



Ostéoporose avant 50 ans

**Martine Cohen-Solal, Thomas Funck-Brentano
Stéphanie Fabre et Corinne Collet**

**Service de rhumatologie
INSERM U1132 et Paris Université, Paris-Diderot-Paris 7
hôpital Lariboisière
Paris**

Ostéoporose

quelle définition avant 50 ans

Fractures

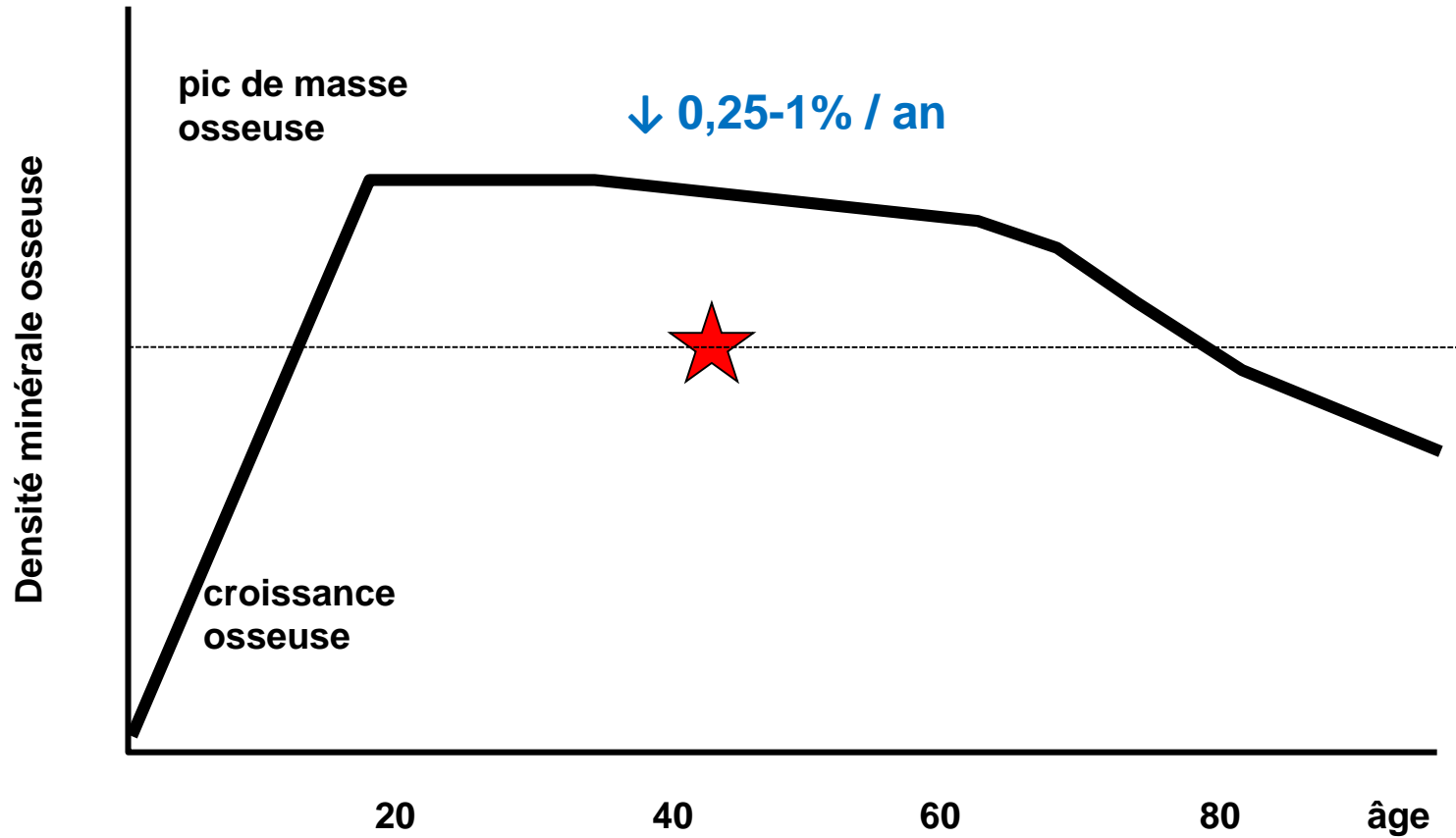
- **Fractures sévères non traumatiques rares**
- **ATCD de fractures traumatiques fréquents sans pathologies associées (30 à 50%)**

Densité minérale osseuse

Prévalence faible

- **féminine : 0,5% ostéoporose ; 15 % ostéopénie**
- **Masculine : 4% ostéoporose**
- **Z-score < -2 DS**
- **± fracture**
- **± facteurs de risque**

