

L'OSTEOPOROSE POST MENOPAUSIQUE

KCHIR Mohamed Montacer

L'ostéoporose post ménopausique est définie comme une affection diffuse du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et à un risque accru de fractures (1).

Elle constitue un problème majeur de santé publique. En effet, parmi 100 femmes arrivant à la ménopause (50 ans), 40 souffriront avant la fin de leur existence, d'une fracture non traumatique, touchant les vertèbres, l'extrémité supérieure du fémur (ESF) ou d'autres sites (radius,...)(2). Le risque de survenue d'une fracture vertébrale est estimé à 16 % et celui d'une fracture de l'ESF à 17 %(3). Ces fractures compromettent sérieusement la qualité de vie de ces patientes et pourront avoir, à travers la redoutable fracture fémorale, des conséquences mortelles. Aux Etats-Unis, le risque de décès d'une femme de 50 ans par fracture de l'ESF est de 2.8%(3), le même que celui du cancer du sein. Les conséquences financières sont également majeures.

PHYSIOPATHOLOGIE :

L'os est un tissu vivant qui est renouvelé en permanence pour maintenir ses propriétés mécaniques et ses qualités physiques (4). Dans l'os cortical comme dans l'os trabéculaire, le processus de remodelage fait intervenir les deux principaux types de cellules : les ostéoblastes et les ostéoclastes, fonctionnant au sein d'unités fonctionnelles dites unités multicellulaires de remodelage (5). La dynamique du remodelage osseux est différente dans l'os trabéculaire et l'os cortical. En raison de la grande surface de contact avec les précurseurs des cellules osseuses, 25% de l'os trabéculaire adulte est remodelé chaque année contre 5% de l'os cortical (5). Ceci explique que la perte osseuse prédomine dans le secteur trabéculaire.

La capacité de résistance de l'os aux contraintes dépend de plusieurs facteurs : la masse osseuse et la qualité de l'os.

La masse osseuse dépend du capital osseux et de l'intensité de la perte osseuse après 40 ans.

Le capital osseux maximal est atteint dans les deux sexes vers l'âge de 20 ans. Les déterminants du capital osseux chez le jeune sont : le terrain génétique, la nutrition, la taille, le poids, la masse maigre, l'activité physique (6).

La perte osseuse débute dans les deux sexes à l'âge de 40 ans (6,7). Elle est lente, linéaire de l'ordre de 3 % par décennie, en secteur trabéculaire. Chez la femme, immédiatement après la ménopause, la vitesse de la perte osseuse s'accélère et atteint 2% par an durant 10 ans. Après 60 ans, la perte osseuse se poursuit parallèlement dans les deux sexes. Après 75 ans, elle s'accélère de nouveau, en particulier sur le site fémoral où elle atteint 0,9% par an.

Entre 20 et 80 ans, la femme perd environ 40% de sa masse osseuse spongieuse alors que l'homme en perd 25%. La vitesse de la perte osseuse est définie par l'↑ des taux urinaires de pyridinoline et des C-télopeptides du collagène de type I, par rapport aux valeurs observées chez la femme non ménopausée et est associée à un doublement du risque ultérieur de fracture de l'ESF(7). Le concept de « *Fast bone loser* » (8) désigne le sous groupe des femmes dont le taux de perte osseuse est le plus rapide en début de ménopause dépassant 2,5% par an et pouvant même atteindre 5 à 8%. Ces femmes se caractérisent également par une augmentation des paramètres du remodelage osseux persistant à distance de leur ménopause.

La carence oestrogénique, lors de la ménopause, induit une ↑ du remodelage osseux avec un excès de résorption osseuse par rapport à l'ostéof ormation, qui persiste lors du vieillissement

et dont le le mécanisme est complexe, faisant intervenir des cytokines(IL1, IL6,TNF, PG, M-CSF) et des facteurs de croissance (TGF β ,IGF-I) secrétés par les cellules stromales et/ou les ostéoblastes et les précurseurs des ostéoclastes (9,10).

La Qualité du tissu osseux, en particulier la microarchitecture osseuse trabéculaire et le degré de minéralisation du tissu osseux jouent un rôle important dans la survenue des fractures ostéoporotiques (10).Des méthodes de mesure non invasives de la qualité microarchitecturale osseuse, pour identifier les patients à très haut risque de fracture sont en cours d'étude. L'anatomie des pièces osseuses, notamment la petite taille des vertèbres, le diamètre court et la longueur réduite du col fémoral, exposent au risque de fracture (10).

