

Risque fracturaire en pré-ménopause : quelle réalité ? Quelle conduite à tenir ?

F. TRÉMOLLIÈRES *
(Toulouse)

Résumé

Il n'y a pas de consensus chez une femme jeune non ménopausée sur la définition densitométrique de l'ostéoporose. Un Z-score < - 2 représente une valeur de densité minérale osseuse (DMO) significativement abaissée par rapport à la normale pour l'âge et justifie la recherche d'une cause « d'ostéoporose » secondaire. Chez une femme jeune, une diminution de la DMO est le plus souvent dépistée dans un contexte pathologique, les situations d'aménorrhée prolongée et la prise au long cours de traitements inducteurs d'ostéoporose étant les circonstances les plus fréquentes. Néanmoins, la relation qui relie la diminution de la DMO à l'augmentation du risque de fracture est moins établie chez une femme jeune non ménopausée que chez une femme après la ménopause. L'utilisation des traitements de l'ostéoporose ne se justifie pas dans la très grande majorité des cas, en particulier chez les femmes qui n'ont comme seul facteur de risque que la seule diminution de leurs valeurs de DMO. Les règles hygiéno-diététiques doivent être privilégiées.

* Hôpital Paule de Viguier - Centre de ménopause - 330 avenue de Grande-Bretagne - 31059 Toulouse cedex 9

Correspondance : tremollieres.f@chu-toulouse.fr

L'utilisation des bisphosphonates chez une femme en âge de procréer soulève la question de leur innocuité compte tenu de leur passage transplacentaire et de leur temps de rétention prolongé dans le tissu osseux.

Mots clés : risque fracturaire, pré-ménopause, anorexie mentale, estrogènes, bisphosphonates

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Dr Florence Trémollières déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une fragilité osseuse excessive (elle-même conditionnée par une diminution quantitative du capital osseux et des altérations de la micro-architecture osseuse) et exposant à **un risque accru de fracture**.

Près de 200 millions de personnes dans le monde souffrent d'ostéoporose. L'incidence de la pathologie augmente avec l'âge, plus particulièrement chez la femme et surtout après la ménopause. Ainsi, on considère qu'à 50 ans une femme a 40 % de risque de présenter une fracture ostéoporotique d'ici la fin de sa vie [1], dont environ 17 % de risque de faire une fracture vertébrale et 16 %, une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF).

Chez une femme non ménopausée, le risque apparaît beaucoup plus faible qu'après la ménopause, même en cas de diminution de la densité minérale osseuse (DMO) du fait de l'activité ovarienne et d'une imprégnation estrogénique normale (permettant de maintenir un niveau de remodelage osseux normal et les qualités micro-architecturales du tissu osseux), d'une masse musculaire plus élevée et d'un risque de chute nettement moindre que chez les femmes âgées. Pour Wu *et al.* [2], l'incidence des fractures ostéoporotiques serait de 2 à 5/1 000 femmes/an alors qu'il passerait à 16/1 000 femmes/an après l'âge de 50 ans. Pour la fracture du poignet qui représente l'événement fracturaire le plus précoce, l'incidence n'augmente de manière significative qu'après l'âge de 55 ans chez la femme avec une incidence de l'ordre de 1/1 000 femmes/an jusqu'à cet âge [3].

Le niveau de la masse minérale osseuse acquise en fin de croissance est le déterminant essentiel du risque ultérieur d'ostéoporose et on peut estimer que près de 50 % de la variance de la masse minérale osseuse mesurée chez les sujets de 70 ans peut être expliquée par les différences inter-individuelles des niveaux de pic de masse osseuse [4]. La puberté représente la période cruciale pour la croissance et la maturation du squelette. Dès la fin de l'adolescence, la minéralisation du squelette est pratiquement achevée et plus de 90 % du capital minéral osseux total de l'adulte a été acquis. Les déterminants de l'acquisition osseuse sont multiples, principalement d'ordre génétique, mais également endogènes (rôle de la puberté), ainsi que l'activité physique ou la nutrition. Ainsi, la plupart des déficits osseux retrouvés chez une femme non ménopausée et en dehors de circonstances favorisantes (pathologies, traitements) sont principalement liés à un défaut d'acquisition du capital minéral osseux en fin de puberté du fait de facteurs de prédisposition génétique. Ainsi, les filles de mères présentant une ostéoporose ont elles-mêmes, jeunes, un capital osseux plus faible que celles dont les mères ne souffrent pas de cette pathologie.

