

# **Endocrinopathies et ostéoporose de la femme**

Florence TRÉMOLIERES - TOULOUSE

Mise à jour : octobre 2009

- **HYPOGONADISMES :**
  - ✓ Central : origine hypothalamo-hypophysaire
  - ✓ Périphérique : origine ovarienne
- **HYPERCORTICISMES**
- **HYPERTHYROÏDIES :**
  - ✓ Hyperthyroïdie
  - ✓ Traitement suppressif de la fonction thyroïdienne
- **HYPERPARATHYROÏDIE**
- **AUTRES :**
  - ✓ Diabète de type I
  - ✓ Acromégalie

# Étiologies des hypogonadismes (1)

## ➤ Hypogonadisme central (*hypogonadotrophinique*) : D'origine hypothalamique

- ✓ Anorexie mentale et troubles nutritionnels
- ✓ Activité physique intensive
- ✓ Traitements par agonistes du GnRH
- ✓ Génétiques : mutations du gène du GnRH, Kal-1 (syndrome de Kallman)....

# Étiologies des hypogonadismes (2)

## ➤ Hypogonadisme central (*hypogonadotrophinique*) : D'origine hypophysaire

- ✓ Hyperprolactinémies tumorales et fonctionnelles
- ✓ Tumeurs hypophysaires sécrétantes et non sécrétantes
- ✓ Autres tumeurs hypophysaires : craniopharyngiomes, métastases....
- ✓ Causes auto-immunes : hypophysite
- ✓ Maladies générales : sarcoïdose, hémochromatose, histiocytose
- ✓ Iatrogènes : traumatismes, chirurgie, radiothérapie, contraception par macroprogestatifs (formes retards par voie injectable) ....

# Étiologies des hypogonadismes (3)

- **Hypogonadisme périphérique (*hypergonadotrophinique*)**
  - ✓ **Causes génétiques** : dysgénésies gonadiques (syndrome de Turner), mutations géniques
  - ✓ **Ovarites auto-immunes**
  - ✓ **Syndrome des ovaires résistants aux gonadotrophines**
  - ✓ **Causes iatrogènes** : chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie...
  - ✓ **Autres** : causes infectieuses, idiopathiques....

# Anorexie mentale et ostéoporose (1)

## Triade clinique

- Perte de poids (*> 25% du BMI et/ou BMI < 15% normale*)
- Aménorrhée hypoestrogénique d'origine hypothalamique (*hypogonadotrophinique*)
- Troubles psychiques (*dysmorphophobie, déni de nourriture....*)

## Prévalence :

**0,5 - 1 % des adolescents et jeunes adultes (14 - 19 ans)**

# Anorexie mentale et ostéoporose (2)

## Atteinte osseuse

- **Fréquente** (tous les sites osseux) :
  - ✓ Ostéopénie ( $-1 < T\text{-score} < -2,5$ ) : 50 - 95 % des cas
  - ✓ Ostéoporose ( $T\text{-score} < -2,5$ ) : 25 - 40% des cas
  - ✓ Risque de fracture  $\times 7$
- **Marqueurs du remodelage osseux** :
  - ✓ Reflet d'un bas niveau de remodelage
  - ✓ Formation osseuse (ostéocalcine, iso-enzyme osseuse des PAL) :  $\downarrow$
  - ✓ Résorption osseuse (CTx) :  $\uparrow$  ou N
- **Multifactorielle** : hypoestrogénie, carences nutritionnelles
  - ✓ ( $\uparrow\uparrow$  IGF-1,  $\downarrow$  leptine, déficit calcique, protidique...), hypercortisolisme.
- **Critères de gravité** : âge de début (pré-pubertaire), durée de l'aménorrhée, gravité de l'atteinte nutritionnelle, faible poids corporel.

*Un antécédent d'anorexie mentale est un facteur de risque d'ostéoporose*

# Anorexie mentale et ostéoporose (3)

## Moyens préventifs de l'atteinte osseuse évolution osseuse (I)

### Substitution estrogénique

- Effet limité (prévention de la perte osseuse, mais pas de correction du déficit initial) si le poids corporel reste inférieur à la normale.

