

8

Item 56 – Ostéoporose

I. DEFINITION	V. HYPERCORTISOLISME ET CORTICOTHERAPIE
II. CLASSIFICATION	VI. HYPERPARATHYROÏDIE PRIMITIVE
III. ÉTIOLOGIES	VII. CARACTERISTIQUES DES OSTEOPOROSSES CHEZ L'HOMME
IV. HYPERTHYROÏDIÉS ET TRAITEMENTS PAR HORMONES THYROÏDIENNES	

Objectifs pédagogiques

- ▶ Diagnostiquer une ostéoporose.
- ▶ Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

I. DEFINITION

L'ostéoporose est définie comme une fragilité excessive du squelette, liée à une diminution du contenu minéral osseux et à des altérations de la microarchitecture osseuse qui augmentent le risque de fracture.

La relation établie entre la baisse de la densité minérale osseuse (DMO) et l'augmentation du risque de fracture a conduit, en 1994, à une définition « densitométrique » de l'ostéoporose, sur la base d'un T-score inférieur à -2,5 écarts types de la valeur moyenne de l'adulte jeune. Il faut remarquer que cette définition n'est valable que pour les femmes et pour une mesure de densité osseuse réalisée par absorptiométrie biphotonique à rayons X

ou DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) (photo 20, cf. cahier couleur).

II. CLASSIFICATION

L'ostéoporose est une pathologie à prépondérance féminine, mais n'épargne pas les hommes, chez lesquels elle représente un problème relativement commun. Les ostéoporoses sont classiquement divisées en deux catégories.

A. Ostéoporose primitive ou commune

Elle est subdivisée chez la femme en ostéoporose postménopausique (type I) et en ostéoporose sénile (type II). Chez l'homme, par convention, on parle d'ostéoporose « idiopathique » avant 70 ans et d'ostéoporose « liée à l'âge » au-delà de 70 ans.

B. Ostéoporoses secondaires

Elles peuvent relever d'étiologies multiples (tableau 8.I). Les principales endocrinopathies entraînant un risque accru d'ostéoporose sont d'abord celles qui exposent à une diminution de la production des stéroïdes sexuels. Tout état d'hypogonadisme, quel que soit son mécanisme, représente donc un facteur de risque d'ostéoporose. Cependant, de nombreuses autres hormones sont impliquées dans la régulation du remodelage osseux, ou de façon plus globale dans l'homéostasie du calcium. Des anomalies de leur production peuvent favoriser le développement d'une ostéoporose. C'est le cas des hyperthyroïdies, de l'hypercortisolisme, de l'hyperparathyroïdie, qui constituent les causes endocriniennes les plus fréquentes des ostéoporoses secondaires. Des données récentes objectivent une augmentation du risque fracturaire chez les patients atteints d'un diabète de type 1, et dans une moindre mesure chez ceux porteurs d'un diabète de type 2.

Tableau 8.I. Ostéoporoses secondaires

Pathologies endocrines	Causes génétiques
Hypogonadisme Syndrome de Cushing Hyperthyroïdie Hyperparathyroïdie Diabète de type 1 et 2	Ostéogénèse imparfaite Mutations du récepteur aux estrogènes* Mutations du gène de l'aromatase* Homocystinurie
Pathologies digestives	Causes médicamenteuses
Malabsorption Entérocologie inflammatoire chronique Cirrhose biliaire I Chirurgie bariatrique	Corticothérapie Hormones thyroïdiennes (doses freinatrices) Agonistes GHRH Inhibiteurs de l'aromatase Thiazolidinediones Anticonvulsivants Anticalcineurines (cyclosporine A, tacrolimus) Chimiothérapie Héparines non fractionnées Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine Inhibiteurs de la pompe à protons Antirétroviraux
Pathologies générales	Autres causes
Arthrite rhumatoïde Polyarthrite ankylosante Lupus érythémateux disséminé Myélome multiple Mastocytose	Alcoolisme, tabagisme Hypercalciurie Immobilisation VIH

Insuffisance rénale, hémodialyse chronique	
* Chez l'homme.	

Les nouveaux moyens d'évaluation de l'atteinte osseuse (DEXA, marqueurs biologiques du remodelage osseux) et le développement des nouveaux traitements anti-ostéoporotiques ont contribué à améliorer le diagnostic précoce et la prise en charge des conséquences osseuses des maladies endocriniennes.

