

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

HADJI P

Quels sont les besoins osseux en oestrogenes ? Modalites de prevention de l'osteoporose par le THS ` faible dose

Journal für Menopause 2002; 9 (Sonderheft 3) (Ausgabe für Schweiz), 11-14

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

**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



QUELS SONT LES BESOINS OSSEUX EN OESTROGÈNES ? MODALITÉS DE PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE PAR LE THS À FAIBLE DOSE

QUELS SONT LES BESOINS OSSEUX EN OESTROGÈNES ?

INTRODUCTION

La prévalence actuelle de l'ostéoporose en Allemagne est actuellement de 6 millions dans la population générale. Sa fréquence est 4-5 fois plus élevée chez la femme que chez l'homme de sorte qu'au sein de la population féminine, les fractures apparaissent à un stade plus précoce et entraînent une invalidité plus prolongée, parfois très importante, car l'espérance de vie est plus longue chez la femme. Dans la population féminine, 80 à 90 % des cas d'ostéoporose sont liés à la baisse physiologique des taux d'œstradiol après la ménopause (ostéoporose de type I ou postménopausique). Globalement, une femme ménopausée sur trois présente une fracture ostéoporotique. Parallèlement, certaines maladies et certains médicaments constituent d'autres facteurs de risque qui exercent une incidence défavorable sur la densité et le métabolisme osseux. Cette situation permet de comprendre le rôle clé de la gynécologie dans le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose mais cette spécialité médicale se doit également de participer à la prévention de cette maladie qui constitue un problème de santé publique. Dans ce qui suit, nous envisagerons les possibilités d'un traitement hormonal substitutif à faible dose en vue de la prévention de l'ostéoporose.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTÉOPOROSE POSTCLIMACTÉRIQUE

Le métabolisme du tissu osseux se caractérise par la persistance de phénomènes de dégradation et de reconstruction osseuses tout au long de la vie. Ces phénomènes sont résumés sous le terme „remodelage osseux“ et ils assurent un taux de renouvellement annuel de 4 à 10 % de

la masse osseuse. La valeur maximale de la masse osseuse, dénommée „pic de la masse osseuse“, est conditionnée par les particularités de l'équipement génétique, l'âge de la puberté, la nutrition, le mode de vie, l'activité physique et la consommation de certains produits à risque ; ce pic s'observe au cours de la troisième décennie. Ultérieurement, et sous réserve de la présence de facteurs de risque ou d'une pathologie endocrinienne, le métabolisme osseux normal n'entraîne qu'une discrète diminution de la masse osseuse chez la femme jusqu'à la ménopause. Le déficit œstrogénique qui apparaît après la ménopause accélère le cycle de remodelage osseux et donc sa fréquence de sorte que les phénomènes de dégradation et de reconstruction osseuses se déroulent plus rapidement. La hausse de l'activité des ostéoclastes augmente non seulement le nombre des lacunes de résorption osseuse à la surface de l'os mais aussi leur extension en profondeur et leur volume global. Il apparaît ainsi un amincissement des travées osseuses et la progression de l'ostéolyse aboutit à la disparition complète des structures réticulaires. Au niveau vertébral, ces anomalies peuvent entraîner des tassements ou des fractures des plateaux vertébraux. Outre l'incidence directe des œstrogènes sur le métabolisme osseux, le déficit œstrogénique peut également induire des effets délétères au niveau de la masse musculaire en raison d'une baisse de l'activité anabolisante. La baisse de la force musculaire induit des anomalies biomécaniques responsables d'une fragilisation osseuse. Le déficit œstrogénique lié à la ménopause entraîne donc une perte inhomogène de la masse osseuse dont le degré d'intensité est éminemment variable d'un individu à l'autre mais qui atteint son maximum au cours des 10-15 premières années de la ménopause. On estime que les pertes physiologiques en sels minéraux s'élèvent à 1-2 % par an chez deux tiers des femmes ménopausées. En revan-

che, dans le dernier tiers, ces pertes sont beaucoup plus élevées et s'observent sur un mode discontinu. Au total, une femme ménopausée sur trois présente une fracture pathologique liée à l'ostéoporose.

