

L'ostéoporose masculine: importance de l'axe gonadotrope

Christoph Henzen

Endocrinologie/Diabétologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Quintessence

- L'ostéoporose masculine est une pathologie globalement sous-estimée: le risque de fracture ostéoporotique au cours de la vie d'un homme s'élève à 20%.
- Une cause secondaire peut être découverte chez près de deux tiers des hommes atteints d'ostéoporose, il s'agit souvent d'un hypogonadisme.
- La diminution continue de la densité osseuse et l'augmentation du nombre de fractures ostéoporotiques sont en corrélation avec la baisse progressive de la production de testostérone, à raison de 2% par an environ.
- L'ostéoporose masculine présente un certain nombre de particularités dont il doit être tenu compte dans les démarches diagnostiques et thérapeutiques.

L'ostéoporose masculine est sous-estimée aussi bien dans sa signification individuelle que dans une perspective d'économie de la santé. Ainsi, un tiers des fractures du col du fémur survient chez des hommes âgés de plus de 70 ans, avec une morbidité et une mortalité significativement plus élevées que chez la femme. L'ostéoporose masculine comporte par ailleurs un certain nombre de particularités dont il n'est pas, à ce jour, suffisamment tenu compte dans les démarches diagnostiques et thérapeutiques: il est par exemple bien plus fréquent de trouver chez l'homme une cause secondaire telle qu'un hypogonadisme et l'ostéo-densitométrie (DXA) est un examen nettement moins sensible que chez la femme. Même dans le cas de fractures ostéoporotiques existantes, la DXA ne révèle un diagnostic d'ostéoporose que dans 20% des cas chez l'homme [1].

Epidémiologie de l'ostéoporose masculine

Chez l'homme de 50 ans, le risque de fracture ostéoporotique au cours de la vie est estimé s'élevant jusqu'à 20% et est ainsi plus élevé que la probabilité de développer un carcinome prostatique [2]. Avec le vieillissement de la population, l'incidence des fractures du col du fémur chez l'homme constatée en 1990 aura doublé en 2025. S'élevant à 20%, la mortalité liée aux fractures du col du fémur chez les hommes de plus de 75 ans est presque trois fois plus élevée que chez les femmes de la même tranche d'âge.

La prévalence de déformations du corps vertébral est similaire pour les deux sexes: l'étude EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study), menée à l'échelle européenne, a révélé des déformations du corps vertébral chez 15% des hommes de 50 à 80 ans, associées à un doublement de

la mortalité sur 10 ans [3]. Globalement, l'incidence des fractures du corps vertébral chez l'homme est deux fois plus faible que chez la femme. Les fractures de l'avant-bras en revanche sont rares chez l'homme et leur incidence n'augmente pas avec l'âge.

Causes de l'ostéoporose masculine

Les causes de l'ostéoporose peuvent également être classées en trois groupes chez l'homme:

1. Ostéoporose sénile ou d'involution
2. Ostéoporose idiopathique
3. Ostéoporose secondaire (tab. 1 [↔](#)).

Chez l'homme, des causes secondaires existent dans près de deux tiers des cas, soit au moins deux fois plus souvent que chez la femme. D'un point de vue pathophysiologique, un hypogonadisme est au moins partiellement impliqué dans une majorité des causes secondaires.

L'axe gonadotrope de l'homme

Chez l'homme, l'axe gonadotrope est régulé par un mécanisme rétroactif. La libérine produite par l'hypothalamus (hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires, ou GnRH) commande la libération de la LH dans l'hypophyse (qui stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig) et de la FSH (qui stimule la spermatogenèse dans les cellules de Sertoli). Le taux de testostérone, ou plus spécifiquement le taux d'inhibine A/B, a un effet rétroactif sur les cellules gonadotropes de l'hypophyse. La production de testostérone suit un rythme circadien, avec un pic au matin, c'est pourquoi le prélèvement sanguin pour l'évaluation de l'état de l'axe gonadotrope à travers la testostéronémie doit être effectué avant 9h00, avec détermination de la LH, de la testostérone totale et de la globuline spécifique (*sex-hormone-binding globuline*, ou SHBG).