I. DÉFINITION DE L'OSTÉOPOROSE CHEZ UNE FEMME NON MÉNOPAUSÉE

Le diagnostic d'ostéoporose peut se poser chez une femme jeune qui vient de présenter une fracture dans un contexte de faible traumatisme (en dehors des fractures des os de la face, des doigts, des mains et des orteils ainsi que du rachis cervical).

En l'absence de fracture, il n'y pas de consensus sur la définition de l'ostéoporose chez une femme non ménopausée. La définition OMS de l'ostéoporose, qui est basée depuis 1994 sur une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) mesurée par DXA de plus de 2,5 écart-type par rapport à la valeur maximale de l'adulte jeune (T-score < - 2,5), **ne s'applique qu'à la femme ménopausée.**

Du reste il n'y a pas actuellement, et en dehors des situations des pathologies déminéralisantes ou des traitements inducteurs d'ostéoporose, d'indication à la pratique de l'ostéodensitométrie chez une femme non ménopausée. Si cet examen est réalisé, le résultat sera donné en Z-score [5] qui exprime la différence en écart-type entre la

DMO mesurée et la normale pour l'âge (et pour le poids selon le modèle d'ostéodensitomètre utilisé).

On parlera de déminéralisation significative pour l'âge **lorsque le Z-score est < -2** . Il est de plus important de garder en mémoire l'existence d'une dépendance de la valeur de DMO par rapport à la taille staturale, avec une sur-estimation du déficit exprimée en Z-score (tout comme pour le T-score) chez les sujets de petite taille ($\leq 1,50$ m).

II. ÉVALUATION DU RISQUE FRACTURAIRE CHEZ UNE FEMME NON MÉNOPAUSÉE

Une ostéoporose secondaire est plus fréquemment retrouvée chez une femme jeune présentant soit une fracture par fragilité, soit une diminution significative de sa DMO. Selon les centres, elles représenteraient plus de 40 à 60 % des cas « d'ostéoporose » de la femme jeune alors qu'elles ne sont retrouvées que dans moins de 20 % des cas chez la femme ménopausée.

Ces principales causes « d'ostéoporose » secondaire sont listées dans le tableau 1. La plupart du temps, les données de l'interrogatoire et l'anamnèse clinique permettent d'orienter le diagnostic. L'examen clinique doit s'attacher à rechercher une cause génétique, en particulier en cas de déminéralisation sévère et/ou de fractures répétées. La plus caractéristique est l'ostéogenèse imparfaite et l'examen recherchera une cyphose (en faveur de fracture vertébrale asymptomatique), des sclérotiques bleues ou une hyper-élasticité cutanée et articulaire.

Si les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique sont non conclusives, un bilan biologique est préconisé (Tableau 2) afin d'éliminer en particulier une endocrinopathie pauci-symptomatique, une malabsorption ou une tubulopathie. Ce bilan est particulièrement indiqué en cas de fracture majeure à faible traumatisme (fractures des vertèbres, de l'extrémité supérieure de l'humérus, de l'extrémité supérieure du fémur, du bassin ou de plus de 3 côtes) et/ou lorsque le Z-score < -2 .

Si le bilan étiologique est négatif, on s'orientera vers une cause « idiopathique » s'intégrant souvent dans un contexte de prédisposition génétique, notamment s'il existe des antécédents familiaux d'ostéoporose (bien que les mères, du fait de leur jeune âge relatif, n'aient pas encore toujours présenté de fracture osseuse). Le dosage des marqueurs du remodelage osseux peut être utile pour confirmer l'absence d'évolutivité

Tableau 1 - Principales causes d'ostéoporose secondaire chez la femme jeune (hors causes génétiques)