III. ÉTIOLOGIES

A. États d'hypogonadisme (hors ménopause)

La carence estrogénique provoque une augmentation de l'ostéoclastogénèse et l'activation des ostéoclastes, qui augmentent la résorption osseuse et donc la perte osseuse. La gravité de l'atteinte osseuse dépend de l'intensité et de la durée de l'hypogonadisme. Elle est d'autant plus marquée que l'hypogonadisme survient précocement, au cours de la période pubertaire, période d'acquisition du capital osseux. De plus, la présence d'autres facteurs de déminéralisation, telles les carences nutritionnelles, contribue à aggraver l'atteinte osseuse de certains hypogonadismes.

1. Anorexie mentale

a. Physiopathologie de l'atteinte osseuse

Il s'agit d'une ostéoporose à bas niveau de remodelage. Les marqueurs biochimiques de la formation osseuse (iso-enzyme des phosphatases alcalines, ostéocalcine) sont le plus souvent diminués. Les marqueurs de la résorption (CTx, NTx) sont normaux, parfois élevés (figure 8.1).

Fig. 8.1. Bio-marqueurs osseux.

L'origine de l'ostéoporose est multifactorielle : la carence œstrogénique reste le principal facteur de perte osseuse, mais les troubles nutritionnels entraînant une carence calcique, une hypoprotidémie, une diminution de l'IGF1 et la sécrétion de leptine (diminution de la masse grasse) jouent un rôle aggravant. Un hypercortisolisme est également souvent retrouvé malgré l'absence de signes cliniques.

b. Masse osseuse et risque fracturaire

L'ostéoporose est fréquente dans l'anorexie mentale. Une ostéopénie (T-score compris entre -1 et $-2,5$) est retrouvée dans 50 à 95 % des cas, et une ostéoporose (T-score $< -2,5$) dans 25 à 40 % des cas, selon les séries (figure 8.2). Le risque de fracture est globalement multiplié par 7 avec des fractures du col du fémur même chez de très jeunes femmes. L'atteinte osseuse est d'autant plus importante qu'elle survient chez un sujet jeune. De même, l'importance du déficit nutritionnel et la persistance d'un faible poids corporel sont des critères de gravité.

Fig. 8.2. Densitométrie chez une patiente atteinte d'une anorexie mentale restrictive avec aménorrhée primaire.

Déminéralisation osseuse prédominant au rachis (T score au niveau L1-L4 : $-3,9$).

c. Prévention et traitement

La substitution œstrogénique, parfois difficile à faire accepter, doit être envisagée le plus rapidement possible lorsque le diagnostic est établi. Cette œstrogénisation n'a cependant qu'un effet limité sur la DMO mais permet de limiter la perte osseuse. Le gain pondéral n'est associé à une amélioration de la DMO que s'il permet un retour des cycles menstruels spontanés. En cas de persistance de l'aménorrhée, la prise en charge nutritionnelle, de même que l'apport calcique n'ont que peu d'impact sur le niveau de la DMO. Des essais thérapeutiques récents avec des bisphosphonates (risédronate, alendronate) ont permis de montrer des gains significatifs de l'ordre de 4 à 5 % au terme de 9 à 12 mois de traitement.

2. *Activité physique intensive*

a. Physiopathologie de l'atteinte osseuse

Les femmes sportives soumises à une activité physique trop intense peuvent développer une hypoestrogénie d'origine hypothalamique (*cf.* chapitre 19 : « Aménorrhée »). Les facteurs retrouvés dans l'anorexie mentale (hyperactivité, conduites alimentaires restrictives) sont souvent présents.

Les facteurs conditionnant l'atteinte osseuse sont :

- le type et l'importance de l'activité sportive : marathon, danse classique (jusqu'à 60 % d'aménorrhée), demi-fond, triathlon, gymnastique, cyclisme (alors que la natation et les sports collectifs sont moins en cause) ;
- l'importance et la fréquence des troubles du cycle menstruel ;
- des apports alimentaires réduits ou insuffisants.

b. Masse osseuse et risque fracturaire

L'atteinte osseuse est de répartition inégale du fait de l'intrication des facteurs endocriniens et mécaniques sur le remodelage osseux. Les contraintes mécaniques stimulent l'ostéoformation sur des sites porteurs ; à l'inverse, l'hypoestrogénie est responsable d'une résorption osseuse généralisée, bien qu'à prédominance rachidienne. Il existe également une plus grande fréquence des fractures de fatigue, qui sont favorisées par la diminution de la DMO. L'ostéoporose est parfois sévère et multifracturaire, conduisant à l'arrêt des activités sportives. Elle apparaît réversible avec le retour à la reprise spontanée des cycles menstruels, souvent lors de la réduction de l'activité physique.

c. Prévention et traitement

Il est nécessaire d'informer l'athlète de l'impact potentiel des troubles du cycle sur le squelette. Si une aménorrhée s'installe et si la diminution de l'activité physique n'est pas possible, la mise en route d'un traitement par les estroprogestatifs représente une solution de choix. L'athlète doit également être sensibilisé vis-à-vis des déséquilibres nutritionnels et de l'importance de lutter contre les carences d'apport.

