



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou
Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de Biologie



Mémoire De Fin D'études

En vue de l'obtention du diplôme master en Biologie

Option : Biologie et Physiologie de la reproduction

Thème

*Synthèse bibliographique sur la
ménopause et l'ostéoporose :
Etude physiologique et physiopathologique*

Réalisé par :

M^{lle} AMIROUCHE Imal M^{lle} HAMOUR Lydia M^{lle} NEBBAK Ines

Présenté devant le jury composé de :

M^{me} BENABDESSELAM R.

Pr-FSBSA-UMMTO

Présidente

M^{me} GUENDOUZI S.

MAA-FSBSA-UMMTO

Promotrice

M^{me} ZERROUKI N.

Pr-FSBSA-UMMTO

Examinatrice

M^r KHEDDACHE A.

MCB-FSBSA-UMMTO

Examineur

Année Universitaire : 2019/2020



Remerciement

*Nous tenons à remercier avant tout notre dieu **ALLAH**, le tout puissant pour nous avoir accordé le courage, la force et la patience pour finir ce modeste travail.*

*En tout premier lieu nous tenons à remercier notre promotrice Mme **GUENDOUMI S.**, pour l'honneur qu'elle nous a fait en nous encadrant, pour l'aide précieux qu'elle nous a donné, pour ses remarques et ses conseils qui nous ont permis de mener à bien ce travail.*

*Nous tenons à remercier également Mme **BENABEDESSEAM R.** d'avoir accepté de présider le jury de soutenance.*

*Nos vifs remerciements s'adressent aussi à Mme **ZERROUKI N.** et Mr **KHEDDACHE A.**, qui nous ont fait l'honneur d'examiner ce modeste travail.*

Nous tenons sincèrement à remercier toute personne ayant collaboré de près ou de loin à réaliser ce travail.

Merci à tous





Dédicaces

*Au nom d'ALLAH, le clément et miséricordieux,
Après avoir loué et rendu gloire à ALLAH qui m'a donné la santé et
l'inspiration nécessaire pour mener à bien ce travail*

Je dédie ce travail à :

A ma chère mère

Pour m'avoir donnée la vie et la joie de vivre, la tendresse et le courage pour réussir, tes précieux conseils, ton amour, pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour pour toi meilleure maman, merci pour tout. Qu'Allah te garde pour moi et t'accorde une meilleure santé.

A mon cher père

En signe de reconnaissance de l'immense bien que tu as fait pour moi concernant mon éducation qui aboutit aujourd'hui à la réalisation de cette étude, pour les longues années de sacrifices et privation, pour les valeurs nobles et le soutien permanent.

Puisse Dieu, te protéger et t'accorder santé, bonheur et longue vie. Je vous dédie ce mémoire.

Mes frères et sœurs : Hocine, Abd Elkrim, Zineb, Fatima et Sarah. Vos soutiens et vos conseils ne m'ont jamais fait défaut. Ce travail m'offre l'occasion de vous réitérer mon amour et c'est l'occasion aussi de vous rappeler que le lien de sang est sacré et qu'il ne sera que ce que nous en ferons.

Mes très chères grands-mères du côté paternel et du côté maternel ainsi que toutes mes tantes, oncles, cousins et cousines.

Mon cher Abd Latif : je tiens à te remercier pour tous ce que t'as fait pour moi, de m'avoir soutenu, épauler et d'être avec moi dans le pire et le meilleur. Que Dieu le tout puissant nous donnera chance de réaliser nos rêves.

A ma deuxième famille ; Mama Fatma, Papa Sadeq, Mes belles sœurs et Mes beaux-frères.

Qu'Allah vous garde pour moi et vous accorde le bonheur et la santé.

Toutes chères amies : Wassila, Ryma, Lydia, Ines et celles que je n'ai pas cité leurs noms. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur dans votre vie professionnelle que privée.

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles...

A toute la promotion de Biologie et Physiologie de la Reproduction.

A toute personne chère à moi

Tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin, me portent dans leur cœur et souhaitent mon bonheur

Imal





Dédicaces

Merci Allah (mon Dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve

Je dédie ce modeste travail :

*A la mémoire de mon cher père **Slimane**, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. Que Dieu ait son âme. Il serait sans doute fier de mon parcours et heureux de me voir finir mes études.*

«Tu n'es plus où tu étais, mais tu es partout où je suis »

*A ma chère mère **Chabha**, autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toute les années de mes études. Qu'**ALLAH** te protège et te donne la santé, le bonheur et longue vie.*

A mes chers(e) frères et sœurs pour leurs disponibilité, leur soutien moral et leur encouragements incessants.

Toutes chères amies : Fatima, Lyza, Imal, Ines et celles que je n'ai pas cité leurs noms. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles...

A toute la promotion de Biologie et Physiologie de la Reproduction.

A toute personne chère à moi

Tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin, me portent dans leur cœur et souhaitent mon bonheur.

Lydia





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail qui n'aurait pu aboutir et voir la

Lumière sans l'aide de DIEU le tout puissant

A mes chers parents. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de

L'amour Dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure

Bonne santé et longue vie.

A mes frères et sœurs auxquels je témoigne mon affection.

*A mes oncles et tantes ainsi que leurs épouses, époux et enfants. En particulier
mon oncle Hamid.*

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours
universitaire.*

A ma meilleure amie TASSADIT et toute sa famille.

A tous mes amis.

A mon trinôme Imal et Lydia.

Ines



Sommaire

Introduction	1
---------------------------	---

Chapitre I : Rappels anatomo-histologiques et physiologie de l'appareil reproducteur de la femme

1. Anatomie et histologie de l'appareil génital de la femme	2
1.1. Organes génitaux féminins internes	2
1.1.1. Les ovaires	2
1.1.2. Les trompes utérines	3
1.1.3. L'utérus	4
1.1.4. Le vagin	6
1.2. Organes génitaux féminins externes	7
1.3. Les glandes mammaires	7
2. Innervation et vascularisation de l'appareil génital féminine	8
2.1. Innervation	8
2.2. Vascularisation	8
3. physiologie de l'appareil reproducteur de la femme	9
3.1. Axe gonadotrope	9
3.2. Les phases du cycle menstruel et leur régulation	9
3.2.1. La phase folliculaire	10
3.2.1.1. Au niveau ovarien	10
3.2.1.1.1. La folliculogenèse	10
3.2.1.1.2. Ovogenèse	14
3.2.1.2. Au niveau des trompes utérines	14
3.2.1.3. Au niveau utérin	14
3.2.1.4. Au niveau du vagin	14
3.2.2. Ovulation	15
3.2.3. Phase lutéale	15
3.2.3.1. Au niveau ovarien	15
3.2.3.2. Au niveau utérin	16
3.2.3.3. Au niveau du vagin	16
3.2.3.4. Au niveau de la glande mammaire	16

Chapitre II : Physiologie de la ménopause et perturbations associées

1. Généralités	18
2. Physiologie de la ménopause	19
2.1. Les différentes phases de la ménopause	19

2.1.1. La péri ménopause	20
2.1.1.1. Cycles raccourcis avec syndrome d'hyperoestrogénie prédominant	20
2.1.1.2. Irrégularités menstruelles avec syndrome d'hypoestrogénie prédominant	21
2.1.2. La ménopause	22
2.1.3. La post ménopause.....	23
3. Troubles au cours de la ménopause	24
3.1. Symptômes vasomoteurs et troubles du sommeil.....	25
3.1.1. Symptômes vasomoteurs	25
3.1.2. Troubles de sommeil.....	26
3.2. Changements cognitives et migraine	26
3.2.1. Changements cognitives	26
3.2.2. Migraine	27
3.3. Les troubles urogénitaux et fonction sexuelle	28
3.4. Changements métaboliques et cardiovasculaires	28
3.5. Perte musculaire	29
3.6. Déséquilibre au niveau du remodelage osseux	30
3.7. Vieillesse cutané.....	30
3.8. Chute de cheveux.....	30
3.9. Modifications tissulaires au niveau de la glande mammaire	31
3.10. Autres symptômes	32
4. Diagnostic de la ménopause.....	32
4.1. Diagnostic clinique	32
4.2. Les tests biologiques.....	33
4.2.1. Le test au progestatif	33
4.2.2. Le dosage hormonal	33

Chapitre III : Ménopause et perte osseuse

1. Définition de l'os	35
2. Physiopathologie de l'ostéoporose postménopausique (OPM)	37
3. Conséquences de l'ostéoporose post-ménopausique	39
3.1. Les fractures vertébrales ou tassements vertébraux.....	39
3.2. Les fractures du col du fémur	40
3.3. Les fractures du poignet.....	40
3.4. Autres fractures.....	40
4. Incidence et prévalence des fractures ostéoporotiques.....	40
5. Facteurs de risque (FRs).....	41
6. Diagnostique de l'ostéoporose post-ménopausique	43
6.1. Bilan Clinique.....	43

6.2. Bilan Biologique	44
6.2.1. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux	44
6.3. Bilan Morphologique	46
6.3.1. Radiographie standard.....	46
6.3.2. Ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique	46
6.4. Outil FRAX	48
7. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique	48
7.1. Le traitement préventif	49
7.1.1. Prévention primaire.....	49
7.1.2. Règles hygiéno diététiques	49
7.1.3. Traitement hormonal substitutif (THS)	49
7.1.4. Traitement anti-ostéoporotique	50
7.1.5. Prévention des chutes.....	50
7.2. Le traitement curatif	51
7.2.1. Sélective Estradiol Receptor Modulators (SERMs).....	51
7.2.2. Bisphosphonates (BPs)	51
7.2.3. Denosumab	52
7.2.4. Tériparatide ou Parathormone (PTH)	53
7.2.5. Ranelate de strontium	53
7.3. Traitement symptomatique	54
7.4. Les phytoestrogènes	54
8. Seuils d'intervention thérapeutique	55
Conclusion	56

Références bibliographiques

Liste des figures

Figure 1 : Vue postérieure des organes génitaux internes de la femme	2
Figure 2 : Structure histologique de l’ovaire	3
Figure 3 : Coupe d’utérus de femme, en phase proliférative du cycle menstruel (environ 10 ^{ème} jour du cycle), colorée par la méthode de Van-Gieson (Hématoxyline, fuchsine acide et acide picrique) observée au G × 40	5
Figure 4 : Coupe histologique de l’endomètre de femme, colorée par la méthode de Van-Gieson (Hématoxyline, fuchsine acide et acide picrique) Observée au G ×400	6
Figure 5 : Anatomie de la glande mammaire (coupe sagittale).....	7
Figure 6 : Activation des follicules au repos	11
Figure 7 : La folliculogenèse humaine.....	13
Figure 8 : Cycle de reproduction chez la femme	17
Figure 9 : Chronologie schématique de la transition ménopausique	20
Figure10 : Les taux sériques moyens d'AMH.	22
Figure 11 : Photomicrographies du cortex des ovaires humains de la naissance à 50 ans. (Flèches) Les petits follicules primordiaux	22
Figure 12 : Installation de la ménopause et évolution des niveaux circulants d’inhibine B (InhB), d’œstradiol 17β (E2) et de FSH durant cette période.....	23
Figure 13 : Transformation périphérique des androgènes surrénaliens.....	24
Figure 14 : Implications endocriniennes des symptômes et des changements de la ménopause	31
Figure 15 : Implication du 17-β-œstradiol dans le contrôle du remodelage osseux	37
Figure 16 : Modification morphologique au niveau de l’os trabéculaire en cas d’ostéoporose post ménopausique.	38
Figure 17 : Pathogenèse de l'ostéoporose post ménopausique	38
Figure 18 : Différents types morphologiques de la fracture vertébrale (cunéiforme, concave ou en galette) et la gravité de la fracture (cotée de 0 à 3)	39
Figure 19 : Perte de taille importante (>3cm) à l’âge de 50 ans signe de la perte osseuse ...	44
Figure 20 : Fractures ostéoporotiques visibles sur une image obtenue en absorptiométrie biphotonique.....	47
Figure 21 : Mode d’action du Dénosumab	52
Figure 22 : Nouvelle stratégie anti-ostéoporotique ciblant le système OPG/RANKL	54

Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs de risque à prendre en compte pour l'estimation du risque de fracture et pour la décision thérapeutique.	42
Tableau 2 : Les deux classes de marqueurs biologiques du remodelage osseux	45
Tableau 3 : Définition densitométrique de l'ostéoporose selon l'OMS	48
Tableau 4 : Seuils d'intervention thérapeutique proposés par le GRIO.....	55

Liste des abréviations

- AMH** : Hormone antimüllérienne
- BFGF** : Facteur de croissance basique des fibroblastes
- BMP** : Facteur morphogénétique osseux
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- Cm** : Centimètre
- CRP** : Protéine C réactive
- DA** : Dalton
- DHEAS** : Dehydroepuandrosterone Sulfate
- DMO** : Densité minérale osseuse
- DS** : Déviation standard
- EGF** : Epidermal Growth Factor
- ESF** : Extrémité supérieure de fémur
- FNS** : Formule de numération sanguine
- FOXL2** : Forkhead Box L2
- FOXO3** : Forkhead Box O-3
- FRAX** : Fracture Risk Assessment tool
- FSH** : Follicule stimulating hormone
- FV** : Fracture vertébrale
- GDF9** : Growth differentiation factor-9
- GH** : Growth Hormone
- GnRH** : Gonadotropin releasing hormone
- HAS** : Haute Autorité de santé
- IGF** : Insulin-like growth factor
- IL** : Interleukine
- KNDY** : Kisspeptin, neurokinin B et dymorphin
- LH** : Luteinizing hormone
- LH-Rh** : Luteinizing hormone Releasing hormone
- LIF** : Facteur inhibiteur de la leucémie
- OMS** : Organisation mondiale de la santé
- ONM** : Ostéonécrose de mâchoire
- OPG** : Ostéoprotégérine

Liste des abréviations

OPM : Ostéoporose post-ménopausique

Pg : Pictogramme

PH : Potentiel hydrogène

PI3 : Phosphoinositide 3

PTH: Parathormone

RANK: Receptor activator of Nuclear Factor Kappa B

RANKL: Receptor activator of Nuclear Factor Kappa B ligand

RE : Récepteur ostrogénique

SERMs : Selective Estradiol Receptor Modulators

SHBG : Sex hormone-binding globulin

SNC : Système nerveux central

SPM : Syndrome prémenstruel

TGF : Transforming growth factor

THM : Traitement hormonal de ménopause

THS : Traitement hormonal substitutif

TNF: Tumor necrosis factors

TNFSF: Tumor necrosis factors superfamily

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VS : Vitesse de sédimentation

Glossaire

Acroparesthésie : La présence de fourmillements dans les doigts et orteils.

Amyotrophie : L'atrophie des muscles striés.

Apnée : Arrêt respiratoire ou arrêt ventilatoire.

Asthénie : C'est une faiblesse générale.

Cataracte : C'est l'opacification partielle ou totale du cristallin, lentille convergente située à l'intérieur de l'œil.

Cumulus oophorus : Partie interne du follicule dans laquelle se trouve l'ovocyte.

Cyphose : Une exagération de la convexité de région dorsale qui donne au dos une position trop arrondie.

Dysovulation : L'absence d'ovulation au cours du cycle menstruel.

Dyspareunie : Douleurs ressenties lors d'un rapport sexuel.

Endométriose : C'est une maladie chronique, liée à la présence de tissu semblable à la muqueuse utérine en dehors de l'utérus.

Hippocampe : C'est une structure paire du système limbique, joue un rôle dans le processus de mémorisation à long terme.

Hyposialie : C'est une production faible de salive entraînant une sécheresse buccale.

Hystérectomie : Une opération chirurgicale visant à enlever tout ou une partie de l'utérus.

Laparotomie : Intervention chirurgicale sur la cavité abdominale.

Méiose : Processus de double division cellulaire permettant la formation de gamètes.

Métrorragie : Le saignement de l'utérus en dehors de la période des règles chez les femmes.

Mitose : La division d'une cellule mère en deux cellules filles strictement identiques génétiquement.

Muqueuse gingivales : La ligne festonnée qui sépare la gencive attachée de la muqueuse alvéolaire.

Œsophagite : Inflammation de la muqueuse de l'œsophage.

Ostéonécrose : Maladie caractérisée par la mort des cellules osseuses de la tête du fémur.

Ostéopénie : C'est une baisse de la densité de l'os.

Glossaire

Phase anagène : C'est la phase de croissance du cheveu.

Phase télogène : C'est une phase de chute du cheveu.

Ptose mammaire : Affaissement du sein .

Rachialgie : Douleur de la colonne vertébrale (Rachis).

Spanioménorrhée : L'allongement de la durée du cycle menstruel.

Trigone : La zone triangulaire située à la base de la vessie d'une structure musculaire particulière (muscle trigone inférieure).

Introduction

Introduction

La reproduction chez la femme est une fonction importante assurant la production des gamètes féminins et la formation de nouveaux individus. Chaque femme commence sa vie avec un stock déterminé en ovocyte, qui à partir de la puberté, vont subir une évolution cyclique et traversent le cycle d'ovulation permettant la formation d'un ovocyte mur et fécondable.

Cette réserve ovarienne diminue donc avec l'âge ce qui va engendrer la cessation du processus ovulatoire et l'arrêt de l'activité cyclique ovarienne marquant ainsi le début de la ménopause.

Par définition, la ménopause est un phénomène physiologique caractérisé par une période de transition de la vie reproductive d'une femme. Du point de vue hormonale, la sécrétion d'œstrogène et de la progestérone déclinent avec l'âge, ce déclin est considérable au moment de la péri-ménopause et de la ménopause (**Lee, 2016**). De ce fait, l'installation de la ménopause provoque plusieurs désagréments chez la femme, se manifestant par différents troubles cognitifs, des bouffées de chaleurs, des migraines...etc.

En outre, la chute des taux des œstrogènes chez la femme ménopausée est à l'origine de plusieurs pathologies touchant le métabolisme périphérique tel que le métabolisme osseux aboutissant à l'ostéoporose post-ménopausique (OPM).

En effet, l'OPM est devenue dans tous les pays, un problème majeur de santé public, elle touche plus de 200 millions de personnes dans le monde (**Trémollières, 2018**). Il s'agit d'une pathologie diffuse du squelette, caractérisée par une fragilité osseuse excessive liée à une diminution de la masse minérale et des altérations de la microarchitecture, à cause d'une carence œstrogénique qui va profondément modifier l'activité du remodelage osseux. Ainsi des risques de fractures sont observés et qui touchent l'os trabéculaire ; l'extrémité supérieure du fémur, le poignet et les vertèbres.

Ainsi, notre travail consiste en une étude basée sur les différents travaux liés à la physiologie des différents mécanismes de la ménopause chez la femme, suivi des données actuelles sur le remodelage osseux, ainsi que la physiopathologie de l'ostéoporose post ménopausique. Nous terminerons ce travail en décrivant les différents traitements utilisés afin d'améliorer la vie d'une femme ménopausée.

Chapitre I

**Rappels anatomo-histologiques et
physiologie de l'appareil
reproducteur de la femme**

1. Anatomie et histologie de l'appareil génital de la femme

L'appareil génital féminin correspond à l'ensemble des organes chargés de la reproduction. Il est constitué d'organes génitaux internes et externes. Les organes internes sont représentés par deux ovaires à activité cyclique produisant les gamètes femelles et les hormones sexuelles, de trompes de Fallope qui captent et transportent l'œuf fécondé vers l'utérus, de l'utérus où se produit le développement embryonnaire et fœtal et de vagin. Les organes génitaux externes forment la vulve (Figure 1). De plus, les glandes mammaires sont également considérées comme faisant partie du système reproducteur de la femme (Rame et Théron, 2009).

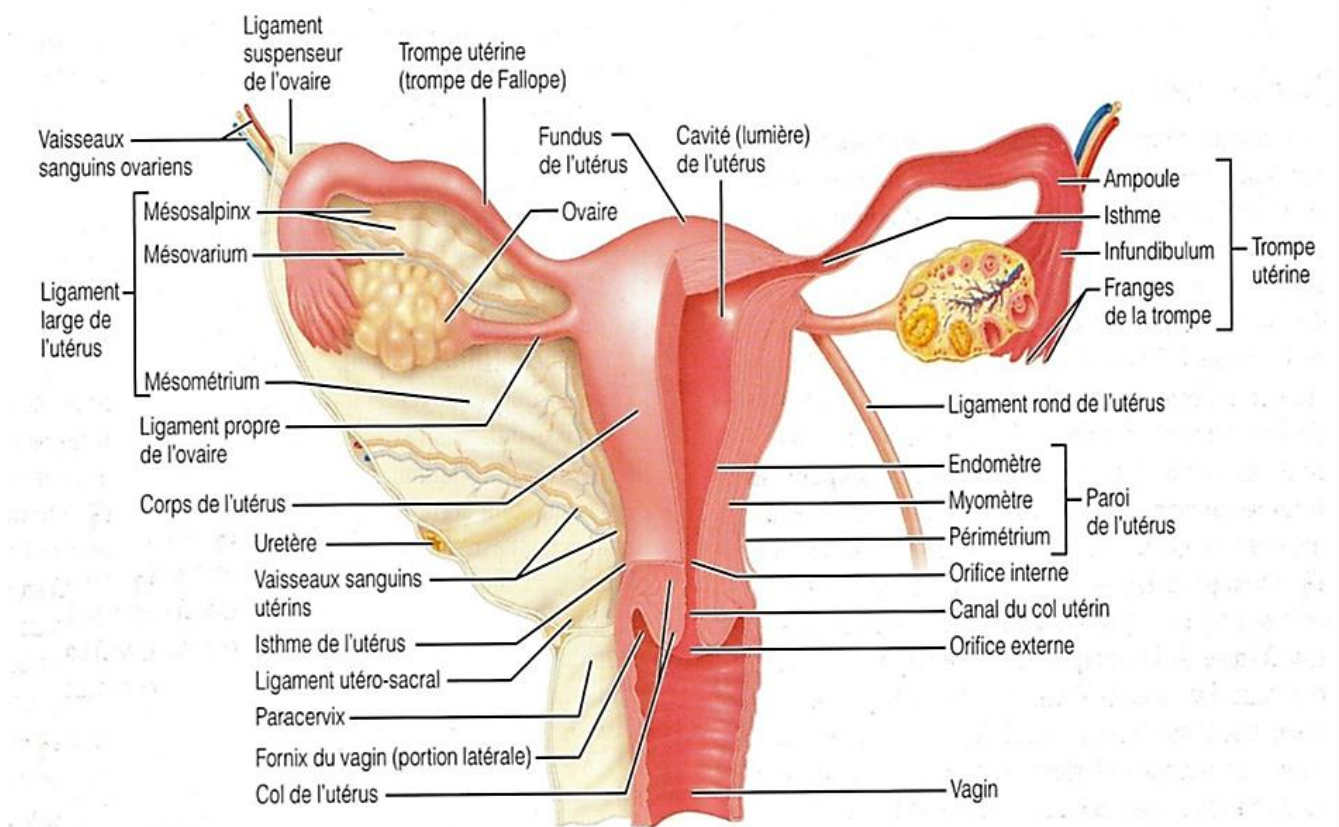


Figure 1 : Vue postérieure des organes génitaux internes de la femme (Marieb et Hoehn, 2010).

1.1. Organes génitaux féminins internes

1.1.1. Les ovaires

Les ovaires sont deux glandes paires et symétriques, de forme ovoïde ; elles mesurent environ 3,5 cm de hauteur, 2cm de largeur et 1cm d'épaisseur. Leur consistance est ferme avec une couleur blanche rosée (Rame et Therond, 2006).

I: Rappels anatomo-histologiques et physiologie de l'appareil reproducteur de la femme

Sur le plan histologique, chaque ovaire est constitué par :

- **Un épithélium superficiel de l'ovaire** : C'est un épithélium cubique simple qui recouvre l'ovaire et le met en continuité avec le péritoine. Il s'aplatit en générale, avec l'âge et la croissance ovarienne (Stevens et Lowe, 2006).
- **Une tunique albuginée** : C'est une capsule blanchâtre de tissu conjonctif dense et irrégulier, situé immédiatement en dessous de l'épithélium superficiel de l'ovaire (Stevens et Lowe, 2006).
- **Un stroma** : C'est une région de tissu conjonctif située sous la tunique albuginée et composée d'une couche externe dense, le cortex, contenant les follicules ovariens et d'une couche interne lâche, la médullaire, faite de tissu fibreux, de vaisseaux sanguins et de nerfs (Figure 2) (Pocock *et al.*, 2004).