Hypogonadismes	Pathologies digestives et nutritionnelles
Ovariectomie chirurgicale	Maladie coeliaque / Malabsorptions
IOP	Maladie de Crohn/ Colites ulcéraives
Anorexie mentale et TCA	Résection intestinale /Gastrectomie
Activité physique intense	Chirurgie bariatrique
Hyperprolactinémie	Immobilisation
Insuffisance hypophysaire	Pathologies neurologiques
Dysgénésie gonadique	
Autres endocrinopathies	Iatrogènes
Hypercorticisme	Corticothérapie
Hyperparathyroïdie	Agonistes du GnRH (± inhibiteur de l'aromatase)
Hyperthyroïdie	Transplantations
Diabète type 1	Héparinothérapie intensive
Rhumatismes inflammatoires	Hémopathies
Polyarthrite rhumatoïde	Myélome multiple
Spondylarthrite ankylosante	Leucémies
	Mastocytose systémique

Tableau 2 - Bilan biologique à la recherche d'une cause secondaire

BASE	SELON ORIENTATION
Bilan phospho-calcique sang <i>(± calciurie 24 h)</i>	PTH intacte
Formule Numération Sanguine	E2, FSH, PRL, SHBG
CRP	Électrophorèse des protéines
Protides, créatinine	Cortisol libre urinaire
25-hydroxy-vitamine D	Fer sérique et ferritine
TSH	Ac anti-endomysium/trans-glutaminase
	Biopsie intestinale
	Biopsie osseuse

du capital osseux et dans le doute, un contrôle de la DMO peut être discuté dans un délai de 3 ans de manière à confirmer la stabilité des valeurs densitométriques. Chez ces femmes, la réévaluation du risque fracturaire sera préconisée lors de l'installation de la ménopause de manière à mettre en place les mesures de prévention de la perte osseuse induite par la carence hormonale post-ménopausique.

III. PRISE EN CHARGE DU RISQUE FRACTURAIRE CHEZ UNE FEMME NON MÉNOPAUSÉE

Dans la majorité des cas et en particulier en l'absence d'une cause secondaire, le risque fracturaire d'une femme jeune n'est pas suffisamment élevé pour justifier un traitement de l'ostéoporose.

Il faut du reste souligner qu'aucun des traitements classiques (bisphosphonates, ranélate de strontium, téraparatide) n'a l'AMM chez la femme non ménopausée. Le raloxifène est par ailleurs contre-indiqué chez une femme en période d'activité génitale.

On insistera essentiellement sur l'éviction des facteurs de risque (tabac, régimes alimentaires restrictifs...) et on privilégiera les mesures hygiéno-diététiques classiques :

- apports alimentaires en calcium de l'ordre de 1 000 mg/j en privilégiant les apports alimentaires (lait, produits laitiers, eaux minéralisées) ;
- exposition solaire modérée mais régulière (en pratique 15-20 minutes d'exposition des bras et des jambes entre 11 h et 15 h dans nos latitudes). En cas d'exposition solaire particulièrement basse, une supplémentation ciblée sur la période hivernale peut être préconisée (100 000 UI de vitamine D3 (= 1 ampoule d'Uvédose®) par voie orale tous les 3 mois à 3 reprises entre octobre et avril) ;
- activité physique régulière, de préférence en charge (marche rapide, jogging...) à raison de 45-60 min, 3 à 4 fois par semaine.

III.1. Place des estrogènes dans la prise en charge de l'ostéoporose de la femme jeune

À l'évidence, le traitement estrogénique n'a aucun intérêt chez une femme jeune non ménopausée et conservant une activité ovarienne cyclique. Il existe néanmoins différentes situations cliniques marquées par une carence estrogénique transitoire ou définitive au cours de laquelle un traitement hormonal doit être préconisé pour la protection osseuse.

Nous n'aborderons pas ici la totalité de ces situations cliniques pour examiner essentiellement celles de l'anorexie mentale et des troubles du comportement alimentaire, des dysgénésies gonadiques, et notamment du syndrome de Turner et des traitements par les agonistes du Gn-RH dans le traitement des pathologies gynécologiques bénignes

ou du cancer du sein. L'insuffisance ovarienne prématurée ne sera pas abordée dans la mesure où il existe un consensus pour l'utilisation du traitement hormonal substitutif (en dehors des contre-indications formelles), au moins jusqu'à l'âge théorique de la ménopause naturelle (50-52 ans).