DMO basse avant 50-55 ans



Défaut d'acquisition du pic
Génétique
Environnement

Perte osseuse primitive
ou secondaire

Causes secondaires d'ostéoporose : 60-70%

Iatrogènes

Corticostéroïdes, antoconvulsivants, LH-RH antagonists, chimiotherapies

Endocrinopathies

Hypogonadisme, hyperthyroïdie, hypopituitarism, hyperparathyroïdie, Cushing, diabète, déficit en GH

Malnutrition/malabsorption

Anorexie mentale, MICI, grêle court

Mal. inflammatoires

PR, Lupus

Greffes

Médullaire ou d'organes

Autres

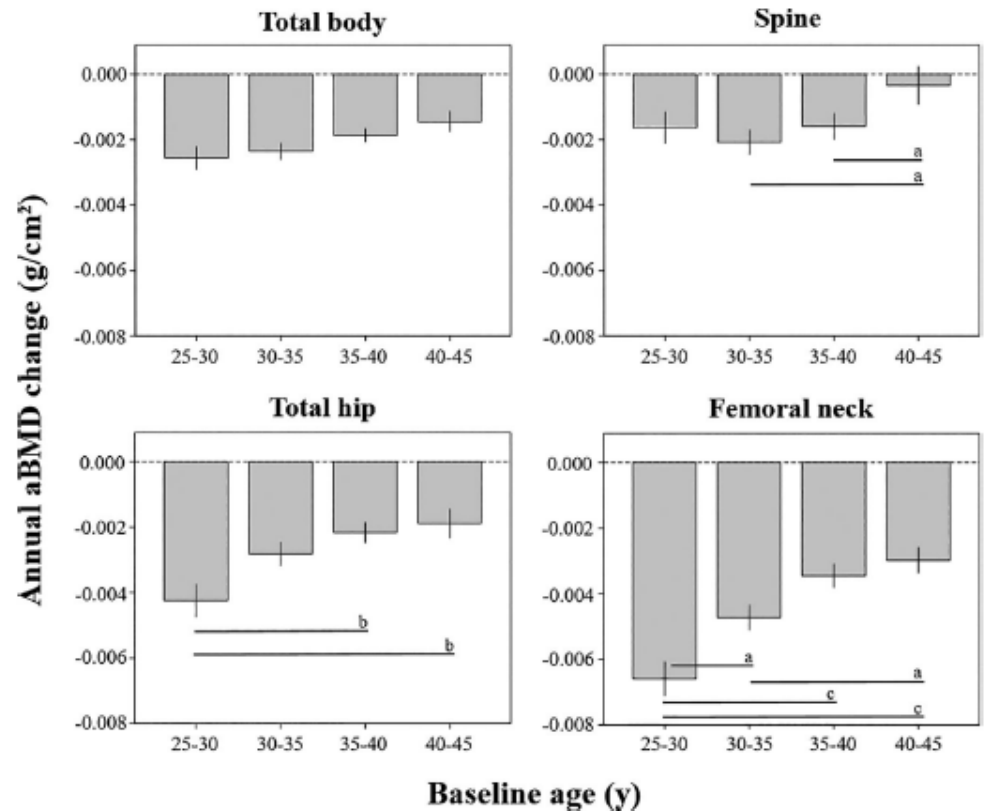
Myélome, hémochromatose, hépatopathie, VIH, mastocytose ...

DMO du sujet jeune

- Déterminants de la DMO : masse grasse et activité physique (972 hommes témoins)
- La perte osseuse débute à 25 ans