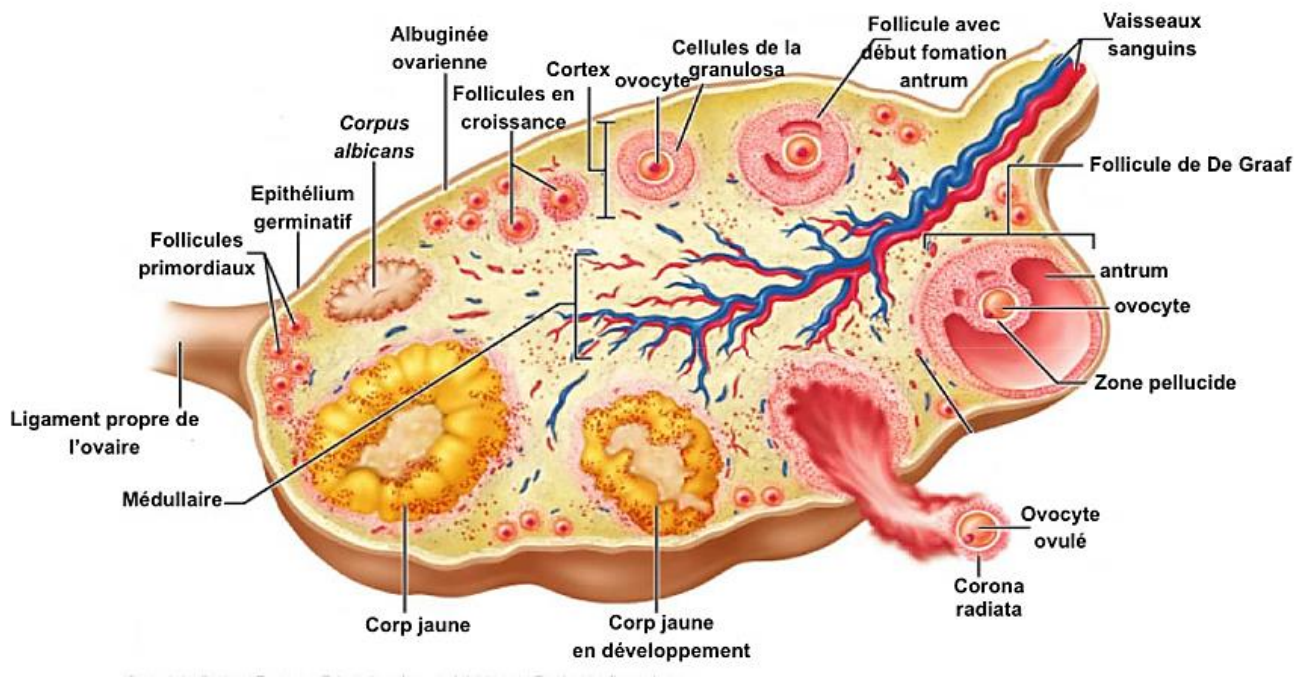


Figure 2 : Structure histologique de l'ovaire (Marieb et Hoehn, 2010).

1.1.2. Les trompes utérines

Les trompes utérines, appelées aussi trompes de Fallope sont situées de part et d'autre de l'utérus et sont deux conduits symétriques reliant chaque ovaire à l'utérus.

Les trompes utérines comprennent quatre couches : la muqueuse interne, la musculuse, la sous-séreuse et la séreuse. La muqueuse interne pleine de replis, est composée d'un épithélium simple prismatique, doté principalement de cellules ciliées et de cellules non-

I: Rappels anatomo-histologiques et physiologie de l'appareil reproducteur de la femme

ciliées glandulaires. Les battements ciliaires facilitent la migration de l'ovule vers l'utérus, et les cellules non ciliées possèdent beaucoup de microvillosité et produisent le liquide tubaire composé d'ions, sucres (glucose, lactate et pyruvate), qui constituent les composants majeurs qui nourrissent l'embryon et d'acides aminés, moins de protéines, de vitamines, de lipides et de nombreux facteurs de croissance (**Pellestor, 2008 ; Fontaine *et al.*, 2009 ; Marieb et Hoehn, 2010**).

Les trompes présentent un rôle indispensable dans le processus de reproduction. En effet, après l'ovulation, ils transportent l'ovocyte dans leur tiers externe (l'ampoule) et permettent sa rencontre avec les spermatozoïdes. Ils assurent le déplacement de l'œuf fécondé vers la cavité utérine (**Marieb et Hoehn, 2010**).

1.1.3. L'utérus

Il s'agit d'un organe creux et musculéux, aux parois épaisses, situé dans le bassin, entre le rectum et la base de la vessie, destiné à accueillir, héberger et nourrir l'ovule fécondé (**Marieb, 2005**). L'utérus mesure environ 7,5 cm de long, 5 cm de large et 2,5 cm d'épaisseur (**Tortora et Derrickson, 2007**).

La partie la plus volumineuse de l'utérus est son corps. La partie arrondie située au-dessus du point d'insertion des trompes est le fundus de l'utérus et la partie légèrement rétrécie entre le col et le corps, appelée l'isthme de l'utérus. Le col de l'utérus, plus étroit, constitue l'orifice de l'utérus, il fait saillie dans le vagin, localisé plus bas. La cavité du col est le canal du col de l'utérus ou canal endocervical, qui communique avec le vagin par l'orifice externe (ostium externe) et avec le corps de l'utérus, par l'orifice interne (ostium interne) (**Marieb et Hoehn, 2010**).

D'un point de vue histologique, l'utérus comprend trois couches de tissu : le périmètre, le myomètre et l'endomètre (Figure 3).

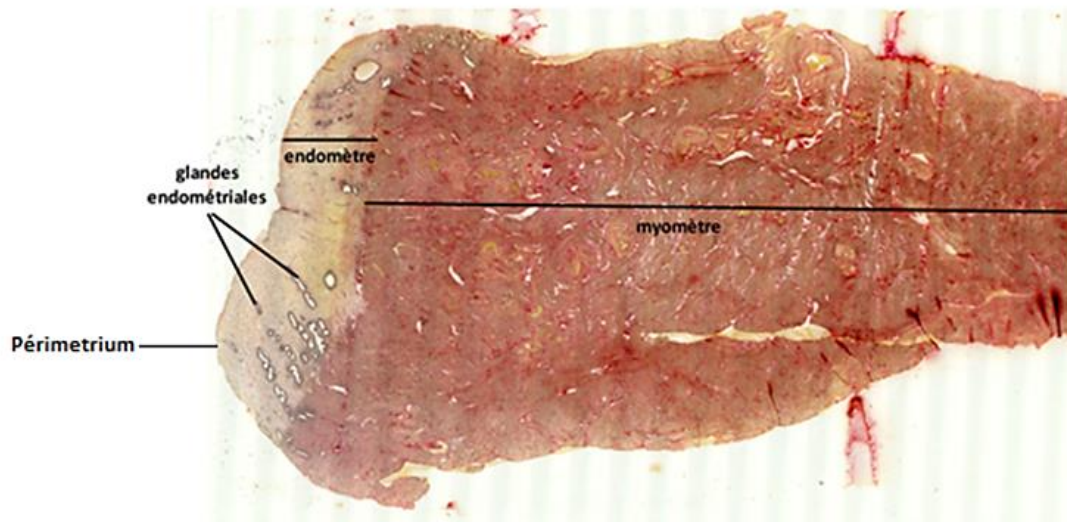


Figure 3 : Coupe d'utérus de femme, en phase proliférative du cycle menstruel (environ 10^{ème} jour du cycle), colorée par la méthode de Van-Gieson (Hématoxyline, fuch sine acide et acide picrique) observée à l'œil nu (Nantes, 2020).

- **Périmetrium :** c'est la couche la plus externe, appelé périmetrium (péri : autour ; métra : matrice) c'est une séreuse, composée d'épithélium pavimenteux simple et de tissu conjonctif aléatoire (Tortora et Derrickson, 2007).
- **Myomètre :** correspond à la couche moyenne de l'utérus et constitue une couche de musculature lisse (Schäffler et Schmidt, 2002).
- **L'endomètre :** c'est la tunique interne de l'utérus, très vascularisée et composée de deux couches, la couche fonctionnelle de l'endomètre qui tapissent la cavité de l'utérus et qui se desquame au cours de la menstruation et la couche basale qui est permanente et élabore une nouvelle couche fonctionnelle, après chaque menstruation (Figure 4) (Ader *et al.*, 2005).

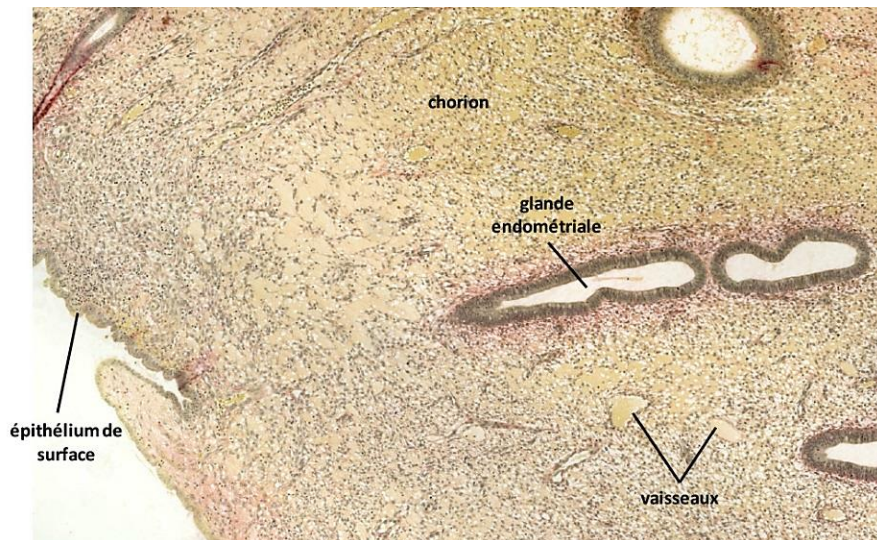


Figure 4 : Coupe histologique de l'endomètre de femme, colorée par la méthode de Van-Gieson (Hématoxyline, fuchsine acide et acide picrique) Observée au G $\times 400$ (Nantes, 2020).

1.1.4. Le vagin

Le vagin constitue l'organe de copulation chez la femme, c'est un tube à paroi mince mesurant de 8 à 10 cm. Il est localisé entre la vessie et le rectum et s'étend du col de l'utérus, jusqu'à l'extérieur du corps, au niveau de la vulve. Il permet la sortie du bébé pendant l'accouchement, ainsi que l'écoulement du flux menstruel. Au fond du vagin, se trouve le col de l'utérus (Marieb et Hoehn, 2010).

La paroi vaginale possède trois couches : la muqueuse, la musculuse, et l'adventice.

- **La muqueuse :** Elle est en continuité avec celle du col de l'utérus. Elle est composée d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé et de tissu conjonctif aréolaire enfoui dans une série transverse appelés rides vaginales (Tortora et Derrickson, 2007). Près de l'orifice vaginal, la muqueuse forme une cloison très vascularisée, appelée l'hymen (Marieb et Hoehn, 2010).

- **La musculuse :** Elle est constituée de fibres musculaires lisses groupées en faisceaux organisés en deux couches : la circulaire interne et la couche externe, à disposition longitudinale. A son extrémité inférieure cette couche contient un peu de tissu musculaire strié squelettique, localisé autour de l'orifice vaginal (Stevens et Lowe, 1997).

- **L'adventice :** C'est un tissu conjonctif fibreux riche en fibres élastique qui unit le vagin, en avant à la vessie et en arrière au rectum (Dadoune *et al.*, 2007).

1.2. Organes génitaux féminins externes

Les organes génitaux externes sont essentiellement constitués par la vulve ; limitée en haut par le mont de Vénus, latéralement par deux replis cutané-muqueux : les grandes et petites lèvres. Elle comprend de haut en bas ; le clitoris, le vestibule vulvaire : le méat urinaire et l'ouverture du vagin, et enfin les glandes vestibulaires (**Rame et Therond, 2009**).

1.3. Les glandes mammaires

Les glandes mammaires sont des glandes exocrines, apparentées aux glandes sudoripares par leur origine embryonnaire et leur structure histologique (**Dadoune, 1990**).

D'un point de vue histologique, la glande mammaire est constituée de tissu conjonctif, adipeux et de tissu glandulaire épithélial. La proportion varie selon l'âge, le statut hormonal, le poids... etc. Les glandes mammaires présentent sur la partie moyenne de leur face antérieure une zone pigmentée, l'aréole. Le centre de l'aréole est occupé par le mamelon, qui présente les orifices des canaux galactophores ; formés par le drainage des lobes glandulaires. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles ; la partie sécrétrice de la glande (Figure 5) (**Lacombe, 2000 ; Visvader, 2009**).

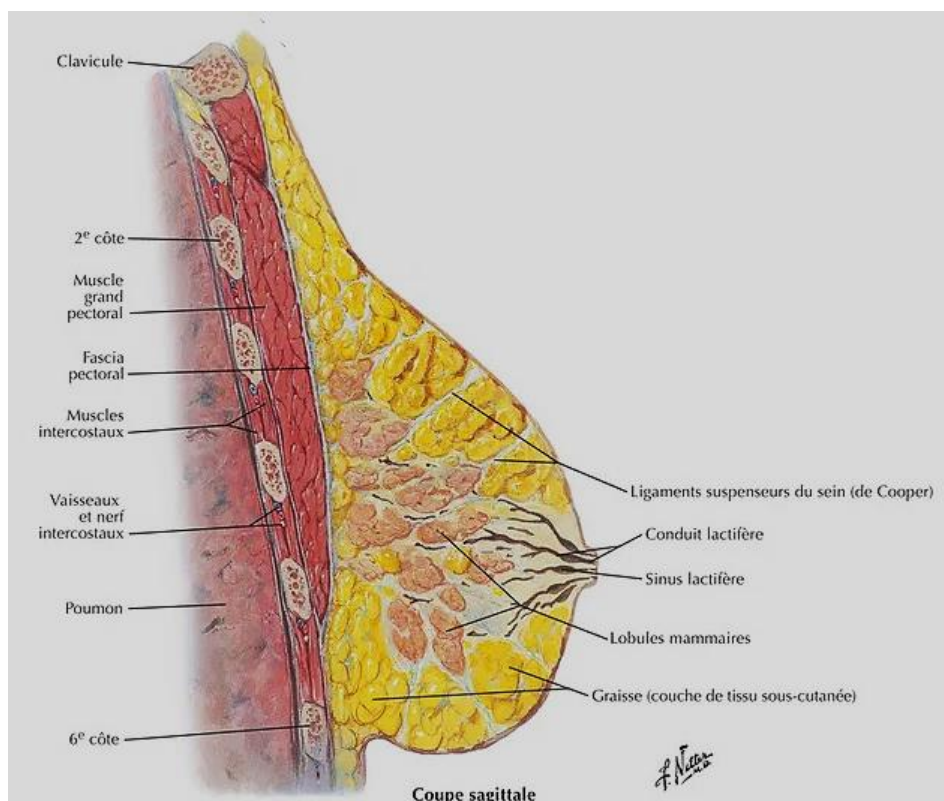


Figure 5 : Anatomie de la glande mammaire (coupe sagittale) (**Frank et al., 2011**).

2. Innervation et vascularisation de l'appareil génital féminin

2.1. Innervation

L'innervation de l'ovaire a une double origine : le plexus ovarien principalement et plexus hypogastrique inférieur accessoire (**Henrion, 1989**).

Le plexus utérin est formé principalement de fibres sympathiques issues des ganglions mésentériques caudaux et des ganglions pelviens ; Le plexus périvaginal est issu du plexus pelvien, formé des fibres orthosympathiques des nerfs hypogastriques et des fibres parasympathiques des nerfs sacraux, enfin les nerfs innervant le vestibule du vagin et la vulve proviennent principalement des nerfs honteux et du plexus pelvien (**Heffner, 2003**).

L'innervation des glandes mammaires est composée en deux groupes de nerfs :

- Les nerfs superficiels, cutanés issus des plexus cervical, brachial et des nerfs intercostaux.
- Les nerfs profonds qui suivent le trajet des vaisseaux dans la glande (**Porzionatoal et al., 2012**).

2.2. Vascularisation

Plusieurs artères assurent la vascularisation de l'appareil génital féminin : l'artère ovarique (collatérale de l'aorte), l'artère utérine (issue de l'artère ombilicale qui provient de l'artère iliaque interne, collatérale de l'aorte), l'artère vaginale (issue de l'artère iliaque interne, collatérale de l'aorte) et l'artère honteuse interne (issue de l'artère iliaque interne, collatérale de l'aorte) (**Giraudet et Collinet, 2014**).

L'irrigation artérielle de la glande mammaire est assurée par des rameaux mammaires médiaux (issus de branches perforantes et des rameaux intercostaux antérieurs de l'artère thoracique interne), l'artère thoracique latérale et thoraco-acromiale ; branches de l'artère axillaire, les artères intercostales postérieures des 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} espaces ; branches de l'aorte thoracique.

Le drainage veineux de la glande mammaire est principalement dirigé vers la veine axillaire, mais aussi partiellement vers les veines thoraciques internes, (**Moore et Dalley, 2007**).

3. physiologie de l'appareil reproducteur de la femme

3.1. Axe gonadotrope

La physiologie de la reproduction chez la femme consiste principalement en deux fonctions importantes ; formation des gamètes femelles (ovocytes) et la sécrétion des différents stéroïdes : œstrogènes et progestérone. Ces mécanismes physiologiques sont sous le contrôle de l'axe neuroendocrinien gonadique correspondant à l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

A la puberté, l'activation de cet axe aboutit à la sécrétion pulsée de la neuro-hormone : Gonadotrophine Releasing Hormone (GnRH) sécrétée par le noyau arqué de l'hypothalamus (**Charles *et al.*, 1998**). Parvient à l'hypophyse par la voie sanguine du système porte hypothalamo-hypophysaire pour se lier à ses récepteurs situés sur les cellules gonadotropes. A ce niveau, elle induit la sécrétion de deux hormones gonadotrophines ; la Folliculo-stimulating Hormone (FSH) et la Luteinizing Hormone (LH) selon le même mode pulsatile (**Martin et Barry, 2006**).

La FSH, sécrétée par l'adénohypophyse, est une glycoprotéine de poids moléculaire voisin de 32000 DA, constituée de 56% d'acides aminés, formée de deux sous unités α et β non identiques, sa demi-vie est de l'ordre de 36 heures. Concernant la LH, il s'agit d'une hormone glycoprotéique, sécrétée également par l'adénohypophyse, d'un poids moléculaire d'environ 27000 DA, constituée par 60% d'acides aminés. La molécule de LH est également formée de deux sous unité α et β non identiques. Sa demi vie est courte, elle est de l'ordre de 6 heures (**Canon- Yannoti *et al.*, 2005**).

La FSH et la LH présentent leurs récepteurs au niveau ovarien, elles sont responsables du contrôle de l'activité cyclique de l'ovaire, qui se traduit par les différentes phases du cycle menstruel.

3.2. Les phases du cycle menstruel et leur régulation

Par définition, le cycle menstruel correspond à la somme des phénomènes physiologiques servant le plus souvent de façon périodique et préparent l'organisme à une éventuelle fécondation. Ce cycle, d'une durée moyenne de 28 jours, est défini par deux phases importantes, la phase folliculaire et la phase lutéale.

3.2.1. La phase folliculaire

La phase folliculaire correspond à la période au cours de laquelle se réalisent la croissance et le développement des follicules ovariens. Elle s'étend du 1er jour au 14ème jour d'un cycle de 28 jours. Les événements qui se déroulent durant cette phase sont régulés par l'ensemble des hormones ; FSH, LH, œstrogènes et progestérone (**Mauvais-jarvaisetsitruk-ware, 1998**).

De plus, ces variations hormonales sont aussi à l'origine des variations structurelles et fonctionnelles qui touchent les autres organes génitaux, à savoir ; les trompes, l'utérus et le vagin (**Encha-Razavi et al., 2008**).

3.2.1.1. Au niveau ovarien

Durant cette phase, deux phénomènes intimement liés se déroulent au niveau de l'ovaire afin d'assurer la production des gamètes femelles ; il s'agit de la folliculogénèse et l'ovogénèse (**Encha-Razavi et al., 2008**).

3.2.1.1.1. La folliculogénèse

La folliculogénèse est le processus qui à partir d'un follicule primordial se forme un follicule mur ovulatoire ou follicule de De Graaf. Cette croissance folliculaire s'effectue de façon continue dès la vie fœtale jusqu'à la ménopause (Figure 7) (**Gougeon, 1996**). La folliculogénèse est caractérisée par trois grandes étapes :

- ❖ **Quiescence** : C'est une étape de « dormance » des follicules primordiaux qui constituent la réserve ovarienne jusqu'au moment où, à partir de la puberté, sont recrutés en vague pour débiter leur croissance (**Gougeon, 2011 ; Anastasio, 2014**).
- ❖ **Croissance basale** : C'est l'évolution des follicules du stade primordial jusqu'au stade antral (Durant 5,5 mois) régulée par des facteurs autocrines et paracrines. L'activation des follicules au repos est indépendante des gonadotrophines. En revanche, de nombreuses molécules sont impliquées dans cette activation ou bien leur maintien au repos. La liaison du ligand à son récepteur à domaine tyrosine kinase active la voie PI3 et conduit à l'entrée en croissance des follicules au repos (**Adhikari et Liu, 2009**). Cette voie de signalisation cellulaire est régulée par des molécules activatrices appartenant à la famille de TGFβ telles que : LIF, insuline, BFG, BMP4, GDF9 et BMP15 ainsi que des molécules inhibitrices telle que : P27, E2, P4... et l'AMH (Hormone antimüllérienne) (**Nilsson et al., 2007**). Ce dernier, appartenant à la famille de facteurs de croissance TGFβ, est produite par les

I: Rappels anatomo-histologiques et physiologie de l'appareil reproducteur de la femme

cellules de granulosa des follicules préantraux et antraux mesurant entre 2 et 5 mm. Après être stimulée par le FOXO3 et FOXL2, l'AMH bloque indirectement la voie de signalisation PI3 en inhibant les molécules activatrices de cette voie ce qui induit donc un effet inhibiteur sur le recrutement des follicules primordiaux (Figure 6) (Durlinger *et al.*, 1999 ; Gougeon, 1999)).

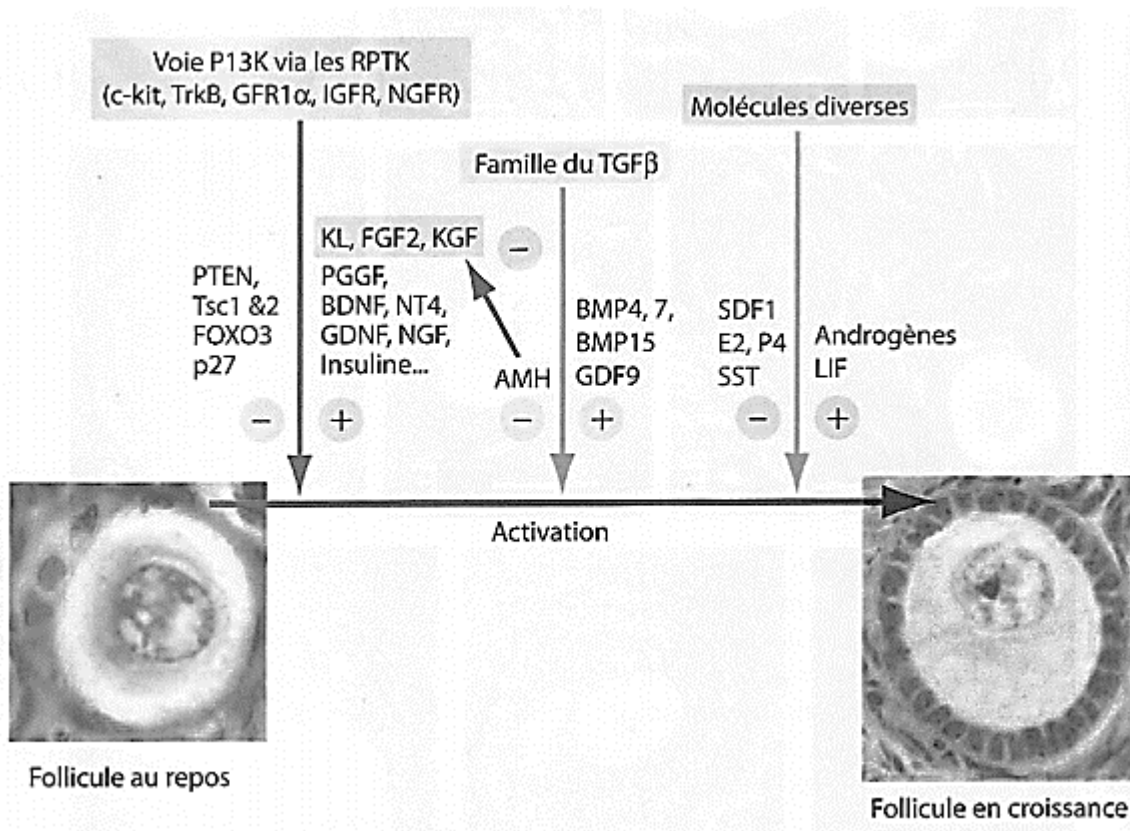


Figure 6 : Activation des follicules au repos (Gougeon, 2011).

KL : Kit ligand , **FGF2 :** Basic fibroblast growth factor , **KGF :** Keratinocyte growth factor, **NT4 :** Neurotrophin 4, **GDNF :** Glial-derived neurotrophic factor, **NGF :** Nerve growth factor, **PTEN :**Phosphatase and tensin homolog 1, **TSC :** Tumor suppressor tuberous sclerosis complex, **FOXO 3 :** Forkhed box O3, **BMP :** Bone morphogenetic protein, **GDF :** Growth differentiation factor, **E2 :** Oestradiol-17 β , **P4 :** Progestérone, **SST :** Somatostatine, **SDF1 :** Chimoattractive cytokine stromal derived factor-1, **LIF :** Leukemia inhibiting factor, **BDNF :** Brain-derived neutrophic factor, **P27 :** Protéine inhibitrice des CDK.

I: Rappels anatomo-histologiques et physiologie de l'appareil reproducteur de la femme

En effet, le premier stade de croissance folliculaire est le grand follicule primaire (Figure 7 D), où les cellules de granulosa possèdent peu de récepteurs à FSH non activés car la FSH ne stimule pas les follicules de diamètre inférieur à 2 mm. Dans le follicule secondaire (Figure 7 F), la thèque est vascularisée, elle se divise en thèque interne produisant d'androgènes et en thèque externe constituée de cellules stromales et de fibroblastes. Le follicule à ce stade est dit : « follicule préantral », il constitue la première classe de follicules en croissance, les cellules de granulosa (CGs) entourant l'ovocyte constituent le *comulus oophorus* (Figure 7 I - M). Ensuite, le follicule se développe en follicule sélectionnable (antral) après accumulation de liquide folliculaire et prolifération des cellules de granulosa pour atteindre un diamètre de 2mm (Gougeon, 2011).