III.1.a. Anorexie mentale et troubles du comportement alimentaire (TCA)

L'anorexie mentale et les TCA sont des situations très fréquentes chez les jeunes femmes avec une incidence de 0,5 à 1 % parmi les adolescentes de 15 à 25 ans.

L'anorexie mentale se caractérise par une triade clinique classique comportant :

- une perte de poids (> 25 % de l'indice de masse corporelle (IMC) ou $IMC < 15$ % de la normale) ;
- une aménorrhée hypo-estrogénique d'origine hypothalamique ;
- des troubles psychiques (dysmorphophobie, déni de nourriture...).

Dans 30 à 50 %, on retrouve une alternance d'épisodes de restriction alimentaire auto-induite et de boulimie associée, avec vomissements volontaires, voire prise de laxatifs ou diurétiques.

Une déminéralisation osseuse marquée est une des complications les plus fréquentes [6, 7]; elle touche toutes les pièces osseuses du squelette. Une diminution de plus d'1 écart-type de la normale pour l'âge (Z-score $< - 1$) est présente dans 50 à 95 % des cas et un Z-score $< - 2$ est retrouvé dans 25 à 40 % des cas, selon les séries. À 20 ans, moins de 15 % des anorexiques ont un capital osseux dans les limites de la normale pour leur âge. La perte osseuse est estimée à environ - 2,5 % par an et le risque de fracture est globalement multiplié par 7, avec des fractures du col du fémur non exceptionnelles chez de très jeunes femmes [8]. Il s'agit d'une atteinte à bas niveau de remodelage. La formation osseuse est le plus souvent effondrée du fait du déficit nutritionnel et de la baisse de l'IGF-1 (comme en témoignent des concentrations basses pour l'iso-enzyme des phosphatases alcalines et l'ostéocalcine). Les marqueurs de la résorption (CTx, NTx) sont normaux, parfois élevés du fait de l'hyper-résorption induite par la carence estrogénique.

L'origine de la perte osseuse est multifactorielle [9] et la carence estrogénique n'en représente qu'un des facteurs. L'aménorrhée hypothalamique est réversible, parfois variable dans le temps et très corrélée avec les variations de poids et en particulier de la masse grasse du tronc. À côté de la carence estrogénique, les troubles nutritionnels à l'origine d'une diminution de l'IGF-1, d'une diminution de la sécrétion de leptine (liée à la diminution de la masse grasse), de carences

calciques et d'une hypoprotidémie jouent un rôle aggravant. Un hypercortisolisme est également souvent retrouvé (cortisolurie en moyenne multipliée par 2) malgré l'absence d'apparence cushingoïde, en l'absence de substrat grassex disponible.

Plus la durée de l'aménorrhée et de l'anorexie mentale est prolongée, plus le risque de déminéralisation est important. La situation clinique avec aménorrhée primaire a un pronostic particulièrement défavorable en raison d'un défaut de constitution du capital osseux maximal. De même, l'importance du déficit nutritionnel et la persistance d'un faible poids corporel sont des critères de gravité.

Le traitement doit reposer tout d'abord sur la prise en charge multidisciplinaire de l'anorexie mentale proprement dite par différents spécialistes (psychiatre, endocrinologue, nutritionniste). La substitution estrogénique doit être la règle, le plus rapidement possible et lorsque le diagnostic est établi. En pratique cette estrogénisation repose le plus souvent sur l'utilisation d'une pilule estroprogestative. Cette estrogénisation n'a cependant qu'un effet limité sur la DMO et la plupart des études ne retrouvent pas d'amélioration du niveau de la DMO chez les jeunes femmes qui restent anorexiques [10]. Elle permet néanmoins de limiter la perte osseuse, notamment chez les jeunes filles les plus maigres [11].