3. Pathologies hypophysaires

Toute lésion hypophysaire (tumorale, infiltrante, iatrogène, traumatique, etc.) provoquant une atteinte (réversible ou irréversible) de la fonction gonadotrope peut avoir des conséquences osseuses. Les *hyperprolactinémies*, d'origine tumorale (micro et macroprolactinomes) ou fonctionnelle, représentent les causes les plus fréquentes d'aménorrhée hypophysaire.

a. Physiopathologie de l'atteinte osseuse

La perte osseuse est liée à l'hyperactivité ostéoclastique, secondaire à la carence estrogénique, et sera variable en fonction de l'intensité et de la durée de l'hypoestrogénie. En dehors de leur impact sur l'axe gonadotrope, les atteintes hypophysaires, et en particulier les tumeurs hypophysaires autres que les prolactinomes (adénomes gonadotropes, à hormone de croissance, adénomes non sécrétants, etc.), n'ont pas d'impact propre sur le remodelage osseux (à l'exception des adénomes corticotropes dont l'impact osseux est secondaire à l'hypercortisolisme : maladie de Cushing) (voir item 220 « Adénome hypophysaire »).

b. Masse osseuse et risque fracturaire

Au plan clinique, l'installation d'une aménorrhée doit conduire à évaluer l'impact osseux qui concerne surtout l'os trabéculaire (rachis dorso-lombaire). La perte osseuse est souvent rapide, de l'ordre de 5 à 8 % par an, d'autant que l'hypogonadisme survient chez une femme jeune. Les possibilités de récupération osseuse sont très variables en fonction des capacités de récupération de l'axe gonadotrope (reprise spontanée des cycles menstruels), de l'étiologie de l'atteinte hypophysaire, de la durée de l'aménorrhée, de l'âge et du statut osseux antérieur.

c. Prévention et traitement

La prévention de la perte osseuse est fonction de la réversibilité prévisible de la pathologie hypophysaire (correction de l'hyperprolactinémie, notamment), de la durée antérieure de l'aménorrhée, de l'âge et du statut osseux sous-jacent. Chez les femmes non ménopausées,

l'estrogénothérapie sera privilégiée en première intention et sous réserve des contre-indications classiques. En cas de contre-indication au traitement hormonal, un autre traitement (bisphosphonates, SERM, ranelate de strontium) sera discuté en fonction de l'importance du risque fracturaire. Les premiers résultats du denosumab, un anticorps monoclonal humain anti-RANKL, chez les femmes traitées par inhibiteur de l'aromatase et les hommes traités pour un cancer prostatique, sont très encourageants.

4. Hypogonadismes iatrogènes

Tous les traitements diminuant la production des estrogènes (ou des androgènes chez l'homme) constituent des facteurs potentiels d'augmentation du risque fracturaire. C'est le cas des agonistes du GnRH, utilisés dans le cadre de pathologies utérines (endométriose, fibromes) ou prostatiques, et des inhibiteurs de l'aromatase, nouveaux agents thérapeutiques du cancer du sein. Une mesure de la DMO peut être préconisée avant ces traitements, la perte osseuse pouvant être rapide, pour permettre une prévention adaptée en fonction du niveau de risque.