❖ **Croissance terminale (régulée)** : C'est une étape cyclique dépendante des gonadotrophines qui mène à l'ovulation. Dans cette étape il y a le recrutement des follicules antraux susceptibles d'ovuler, la sélection du follicule qui poursuivra sa croissance et sa dominance qui le mènera à l'ovulation. Ainsi, on distingue une :

- **Phase de recrutement** : Les follicules d'une taille supérieure à 2mm présentent une grande sensibilité aux variations gonadotropes, puisque leur vitesse de croissance augmente en réponse au pic intercycle de FSH qui se produit lors de la dégénérescence du corps jaune. Comme dans les petits follicules, l'aromatase est inhibée suite à la pulsativité de LH durant cette phase, engendrant ainsi l'augmentation de la concentration en androgènes et la baisse de celle des œstrogènes (Durlinger, 1999).

En effet, les CGs de ces follicules sont sensibles à FSH en termes de prolifération mais pas en termes de production d'œstrogène (E2) (Gougeon, 1996).

- **Phase de sélection** : C'est parmi ces follicules sélectionnables que le futur follicule ovulatoire sera sélectionné grâce à sa richesse en récepteurs à FSH. Etant le premier à posséder les récepteurs à LH sur ses CGs, il se développe plus rapidement que les autres et entame sa maturation en dépit de la chute de FSH consécutive à l'augmentation de l'inhibine B. Cette dernière stimule fortement la synthèse des androgènes técaux qui seront aromatisés en E2 par les CGs, par la suite les œstrogènes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ceci induit une diminution de FSH qui arrête le développement des follicules non recrutés (Klein *et al.*, 1996).
- **Phase de dominance** : Le follicule dominant va se détacher de la cohorte et prend une taille de 20 à 25 mm de diamètre, tandis que, les autres follicules vont être éliminés par atresie folliculaire. Ce follicule mûre ou le follicule de De Graaf sécrète à lui seul la

I: Rappels anatomo-histologiques et physiologie de l'appareil reproducteur de la femme

presque totalité des œstrogènes. Ceci va exercer un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire induisant un pic de FSH et surtout un pic de LH à l'origine de l'ovulation (Figure 8) (Barillier, 2007).

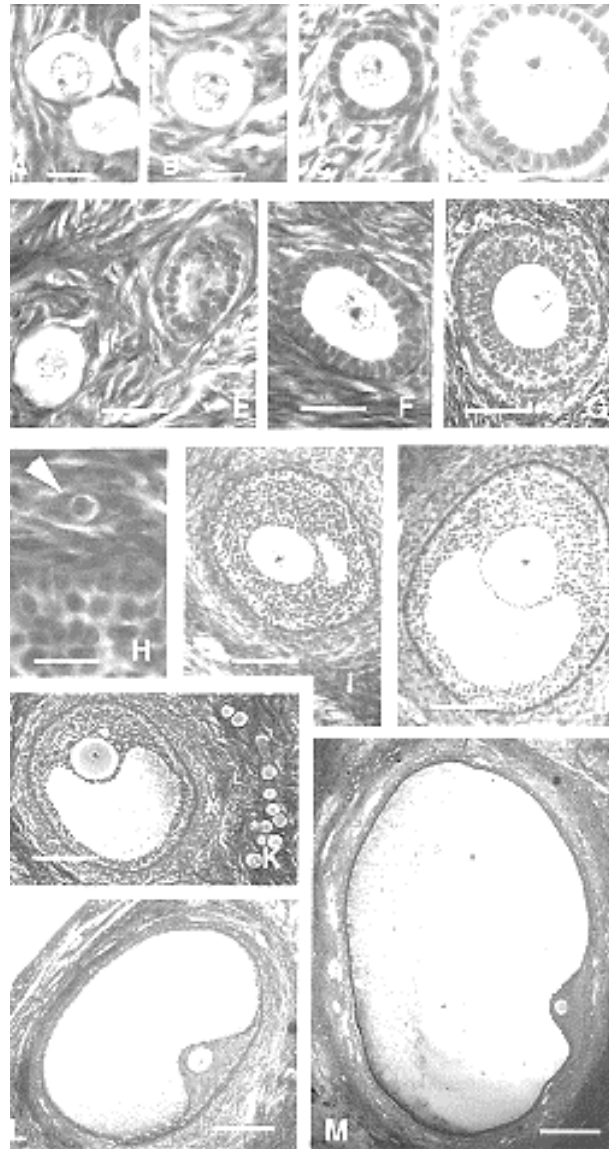


Figure 7 : La folliculogénèse humaine (Gougeon, 2011).

A : Follicule primordial, les CGs aplatis. **B :** Follicule transitoire, les CGs sont aplatis ou cuboïdales. **C :** Petit follicule primaire, une couche de CGs cuboïdales autour d'un petit ovocyte. **D :** Grand follicule primaire, une couche de CGs cuboïdales autour d'un grand ovocyte. **E :** Follicule primaire atrélique. **F :** Follicule secondaire, deux couches de CGs. **G :** Follicule préantral (classe1). **H :** Follicule préantral avec cellules épithéliales (flèches). **I :** Follicule à antrum débutant. **J :** Petit follicule à antrum (classe2). **K :** Petit follicule à antrum (classe3). **L :** Follicule à antrum (classe4). **M :** Follicule sélectionnable (classe5).

3.2.1.1.2. Ovogenèse

Au même temps que le follicule se développe, les ovocytes entament leur croissance mais seul l'ovocyte de follicule dominant va acquérir le matériel cellulaire ainsi que les compétences mitotiques nécessaires aux premières étapes de développement ; il s'agit de l'ovogenèse (**Marieb et Hohen, 2010**).

En effet, l'ovogenèse permet la formation des gamètes femelles à partir d'ovogonies. Ce processus début déjà durant la vie fœtale. A la naissance, il y a un stock d'environ 2 millions d'ovocytes I qui commencent leurs premières divisions méiotiques. Cependant celle-ci se bloque vers la fin de prophase I, et persiste ainsi jusqu'à la puberté ou il ne reste que 400000 ovocytes dont le nombre diminue progressivement jusqu'à la ménopause (**Marieb, 2008**).

3.2.1.2. Au niveau des trompes utérines

Sous l'influence des niveaux élevés d'œstrogènes, l'activité ciliaire et contractile des trompes est augmentée pour préparer le transfert de l'ovocyte de la cavité abdominale, jusqu'à l'utérus après l'ovulation (**Pocock et Richards, 2004**).

3.2.1.3. Au niveau utérin

Les œstrogènes sécrétés par le follicule en cours de maturation agissent à la fois sur l'endomètre et le myomètre pour préparer l'utérus à recevoir un éventuel embryon. Au niveau de la muqueuse utérine, les cellules stromales subissent des mitoses et l'épithélium superficiel étend sa surface (**Rihaoui et al., 2007**). Les tubes glandulaires se multiplient, s'allongent, mais restent droits. Un liquide aqueux facilitant la progression des gamètes est sécrété. L'activité contractile du myomètre utérin, qui est un muscle lisse, est stimulée par les œstrogènes et favorise également l'ascension des spermatozoïdes (**Franchin et Ayoubi, 2009**). Des facteurs de croissance comme le VEGF (Vascularendothelial growth factor) dont les taux sont élevés dès la fin de la phase menstruelle et au début de la phase proliférative, permettent une différenciation capillaire intense. Les artérioles spiralées s'élargissent progressivement. De plus, les œstrogènes stimulent l'expression des récepteurs à la progestérone sur les cellules endométriales. Ainsi, ces dernières sont prêtes à répondre à la progestérone dès le début de la phase lutéale (Figure 8) (**Merviel et al., 2011**).

3.2.1.4. Au niveau du vagin

Les œstrogènes provoquent un épaissement de la muqueuse et une augmentation de la desquamation des cellules épithéliales riches en glycogène. Ce dernier favorise la production

d'acide lactique par les bacilles de Döderlein, ce qui diminue le pH du vagin jusqu'à 3,5 à 5,5 et atténue les risques d'infections au niveau du col de l'orifice utérin.

Les œstrogènes modifient aussi la consistance de la glaire cervicale, afin de favoriser la migration et la survie des spermatozoïdes (**Silbernagl et Despoppulos, 2001**).

3.2.2. Ovulation

Après la décharge ovulatoire, le follicule de De Graaf subit des transformations morphologiques et métaboliques. On outre, les cellules de granulosa et les cellules de *comulus oophorus*, se dissocient les unes des autres. Cette dissociation est induite par des molécules appartenant à la famille d'EGF, les prostaglandines E, GDF9 et la BMP15 produites en réponse à LH (**Gueripel et al., 2006**). Des phénomènes contractiles dans la région de la thèque externe, sous la dépendance du système nerveux autonome (récepteurs β -adrénergiques et muscariniques sur ces cellules) expliquent également la rupture folliculaire. La méiose ovocytaire reprend, permettant à l'ovocyte I bloqué en prophase de première division méiotique d'évoluer en ovocyte II bloquée en métaphase de deuxième division méiotique (ovule fécondable) (Figure 8) (**Merviel et al., 2011**).

3.2.3. Phase lutéale

La phase lutéale est la phase qui suit l'ovulation, elle s'étale du 15^{ème} au 28^{ème} jour du cycle menstruel. Cette phase est caractérisée par la formation du corps jaune résultant des fragments folliculaires après l'expulsion de l'ovocyte, des modifications au niveau de l'endomètre, du vagin et au niveau des glandes mammaires (**Sherwood, 2000**).

3.2.3.1. Au niveau ovarien

Le corps jaune résulte des fragments folliculaires restants après expulsion de l'ovocyte. Après l'envahissement des cellules de la granulosa par les vaisseaux, il existe une perte de distinction entre les cellules de la thèque et de la granulosa (cellules lutéales), ces dernières produisant de la progestérone et de l'estradiol en moindre quantité sous l'effet de la LH qui interagit avec ses récepteurs au niveau des cellules lutéales (**Devoto et al., 2009**). Le corps jaune a une durée de vie limitée de 14 à 16 jours environ. En absence de fécondation, en fin de cycle, le corps jaune dégénère ; c'est l'arrêt de son activité qui induit la chute des sécrétions hormonales et donc absence de rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui permet une augmentation nouvelle de FSH et le déclenchement d'un nouveau cycle (Figure 8) (**Merviel et al., 2011**).

3.2.3.2. Au niveau utérin

Au cours de cette phase, l'endomètre se prépare à l'implantation d'un embryon, l'augmentation du taux de la progestérone, sécrétée par le corps jaune, agit sur l'endomètre sensibilisé par les œstrogènes : les artères spiralées se développent et la couche fonctionnelle se transforme en muqueuse sécrétrice. Les glandes utérines grossissent, s'enroulent et commencent à sécréter du glycogène nourricier, utilisé comme source énergétique, dans la cavité utérine. Le myomètre subit ainsi une hypertrophie globale et sa vascularisation s'accroît (**Sherwood, 2006**).

De plus, en cas de fécondation, l'ovocyte II bloqué en métaphase II termine sa méiose II en expulsant son 2ème globule polaire (**Seguy, 1996**).

En cas d'absence de nidation, les vaisseaux sanguins approvisionnant l'endomètre se contracte suite à un manque de stimulation par les hormones ovariennes. De ce fait, les cellules endométriales qui ne peuvent plus recevoir l'oxygène et les nutriments commencent à se dégénérer, cette étape marque le début de la phase menstruelle d'un nouveau cycle par l'apparition des menstrues (Figure 8) (**Rame et Therond, 2006**).

3.2.3.3. Au niveau du vagin

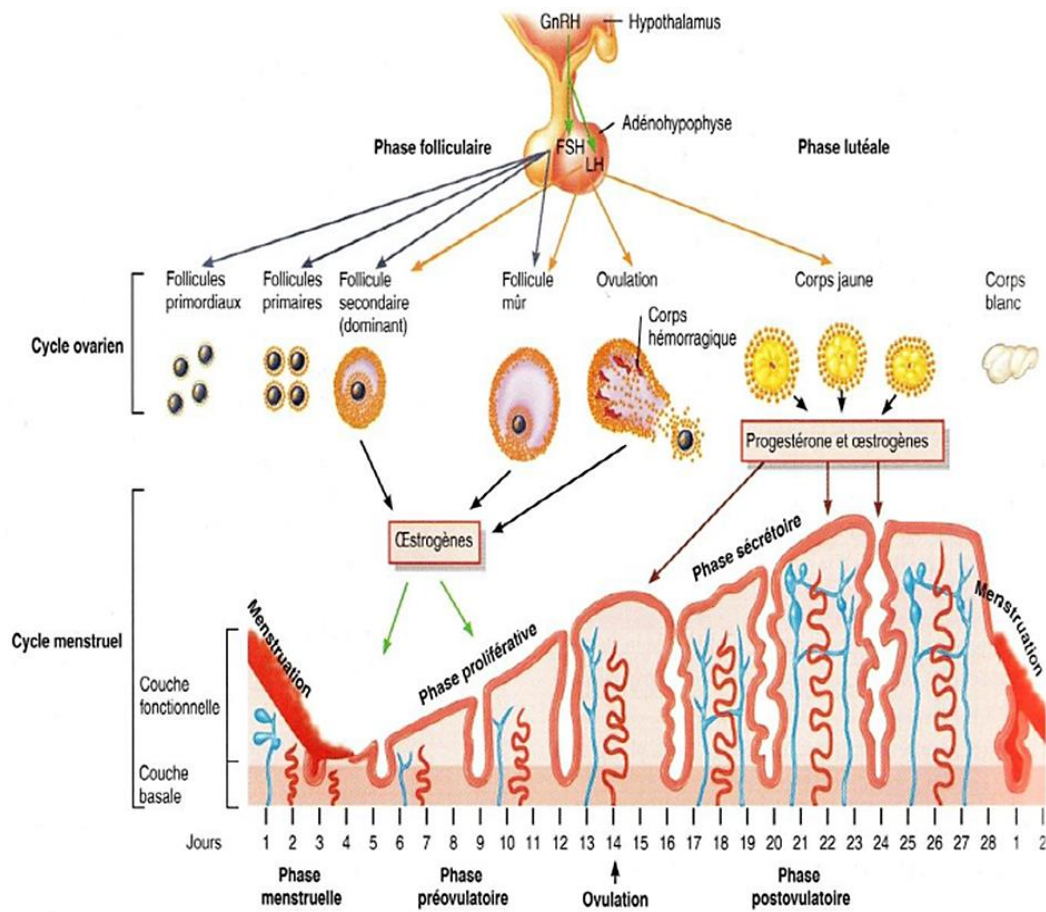
Au niveau des glandes cervicales la progestérone abolit l'effet des œstrogènes. L'orifice utérin est rétréci et la consistance du bouchon cervical est modifiée, de sorte que les spermatozoïdes ne puissent plus le traverser (**Silbernagl et Despoppulos, 2001**).

3.2.3.4. Au niveau de la glande mammaire

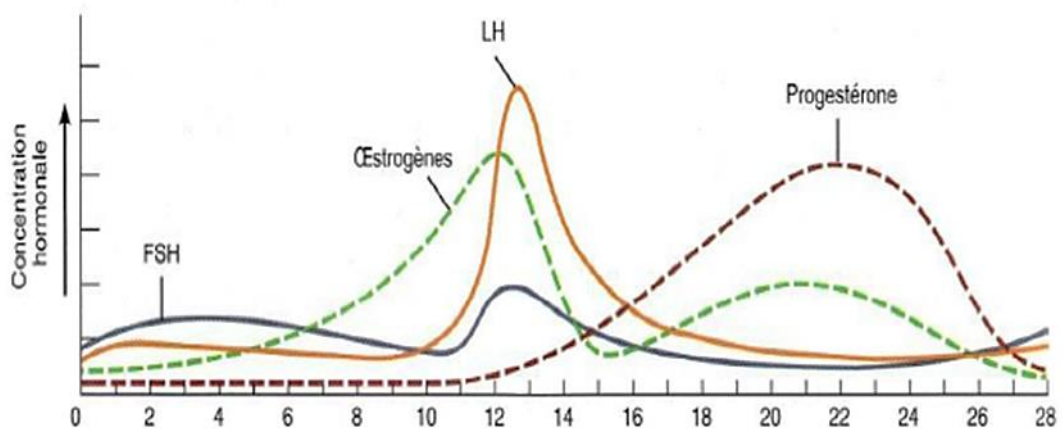
Au cours du cycle menstruel, les œstrogènes stimulent le développement des canaux galactophores durant la phase folliculaire. La densité mammaire peut physiologiquement augmenter au cours de la deuxième moitié de cycle mais de façon habituellement peu marquée.

En effet, le pic de prolifération épithéliale à lieu en phase lutéale, car la progestérone permet la croissance des cellules de la glande mammaire (**White et al., 1998 ; Marieb et Hoehn, 2010**).

I : Rappels anatomo-histologiques et physiologie de l'appareil reproducteur de la femme



(a) : Régulation hormonale des changements survenant dans l'ovaire et l'utérus.



(b) : Variation de la concentration des hormones de l'adénohypophyse et des hormones ovariennes. **GnRH** : Gonadotrophine Releasing Hormone, **FSH** : Hormone folliculostimulante, **LH** : Hormone Lutéinisante.

Figure 8 : Cycle de reproduction chez la femme (Tortora et Derrickson, 2007).

Chapitre II

**Physiologie de la ménopause et
perturbations associées**

1. Généralités

Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'ovaire contient à la naissance un stock définitif de follicules primordiaux, qui correspond à la réserve ovarienne folliculaire. Ainsi la ménopause est due à l'épuisement du stock des follicules primordiaux des ovaires, survenant au terme de la vie génitale de la femme suite à des cycles ovulatoires irréguliers et à des phénomènes d'atrésie folliculaire. Elle entraîne une carence ostrogénique définitive responsable de différentes manifestations cliniques (**Davis, 2015**).

À partir d'environ 38 ans, l'épuisement de la réserve s'accélère, conduisant à un stock compris entre 100 et 1000 follicules au repos lorsque la ménopause survient. Les ovaires deviennent par périodes réfractaires aux gonadotrophines secrétées par l'hypophyse (FSH et LH) d'où une perturbation du cycle menstruel (**Gougeon et Rozenbaum, 2016**).

En effet, l'arrêt des règles est rarement brutal, une longue phase d'irrégularité menstruelle plus ou moins longue le précède, cette phase est appelée la péri-ménopause. Elle est liée à des perturbations hormonales en rapport avec la diminution progressive du capital folliculaire ovarien (**Gougeon et Rozenbaum, 2016**).

Les phénomènes observés au cours de la péri-ménopause s'aggravent et l'épuisement de la réserve folliculaire ovarienne entraîne l'arrêt du fonctionnement ovarien. C'est la définition de la ménopause.

Selon **Gourine *et al.* (2017)**, pour affirmer le diagnostic de la ménopause il doit y avoir au moins un an sans menstruations (douze mois consécutifs d'aménorrhée).

D'après **Gougeon et Rozenbaum (2016)**, l'âge moyen de la ménopause se situe actuellement autour de 50 ans. Dans un certain nombre rare (1 à 4% de la population), les règles s'arrêtent avant 40 ans, c'est le cas de ménopause précoce, situation pathologique d'arrêt prématuré de la fonction ovarienne et donc d'aménorrhée (**Blickenstorfer, 2018**). Parfois, la ménopause ne s'installe qu'après 55 ans, il s'agit alors de la ménopause tardive (**Courbiere et Carcopino, 2011**).

Selon **Gougeon et Rozenbaum (2016)**, Certains facteurs, sont susceptibles d'influencer l'âge de la ménopause tels que :

- La multiparité pourrait différer l'âge d'apparition de la ménopause, les femmes sans enfants (nullipares) sont ménopausée plus tôt que les autres (multipares).

- La malnutrition avance l'âge de la ménopause.
- Les fumeuses étant ménopausées en moyenne un an à deux ans plus tôt que les non fumeuses.
- Les végétariennes sont ménopausées plus tôt que les femmes omnivores.
- Les conditions sociales ou socio-économiques, les classes les plus favorisées sont ménopausées plus tard.
- Les facteurs génétiques (ménopause précoce à 25-30 ans).
- Castration chirurgicale (coelio ou laparatomie).
- Castration chimique : chimiothérapie.
- Castration clinique : analogues de la LH- RH prescrit dans les états cancéreux hormono-dépendants (sein, endomètre) et dans l'endométriose.

Nous avons retrouvé peu de publications Algériennes sur l'âge moyen de la ménopause au niveau national. Cependant, deux études ont été réalisées, l'une au niveau de la région de Douera (Alger) en 2012 qui a estimé que l'âge moyen de la ménopause varie entre 47ans et 59ans en moyenne $47\pm 5,1$ ans. Alors qu'au niveau de la wilaya d'Oran en 2017, l'étude a confirmé que l'âge médian d'installation de la ménopause est de 49 ans.

2. Physiologie de la ménopause

Étymologiquement, le terme ménopause a comme origine deux mots grecs : « ménos » = mois, menstrus et « pausis » = cessation, il signifie donc la cessation des menstruations ou l'arrêt définitif des règles (**Taurelle et Tamborini, 1997**).

La ménopause est un phénomène physiologique, une étape de vie qui touche toutes les femmes et qui correspond à la fin de la période de reproduction. Elle se déclenche inéluctablement aux alentours de la cinquantaine et s'accompagne de symptômes différents d'une femme à une autre (**Basdevant et Gompel, 1995**).

2.1. Les différentes phases de la ménopause

La ménopause se divise en trois différentes phases, la péri ménopause, la ménopause et la post ménopause dont les frontières d'installation de chacune d'elles sont ainsi difficiles à déterminer (Figure 9) (**Drapier-Faure et Jamin, 2003**).

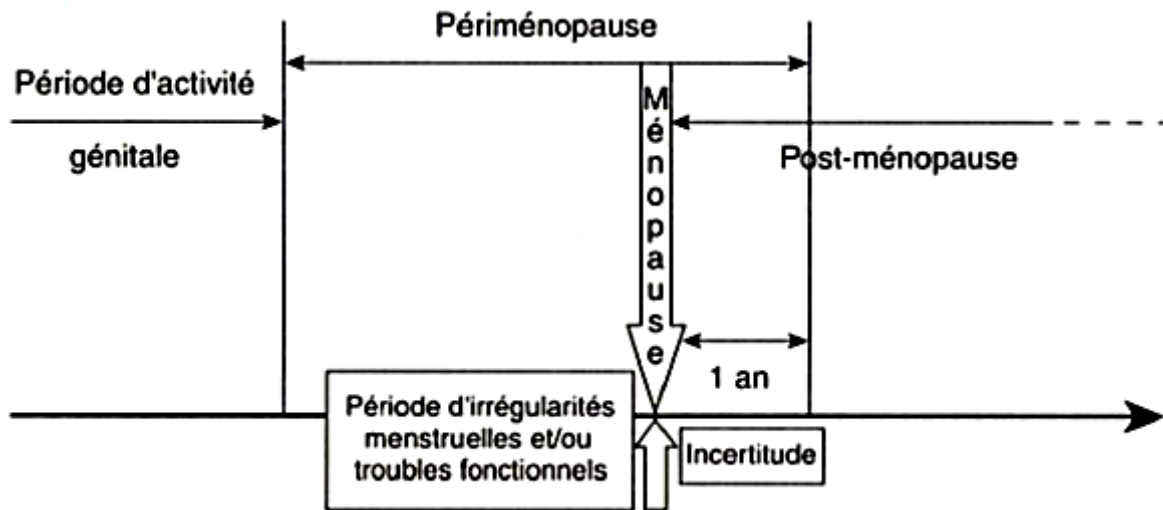


Figure 9 : Chronologie schématique de la transition ménopausique (Drapier-Faure et Jamin, 2003).

2.1.1. La péri ménopause

D'après la Massachusetts Women's Health Study, la péri ménopause est une période de transition de la vie génitale féminine, consécutive à la perte progressive du fonctionnement ovarien suite à l'épuisement du capital folliculaire. Cette phase débute avec les premières irrégularités menstruelles et se caractérise par une large fluctuation hormonale (Rozenbaum, 1994 ; Burger *et al.*, 2008). Elle se déroule sur plusieurs mois voire quelques années et précède la ménopause (Drapier-Faure, 1999).

La péri ménopause évolue en deux phases :

2.1.1.1. Cycles raccourcis avec syndrome d'hyperoestrogénie prédominant

Ce stade correspond à une altération des phénomènes de recrutement et de dominance folliculaire. Ceci est associé à une diminution de la sécrétion de l'inhibine B particulièrement accrue à partir de 40 ans. Il s'en suit une augmentation de FSH ayant pour conséquence :

- Une maturation accélérée de nombreux follicules induisant un raccourcissement du cycle aux dépens de la phase folliculaire.
- Une augmentation de l'oestradiolémie en phase préovulatoire et lutéale. Celle-ci est liée au phénomène de maturation multi folliculaire ainsi qu'à une augmentation de l'activité de l'aromatase dans les cellules de la granulosa sous l'effet des taux croissants de FSH. Cette hyperoestrogénie s'exprime cliniquement par un syndrome prémenstruel (SPM).

Elle peut aussi révéler certaines pathologies oestrogéno-dépendantes (**Robin *et al.*, 2012 ; Gougeon et Rozenbaum, 2016**).

Au cours de cette phase les ovulations sont de moins bonne qualité et le corps jaune qui en résulte est dit « inadéquate » c'est-à-dire incapable de sécréter suffisamment de progestérone, ce qui aggrave encore le SPM (**Lopes et Trémollières, 2004**).