Des données récentes [12, 13] suggèrent une meilleure efficacité sur le tissu osseux de l'estrogénothérapie par voie non orale, ce qui pourrait être lié à l'absence de diminution de la production hépatique d'IGF-1 et contrairement à la voie orale des stéroïdes. Une étude randomisée récente [13] étaye l'efficacité de 100 µg/j d'estradiol pour majorer la DMO chez des jeunes filles anorexiques de plus de 18 ans. En période péri-pubertaire, l'initiation du traitement estrogénique à très faible dose et son augmentation progressive ont également été associées à une augmentation du capital osseux comparable à celle des contrôles non anorexiques [13]. Il faut cependant prendre en compte l'observance de ce type de traitement qui est plus difficilement accepté par les jeunes filles, ce qui conduit souvent à une substitution par la pilule estroprogestative classique.

Dans tous les cas c'est avant tout la prise en charge nutritionnelle et le gain pondéral associé (% de masse grasse > 20 %) qui, en permettant un retour spontané des cycles menstruels, a été associée à une amélioration significative de la DMO [14].

Des essais avec la DHEA ou avec les bisphosphonates ont également été proposés avec des résultats relativement décevants. Des essais associant à la fois l'apport estrogénique et la DHEA sont actuellement en cours.

III.1.b. Le syndrome de Turner

Le syndrome de Turner est la dysgénésie gonadique féminine d'origine chromosomique la plus fréquente. Elle se caractérise par l'absence d'un des 2 chromosomes X (caryotype 45X0) ou 1 chromosome X anormal (des mosaïques 45X0/46XX ou 45X0/46XY peuvent être également présentes) et sa prévalence est de l'ordre de 1/25 000 filles à la naissance. La perte de fonction des gènes SHOX (*short stature homeobox-containing gene*) situés au niveau de la région pseudo-autosomale du chromosome X sont responsables de la petite taille ainsi que des anomalies squelettiques et de l'insuffisance ovarienne. Le phénotype est féminin et associe le plus souvent un syndrome dysmorphique caractérisé par une petite taille staturale et des anomalies de la face. Des anomalies osseuses sont fréquentes avec élargissement du thorax, cubitus valgus, métacarpes (raccourcissement du 4^e métacarpien) et métatarses courts. Des atteintes organiques ne sont pas rares, anomalies rénales ou artérielles avec notamment une plus grande fréquence de coarctation aortique et d'HTA précoce.

Une déminéralisation est fréquente mais sa physiopathologie reste discutée. Pour la plupart des auteurs, elle est la conséquence du retard de maturation osseuse et de la petite taille des pièces osseuses [15]. La diminution de la DMO au rachis vertébral est ainsi pour une large part expliquée par la petite taille staturale.

- Chez l'enfant en période pré-pubertaire, la DMO vertébrale par DXA est normale lorsque la valeur est corrigée par la taille staturale. Une diminution de plus de 1,5 écart-type de la densité osseuse mesurée par scanner quantitatif a été rapportée 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'hypo-estrogénie pré-pubertaire.
- 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. L'estrogénisation doit être 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 [16]. Néanmoins et contrairement à ce qui était préconisé auparavant, le traitement par l'hormone de croissance ne doit pas retarder l'estrogénisation qui n'apparaît pas modifier le pronostic statural [17]. Par contre, une estrogénisation trop tardive est de nature à interférer avec l'acquisition optimale du capital minéral osseux.

Il n'existe pas de consensus sur le type d'estrogénisation si ce n'est que la contraception estroprogestative peut être contre-indiquée pour des raisons vasculaires (HTA, coarctation aortique) et/ou métaboliques (dyslipémies). On préférera dans la majorité des cas un apport estrogénique par le 17bêta-estradiol associé à une progestérone naturelle. Comme dans les TCA, la voie parentérale de l'estradiol serait associée à une meilleure réponse osseuse que la voie orale [12,16].

- Chez l'adulte non substitué, l'insuffisance ovarienne accentue le déficit et il existe une augmentation très significative du risque de fracture.
- Chez l'adulte substitué, la poursuite du traitement hormonal permet la prévention de la perte osseuse et est associée à une stabilité des valeurs densitométriques [18]. La DMO vertébrale chez ces patientes bien traitées n'apparaît pas significativement différente que celle des sujets contrôles après ajustement pour la taille staturale. Seules des études par scanner périphérique ont montré la persistance d'un déficit cortical qui pourrait représenter un trait phénotypique du Turner [15]. Néanmoins, on ne peut éliminer la possibilité que ce déficit cortical ait été également la conséquence d'une estrogénisation trop tardive, après l'âge théorique du pic d'acquisition osseuse (12,5-13 ans).