→ *Confirme l'origine multifactorielle de l'atteinte osseuse*

# Anorexie mentale et ostéoporose (3)

## Moyens préventifs de l'atteinte osseuse évolution osseuse (II)

### Prise en charge nutritionnelle et gain pondéral

- Gain osseux mais persistance d'un déficit si le gain pondéral n'est pas associé à la reprise des cycles menstruels.
- Récupération osseuse en cas de reprise spontanée des cycles menstruels (Plus ou moins complète en cas d'anorexie post-pubertaire. Persistance d'un déficit d'acquisition définitif du capital osseux si anorexie péri-pubertaire).
- Pas d'effet de la supplémentation en calcium/vitamine D

# Anorexie mentale et ostéoporose (3)

## Moyens préventifs de l'atteinte osseuse évolution osseuse (III)

### Possibilités thérapeutiques :

- **Bisphosphonates** : essais positifs au plan densitométrique avec l'alendronate et le risédronate.  
Problématique de l'utilisation des bisphosphonates chez une femme jeune dont le risque fracturaire à court terme reste modéré et de leur effet rémanant (contraception à discuter ? même si possibilités de grossesse limitées au cours de la maladie..)
- **Association estrogènes et hIGF-1 recombinante** : gain osseux significatif (mais utilisation limitée aux essais thérapeutiques)

# Activité physique intensive et ostéoporose (1)

## ➤ Type d'activité sportive

Athlétisme (demi-fond, fond, marathon), gymnastique, danse, cyclisme (*et potentiellement toute activité sportive intensive*).

## ➤ Physiopathologie

Aménorrhée hypothalamique hypoestrogénique ± carences nutritionnelles, stress....

# Activité physique intensive et ostéoporose (2)

## Atteinte osseuse

- ↓ DMO préférentielle des os non porteurs (rachis dorso-lombaire) et/ou des pièces osseuses non sollicitées par le type de l'activité sportive. Fractures de « fatigue » plus fréquentes.
- Gravité de l'atteinte osseuse :
  - ✓ Fonction de l'âge de début (période péri- vs post-pubertaire) et de la durée de l'aménorrhée (*moins marquée en cas d'insuffisance lutéale et/ou de troubles de l'ovulation*) : → directement fonction du nombre d'heures d'entraînement et/ou de km effectués.
  - ✓ Rôle additionnel de la carence nutritionnelle (tableau type anorexie mentale), du stress (↑ cortisol, catécholamines...), voire du dopage (corticoïdes...).
- Récupération osseuse complète  
Lors de la reprise régulière des cycles menstruels (au prorata de la diminution quantitative de l'entraînement [h. ou km/sem.]).

# Traitement par analogues du GnRH et ostéoporose (1)

## Traitement

- Hypoestrogénie hypothalamique secondaire à la suppression réversible des sécrétions hypophysaires de LH et FSH (désensibilisation des récepteurs hypophysaires au GnRH).  
→ ***Tableau de ménopause iatrogène (signes fonctionnels +++)***
- Traitement de 6 mois : endométriose sévère, plus rarement fibromes utérins.

# Traitement par analogues du GnRH et ostéoporose (2)

## Atteinte osseuse

- ↓ **DMO rapide** avec atteinte préférentielle de l'os trabéculaire (rachis dorso-lombaire) :
  - ✓ Perte osseuse objectivable dès le 3ème mois de traitement (variabilité individuelle)
  - ✓ Perte vertébrale de 6 à 8% en moyenne aux vertèbres et de 2 à 4% au fémur
  - ✓ Liée à l'hyper-remodelage osseux de la carence estrogénique (↑ marqueurs de la résorption osseuse dès le 1er mois)
- **Récupération osseuse** à l'arrêt du traitement :
  - ✓ Plus ou moins complète en 12 mois (fonction de l'âge, du statut osseux antérieur)
- **Prévention de la perte osseuse** : « *add-back therapy* »
  - ✓ Progestatifs (NETA, MPA), tibolone, estrogènes à faible doses
  - ✓ Efficacité relative selon les modalités d'utilisation

# Pathologies hypophysaires et ostéoporose (1)

## Étiologies et physiopathologie

- Toute lésion hypophysaire (tumorale, infiltrante, iatrogène, traumatique...) à l'origine d'une atteinte (réversible ou irréversible) gonadotrope (hypophyse antérieure)

### → *Hypoestrogénie hypogonadotrophinique*

(effondrement des gonadotrophines LH et FSH non réactivable lors de la stimulation par le Gn-RH)

# Pathologies hypophysaires et ostéoporose (2)

## Atteinte osseuse

- ↓ DMO avec atteinte préférentielle de l'os trabéculaire (rachis dorso-lombaire) :
  - ✓ Perte osseuse variable en fonction de l'intensité et de la durée de l'hypoestrogénie
  - ✓ Liée à l'hyper-remodelage osseux de la carence estrogénique (↑ marqueurs de la résorption osseuse)
- Récupération osseuse : très variable en fonction de la récupération de l'axe gonadotrope (reprise spontanée des cycles menstruels)
  - ✓ Fonction de l'étiologie de l'atteinte hypophysaire, de la durée de l'aménorrhée, de l'âge, du statut osseux antérieur....
- Prévention de la perte osseuse :
  - ✓ Indispensable : fonction de la réversibilité prévisible, de la durée et de l'âge
  - ✓ Estrogénothérapie si possible, notamment chez les jeunes femmes
  - ✓ Alternatives du traitement hormonal en cas de CI du THS

