

Endocrinopathies et ostéoporose de la femme

Florence TRÉMOLLIÈRES - 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 ($-1 < \text{T-score} < -2,5$) : 50 - 95 % des cas
 - ✓ Ostéoporose ($\text{T-score} < -2,5$) : 25 - 40% des cas
 - ✓ Risque de fracture x 7
- **Marqueurs du remodelage osseux** :
 - ✓ Reflet d'un bas niveau de remodelage
 - ✓ Formation osseuse (ostéocalcine, iso-enzyme osseuse des PAL) : ↓
 - ✓ Résorption osseuse (CTx) : ↑ ou N
- **Multifactorielle** : hypoestrogénie, carences nutritionnelles
 - ✓ (↑↑ IGF-1, ↓ 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 rémanent (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 dysgenésies 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 dysgenésies 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
- **Traitement** :
 - ✓ 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 néo-natale 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, métalloprotéinases (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

↑ **Activité du remodelage osseux**

Libération
plasmatique
 Ca^{++} , PO_4^{--}

**Perte
osseuse**

↓ 1,25 (OH)₂ vitamine D3

↓ Activité 1α
hydroxylase rénale

↓ PTH

↑ Réabsorption
tubulaire du P

Urines

↑ CaU

↓ PO4U

↓ Absorption intestinale du Ca

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^{ère} 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 (↑ marqueurs du remodelage osseux).
 - ✓ Récupération ultérieure de la DMO (↑ 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).