428 hommes témoins
agés de 25-45 ans
suivis 14 ans

Perte osseuse
fonction du niveau de
remodelage



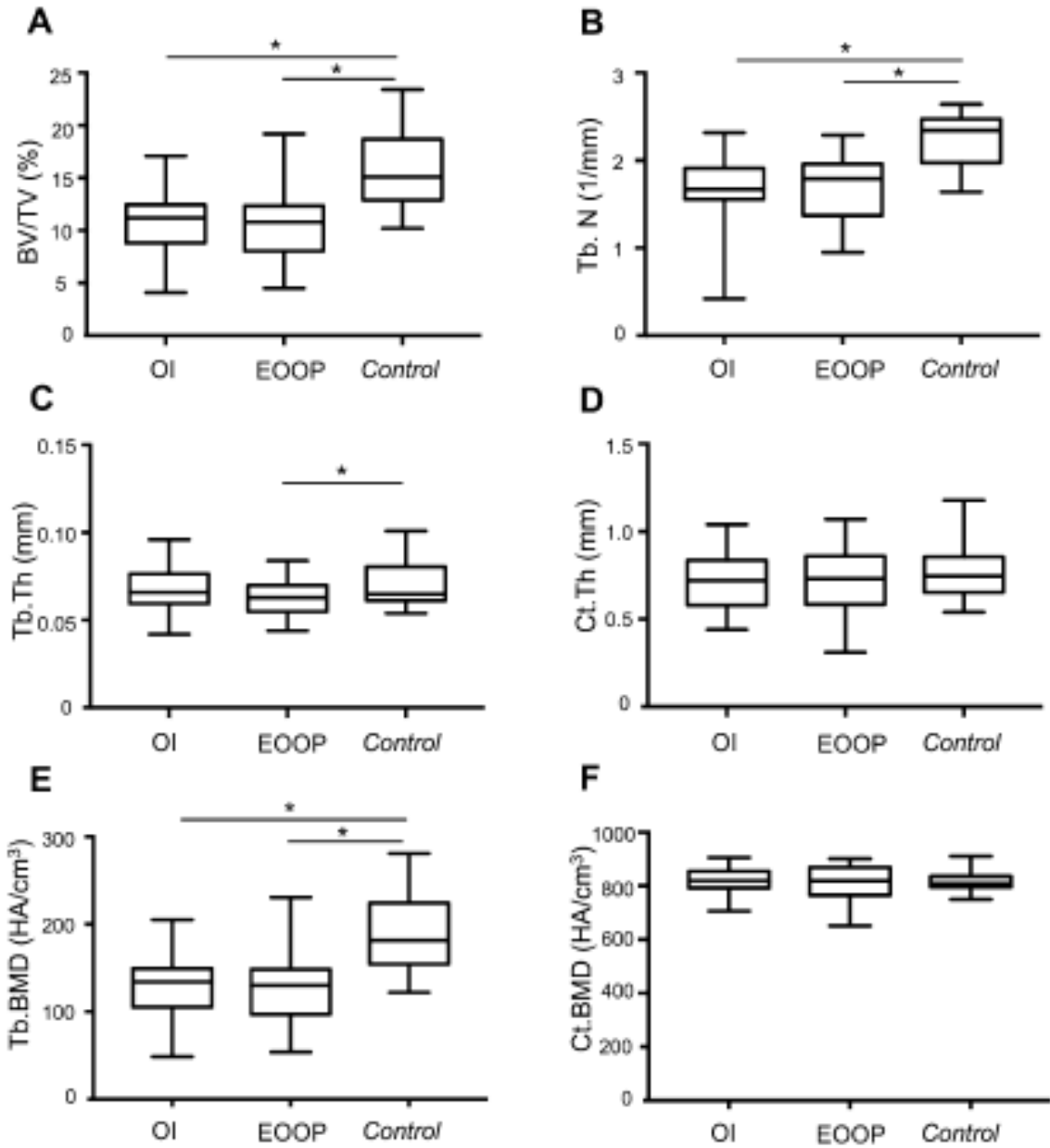
Ostéoporose idiopathique de la femme jeune

Z-sc -2,3 RL ; -1,3 femur

Table I. Clinical characteristics of the patients.

Patients with idiopathic osteoporosis n=28	
Age (years)	38.3 ± 7.6
Age at menarche (years)	12.9 ± 1.3
BMI (kg/m ²)	21.7 ± 2.9
Weight (kg)	54.9 ± 9
Height (cm)	158,9 ± 7.6
Calcium intake (mg/day)	761.2 ± 334
Family history of osteoporosis (%)	53 %
Current smokers (%)	39 %
Alcohol intake (%)	
≤1 drink per day	10%
>1 drink per day	–
Renal lithiasis (%)	25 %
Previous fracture (%)	
Any site	50 %
Peripheral	43 %
vertebrae	14 %

Microarchitecture osseuse des jeunes avec OP idiopathique



Ostéoporose idiopathique du sujet jeune

Poids faible

DMO basse au rachis (taille des os réduite)

Marqueurs biologiques normaux

	Hommes	Femmes
Corticale	↓ épaisseur ↑ porosité	↓ épaisseur
Trabéculaire	= ou ↓	↓
Résorption osseuse	Normale	variable
Biologie	↓ E2 libre ↑ SHBG	↓ E2 libre ↑ IGF – TRAP5b

Héritabilité de la DMO

60-80% de la densité osseuse est héritable

- **677 jumeaux âgés de 25-45 ans** (*Taes et al, JCEM 2009*)

La taille des os est inversement corrélée à la masse grasse.