5. Dysgénésies gonadiques

Le syndrome de Turner est la dysgénésie gonadique féminine la plus fréquente, sa prévalence étant de l'ordre de 1 pour 2 500 filles à la naissance (chapitre « aménorrhée »).

a. Masse osseuse et risque fracturaire

Une diminution de la DMO est fréquente dans le syndrome de Turner, mais elle peut être liée en partie à la petite taille des pièces osseuses. Chez l'enfant en période prépubertaire, la densité minérale osseuse mesurée par DEXA apparaît normale lorsque la valeur est corrigée par la taille staturale. Il existerait néanmoins une diminution de plus de 1,5 écart types de la densité osseuse mesurée par scanner dans 15 à 20 % des cas, sans qu'il soit possible de déterminer s'il s'agit d'un trait phénotypique du syndrome de Turner ou du retentissement de l'hypoestrogénie prépubertaire. Au cours de l'adolescence, le déficit osseux apparaît

s'accroître du fait de l'hypogonadisme avec une augmentation du remodelage osseux, secondaire à la carence estrogénique. Chez l'adulte non traité, l'insuffisance ovarienne accentue la perte osseuse et il existe une augmentation du risque de fracture.

b. Prévention et traitement

Le traitement est avant tout fondé sur la correction de l'hypogonadisme, et l'estrogénisation est proposée dès que le diagnostic est posé, actuellement le plus souvent en association avec un traitement à l'hormone de croissance de manière à améliorer le pronostic statural. À l'âge adulte, la poursuite d'un traitement estroprogestatif permet la prévention de la perte osseuse.

IV. HYPERTHYROÏDIES ET TRAITEMENTS PAR HORMONES THYROÏDIENNES

L'hyperthyroïdie constitue une cause classique d'ostéoporose secondaire. De nos jours, la précocité du diagnostic et l'efficacité des traitements font que la phase d'hyperthyroïdie est souvent transitoire et les signes osseux exceptionnellement révélateurs, ou au premier plan. L'hyperthyroïdie reste une des causes fréquentes d'ostéoporose secondaire, surtout chez le sujet âgé ou la femme ménopausée. Elle est souvent paucisymptomatique, ce qui justifie le dosage systématique de la TSH dans la recherche étiologique d'une ostéoporose secondaire.

Les traitements par les hormones thyroïdiennes (HT) font partie des traitements hormonaux les plus communément administrés chez la femme. Le risque osseux de ces traitements paraît cependant faible.

A. Physiopathologie de l'atteinte osseuse

Les hormones thyroïdiennes augmentent le remodelage osseux (figure 8.3). Cet effet résulte d'une augmentation du recrutement des unités élémentaires de remodelage (*bone multicellular unit* ou BMU) et de

leur fréquence d'activation. Il existe une balance négative entre résorption et formation osseuse qui prédomine sur l'os cortical, où l'on note une augmentation du diamètre des canaux de résorption, conduisant à une accentuation de la porosité corticale et à une réduction de l'épaisseur corticale. Au niveau de l'os trabéculaire, cette hyperrésorption osseuse entraîne une diminution de l'épaisseur trabéculaire et une augmentation du risque de perforations trabéculaires.

Fig. 8.3. Effets des hormones thyroïdiennes.

Effets sur le tissu osseux et le métabolisme phosphocalcique (Ca^{++}).

CaU : calciurie ; PO_4U : phosphaturie.

Au plan cellulaire, l'effet osseux des HT peut découler d'une action directe sur les ostéoclastes ou d'une augmentation de la production ostéoblastique de différents facteurs de croissance et/ou cytokines, qui réguleront en retour la fonction ostéoclastique. Les mécanismes de la prépondérance corticale de l'atteinte osseuse de l'hyperthyroïdie sont encore mal expliqués. Elle pourrait être liée à l'augmentation, plus importante dans l'os cortical (fémur) que trabéculaire, de certains marqueurs géniques des ostéoclastes (phosphatase acide tartrate-résistante) et des ostéoblastes (ostéocalcine, ostéopontine, phosphatase alcaline). Des travaux récents suggèrent de plus que la TSH pourrait agir comme un élément de régulation négative du remodelage osseux.

B. Masse osseuse et risque fracturaire

Une diminution de la DMO de 10 à 20 %, par rapport à des sujets de même âge et de même sexe, a été rapportée dans beaucoup d'études chez les sujets hyperthyroïdiens. Cependant, la prévalence des fractures attribuables à l'hyperthyroïdie reste mal appréciée. Certaines études notent que les femmes ayant des antécédents d'hyperthyroïdie auraient tendance à présenter des fractures ostéoporotiques à un âge plus jeune, d'autres que le risque relatif de fracture de l'extrémité supérieure du fémur serait pratiquement doublé. En fait, ces études ont intéressé des

patientes à une époque où le diagnostic et le traitement étaient plus tardifs qu'aujourd'hui, et il est vraisemblable qu'actuellement très peu d'hyperthyroïdies évoluent assez longtemps pour entraîner une atteinte osseuse significative. Le traitement médical, ou chirurgical, de l'hyperthyroïdie s'associe à une correction rapide de l'hyper-remodelage osseux et à une récupération progressive du contenu minéral osseux.