LA PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE POSTMÉNOPAUSIQUE

Le traitement de base

En raison de la nature multifactorielle de la pathogénèse de l'ostéoporose, la prévention vise essentiellement les facteurs de risque. Dans le cadre d'une prévention globale, la motivation individuelle de la patiente joue un rôle majeur et doit se traduire par des mesures de prise en charge autonome de la prévention de l'ostéoporose comprenant un régime alimentaire favorisant l'équilibre du métabolisme osseux et d'autres mesures hygiéno-diététiques telles qu'une activité physique régulière et la diminution de la consommation d'alcool et de nicotine. La distribution de fiches diététiques (utilisation d'eau minérale riche en calcium) et la diffusion des adresses des associations locales contre l'ostéoporose ont été efficaces et peu onéreuses en pratique clinique quotidienne. D'une manière générale, la prévention de l'ostéoporose chez les femmes non ménopausées doit comporter un apport calcique quotidien de 800-1200 mg associé à la vitamine D à raison de 600-800 UI/jour. Chez les femmes ménopausées, les besoins en calcium sont plus élevés de sorte que les apports calciques doivent être de 1500 mg/jour associés à la vitamine D à raison de 1000 UI/jour (cette posologie doit être plus faible en cas d'insuffisance rénale ou de lithiase rénale connue).

QUELS SONT LES BESOINS OSSEUX EN ŒSTROGÈNES ?

L'incidence physiologique du THS sur le métabolisme osseux

L'ostéoporose postménopausique est la conséquence de la baisse physiologique des taux d'œstradiol qui perturbe l'équilibre dynamique entre la dégradation et la reconstruction osseuse. Le traitement substitutif œstroprogestatif en vue d'une prévention de l'ostéoporose entraîne une inhibition de l'activité ostéoclastique qui fait intervenir des effets spécifiques au niveau des récepteurs des ostéoblastes et des ostéoclastes ainsi que des mécanismes autocrines et paracrines. Outre la normalisation du turn-over osseux, ce traitement entraîne une activation des ostéoblastes qui se traduit par une augmentation dose-dépendante de la densité osseuse. Parallèlement, le traitement module la libération de la calcitonine et l'activité de la parathormone, augmente l'activité de l' α -1-hydroxylase et donc la production de la vitamine D3 active, ce qui favorise l'absorption intestinale du calcium. En dehors du squelette, le traitement substitutif œstrogénique exerce d'autres effets de prévention des fractures tels qu'une amélioration de la perfusion sanguine des structures musculaires et une amélioration du métabolisme cérébral se traduisant par une augmentation de la réactivité neuro-musculaire.

Incidence du traitement hormonal substitutif sur la densité osseuse

La prévention de l'ostéoporose par un traitement substitutif œstroprogestatif est connue depuis les années 1980. Ultérieurement, les effets favorables de ce traitement sur la densité osseuse, qui est une „variable indirecte“ d'évaluation, ont été documentés par de nombreuses études prospectives en double aveugle contrôlées contre placebo. Cette constatation a été confirmée par les méta-analyses d'études cliniques randomisées qui ont toutes été en faveur d'un effet favorable du traitement hormonal substitutif en vue de la prévention

primaire et secondaire de l'ostéoporose. Les résultats de ces études plaident en faveur d'une activité thérapeutique dose-dépendante. Il a été montré qu'en ce qui concerne la dose minimale efficace, il existe une équivalence entre l'administration par voie orale, sous-cutanée, transcutanée et transdermique d'œstradiol, du valérate d'œstradiol et des œstrogènes conjugués en association à un progestatif en l'absence d'une hystérectomie, indépendamment du schéma d'administration (séquentiel ou continu) ; en revanche, les données d'études concernant l'efficacité de l'œstriol, même à forte dose, sont discordantes.