# Atteintes osseuses des dysgénésies gonadiques (*syndrome de Turner*) (1)

## Physiopathologie

- Dysgénésie gonadique d'origine chromosomique (45 X0) : 0,5 / 1 000 filles
  - ✓ Phénotype féminin et syndrome dysmorphique fréquent (petite taille, anomalies de la face, atteintes viscérales...)
  - ✓ Hypogonadisme périphérique primitif (pas de développement des gonades avec impubérisme)

# Atteintes osseuses des dysgénésies gonadiques (*syndrome de Turner*) (2)

## Atteinte osseuse

- Toujours à *interpréter en fonction de la taille staturale*
- ↓ **densité osseuse** : accentuation au cours de l'adolescence et à l'âge adulte
  - ✓ Pas de ↓ de DMO en DXA chez l'enfant après correction pour la taille staturale
  - ✓ ↓ densité volumétrique (QCT) à tous les sites (vertèbres, fémur) : < - 1,5 ET dans 15-20 % des cas ; accentuation avec l'âge (trait phénotypique ? estrogènes pré-pubertaires ?)
  - ✓ Déficit d'acquisition du capital osseux au cours de la période pubertaire (hypoestrogénie)
  - ✓ ↑ remodelage osseux en post-pubertaire (hypoestrogénie)
- ↑ **du risque de fracture** (poignet +++) : RR = 1,4
- **Traitements :**
  - ✓ Déclenchement de la puberté : estrogénisation le plus souvent associée à la GH (pronostic statural)
  - ✓ Substitution estrogénique au cours de la vie adulte

# Fonction thyroïdienne et tissu osseux (1)

## L'hormone thyroïdienne T3 (3,5,3' triiodothyronine)

Joue un rôle majeur dans le développement, la maturation et la croissance du tissu osseux :

- ✓ Troubles sévères de la maturation osseuse en période néonatale en cas de déficit de la fonction thyroïdienne
- ✓ Retard de croissance en cas d'hypothyroïdie en période post-natale
- ✓ Ostéoporose en cas d'hyperthyroïdie en période post-natale

# Fonction thyroïdienne et tissu osseux (2)

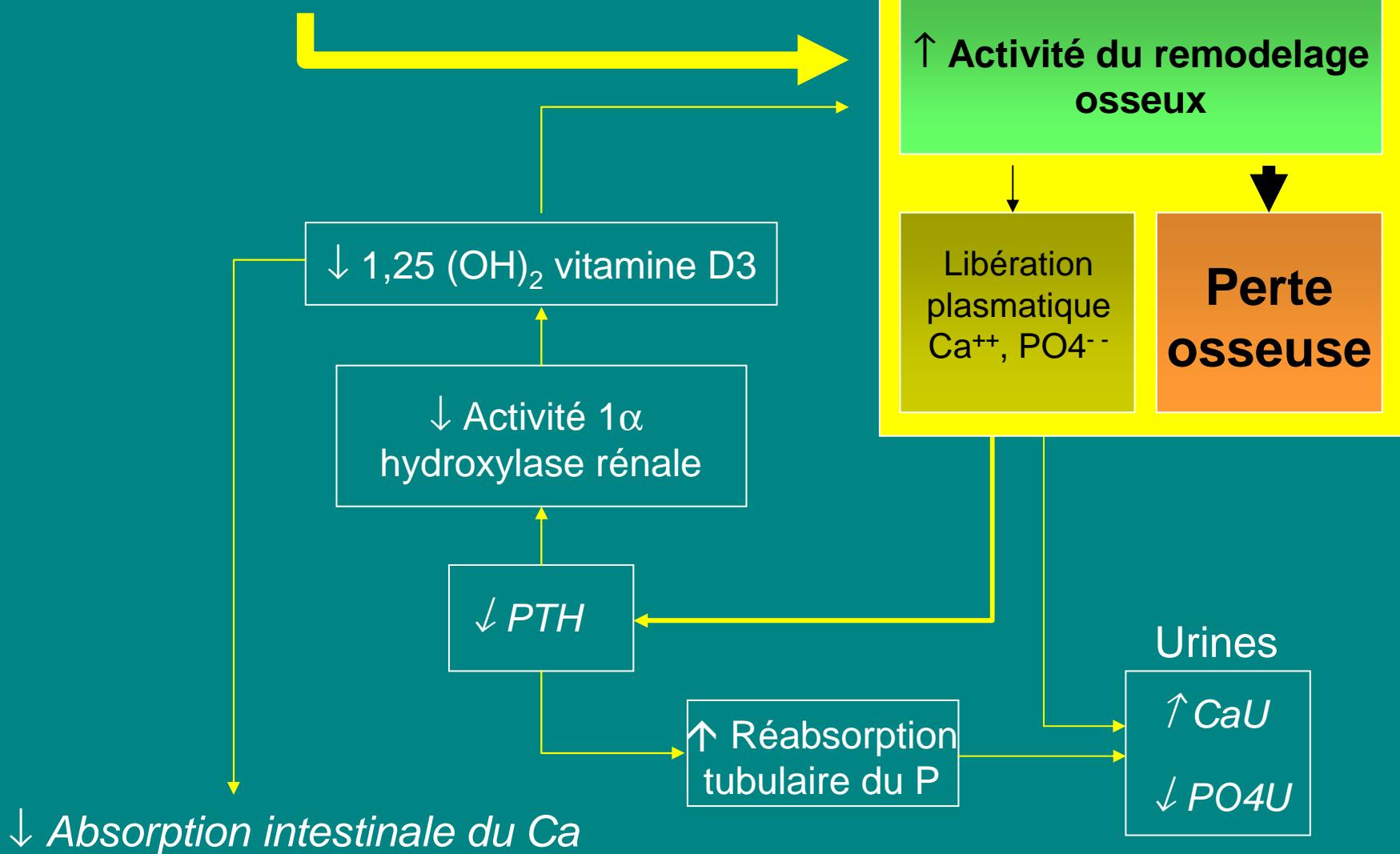
## Les ostéoblastes (*et les chondrocytes*)