L'administration de doses élevées d'HT, telle qu'est réalisée dans le traitement du cancer thyroïdien différencié hormonodépendant, est susceptible d'augmenter le risque d'ostéoporose. Cependant, les dosages ultrasensibles de la TSH permettent de déterminer, avec plus de facilité qu'au préalable, la dose minimale d'HT permettant de mettre au repos l'axe thyroïdienne tout en n'induisant pas trop d'hyperthyroïdie infraclinique. Les études les plus récentes utilisant des méthodes de mesure plus fiables, telle la DEXA, n'ont pas authentifié de diminution significative de la densité osseuse vertébrale chez les patients recevant un traitement à visée suppressive ; cependant, une atteinte fémorale modérée avec une diminution de 5 à 10 % de la densité osseuse a été parfois rapportée. La signification clinique d'une telle diminution, en termes de risque fracturaire, apparaît cependant négligeable, tout au moins chez les sujets ne présentant pas de facteurs de risque additionnels. La posologie des HT doit être adaptée au pronostic du cancer thyroïdien de manière à limiter le retentissement osseux chez les patients en rémission et à faible risque de récurrence, chez qui la TSH peut être ramené dans la moitié inférieure de la normale.

Par ailleurs, aucune étude ne documente une augmentation de l'incidence fracturaire chez les patients hypothyroïdiens traités par hormones thyroïdiennes.

C. Prévention et traitement

Même si la correction rapide de l'hyperthyroïdie limite dans la plupart des cas (notamment chez le sujet jeune) l'impact osseux des HT, la réalisation d'un examen densitométrique permettant de documenter cette atteinte osseuse doit être préconisée. La mise en route d'un traitement de

prévention de la perte osseuse n'apparaît pas nécessaire dans la majorité des cas, sauf chez les sujets âgés chez lesquels la mise en route d'un traitement de prévention, notamment par un bisphosphonate (alendronate, risédronate), doit être alors plus particulièrement recommandée.

La surveillance densitométrique des patients recevant un traitement suppressif de la fonction thyroïdienne est également justifiée, d'autant qu'il s'agit de traitements définitifs et/ou s'adressant à des femmes ménopausées, ou à des patients âgés déjà déminéralisés. La mise en route d'un traitement de prévention doit là également être envisagée chez les patients les plus à risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur. La présence d'une élévation importante des bio-marqueurs osseux, témoignant d'un haut niveau de remodelage, peut aider à la décision thérapeutique.

V. HYPERCORTISOLISME ET CORTICOTHERAPIE

L'ostéoporose vertébrale est une des complications classiques d'un excès de corticoïdes, surtout chez la femme. Elle est souvent silencieuse, avant l'apparition de tassements vertébraux « en salve », et doit faire l'objet d'une prévention systématique.

A. Physiopathologie de l'atteinte osseuse

Les effets osseux des glucocorticoïdes sont complexes, résultant d'effets directs sur le tissu osseux et d'effets indirects sur l'homéostasie calcique et la production des stéroïdes sexuels (figure 8.4). Au niveau du tissu osseux, les corticoïdes diminuent la fonction et le nombre des ostéoblastes en diminuant l'ostéoblastogenèse, et en favorisant leur apoptose et celle des ostéocytes, qui ont un rôle important dans la qualité de l'os. Ils favorisent par ailleurs l'activité ostéoclastique et donc la résorption osseuse par différents mécanismes, telles une augmentation de la production du RANKL (facteur de l'ostéoclastogenèse) et une diminution de l'ostéoprotégérine (OPGR), inhibiteur de l'ostéoclastogenèse. La

réduction de l'absorption intestinale du calcium et l'augmentation des pertes urinaires de calcium, induites par l'excès de glucocorticoïdes, favorisent par ailleurs un hyperparathyroïdisme secondaire dont les conséquences osseuses sont encore amplifiées par l'augmentation de la sensibilité des cellules osseuses à la PTH. Enfin, un taux excessif de glucocorticoïdes favorise un hypogonadisme et peut, dans certaines causes, diminuer également la production des androgènes surrénaliens.

Fig. 8.4. Effets des glucocorticoïdes.

Effets sur le tissu osseux et le métabolisme phosphocalcique (Ca^{++}).

