyenne nettement plus élevée entre-temps et impliquant une durée de traitement de 25 à 30 ans à compter du diagnostic initial, il semble judicieux de prescrire différentes substances de manière séquentielle. On manque de données à long terme contrôlées contre placebo pour de nombreuses préparations, couvrant notamment la phase fertile, la périménopause et la postménopause précoce ainsi qu'une utilisation prolongée. Pour certaines substances, les comptes-rendus médicaux et les données de pharmacovigilance indiquent même des effets négatifs lors d'une utilisation à long terme. Le concept du traitement séquentiel revêt par conséquent une grande importance pratique. Les facteurs décisifs lors de la sélection du traitement en fonction des tranches de vie seront évoqués ci-après.

## Phase fertile

Durant cette phase, la patiente considère encore souvent l'ostéoporose comme un thème secondaire : l'éducation, l'intégration sociale, la vie en couple et la famille, une vie sexuelle épanouie (éventuellement avec une contraception fiable) ainsi que

le désir d'enfant ont la priorité. L'incidence de la contraception hormonale sur la santé osseuse mérite une plus grande attention en pratique clinique quotidienne. Les femmes de moins de 25 ans avec troubles menstruels présentent une sécrétion réduite d'œstrogènes endogènes. Par conséquent, en cas de carence en œstrogènes par rapport au pic de masse osseuse optimal à atteindre, leur densité osseuse risque de se développer de manière insuffisante jusqu'à la fin de l'adolescence (Fig. 1). Cet aspect doit être considéré lors du choix du contraceptif, les pilules faiblement dosées ne garantissant pas une contraception fiable [1–4]. Dans ce contexte, les facteurs de risque sont notamment des troubles menstruels d'origine hypothalamique (stress, triade de la sportive, troubles du comportement alimentaire, etc.). Une aménorrhée, même si elle survient après un développement normal de la masse osseuse, entraîne une dégradation osseuse avec risque ultérieur accru de fracture (Fig. 1).

Actuellement, on considère que des pilules contenant une dose d'éthinylestradiol supérieure ou égale à 30 µg ont des effets positifs sur la santé osseuse ; à des doses inférieures à 30 µg, l'obtention d'un pic de masse osseuse optimal n'est pas garantie [2, 3]. Une légère augmentation du risque de fracture est également prévisible en cas de contraception ne contenant que des gestagènes. La pilule peut globalement être considérée comme fiable si le risque de thromboembolie est pris en compte correctement pour l'indication ; sa prise réduit tendanciellement la mortalité globale [5].

## Transition ménopausique

La production d'œstrogènes diminue fortement à la ménopause, contrairement à la production d'androgènes (notamment la DHEA) qui baisse dès la trentaine. Toutefois, aucune baisse de l'activité androgénique biologique n'apparaît lors de la transition ménopausique. Les concentrations en testostérone totale et l'indice d'androgènes libres restent stables [6, 7]. Contrairement à l'opinion courante, une hystérectomie avec préservation des ovaires entraîne également un déficit prononcé en stéroïdes sexuels (Tab. 1) [8].

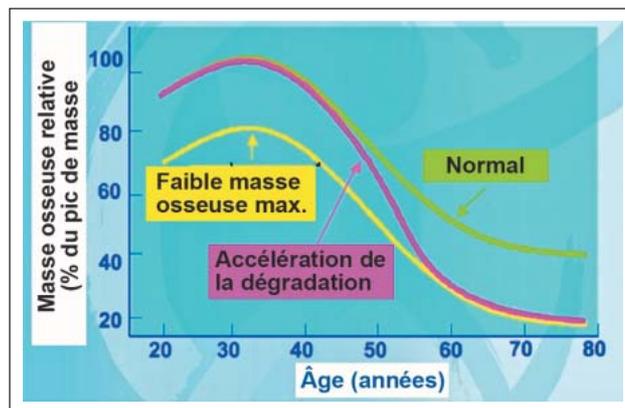


Figure 1 : Pic de masse osseuse et perte osseuse. (Source : M. Birkhäuser.)