- **Ressemblance dans la fratrie et les descendants d'hommes OP: $-1.4 < \text{Z-score} < -1 \text{ DS}$** (*Cohen-Solal et al, JBMR 1998*)

Héritabilité de la DMO

	Probands (n = 107)	Controls (n = 107)	<i>P</i>	Sons (n = 23)	Controls (n = 23)	<i>P</i>
Age (yr)	45.7 ± 13.1	46.1 ± 13.0	0.81	27.8 ± 6.3	28.0 ± 6.2	0.93
Right-handedness (%)	86.9	89.7	0.67 ^a	82.6	95.7	0.19 ^a
Previous fracture (%)	72.9	43.0	<0.001 ^a	39.1	30.4	0.54 ^a
Weight (kg)	74.4 ± 9.3	82.3 ± 11.6	<0.001	73.5 ± 11.3	79.1 ± 10.0	0.087
Height (cm)	174.4 ± 6.3	177.1 ± 6.5	0.002	180.8 ± 6.7	180.8 ± 6.1	0.99
BMI (kg/m ²)	24.5 ± 3.1	26.3 ± 3.6	<0.001	22.5 ± 3.4	24.2 ± 2.7	0.068
Lean mass (kg)	55.3 ± 5.4	59.3 ± 7.8	<0.001	NA	NA	
Fat mass (kg)	15.8 ± 6.4	19.4 ± 7.7	<0.001	NA	NA	

- Probands : taux d'E2 plus bas et SHBG plus élevé
- Fils des probands : ↓ DMO trabéculaire et épaisseur corticale

Lapauw B, JCEM

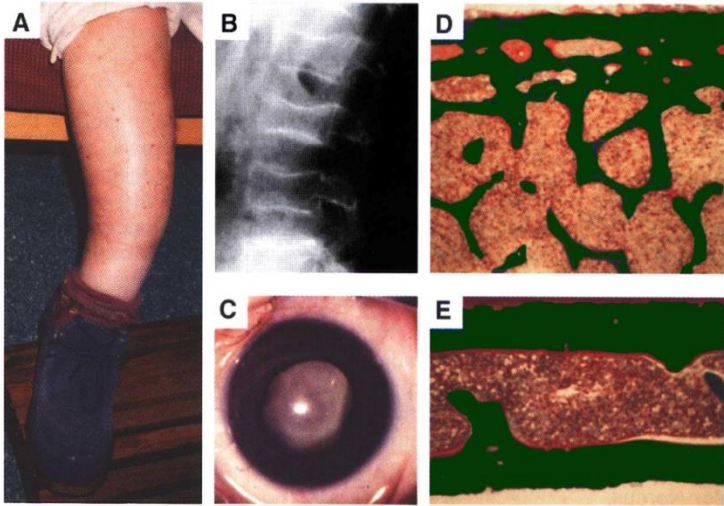
Etude familiale : partage génique et facteurs d'environnement

Déterminants génétiques

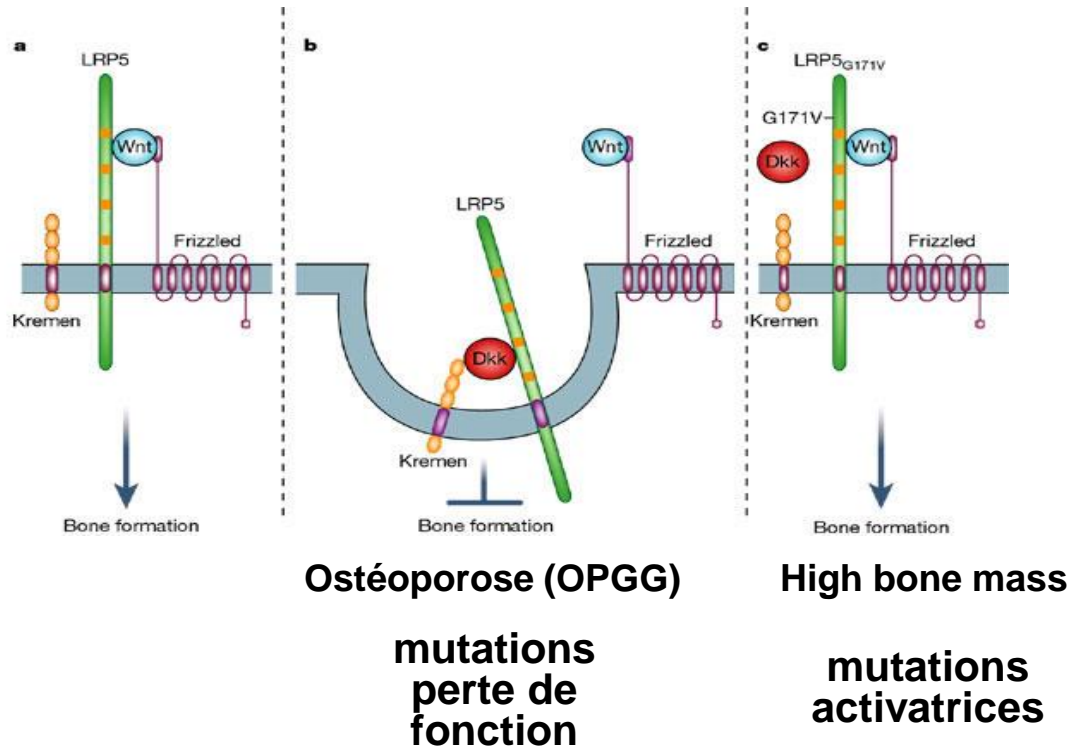
Stratégies pour identifier des gènes :