L'ostéoporose induite par l'hypercorticisme est essentiellement une ostéoporose à bas niveau de remodelage (diminution de l'ostéocalcine et autres marqueurs de l'ostéoformation), mais avec tendance à l'hyperrésorption. De plus, au plan histomorphométrique, la diminution du volume osseux s'accompagne d'altérations de la microarchitecture trabéculaire (amincissement des travées) qui contribuent à augmenter la fragilité osseuse sur les sites osseux riches en os trabéculaire.

B. Masse osseuse et risque fracturaire

La diminution de la masse osseuse intéresse surtout les sites trabéculaires, métaboliquement les plus actifs (corps vertébraux, côtes, radius), et apparaît de façon rapide, dans la première année de l'exposition aux corticoïdes. L'intensité de la perte osseuse reste difficile à prévoir au plan individuel. Par ailleurs, la phase prépubertaire (période cruciale pour l'acquisition d'un capital minéral osseux optimal) et l'hypogonadisme sont autant de conditions qui vont aggraver l'atteinte osseuse.

Les fractures vertébrales sont fréquentes chez les sujets exposés à un excès de glucocorticoïdes, et sont présentes chez 20 % à près de 80 % des sujets atteints d'un syndrome de Cushing lié à un adénome corticotrope ou à un adénome surrénalien (figures 8.5 et 8.6). Plusieurs études cas-témoins ont permis d'objectiver une augmentation du risque de fractures, surtout vertébrales, mais aussi non vertébrales chez les sujets ayant reçu une corticothérapie à partir de dose supérieure à 7,5 mg de

prednisolone par jour. L'augmentation du risque fracturaire est liée à la diminution du contenu minéral osseux et aux altérations de la microarchitecture osseuse. La réversibilité de l'atteinte osseuse, après correction de l'hypercortisolisme ou arrêt de la corticothérapie, reste encore un sujet débattu en l'absence de données longitudinales suffisantes. Cependant, plusieurs données résultant soit d'observations individuelles, soit de l'étude de petits groupes de patients témoignent d'une amélioration de la densité osseuse après traitement du syndrome de Cushing, mais certains patients conservent une masse osseuse diminuée, notamment les adolescents et les patients les plus âgés.

Fig. 8.5. IRM du rachis dorsolombaire chez un patient atteint d'une maladie de Cushing.

Tassements vertébraux étagés de T12 à L5, avec notamment 2 tassements cunéiformes majeurs de T12 et L1.

Fig. 8.6. Densitométrie fémorale chez un patient atteint d'une maladie de Cushing compliquée d'une ostéoporose fracturaire.

C. Prévention et traitement

Chez les sujets devant débiter une corticothérapie, la prévention de l'ostéoporose justifie, avant le traitement, une évaluation précise du statut osseux (mesure de la DMO vertébrale et fémorale), et une recherche de tous les facteurs de risque (statut nutritionnel et vitaminocalcique, activité physique, tabagisme, hypogonadisme, etc.) pouvant être corrigés. La dose de corticoïdes sera la plus faible possible, en donnant la préférence, chaque fois que possible, aux voies non orales et aux molécules à durée de vie courte.

Il faut proposer systématiquement une supplémentation vitaminocalcique. Les doses de calcium prescrites dépendent des apports alimentaires et, dans le syndrome de Cushing, de la calciurie, souvent élevée. Quatre médicaments sont nommément remboursés dans l'ostéoporose cortisonique : l'étidronate en prise séquentielle de 400 mg/j pendant 14 jours tous les 3 mois ; le risédronate en prise quotidienne de 5 mg (chez

les femmes ménopausées); le zolédronate en injection intraveineuse annuelle de 5 mg (chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture) et le tériparatide en injection sous-cutanée quotidienne. Par ailleurs, si on se réfère aux recommandations de la Haute Autorité de Santé pour le traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique, d'autres traitements peuvent être proposés sans déroger aux conditions de remboursement chez les femmes ménopausées s'il existe déjà une fracture par fragilité osseuse (quel que soit le T-score) ou bien si le T-score est inférieur ou égal à - 2,5, car la corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une dose supérieure ou égale à 7,5 mg/jour équivalent prednisone est un facteur de risque : l'alendronate (en prise quotidienne ou hebdomadaire, seul ou associé à la vitamine D), le risédronate (en prise hebdomadaire de 35 mg ou 2 jours par mois à 75 mg) ou le ranélate de strontium (en prise quotidienne).