D'après <sup>1</sup>l'Association Suisse contre l'Ostéoporose (SVGGO/ASCO), Bâle ; Prof em. Hôpital de l'île, Clinique gynécologique de l'université, Berne, <sup>2</sup>le Service d'endocrinologie gynécologique et de médecine de la reproduction, de la Clinique gynécologique de l'université Bâle, <sup>3</sup>le laboratoire d'endocrinologie et d'ostéologie de la clinique universitaire de médecine interne d'Innsbruck, <sup>4</sup>la clinique de médecine III, la Clinique universitaire Carl Gustav Carus de l'université technologique de Dresde, <sup>5</sup>la Clinique d'endocrinologie, de diabétologie et du métabolisme, hôpital universitaire de Bâle, <sup>6</sup>le Cabinet médical de médecine interne et d'endocrinologie, Bad Reichenhall, <sup>7</sup>le service d'endocrinologie gynécologique et de médecine reproductive, Clinique universitaire de gynécologie, Hôpital de l'île, Hôpital universitaire de Berne, <sup>8</sup>le service de gynécologie, d'endocrinologie gynécologique, de reproduction et d'ostéologie, Université Philipps de Marbourg

**Tableau 1 :** Taux global de testostérone et de testostérone bio-disponible chez les femmes de 50 à 89 ans en fonction du statut de l'opération. Établi à partir des données issues de la réf. [8].

	Préservation de l'utérus et des ovaires (sains) (n = 438)	Après hystérectomie avec ovaires sains (n = 123)	Après hystérectomie avec oophorectomie bilatérale (n = 123)
Testostérone (nmol/l)	0,56 ± 0,26	0,40 ± 0,20 <sup>a</sup>	0,29 ± 0,14 <sup>a,b</sup>
Testostérone bio-disponible (nmol/l)	0,14 ± 0,07	0,10 ± 0,05 <sup>a</sup>	0,08 ± 0,04 <sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> : p < 0,001 contre sain ; <sup>b</sup> : p < 0,001 contre hystérectomie avec ovaires sains ; <sup>c</sup> : p < 0,01 contre hystérectomie avec ovaires sains.

Les premiers troubles vasomoteurs cliniques se manifestent souvent peu avant la ménopause effective. Les patientes évoquent aussi des troubles dus à des changements d'humeur, une atrophie urogénitale (sécheresse vaginale, dyspareunie, dysurie, cystite interstitielle, incontinence) et des troubles sexuels. Sur un plan psychologique, cette phase est marquée par des angoisses relatives à une perte d'attractivité, une rupture de carrière, la stérilité définitive ou les maladies. La prise de conscience du risque d'ostéoporose progresse lentement dans notre population, les maladies vasculaires restant quant à elles toujours largement sous-estimées.

**Traitement hormonal de substitution :** En présence de troubles menstruels, un traitement à base de gestagènes uniquement s'impose dans un premier temps. Les gestagènes seuls n'offrent cependant aucune garantie en termes de protection contre l'ostéopénie ou l'ostéoporose. Après l'arrivée de la ménopause, le traitement hormonal de substitution (THS) représente l'option thérapeutique de choix en cas de symptômes climatériques, d'autant plus qu'il présente parallèlement une action ostéoprotectrice. Il existe une indication absolue pour un THS (le THS est ici un « must ») en cas de ménopause précoce, ces patientes développant régulièrement une perte osseuse significative et présentant un risque cardiovasculaire accru [9], pouvant être contrecarrés par un THS. Une administration d'œstrogènes adaptée au cas par cas (si nécessaire avec un complément d'androgènes en cas de baisse de la libido) est en outre indiquée en cas de baisse de la qualité de vie, conséquence d'un déficit en œstrogènes, mais elle n'a que peu d'utilité pour les autres causes même après la ménopause. En dépit du bénéfice incontesté du traitement hormonal de substitution, les patientes ne l'adoptent souvent qu'avec réserve, par peur des effets secondaires.