- **Maladies rares avec DMO basse / élevé ou pathologie osseuse : Lrp5, OPG, collagène 1 ou protéine de folding, ...**
- **Analyse d'exome familial : PLS3, Wnt1**
- **GWAS fondé sur la population générale: variants rares (EN1, Dkk1, OPG...)**

OPGG : Syndrome ostéoporose pseudogliome



Gong et al, Cell 1998



Variant *Lpr5* p.Val667Met:

- 0-4% population générale caucasienne
- Associé à la DMO cohorte population-based
- DMO associée à un polymorphisme *Lrp5* chez les jeunes ostéoporotiques (*Ferrari Bone 2015*)

Homme de 35 ans sans ATCD

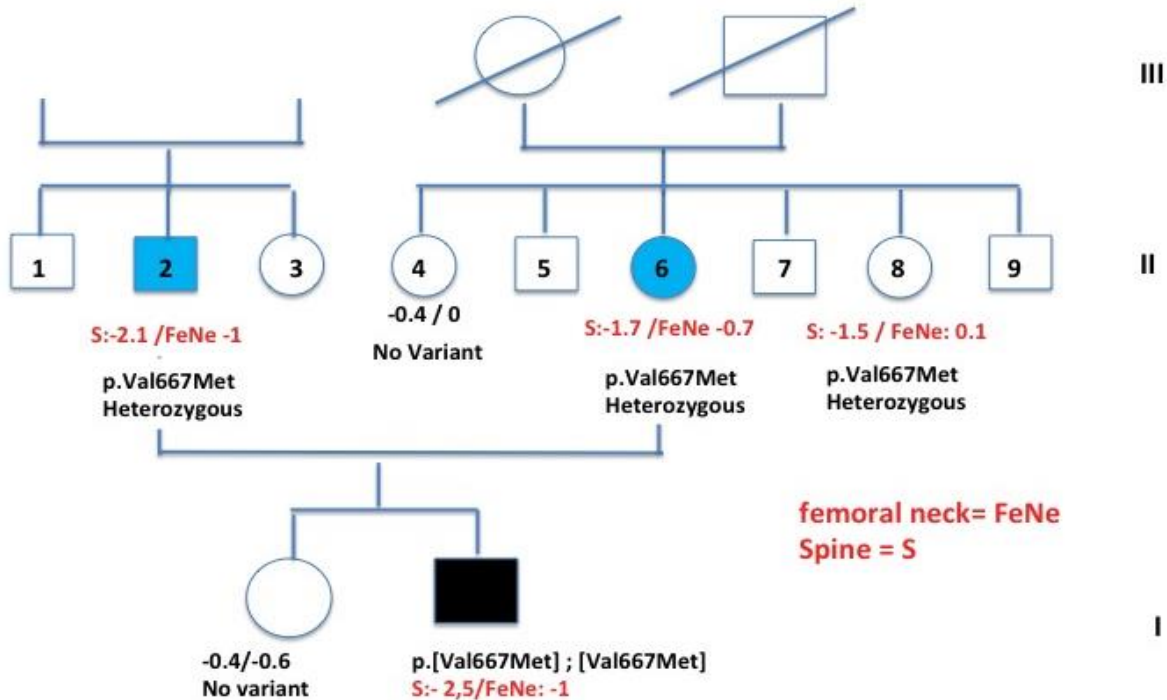
ATCD fracture perso et familial = 0

Fracture de L5

DMO : Z-score = -2.5 SD au rachis et -1 SD au fémur

Clinique : peau, sclères, dents normaux

Lrp5: variant HM p.Val667Met



Mr P, Leo, 65 ans

Fractures :

13 ans : poignet, bassin, cotyle et fémur G

20 ans : 2 tibias

C3-C4 et C7 traumatiques (AVP)

Diagnostic d'ostéogénèse imparfaite

Traitement multiples par bisphosphonates

Cataracte bilatérale en 2008.