VI. HYPERPARATHYROÏDIE PRIMITIVE

(VOIR AUSSI LE CHAPITRE 20 : « HYPERCALCEMIE »)

L'hyperparathyroïdie primitive (HPP) est une endocrinopathie fréquente, notamment chez la femme ménopausée, où sa prévalence est 20 fois supérieure (21/ 1 000) à celle qui est observée dans la population générale (1/1 000). L'incidence de l'ostéoporose est élevée, même en cas d'HPP asymptomatique, et serait présente, en fonction du site osseux mesuré, chez 12 à 52 % des patients. Elle doit donc être recherchée systématiquement par une mesure de la DMO par DEXA, car sa présence conditionne la conduite thérapeutique à tenir et notamment l'indication chirurgicale, comme le soulignent les différentes recommandations des conférences de consensus tenues aux États-Unis et en France.

A. Physiopathologie de l'atteinte osseuse

La production continue d'HPT, comme celle qui existe dans l'HPP, stimule l'ostéoclastogénèse et donc la résorption osseuse, en augmentant

d'une part la différenciation des ostéoclastes à partir de leurs précurseurs hématopoïétiques, et d'autre part l'activité des ostéoclastes matures. Cet effet est indirect et passe par l'ostéoblaste, qui joue un rôle pivot tant dans les actions cataboliques que dans les actions anaboliques de l'HPT sur l'os. Globalement, une sécrétion élevée et continue d'HPT augmente le remodelage osseux au bénéfice de la résorption osseuse, de façon prépondérante au niveau de l'os cortical, avec augmentation de la porosité et amincissement du cortex. L'os trabéculaire est en principe conservé.

B. Masse osseuse et risque fracturaire

L'HPP est donc caractérisée par une diminution de la DMO, prédominante sur l'os cortical (tiers proximal du radius, fémur) et peu ou pas marquée au niveau trabéculaire (vertèbres) (figure 8.7).

Fig. 8.7. Densitométrie chez un patient atteint d'une hyperparathyroïdie primaire.

- a – Ostéoporose radiale (T-score au tiers proximal du radius : - 2,6).
- b – Masse osseuse normale au rachis (T-score : + 0,1).
- c – Masse osseuse normale au fémur total (T-score : - 0,7).

La diminution de la masse osseuse est en général limitée, de l'ordre de 10 % par rapport aux valeurs normales pour l'âge. La perte osseuse passerait par une phase rapide et précoce, suivie d'une stabilisation secondaire, mais l'évolution au plan individuel reste difficile à prédire. La survenue de la ménopause au cours de cette évolution est bien sûr susceptible d'aggraver la perte osseuse, et doit conduire à réévaluer la densité osseuse et le niveau du remodelage osseux. L'évolution de la masse osseuse après parathyroïdectomie (PTX) commence à être mieux connue grâce au suivi densitométrique des patients opérés. Dans l'ensemble, une récupération partielle de la masse osseuse est observée, dont l'importance est fonction du type d'os (plus importante au niveau vertébral que périphérique), de la gravité de l'hyperparathyroïdie (taux d'HPT et des phosphatases alcalines) et du niveau d'atteinte initiale.

L'augmentation du risque fracturaire chez les patients ayant une HPP reste un sujet débattu en l'absence de données concluantes. Les fractures intéressent le plus souvent les vertèbres et l'extrémité inférieure du radius, les métacarpes, mais rarement le col du fémur, ce qui pourrait sembler paradoxal du fait de la prépondérance de l'atteinte corticale de l'HPT. En fait, il est possible que les effets de l'HPT sur la géométrie de l'os (augmentation du diamètre osseux et donc de la résistance mécanique) expliquent une partie des résultats observés. Dans les études retrouvant un risque fracturaire accru, on note que l'augmentation du risque apparaît surtout dans les années précédant l'acte chirurgical, c'est-à-dire après plusieurs années d'évolution de la pathologie. De même, cette augmentation du risque s'estomperait rapidement après la PTX (tableau 8.II), le risque redevenant comparable à celui lié à l'âge dans un délai de 2 à 10 ans.