Facteurs de risque de perte osseuse rapide et Ostéoporose (Tableau I) :

La vitesse de perte osseuse après la ménopause est variable d'une femme à l'autre (11). Elle est corrélée à plusieurs facteurs,dont le cumul majore le risque de survenue d'ostéoporose (12).Citons surtout le caractère précoce de la ménopause, la maigreur (poids < 57 kgs), le tabagisme avéré et actuel(qui multiplie par 1,5 à 2 le risque de fracture),un antécédent maternel ou paternel de fracture de l'ESF, la corticothérapie. L'évaluation du risque de fracture dépend également de plusieurs facteurs : l'importance de l'ostéoporose mesurée en densitométrie, l'âge et les risques de chute, les antécédents personnels de fracture. Ainsi, chez une femme ayant eu une fracture du poignet, le risque relatif de fracture de l'ESF est de 1,5 à 2 .De même, pour une même valeur de densité minérale osseuse (DMO), la présence d'un tassement vertébral multiplie le risque d'un autre tassement par 3, et ce risque est multiplié par 7 en présence de deux tassements. Ainsi, Chez la femme blanche ménopausée, chaque facteur présent multiplie à lui seul le risque de fracture par 1,5.Et plus le nombre de ces facteurs est élevé chez une même personne, plus le risque de fracture est élevé à court et à moyen terme (12).

Diagnostic :

L'ostéoporose doit être identifiée avant la fracture comme un état de risque fracturaire, grâce à l'analyse clinique des facteurs de risque et surtout grâce aux méthodes non invasives de mesure de la densité minérale osseuse. Les différentes techniques reposent pour la plupart sur la mesure de l'absorption de photons qui dépend de la quantité d'énergie émise et de la nature et de l'épaisseur du milieu traversé et regroupent surtout l'absorptiométrie biphotonique à rayons X, l'absorptiométrie monophotonique à rayons X, les ultrasons. Les méthodes non invasives d'étude de la qualité osseuse, telles que l'IRM ou l'analyse de texture à partir d'images radiographiques standards ou tomодensitométriques, sont en cours d'étude (13,14).

L'absorptimétrie biphotonique à rayons X (DXA) est parfaitement validée pour la mesure du risque fracturaire. Elle est peu irradiante, reproductible, rapide, permettant de mesurer la DMO sur les sites habituels des fractures : avant bras, rachis , ESF.le risque de fracture double pour chaque diminution de la DMO d'une déviation standard. Les résultats sont exprimés en gr/cm².Deux modes de présentation des sont utilisés : le Z-score mesure l'écart exprimé en déviation standard entre la valeur du patient et la valeur moyenne des sujets normaux de même âge et de même sexe ; le T-score mesure l'écart exprimé en déviation standard entre la valeur du patient et la valeur moyenne des adultes jeunes du même sexe. C'est ce dernier indice qui a été choisi par l'OMS pour définir l'ostéoporose densitométrique (13):

DMO normale: T-score > -1

Ostéopénie : -2,5 <T-score < -1

Ostéoporose :T-score <- 2,5

Ostéoporose confirmée : T-score <-2,5 + fractures

Ainsi, les principales indications de la densitométrie osseuse sont : le dépistage des femmes à risque, la confirmation du caractère ostéoporotique d'une fracture, l'évaluation de l'efficacité des traitements avec un intervalle moyen de 2 ans entre les mesures.

L'ostéoporose non identifiée à temps et non traitée expose à de multiples complications : les douleurs, les déformations rachidiennes, la réduction de taille.

TRAITEMENT :

Les traitements de l'ostéoporose visent à restaurer un équilibre tissulaire osseux le plus proche possible du remodelage physiologique (4). Ils comportent deux grands groupes : les agents antiostéoclastiques et les agents anaboliques osseux.

Les médicaments anti-ostéoclastiques freinent le remodelage osseux par leur action anti-ostéoclastique .

Les oestrogènes (15) et leurs analogues les modulateurs spécifiques des récepteurs oestrogéniques ou SERM (11), compensent les effets néfastes de carence oestrogénique sur le tissu osseux. Ils sont indiqués en prévention primaire, dès la ménopause, avant l'apparition des complications (confer texte conférence sur le traitement hormonal substitutif).

Les calcitonines agissent sur les ostéoclastes et leurs précurseurs par un récepteur membranaire spécifique. Leur prescription au long cours se heurte à l'épuisement de leur effet thérapeutique.

Les bisphosphonates (etidronate, risédronate, alendronate) sont les plus puissants agents anti-ostéoclastiques. Ils diminueraient le recrutement et l'activité des ostéoclastes et leur accumulation dans le tissu osseux expliquerait leur effet rémanent prolongé (16, 17).

Ces médications antirésorptives présentent des limites (18): absence de restauration de la matrice osseuse perdue, persistance d'un risque fracturaire $\geq 50\%$, accroissement modéré de la DMO par augmentation du degré moyen de minéralisation, absence d'effet sur l'anabolisme osseux.