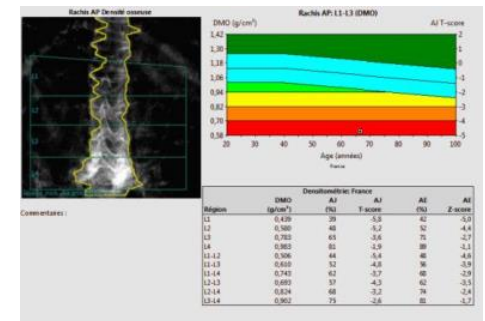
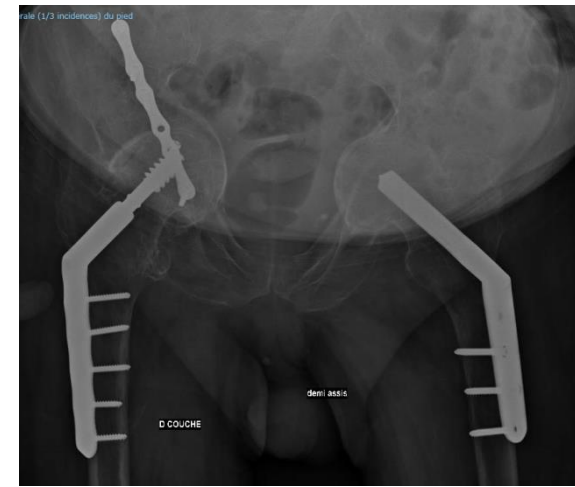
Fille: 32 ans