### Postménopause précoce

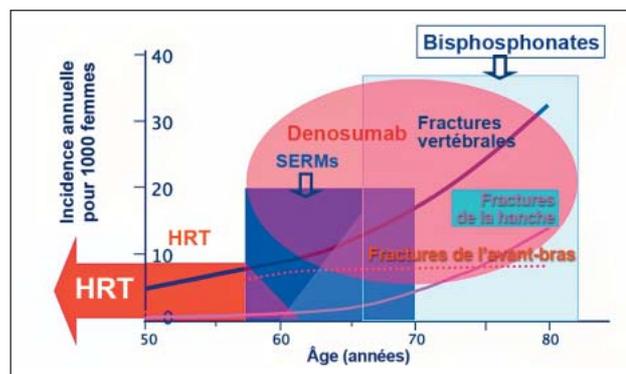
Par définition, la postménopause précoce désigne les 5 premières années suivant la dernière menstruation (traditionnellement la tranche d'âge entre 51 et 56 ans). Les angoisses et les symptômes ne diffèrent pas fondamentalement des symptômes de la phase de transition. La femme souhaite une vie de couple épanouie, la poursuite de l'ascension professionnelle ou la sécurité de l'emploi. Un bon état de santé général ainsi que la préservation des facultés physiques et intellectuelles occupent une place très importante, beaucoup de femmes adoptent alors un mode de vie sain correspondant, l'aspect prévention, notamment en termes de santé osseuse, occupant une place particulière au cours de cette phase. Une ostéoporose est rare chez

des patientes en postménopause précoce, une ostéopénie est plus souvent constatée. Toutefois, les fractures du radius dans la tranche d'âge entre 50 et 60 ans sont considérées comme l'un des premiers signes de l'ostéoporose.

Une prévention correcte et précoce de l'ostéoporose est décisive. Parmi les recommandations générales, on compte :

- un apport suffisant en calcium (1000 mg / jour) associé à
- une alimentation suffisamment riche en vitamine D (800 à 2000 UI / jour ; supplémentation en cas de carence alimentaire ou d'exposition réduite au soleil)
- une alimentation équilibrée avec un apport en protéines suffisant ( $\geq 1$  g/kg de poids corporel)
- une activité physique régulière
- une prévention des chutes
- l'élimination de facteurs de risque (tabagisme, abus d'alcool)
- l'évitement si possible des médicaments ayant une incidence sur le métabolisme osseux (notamment glucocorticoïdes, antiépileptiques, traitement hormonal thyroïdien à doses suppressives)

La prise d'œstrogènes constitue un traitement efficace en présence d'un risque d'ostéoporose chez les patientes de moins de 60 ans. Contrairement à la plupart des autres formes de traitement, la baisse significative de l'incidence des fractures vertébrales et non-vertébrales (dont celles du col du fémur) est garantie même auprès de populations ne présentant pas un risque accru de fractures, ainsi que l'a montré l'étude WHI [10, 11]. Le traitement de choix dans ce cas consiste en un THS ou un traitement par œstrogènes (ERT, estrogen replacement therapy) pendant la périménopause et la postménopause (Fig. 2) [12]. Malheureusement, on ne dispose à ce jour d'aucune preuve attestant l'efficacité des alternatives non hormonales possibles durant la périménopause et la postménopause. Dès cette phase, le faible risque global induit par un traitement hormonal de substitution ne fait plus aucun doute : chez les femmes de moins de 60 ans ou jusqu'à 10 ans après la ménopause, non seulement la mortalité globale due au traitement ne progresse plus, elle diminue même dans cette tranche d'âge. Une méta-analyse de 23 études portant sur 30.049 participantes a montré chez les moins de 60 ans une diminution de la mortalité globale avec un risque relatif (RR) de 0,68 contre une augmentation du risque dans le groupe des plus de 60 ans (RR 1,03) [13], créant ainsi une « Fenêtre d'opportunité », dans laquelle le bénéfice du traitement supplante les risques potentiels en cas d'absence de contre-indications.

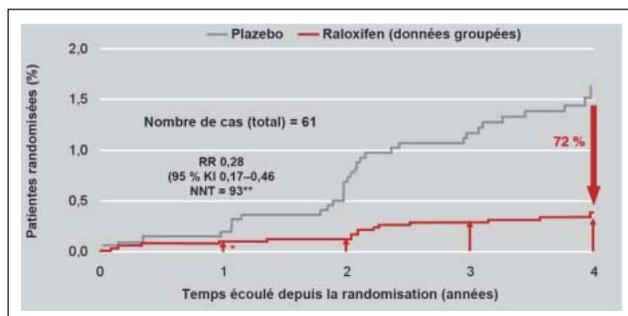


**Figure 2 :** Options thérapeutiques et prophylactiques dans le cadre de la gestion de l'ostéoporose. (Source : M. Birkhäuser.)