expriment les récepteurs de la T3 (Rc.nucléaire de la « super famille » des récepteurs aux ho. stéroïdiennes) : 2 isoformes A et B

- ✓ **Régulation de l'expression de nombreux gènes** du développement et du remodelage osseux : ostéocalcine, métallo-protéinases (MMP-9, -13), phosphatase alcaline, IGF-1 et IGFBPs (BP-1, -2, -4), interleukines (IL-6, -18), ostéoprotégérine et RANK ligand, isoforme 1 du récepteur des FGFs.....
- ✓ **Modulation de la prolifération, de la différenciation et de l'apoptose des ostéoblastes** directe et indirecte par ↑ de production d'IGF-1 et des FGFs
- ✓ **Activation de la différenciation et de l'activité des ostéoclastes** par stimulation (via les ostéoblastes) de RANK ligand, d'IL-6 et des prostaglandines (PGE2).

# TISSU OSSEUX

↑ T4 et T3



# Hyperthyroïdie et ostéoporose (1)

## Données histologiques

Ostéoporose à haut niveau de remodelage

- ↑ du recrutement et de l'activation des BMU avec ↓ de la durée de chaque cycle de remodelage au détriment de la formation osseuse
- Prédominance sur l'os cortical : ↑ de la porosité corticale et ↓ de l'épaisseur corticale
- ↓ du volume trabéculaire et ↑ du volume et des surfaces ostéoïdes (pas de troubles de la minéralisation)

# Hyperthyroïdie et ostéoporose (2)

## Données biologiques

- ↑ marqueurs de la résorption osseuse et de la formation osseuse (ostéocalcine +++ bien corrélée aux concentrations plasmatiques de T3 et T4).
- ↑ de la calcémie inconstante (↑ de la calcémie ionisée plus nette) dans 20 à 25 % des cas avec ↓ secondaire de la PTH. Tendance à l'hyperphosphorémie inconstante.

# Hyperthyroïdie et ostéoporose (3)

## Retentissement osseux

- **Prévalence des fractures mal évaluée.** Augmentation du risque relatif de fracture du col du fémur en cas d'antécédent d'hyperthyroïdie
- **↓ de la DMO de 10 à 20 % avec prédominance sur les sites corticaux :**
  - ✓ Corrélée à la durée d'évolution et l'intensité de l'hyperthyroïdie
  - ✓ Plus marquée chez la femme après la ménopause (amplification de la perte estrogéno-dépendante) chez le sujet âgé et l'enfant.

