

« Les conséquences de la ménopause sur l'os »

Pr Florence TRÉMOLLIÈRES

Bonjour, je suis le docteur Florence Trémollières, je suis endocrinologue de formation et je dirige le centre de ménopause au CHU de Toulouse. Aujourd'hui dans ce cours, nous allons parler des conséquences de la ménopause sur le tissu osseux.

Pourquoi le tissu osseux ? Tout simplement parce que c'est un tissu très fortement œstrogène-dépendant. Et on va voir que les modifications de ce tissu osseux dans les suites de la ménopause, alliées justement à la carence oestrogénique, vont être pour partie à l'origine de certains problèmes de santé de la femme, et notamment de ce qu'on appelle l'ostéoporose post-ménopausique.

Alors qu'est-ce que l'ostéoporose ? L'ostéoporose, et particulièrement dans sa forme la plus commune qu'est l'ostéoporose post-ménopausique, c'est un état du squelette qui est caractérisé par une diminution de la structure osseuse qui va exposer à un risque accru de fractures. Et on va voir dans la suite de ce cours que ce risque de fracture est non négligeable après la ménopause, ce qui fait qu'on considère cette pathologie comme un des problèmes essentiels des conséquences de la ménopause sur la santé des femmes. Pour vous donner une idée de la prévalence de cette pathologie, on considère qu'une femme qui arrive à 50 ans va avoir ce que l'on appelle un risque cumulé de faire une fracture d'ici la fin de sa vie qui sera globalement de 40%. Cela veut dire qu'il y a une femme sur trois à une femme sur quatre qui fera une fracture liée à l'ostéoporose, c'est à dire liée à la fragilité osseuse.

Bien sûr, toutes ces fractures n'ont pas les mêmes conséquences en termes de morbidité et de surmortalité. En effet, certaines d'entre elles, et notamment la fracture du col du fémur, sont associées à une augmentation de la mortalité, qui en font finalement toute la problématique. Mais on considère que le risque cumulé de faire une fracture du col du fémur est de l'ordre environ de 15 à 17% lorsqu'une femme arrive à la ménopause, d'ici la fin de sa vie. Alors pourquoi ces fractures ostéoporotiques ? Pourquoi ce risque de fracture est-il plus fréquent après la ménopause ?

Comme je vous l'ai dit en préambule, le tissu osseux est un tissu qui est extrêmement œstrogène-dépendant. Et la carence oestrogénique, qui est la conséquence de la ménopause va modifier ce que l'on appelle le remodelage osseux, c'est-à-dire l'activité de cellules

spécialisées au sein du tissu osseux, qui sous-tendent justement les phénomènes de formation et de résorption osseuse. Il faut voir ce remodelage osseux comme quelque chose qui intervient tout au long de la vie et qui va permettre en permanence de renouveler le tissu osseux.

A la fois pour permettre sa cicatrisation à l'occasion de traumatismes et également pour lui permettre d'avoir une minéralisation suffisante pour résister à la pesanteur terrestre. Ce remodelage osseux est sous la dépendance de cellules spécialisées ; des cellules vont former la matrice osseuse, ce sont les ostéoblastes, et des cellules, au contraire, vont résorber cette matrice osseuse, ce sont les ostéoclastes. Et c'est ce remodelage couplé entre l'activité des ostéoclastes et l'activité des ostéoblastes qui va permettre le renouvellement des tissus osseux.

Au moment de la ménopause, qu'est ce qui se passe ? La carence oestrogénique va lever un frein inhibiteur sur l'activité des ostéoclastes. Donc cette activité des ostéoclastes va être prépondérante. Cela veut dire qu'il va y avoir davantage d'unités de remodelage osseux qui vont se synchroniser en même temps. Et surtout, l'activité des ostéoclastes va être plus importante en l'absence d'estrogènes que lorsqu'il y a des œstrogènes. Et la résorption osseuse qui en résulte va prendre le pas sur la formation osseuse. Il va y avoir un déséquilibre entre ces deux activités au profit de la résorption osseuse, ce qui explique la perte osseuse, et en particulier l'accélération de la perte osseuse que l'on observe en tout début de ménopause. Lorsqu'on reprend l'évolution du capital minéral osseux dans les deux sexes, on va pouvoir observer qu'il va y avoir une évolution avec l'âge cette évolution du capital osseux est très différente entre l'homme et la femme.

C'est ce qui caractérise ce qu'on appelle le dimorphisme sexuel du squelette, qui est caractérisé chez la femme par cette accélération de la perte osseuse en début de ménopause, qui fait que l'os de la femme va être beaucoup plus fragile à âge équivalent après l'âge de 50 ans que chez l'homme, où le déclin de la perte osseuse est beaucoup plus lent, sans cette accélération observée chez la femme. On dispose de nombreuses études longitudinales qui ont permis de quantifier cette perte osseuse au moment de la ménopause. Elle commence du reste déjà deux, trois ans avant l'installation des dernières menstruations et elle va surtout être importante dans les trois à cinq premières années de la ménopause.

Donc vous pouvez voir sur ce graphique que le maximum du taux de perte osseuse est observé globalement dans les trois premières années, c'est ce qui est représenté sur cette figure. Mais il est aussi important de noter que cette perte osseuse peut, chez certaines femmes, débiter avant même l'installation de la ménopause, c'est-à-dire les dernières menstruations - puisqu'on considère que la ménopause est définitivement installée un an après les dernières règles. Il est également important de souligner qu'au-delà de la perte osseuse proprement dite,

c'est à dire la diminution du capital minéral osseux, la carence oestrogénique en début de ménopause va entraîner des modifications de l'architecture osseuse, qui est justement sustentée par cette augmentation du remodelage osseux, particulièrement dans les premières années de la ménopause.