Les agents anaboliques stimulent la formation ostéoblastique, soit en multipliant le nombre des ostéoblastes, soit en accroissant leur production de matrice osseuse (18).

Les sels de fluor augmentent la DMO mais leur effet anti fracturaire n'a pu être mis en évidence (18). L'hormone de croissance et l'IGF-I (18), les statines (19), le ranelate de strontium (20) sont en cours d'étude. La parathormone (21) semble prometteuse dans l'ostéoporose fracturaire.

Ces thérapeutiques doivent être associées à une enquête étiologique complète et à une recherche de solution pour chaque facteur de risque identifié. Enfin la prévention des fractures ostéoporotiques doit être considérée à tous les âges depuis l'enfance.

En conclusion, une nouvelle approche multifactorielle du risque fracturaire de l'ostéoporose permet une meilleure évaluation de la gravité de cette maladie et une prise en charge globale des différents facteurs de risque. Ainsi, une femme a d'autant plus de risques de subir une perte osseuse rapide que sa ménopause est récente, sa masse grasse peu développée, qu'elle perd du poids et fume. Une ménopause précoce constitue une indication impérative à une hormonothérapie substitutive ou à une autre alternative en cas de contre-indication aux oestrogènes.

Tableau I. Facteurs de risque de perte osseuse rapide et d'ostéoporose (11,12).

Histoire de la vie génital ménopause précoce, ovariectomie, puberté tardive, anorexie mentale, grossesses multiples, allaitements prolongés ?

Antécédents familiaux ostéoporose, fractures, maladie génétique (Lobstein)

Données anthropométriques race blanche et jaune > race noire, maigreur, faible index de masse corporelle

Facteurs nutritionnels apports calciques faibles (pendant l'enfance, carence en vit.D, apports protéiques et phosphatés élevés ?

Facteurs d'environnement éthylisme, tabagisme, faible exposition solaire

Activité physique vie sédentaire, immobilisation prolongée

Médicaments corticoïdes, hormones thyroïdiennes, héparine, agonistes de la GnRH

RÉFÉRENCES :

- 1 - Consensus development conference 1993. Diagnostic, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1994 ; 96 : 646-650
- 2 - Molton I J et coll. - How many women have osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1005-1010.
- 3 - Baudoin C et coll. - Hip fractures in France: the magnitude and perspective of the problem. *Osteoporosis Int* 1996; 7: S1-S10
- 4 - Orcel P. Remodelage osseux: de la physiopathologie à la thérapeutique. *Rev Rhum* 1998 ; 65 : 109S-111S.
- 5 - Vernejoul MC et coll. Cellules osseuses et remodelage osseux. *Med Sci* 1993 ; 9 : 1192-203.
- 6 - Teegarden D et coll. Peak bone mass in young women. *J Bone Miner Res* 1995 ; 10: 711-15.
- 7 - Garnero P et coll. - Markers of bone resorption predict the risk of hip fracture in elderly women: the Epidos prospective study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1531-8.
- 8 - Rus B J et coll. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15 year-follow-up study. *Bone* 1996; 19: 9- 12.
- 9 - Pacifici R et coll. Estrogen, cytokines and pathogenesis of post menopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1043-51.
- 10 - Legrand G et coll. Evaluation de la microarchitecture trabéculaire: perspectives pour l'évaluation du risque d'ostéoporose et de fractures. *Rev Rhum* 1999 ; 66 : 619-24.
- 11 - Vernejoul MC et coll. - Physiopathologie de la perte osseuse et approche pharmacologique des SERM. *Rev Rhum* 2000 ; 67 : 7-13
- 12 - Johnell O et coll. Risk factors for hip fracture in European women : the MEDOS study. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1802-15.
- 13 - Kanis J A et coll. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-41.
- 14 - Comité scientifique du GRIO. Intérêt et indications cliniques des mesures de masse par absorptiométrie bi photonique à rayons X. *Rev Rhum* 1994 ; 61 : 69S-86S.
- 15 - Cortet B et coll. Estrogènes encore et toujours ? *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 401-4.
- 16 - Cummings SR et coll. Effect of alendronate on risk of fractures in women with low bone density but without vertebral fracture. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 2077-82
- 17 - Harris ST et coll. Effects of risedronate on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
- 18 - Meunier PJ. Traitement de l'ostéoporose postménopausique par les agents anaboliques. *Rev Rhum* 2001 ; 68 : 944-50.
- 19 - Van Staa TP et coll. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001; 285: 1850-5.
- 20 - Canalis E et coll. The divalent salt 1291 enhances bone replication and bone formation. *Bone* 1996; 18: 517-23.
- 21 - Jilka RI et coll. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with PTH. *J Clin Invest* 1999; 104: 439-46.