L'administration de SERM convient à la tranche d'âge de 55 à 70 ans environ. En cas de T-score faible (-1,0 DS) et / ou de présence d'une fracture, le raloxifène et le bazedoxifène, deux SERM, bénéficient en Suisse d'une autorisation pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique ; en pratique, le T-score n'est pas le seul critère décisif pour le traitement, il convient également de tenir compte du risque de fractures accru. Les SERM s'intègrent bien dans le concept de traitement séquentiel. Cette classe de substances est également efficace et bien tolérée en tant que suivi du THS [14, 15]. Des données encourageantes sont également recensées pour une prescription concomitante à la prise de bisphosphonates [16]. Après plusieurs années de traitement à base de raloxifène (données disponibles sur 8 ans), la prise peut être arrêtée et l'on peut passer à une autre classe de substances. Toutefois, en cas de bonne tolérance et de risque persistant de fractures ainsi qu'absence de risque accru de thromboembolie, une poursuite du traitement peut être également envisagée. Contrairement aux bisphosphonates, les SERM ne s'accumulent pas et n'induisent aucun changement durable de la structure osseuse.

Pendant la phase post-ménopausique, durant laquelle une réduction potentielle du risque de cancer du sein (premier pic d'incidence) pèse dans la balance, notamment chez les patientes à risque, et où d'autres substances doivent être préservées pour plus tard, le raloxifène représente l'option privilégiée. Chez les participantes de l'étude MORE, la substance a entraîné une réduction de 72 % de l'incidence du cancer du sein invasif à récepteur œstrogène positif (Fig. 3) [17] après 4 ans de traitement et occupe par conséquent une place particulière. Aucune préparation exempte de SERM ne présente ce bénéfice dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose, qui coïncide en outre avec un domaine d'indications fortement marqué par l'anxiété pour les femmes de cette classe d'âge.

D'une manière générale, le bénéfice d'une réduction de l'incidence du cancer du sein invasif à récepteur œstrogène positif offert par un traitement à base de raloxifène est trop peu connu parmi les patientes. En outre, l'amalgame entre le profil bénéfice-risque du raloxifène et celui de certains œstrogènes naturels est fréquent. L'entretien d'information sur cette option thérapeutique devrait également s'attacher à l'absence d'effet visible en cas d'interruption (contrairement au sevrage brutal d'un traitement hormonal de substitution), afin d'éviter les abandons inutiles occasionnés par une impression subjective



**Figure 3 :** Réduction de 72 % du risque de cancer du sein invasif grâce au raloxifène sur 4 ans, selon l'étude MORE. Adapté d'après [17].  
\*La flèche désigne la mammographie annuelle (facultative l'an 1)  
\*\*NNT: number needed to treat

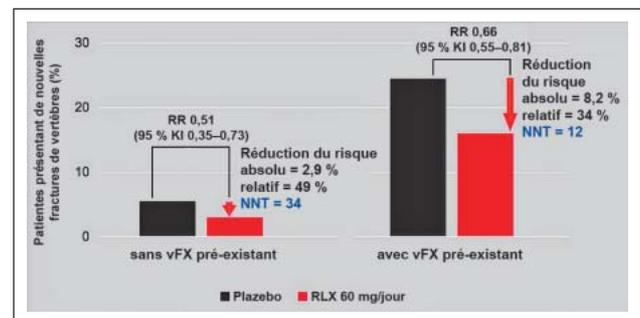
d'absence d'efficacité. La bonne tolérance du raloxifène (en dépit de l'administration par voie orale, les effets secondaires gastro-intestinaux sont très rares, aucun signe d'ostéonécrose de la mâchoire) et son efficacité limitée à la durée du traitement sont d'autres arguments jouant en sa faveur. De nos jours, on aspire souvent à une bonne souplesse dans le traitement de l'ostéoporose ; par ailleurs, pour des raisons d'observance, une action prolongée peut s'avérer souhaitable.