Fractures multiples à l'adolescence

Fr sacrum et branche ischio-pubienne à 25 ans

T-score : -3 DS RL et -2 DS fémur

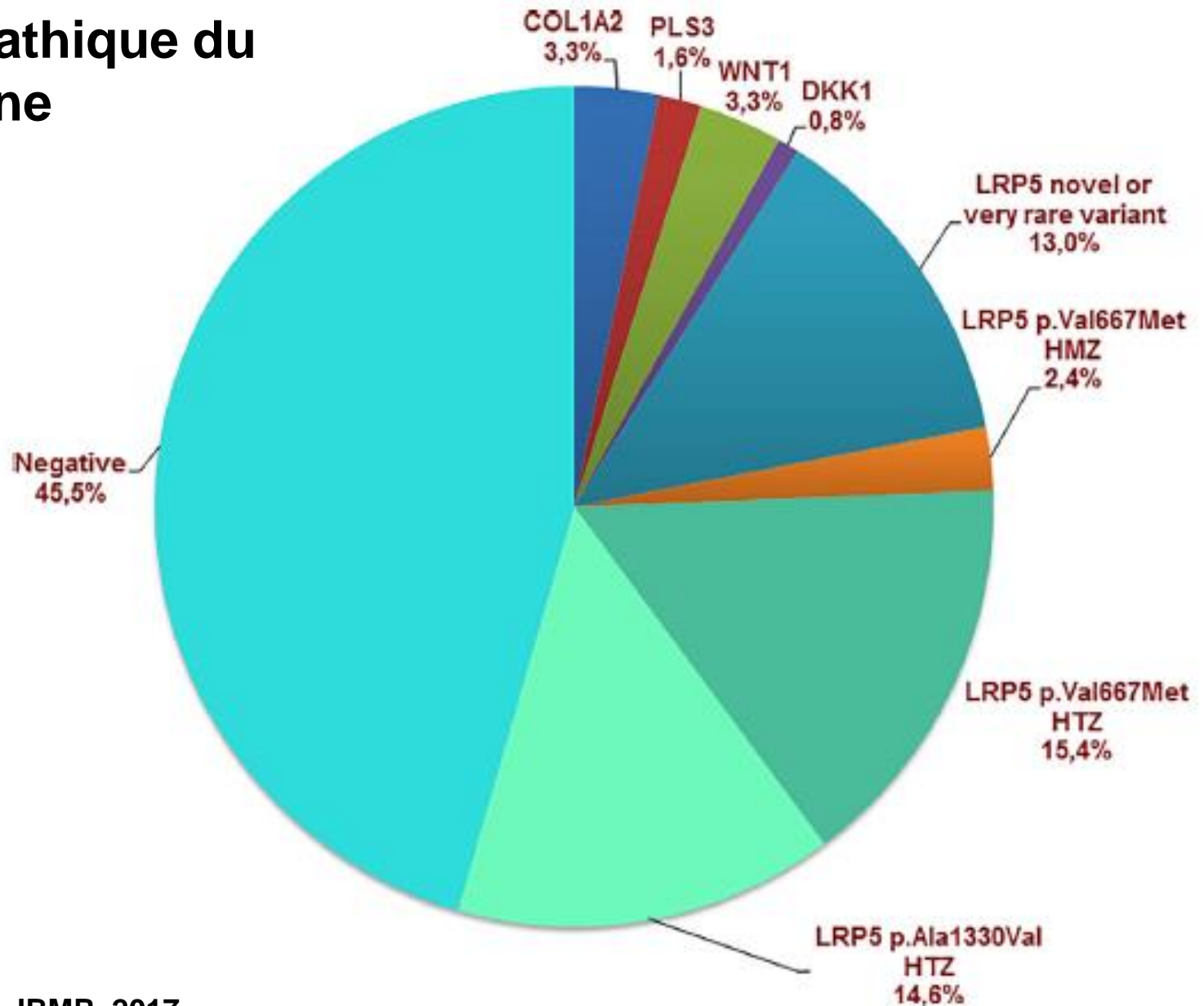
Variant homozygote non décrit Lrp5



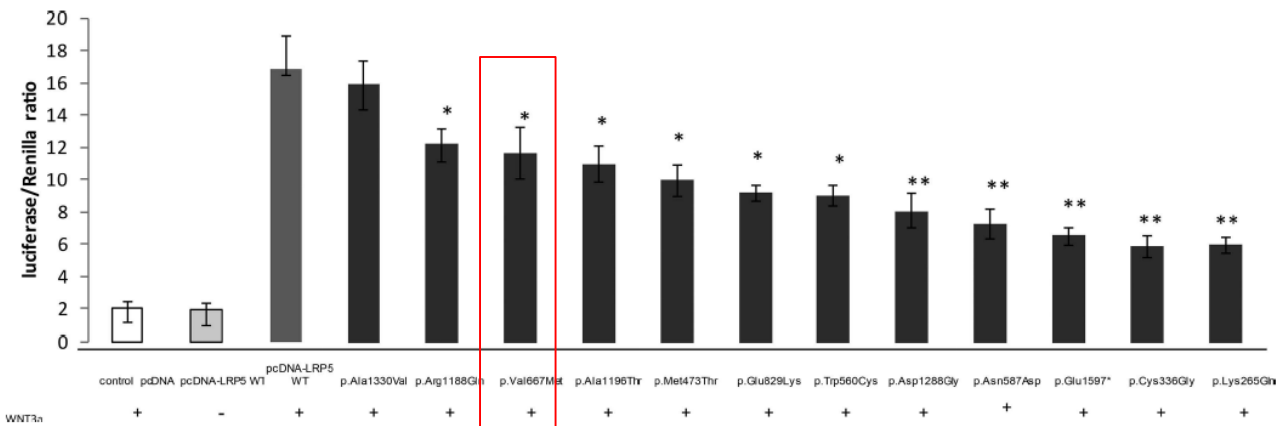
T-score 2.9 DS

Déterminants génétiques

OP idiopathique du sujet jeune



	Negative or p.Ala1330Val <i>n</i> = 74 mean ± SD	p.Val667Met <i>n</i> = 22 mean ± SD	Novel or very rare <i>n</i> = 16 mean ± SD	<i>p</i> -value
Clinical parameters				
Age (yrs)	50.3 ± 10.8	44.9 ± 8.4	46.6 ± 11.6	0.08
Weight (kg)	68.4 ± 11.4	63.1 ± 10.8	68.8 ± 12.7	0.18
Height (cm)	170.5 ± 8.6	168.4 ± 7.6	169.7 ± 52	0.58
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 2.9	22.3 ± 3.6	23.7 ± 3.8	0.30
Women (<i>n</i> (%))	21 (28%)	8 (36%)	8 (50%)	0.23
With personal history of fractures (<i>n</i> (%))	51 (69%)	20 (91%)	15 (100%)	<10 ^{-1a}
With vertebral fractures (<i>n</i> , (%)) ^b	27 (36%)	11 (50%)	12 (75%)	<10 ^{-1a}
With only peripheral fractures (<i>n</i> , (%))	24 (32%)	9 (41%)	4 (25%)	
Areal densitometry				
Areal BMD spine L ₁ -L ₄ (g/cm ²)	0.803 ± 0.110	0.784 ± 0.119	0.741 ± 0.113	0.16
Z-score spine L ₁ -L ₄ ^c	-2.63 ± 0.84	-3.12 ± 0.83	-3.48 ± 0.83	<10 ⁻¹
T-score spine L ₁ -L ₄ ^c	-3.01 ± 0.81	-3.22 ± 0.91	-3.81 ± 0.85	<10 ⁻¹
Areal BMD total hip L ₁ -L ₄ (g/cm ²)	0.755 ± 0.115	0.779 ± 0.103	0.765 ± 0.099	0.68
Z-score total hip L ₁ -L ₄	-1.37 ± 0.78	-1.69 ± 0.71	-1.85 ± 0.87	0.12
T-score total hip L ₁ -L ₄	-1.98 ± 0.79	-1.74 ± 1.01	-1.97 ± 0.75	0.49