III.1.c. Les traitements par les agonistes du Gn-RH

Les analogues du Gn-RH induisent une hypo-estrogénie hypothalamique secondaire à la suppression réversible des sécrétions hypophysaires de LH et FSH (désensitivation des récepteurs hypophysaires au Gn-RH). Ils sont utilisés sous forme injectable habituellement en cure de 6 mois, principalement chez les femmes présentant une endométriose sévère. Chez la femme non ménopausée avec cancer du sein, ils permettent l'association avec les inhibiteurs de l'aromatase.

La symptomatologie fonctionnelle est très souvent floride du fait de l'intensité et de la rapidité d'installation de la carence estrogénique chez ces femmes jeunes. Ils sont de plus associés à une perte osseuse rapide avec atteinte préférentielle de l'os trabéculaire (rachis dorso-lombaire) [19, 20]. Cette perte osseuse a comme principales caractéristiques d'être :

- objectivable dès le 3^e mois de traitement (avec néanmoins une variabilité individuelle) ;
- de l'ordre de 6 à 8 % en moyenne aux vertèbres et de 2 à 4 % au fémur après 6 mois de traitement ;
- liée à l'hyper-remodelage osseux de la carence estrogénique (augmentation significative des marqueurs de la résorption

osseuse dès le 1^{er} mois). La perte osseuse est particulièrement importante en cas d'association avec un inhibiteur de l'aromatase (10-12 % après 1 an de traitement) et d'autant que le traitement est le plus souvent prolongé au-delà de la période classique de 6 mois, rarement dépassée en cas de pathologie gynécologique bénigne.

À l'arrêt d'un traitement de 6 mois, on observe une réversibilité de la perte osseuse d'autant plus complète qu'il s'agit de femmes jeunes et présentant initialement une DMO normale [21]. La récupération apparaît de moins bonne qualité chez les femmes plus âgées, proche de la ménopause et/ou après plusieurs séquences de traitement, surtout si celles-ci sont rapprochées.

Différents schémas thérapeutiques de « prévention » des conséquences de la carence estrogénique ont été proposés (« *add-back therapy* ») [22, 23], parmi lesquels :

- une estrogénothérapie à faibles doses,
- la tibolone.

L'efficacité sur la symptomatologie fonctionnelle apparaît très variable au plan individuel et selon les schémas thérapeutiques. L'utilisation d'une estrogénothérapie associée soulève la question de l'efficacité résiduelle de l'agoniste dont le but est justement d'induire une carence estrogénique complète. L'utilisation de la tibolone a été associée dans plusieurs études à une bonne prévention de la perte osseuse sans interférence avec l'efficacité de l'agoniste sur les cibles d'impact gynécologiques.

Dans la situation du cancer du sein, la mise en route d'un bisphosphonate d'emblée est actuellement préconisée compte tenu de l'impact majeur au plan osseux de l'association agoniste du Gn-RH + inhibiteur de l'aromatase [24].

III.2. Place des traitements de l'ostéoporose chez la femme jeune non ménopausée

Dans la majorité des cas, les traitements de l'ostéoporose n'ont pas leur place dans la prise en charge du risque fracturaire chez la femme non ménopausée en dehors de certaines situations particulièrement sévères (ostéopathies génétiques) et/ou évolutives. En effet, le risque fracturaire est rarement suffisamment élevé pour justifier la mise en route d'un tel traitement chez une femme jeune, notamment en l'absence de tout autre facteur de risque que la seule diminution des valeurs de DMO. De plus, et en dehors de la situation du cancer du

sein traité par l'association agoniste du Gn-RH + inhibiteur de l'aromatase [24], nous ne disposons d'aucune étude ayant validé l'intérêt de ces traitements chez une femme non ménopausée.

