

Les ostéoporoses secondaires

Ben Abdelghani Khaoula

L'ostéoporose (OP) diffuse représente un groupe très hétérogène dans lequel différentes causes et mécanismes pathogéniques sont impliqués, avec de possibles associations. Le terme d'ostéoporose secondaire s'applique à tous les patients qui ont une ostéoporose non liée à l'âge et/ou à la ménopause. Le point commun de toutes ces pathologies est une balance négative entre ostéo-formation et ostéo-résorption. Il est très important de reconnaître les causes d'une ostéoporose secondaire, en effet souvent la prise en charge de la cause primitive permet de traiter l'ostéoporose alors que l'utilisation des traitements classiques de l'ostéoporose primitive est souvent insuffisante. Chez l'homme l'existence d'une ostéoporose secondaire est retrouvée dans plus de 50 % des cas, alors que chez la femme le pourcentage des ostéoporoses secondaires est beaucoup plus faible, environ 10 %, la majorité des ostéoporoses féminines étant liée à la carence hormonale physiologique post-ménopausique.

La classification des ostéoporoses secondaires n'est pas chose simple: en effet les facteurs sont souvent intriqués. L'ostéoporose iatrogène constitue le groupe le plus important, en particulier du fait de la corticothérapie, mais aussi d'autres thérapeutiques qu'il est important d'identifier afin de prendre les mesures préventives nécessaires. En dehors de cette étiologie, l'ostéoporose peut être secondaire à de nombreuses autres causes. A l'heure actuelle il n'existe pas de consensus sur la définition du bilan biologique pour éliminer une ostéoporose secondaire. Il sera toujours guidé par l'interrogatoire et l'examen physique.

Dans cet exposé nous allons citer ces différentes causes en insistant sur les plus fréquentes. Nous excluons l'ostéoporose cortisonique qui sera traitée à part.

1- L'interrogatoire cherchera en 1^{er} une cause médicamenteuse ou toxique.

En dehors de la corticothérapie, d'autres médicaments sont impliqués notamment l'héparine. En effet la responsabilité de l'héparine dans la survenue de l'ostéoporose a été suggérée par une observation datant de 1965, où des patients traités à doses élevées au long cours par héparine ont présenté des fractures vertébrales. L'héparine induit une diminution dose-dépendante et rapide du volume osseux. La

perte osseuse est liée à la fois à une réduction de la formation osseuse et à une augmentation de la résorption. L'effet n'est pas réversible plusieurs jours après l'arrêt du traitement, l'effet rémanent étant expliqué par une rétention osseuse de l'héparine. La perte osseuse étant plus importante avec l'héparine non fractionnée par rapport à l'héparine de bas poids moléculaire [1].

Concernant les glitazones, nouveaux anti-diabétiques oraux (ADO), elles entraînent une inhibition de la formation osseuse par activation du récepteur de la prolifération du peroxydase (PPAR γ). La baisse de la DMO ainsi que le risque de fracture chez les patientes utilisant la Pioglitazone est plus important que chez ceux utilisant les autres ADO. Pour la prévention, et en l'absence de données sur l'utilisation des médicaments anti-OP chez le diabétique traité par glitazone, ces derniers sont à éviter en cas de fracture de fragilité ou facteur de risque d'OP. Bien qu'il ne soit pas encore recommandé de dépister ou de traiter de façon préventive pour l'ostéoporose tous les diabétiques, ces derniers devraient être informés d'éviter certains comportements à risque et devraient recevoir des recommandations sur leur apport en calcium, en vitamine D et pour l'exercice physique [2].

D'autres médicaments sont incriminés dans la survenue des OP comme les antirétroviraux et les inhibiteurs de la pompe à proton.

Pour les toxiques, en dehors de l'éthylisme et le tabagisme, une exposition professionnelle notamment au plomb, au mercure ou encore au cadmium doit être recherchée.

2- Bilan systématique à demander devant toute OP :

En l'absence d'orientation, un bilan sera demandé systématiquement, il aura pour but d'éliminer un processus tumoral (NFS, VS, EPP, Protéinurie des 24h), une anomalie du métabolisme phosphocalcique (Calcémie, Phosphatémie, Calciurie), un bilan de malabsorption (Albuminémie, Cholestérol) et de documenter la fonction rénale et hépatique (créatinine, phosphatases alcalines). Une anomalie de ce bilan peut nous orienter vers les causes les plus fréquentes d'OP:

* **Myélome multiple** [3]: en effet la caractéristique principale de l'atteinte osseuse au cours du myélome est le découplage entre la résorption osseuse qui est augmentée par stimulation de l'activité ostéoclastique et l'inhibition de l'activité ostéoblastique.