Le principe du traitement hormonal substitutif à faible dose

Par le passé il était admis que la dose minimale efficace dans la prévention de l'ostéoporose est équivalente à la posologie classique qui est de 2 mg de 17 β -œstradiol/valérate d'œstradiol ou 0,6 mg d'œstrogènes conjugués permettant d'obtenir une augmentation de 4-6 % de la densité osseuse au niveau du rachis lombaire et de 2-4 % au niveau du col fémoral au bout de 2-3 ans de traitement. En vue d'explorer la possibilité d'une réduction de la posologie, de nouvelles études ont été entreprises et les résultats montrent qu'un traitement hormonal substitutif plus faiblement dosé à 1 mg de 17 β -œstradiol/valérate d'œstradiol ou à 0,3 mg d'œstrogènes conjugués permet d'obtenir une protection osseuse efficace. L'étude randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo de Stevenson et coll. a montré une augmentation de 5,2 % de la densité osseuse du rachis lombaire sous l'association de 1 mg de 17 β -œstradiol/10 mg de dydrogestérone par rapport à un placebo au cours d'un suivi de 2 ans (Figure 1). En ce qui concerne les œstrogènes conjugués, les travaux récents de Gambacciani et coll. et de Genant et coll. ont également mis en évidence une protection osseuse sous une dose de 0,3 mg (Tableau 1). Globale-

ment, dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif à faible dose, une augmentation de la densité osseuse de 1-4 % au niveau du rachis lombaire et de 1-3 % au niveau du col fémoral peut s'observer au bout de 2-3 ans de traitement.

Le traitement hormonal substitutif et le risque fracturaire

Comparé avec les autres traitements médicamenteux de l'ostéoporose tels que les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques et les bisphosphonates, on ne dispose que d'un faible nombre d'études de la prévention primaire et secondaire de cette maladie par un traitement hormonal substitutif. Cette situation tient essentiellement à l'évolution historique du traitement substitutif œstroprogestatif qui a été introduit en vue de la prise en charge des troubles climactériques. Ce n'est qu'au bout de plusieurs années que les premières études de nombreux cas-témoins et de cohortes ont mis en évidence une réduction des fractures liées à l'ostéoporose. La plupart de ces analyses rétrospectives ont porté sur l'incidence du traitement substitutif œstrogénique sur le risque de fracture de hanche. De façon concordante, ces études ont conclu à une réduction d'au moins 25 % du risque relatif.

Une grande étude suédoise de cas-témoins auprès de 1327 femmes présentant une fracture de hanche et

Tableau 1 : Dose minimale d'œstrogènes dans la préservation du métabolisme osseux

| | |
|----------------------|--------------------------|
| Oestradiol | 1 mg/jour par voie orale |
| Valérate d'œstradiol | 1 mg/jour par voie orale |
| Oestrogène conjugué | |
| Oral : | 0,3 mg/jour |
| Transdermique : | 25-50 μ g/jour |
| Percutané : | 1,5-2 mg/jour |
| Sous-cutané : | 25-50 mg/6 mois |

de 3262 patientes-témoins a également conclu à une diminution significative de la fréquence des fractures de hanche. En outre, il a été montré que les patientes sous un „traitement actuel“ bénéficient le plus de cette baisse de la fréquence fracturaire et que le traitement hormonal substitutif reste efficace même lorsqu'il est mis en route plusieurs années après la ménopause. L'efficacité de la protection augmente avec la durée et la posologie du traitement œstrogénique.

Une étude prospective randomisée et contrôlée de cohorte („Danish Osteoporosis Prevention Study“ : Etude danoise de prévention de l'ostéoporose) récemment publiée et qui a porté sur 2016 femmes à un stade précoce de la ménopause a montré, dans une analyse en intention de traiter, une réduction presque significative du risque global de fracture ainsi qu'une réduction significative du risque de fracture de l'avant-bras (RR dans le groupe sous le traitement hormonal : 0,45 ; IC à 95 % : 0,22–0,90). Une analyse complémentaire a montré que chez les femmes qui ont suivi un traitement hormonal substitutif pendant plus de 5 ans, le risque global de fracture a diminué de 39 % (RR : 0,61 ; IC à 95 % : 0,39–0,97) avec une réduction de 76 % du risque de fracture au niveau

du segment distal du radius (RR : 0,24 ; IC à 95 % : 0,09–0,69).