Tableau 8.II. Bilan biologique chez un patient avec DMO basse ± fractures

Base	Options
Formule et numération sanguine	E2, FSH, PRL, testostérone, LH
Électrophorèse des protéines	Cortisolémie après 1 mg de dexaméthasone à 0 h, cortisol salivaire à 0 h, cortisolurie des 24 h
Calcium, phosphate, albumine, créatinine	ASAT, ALAT, gamma-GT
Calciurie des 24 h et créatininurie, natriurèse	Phosphatases alcalines totales et osseuses
TSH, 25-OH-D, PTH	Anticorps antitransglutaminase Glycémie à jeun Sérologie VIH Recherche anomalie du gène COL1A

C. Prévention et traitement

L'atteinte osseuse constitue un des éléments essentiels de décision de la conduite à tenir lorsque l'HPP est asymptomatique. La densité osseuse doit être mesurée par DEXA sur plusieurs sites osseux (col du fémur, vertèbres, radius distal), et la constatation d'un T-score $\leq - 2,5$ est considérée comme une indication au traitement chirurgical. Il n'existe pas actuellement de consensus sur l'utilisation des marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'aide à la décision thérapeutique.

Lorsque le traitement chirurgical (pour différentes raisons) n'est pas possible, l'utilisation d'un agent anti-ostéoclastique (estrogènes, raloxifène, bisphosphonates) ou de calcium ruétique (qui abaisse seul la PTH) pourra être discutée en fonction de la situation clinique, si le risque de fracture est avéré ou s'il existe déjà des fractures. En cas de non-indication du traitement chirurgical, une simple surveillance de l'état osseux et une réévaluation périodique (1 ou 2 ans) du risque fracturaire sont conseillées.

VII. CARACTERISTIQUES DES OSTEOPOROSSES CHEZ L'HOMME

A. Au niveau de la définition

Il n'existe pas encore de valeur de T-score reconnue pour définir l'ostéoporose. Des données transversales suggèrent que des valeurs absolues de la DMO seraient associées au même niveau de risque fracturaire dans les deux sexes. Il apparaîtrait donc que la définition de l'ostéoporose chez l'homme puisse être aussi fondée sur un T-score de $- 2,5$.

B. Au niveau épidémiologique

Parmi les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, 25 à 30 % surviennent chez l'homme, et la prévalence des fractures vertébrales découvertes radiologiquement est similaire dans les deux sexes, affectant 10 à 12 % des individus. En revanche, la fracture du radius distal (type Pouteau-Colles) est beaucoup plus rare chez l'homme que chez la femme.

C. Au niveau étiologique

Les ostéoporoses secondaires sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme (30 à 70 % des cas). Les étiologies principales sont :

- l'hypercorticisme ;
- l'hypogonadisme congénital ou acquis ainsi que iatrogène, avec en particulier le traitement du cancer de la prostate par castration chimique (analogue de la GnRH) ou chirurgicale ;
- l'alcoolisme ;
- l'hypercalciurie idiopathique ;
- et parmi les causes génétiques exceptionnelles, les anomalies du récepteur aux estrogènes et du gène de l'aromatase.

D. Au niveau thérapeutique

Certains bisphosphonates (alendronate 10 mg/j, résidronate 35 mg/semaine et 75 mg 2 jours par mois, zolédronate 5 mg IV/an), et le tériparatide disposent d'une AMM dans le traitement de l'ostéoporose masculine.

Points clés

- Les pathologies endocriniennes représentent l'étiologie principale des ostéoporoses secondaires de la femme.
- Toutes les situations entraînant un hypogonadisme prolongé exposent à un risque accru d'ostéoporose.
- La carence estrogénique provoque une augmentation du remodelage osseux au bénéfice de la résorption osseuse.

- Un traitement par hormones thyroïdiennes à doses suppressives de la sécrétion de la TSH augmente la perte osseuse corticale et accroît le risque d'ostéoporose fémorale.
- Une évaluation du risque fracturaire (DEXA et marqueurs du remodelage osseux) est nécessaire chez les femmes ménopausées traitées à doses suppressives, par hormones thyroïdiennes après thyroïdectomie pour cancer thyroïdien.
- Les traitements par hormones thyroïdiennes à doses substitutives n'augmentent pas le risque d'ostéoporose.
- L'atteinte osseuse de l'hypercortisolisme est précoce et prédomine sur l'os trabéculaire (tassements vertébraux).
- L'évaluation du risque fracturaire (DEXA + marqueurs du remodelage osseux) est nécessaire chez tout sujet atteint de syndrome de Cushing.
- Dans une hyperparathyroïdie primitive asymptomatique, l'existence d'une ostéoporose (T-score <2,5) fait partie des critères de l'indication chirurgicale.
- L'ostéoporose doit être recherchée systématiquement chez l'homme, au même titre que chez la femme, en cas d'hypogonadisme ou d'hypercortisolisme.