La densité osseuse est basse au cours du myélome, en particulier sur le secteur rachidien. Ceci explique, en partie, le fait que le myélome, soit responsable non

seulement de fractures pathologiques mais également de multiples fractures non tumorales. La corticothérapie et la chimiothérapie sont aussi responsables de cette ostéopénie. La densité basse au cours de cette maladie peut s'améliorer au décours du traitement, en particulier chez les patients répondeurs à la chimiothérapie, chez les hommes et dans le secteur rachidien. Les bisphosphonates au cours du myélome multiple, diminuent la résorption osseuse, le risque d'hypercalcémie, la survenue de lésions lytiques fracturaires et leurs conséquences cliniques.

* De même quand une DMO est faite systématiquement chez les patients ayant une **gammopathie monoclonale de signification indéterminée**, elle trouve une fréquence d'ostéopénie et d'ostéoporose significativement plus importante que chez les sujets contrôles [3].

* **Hyperparathyroïdie (HP)**: Principale cause endocrinienne d'ostéoporose, elle augmente le remodelage osseux de 50%. Au cours de cette maladie, il existe une réduction d'environ 10 % de DMO par rapport à la moyenne attendue pour l'âge. L'ostéoporose est beaucoup plus fréquente dans les HP secondaires de l'insuffisance rénale, et post transplantation que dans l'HP primaire. L'ostéopénie prédomine sur l'os cortical. Le rachis lombaire est atteint plus rarement. Le risque fracturaire existe avec un groupe à haut risque : sujets âgés et femmes en postménopause. Enfin, l'existence d'une ostéoporose au cours d'une HP constitue depuis 2002 une indication au recours à la chirurgie dans les HP asymptomatiques. Après parathyroïdectomie, il existe un gain significatif de la DMO, de l'ordre de 12% sur 4 ans au rachis et au col du fémur, et de 4% au radius [4].

* **Entéropathies** [5]:

- Maladie coeliaque : les Ac anti-endomysium seront recherchés en cas de malabsorption. En effet l'ostéoporose est fréquente, liée à la malabsorption calcique et à l'hyperparathyroïdie secondaire. La prévalence de l'ostéoporose est d'environ 25% au rachis, plus faible au fémur. Plusieurs études prospectives ont montré l'évolution favorable de la densité osseuse par le seul régime sans gluten. L'hyperparathyroïdie secondaire est un déterminant essentiel de l'ostéoporose chez ces patients. Lorsqu'elle existe, la densité osseuse est plus basse.

On rapproche de ce tableau l'ostéomalacie.

- MICI : Les patients souffrant d'entéropathies font des complications osseuses en raison de la présence de plusieurs facteurs de risque : troubles de l'absorption, résections intestinales, inflammation, corticothérapie, troubles nutritionnels...

On estime de 20 à 30 % la prévalence de l'ostéoporose et de 50 à 60 % la prévalence de l'ostéopénie. Des pertes osseuses de 5 à 10% ne sont pas rares dans l'année au cours de laquelle se produit une poussée d'entérocolite traitée par corticothérapie à fortes doses. La densité osseuse est stable chez les patients quiescents. Le taux de fracture est comparable dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et l'incidence des fractures augmente avec l'âge.

* **Hépatopathies** [6]: La prévalence de l'ostéoporose dans les hépatopathies chroniques varie de 20 à 100%, en fonction de la sélection des patients, de la sévérité de l'hépatopathie (cirrhose). L'origine de « l'ostéodystrophie hépatique » est multifactorielle et de nombreux facteurs agissant directement ou indirectement sur le remodelage osseux ont été incriminés : insulin growth factor-I (IGF-I), bilirubine, déficits hormonaux, facteurs toxiques, cytokines, cirrhose, thérapeutique immunosuppressive précédant ou suivant la transplantation hépatique. L'hypogonadisme est considéré comme un facteur de risque indépendant pour le développement d'une ostéoporose chez ces patients.