La méta-analyse menée par Torgerson et coll., portant sur 22 études prospectives randomisées de 1997–2000 a conclu à une réduction de 33 % du risque de fracture non vertébrale chez les femmes de moins de 60 ans (RR : 0,67 ; IC à 95 % : 0,46–0,98 ; $p = 0,03$). Chez les femmes de plus de 60 ans, cet effet favorable a été plus faible (RR : 0,88 ; IC à 95 % : 0,71–1,08 ; $p = 0,22$). En ce qui concerne les fractures du col fémoral et du radius, la réduction globale du risque a été de 40 % (RR : 0,60 ; IC à 95 % : 0,4–0,91 ; $p = 0,02$) et cette réduction du risque a été particulièrement importante chez les femmes de moins de 60 ans car elle s'est élevée à 55 % (RR : 0,45 ; IC à 95 % : 0,26–0,79 ; $p < 0,005$) (Figure 2).

DEBUT ET DUREE DU TRAITEMENT

Les modalités de la prévention et du traitement de l'ostéoporose doivent, certes, être définies de façon individuelle mais la durée du traitement reste à préciser. D'un côté, le traitement hormonal substitutif doit être mis en route aussitôt que possible,

immédiatement après le début de la ménopause car c'est à ce stade que les pertes osseuses sont les plus importantes. Dans la mesure où la baisse de la densité osseuse se reproduit généralement à l'arrêt du traitement, la prévention des fractures à un âge avancé pose l'indication d'un traitement hormonal substitutif pendant au moins 10 ans et un traitement optimal devrait en fait s'étendre sur une durée beaucoup plus prolongée.

La mise en œuvre de cette notion peut être mise en doute en raison des problèmes bien connus concernant l'observance thérapeutique à long terme, et notamment dans le contexte de controverses concernant le risque d'augmentation de la fréquence du cancer du sein. Il a été montré que le traitement hormonal substitutif reste efficace même à un âge avancé mais le risque évoqué ci-dessus amène à envisager une mise en route plus tardive du traitement. Une telle approche implique néanmoins qu'un traitement relativement tardif intervient lorsque l'essentiel des pertes osseuses a déjà été consommé et que l'efficacité thérapeutique sera considérablement plus faible. De ce point de vue, l'objectif d'une réduction de la fréquence des fractures plaide en faveur d'une administration prolongée.

Figure 1 : Augmentation de la densité minérale osseuse sous 1 mg de 17 β -œstradiol/dydrogesterone par rapport à l'état initial ; mesures au niveau de L2–4

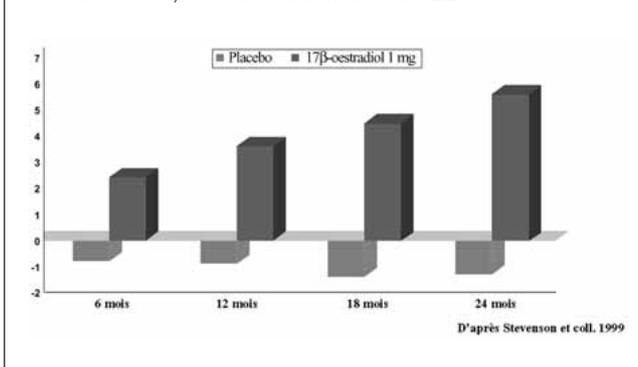
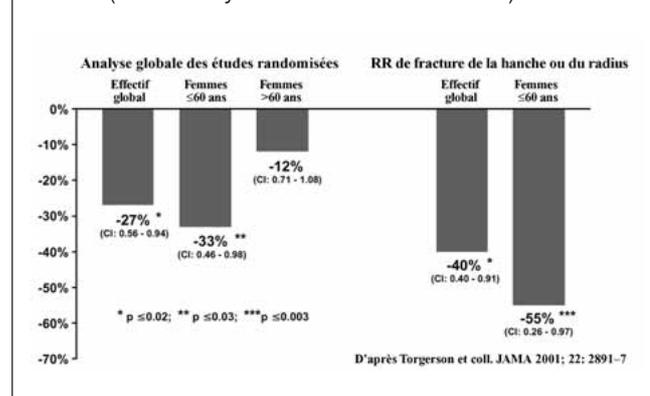


Figure 2 : Le THS et la prévention des fractures non vertébrales (méta-analyse d'études randomisées)



QUELS SONT LES BESOINS OSSEUX EN ŒSTROGÈNES ?