2.1.1.2. Irrégularités menstruelles avec syndrome d'hypoestrogénie prédominant

Au fur et à mesure du vieillissement ovarien, les follicules deviennent de plus en plus résistants aux gonadotrophines. L'intensité de ce phénomène varie d'un follicule à l'autre, si bien que certains n'auront plus la capacité de répondre à la FSH alors que d'autres au contraire auront une hypersensibilité à cette gonadotrophine (**Lopes et Trémollières, 2004**).

Ainsi la longueur des cycles sera variable selon qu'il y ait ou non maturation folliculaire terminale ou pas.

Deux phénomènes qui pourront alors s'alterner :

- Présence d'un hypofonctionnement ovarien prédominant avec syndromes d'hypoestrogénie : se manifestent alors tous les symptômes associés à la ménopause : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, troubles du sommeil, de l'humeur, troubles génitaux, urinaires et début de déminéralisation.
- Présence de phase d'hyperstimulation endogène responsable d'un SPM : de façon aléatoire, du fait d'une sensibilité accrue à FSH, une maturation plurifolliculaire peut avoir lieu entraînant une hyperestrogénie voire éventuellement une ovulation (**Robin *et al.*, 2012**).

En plus, les taux sériques moyens d'AMH commencent à diminuer dès la phase périménopausique, pour être nulles après la ménopause suite à l'épuisement de la réserve ovarienne folliculaire (Figure 10) (**La Marca *et al.*, 2009**).

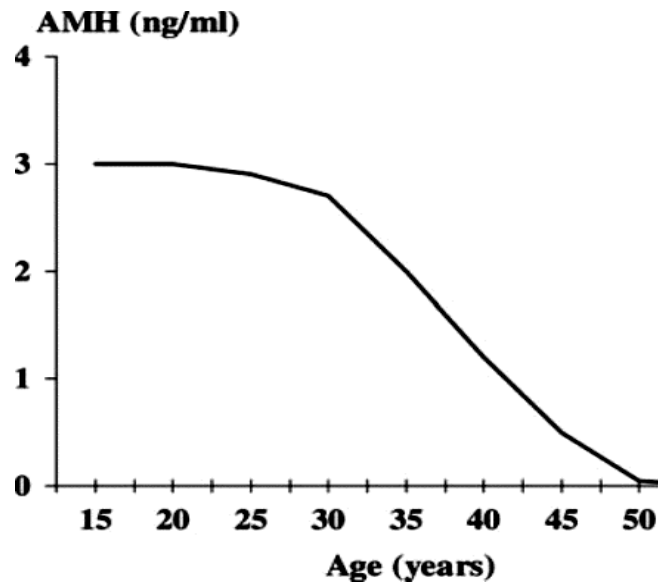


Figure10 : Les taux sériques moyens d'AMH (La Marca *et al.*, 2009).

2.1.2. La ménopause

La ménopause est une interruption physiologique des cycles menstruels, due à la cessation définitive des sécrétions ovariennes, donc le taux d'œstrogènes chute et la paroi interne de l'utérus ne sera donc plus stimulée et les menstruations cesseront complètement.

L'arrêt définitif des règles correspond à une perte de la fonction de reproduction liée à la disparition folliculaire (Figure11) et aux modifications de sécrétions stéroïdiennes. Ceci a pour conséquence un effondrement du taux de 17β -œstradiol, avec une augmentation réactionnelle du taux de gonadotrophines (d'abord la FSH puis la LH) (Hall *et al.*, 2016).

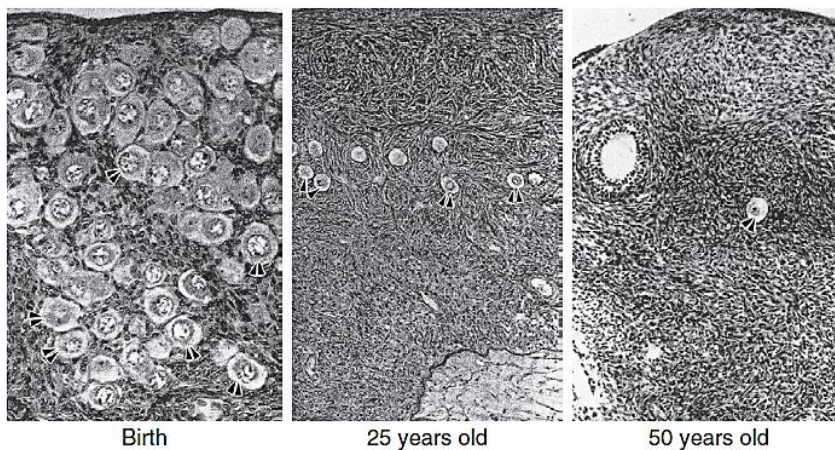


Figure 11 : Photomicrographies du cortex des ovaires humains de la naissance à 50 ans.

(Flèches) Les petits follicules primordiaux (Erickson, 1986).

2.1.3. La post ménopause

La post ménopause ou ménopause confirmée correspond à la période de la vie de la femme qui se déroule après l'arrêt définitif des menstruations.

Cette période représente un arrêt définitif du fonctionnement des ovaires, il n'y a donc plus de sécrétions hormonales ovariennes (**Rozenbaum, 1997**).

L'ovaire post-ménopausique est d'un volume inférieur à celui de l'ovaire en activité. Le cortex, aminci suite à l'épuisement de la réserve ovarienne, est composé de cellules du stroma arrangées en faisceaux plus ou moins tourbillonnants. Contrairement au cortex, le volume de la zone médullaire est augmenté, principalement en raison de l'accumulation de corps jaune au stade ultime de leur involution (*corpora albicans*) (**Gougeon, 2014**).

En ménopause confirmée, le taux des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH est élevée, reflet de l'atrésie folliculaire, et liée à la chute de la sécrétion de l'inhibine B, puis des stéroïdes sexuels et notamment de l'œstradiol (Figure 12) (**Lopes et Trémollières, 2004**).

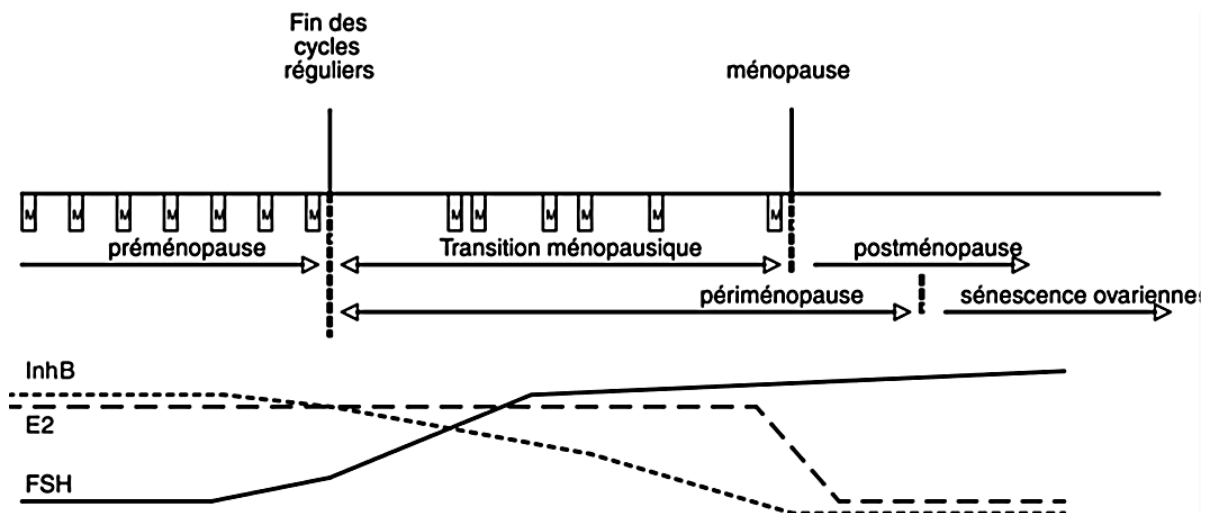


Figure 12 : Installation de la ménopause et évolution des niveaux circulants d'inhibine B (InhB), d'œstradiol 17 β (E2) et de FSH durant cette période. D'après **Burger et al. (2008)**.

M : menstruation. **Préménopause** : vie reproductive de la femme.

Les fibroblastes du stroma ne s'organisent plus en thèque mais donnent naissance au stroma hyperplasique sous l'effet d'une hyperstimulation hypophysaire, stroma intervenant dans la sécrétion d'androsténone. Le stroma ne s'arrête donc jamais entièrement de fabriquer des œstrogènes, mais sa production diminue à des concentrations insuffisantes pour provoquer des menstruations (**Gallagher et Riggs-Ldelucah, 1985**).

En revanche, la production ovarienne d'œstradiol est compensée par une augmentation de la transformation périphérique (tissus adipeux, muscles) des androgènes surrénaliens, notamment de l'androsténone en estrone (E1) (Courbiere et Carcopino, 2009).

En post-ménopause, la production d'œstradiol n'est donc plus que la conséquence de la conversion périphérique des androgènes surrénaliens. Cette imprégnation oestrogénique résiduelle peut varier d'une femme à l'autre, essentiellement en fonction du degré d'adiposité et de la capacité d'aromatation des androgènes par le tissu adipeux (Figure 13) (Taurelle et Tamborini, 1997).

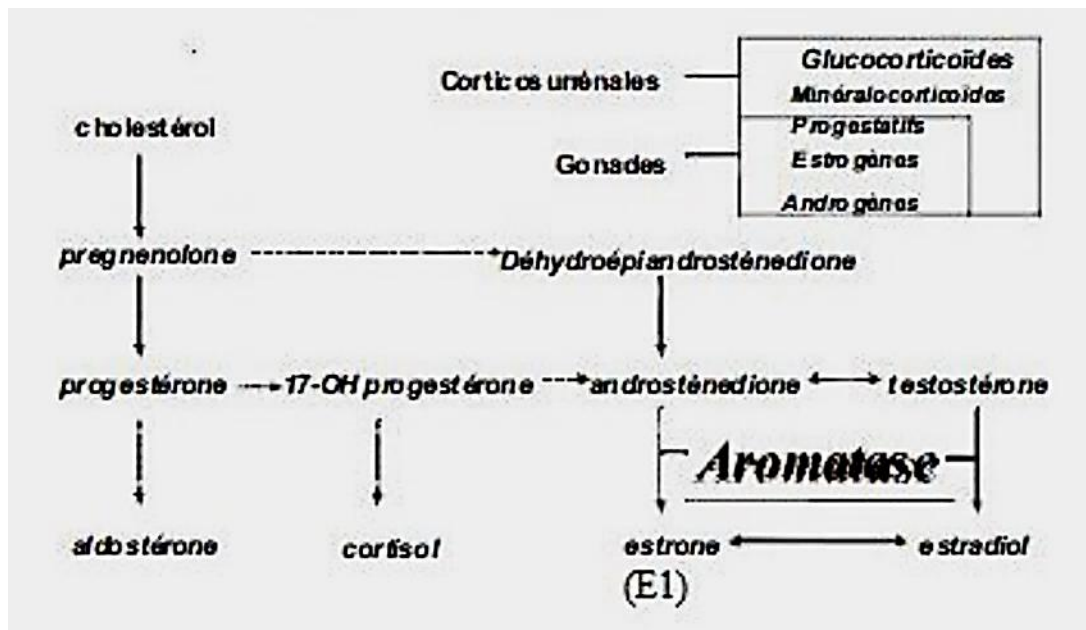


Figure 13 : Transformation périphérique des androgènes surrénaliens (Molnar, 1975).

3. Troubles au cours de la ménopause

Les symptômes de la ménopause peuvent être pénibles. Les changements hormonaux qui débutent pendant la transition ménopausique affectent de nombreux systèmes biologiques. En conséquence, les signes et symptômes de la ménopause comprennent des troubles liés au système nerveux central : modifications métaboliques, pondérales, cardiovasculaires, musculo-squelettiques, atrophie urogénital, atrophie cutanée et dysfonctionnement sexuel.

La base physiologique de ces manifestations est en train de devenir complexe et liée, mais sans s'y limiter à la privation d'oestrogène. Les résultats issus principalement d'études longitudinales de population ont montré que des facteurs ethniques, géographiques et

individuels influent sur la prévalence et la gravité des symptômes. De plus, et d'une grande importance pour la pratique clinique, les dernières recherches ont mis en évidence comment certains symptômes de la ménopause peuvent être associés à l'apparition d'autres troubles et pourraient donc servir de prédicteurs des risques futurs pour la santé des femmes ménopausées (Monteleone *et al.*, 2018 ; Karageorgiou *et al.*, 2020 ; O'Neill et Eden, 2020).

3.1. Symptômes vasomoteurs et troubles du sommeil

3.1.1. Symptômes vasomoteurs

Les modifications de la thermorégulation sont la principale hypothèse sous-jacente aux symptômes vasomoteurs (Freedman, 2005).

La ménopause est associée à une réduction de la zone à neutralité thermique du corps. Le circuit thermorégulateur est composé d'éléments fonctionnels sous contrôle catécholaminergique et / ou sérotoninergique, et l'hypothalamus attribue un rôle clé dans l'intégration des informations thermiques et dans le contrôle des réactions thermorégulatrices (Boulant, 2000).

Ainsi des augmentations mineures de la température corporelle centrale peuvent déclencher une réaction thermorégulatrice excessive par vasodilatation périphérique et transpiration (Rossmanith et Rueberdt, 2009).

En effet, pendant la péri ménopause, les cycles hormonaux se désynchronisent, conduisant à des niveaux erratiques d'hormones sexuelles, qui souvent culminent et chutent (Hale *et al.*, 2009). Un dysfonctionnement thermorégulateur pourrait résulter d'une mauvaise adaptation du cerveau à cette acyclicité, avec des altérations de la fonction des voies noradrénergiques et sérotoninergiques, qui ont un déterminant dans la stabilisation de la zone thermoneutre (Rossmanith et Rueberdt, 2009).

Bien que les études initiales aient rapporté que les impulsions de LH se produisent pendant les bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées, un lien de causalité n'a jamais été trouvé (Hale *et al.*, 2003). L'hypothèse émergente liant ces deux événements dans le temps implique la découverte que les neurones kisspeptine, neurokinine B et dynorphine (KNDy), qui se projettent dans la zone thermorégulatrice préoptique, régulent également l'impulsion hypothalamique de la GnRH, très probablement en méditant une rétroaction négative œstrogène-dépendante de la sécrétion de LH. À la post ménopause, les neurones KNDy subissent une hypertrophie et l'expression des gènes codant pour la neurokinine B et la

kisspeptine augmente en raison du retrait des œstrogènes, conduisant à une signalisation accrue des effecteurs de dissipation thermique dans le système nerveux central (SNC) et aux neurones GnRH (**Rance *et al.*, 2013**).

De plus, des concentrations circulantes plus élevées de cortisol et de noradrénaline ont été également signalées chez les femmes en transition ménopausique ou aux premiers stades postménopausiques (**Gordon *et al.*, 2016**). En effet, une augmentation du cortisol pourrait activer une réponse au stress avec une augmentation conséquente des catécholamines, de l'adrénaline et de la noradrénaline, qui, à leur tour, induisent une vasodilatation (Figure 14) (**Woods *et al.*, 2006**).

3.1.2. Troubles de sommeil

Les mécanismes biologiques sous-jacents aux troubles du sommeil qui se développent lors de la transition ménopausique ne sont toujours pas clairs. Il a été constaté que des niveaux inférieurs d'inhibine B, prédisent fortement une mauvaise qualité du sommeil (**Freeman *et al.*, 2007 ; Kurita *et al.*, 2016**) chez les femmes à la fin de la transition ménopausique et à la post ménopause, alors que les taux urinaires moyens de FSH, ont été associés à une mauvaise qualité du sommeil chez les femmes périménopausées (**Techernof *et al.*, 2004 ; Kravitz *et al.*, 2015**).

Les femmes ménopausées montrent également un début avancé de libération de mélatonine par rapport aux femmes préménopausées (**Pines, 2016**), par conséquent, la phase circadienne avancée pourrait contribuer à un réveil tôt le matin, une plainte fréquente chez les femmes ménopausées (**Epperson *et al.*, 2013**).

De plus, l'apnée obstructive du sommeil pourrait intensifier les difficultés de sommeil chez les femmes ménopausées. Une diminution des taux de progestérone, un stimulant respiratoire, chez la femme en péri ménopause pourrait être la cause sous-jacente de ce trouble respiratoire nocturne (Figure 14) (**Andersen *et al.*, 2006**).

3.2. Changements cognitives et migraine

3.2.1. Changements cognitives

L'œstradiol joue un rôle majeur dans les performances cognitives. Des études anatomiques ont démontré que l'hippocampe et le cortex préfrontal, qui assurent la médiation de la mémoire épisodique et de travail, expriment des niveaux élevés de (RE) (**Genazzani *et al.*, 2007**).

Dans ces zones du SNC, l'activation des (RE) dépendante de l'œstradiol peut moduler la synthèse, la libération et le métabolisme des neurotransmetteurs (tels que la sérotonine, la dopamine et l'acétylcholine) et des neuropeptides (tels que la β -endorphine et les neurostéroïdes, à savoir l'alloprégnanolone et la déhydroépiandrostérone (DHEA) et peut également influencer l'excitabilité électrique, la fonction et les caractéristiques morphologiques des synapses. Ainsi, des niveaux instables d'œstrogènes pendant la péri ménopause pourraient provoquer les déficits cognitifs transitoires qui sont observés cliniquement en cette période (**Genazzani et al., 2007**).

De plus, il a été démontré que l'augmentation concomitante des taux de LH qui se produit avec une insuffisance ovarienne pourrait entraîner un dysfonctionnement cognitif (**Blair et al., 2016**).

Un peu plus loin, des niveaux persistants de FSH et de LH ont été associés à la maladie d'Alzheimer chez les femmes ménopausées. On suppose que ces hormones pourraient être responsables d'une production accrue d'amyloïde- β , un constituant principal des plaques séniles (**Short et al., 2001**).

L'hypothèse biologique probable la plus reconnue sous-tendant les changements d'humeur est que les fluctuations des niveaux d'hormones stéroïdes pourraient déclencher une dépression péri-ménopausique. En particulier, des taux d'œstrogènes fluctuants peuvent entraîner une dérégulation des voies de la sérotonine et de la noradrénaline dans le SNC, car l'œstrogène facilite un nombre d'actions de la sérotonine et de la noradrénaline, en particulier en modulant la liaison aux récepteurs et la disponibilité de ces neurohormones au niveau synaptique (**Schmidt et Rubinow, 2010**).

Par ailleurs, la dérégulation de l'axe hypothalamo- hypophyso-surrénalien, qui est corrélée aux fluctuations de l'œstradiol, pourrait être impliquée dans la physiopathologie de la dépression péri-menopausique. De plus, des événements très stressants de la vie semblent contribuer fortement à l'apparition des symptômes dépressifs lors de transition ménopausique (Figure 14) (**Gordon et al., 2016**).

3.2.2. Migraine

La migraine chez la femme est déclenchée par la baisse soudaine des taux d'œstrogènes qui survient immédiatement avant les règles (**Wöber et al., 2007**).

Il y a de plus en plus de preuves que les changements dans les taux d'œstradiol dans le cerveau, pendant la transition ménopausique ou au début de la période postménopausique pourraient précipiter une sorte d'inflammation neurogène caractérisée par une vasodilatation, la libération de médiateurs pro-inflammatoires et une extravasation plasmatique, entraînant ainsi une douleur lancinante et pulsatile, généralement rapportée (Figure 14) (**Karkhaneh et al., 2015**).

3.3. Les troubles urogénitaux et fonction sexuelle

Les voies génitales et urinaires inférieures partagent une origine embryonnaire commune chez la femme et expriment un nombre élevé de RE pendant les années de reproduction (**Nappi et Palacios, 2014**), en conséquence, ces deux tissus sont affectés par une hypoœstrogénie à long terme pendant la ménopause. D'un point de vue histologique, après la ménopause, ces tissus présentent une teneur en collagène ainsi d'élastine réduite, un amincissement de l'épithélium et une fonction modifiée des cellules musculaires lisses (**Macbride et al., 2010 ; Nappi et Palacios, 2014**). Le flux sanguin vaginal est réduit, ainsi que la lubrification et l'élasticité du vagin, entraînant un rétrécissement de paroi vaginal (**Nappi et Palacios, 2014**).

L'absence d'activité ostrogénique dans le trigon de la vessie et de l'urètre pourrait diminuer le seuil sensoriel et abaisser la pression de fermeture urétrale (**Mannella et al., 2013**).

En parallèle, les changements dans l'activité sexuelle chez la femme ménopausée dépendent des changements du désir sexuel, la dyspareunie due à la sécheresse vaginale et de l'état de santé général. Des associations importantes entre les niveaux d'hormones reproductrices endogènes et fonction sexuelle chez la femme ménopausée ont été signalées et généralement associés au niveau de testostérone et de Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS), soutenant un rôle des androgènes dans la fonction sexuelle féminine (Figure 14) (**Woods et al., 2010 ; Randolph et al., 2015**).

3.4. Changements métaboliques et cardiovasculaires

D'un point de vue endocrinologique, des études longitudinales ont révélé que la transition ménopausique se caractérise par un passage d'un état hormonal à prédominance œstrogène à un état androgène en raison d'une augmentation des taux de testostérone biodisponible (**Sutton-Tyrrell et al., 2010 ; Janssen et al., 2015 ; Muka et al., 2016**). L'augmentation des taux de gonadotrophine entraîne la sécrétion ovarienne d'androgènes après la ménopause, ce

qui stimule l'accumulation de graisse dans les préadipocytes viscérales (**Robinson et Cardozo, 2003**).

L'augmentation des niveaux de testostérone biodisponible et la diminution des taux de Sex hormone-binding globulin (SHBG) sont exacerbées par la résistance à l'insuline, et sont prédictifs d'un diabète de type 2, ainsi une obésité abdominale, caractéristiques du syndrome métabolique (**Kalyani et al., 2009**). De plus le manque d'œstrogènes favorise l'accumulation et la distribution centrale de tissu adipeux (**Leeners et al., 2017**).

L'accident vasculaire cérébral ischémique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, sont des complications cardiovasculaires, le plus souvent tardives, de l'athérosclérose ; phénomène inflammatoire artériel chronique, induit par un excès de cholestérol circulant (Figure 14) (**Garcia et al., 2016**).

3.5. Perte musculaire

Des études indiquant la présence de récepteurs spécifiques aux œstrogènes sur le tissu musculaire, donc la perte de l'exposition de ces récepteurs peut réduire la qualité intrinsèque du muscle squelettique en défavorisant la liaison de la myosine à l'actine lors de la contraction musculaire (**Wiik et al., 2009 ; Lowe et al., 2010**).

En plus, la ménopause entraîne une baisse marquée des concentrations sériques moyennes d'hormone de croissance (GH). La sécrétion de GH est considérablement influencée par les taux d'œstrogènes, qui se produisent probablement par stimulation des récepteurs α spécifiques aux œstrogènes dans le système nerveux central (**Cosma et al., 2008**). Ainsi, une carence en œstrogènes pourrait contribuer à la baisse des concentrations de GH liée au vieillissement. Cette baisse des taux de GH entraîne une réduction de 1 à 1,5% de la masse musculaire chez les femmes à partir d'environ 40 ans (**Janssen et al., 2000**), qui s'accompagne d'une augmentation de la teneur en graisse viscérale (**Clasey et al., 2001**).

Par ailleurs divers facteurs tels que l'augmentation du poids corporel avec l'âge en particulier l'adiposité viscérale et l'hyperinsulinémie, à leur tour, peuvent réduire d'avantage la sécrétion de GH (**Clasey et al., 2001**), les niveaux accrus de cytokines pro-inflammatoires, le stress oxydatif qui surviennent à la ménopause et ainsi la sécrétion de testostérone, pourraient également favoriser le catabolisme musculaire ; par la suite, déterminent une diminution de la masse musculaire, de la force et de la mobilité chez les femmes ménopausées (Figure 14) (**Kurina et al., 2004 ; Carville et al., 2006**).

3.6. Déséquilibre au niveau du remodelage osseux

Le changement le plus important dans le système musculo-squelettique pendant la ménopause est sans doute la perte de la densité minérale osseuse (DMO).

Lorsque les taux d'œstrogènes diminuent après la ménopause, la résorption osseuse dépasse la formation osseuse à chaque cycle de remodelage osseux, ce qui entraîne une perte nette de masse osseuse. En effet, les taux circulants de marqueurs de résorption osseuse tels que le N-télopeptide du collagène de type 1 et le télopeptide C-terminal du collagène de type 1 augmentent de 90% après la ménopause, alors que les marqueurs de la formation osseuse n'augmentent que de 45%. Les œstrogènes sont connus pour stimuler la prolifération et la différenciation des ostéoblastes, favorisant ainsi le dépôt et la minéralisation de la matrice osseuse, et peuvent également induire l'apoptose dans les ostéoclastes (**Garnero *et al.*, 1996**).

Leur effet sur les ostéoblastes, les ostéoclastes et les ostéocytes se produit par l'activation des récepteurs de haute affinité aux œstrogènes. Dans les os, la carence en œstrogènes conduit également à l'activation des cellules immunitaires et de cytokines pro-inflammatoires qui en résulte améliore la résorption osseuse (**Eastell *et al.*, 2016**).

De plus, les récepteurs aux œstrogènes sont présents dans les tissus articulaires et l'hypoestrogénie pourrait affecter le cartilage, l'os périarticulaire, les ligaments et la capsule articulaire (Figure 14) (**Roman- Blas *et al.*, 2009**).