Au cours de l'hémochromatose, Il est difficile de savoir si l'ostéoporose est en rapport avec l'hépatopathie, l'hypogonadisme, la surcharge en fer ou d'autres facteurs.

3- Pathologies à rechercher s'il existe des signes évocateurs :

*** Endocrinopathies**

Hyperthyroïdie et hormones thyroïdiennes [7]: un dosage de la TSH sera demandé chez les patients ayant des signes cliniques d'hyperthyroïdies et chez les patients traités par ces hormones et chez les femmes âgées même asymptomatiques. En effet l'hyperthyroïdie reste une des causes fréquentes d'ostéoporose secondaire, surtout chez les patients présentant une fragilité osseuse sous-jacente. C'est le cas chez le sujet âgé, où l'hyperthyroïdie est souvent frustre, d'où l'intérêt du dosage de la TSH systématique dans le bilan d'une ostéoporose sénile. De même, les traitements par hormones thyroïdiennes, largement prescrits chez la femme après la ménopause, peuvent s'avérer, dans certaines conditions particulières, délétères pour le tissu osseux. La diminution de DMO est de l'ordre de 10 à 20 %. La DMO vertébrale et fémorale tend à se corriger dès le retour à un état d'euthyroïdie stable. L'hypothyroïdie peut aussi se compliquer d'une ostéoporose.

Hypercorticisme [8]: La physiopathologie de l'ostéoporose de l'hypercorticisme endogène est moins étudiée que celle de l'ostéoporose iatrogène. Il existe une

diminution de l'ostéo-formation associée à une résorption accrue. Cette hyper-résorption est attribuée à une hyperparathyroïdie secondaire, à un défaut de réabsorption rénale de calcium et une diminution de son absorption intestinale du fait de l'hypercorticisme. Il existe aussi des déficits en hormone de croissance et en hormones sexuelles dans les deux sexes ayant leur propre retentissement sur le métabolisme osseux. L'amyotrophie pourrait aussi jouer un rôle sur l'ostéoformation. Les anomalies histologiques du remodelage osseux sont réversibles après traitement du syndrome de cushing.

Hypogonadisme [9]: L'hypogonadisme est probablement la deuxième cause d'ostéoporose secondaire, après la corticothérapie. Il représente environ 20 à 30 % des ostéoporoses secondaires de l'adulte. Toutefois, il regroupe des étiologies très diverses, à tous les niveaux de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, et il est souvent difficile d'en préciser l'incidence exacte, en l'absence d'étude épidémiologique précise d'une part, et du fait de son intrication avec d'autres facteurs endocriniens d'autre part. Un dosage de FSH, LH, Prolactinémie, Estradiol, Testostéronémie permet de faire le diagnostic.

Une classification, basée sur le niveau de l'atteinte endocrinienne, peut distinguer :

- les étiologies supra-hypothalamiques : aménorrhée de l'anorexie mentale, de certaines sportives de haut niveau, ou psychogène au sens plus large du terme
- les étiologies hypothalamo-hypophysaires : insuffisance anté-hypophysaire, insuffisance en hormone de croissance, hyperprolactinémie
- les étiologies périphériques : castration chirurgicale ou chimique, pathologies ovariennes propres
- les étiologies génétiques : syndrome de Turner, dysgénésies gonadiques, ménopauses précoces familiales, syndrome de Klienfelter.

D'un point de vue physiopathogénique, la carence en estrogène s'accompagne dans tous les cas de figure d'une perte osseuse. L'estradiol est impliqué de manière indiscutable dans le contrôle du remodelage osseux, tant chez la femme que chez l'homme.

Diabète [10]: Au cours du diabète de type 1, il existe une baisse de la DMO, alors que dans le diabète de type 2, elle est normale. Mais le risque fracturaire est élevé dans les 2 types de diabète. Malgré cette discordance entre DMO et risque fracturaire, toutes les études soulignent que la qualité osseuse est altérée en raison d'anomalies au niveau de la formation osseuse et de la microarchitecture osseuse.

Bien qu'il ne soit pas encore recommandé de dépister ou de traiter de façon préventive pour l'ostéoporose tous les diabétiques, ces derniers devraient être informés d'éviter certains comportements à risque et devraient recevoir des recommandations sur leur apport en calcium, en vitamine D et pour l'exercice physique.