# Hyperthyroïdie et ostéoporose

## *Évolution osseuse après correction de l'hyperthyroïdie*

### Évolution des marqueurs du remodelage osseux

- ↓ marqueurs de la résorption osseuse et de la formation osseuse :
  - ✓ ↓ rapide des marqueurs de la résorption avec retour à la normale en 3 mois.
  - ✓ ↓ plus progressive des marqueurs de la formation (normaux à 12 mois)

### Évolution densitométrique

- ↑ de la DMO vertébrale et fémorale (moins constante et moins complète au fémur qu'aux vertèbres) - Retour à la normale en 4 à 6 ans, en moyenne.
- ***Un antécédent d'hyperthyroïdie constitue un facteur de risque de la fracture du col du fémur*** chez les femmes âgées (risque relatif de 1,8 [IC 95% 1,2 – 2,6] d'après les données de l'étude américaine SOF)

# Retentissement osseux des traitements par hormones thyroïdiennes (1)

## En cas de traitement à doses substitutives

TSH normale

- Pas de retentissement osseux
- **Cas particulier de l'hypothyroïdie sévère :**
  - ✓ Perte osseuse secondaire à une activation rapide (1<sup>ère</sup> semaine) de l'activité ostéoclastique dès l'initiation de l'opothérapie (non liée à un surdosage en hormones thyroïdiennes).
  - ✓ Perte osseuse trabéculaire et corticale maximale à 12 mois (- 6 à - 10 %) : liée à une hyper-résorption osseuse ( $\uparrow$  marqueurs du remodelage osseux ).
  - ✓ Récupération ultérieure de la DMO ( $\uparrow$  secondaire de la formation osseuse du fait du couplage entre formation et résorption osseuse).

→ Pas de conséquence osseuse à long terme

# Retentissement osseux des traitements par hormones thyroïdiennes (2)

## En cas de traitement à doses suppressives

Cancers thyroïdiens hormono-dépendants

- ↓ TSH (hormonémie périphérique libre sub-normale ou modérément élevée)
- Activation du remodelage osseux au profit de la résorption
- Perte osseuse corticale prédominante (+++ si facteurs favorisants : femme ménopausée, sujets âgés, hyperthyroïdie sub-clinique ...)

→ Surveillance de la DMO par DXA  
et intervention thérapeutique si nécessaire

# Hypercortisolisme et ostéoporose (1)

## Physiopathologie de l'atteinte osseuse

- Multifactorielle :
  - ✓ ↓ activité ostéoblastique, ↑ apoptose des ostéocytes
  - ✓ ↓ synthèse et ↑ dégradation du collagène de type 1
  - ✓ ↑ résorption ostéoclastique de manière indirecte par hyperparathyroïdie secondaire à une diminution de l'absorption digestive du calcium liée à l'hypercortisolisme
  - ✓ Hypercalciurie
  - ✓ Hypogonadisme associé, ↓ sécrétion GH....

# Hypercortisolisme et ostéoporose (2)

## Données biologiques et histologiques

- Ostéoporose à bas niveau de remodelage
- ↓ marqueurs de la formation (ostéocalcine, PAL) et marqueurs de la résorption N ou ↑

## Atteinte osseuse

- Ostéoporose trabéculaire : fracture (vertèbres, côtes +++) dans 30 – 50 % des cas de maladie de Cushing ; T-score < -2,5 (DXA) dans plus de 50 % des cas
- Respect relatif de la microarchitecture osseuse (bas niveau de remodelage)
- Récupération à long terme (5 – 10 ans) incomplète après rémission de l'hypercortisolisme
- Nécessité d'une prise en charge thérapeutique du risque osseux (agent anabolique ?)

# Endocrinopathies et ostéoporose (1)

## Autres étiologies

### Diabète de type 1 (*insulino-dépendant*) :

- Cause classique d'ostéoporose : risque de fracture du col du fémur augmenté d'un facteur 6 à 12
- ↓ DMO (fémur +++) de physiopathologie mal élucidée :
  - ✓ Présente chez 20-50% des adolescents après 3 –5 ans de maladie diabétique
  - ✓ ↓ formation osseuse (↓ marqueurs de la formation : ostéocalcine)
  - ✓ Pas de relation avec les indices glycémiques (mais ↓ IGF-1 et BP-3)
  - ✓ Atteinte vasculaire : relation positive entre microangiopathie et ↓ DMO
  - ✓ Neuropathie périphérique ?
- Facteurs associés de chute : troubles de la vision, neuropathie périphérique, hypoglycémies, hypotension orthostatique....

# Endocrinopathies et ostéoporose (2)

## Autres étiologies

### Acromégalie

- Cause classique d'ostéoporose mais peu de documentation de l'incidence fracturaire
- ↓ DMO (vertèbres, poignet) uniquement si l'acromégalie est responsable d'un hypogonadisme (cf. ostéoporose et pathologie hypophysaires).