Dans tous les cas, rappelons que le raloxifène est contre-indiqué chez la femme non ménopausée (risque de dystrophie kystique des ovaires, accentuation de la perte osseuse) et qu'aucun des autres traitements de l'ostéoporose n'a l'AMM chez une femme non ménopausée.

L'utilisation des bisphosphonates (alendronate, risédronate, acide zolédronique) peut néanmoins être préconisée dans des situations à très haut risque fracturaire, telles :

- une corticothérapie prolongée (de plus de 3 mois avec des doses d'équivalent prednisone de plus de 7,5 mg/j) avec impact osseux ;
- l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein associant agonistes du Gn-RH, en association ou non avec un inhibiteur de l'aromatase ;
- les situations de transplantation d'organes et les traitements immunosuppresseurs ;
- l'ostéoporose gravidique (au cas par cas).

Le principal risque des bisphosphonates est lié à leur capacité à franchir la barrière placentaire et à leur très fort tropisme osseux avec un effet rémanent prolongé [25] et risque de toxicité fœtale. Ce risque a bien été documenté expérimentalement chez la rate avec une diminution de la croissance fœtale et de celle du squelette, et une surmortalité *in utero* [26, 27]. Cette toxicité potentielle est mal connue chez la femme avec de petites séries ayant rapporté l'absence de malformations fœtales et tout au plus un plus faible âge gestationnel, un plus petit poids de naissance [28] et/ou une hypocalcémie néonatale chez des femmes traitées au cours du 3^e trimestre [29, 30]. Dans une revue publiée en 2008 [31], 51 cas de grossesses avaient été colligées au total chez des femmes traitées par bisphosphonates lors de la conception et/ou en début de grossesse, sans qu'aucune anomalie fœtale n'ait été rapportée. Dans une étude publiée en 2009 [32], aucune différence significative en termes d'accouchement prématuré ou de retard de croissance *in utero* (l'âge gestationnel moyen et le poids de naissance étaient plus bas dans le groupe bisphosphonates bien que de manière non significative) n'a été notée chez 21 femmes qui avaient reçu des bisphosphonates en début de grossesse ou dans l'année précédant son début, par rapport à un groupe contrôle de 21 femmes. Un syndrome d'Apert est survenu dans le groupe grossesse + bisphosphonates, ce qui est peu conclusif compte tenu des effectifs.

Au total et même si le retentissement foetal des bisphosphonates n'apparaît pas majeur, il peut persister des doutes sur leur toxicité potentielle, et de ce fait l'évaluation de la balance bénéfice/risque de ce type de traitements doit être particulièrement rigoureuse chez une femme en âge de procréer.

CONCLUSION

Pour un même niveau de masse osseuse basse, le risque fracturaire d'une femme jeune non ménopausée est significativement plus faible que celui d'une femme ménopausée. Le terme d'ostéoporose doit être réservé aux seules femmes fracturées et la définition densitométrique de l'ostéoporose basée sur le T-score ne s'applique pas à la femme non ménopausée. Une diminution du Z-score < -2 justifie un bilan complémentaire à la recherche d'une cause secondaire qui est retrouvée dans 40 à 60 % des cas chez la femme non ménopausée. En l'absence de fracture et chez une femme normalement cyclée, une prise en charge médicamenteuse du risque fracturaire n'est pas justifiée et les règles hygiéno-diététiques seules sont préconisées. La supplémentation estrogénique doit être priorisée chez une femme jeune aménorrhéique. Les traitements par bisphosphonates doivent être réservés aux situations de très haut risque fracturaire (femme avec cancer du sein traitée par l'association agoniste du Gn-RH/inhibiteur de l'aromatase, corticothérapie systémique à forte dose, transplantations...). Ils soulèvent la question de leur innocuité en cas de grossesse compte tenu de leur passage transplacentaire et de leur temps de rétention prolongé dans le tissu osseux.