Options thérapeutiques non hormonales : La tranche d'âge optimale pour l'administration de dénosumab s'étend de 60 à 80 ans environ (données disponibles pour une durée de traitement de 8 ans) ; toutefois, il s'agit d'une option thérapeutique relativement récente, de sorte que toutes les données d'étude souhaitées ne sont pas encore disponibles pour certains groupes de patientes. Dans la mesure du possible, le recours aux bisphosphonates doit être gardé pour plus tard (à partir de 65 ans) et réservé aux patientes présentant des contre-indications au THS ou aux SERM. Rien qu'en termes de coûts, un traitement à base d'hormone parathyroïdienne ne représente pas une option de première intention et reste réservé aux cas sévères (par ex. ostéoporose consécutive à un traitement stéroïdien). En tant que principe anabolique, l'hormone parathyroïdienne ne convient pas dans tous les cas et, en outre, ne peut être utilisée qu'une fois pour une durée de 2 ans environ.

### Postménopause tardive

On parle de postménopause tardive lorsque la ménopause remonte à plus de 5 ans. Le principe susmentionné de la « fenêtre d'opportunité » pour l'initiation d'un THS se termine dix ans après la survenue de la ménopause. Dans cette phase, les symptômes climactériques subjectifs diminuent, c'est pourquoi ils ne constituent plus une priorité dans le concept thérapeutique. La sécheresse vaginale engendre souvent des problèmes (sexualité, douleurs des voies urinaires), même si elle se manifeste souvent dès la périménopause. Parallèlement, des troubles dus à l'atrophie provoquée par le déficit en œstrogènes (peau, muqueuses, appareil urogénital) se présentent, ainsi que des modifications engendrées par les conséquences métaboliques du déficit en œstrogènes (ostéoporose, résistance accrue à l'insuline, progression plus rapide de l'athéromatose vasculaire). Les mesures de densités osseuses indiquent fréquemment des valeurs réduites.

Les patientes de plus de 80 ans présentent un risque élevé de fractures des vertèbres et du col du fémur. Avec l'âge, le risque



**Figure 4 :** Réduction relative du risque de fractures sous raloxifène sur 4 ans chez des patientes avec et sans fractures vertébrales dans l'étude MORE. Établi à partir des données issues de la réf. [18].

de fractures associée à l'ostéoporose et ses conséquences sur la mobilité, l'autonomie et la qualité de vie sur le plan personnel s'accroissent parallèlement aux répercussions d'une augmentation fulgurante de la charge socio-économique sur le plan de la politique sanitaire.

Au total, on observe une augmentation des pathologies physiques générales, les maladies vasculaires restant la principale cause de mortalité. L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge.

Les peurs et les souhaits des patientes plus âgées sont influencés par les connaissances entourant ces changements. Les angoisses (peur de la dépendance, de la solitude et des maladies) gravitent autour du vieillissement en lui-même. Les femmes aspirent à préserver leurs facultés mentales et à rester autonomes et actives. Nombre d'entre elles souhaite continuer à avoir une activité sexuelle. Le souhait de pouvoir rester chez elles, sans devenir une charge pour les autres, prédomine avec la progression de l'âge. La réduction ciblée du risque de fracture à un âge avancé peut y contribuer. D'un point de vue thérapeutique, la prévention anticipée et consécutive pour les (autres) fractures des vertèbres est par conséquent primordiale dans cette phase. Au cours de l'étude MORE, une réduction relative du risque de fractures sous raloxifène a pu être enregistrée par rapport au placebo après la survenue de fractures vertébrales (34 %) ainsi qu'en l'absence de fractures antérieures (49 %) (Fig. 4) [18]. Le traitement a permis une réduction de la survenue de nouveaux événements aussi bien en cas d'ostéopénie (définie comme un T-Score global dans la région coxale entre -1 et -2,5 DS) qu'en cas d'ostéoporose (T-Score global dans la région coxale  $\leq$  -2,5 DS) [19]. L'importance d'une prévention conséquente ne se justifie pas uniquement par les répercussions sur la morbidité et la mortalité ; le rapport significatif entre fractures lourdes et mauvaise qualité de vie est souvent sous-estimé [20].

L'importance des bisphosphonates et du dénosumab comme options thérapeutiques augmente avec l'âge : d'une part, le THS n'est généralement plus utilisé, d'autre part, l'étude RUTH et MORE offre peu de données concernant l'initiation d'un traitement aux SERM. En général, commencer un nouveau traitement avec un principe similaire aux œstrogènes par voie orale est contre-indiqué après 65 à 70 ans. Il peut en revanche être poursuivi, mais il convient d'en décider dans le cadre d'une évaluation globale bénéfice-risque.