*** Maladies systémiques :**

Polyarthrite rhumatoïde [11]: Dans la PR, le retentissement osseux peut s'exprimer de deux manières : une ostéoporose péri- et juxta-articulaire, caractéristique et incluse dans les critères de diagnostic de la maladie d'une part, et une ostéoporose généralisée exposant à un risque accru de fractures vertébrales et périphériques d'autre part. L'étiologie n'en est pas univoque et de nombreux facteurs peuvent être impliqués : sexe féminin, âge, postménopause, inflammation systémique, inactivité physique, augmentation de fréquence des chutes, médicaments.... La diminution de densité osseuse par rapport aux témoins atteint 8,9% au col fémoral et 6,9% sur le rachis lombaire, en l'absence de corticothérapie. La prévalence de l'ostéoporose est de 14,7 % au col fémoral, de 16,8 % au rachis, celle de l'ostéopénie étant de 27,6% au col fémoral et de 19,6% au rachis.

Lupus érythémateux systémique [12]: il existe une diminution de la DMO au niveau du rachis lombaire et col fémoral en moyenne de 7% par rapport aux sujets témoins. L'ostéoporose est beaucoup plus fréquente chez les patients utilisant la corticothérapie (jusqu'à 68% des cas), mais peut se voir en l'absence de tout traitement ostéopéniant dans 20% des cas. Plusieurs facteurs peuvent influencer la perte osseuse en préménopause: les médiateurs de l'inflammation, l'inactivité physique secondaire à l'atteinte articulaire, l'absence d'exposition solaire en raison de la photosensibilité, l'atteinte rénale, la ménopause souvent précoce, les thérapeutiques, en particulier, la corticothérapie.

Spondylarthrite ankylosante [13]: Il existe au cours de la spondylarthrite une perte osseuse fréquente avec une diminution de la DMO précoce, corrélée à l'inflammation. Au cours de cette maladie 41,2 % de patients sont ostéopéniques et 13,7 % sont ostéoporotiques pour le col fémoral. A l'étage lombaire, 31 % sont ostéopéniques et 18,7 % sont ostéoporotiques.

Cette perte osseuse peut être liée à plusieurs facteurs :

- la réduction de mobilité liée à l'enraidissement et à l'ankylose rachidienne
- les traitements, bien que la corticothérapie soit rarement utilisée

- des désordres hormonaux
- l'activité et l'évolutivité de la maladie

4- Autres causes d'OP secondaire

*** Infections :**

HIV [14]: Concernant les données densitométriques, une prévalence de 15% pour l'ostéoporose et de 52% pour l'ostéopénie a été retrouvée dans une méta-analyse des études transversales publiées de 1966 à 2005. La responsabilité des thérapeutiques antirétrovirales dans la survenue de cette baisse densitométrique semble invalidée par les données obtenues au cours des études longitudinales.

* **Ostéoporose gravidique** [15]: survient généralement au cours de la première grossesse et se manifeste par la survenue, au troisième trimestre ou dans le post-partum, de dorso-lombalgies mécaniques modérées, ou aiguës lorsqu'elle se complique d'un tassement vertébral. Parfois il s'agit de douleurs du bassin, des hanches ou de douleurs fessières. La physiopathologie de l'ostéoporose gravidique reste mal connue. La grossesse en elle-même pourrait provoquer une ostéoporose, mais elle pourrait aussi révéler une ostéopathie préexistante quelle qu'en soit la cause, par les modifications qu'elle entraîne.

* **Ostéoporose et Handicap** [16-18]: la perte osseuse lors d'une immobilisation prolongée est due à un découplage entre les activités ostéoblastique et ostéoclastique, caractérisé par une diminution de la formation osseuse et une accélération de la destruction osseuse, qui persiste pendant six mois environ avant de revenir à un état stable de remodelage mais à un niveau inférieur. Les causes de ces variations ne sont pas bien connues : une altération de certaines fonctions hormonales (PTH et la 1,25(OH)₂D) et de la sécrétion de facteurs locaux : IGF-1, PTH-rP ou TGF- β .

La baisse de la DMO varie selon l'origine du handicap, ainsi elle est estimée à 40 % dans les AVC, à 30 à 60% au cours des lésions médullaires, à 12 à 45% chez les patients amputés et à 27% dans la Sclérose en plaque.