Bibliographie

- [1] Kanis JA, Johnell O, Oden A *et al.* Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000;11:669-74.
- [2] Wu F, Mason B, Horac A *et al.* Fractures between the ages of 20 and 50 years increase women's risk of subsequent fractures. *Arch Intern Med* 2002;162:33-6.
- [3] Thompson PW, Taylor J, Dawson A. The annual incidence and seasonal variations of fractures of the distal radius in men and women over 25 years in Dorset, UK. *Injury* 2004;35:462-6.
- [4] Hernandez CJ, Beaupre GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative contribution of peak-BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:843-7.
- [5] www.iscd.org/visitors/positions/officialpositions_text.cfm.
- [6] Grinspoon S, Thomas E, Pitts S *et al.* Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med* 2000;133:790-4.
- [7] Bachrach L, Guido D, Katzman D, Litt I, Marcus R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 1990;86:440-7.
- [8] Lucas AR, Melton III LJ, Crowson CS, O'Fallon WM. Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 1999;74:972-7.
- [9] Misra M, Miller K, Bjornson J *et al.* Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5615-23.
- [10] Sim LA, McGovern L, Elamin MB, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. Effect on bone health of estrogen preparations in premenopausal women with anorexia nervosa: a systematic review and meta-analyses. *Int J Eat Disord* 2010;43:218-25.
- [11] Klibanski A, Biller B, Schoenfeld D, Herzog D, Saxe V. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:898-904.
- [12] Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, Perkins SM, Eugster EA. Conjugated oral *versus* transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2009-14.
- [13] Misra M, Katzman D, Miller KK *et al.* Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res* 2011;26:2430-8.
- [14] Misra M, Prabhakaran R, Miller KK *et al.* Weight gain and restoration of menses as predictors of bone mineral density change in adolescent girls with anorexia nervosa-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1231-7.
- [15] Soucek O, Lebl J, Snajderova M *et al.* Bone geometry and volumetric bone mineral density in girls with Turner syndrome of different pubertal stages. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:445-52.
- [16] Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ, Mauras N, Moshang T Jr, Root AW. Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6424-30.
- [17] Bondy CA for the Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25.
- [18] Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL *et al.* Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009;161:251-7.
- [19] Johansen JS, Riis BJ, Hassager C, Moen M, Jacobsen J, Christiansen C. The effect of a gonadotrophin-releasing hormone agonist analog (nafarelin) on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:701-6.
- [20] Gnoth C, Godtke K, Freundl G, Godehardt E, Kienle E. Effects of add-back therapy on bone mineral density and pyridinium crosslinks in patients with endometriosis treated with gonadotrophin-releasing hormone agonists. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:37-41.
- [21] Matta WH, Shaw RW, Hesp R, Evans R. Reversible trabecular bone density loss following induced hypo-oestrogensim with the GnRH

analogue buserelin in premenopausal women. Clin Endocrinol 1988;29:45-51.

[22] Franke HR, Van de Weijer PHM, Pennings TMM, Van der Mooren MJ. Gonadotrophin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double blind trial. Fertil Steril 2000;74:534-9.

[23] Lindsay PC, Shaw RW, Bennink HJ, Kicovic P. The effect of add-back treatment with tibolone (livial) on patients treated with the gonadotrophin releasing hormone agonist triptorelin (decapetyl). Fertil Steril 1996;65:342-7.

[24] Gnant M, Mlineritsch B, Shipping W *et al.* Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009;360:679-91.

[25] Patlas N, Golomb G, Yaffe P *et al.* Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. Teratology 1999;60:68-73.

[26] Mc Kenzie AF, Budd RS, Yang C *et al.* Technetium-99m methylene disphosphonate uptake in the fetal skeleton at 30 weeks gestation. J Nucl Med 1994;35:1338-41.

[27] Cremers SC, Papapoulos SE, Gelderblom H *et al.* Skeletal retention of bisphosphonate (pamidronate) and its relation to the rate of bone resorption in patients with breast cancer and bone metastases. J Bone Miner Res 2005;20:1543-7.

[28] Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. Reprod Toxicol 2006;22:578-9.

[29] Munus CF, Rauch F, Ward L *et al.* Maternal and fetal outcome after long-term pamidronate treatment before conception: a report of two cases. J Bone Miner Res 2004;19:1742-5.

[30] Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four cases. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2017-20.

[31] Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? J Obstet Gynaecol Can 2008;30:1146-8.

[32] Levy S, Fayez I, Taguchi N *et al.* Pregnancy outcome following *in utero* exposure to bisphosphonates. Bone 2009;44:428-30.