Dr Peyman Hadji, Privat Docent

Né en 1963 à Téhéran, Iran, citoyen allemand après une enfance à Francfort. Etudes de médecine aux Universités de Regensburg et de Francfort de 1983 à 1990. Diplômé de l'Université J.W. Goethe de Francfort en 1996. De 1994 à 1996, assistant du Pr Bohnet au sein de l'Institut de fécondation et d'endocrinologie de Hambourg. A partir de 1996, membre de la Clinique de gynécologie, d'endocrinologie et d'oncologie gynécologiques de l'Université Philipp de Marbourg. Diplôme de spécialisation en gynécologie et en obstétrique en l'an 2000. Habilitation universitaire au cours de l'été 2001 après la défense d'une thèse intitulée „Echographie quantitative du calcanéum dans le diagnostic de l'ostéoporose en gynécologie et limites des procédures diagnostiques et de la surveillance thérapeutique“ au sein de l'Université Philipp de Marbourg. Actuellement, le Dr Hadji dirige le Service d'ostéologie gynécologique et de la ménopause.



Le Dr Hadji est membre fondateur du Programme de formation en ostéodensitométrie, membre de sociétés savantes nationales et internationales et de comités de lecture de nombreuses revues médicales nationales et internationales.

Adresser la correspondance à :

Dr Peyman Hadji, Privat Docent
Philipps-Universität Marburg
Arbeitsbereichs Menopause/gynäkologische Osteologie
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
D-35037 Marburg, Pilgrimstein 3, Allemagne
E-Mail : peyman.hadji@t-online.de

Les résultats des études décrites ci-dessus indiquent que la prévention de l'ostéoporose doit toujours reposer sur un traitement prolongé. Il est indispensable d'informer la patiente de la nécessité d'un traitement hormonal substitutif de longue durée, qui peut s'étendre sur 10 ans ou plus, afin de surmonter les problèmes d'observance thérapeutiques à long terme. La durée du traitement est un élément décisif de son efficacité car ses effets ne font que retarder

la survenue d'une déplétion osseuse. D'une manière générale, l'arrêt du traitement entraîne une reprise des pertes osseuses.

RESUME

L'ostéoporose féminine est une pathologie multifactorielle qui est imputable, dans 80–90 % des cas, au

déficit œstrogénique physiologique lié à la ménopause. L'incidence de cette maladie ne cesse d'augmenter de façon spectaculaire en dépit du progrès des techniques diagnostiques et thérapeutiques. Au total, une femme ménopausée sur trois présente une fracture liée à l'ostéoporose. Un traitement efficace de prévention de l'ostéoporose doit être mis en œuvre au cours de la première décennie de la ménopause car les pertes osseuses sont maximales pendant cette période. Outre un régime alimentaire équilibré et l'activité physique en vue d'une amélioration du métabolisme osseux, le traitement hormonal substitutif reste la première option thérapeutique dans la prévention de l'ostéoporose. Les effets de ce traitement sur différents aspects du métabolisme osseux ont été démontrés dans de nombreuses études. L'observance thérapeutique constitue un problème majeur en raison de la nécessité d'un traitement prolongé. Ce problème est particulièrement préoccupant car une prévention efficace de l'ostéoporose à l'aide du THS impose un suivi du traitement pendant 10 ans ou plus. Les effets indésirables tels que les saignements génitaux, les préoccupations relatives à la prise de poids ou au cancer du sein sont des facteurs importants. L'utilisation d'un traitement hormonal substitutif à faible dose qui permet d'obtenir une protection osseuse efficace permettrait d'améliorer considérablement l'observance thérapeutique sur le long terme.

Les références bibliographiques sont disponibles auprès de l'auteur

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

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](#)