Et ces modifications de l'architecture osseuse, elles sont surtout présentes sur l'os trabéculaire, c'est-à-dire l'os des vertèbres, l'os des côtes, l'os de l'extrémité inférieure du radius, ce qui explique pourquoi ce sont avant tout ces fractures qui intéressent ces pièces osseuses dans les dix à quinze premières années de la ménopause. Et ces modifications de la microarchitecture osseuse vont faire qu'il va y avoir des travées qui vont s'amincir, avec un risque de rupture plus important. Et donc, au même titre que la perte du minéral osseux, ces modifications vont contribuer à l'augmentation du risque de fracture après la ménopause.

Est-ce que tous ces phénomènes qui se déroulent en début de ménopause peuvent être inhibés ? Oui, c'est là tout l'intérêt de la substitution hormonale ou du traitement hormonal de la ménopause, qui, en s'opposant à l'effet de la carence oestrogénique sur la perte osseuse, va permettre de maintenir le capital osseux. Et en s'opposant également à l'effet de la carence oestrogénique sur tous ces phénomènes d'altération de la microarchitecture osseuse, elle va permettre de conserver une structure osseuse plus solide et donc avec un risque de fracture nettement moindre si on traite les femmes après la ménopause, avec un traitement estrogénique, que si on les laisse sans traitement.

Il est important de souligner que ce traitement oestrogénique va agir sur l'ensemble du tissu osseux, c'est-à-dire qu'il va être efficace dans la prévention de toutes les fractures ostéoporotiques, quel que soit le siège de ces fractures, qu'il s'agisse des fractures qui touchent l'os cortical, les os longs, ou qu'il s'agisse de fractures qui touchent l'os trabéculaire et notamment l'os vertébral. Et c'est certainement par rapport à cette prévention des fractures vertébrales que le traitement estrogénique va être le plus actif puisque la carence oestrogénique va avant tout impacter l'os trabéculaire en début de ménopause. Et c'est cet os trabéculaire qui constitue avant tout l'os des vertèbres. Le traitement estrogénique a donc deux gros avantages : il freine la perte osseuse, il empêche les altérations de la microarchitecture osseuse et il est efficace pour prévenir les fractures de l'ostéoporose, quel que soit le site de ces fractures, quel que soit l'âge des patientes et finalement quel que soit leur niveau de risque fracturaire.

C'est un élément important puisque pour les traitements de l'ostéoporose dont nous disposons (les biphosphonates, le raloxifène), leur efficacité antifracturaire a surtout été démontré chez des femmes à haut risque fracturaire. Alors que pour le traitement estrogénique, c'est certainement la seule intervention thérapeutique pour laquelle l'efficacité antifracturaire a

été totalement démontrée, même chez des femmes à faible risque de fracture. Alors ça ne veut pas dire qu'il va falloir utiliser le traitement estrogénique en prévention de la fracture ostéoporotique à tous les âges de la vie. On est vraiment dans une perspective de prévention de l'ostéoporose-maladie, en inhibant la perte osseuse et l'altération de la microarchitecture osseuse. Mais stricto sensu, ils ont une efficacité antifracturaire qui peut s'exercer à tous les âges de la vie dans une situation de carence oestrogénique. Donc l'efficacité antifracturaire a été démontrée par l'étude WHI, qui est cette grande étude dont vous entendrez parler à l'occasion de ces cours sur la ménopause, qui est le grand essai randomisé en double aveugle ayant évalué l'effet d'un traitement hormonal de la ménopause sur un certain nombre de points de santé. L'effet antifracturaire du traitement hormonal est loin d'être négligeable puisqu'en termes de risque relatif, on considère que c'est une diminution du risque relatif de fractures de l'ordre de 35% environ.

Cependant, lorsqu'on l'exprime par rapport au risque absolu de fractures dans cette population, l'épargne fracturaire pour la fracture du col du fémur peut paraître limitée puisqu'elle était de cinq fractures évitées pour 10.000 femmes traitées par an. En revanche, lorsqu'on prend la globalité de toutes les fractures, on arrive à des chiffres beaucoup plus importants, qui sont de 47 fractures épargnées, toujours pour 10.000 femmes traitées par an. Ou, par exemple, pour les fractures du poignet, qui sont parmi les fractures les plus fréquentes en début de ménopause, 18 fractures sont épargnées, toujours pour 10.000 femmes traitées par an.

En synthèse, que faut-il retenir de ce cours ? Le tissu osseux est très œstrogéno-dépendant et la carence estrogénique de la ménopause va avoir des conséquences délétères sur le tissu osseux en augmentant la perte osseuse, en modifiant sa structure. L'impact de la carence oestrogénique n'est pas le même chez toutes les femmes. On le verra ultérieurement dans le cours qui est consacré au dépistage de l'ostéoporose en début de ménopause, certains facteurs de risques propres à chaque femme risquent d'augmenter, ils vont augmenter l'impact de la carence oestrogénique sur le tissu osseux. Il y a des facteurs génétiques, des caractéristiques physiques, par exemple une maigreur. Les femmes minces voire maigres en début de ménopause vont avoir un taux de perte osseuse plus important, et il y a d'autres facteurs de risque, comme le tabac. Le deuxième message à retenir, c'est que le traitement hormonal de la ménopause est parfaitement efficace pour s'opposer à tous ces effets délétères de la carence oestrogénique sur le tissu osseux. Il a une efficacité antifracturaire démontrée mais il est surtout intéressant dans la prévention de la perte osseuse dans les premières années de la ménopause, pour éviter l'évolution vers l'ostéoporose-maladie.