3.7. Vieillesse cutané

Il a été démontré que la teneur totale en collagène diminuait à un taux moyen de 2,1% par an chez les femmes ménopausées sur une période de 15 ans (**Calleja-Aguis et Brincat, 2012**). Par conséquent, l'épaisseur de la peau diminue à un taux de 1,13% par an (**Jack *et al.*, 2016**). Les taux de mélanocytes dans la peau diminuent également à un taux de 10 à 20% sur une période de 10 ans, entraînant une dépigmentation focale et une couleur inégale de la peau (**Gartoulla *et al.*, 2016**). Ces changements cutanés sont aggravés par l'atrophie du réseau vasculaire cutané qui survient après la ménopause, entraînant une réduction de l'apport de nutriments et d'hormones (Figure 14) (**Jack *et al.*, 2016**).

3.8. Chute de cheveux

La chute des cheveux pourrait être due à une modification du rapport œstrogène-androgène favorisant une activité androgénique accrue, entraînant une diminution de la durée de la phase anagène du follicule pileux (**Piérard-Franchimont *et al.*, 2013**). La dihydrotestostérone, la

forme active de testostérone est responsable de l'involution progressive des follicules pileux du cuir chevelu. La phase anagène de la croissance des cheveux est progressivement raccourcie, tandis que la phase télogène est allongée, conduisant, au cours de cycles successifs, à l'involution des follicules pileux (**Blume-Peytavi, 2012**).

En revanche, l'activité androgénique a un effet sur la pousse des poils du visage ; Ils sont responsables de l'augmentation de la taille du follicule pileux, du diamètre de la tige capillaire et de l'augmentation de la durée de la phase anagène des cheveux terminaux. Par conséquent, près de 50% des femmes rapportent une croissance excessive des poils du visage après la ménopause (Figure 14) (**Price, 2003**).

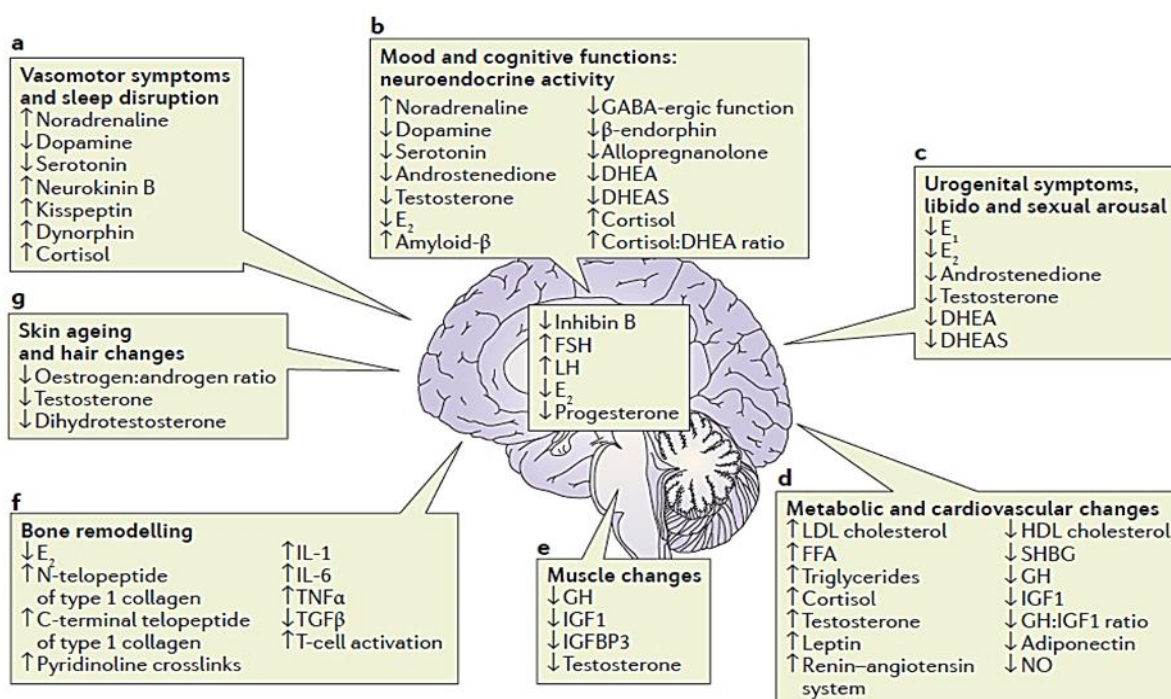


Figure 14 : Implications endocriniennes des symptômes et des changements de la ménopause (**Monteleone et al., 2018**).

3.9. Modifications tissulaires au niveau de la glande mammaire

L'hypoestrogénie est responsable d'une atrophie de la glande mammaire mais le volume du sein ne diminue pas toujours, compensé par l'augmentation des tissus gras. Le tissu conjonctif devient plus dense et homogène, avec altération des fibres élastiques et collagènes aboutissant à une ptose mammaire. Les mamelons deviennent petits et perdent leur pouvoir érectile (**Payer, 2008 ; Cerimes, 2011**).

3.10. Autres symptômes

Les perturbations hormonales observées au cours de la ménopause sont responsables de l'apparition de l'ensemble de risques oncologiques (cancer de l'endomètre, cancer de sein, prolactinome ...etc).

D'un autre côté, les muqueuses buccales et gingivales subissent une atrophie, l'involution des acini des glandes salivaires principales entraîne une hyposialie (**Garcia, 2004**).

En plus, le déséquilibre hormonal est responsable d'une déshydratation, d'une diminution de la souplesse des vaisseaux et d'une rigidité musculaire : une diminution du tonus, de l'élasticité de l'épithélium et du muscle strié est retrouvée au niveau des cordes vocales (**Leskens, 2011**).

Par ailleurs, des modifications ophtalmiques sont constatées chez les femmes ménopausées. Il existe une relation entre de faibles taux sériques d'œstrogènes, la présence de symptômes ménopausiques et l'apparition de cataracte. Des récepteurs ostrogéniques ont été décelés dans le tissu oculaire (**JOGC, 2006**).

4. Diagnostic de la ménopause

L'identification de la ménopause est essentiellement clinique. Il se base sur l'absence des règles (aménorrhée) durant au moins un an (**Courbière et Carcopino, 2011 ; Baffet, 2012 ; Jupin, 2014**).

Lorsqu'il n'est pas possible d'attendre un an d'aménorrhée pour porter le diagnostic, un dosage de FSH, d'oestradiolémie (Un taux sérique de FSH > 40 UI / L et baisse du taux d'œstrogènes < 20pg/ml) et d'AMH peut être réalisé (**Kahwati et al., 2005**).

L'échographie vaginale pour mesurer le volume ovarien et le nombre de follicules antraux aide également au diagnostic.

4.1. Diagnostic clinique

La ménopause se manifeste cliniquement par un syndrome climatérique, du fait de la carence ostrogénique (effondrement de la sécrétion ovarienne en 17 β -estradiol).

Elle est donc marquée par des troubles du cycle menstruel et la dysovulation. La femme consulte pour des cycles de durée anormale avec hypoménorrhée ou au contraire ménorragie ; apparition de métrorragies prémenstruelles, raccourcissement du cycle, des

spanioménorrhées. Ces troubles sont souvent associés à des troubles circulatoires à types de prise de poids, acroparesthésie, céphalées, migraines (**Lansac, 2002**).

Les signes climateriques sont : les bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes et des signes gynécologiques tels qu'une atrophie des petites lèvres, vaginite atrophique, dyspareunie, involution adipeuse du tissu mammaire (**Kahwati et al., 2005**).

En outre, ces perturbations peuvent affecter la qualité du sommeil d'où des problèmes d'asthénie, d'irritabilité, de perte d'attention voir de dépression (**Lamazou et Salama, 2007**).

De plus, **Makwana et al. (2020)**, affirment que la mesure du pH en absence d'infections vaginales peut être utilisée pour diagnostiquer la ménopause. Le pH vaginal normal est inférieur à 4,5, ce qui peut augmenter en présence d'une infection vaginale (**Mania-Pramanik et al., 2008**). Cependant, en absence d'infection vaginale, un pH supérieur à 4,5 suggère fortement une diminution des taux d'œstrogènes (**Makwana et al., 2020**).

4.2. Les tests biologiques

Dans certaines situations particulières, pour confirmer le diagnostic de ménopause (ex : hystérectomie), les principaux examens aidant au diagnostic de ménopause sont le test au progestatif et les dosages hormonaux (**Jupin, 2014**).

4.2.1. Le test au progestatif

Il est intéressant essentiellement pour s'assurer de l'arrêt des sécrétions ostrogéniques sans attendre systématiquement un an d'aménorrhée.

Ce test permet d'évaluer l'existence ou non d'une imprégnation ostrogénique. En effet, les œstrogènes font proliférer la muqueuse endométriale, et la progestérone n'a une action que sur un endomètre déjà sous influence ostrogénique. Il consiste à administrer un traitement par progestatif dix jours par mois, durant trois mois consécutifs. L'absence d'hémorragie (test au progestatif est négatif) signe dans ce contexte la carence ostrogénique et confirme donc la ménopause. Si l'administration au progestatif déclenche d'hémorragies (test au progestatif est positif) donc la patiente est encore en phase de péri ménopause (**Berdah, 2010**).

4.2.2. Le dosage hormonal

Il apparaît que le dosage de LH n'a pas d'intérêt et n'est donc jamais recommandé.

II : Physiologie de la ménopause et perturbations associées

Le dosage de FSH, quant à lui n'est pas recommandé pour le diagnostic de ménopause en pratique courante, ni pour décider d'un traitement hormonal substitutif. En effet, la clinique et le test au progestatif doivent être privilégiés.

La pratique du bilan hormonal par dosage des taux de FSH et de 17β -œstradiol (E2) n'est justifiée que dans certaines indications :

- ✓ Doute ou difficulté du diagnostic, dans le cas d'une patiente ayant eu une hystérectomie ou qui prendrait une contraception oestro-progestative.
- ✓ Suspicion d'insuffisance ovarienne précoce (âge inférieur à 40 ans).

Dans ce cas, la ménopause sera fortement suspectée devant un taux de FSH élevé, supérieur à 20 mUI / ml, associé à une œstradiolémie basse inférieure à 20 pg / ml. Dans la réalité, les taux de FSH de ménopause confirmée sont souvent supérieurs à 80 mUI/ ml.

Cependant, il existe une grande variabilité des dosages et les résultats sont parfois paradoxaux pendant la péri ménopause, en rapport avec l'extrême variabilité du fonctionnement ovarien pendant cette période. C'est pourquoi on peut être amené à répéter ces dosages, par exemple à 3 mois d'intervalle (**Courbiere et Carcopino, 2010**).

L'AMH a été comparé à d'autres marqueurs de mesure de la réserve ovarienne, connus tels que la FSH et l'inhibine B pour prédire l'âge de la ménopause. L'examen de l'AMH semble mieux refléter le déclin du pool ovocyte/follicule avec l'âge (**Van Rooij et al., 2004 ; Kahwati et al., 2005 ; Sowers et al., 2008 ; Tehrani et al., 2009**).

Notons que la chute d'œstrogènes est associée à de nombreuses complications lors de la ménopause, dont une accélération pathologique du remodelage osseux conduit à une perte excessive de la masse osseuse, aboutit à une fragilisation des os plus en plus poreux, on parle d'ostéoporose post-ménopausique. Cet effet de l'hypoestrogénie post ménopausique sur le remodelage osseux sera étudié dans le chapitre suivant.

Chapitre III

Ménopause et perte osseuse

1. Définition de l'os

L'os est un tissu conjonctif, vivant en perpétuel renouvellement avec une substance intercellulaire minéralisée (Sasso, 2008). Il assure différentes fonctions : Mécanique, Protectrice, Métabolique et Hématopoïétique (Fardellone et Hérisson, 2005).

L'essentiel de la masse osseuse est acquis pendant l'enfance et l'adolescence. Le capital osseux maximal est atteint vers la vingtième année chez les deux sexes (Theintz *et al.*, 1992 ; Teegarden *et al.*, 1995 ; Sabatier *et al.*, 1996). L'acquisition du pic de la masse osseuse est conditionnée par : le terrain génétique, les facteurs nutritionnels et l'activité physique (Cooper *et al.*, 1995). La masse osseuse reste constante jusqu'à l'âge de 40 ans et à partir de 50ans, elle diminue du fait du vieillissement et s'accélère notamment chez la femme au moment de la ménopause (Couret, 2004).

De point de vu structural, on distingue deux types d'os : l'os cortical ou compact (80%) et l'os trabéculaire ou spongieux (15%) (Meunier, 2005).

De façon générale, le tissu osseux contient quatre types de cellules : les cellules bordantes, les ostéoblastes (ostéoformatrices), les ostéocytes et les ostéoclastes (ostéorésorbantes) impliquées dans le remodelage osseux (Chapurlat, 2003).

En effet, le remodelage osseux est un processus physiologique qui assure le renouvellement de la matrice osseuse, et le maintien de la quantité et de la qualité du tissu osseux. Ce processus débute par une phase de résorption, caractérisée par l'adhésion des ostéoclastes à la matrice osseuse en creusant des lacunes de résorption (Marie, 2001). À la fin de cette phase de résorption, l'ostéoclaste meurt par apoptose et après une phase d'inversion, les ostéoblastes synthétisent une nouvelle matrice osseuse qui se minéralise progressivement au niveau de la lacune de résorption. Ce mécanisme physiologique permet le remplacement progressif du tissu osseux par un nouvel os dont les propriétés mécaniques sont optimales (Thomas, 2013).

Ces cellules osseuses impliquées dans le remodelage, sont étroitement régulées par de nombreux facteurs hormonaux (œstrogènes, parathormone (PTH), 1,25 dihydroxyvitamine D et Calcitonine) et locaux (les facteurs de croissance (IGF-1 et TGF), l'ostéoprotégérine (OPG) et Cytokines telles que les IL-1, IL-6, IL-17 et le facteur de nécrose tumorale (TNF)) (Delpart, 2015). Ces facteurs agissent en régulant la différenciation, l'activité et la durée de vie des cellules osseuses.

Ainsi, les acteurs de la triade RANK/RANKL/OPG jouent un rôle important dans ce processus de remodelage osseux :

- RANKL : Receptor activator of Nuclear Factor Kappa B ligand, est une cytokine synthétisée par les ostéoblastes, les lymphocytes et les chondrocytes. Elle joue un rôle majeur dans l'ostéoclastogense.
- RANK : Receptor activator of Nuclear Factor Kappa B, est une protéine libérée par les ostéoclastes et les lymphocytes T. Elle est exprimée par les ostéoclastes et leurs précurseurs.
- OPG : Ostéoprotégérine, est une cytokine de la famille de Tumor necrosis factor (TNF), produite par les ostéoblastes et les cellules stromales (**Boyle *et al.*, 2003**).

En effet, la liaison de la protéine transmembranaire RANKL, également connue sous le nom de TNFSF11, à son récepteur RANK conduit à la différenciation, l'activité et la survie des ostéoclastes (**Wada *et al.*, 2006**). La liaison OPG/RANKL inhibe les processus d'ostéoclastogense. Ainsi, les taux d'OPG diminuent alors que ceux de RANKL augmentent avec la différenciation des ostéoblastes (**Huang *et al.*, 2004**). De ce fait, l'ostéoblaste joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'ostéoclastogénèse et du remodelage osseux en modulant l'équilibre OPG/RANKL.

De plus, le tissu osseux est un tissu fortement œstrogène-dépendant. Les œstrogènes jouent un rôle majeur dans la constitution et le maintien du capital minéral osseux tout au long de la vie. En effet, les œstrogènes sont des puissants inhibiteurs de l'activité ostéoclastique. Ainsi, elles agissent sur les ostéoblastes de manière directe par inhibition de la synthèse de RANKL et indirectement en stimulant la synthèse d'OPG (Figure 15) (**Boyle *et al.*, 2003 ; Khan *et al.*, 2016**).

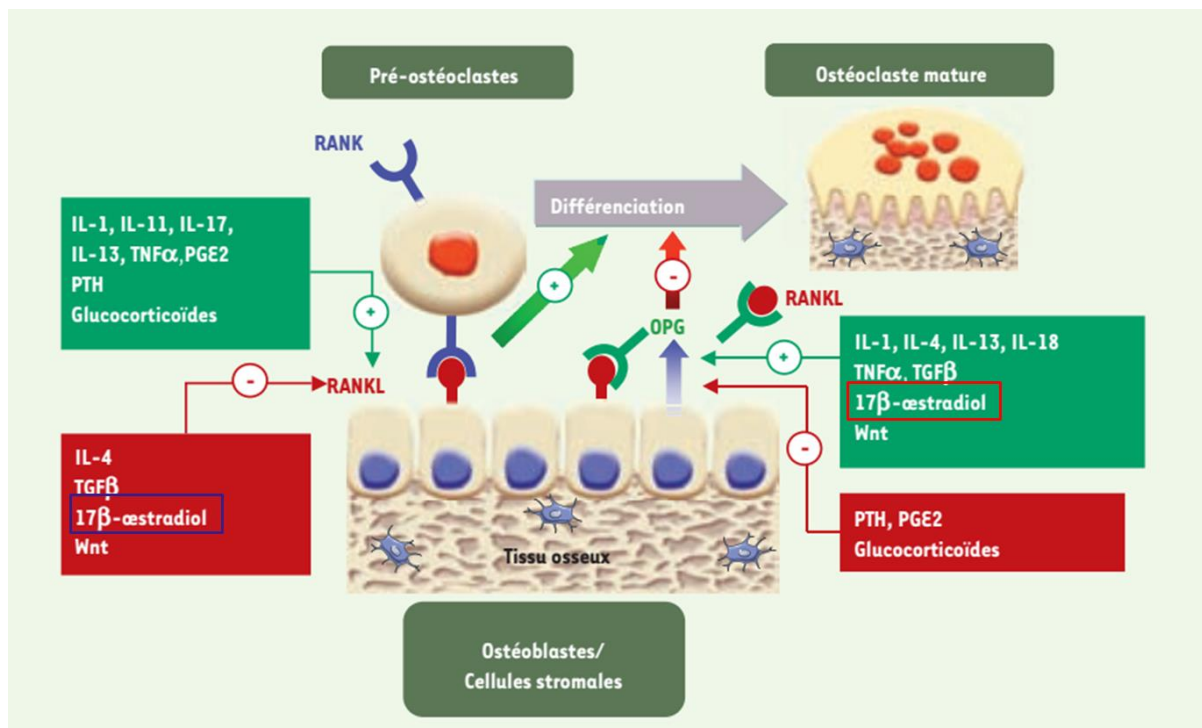


Figure 15 : Implication du 17- β -œstradiol dans le contrôle du remodelage osseux (Marie et Halbout, 2008).

Habituellement, il existe un équilibre entre la résorption osseuse des ostéoclastes et la formation osseuse des ostéoblastes. L'âge et la carence hormonale en œstrogènes accompagnant la ménopause vont profondément modifier l'activité de remodelage osseux : C'est l'ostéoporose post ménopausique (Trémollières, 2018).

2. Physiopathologie de l'ostéoporose postménopausique (OPM)

L'ostéoporose postménopausique, appelée aussi ostéoporose trabéculaire, elle apparaît chez la femme après la ménopause (50 à 65ans) (Delpart, 2015), est une pathologie qui affecte le tissu spongieux et caractérisée par une modification de l'architecture trabéculaire. Elle est due à un amincissement et une perforation des travées osseuses suite à une déminéralisation osseuse ainsi qu'une mauvaise connexion ente les travées. Il en résulte donc, une diminution de la masse osseuse et de la qualité osseuse, aboutissant à une fragilisation du tissu osseux et à une augmentation du risque fracturaire (Figure 16) (Seeman et Delmas, 2006).

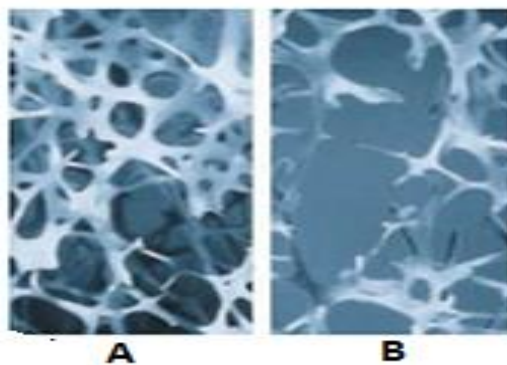


Figure 16 : Modification morphologique au niveau de l'os trabéculaire en cas d'ostéoporose post ménopausique (Last, 2003). **A :** Os trabéculaire normal, **B :** Os trabéculaire poreux.

En effet, la déficience en œstrogènes à la ménopause conduit au découplage du remodelage osseux, ce qui entraîne une résorption excessive. Plus précisément, une carence en œstrogènes entraîne une production excessive de la cytokine RANKL par les ostéoblastes, qui lors de la liaison à son récepteur RANK, exprimés au niveau des ostéoclastes, favorise l'ostéoclastogenèse et la résorption osseuse. Une carence en œstrogène est associée à une diminution de la production d'OPG, augmentant encore l'activité du RANKL (Tella et Gallagher, 2014).

De plus, la diminution de l'absorption intestinale du calcium associée à l'âge, la carence en vitamine D et l'altération de la synthèse rénale de la 1,25-dihydroxyvitamine D3 entraînent une hyperparathyroïdie secondaire, qui contribue en outre à une résorption osseuse accélérée (Figure 17) (Clarke et Khosla, 2010).

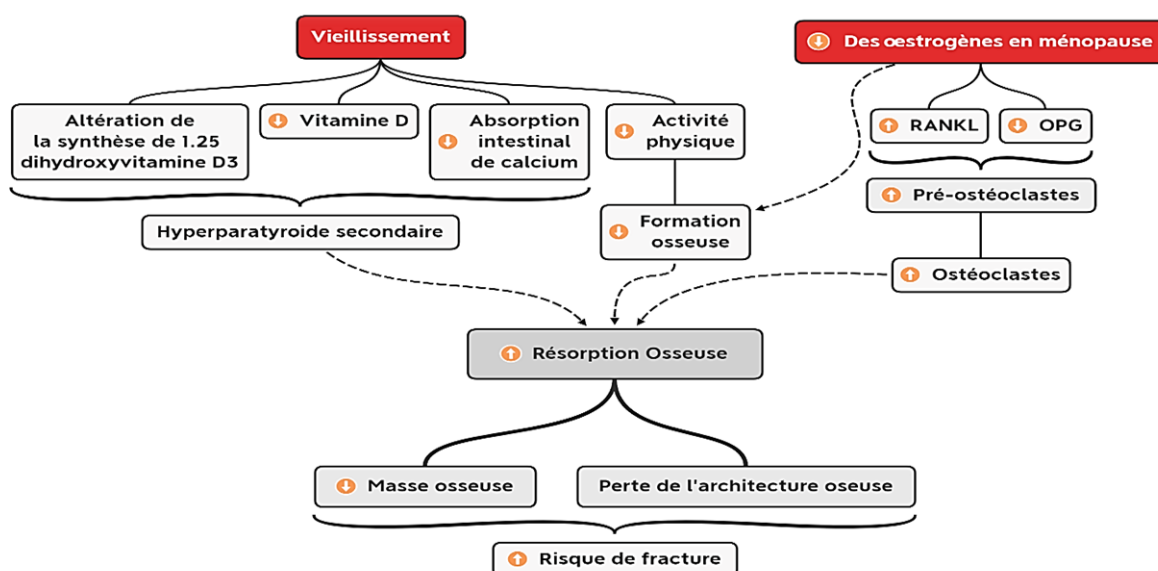


Figure 17 : Pathogenèse de l'ostéoporose post ménopausique (Davis *et al.*, 2015).

3. Conséquences de l'ostéoporose post-ménopausique

Chez les femmes ménopausées, l'os devient moins solide, moins résistant aux chocs, même minime, ce qui augmente le risque de fracture. Cette dernière et les complications engendrées sont potentiellement graves et invalidantes. La fracture peut se produire spontanément (pour les vertèbres) ou à la suite d'un traumatisme (Delprat, 2015).

Les fractures les plus fréquentes s'agissent d'une fracture du poignet, du col fémoral et vertébrale dorsale ou lombaire (Anagnostis *et al.*, 2015).

En outre, le crâne, les vertèbres cervicales, les mains et les orteils sont épargnés par l'OPM (Khalifa, 2009).

3.1. Les fractures vertébrales ou tassements vertébraux

L'OPM provoque un effondrement du corps vertébral par étape qui est dû à des microtraumatismes répétés. Une diminution de la taille, supérieure à 1 cm par an peut être un des signes de l'OPM chez les femmes ménopausées.

Cependant, ces fractures correspondent à une déformation des vertèbres. Il existe différents types de fractures vertébrales classées en fonction de la déformation de la vertèbre : vertèbre cunéiforme, vertèbre aplatie-concave ou biconcave et vertèbre en galette (Figure 18) (Delprat, 2015).

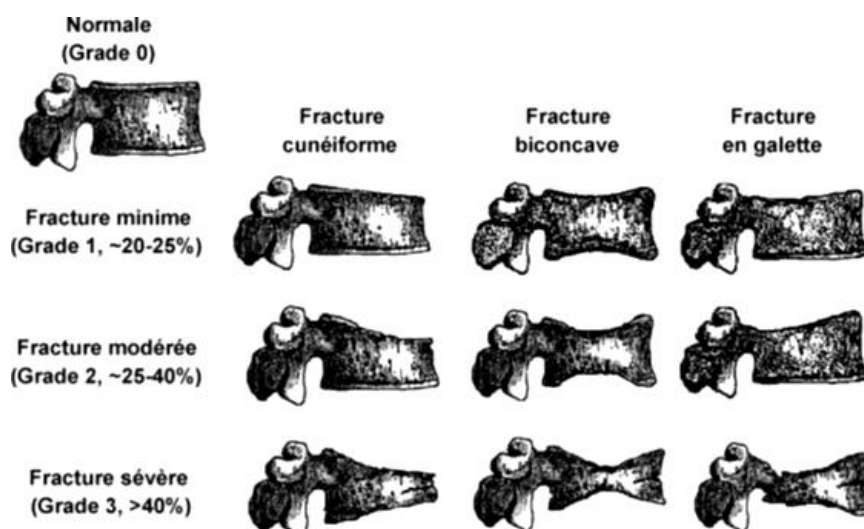


Figure 18 : Différents types morphologiques de la fracture vertébrale (cunéiforme, concave ou en galette) et la gravité de la fracture (cotée de 0 à 3) (Genant *et al.*, 1993).