Au cours de la maladie de Parkinson, on observe une baisse de 12% de la DMO par rapport aux témoins. Cette diminution est plus sévère chez les femmes que chez les hommes, aussi bien au col fémoral qu'au rachis lombaire. Le risque de chute et de fracture est aussi plus élevé que dans la population générale.

* **Ostéoporose après transplantation d'organes**

* **Mastocytose**

* **Hypercalciurie idiopathique...**

A la fin de cet exposé, force est de constater que la liste des causes d'ostéoporose est longue et que cette liste n'est certainement pas exhaustive, et que nombre de ces pathologies peuvent n'avoir jamais été diagnostiquées et être révélées par l'ostéoporose.

Il faut savoir aussi que le fait de traiter une cause d'ostéoporose secondaire a en général pour conséquence d'augmenter la DMO, et au contraire, le fait d'ignorer une cause d'ostéoporose secondaire peut avoir une influence négative sur l'efficacité de certains traitements à visée osseuse.

Enfin, l'incidence des causes d'ostéoporose secondaire restées non diagnostiquées n'est pas connue et varie certainement suivant la population. Elle semble importante dans l'ostéoporose masculine, chez la femme ostéopénique en période de péri-ménopause et plus généralement chez la femme ménopausée ostéoporotique sans facteurs de risques évidents. Un bilan étiologique minimal devrait être pratiqué devant toute ostéoporose.

Références :

- 1- M Cohen-Solal, MC de Vernejoul. Ostéoporose et héparine. Rev Rhum 2001 ; 68 : 727-8
- 2- Loke YK, Singh S, Furberg CD. CMAJ 2009;180(1):32-39
- 3- B Bouvard, M Royer, D Chappard, M Audran, E Hoppé, E Legrand. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée, myélome multiple et ostéoporose. Rev rhum 77 (2010) 144–148
- 4- C Cormier, JC Souberbielle, A Kahan. Hyperparathyroïdie primitive et ostéoporose en 2004. Rev Rhum 71 (2004) 343–349
- 5- Ch Roux, V Abitbol, S Chaussade, M Dougados. Ostéoporose des entérocolopathies. Rev Rhum 2001 ; 68 : 736-41
- 6- G Chalès, P Guggenbuhl. Ostéoporose des hépatopathies. Rev Rhum 2001 ; 68 : 742-5

- 7- C Ribot, JM Pouillès, F Trémollières. Ostéoporose et hormones thyroïdiennes. Rev Rhum 2001 ; 68 : 722-6.
- 8- V Khanine, JJ Fournier, E Requeda, JP Luton, F Simon, J Crouzet. Ostéoporose fracturaire révélatrice d'un syndrome de Cushing. 2 observations et revue de la littérature. Rev Rhum 2000 ; 67 : 457-62
- 9- Yves Maugars. Ostéoporose et hypogonadisme secondaire chez la femme en dehors de la ménopause. Rev Rhum 2001 ; 68 : 693-700
- 10- Rakel et al. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes metab 2008;34:193-205
- 11- M Cohen-Solal, M-Ch de Vernejoul. Perte osseuse de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum 72 (2005) 365–369
- 12- M. Boyanov, R. Robeva, P. Popivanov. Bone mineral density changes in women with lupus erythematosus systemic. Clin Rheumatol (2003) 22: 318–323
- 13- A El Maghraoui. Ostéoporose et spondylarthrite ankylosante. Rev Rhum 71 (2004) 573–578
- 14- J. Paccou et al. J Bone Spine 2009;76: 637–41
- 15- MA Timsit. Déminéralisation osseuse et ostéoporose de la grossesse. Rev Rhum 72 (2005) 725–732
- 16- Christian Alexandre. L'ostéoporose d'immobilisation. Rev Rhum 2001 ; 68 : 776-80
- 17- N Vaserman. Maladie de Parkinson et ostéoporose. Rev Rhum 72 (2005) 1250–1255
- 18- Ch Fattal, D Mariano-Goulart, E Thomas, H Rouays-Mabit, Ch Verollet, L Maimoun. Osteoporosis in Persons With Spinal Cord Injury: The Need for a Targeted Therapeutic Education. Arch Phys Med Rehabil Vol 92, January 2011.