Qui et Comment traiter

- **Fracture vertébrale ou périphérique sévère non traumatique**
- **Z-score < -2 DS ou -2,5**
- **Corticoïdes à long terme**

- **Traitement étiologique (MICI, maladie coeliaque, PR, mastocytose ...)**
- **Facteurs de risque :**
 - Réduire tabac et alcool
 - Préconiser l'activité physique
 - Favoriser la prise de poids et l'apport protéique
 - Réplétion en vitamine D

Traitement spécifique

Hommes ou femmes

**Essais de petits effectifs : DMO - biomarqueurs
pas d'essai anti-fracturaire**

Anorexie mentale :

- **traitement hormonal : ↑ DMO lombaire et fémorale** (*Sim et al, J Eat Dis 2010*)
- **Risedronate: ↑ DMO lombaire seule** (*Miller et al, JCEM 2004*)

OP secondaire aux agonistes de la GnRH :

- **Teriparatide (USA) ou Danazol**

MICI :

- **Effet modeste des anti-TNF sur la freination de la perte osseuse et les biomarqueurs**
- **BP ↑ DMO lombaire**

Traitement des hommes jeunes

Hypogonadisme:

- Testostérone: effet anabolique modeste

Eugonadisme:

- Testostérone à faibles doses : effet anabolique modeste, corrélé aux taux d'estradiol.
- Reco ESE : BP, Tériparatide ou autres traitements.

Zolédronate - Tériparatide (homme 50 - 80 ans) efficacité identique aux essais sur l'OPPM (*Orwoll JBMR 2010 ; Boonen, NEJM 2012, Orwoll JBMR 2003*)

Dénosumab : étude Adamo (247 hommes eu- ou hypogonadique de 30-85 ans) ↑ DMO quelque soit l'âge.

Traitement des femmes jeunes

Recommandations National Osteoporosis Foundation pour les femmes de 18–50 years :

- 1000 mg de calcium et 600 IU of vitamin D daily
- Exercice physique en charge (↑ DMO).
- Restreindre le tabac, l'alcool et la caféine

Un seul essai clinique en pré-ménopause

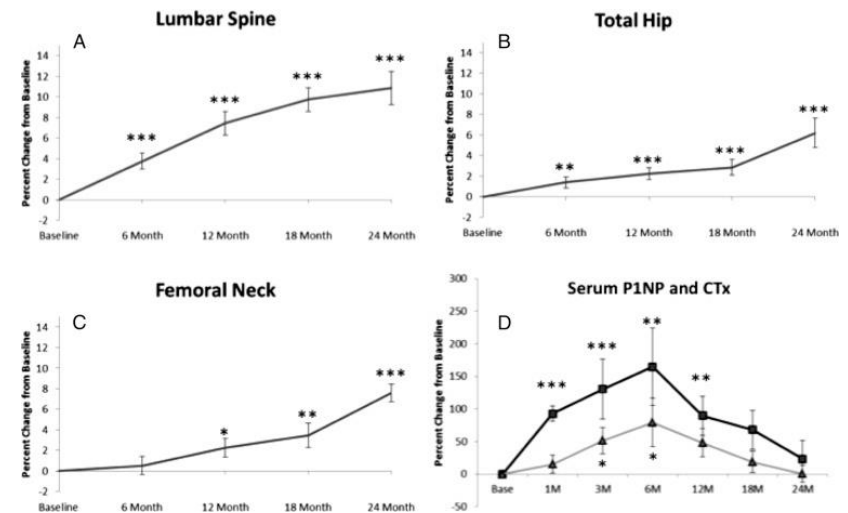
Tériparatide pendant 2 ans

21 patientes de 39 ans,

BMI 22, Z-score -1,9 DS

86% avec des fractures à l'âge adulte

Cohen A, JCEM 2013



En cas de fractures sévères : BP, Denosumab et Teriparatide
En cas de DMO basse sans FDR ?

Traitement des femmes jeunes

Cas particulier de la grossesse

Bisphosphonates/ Teriparatide/ Denosumab contre-indiqués pendant la grossesse, mais des observations ont été rapportées sans conséquence sur le développement.

Délai d'interruption du traitement avant grossesse ? Varie selon la molécule

DMO basse ± fractures ± FDR

Enquête étiologique



**Tt étiologique
spécifique**



Enquête familiale

**Transmission
mendélienne**

Génotypage si
éléments particuliers

**Transmission
Non-mendélienne**

Idiopathique

Traitement
BP, Déno, TPT