Les déformations vertébrales multiples et sévères peuvent engendrer une cyphose dorsale et s'exprimer par une douleur rachidienne aiguë, ou plus modérée entravant peu l'activité. Elle peut être aussi spontanée, après un simple effort de toux, ou consécutive à une chute de sa hauteur (**Anagnostis *et al.*, 2015**).

3.2. Les fractures du col du fémur

Cette fracture touche l'extrémité supérieure du fémur. La mortalité est en revanche extrêmement élevée. Plus de 20% des patients décèdent dans l'année qui suit une fracture de la hanche (**De Vernejoul et Marie, 2008**).

3.3. Les fractures du poignet

Ce sont les fractures de l'extrémité distale du radius dit fractures de Pouteau-Colles. Ces fractures touchent principalement les femmes durant la période périménopausique (**Delprat, 2015**).

3.4. Autres fractures

Ce sont les fractures du bassin, du sacrum, des côtes ou de l'humérus, rarement observées (**Melton *et al.*, 2013**). Elles deviennent plus fréquentes avec l'âge, notamment chez les femmes ménopausées. Ces fractures sont en général la conséquence d'un traumatisme minime (**Delprat, 2015**). Elles sont associées à une DMO basse, tout comme la fracture du col du fémur ou la fracture vertébrale (**Melton *et al.*, 2013**).

4. Incidence et prévalence des fractures ostéoporotiques

L'étude épidémiologique EPIDOS a mis en évidence que la diminution de la DMO était associée à l'augmentation de l'âge et qu'une DMO basse était un facteur de risque de fracture (**Schott *et al.*, 1998 ; Robbins *et al.*, 2005**).

Dans plusieurs pays, les données montrent une disparité selon le sexe dans l'incidence des fractures ostéoporotiques, avec une incidence plus forte chez les femmes que chez les hommes (**Delprat, 2015**).

En Algérie, on ne dispose pas actuellement de beaucoup de données épidémiologiques concernant l'OPM. Cependant, le travail de thèse mené à Douéra a conclu une prévalence ajustée à la population de 34% (**Haouichat, 2011**).

En plus, **Dr Djennane. (2015)** a déclaré, après un travail réalisé en 2013 au CHU de Tizi Ouzou, que 40 % des femmes algériennes présentent une ostéoporose post ménopausique. La majorité des fractures se produisent surtout au niveau du dos, du poignet et la hanche suite à un traumatisme minime.

Les fractures de l'extrémité supérieure de fémur (ESF) représentent un problème majeur en termes de santé publique : en 1990, ils ont estimé à 1,7 million le nombre mondial de ces fractures. La projection de ces chiffres en 2025 permet d'estimer à 2,8 million chez les femmes. Le risque de survenue d'une fracture de l'ESF est estimé à 17% pour une femme de 50ans (pendant le reste de sa vie) (**Hammoumraoui, 2012**).

L'incidence des fractures vertébrales (FV) est plus élevée chez les femmes et augmente de façon exponentielle avec l'âge (**Jacobsen et al., 1992 ; Faulkner et al., 1993**). Par ailleurs, le risque de survenue de cette fracture est estimé à 16% pour une femme ménopausée de plus de 50 ans et l'âge du premier tassement vertébral est en moyenne de 67ans (**Ribot et Pouilles, 1993 ; Jeaudel, 2002**).

Ils ont estimé, par approximation à partir des données anglo-saxonnes, que 50000 à 70000 tassements vertébraux surviennent chaque année en France, de même à 25000-35000 en Algérie par extrapolation en fonction du nombre d'habitants (**Hammoumraoui, 2012**).

5. Facteurs de risque (FRs)

La cinétique de la perte osseuse après la ménopause est variable d'une femme à l'autre (**Vernejoul et al., 2000**). Elle est corrélée à plusieurs facteurs dont le cumul majoré le risque de survenue d'OPM (**Johnell et al., 1995**).

En effet, chaque facteur présent multiplierait à lui seul le risque de fracture par 1,5 et plus le nombre de fractures est important chez une même personne, plus le risque de fracture est élevé à court et à moyen terme (**Johnell et al., 1995**).

Les épidémiologistes ont identifié plus d'une cinquantaine de conditions cliniques (FRs) à l'échelle de groupe de population ont été associés au risque d'ostéoporose. Ces FRs sont connus depuis longtemps mais en pratique, ils sont loin d'avoir tous le même intérêt pour la prédiction au plan individuel du risque de fracture. De plus, il est nécessaire de différencier les FRs d'une DMO basse dont la valeur prédictive s'atténue après ajustements pour la DMO, contrairement au FRs de fracture indépendamment du niveau de DMO (**Kanis et al., 2008**).

III : Ménopause et perte osseuse

Nous aborderons les facteurs de risque tels qu'ils sont présentés dans les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé en 2006 sur le traitement de l'ostéoporose post ménopausique (Tableau 1).

Tableau 1 : Facteurs de risque à prendre en compte pour l'estimation du risque de fracture et pour la décision thérapeutique, d'après **AFSSAPS (2006)**.

Indépendant de la densité minérale osseuse
Age >75 ans.
Antécédent personnel de fracture.
Corticothérapie ancienne ou actuelle.
Antécédent de fracture de l'extrémité supérieur du fémur chez les parents du 1 ^{er} degré.
Diminution de l'acuité visuelle.
Indice de masse corporelle $\leq 19 \text{ Kg/m}^2$.
Troubles neuromusculaires ou orthopédiques.
Tabagisme.
Mauvais état de santé : plus de trois maladies chroniques.
Hyperthyroïdie.
Polyarthrite rhumatoïde.
Cancer du sein.
Augmentation du remodelage osseux : élévation des marqueurs de résorption.
Liés à la densité minérale osseuse
Ménopause précoce.
Aménorrhée primaire ou secondaire.
Immobilisation prolongée.
Carence vitamino-calcique.

De plus, nous pouvons ajouter à ces facteurs de risque : le sexe féminin, les origines ethniques, la consommation d'alcool, la sédentarité et les antécédents familiaux d'ostéoporose (**HAS, 2006**). Cependant, l'antécédent de néoplasie mammaire doit particulièrement attirer l'attention car la chimiothérapie peut induire une ménopause précoce et l'hormonothérapie par anti-aromatase peut induire une accélération de la perte osseuse et donc augmenter le risque de fracture (**Cortet, 2006**).

Par ailleurs, la nulliparité, l'allaitement au-delà de 06 mois par naissance et une courte durée de vie reproductive ; sont des facteurs de risques qui auraient un effet délétère (**Naylor et al., 2012**).

Selon **Kauppi et al. (2011)**, plus l'imprégnation oestrogénique est longue, plus le risque de fracture est diminué. En effet, l'âge d'apparition de la ménopause constitue un élément déterminant dans le risque de développer une ostéoporose.

Au niveau génétique, plusieurs mutations sur les gènes LPR5 et LPR6 (Low-density lipoprotein receptor) semblent avoir une corrélation avec un risque légèrement accru d'ostéoporose (**Legrand, 2012**).

6. Diagnostique de l'ostéoporose post-ménopausique

6.1. Bilan Clinique

L'identification d'OPM doit être évoqué chez toute femme ménopausée en cas de fractures, mais aussi avant la survenue des fractures si la patiente signale au médecin la présence de facteurs de risque cliniques d'ostéoporose (corticothérapie à long cours, ostéoporose chez l'un des deux parents, $IMC \leq 19 \text{Kg/m}^2$) (**HAS, 2007 ; GRIO, 2009**).

Les fractures vertébrales ostéoporotiques sont asymptomatiques dans 2/3 des cas. Elles peuvent rester méconnues et ne se révéler que bien plus tardivement à l'occasion :

- De rachialgies chroniques liées à la déformation du rachis en cyphose.
- D'une perte de taille importante (> 3 cm) (Figure 19).
- De radiographies du thorax ou de l'abdomen. (**Khalifa, 2009**).

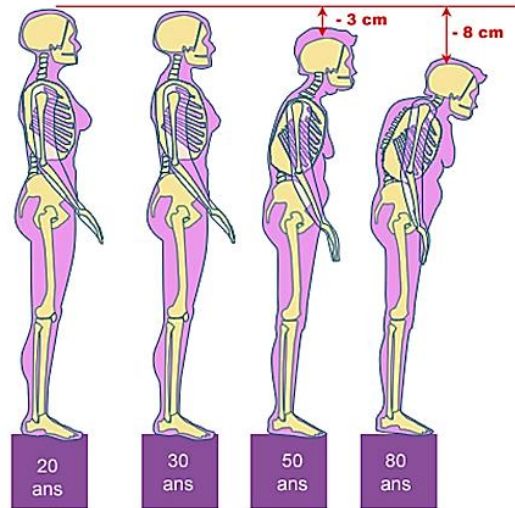


Figure 19 : Perte de taille importante (>3cm) à l'âge de 50 ans signe de la perte osseuse (Richart, 2012).

6.2. Bilan Biologique

Les examens complémentaires à réaliser sont majoritairement biologiques, mais il n'existe pas un bilan standard à réaliser (Fraysinnet et Trémollières, 2008). Néanmoins il est acceptable d'effectuer en première intention le bilan suivant :

- FNS, VS, CRP, dosage de la protéinurie.
- Calcémie, phosphorémie, créatininémie, calciurie des 24 heures.
- Dosage de la 25-OH vitamine D (Tannenbaum *et al.*, 2002).

Cependant, au cours de l'ostéoporose, ces examens usuels sont le plus souvent normaux. Il n'existe pas de syndrome inflammatoire ce qui permet d'éliminer les autres causes (malignes ou métaboliques) de fractures (Fraysinnet et Trémollières, 2008).

6.2.1. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

En deuxième intention, Il est possible de doser des marqueurs spécifiques du tissu osseux qui sont le reflet de l'activité du remodelage osseux ; Il s'agit notamment de la mesure de composés résultant de la formation ou de la dégradation de l'os ou par la mesure d'activités enzymatiques impliquées dans ces deux phénomènes. Il s'agit donc d'évaluer mieux la vitesse de la perte osseuse (Tableau 2) (Jeandel, 2004).

Tableau 2 : Les deux classes de marqueurs biologiques du remodelage osseux (**EL Maghrawi, 2013**).

Formation	Résorption
Sérum	Plasma/ Sérum
<ul style="list-style-type: none"> - Ostéocalcine. - Phosphatase alcaline totale et osseuse. - Propeptides C et N-terminaux du collagène de type I (PICP et PINP). 	<ul style="list-style-type: none"> - Phosphatase acide résistante à l'acide tartrique. - Pyridinoline et désoxypyridinoline libres. - Téllopeptides C-terminaux (CTX) du collagène de type I.
	Urine
	<ul style="list-style-type: none"> - Pyridinoline et désoxypyridinoline libres. - Téllopeptides N (NTX) et C-terminaux (CTX) du collagène de type I. - Hydroxyprolinurie. - Galactosylhydroxylysine.

De plus, **Wasti et al. (2020)**, suggèrent que les taux de calcium salivaire peuvent définitivement indiquer la possibilité de la présence ou l'absence d'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Parmi les trois groupes étudiés, les niveaux de calcium salivaire présentent une corrélation avec la densité minérale osseuse. Dans le groupe post-ménopausique, il y avait une augmentation significative du taux de calcium salivaire ($7.5 \pm 0.90 \mu\text{g/ml}$) par rapport aux autres groupes (femmes en bonne santé : $3,0 \pm 0,50 \mu\text{g} / \text{ml}$ et femmes enceintes : $3,20 \pm 0,72$). De même, l'étude a montré une corrélation négative entre le calcium salivaire et les œstrogènes sériques. Cela confirme le fait que les taux de calcium salivaire peuvent définitivement indiquer la possibilité de la présence ou de l'absence d'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

Ces marqueurs biochimiques ne peuvent pas substituer la densitométrie dans le diagnostic de l'ostéoporose, cependant, leur dosage permet d'améliorer :

- Les examens complémentaires pour l'évaluation du risque fracturaire.
- La sélection du traitement le plus adapté.
- L'évaluation de l'efficacité du traitement.
- La recherche clinique sur l'OPM (**Thomas, 2003**).

6.3. Bilan Morphologique

6.3.1. Radiographie standard

La radiographie standard est appelée aussi l'absorptiométrie à rayons X. C'est une technique qui sert à analyser la trame osseuse, dépister les anomalies morphologiques et déterminer la déminéralisation osseuse. Elle objective les fractures vertébrales (rachis dorsal ou rachis lombaire) ostéoporotiques symptomatiques et asymptomatiques et montre une hypertransparence osseuse diffuse (en cas de perte > 30% de la charge calcique), mais elle ne constitue pas un signe utile pour le diagnostic précoce de l'ostéoporose. (**Orcel, 2003**).

6.3.2. Ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique

L'ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique est préconisée pour mesurer la densité minérale osseuse (DMO). Actuellement, elle est la méthode de référence (**HAS, 2006**).

En effet, l'ostéodensitométrie est indiquée en cas de découverte ou de confirmation radiologique d'une fracture vertébrale, sans contexte traumatique ni tumoral évident et en cas d'antécédent personnel de fracture périphérique (poignet, bassin, côtes, humérus, par exemple) survenue sans traumatisme majeur, mais aussi avant l'apparition de fractures afin de dépister une ostéoporose (**Khalifa, 2009**). Les mesures sont effectuées au niveau du rachis lombaire, du col du fémur (chacun contient respectivement de l'os cortical et de l'os trabéculaire) et/ou du poignet (Figure 20) (**Blery2002**).

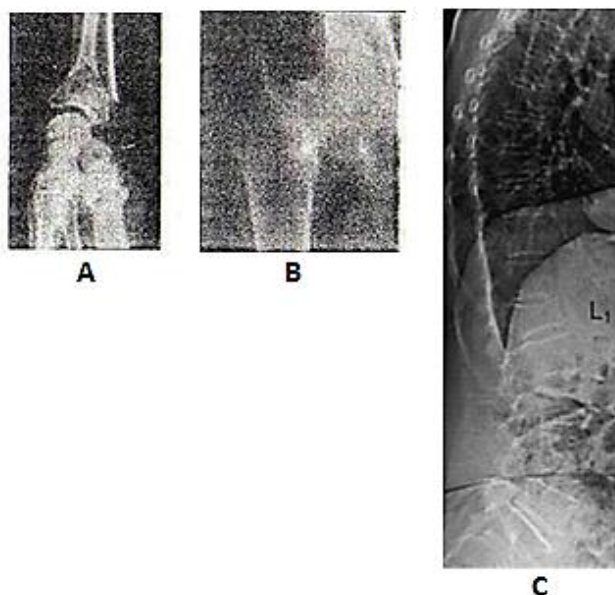


Figure 20 : Fractures ostéoporotiques visibles sur une image obtenue en absorptiométrie biphotonique. **A** : Fracture du poignet, **B** : fracture du col fémoral et **C** : Fracture cunéiforme de grade 2 de la première vertèbre lombaire (L1) (**Grados *et al.*, 2009**).

Ces mesures sont interprétées par référence aux sujets «normaux» de même âge (Z-score) ou par rapport au pic de la masse osseuse (T-score) d'adultes jeunes «normaux». Ces deux grandeurs correspondent au nombre d'écart-type entre la mesure de la patiente et la valeur moyenne observée dans la population de même âge et de même sexe ou chez les adultes jeunes de même sexe (**Kanis *et al.*, 1994 ; Blery, 2002**). En effet, le T-score est le nombre de déviation standard (DS) de la DMO par rapport à la valeur maximale de la DMO d'un sujet adulte jeune «normal» âgé de moins de 30 ans et de même sexe, il peut être positif ou négatif (**Khalifa, 2009**).

L'OMS a proposé en 1994 une définition de l'ostéoporose fondée sur le T-score, en classant les valeurs densitométriques en quatre niveaux. Ainsi l'ostéoporose est définie par un T-score inférieur à -2,5 DS ou moins (Tableau 3) (**Kanis *et al.*, 1994**).

Tableau 3 : Définition densitométrique de l'ostéoporose selon l'OMS (Perrot, 2002).

T score > -1 DS	Normal
T score < -1 et > -2,5 DS	Ostéopénie
T score < -2,5 DS	Ostéoporose
T score < -2,5 DS+ une ou plusieurs fractures	Ostéoporose avérée

De plus, l'autre façon d'exprimer les résultats de la DMO est le Z-score, il permet de définir le risque relatif de fracture à un âge donné. Plus le Z-score est faible, plus le risque est élevé. En effet, le Z-score s'exprime en termes de déviation standard (DS) de la DMO par rapport à la DMO moyenne de la population standard «normale» du même âge et de même sexe (Naveau et Kuntz, 2000).

L'ostéodensitométrie permet de connaître de façon non invasive et fiable la quantité de minéral contenu dans une pièce osseuse et d'en déduire sa résistance ou sa fragilité (Khalifa, 2009).

6.4. Outil FRAX

L'outil FRAX (Fracture Risk Assessment tool) qui a été développé par l'OMS, permet de calculer la probabilité de survenue d'une fracture dans les dix ans à venir. Il est basé sur des modèles individuels de patientes qui intègrent les risques associés avec des facteurs de risques cliniques (Kanis, 2008).

En effet, le FRAX donne un risque, mais pas un seuil d'intervention (Kanis *et al.*, 2011).

D'après Pr Tafiani (2017), FRAX n'existe pas en Algérie.

7. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

En pratique clinique, outre la valeur de densité osseuse, les éléments les plus importants à prendre en compte dans la décision thérapeutique sont l'âge, l'antécédent personnel et maternel de fracture et le poids (Roux, 2003).

Cependant, l'objectif principal des traitements de l'ostéoporose est de diminuer le risque de fractures vertébrales et extra-vertébrales, c'est à dire, de prévenir les complications de cette

maladie. Les objectifs secondaires sont donc de corriger les facteurs de risque squelettiques (augmentation de la densité minérale osseuse, amélioration de la balance osseuse) et extra-squelettiques (prévention de la chute et ses conséquences) favorisant la survenue d'un tel événement (Thomas, 2003 ; Roux, 2019 ; O'Neill et Eden, 2020).

7.1. Le traitement préventif

Le traitement préventif doit être essentiellement avant l'apparition des fractures.

7.1.1. Prévention primaire

Dès l'enfance et l'adolescence, la prévention primaire vise à l'acquisition du capital osseux maximal pendant la phase de croissance : l'apport vitamino-calciques quotidiens suffisants et l'exercice physique en charge (Khalifa, 2009).

7.1.2. Règles hygiéno-diététiques

Chez les sujets âgés, le traitement médicamenteux de l'ostéoporose doit systématiquement être associé à des mesures hygiéno-diététiques qui doivent être mises en place quel que soit l'âge des patientes et l'objectif du traitement (Préventif ou Curatif) (Afssaps, 2006). Le respect des règles hygiéno-diététiques est essentiel à tous les stades : éviction du tabac et de l'alcool, l'activité physique régulière et l'apport vitamino-calciques quotidiens adaptés aux besoins :

- 1000 mg de calcium /jour (1500 mg chez la femme > 65 ans).
- 400 à 800 UI/jour de vitamine D (Briot *et al.*, 2018).

Il faut bien noter que l'association calcium-vitamine D diminue l'hyperparathyroïdie secondaire et le risque de fracture du col fémoral chez les personnes âgées institutionnalisées (GRIO, 2009 ; Benhamou *et al.*, 2011).

7.1.3. Traitement hormonal substitutif (THS)

Le traitement hormonal substitutif est appelé aussi le traitement hormonal de la ménopause (THM), qui signifie l'administration d'hormones féminines aux femmes incapables de les produire elles-mêmes à la suite de la ménopause. Ce traitement, constitué des œstrogènes, représentés par le 17- β -œstradiol ; prescrits sous divers voies d'administration (comprimé, transdermique, gel) et des progestatifs (Jupin de-Souza, 2014), a pour but d'atténuer le déficit et l'arrêt des sécrétions ovariennes. Il s'agit donc d'un traitement de remplacement (Afssaps, 2006).

En effet, le progestatif est ajouté au traitement oestrogénique pour éviter le risque de cancer de l'endomètre (**Greendale *et al.*, 1999**).

En pratique, la seule indication actuelle de THM reste pour soulager le syndrome climatérique, lié à l'hypoestrogénie observé à court terme, car l'amélioration de ses troubles va favoriser une bonne qualité de vie, un bien-être, en ralentissant l'ensemble du vieillissement des différents tissus (**Bachelot, 2018**). Il permet aussi de palier aux complications observées à long terme de la carence oestrogénique avec en premier lieu l'OPM et cela après avoir démontré son efficacité dans la prévention de la perte osseuse post-ménopausique, en inhibant la résorption osseuse et en diminuant l'incidence des fractures ostéoporotiques (**Rossouw *et al.*, 2002**). Ainsi que d'améliorer les troubles trophiques, le profil lipidique des patientes. En revanche, l'utilisation de ce traitement pour une durée supérieure à cinq ans a montré plusieurs risques telles que le cancer du sein, cancer de l'endomètre, le risque cardio-vasculaire, l'incontinence urinaire...etc. (**AFSSAPS et ANAES, 2004 ; Reid, 2019 ; Janvier, 2020**).

Depuis les publications des deux grandes études, Women's Health Initiative (WHI) en 2002 et la Million Women Study (MWS) en 2003, le rapport bénéfices/risques du THM a été remis en question. Ainsi, de nouvelles recommandations et renseignements sur l'emploi du THM ont été mises en place en fin 2003 par l'agence européenne du médicament (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en 2004, en limitant l'utilisation du TSH aux femmes avec symptômes climatériques, en vérifiant chaque année la nécessité de poursuivre ce médicament et en limitant sa durée à 5 ans.

De plus, ces restrictions ont été à l'origine d'une réduction drastique de la prescription et des ventes du THM depuis 2004. Ces recommandations sont toujours en vigueur et sont actualisés périodiquement, la dernière actualisation datant de 2014 (**Bachelot, 2018 ; Cortet *et al.*, 2020**).

7.1.4. Traitement anti-ostéoporotique

Un traitement curatif peut être proposé, en l'absence de fracture, remboursé sous certaines conditions : T-score < - 3 DS ou T-score < - 2.5 DS, plus présence de facteurs de risque de fracture (**Khalifa, 2009**).

7.1.5. Prévention des chutes

La prévention des chutes est indispensable chez le sujet âgé :

- Exercice physique régulier et lutte contre l'amyotrophie.
- Correction des troubles visuels et des troubles de l'équilibre.
- Arrêt des traitements favorisant les chutes : sédatifs, diurétiques, hypotenseurs, somnifères,
- Aménagement de l'environnement (Tseng *et al.*, 2012).

7.2. Le traitement curatif

Le traitement curatif est exhorté de le prescrire après la survenue des fractures

7.2.1. Sélective Estradiol Receptor Modulators (SERMs)

Le Sélective Estradiol Receptor Modulators (SERMs), connu aussi sous le nom Raloxifène, représente une alternative de choix au THM en cas de contre-indication ou de refus du THM et en l'absence de manifestations climatiques (Ettinger *et al.*, 1999). En effet, les SERMs sont des anti-résorptifs qui se fixent sur les récepteurs aux œstrogènes et se comportent comme des agonistes (inhibition de la résorption ostéoclastique) ; donc il maintient la masse osseuse. Ils réduisent le risque de fracture vertébrale, mais non de fracture du col fémoral (Delprat, 2015).

Comme pour le THM, l'arrêt du raloxifène est associé à une reprise évolutive de la perte osseuse justifiant chez les femmes à risque élevé de fracture d'envisager un traitement de relais. (Trémollières, 2018).

7.2.2. Bisphosphonates (BPs)

Les bisphosphonates sont les plus utilisés dans le monde et représentent la référence des traitements de l'ostéoporose par leur efficacité anti-fracturaire et leur faible nombre de contre-indications. Ce sont les analogues du pyrophosphate à forte affinité osseuse. Ce sont des agents anti-résorptifs ou antiostéoclastiques inhibant la résorption osseuse, augmentant la masse osseuse et préservant la micro-architecture osseuse (Delprat, 2015). En effet, ils réduisent le risque de fracture vertébrale et de fractures du col fémoral (Trémollières, 2018).

La survenue d'effets indésirables est rare, voire exceptionnelle, tels que les ostéonécroses de mâchoire (ONM) ou l'oesophagite médicamenteuse a conduit à la prudence en termes de durée de ce traitement (Trémollières, 2018).

7.2.3. Denosumab

Le dénosumab est un anticorps monoclonal (IgG2) humain qui cible le RANKL ; ligand du récepteur RANK. Le dénosumab se lie de façon spécifique au RANKL avec une forte affinité, empêchant l'activation du récepteur RANK situé à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs. Ainsi, le blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la formation des ostéoclastes, perturbe leur fonctionnement et limite la survie des ostéoclastes. Par ces mécanismes, il limite la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire, donc il joue un rôle antirésorptif (Delprat, 2015). Il a démontré son efficacité pour réduire l'incidence des fractures vertébrales comme non vertébrales chez la femme ménopausée (Cummings *et al.*, 2009). Il est à signaler que le dénosumab est contre-indiqué en cas d'hypocalcémie (Chambenoit, 2015).