### ■ Interférences entre le système RANK-L / OPG et SERM / œstrogènes / phyto-œstrogènes

La compréhension de la biologie osseuse constitue la base du savoir entourant l'action du traitement pharmacologique contre l'ostéoporose. La recherche dans ce domaine montre des liens importants entre œstrogènes, SERM, phyto-œstrogènes et le système RANK ligand / OPG, qui joue un rôle central dans le métabolisme osseux. Les ostéoblastes activent les pré-ostéoclastes grâce au ligand RANK (RANK-L), synthétisé en antagoniste par l'ostéoprotégérine (OPG). En outre, on part également du postulat que ces effets RANK-L persistent également en cas de cancer

du sein : l'effet de la progestérone sur la tumorigénèse dans le sein devrait entre autres être également favorisé par ce système.

Fondamentalement, les divers composants du système RANK / RANK-L / OPG sont issus de gènes œstrogéno-dépendants ; c'est pourquoi la supposition selon laquelle les œstrogènes ou les SERM ont un effet antirésorptif par une modulation de ce système s'impose. Effectivement, les études démontrent un rapport entre la régulation hormonale et le métabolisme osseux. Eghbali-Fatourechi et al. ont pu détecter une augmentation claire de l'expression RANK-L au niveau des cellules stromales de la moelle osseuse et des cellules du système immunitaire en cas de déficit aigu en œstrogènes (ménopause précoce) [21]. Lorsqu'un THS était utilisé, le taux de RANK-L descendait à un niveau pré-ménopausique. Nous ne disposons pas encore de données dressant un lien de ce type entre les SERM et le système RANK / RANK-L / OPG, celles-ci seraient cependant d'une grande utilité.

Un autre examen a démontré un taux d'OPG deux fois plus élevé chez les patientes prenant la pilule par rapport à des femmes n'utilisant aucune contraception orale [22]. Parallèlement, RANK-L n'a pas été influencé. Tant la génistéine que le raloxifène permettent une augmentation équimolaire de la production d'OPG [23, 24]. Les SERM ne sont cependant pas efficaces uniquement sur l'OPG mais ont également des effets immunomodulateurs (par ex. inhibition dose-dépendante de la production d'IL-6) [24]. L'influence des SERM sur les ostéocytes, dont on sait qu'ils sont sensibilisés par les hormones sexuelles pour la perception mécanique, n'a pas encore été étudiée.

### ■ Ostéoclastes : modification de la cible thérapeutique

Les nouvelles approches thérapeutiques ne ciblent plus l'inhibition de la formation de l'ostéoclaste ou sa destruction, mais la réduction de son activité. De par les interactions entre ce type de cellules et les ostéoblastes, la production de marqueurs de formation osseuse diminue en cas d'altération de la vitalité de l'ostéoclaste et par conséquent de son importance en tant que signal d'alarme pour les ostéoblastes. On part du principe que les phénomènes observés avec des bisphosphonates très puissants, tels que l'ostéonécrose de la mâchoire (rencontrée d'après certains rapports également sous dénosumab) et les fractures sous-trochantériennes, peuvent être la manifestation clinique de cet effet.

A contrario, les agents antirésorptifs tels que l'inhibiteur de la cathepsine K qui agissent sur le « découplage » inhibent uniquement l'activité des ostéoclastes. Les études cliniques doivent encore montrer si les effets secondaires au niveau de la mâchoire ou du sous-trochanter sont effectivement moindres avec un traitement à base d'odanacatib. Concernant la chute des marqueurs de résorption, les nouveaux agents antirésorptifs ne sont pas très puissants, mais, dans tous les cas de figure, la fenêtre anabolique reste plus longtemps ouverte en raison du taux constamment élevé de marqueurs de formation.

En revanche, les SERM influencent le développement des ostéoclastes, mais peu voire pas du tout l'apoptose des ostéoclastes.

Les déterminations du taux sérique d'OPG ainsi que les mesures histomorphométriques lors d'un traitement par SERM constitueraient des sujets d'étude pertinents pour établir le mode d'action de ces substances dans le système de biologie cellulaire actuel.