Par ailleurs, les avantages du dénosumab par rapport aux bisphosphonates sont la réversibilité, car il se lie à RANKL sans être inclus dans la matrice osseuse, l'absence d'effets secondaires gastro-intestinaux, l'absence de contre-indication en cas d'insuffisance rénale et la voie sous-cutanée biannuelle qui pourrait améliorer l'observance du traitement (Figure 21) (Rachner *et al.*, 2011).

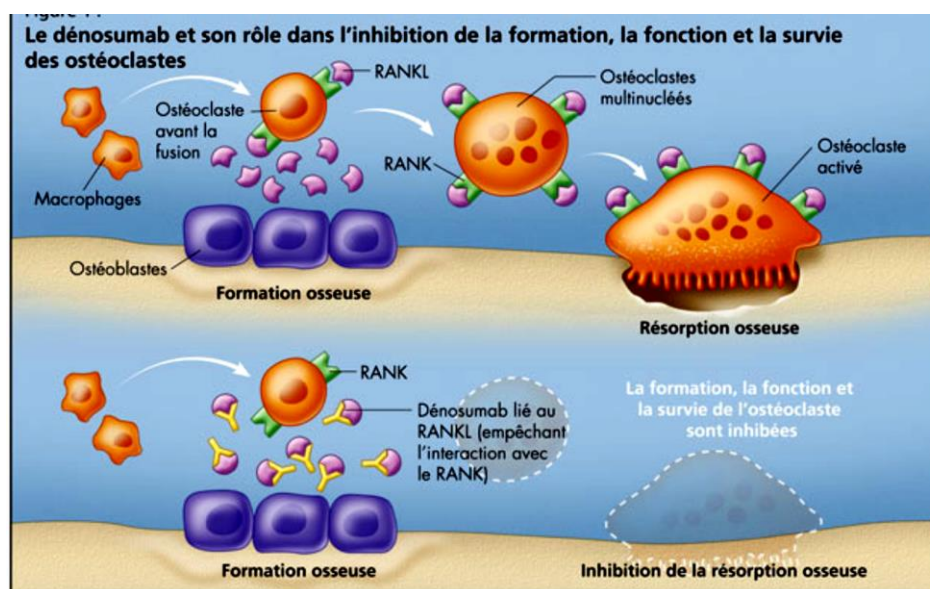


Figure 21 : Mode d'action du Dénosumab (Bartl, 2003).

L'information sur le profil de sécurité d'emploi de ce traitement a été récemment actualisée dans le cadre d'une procédure d'évaluation européenne des données de Pharmacovigilance afin de minimiser le risque d'hypocalcémies au cours du traitement et ainsi l'ONM (ANSM, 2014).

7.2.4. Tériparatide ou Parathormone (PTH)

Le Tériparatide constitue la séquence active de la parathormone humaine endogène (1-34 PTH). C'est un analogue de l'hormone parathyroïdienne, il augmente la formation osseuse.

En effet, il est le seul ostéoformateur disponible et commercialisé à l'heure actuelle. La PTH joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du calcium et donc dans le remodelage osseux. Son action peut être catabolisante ou anabolisante selon la dose et la voie d'administration. Elle a un effet catabolique lorsqu'elle est administrée de façon chronique et à de fortes doses. Inversement, administrée à de faibles doses et de façon discontinue, elle a un effet anabolisant. Le Tériparatide se fixe sur les récepteurs de la PTH situés sur les ostéoblastes et leurs précurseurs, stimulant ainsi l'activité ostéoblastique, en conséquence, il augmente la masse osseuse (Delprat, 2015).

De plus, le traitement au tériparatide devrait être envisagé aux fins de l'atténuation du risque de fractures vertébrales et non vertébrales autres que celles du col du fémur chez les femmes postménopausées qui présentent une ostéoporose grave et devrait également être envisagé chez les femmes postménopausées qui connaissent une perte osseuse ou une nouvelle fracture malgré la mise en œuvre d'un traitement antirésorptif (Khan *et al.*, 2016). Ce traitement doit avoir une durée maximale de 18 mois en cas d'ostéoporose avec au moins deux fractures vertébrales chez la femme ménopausée (Trémollières, 2018).

7.2.5. Ranelate de strontium

Le ranelate de strontium est le seul traitement de l'ostéoporose qui soit à la fois antirésorptif et ostéoformateur. Il augmente la formation osseuse en augmentant la réplication des précurseurs ostéoblastiques et leur différenciation en ostéoblastes matures. De plus, il freine la résorption osseuse en augmentant la synthèse d'OPG, qui se fixe sur le RANKL puis bloque l'interaction RANK/RANKL, induisant ainsi la diminution de la différenciation des ostéoclastes et leur activité (Figure 22) (Hofbauer et Heufelder, 2001).

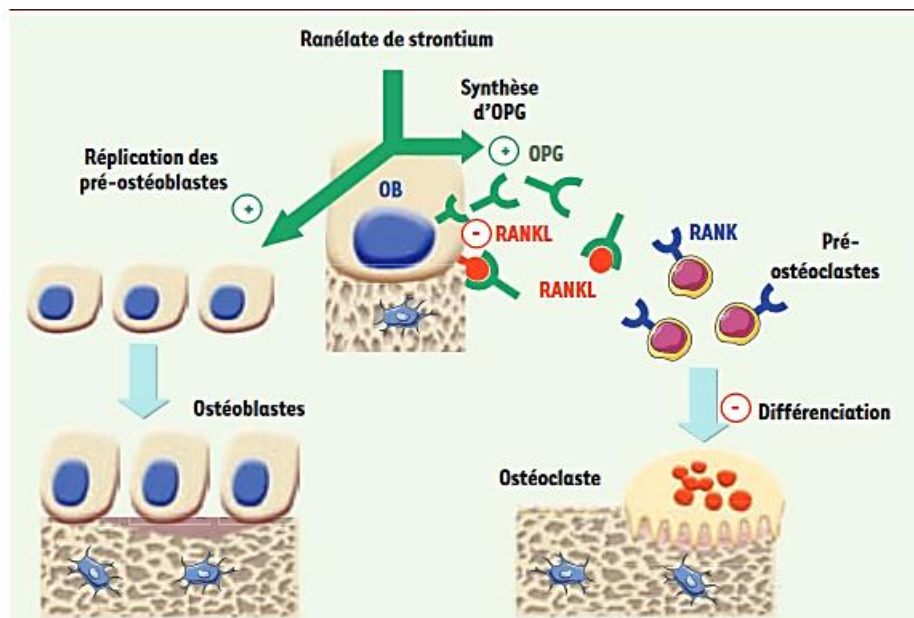


Figure 22 : Stratégie anti-ostéoporotique ciblant le système OPG/RANKL (Marie et Halbout, 2008).

Ce traitement réduit le risque de fractures vertébrales et de fractures du col fémoral (Khalifa, 2009). Il est contre indiqué chez les patientes à haut risque thromboembolique mais aussi chez les patientes à haut risque cardiovasculaire. En plus, il est déconseillé chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère (Keen, 2007).

Depuis avril 2014, l'utilisation du ranelate de strontium est désormais réservée au traitement de l'ostéoporose sévère chez la femme ménopausée à risque élevé de fracture et pour les patients qui ne prennent pas les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose, par exemple en raison de contre-indications ou d'intolérance (Delprat, 2015).

7.3. Traitement symptomatique

Cette classe de traitement vise à traiter les symptômes liés aux fractures périphériques ; en reposant sur l'immobilisation et le traitement chirurgical ou orthopédique et aux fractures vertébrales ; en prescrivant un traitement antalgique pour les douleurs, en suggérant un repos et un levé précoce tant que les douleurs persistent et une rééducation rachidienne pour lutter contre la cyphose (Khalifa, 2009).

7.4. Les phytoestrogènes

Aucun traitement non hormonal ne peut prétendre couvrir tous les effets positifs des œstrogènes. L'efficacité des phyto-œstrogènes a fait l'objet de résultats contradictoires, peut-

être en raison des variations très importantes de l'assimilation intestinale de ces produits et de leur très grande variété. Les phyto-œstrogènes ne semblent pas efficaces pour prévenir l'ostéoporose. Dans tous les cas, les femmes ménopausées seraient attentives à une bonne hygiène de vie : alimentation équilibrée et exercice physique régulier (**Gougeon et Rozenbaum, 2014**).

A l'heure actuelle, les traitements les plus utilisés dans le domaine de l'ostéoporose sont les antirésorbeurs : Bisphosphonates, Dénosumab, à moindre degré le SERM, puis le THS et le Téréparatide (**Roux, 2019**).

8. Seuils d'intervention thérapeutique

Le groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO), propose de prendre en compte essentiellement les antécédents de fracture, en particulier de fractures dites sévères (extrémité supérieure du fémur, vertèbres, bassin...) et la mesure de la DMO (Tableau 4) (**Briot et al., 2018**).

Tableau 4 : Seuils d'intervention thérapeutique proposés par le GRIO (Briot et al., 2018 ; Gauvain et Blain, 2018).

En fonctions de la diminution du T score (au site le plus bas)	Fractures sévères (fémur, vertèbres, humérus, bassin, tibia proximal)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose et/ou de chutes multiples
-1 < T	Pas de traitement	Pas de traitement	Pas de traitement
-2 ≤ T ≤ -1	Traitement	Avis du spécialiste	Pas de traitement
-3 ≤ T ≤ -2	Traitement	Avis du spécialiste	Avis du spécialiste
T ≤ -3	Traitement	Traitement	Traitement

En effet, une surveillance clinique ainsi que paraclinique en pratique quotidienne sont nécessaires afin de suivre l'évolution de la maladie, ainsi la tolérance et l'observance des traitements chez ces patientes.

Conclusion

Conclusion

La ménopause est conséquente à la cessation de l'activité cyclique ovarienne qui apparaît à partir de 45 ans chez la femme suite à l'épuisement de la réserve ovarienne. De plus, la chute brutale des hormones stéroïdiennes principalement les œstrogènes sont à l'origine des différents troubles rencontrés chez la femme ménopausée impliquant ces hormones dans différents mécanismes au niveau central et aussi périphérique.

Dans le cas du remodelage osseux, les œstrogènes sont de puissants inhibiteurs de l'activité ostéoclastique et leur chute entraîne une activation du recrutement des ostéoclastes et de leur activité d'où une hyper-résorption osseuse à l'origine de la fragilité des os et de l'augmentation de risque de fracture observé dans le cas de l'ostéoporose post ménopausique. Cette pathologie reste un problème majeur de santé publique qui est sous-évalué et sous-traité, vu la complexité des traitements hormonaux de substitutions.

De plus, en Algérie et les pays orientaux, la ménopause et l'OPM passe en silence et demeure une préoccupation personnelle très privée. Ceci peut expliquer la difficulté à mener des études, d'abord par la réticence des femmes à répondre aux questions qu'elles estiment intimes, par pudeur ou par réserve.

Ainsi, les acteurs du système de la santé ; les médecins généralistes, les pharmaciens, les gynécologues, les rhumatologues ou physiologistes doivent prévenir et sensibiliser la population féminine dès l'âge de l'enfance et de l'adolescence en leur systématisant des conseils hygiéno-diététiques (basés sur l'apport en vitamine D et en calcium), ainsi leur expliquer l'intérêt de l'activité physique sur le système musculo-squelettique.

Le dépistage et l'identification des risques fracturaire de cette ostéopathie fragilisante sont toujours en voie d'amélioration, et d'envisager chaque fois que nécessaire les moyens de prévention contre l'OPM dont l'objectif thérapeutique sera de réduire l'incidence des fractures, en stoppant la perte osseuse (notamment au moment de la ménopause), en augmentant la densité minérale osseuse (DMO) ou la résistance osseuse et en prévenant les facteurs de risque de chute. Néanmoins, l'OPM est une maladie chronique qui dans l'état actuel des moyens thérapeutiques ne peuvent pas être guérie. Pour les patientes à risque majoré, la prise en charge doit être envisagée sur le long terme. Au total, l'évaluation du risque fracturaire chez la femme ménopausée est de mieux en mieux codifiée et on dispose d'un arsenal thérapeutique efficace pour diminuer l'incidence des fractures. Egalement, l'utilisation du THM à une dose minimale efficace et pour une durée la plus courte, reste

Conclusion

actuellement le traitement le plus efficace pour le soulagement du syndrome climatérique lié au sevrage des œstrogènes pendant la transition ménopausique.

La prise en charge de cette maladie est encore insuffisante, malgré la clarification apportée par les recommandations. Notamment les différentes polémiques sous-tendent d'optimiser la prise en charge des sujets les plus fragiles, et celles pour lesquelles la survenue d'une fracture pourrait avoir de graves conséquences, et elles sous-tendent sur la nécessité réelle de la balance bénéfices/risques des traitements de l'OPM. Cependant, Les autorités de santé publique et le Plan santé 2022, font une place de choix à la prise en charge de l'ostéoporose post ménopausique compte tenu de ses conséquences et de son coût, ce qui contraste avec nos pragmatiques quotidiennes et les difficultés de prise en charge, et de prescription des traitements appropriés, puissent améliorer la qualité de vie de ces femmes.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Ader J.L., Carra F., Dinh-Xuan A.T., Kubis M., Mercier J., Mion F. et Andre G. (2005).** << Les densités mammaires >> évolution sous traitement de la ménopause. 18^{ème} Ed, Reprod Hum Horn, 204-208 p.
- Adhikari D., Liu K. (2009).** Molecular Mechanisms Underlying the Activation of Mammalian Primordial. Endocrine Reviews, 30: 438–464 p.
- AFSSAPS. (2006).** Questions/réponses ménopause.
- AFSSAPS/ANAES. (2004).** Traitement hormonaux de la ménopause. Rapport d'orientation.
- Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) ancienne ANSM. (2004).** Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause- Rapport d'orientation.
- Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). (2006).** Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. [En ligne].
- Amit Wasti A., Wasti J. et Singh R. (2020).** Estimation of salivary calcium level as a screening tool for the osteoporosis in the post-menopausal women: A prospective study. Indian journal of dental research, 31: 252-256.
- Anagnostis P., Stevenson J.C., Crook D. et al. (2015).** Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. Maturitas, 81(1) :8-62.
- Anastasio A. (2014).** Etude du profil protéinique de follicules ovariens de souris à 3 différents stades de développement in vitro. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, Faculté des Sciences agricoles, 26p.
- Anatomie de la glande mammaire** [En ligne].
- Andersen M.L., Bittencourt L.R., Antunes I.B. et Tufik S. (2006).** Effects of progesterone on sleep: a possible pharmacological treatment for sleep-breathing disorders?. Curr Med Chem, 13 : 3575–3582.
- ANSM. (2014).** Nouvelles informations pour minimiser les risques d'ostéonécrose de la mâchoire et d'hypocalcémie - Lettre aux professionnels de santé [Internet].
- Bachelot A. (2018).** Traitement des conséquences hormonales de la ménopause. JNDS-MCED, 95: 20-21.

Références bibliographiques

- Baffet H.B., Letombe B., Catteau-Jonard S. et Dewwailly D. (2012).** Endocrinologie en gynécologie et obstétrique << La ménopause physiologique et prise en charge thérapeutique>>. Ed, Elsevier Masson, 257- 272 p.
- Barillier H. (2007).** La stérilité féminine Prise en charge actuelle en France. Faculté des Sciences pharmaceutiques, Université de Caen, France, <NNT: 2007CAEN4023>.
- Bartl R. (2003).** L'ostéoporose : prévention, diagnostic, traitement. Maloine, 135 p.
- Basdevant A., Gompel A. (1995).** Endocrinologie - Nutrition, 9 p.
- Benhamou CL., Souberbielle JC., Cortet B., Fardellone P., Gauvain JB. et Thomas T. (2011).** La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. Presse Med, 40 :673–82.
- Berdah S. (2010).** Freins à l'arrêt du traitement hormonal de la ménopause chez les femmes l'utilisant au-delà de la durée préconisée. Thèse de doctorat en médecine, Université de Paris Diderot, 183 p.
- Blair J.A. et al. (2016).** Luteinizing hormone downregulation but not estrogen replacement improves ovariectomy associated cognition and spine density loss independently of treatment onset timing. Horm Behav, 78: 60–66.
- Blery M. (2002).** Les methods de mesure de la DMO. Conc Med, 124 : 2219-2220.
- Blickenstorfer K. (2018).** La ménopause naturelle et précoce. MIG, 2: 463-466.
- Blume-Peytavi U., Atkin S., Gieler U. et Grimalt R. (2012).** Skin academy: hair, skin, hormones and menopause - current status/knowledge on the management of hair disorders in menopausal women. Eur J Dermatol, 22: 310-318.
- Boulant J.A. (2000).** Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. Clin Infect Dis, 31 : 157–161.
- Boyle WJ., Simonet WS., Lacey DL. (2003).** Osteoclast differentiation and activation. Nature, 423: 337-42.
- Briot K., Roux C., Thomas T. et al. (2018).** Update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine, 85:519-530.

Références bibliographiques

- Briot K., Roux C., Thomas T., Blain H., Buchon D., Chapurlat R., Debiais F., Feron JM., Gauvain JB., Guggenbuhl P., Legrand E., Lehr-Drylewicz AM., Lespessailles E., Tremollieres F., Weryha G. et Cortet B. (2018).** Des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, *Revue du rhumatisme*, 15-17p.
- Burger H.G., Hale G.E., Dennersteine L. et Robertson D.M. (2008).** Cycle and hormone changes during peri menopause: The Key role of ovarian function. *J Noth Am Menop Soc*, 15 (4):603- 612.
- Calleja-Agius J. et Brincat M. (2012).** The effect of menopause on the skin and other connective tissues. *Gynecol Endocrinol*, 28 : 273-277.
- Canon-Yannotti M., Savale M. et Zorn JR. (2005).** Stérilité du couple. Ed, MASSON, 89-122p.
- Carville S.F., Rutherford O.M. et Newham D.J. (2006).** Power output, isometric strength and steadiness in the leg muscles of pre- and postmenopausal women; the effects of hormone replacement therapy. *Eur J Appl Physiol*, 96: 292-298.
- Chambenoit C. (2015).** Évaluation du respect des recommandations de la haute autorité de santé pour la prescription d'une densitométrie osseuse chez les patientes de la consultation ménopause du CHU d'amiens. Thèse de doctorat, université de de Picardie jules verne, faculté de médecine d'amiens, 42p.
- Chapurlat RD. (2003).** L'ostéoporose. John Libbey Eurotext, 160 p.
- Charles G., Brook D N. et Marshall R. (1998).** Endocrinologie. Ed, DE BOECK,33-56 p.
- Clarke B. L., Khosla S. (2010).** Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am*, 48: 483–495.
- Clasey J.L. et al. (2001).** Abdominal visceral fat and fasting insulin are important predictors of 24-hour GH release independent of age, gender, and other physiological factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 3845–3852.
- Cooper C., Cawley M., Bhalla A., Egger P., Ring F., Morten L. et al. (1995).** Childhood growth, physical activity, and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res*, 10 :940-947.
- Cortet B. (2006).** L'ostéoporose : aujourd'hui et demain. *Rev Rhum*, 73: 791 -794.

Références bibliographiques

- Cortet B., Roux C., Bendavid S., Chapuis L., Baron G., Roux B. et Thierry T. (2020).** Impact des recommandations du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses sur la prise en charge initiale de l'ostéoporose post-ménopausique. *Revue du rhumatisme*, 9-11 p.
- Cosma M., Joy B., Miles J.M., Bowers C.Y. et Veldhuis J.D. (2008).** Pituitary and/or peripheral estrogenreceptor regulates follicle-stimulating hormone secretion, whereas central estrogenic pathways direct growth hormone and prolactin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 : 951–958.
- Courbiere B., Carcopino X. (2009).** Gynécologie obstétrique. Ed, VERNAZO-BRES-GREGO.
- Courbiere B., Carcopino X. (2010).** Gynécologie-Obstétrique. Ed, Médecine KB, Vernazobres-Grego, Paris, 573p.
- Courbiere B., Carcopino X. (2011).** Gynécologie-Obstétrique. Ed, Médecine KB, Vernazobres-Grego, Paris, 455 p.
- Couret I. (2004).** Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique, 28 (2).
- Cummings SR., San Martin J., Freedom T. et al. (2009).** Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 361:756-765.
- Dadoune J.P., Hadjiisky P., Sifroi J.P. et Vendrely E. (1990).** Histologie, Ed, Médecine Sciences FLAMMARION, 359 p.
- Dadoune J.P., Hadjiisky P., Sifroi J.P. et Vendrely E. (2007).** Histologie. Ed, De la biologie à la clinique, 251- 258 p.
- Davis SR., Lambrinoudaki I., Lumsden M, Mishra GD., Pal L., Rees M., Santoro N. et Simoncini T. (2015).** *Menopause. Nature*, 1 : 26.
- De Vernejoul M-C., Marie P. (2008).** Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Ed, Flammarion médecine-sciences.
- Delprat J. (2015).** Prise en charge et prévention de l'ostéoporose en 2015 : Quel rôle pour le pharmacien d'officine ?. Thèse de doctorat, Université de Bordeaux Faculté des Sciences pharmaceutiques, 49-65p.
- Devoto L., Fuentes A., Kohen P., Cespedes P., Palomino A. et Pommer R. (2009).** The human corpus luteum: life and function in natural cycles. *Fertil Steril*, 92: 1067-1079.

Références bibliographiques

- Djennane M. (2015).** 40 % des femmes présentent une ostéoporose. J EL WATAN.
- Drapier-Faure E. (1999).** La ménopause. Ed, MASSON, 288 p.
- Drapier-Faure E., Jamin C. (2003).** La ménopause. In Précis de gynécologie obstétrique. 2ème Ed, Masson, 289: 12-19.
- Durlinger AL., Kramer P. et Karels B. (1999).** Control of primordial follicular recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*, 140: 5789–5796.
- Durlinger AL., Kramer P., Karels B. (1999).** Control of primordial follicular recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*, 140: 5789–5796.
- Eastell R. et al. (2016).** Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers*, 29: 160-169.
- El-Maghrawi A. (2013).** Osteoporose. Ed, Dar Nachr Al Maarifa, 225p.
- Encha-Razavi F., Escudier E. (2008).** Embryologie humaine. 4ème Ed, MASSON, 37-42 p.
- Epperson C.N., Sammel M.D. et Freeman E.W. (2013).** Menopause effects on verbal memory: findings from a longitudinal community cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 98: 3829–3838.
- Erickson CF. (1986).** An analysis of follicle development and ovum maturation. *Semin Reprod Endocrinol*, 4:233–254.
- Ettinger B., Black DM., Mitlak BH., et al. (1999).** for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized trial. *JAMA*, 282:637-45.
- Fanchin R., Ayoubi JM. (2009).** Uterine dynamics: impact on the human reproduction process. *Pub Med*, 18: 57-62.
- Fardellone P., Hérisson C. (2005).** Os, activité physique et ostéoporose. Masson, 168p.
- Faulkner KG., Cumming SR., Black D., Palermo L., Gluer CC. et Genant HK. (1993).** Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*, 8 :1211-1217.
- Fontaine E., Levy X., Grellet A., Luc A., Bernex F. et Boulouis H.J. (2009).** Diagnosis of Endometritis in the Bitch: A New Approach. *Reproduction in Domestic Animals*, 44:196–199.

Références bibliographiques

- Frank H., Neter et MD. (2011).** Atlas d'anatomie humaine. 5^{ème} Ed, Elsevier Masson, USA, 624 p
- Frayssinet C., Tremollieres F. (2008).** Post-menopausal osteoporosis: when is it necessary to perform laboratory testing? which testing strategy?. *Gynecol Obstet Fertil*, 36: 656-658.
- Freedman R.R. (2005).** Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med*, 118: 124–130.
- Freeman E.W. et al. (2007).** Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol*, 110: 230–240.
- Gallagher JC., Riggsb-Ldelucah F. (1985).** Effets de l'administration d'œstrogènes et de progestatifs sur le métabolisme du calcium à la post-ménopause. *Front Rech Hormonal*, 3 : 156-183.
- Garcia C. (2004).** La ménopausée au cabinet dentaire [En ligne]. Disponible sur : <http://www.homeoint.org/seror/odonto/garciamenopause.htm>.
- Garcia M., Mulvagh S.L., Merz C.N, Buring J.E et Manson J. (2016).** Cardiovascular Disease in Women : Clinical perspectives. *Circ Res*, 118: 01.
- GarneroGarnero P., Sornay-Rendu E., Chapuy M.C. et Delmas P.D. (1996).** Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 11: 337–349.
- Gartoulla P. et al. (2016).** Menopausal vasomotor symptoms are associated with poor self-assessed work ability. *Maturitas*, 87: 33-39.
- Gauvain JB., Blain H. (2018).** Ostéoporose post-ménopausique, que changent en pratique les nouvelles recommandations chez les sujets âgés ?. *Gériatrie*, 8 : 484.
- Genant HK., Wu CY., Van Kuij KC. et al. (1993).** Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Press*, 8:1137-1148.
- Genazzani A.R., Pluchino N., Luisi S. et Luisi M. (2007).** Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update*, 13: 175–187.
- Giraudet G., Collinet P. (2014).** Anatomie descriptive et fonctionnelle de l'annexe. CNGOF Gyneco-Pathologie.

Références bibliographiques

- Gordon J.L. et al. (2016).** Cardiovascular, hemodynamic, neuroendocrine, and inflammatory markers in women with and without vasomotor symptoms. *Menopause*, 23: 1189–1198.
- Gougeon A. (1996).** Regulation of Ovarian Follicular Development in Primates: Facts and Hypotheses. *Endocrine Review*, 17(2).
- Gougeon A. (2011).** Régulation de l'initiation de la croissance folliculaire. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, 39: 511–513.
- Gougeon A. (2014).** La ménopause physiologique et pathologique. *ResearchGate*, 257 p.
- Gougeon A., Rozenbaume H. (2016).** La ménopause physiologique et pathologique. In *la reproduction animale et humaine* : 251-270.
- Gougeon A., Schaison G. et Young J. (1999).** Le cycle ovarien. *Flammarion Médecine/Sciences*, 15 :183 p.
- Gourine M., Bentadj K., Mostefa-Kara S., Cherrak A., Halimi S. et Belhadj M. (2017).** Ménopause, diabète et risqué cardiovasculaire : étude cas-témoin. *Elsevier Masson*, 11 :196.
- Grados F., Fenchtenbaum J., Flipon E., Kolta S., Roux C. et Fardellone. (2009).** Méthodes radiographiques d'évaluation des fractures vertébrales ostéoporotiques. *Du rhumatisme-Elsevier Masson*, 76 : 397-404.
- Greendale GA., Lee NP. et Arriola. (1999).** The menopause. *Lancet*, 353: 571-580.
- Groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose (GRIO). (2009).** Dossier de presse "On ne casse pas ses os par hasard !".
- Guéripel X., Brun V. et Gougeon. A. (2006).** Oocyte Bone Morphogenetic Protein 15, but not Growth Differentiation Factor 9, Is Increased During Gonadotropin-Induced Follicular Development in the Immature Mouse and Is Associated with Cumulus Oophorus Expansion. *Biology of reproduction*, 75:836–843.
- Hale G.E., Hitchcock C.L., Williams L.A., Vigna Y.M. et Prior J.C. (2003).** Cyclicity of breast tenderness and night-time vasomotor symptoms in mid-life women: information collected using the Daily Perimenopause Diary. *Climacteric*, 6: 128–139.

Références bibliographiques

- Hale G.E., Hughes C.L., Burger H.G., Robertson D.M. et Fraser I.S. (2009).** Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause*, 16:50–59.
- Hall L. et al. (2016).** Meanings of menopause. *J Holist Nus*, 25:106-118.
- Hammoumraoui N. (2012).** Facteurs de risque de l'ostéoporose post-ménopausique dans la ville de Douera. Thèse de doctorat en Sciences Médicales, Institut des Sciences Médicales SAAD DAHLAB, Blida, Algérie.
- Haouichat C. (2011).** Prévalence de l'ostéoporose post-ménopausique dans la localité de Douera (Alger), (étude Diose). Thèse de doctorat en Sciences Médicales, Université SAAD DAHLAB, Blida, Algérie.
- HAS. (2006).** Prévention, Diagnostique et traitement de l'ostéoporose.
- Haute Autorité de santé (HAS). (2006).** Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. [En ligne].
- Haute Autorité de santé. (2007).** Comment prévenir les fractures dues à l'ostéoporose.
- Heffner L.J. (2003).** Reproduction humaine. Ed, De Boeck, 37-40 p.
- Henrion R. (1989).** La fertilité de la femme après 40 ans. *Contracept Fertil sexual*, 7: 819-822.
- Hofbauer LC., Heufelder AE. (2001).** Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med*, 79: 243-253.
- Huang JC., Sakata T., Pflger LL., et al. (2004).** PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res*, 19: 235-44.
- Jack G. et al. (2016).** Menopause in the workplace: what employers should be doing. *Maturitas*, 85: 88-95.
- Jacobsen SJ., Cooper C., Gootlied MS., Goldberg J., Yahnke DP. et Melton LJ. (1992).** Hospitalization with vertebral fracture among the aged: a national population –based study 1986-1989. *Epidemiology*, 3:515-518.
- Janssen I., Heymsfield S.B., Wang Z.M. et Ross R. (2000).** Skeletal muscle mass & distribution in 468 men & women aged 18–88yr. *J Appl Physiol*, 89: 81–88.

Références bibliographiques

- Janssen I., Powell L.H., Jasielec M.S. et Kazlauskaitė R. (2015)** Covariation of change in bioavailable testosterone and adiposity in midlife women. *Obesity (Silver Spring)*, 23: 488–494.
- Janvier C. (2020).** Traitements hormonaux de la ménopause et cancer du sein. *Revue de presse*, 19: 23.
- Jeudel C. (2004).** Post-menopausal osteoporosis diagnostic methods and their indications. *Rev Med Interne*, 25 :538-542.
- Jeudel C., Souberbielle J.C., Benhamou C.L., Guiraud G., Rouanet A., Laroche M., Marinescu R., André E., Mansat CH. et Blotman F. (2002).** Ostéoporose facteurs de risque et fractures, *La lettre de l'observatoire du mouvement*, 5 :1-10.
- JOGC. (2006).** Conférence canadienne de consensus sur la ménopause [En ligne].
- Johnell O. et al. (1995).** Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS study. *J Bone Miner Res*, 10 : 1802- 1815.
- Jupin de-Souza D. (2014).** La prise en charge de ménopause en médecine générale en limousin. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, Université de Limoges, Lyon, 19-25 p.
- Kahwati L.C., Haigler L., Rideout S. et Markova T. (2005).** What is the best way to diagnose menopause?. *J Fam Pract*, 54:1000-2.
- Kalyani R.R. et al. (2009).** The association of endogenous sex hormones, adiposity, and insulin resistance with incident diabetes in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 94: 4127–4135.
- Kanis J.A. (2008).** On behalf of the WHO Scientific Group Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK.
- Kanis JA., Johnell O., Oden A. et al. (2008).** FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*, 19: 385- 397.
- Kanis JA., Melton L.J., Christiansen C., Johnston CC. et Khaltsev N. (1994).** The diagnostic of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 9: 1137-1141.
- Karageorgiou V., Lambrinoudakib I. et Goulisc DG. (2020).** Menopause in women with multiple sclerosis: A systematic review. *Elsevier*, 135: 68-73.

Références bibliographiques

- Karkhaneh A., Ansari M., Emamgholipour S. et Rafiee M.H. (2015).** The effect of 17 β -estradiol on gene expression of calcitonin gene-related peptide and some pro-inflammatory mediators in peripheral blood mononuclear cells from patients with pure menstrual migraine. *Iran J Basic Med Sci*, 18: 894–901.
- Kauppi M., Heliövaara M., Impivaara O. et Knekt P. (2011).** « Parity and risk of hip fracture in postmenopausal women ». *Osteoporosis International*, 22: 1765-1771.
- Keen R. (2007).** Osteoporosis: strategies for prevention and management. *ELSEVIER*, 21 : 117.
- Khalifa P. (2009).** INTERMED-Rhumatologie. Ed, VG, 21 p.
- Khan A., Fortier M. et al. (2016).** Ostéoporose pendant la ménopause. *Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada*. *ELSEVIER*, 38 : S480.
- Klein NA., Battaglia DE., Miller PB., Branigan EF., Giudice LC. et Soules MR. (1996).** Ovarian follicular development and the follicular fluid hormones and growth factors in normal women of advanced reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:1946–1951.
- Kravitz H.M. et al. (2015).** Relationship of day-to-day reproductive hormone levels to sleep in midlife women. *Arch Intern Med*, 165: 2370–2376.
- Kurina L.M. et al. (2004).** The effect of menopause on grip and pinch strength: results from the Chicago, Illinois, site of the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*, 160: 484–491.
- Kurita K. et al. (2016).** Association of bilateral oophorectomy with cognitive function in healthy, postmenopausal women. *Fertil Steril*, 106: 749–756.
- La Marca A., Sighinolfi G., Radi D., Argento C., Baraldi E., Carducci-Artenisio A., Stabile G. et Volpe A. (2009).** Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update*, 16: 116.
- Laboratoire d'histologie et d'embryologie. (2020).** Appareil genital féminin- Uterus, Université de NANTES, France.
- Lacombe M. (2000).** Précis d'anatomie et de physiologie humaine. Ed, MALARR, 157-159 p.
- Lamazou F., Salama S. (2007).** Gynécologie – Obstétrique. Ed, Elsevier-Masson, 87-90 p.

Références bibliographiques

- Lansac J., Lecompte P. et Marret A. (2002).** Ménopause. In Gynécologie. 6^{ème} Éd, Masson, 382- 402 p.
- Last D. (2003).** Caractérisation de l'architecture tridimensionnelle du tissu trabéculaire in vitro et in vivo par IRM, Thèse de doctorat. U.F.R Scientifique D'ORSAY, Universités Paris XI.
- Lee HW., MBA JC., Lee YJ., Kil KJ., KMD et Lee MS. (2016).** Ginseng for managing menopausal woman's health: A systematic review of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 95(38) : 4914.
- Leeners B., Geary N., Tobler P.N. et Asarian L. (2017).** Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update*, 23: 300–321.
- Legrand E., Bouvard B. et Hopper E. (2012).** Ostéoporoses : généralités, stratégie diagnostique. *EMC -Appar Locomoteur*, 7(2) :1-5.
- Leskens V. (2011).** Bien vivre sa ménopause et prévenir l'ostéoporose [En ligne]. Disponible sur : http://www.eibe-formation.com/pdf/Memoire_veronique_leskens.pdf.
- Lopes P., Trémollières F. (2004).** Guide pratique de la ménopause. 2^{ème} Ed, Masson.
- Lopes P., Tremollieres F. (2004).** Ostéoporose post-ménopausique. In guide pratique de la ménopause, Ed, Masson, 45-51 p.
- Lowe D.A., Baltgalvis K.A. et Greising S.M. (2010).** Mechanisms behind estrogen's beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc Sport Sci Rev*, 38 : 61–67.
- MacBride M.B., Rhodes D.J. et Shuster L.T. (2010).** Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*, 85: 87–94.
- Makwana N., Shah M. et Chaudhary M. (2020).** Vaginal pH as a diagnostic tool for menopause: A preliminary analysis. *Journal of Mid-Life Health*, 11: 133-136.
- Mania-Pramanik J., Kerkar S.C., Mehta PB., Potdar S. et Salvi VS. (2008).** Use of vaginal pH in diagnosis of infections and its association with reproductive manifestations. *J Clin Lab Anal*, 22 :375-379.
- Mannella P., Palla G., Bellini M. et Simoncini T. (2013).** The female pelvic floor through midlife and aging. *Maturitas*, 76: 230–234.

Références bibliographiques

- Marie P., Halbout P. (2008).** OPG/RANKL Implication et cible thérapeutique dans l'ostéoporose. *MEDECINE/SCIENCES*, 24: 108.
- Marie PJ. (2001).** Différenciation, fonction et régulation de l'ostéoblaste. *Med Sci*, 12 : 1252-1259.
- Marieb E., Hoehn k. (2010).** Anatomie et physiologie humaine. 8 ème Ed, Nouveaux Horizon, 1430 p.
- Marieb E.N. (2005).** Principe d'anatomie et physiologie humaine. Ed, PEARSON
- Marieb EN. (2008).** Principe d'anatomie et physiologie humaine. Ed, PEARSON, 990-1005p.
- Martin HJ. , Barry JE. (2006).** Reproduction. 5ème Ed, De BOECK : 102 p.
- Mauvais-Jarvais, Sitruk-Ware. (1998).** Gynécologie endocrinienne. Ed, LAMMARION, 37-38 p.
- Mauvais-Jarvis P., Sitruk-Ware R. (1986).** Médecine de la reproduction, gynécologie endocrinienne. Ed, Flammarion Médecine-Science, 1-345p et 504-520 p.
- Melton L.J., Achenbach S.J., Atkinson E.J., Therneau T.M. et Amin S. (2013).** Longterm mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study. *Osteoporos Int*, 24(5) :1689-1696.
- Merviel P., Cabry R., Brzakowski M., Dupond S., Boulard V., Lourdel E. et Sevestre H. (2011).** Cycle menstruel. Elsevier Masson SAS, 30-A-10.
- Meunier P. (2005).** L'ostéoporose. *Le Quotidien du médecin*. Ed, MASSON, 227p,
- Molnar GW. (1975).** Body temperatures during menopausal hot flashes. *J Appl Physiol*, (3):499–503.
- Monteleone P., Mascagni G., Giannini A. et Andrea R. (2018).** Genazzani and Tommaso Simoncini. Symptoms of menopause —global prevalence, physiology and implications. *Nature*, 9p.
- Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A.R. et Simoncini T. (2018).** Symtoms of menopause-global prevalence, physiology and implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 17 p.

Références bibliographiques

- Moore KL., Dalley AF. (2007).** Anatomie médicale, aspect fondamentaux et application clinique. 2 ème Ed, De Boeck, France, 1209 p.
- Muka T. et al. (2016).** Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality. *JAMA Cardiol*, 1: 767–776
- Nappi R.E., Palacios S. (2014).** Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric*, 17: 3–9.
- Naveau B., Kuntz D. (2000).** Comment mieux définir l'ostéoporose ?. Ed, L'actualité rhumatologique-Elsevier, 241-247.
- Naylor C., Slosman J. et Avanzino N. (2012).** In influence de la parité et de l'allaitement sur l'ostéoporose post-ménopausique mémoire de fin d'études, travail Bachelor. A la haute école de santé de Genève, 28p.
- Nilsson E., Rogers N. et Skinner MK. (2007).** Actions of anti-Müllerian hormone on the ovarian transcriptome to inhibit primordial to primary follicle transition. *Reproduction*, 134: 209-221.
- O'Neill S., Eden J. (2020).** The pathophysiology and therapy of menopausal symptoms. Elsevier, 1-9 p.
- Orcel PH. (2003).** Recommandations de l'ANAES sur le diagnostic de l'ostéoporose. La lettre du rhumatologue, 294 : 8-12.
- Organisation Mondiale de la santé (OMS). (1996).** Weekly epidemiological record, 17-22 p.
- Payer B. (2008).** Identification de nouvelles cibles du Tamoxifène impliquées dans son activité pharmacologique. Thèse de doctorat d'université, Université de Toulouse, 190 : 21-28 p.
- Pellestor F. (2008).** Histologie de l'appareil Génital. Cours de Génétique Reproduction Développement. Université de Montpellier-Nîmes, Faculté de Médecine, 10-12 p.
- Perrot S. (2002).** Rhumatologie. Ed, MED-LINE, 157-164 p.
- Piérard-Franchimont C. et Piérard G. E. (2013).** Alterations in hair follicle dynamics in women. *Biomed Res Int*, 2013: 1-4.
- Pines A. (2016).** Circadian rhythm and menopause. *Climacteric*, 19: 551–552.

Références bibliographiques

- Pocock G., Richalet JP., Vandewalle H., Richards CD., Richards DA. et Vandewalle H. (2004).** Physiologie humaine ; les fondements de la médecine. Éd, MASSON, 460-482 p.
- Porzionato A., Macchi V., Stecco C., Loukas M., Tubbs RS. et De Caro R. (2012).** Surgical anatomy of the pectoral nerves and the pectoral musculature. *Clin Anat*, 25(5):559-75.
- Price V. (2003).** Androgenic alopecia in women. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 8: 24-27.
- Rachner T.D., Khosla S. et Hofbauer L.C. (2011).** Osteoporosis: now and the future. *Lancet*, 377 : 1276-1287.
- Rame A., Therond S. (2006).** Anatomie et physiologie. Ed, MASSON, 266-273 p.
- Rame A., Therond S. (2009).** Anatomie et physiologie. Ed, MASSON, 272-276 p.
- Rance N.E., Dacks P.A., Mittelman-Smith M.A., Romanovsky A.A. et Krajewski-Hall S.J. (2013).** Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol*, 34: 211–227.
- Randolph J.F., Zheng H., Avis N.E., Greendale G. A. et Harlow S. D. (2015).** Masturbation frequency & sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Endocrinol Metab*, 100: 258–266.
- Reid RL. (2019).** Traitement de la ménopause : passé, présent et futur. *JOGC*, 41 : S350–S353
- Ribot C., Pouilles JM. (1993).** Ostéoporose post-ménopausique : caractéristiques cliniques d'une population lord du premier tassement vertébral. *Rev Rhum Mal Ostéoartic* ,60 :427-434.
- Richart T. (2012).** L'ostéoporose post-ménopausique : Physiopathologie et Prise en charge. In Thèse de doctorat, Université de Lille2 Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, 63P.
- Rihaoui S., Bessueille E., Anahory T., Reyftmann L., Dechaud H. et Hamamah S. (2007).** Menstruations normales. Ed, Elsevier Masson, 3-6 p.
- Robbins JA., Schott AM., Garner P., Delmas PD., Hans D. et Meunier PJ. (2005).** Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*, 16(2):149-154.

Références bibliographiques

- Robin G., Ferte-Delbende C., Proust-Richard C., Karouz W., Dewailly D. et Catteau-Jonard S. (2012).** Infertilités féminines d'origine endocrinienne. *EMC-Gynécologie*, 7(3) : 1-26.
- Robinson D., Cardozo L.D. (2003).** The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*, 6: 45–51.
- Roman-Blas J. A., Castaneda S., Largo R. et Herrero-Beaumont G. (2009).** Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther*, 11: 241.
- Rosmanith W. G., Ruebberdt W. (2009).** What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecol Endocrino*, 25: 303–314.
- Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L., et al. (2002).** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288 : 321-333.
- Roux C. (2003).** Seuil diagnostic et thérapeutique de l'ostéoporose. *La lettre du rhumatologue*, 294 : 14–17.
- Roux C. (2019).** Ostéoporose post-ménopausique. Elsevier, 86: A13-A17.
- Rozenbaum H. (1997).** La ménopause : question de femmes. Eska, France, 270 p.
- Sabatier JP., Guaydier-Souquiers G., Laroche D., Benmalek A., Fournier L., Guillon-Metz F. et al. (1996).** Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age. *Osteoporosis Int*, 6 :141-148.
- Sanguina S., Lanta-Delmasa S., LeBlancheb A., Grardel-Chambenoitb E., Merviela P., Gondrya J. et Fauveta R. (2011).** Diagnostic et traitement des malformations artério-veineuses utérines (MAVU) en 2011. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, 39 : 722-727.
- Sasso Magali C. (2008).** Traitement et analyse du signal ultrasonore pour la caractérisation de l'os cortical. Thèse de docteur, SIMME, université Paris 12-val de Marne.
- Schäffeler A., Schmidt S. (2002).** Anatomie Physiologie Biologie. Ed, MALOINE, 280-300p.
- Schmidt P.J., Rubinow D.R. (2010).** Sex hormones and mood in the perimenopause. *Ann NY Acad Sci*, 1179: 70–85.

Références bibliographiques

- Schott AM., Cormier C., Hans D., Favier F., Hausherr E., Dargent-Molina P., et al. (1998).** How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*, 8(3):247–254.
- Seeman E., Delmas P. (2006).** Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*, 354: 2250-2261.
- Seguey B. (1996).** *Physiologie*. 3ème Ed, MALOINE, 313 p.
- Sherwood L. (2000).** *Physiologie humaine*. Ed, de Boeck, 558-567 p.
- Sherwood L. (2006).** *Physiologie cardiaque*. In *physiologie humaine*. 2ème Ed, De Boeck, 266-610 p.
- Short R.A., Bowen R.L., O'Brien P.C. et Graff-Radford N.R. (2001).** Elevated gonadotropin levels in patients with Alzheimer disease. *Mayo Clin Proc*, 76: 906–909.
- Silbernagl S., Despopoulos A. (2001).** *Atlas de physiologie*. 3ème Ed, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, France.
- Société Française de Rhumatologie (SFR). (2005).** Dossier Ostéoporose : Ostéoporose, prévenir et agir à tout âge. GRIO.
- Sowers MR., Eyvazzadeh AD., McConnell D., et al. (2008).** Antimüllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*, 93:3478–3483.
- Stevens A., Lowe J. (1997).** *Histologie humaine*. Ed, DE BOECK, 345 p.
- Stevens A., Lowe J. (2006).** *Histologie humaine*. 3ème Ed, DE BOECK, 345 p.
- Sutton-Tyrrell K. et al. (2010).** Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the study of women's health across the nation. *Am. J. Epidemiol*, 171: 1203–1213.
- Tafiani L. (2017).** *Ostéoporose*. Service de Rhumatologie CHU de Beni Messous ALGER.
- Tannenbaum C., Clask J., Schwartzman K., Wallenstein S., Lapenski R., Meier D. et al. (2002).** Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J clin Endocrinol Metab*, 87: 4431-4437.
- Taurelle R., Tamborini A. (1997).** *La ménopause*. 2ème Ed, Masson, Paris, 4 : 96-113.

Références bibliographiques

- Techernof A. et al. (2004).** Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 3425–3430.
- Teegarden D., Proulx WR., Martin BR., Zhao J., McCabe GP., Lyle RM. et al. (1995).** Peak bone mass in young women. *J Bone Miner Res*, 10 :711-715.
- Tehrani FR., Solaymani-Dodaran M. et Azizi F. (2009).** A single test of antimullerian hormone in late reproductive aged women is a good predictor of menopause. *Menopause*, 16(4):797-802.
- Tella S. H., Gallagher J. C. (2014).** Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J. Steroid Biochem. Mol Biol*, 142: 155–170.
- Theintz G., Buchs B., Rizzoli R., Slosman D., Clavien H., Sizonenko PC. et al. (1992).** Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the level of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 75 :1060-1065.
- Thomas T. (2003).** Suivi des traitements antihyperlipémiants de l'ostéoporose par les marqueurs biochimiques de remodelage osseux. *La lutte du rhumatologue*, 291 : 4613.
- Thomas T., Briot K. (2013).** Vitamin D : skeletal and muscular effects. *Presse Med*, 42: 1351–1357.
- Tortora G., Derrickson B. (2007).** Anatomie et physiologie humaine. 4^{ème} Ed, CEC, 1160-11190 p.
- Trémollières F. (2018).** Prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *JNDES*, 27p.
- Trémollières F. (2018).** Prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *JNDES*, 27-29p.
- Tseng VL., Yu F., Lum F. et Coleman AL. (2012).** Risk of fractures following cataract surgery in medicare beneficiaries. *JAMA*, 308:493–501.
- Vavan Rooij IA., Tonkelaar I., Broekmans FJ., Looman CW., Scheffer GJ., deJong FH., Themmen AP., et Velde ER. (2004).** Anti-Mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause*, 11:601–606.

Références bibliographiques

Vernejoul MC. et al. (2000). Physiopathologie de la perte osseuse et approche pharmacologique des SERM. *Rev Rhum*, 67: 7- 13.

Visvader J.E. (2009). Keeping abreast of the mammary epithelial hierarchy and breast tumorigenesis. *Genes Dev*, 23: 2563–2577.

Wada T., Nakashima T., Hiroshi N. et Penninger JM. (2006). RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med*, 12: 17-25.

White E., Velentgas P., Mandelson M. et al. (1998). Variation in mammographic breast density by time in menstrual cycle among women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst*, 90:906-910.

Wiik A., Ekman M., Johansson O., Jansson E. et Esbjornsson M. (2009). Expression of both oestrogen receptor alpha and beta in human skeletal muscle tissue. *Histochem Cell Biol*, 131: 181–189.

Wöber C. et al. (2007). Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. *Cephalalgia*, 27: 304–314.

Women's Health Initiative (WHI). (2002). Investigators Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women, Principal Results from The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 288(3):321-333.

Woods N.F., Carr M.C., Tao E.Y., Taylor H.J. et Mitchell E.S. (2006). Increased urinary cortisol levels during the menopausal transition. *Menopause*, 13: 212–221.

Woods N.F., Mitchell E.S. et Smith-Di Julio K. (2010). Sexual desire during the menopausal transition & early postmenopause: observations from the Seattle midlife women's health study. *J Womens Health (Larchmt)*, 19 : 209–218.

Résumé

L'installation de la ménopause pourrait être à l'origine de certaines pathologies telles que l'ostéoporose post-ménopausique (OPM) qui connaît une augmentation de son incidence en raison des effets qu'exercent les hormones femelles sur l'os (œstrogènes essentiellement).

L'OPM est une maladie qui a été longtemps méconnue et dont les conséquences ont été sous estimées. On sait maintenant qu'il s'agit d'une ostéopathie fréquente et une des maladies principalement liée au vieillissement qui touchant plus d'une femme sur trois après la ménopause. Avec l'augmentation et le vieillissement de la population, la prévalence de cette maladie augmente également.

Cette maladie systémique est caractérisée par une perte de la masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture de tissu osseux avec fragilisation et augmentation de risque de fracture. Les fractures qu'elle entraîne diminuent nettement la qualité de vie.

D'important progrès ont été réalisés ces dernières années aboutissant à une meilleure compréhension des mécanismes pathologiques conduisant à l'OPM et une meilleure prise en charge des patientes : diagnostique plus précoce (mesure de la masse osseuse) et traitement efficaces (THM, Raloxifène, PTH...etc).

Mots clés : Folliculogénèse, Œstrogènes, Ménopause, Ostéoporose.

Abstract

The onset of menopause may be the cause of certain pathologies such as Postmenopausal Osteoporosis (PMO), which is experiencing an increase in incidence due to the effects of female hormones on bone.

PMO is a disease which has long been unrecognised whose consequences have been underestimated. It is now known to be a common osteopathy and one of the diseases primarily related to aging that affects more than one in three women after menopause. With the increase and aging of the population, the prevalence of this disease also increases.

This systemic disease is characterized by a loss of bone mass and a deterioration of microarchitecture of bone tissue with weakening and increased risk of fracture. The fractures it causes significantly decrease the quality of life.

Significant progress has been achieved in recent years leading to a better understanding of the pathological mechanisms leading to PMO and better management of patients: earlier diagnosis (bone mass measurement) and effective treatment (HTM, Raloxifene, PTH... etc.).

Keywords: Folliculogenesis, Oestrogens, Menopause, Osteoporosis.