## ■ Résumé

Dans le cadre de la gestion de l'ostéoporose, il est judicieux de mettre en adéquation les mesures préventives ou thérapeutiques avec les besoins dominant chaque tranche d'âge et les facteurs de risque de la patiente. Du point de vue du traitement pharmacologique, on recommande un protocole séquentiel, les différents principes actifs convenant à diverses tranches d'âges et populations cliniques ; cette attitude est également pertinente du point de vue de la préservation de certaines options pour une date ultérieure. Dans le cadre de ce protocole interviennent différentes options thérapeutiques : traitements hormonaux de substitution, SERM, bisphosphonates, dénosumab et téraparotide ou hormones parathyroïdiennes ; le raloxifène (SERM) y occupe une place particulière en raison de ses bénéfices supplémentaires dans la prévention du cancer du sein. Sa bonne tolérance et son efficacité limitée à la durée du traitement jouent également en sa faveur. De manière générale, les avantages prophylactiques complémentaires du raloxifène par une réduction du risque de cancer du sein invasif à récepteur œstrogène positif semblent cependant insuffisamment connus des médecins et des patientes.

Plusieurs études montrent un lien entre le système RANK / RANK-L / OPG et l'effet des œstrogènes, phyto-œstrogènes et SERM. La production d'OPG est influencée par l'ensemble des 3 classes de substances, l'expression de RANK-L varie en fonction du taux d'œstrogènes. Un nouveau paradigme thérapeutique s'ensuit de la réduction de l'activité des ostéoclastes au lieu de l'inhibition de leur formation ou leur destruction. Un principe thérapeutique de ce type améliorerait l'innocuité. Les conclusions des recherches en cours sont attendues avec impatience.

## Bibliographie :

1. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, et al. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD006033.
2. Polatti F, Perotti F, Filippa N, et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995; 51: 221-4.
3. Scholes D, Ichikawa L, LaCroix AZ, et al. Oral contraceptive use and bone density in adolescent and young adult women. *Contraception* 2010; 81: 35-40.
4. Meier C, Brauchli YB, Jick SS, et al. Use of depot medroxyprogesterone acetate and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4909-16.

5. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ* 2010; 340: c927.
6. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, et al. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause* 2009; 15: 605-14.
7. Burger HG, Dudley EC, Cui J, et al. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832-8.
8. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritzer Silverstein D, et al. Hysterectomy, oophorectomy and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 645-51.
9. Ohta H, Sugimoto I, Masuda A, et al. Decreased bone mineral density associated with early menopause progresses for at least ten years: cross-sectional comparisons between early and normal menopausal women. *Bone* 1996; 18: 227-31.
10. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-38.
11. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
12. Wasnich RD. Epidemiology of osteoporosis. In: Favus M (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Lippincott/Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999; 257-9.
13. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-6.
14. Davis SR, O'Neill SM, Eden J, et al. Transition from estrogen therapy to raloxifene in postmenopausal women: effects on treatment satisfaction and the endometrium—a pilot study. *Menopause* 2004; 11: 167-75.
15. Gordon S, Walsh BW, Ciaccia AV, et al. Transition from estrogen-progestin to

raloxifene in postmenopausal women: effect on vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 267-73.

16. Michalská D, Stepan JJ, Basson BR, et al. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 870-7.
17. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treatment* 2001; 65: 125-34.
18. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-17.
19. Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003; 33: 293-300.
20. Crans CG, Silverman SL, Genant HK, et al. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 4028-34.
21. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanval A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111: 1221-30.
22. Hofbauer LC, Schoppert M, Schüller P, et al. Effects of oral contraceptives on circulating osteoprotegerin and soluble RANK ligand serum levels in healthy young women. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 214-9.
23. Viereck V, Gründker C, Blaschke S, et al. Phytoestrogen genistein stimulates the production of osteoprotegerin by human trabecular osteoblasts. *J Cell Biochem* 2002; 84: 725-35.
24. Viereck V, Gründker C, Blaschke S, et al. Raloxifene concurrently stimulates osteoprotegerin and inhibits interleukin-6 production by human trabecular osteoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4206-13.

## Adresse de correspondance :

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser

CH-4052 Basel

Gartenstrasse 67

E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)