Seuls 2% de la testostérone ne sont pas liés à des protéines et donc biologiquement actives. Cette proportion diminue à partir de 30 ans en raison de l'augmentation de la SHBG et la baisse de la production de testostérone par les cellules de Leydig de l'ordre de 2-3% par an [4]. L'effet de la testostérone sur les différents organes cibles est direct (effet non génomique) ou a lieu par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires liés à l'ADN des noyaux cellulaires (effet génomique) (fig. 1 [📺](#)). A l'intérieur de la cellule, la testostérone est convertie en œstradiol par des aromatasés ou en dihydrotestostérone, plus puissante, par la 5- α -réductase, puis liée aux récepteurs des andro-



Christoph Henzen

L'auteur ne déclare aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

gènes. Le complexe androgène-récepteur ou œstradiol-récepteur se lie à l'élément de réponse sur l'ADN nucléaire et initie la transcription de l'ARNm.

De nombreuses études de cas portant sur des hommes présentant un déficit en aromatase ou un défaut des récepteurs d'œstrogène et une ostéoporose sévère ont permis de démontrer que l'effet principal de la testostérone sur les os chez l'homme ne peut se produire qu'après aromatisation en œstradiol. L'activité de l'aromatase et un taux d'œstradiol adéquat déterminent dès l'adolescence la croissance osseuse longitudinale, l'atteinte d'une densité osseuse maximale (Peak bone mass) et l'équilibre du remodelage osseux; chez le sujet âgé, ces mêmes facteurs influencent considérablement la perte de masse osseuse et ainsi le risque de fracture [2]. Les conséquences d'un déficit en testostérone chez l'homme sont, outre l'ostéoporose, une perte de masse musculaire, une athérosclérose accélérée, des épisodes dépressifs, une adynamie, une anémie et une perte de libido [5].

Particularités de l'ostéoporose masculine

Les données épidémiologiques relatives à l'incidence de l'ostéoporose et des fractures chez l'homme indiquent typiquement une augmentation après 70 ans. Cette évolution survient parallèlement à la baisse continue du taux de testostérone, liée à l'âge, et à la réduction progressive de la densité osseuse [5, 6]. De nombreuses autres particularités caractérisent l'ostéoporose masculine par rapport à l'ostéoporose féminine (tab. 2 [4]). Chez l'homme, la densité osseuse maximale du squelette est obtenue de manière légèrement différente que chez la femme, c'est-à-dire que l'apposition périostée est plus importante et dure 5 à 8 ans plus longtemps. En revanche, la résorption osseuse survient plus tard et de manière continue, en règle générale après 60 ans, puisque la chute des taux d'hormones sexuelles masculines est plus lente et moins abrupte que lors de la ménopause chez la femme et que le taux d'œstradiol est encore deux fois plus élevé chez l'homme âgé que chez la femme ménopausée [7]. Etant donné que les critères ostéo-densitométriques ont principalement été définis à partir de données issues de populations de patients de sexe féminin, ils sont moins sensibles s'agissant des os «plus épais» des hommes. La DXA révèle une ostéoporose chez moins de 40% des hommes présentant une fracture du col du fémur [1]. La mortalité consécutive à une fracture ostéoporotique (= fracture sur traumatisme inadéquat ou fracture de chute à partir de la position debout) est 3,5 fois supérieure chez l'homme et ainsi significativement plus élevée que chez la femme, chez qui la mortalité consécutive à une fracture du col du fémur est multipliée par 2,4 [8].

Diagnostic de l'hypogonadisme

Le diagnostic d'un hypogonadisme chez l'homme atteint d'ostéoporose a des conséquences diagnostiques et thérapeutiques considérables. Sur le plan de l'anamnèse, l'adynamie et la perte de libido (la dysfonction érectile étant plutôt d'origine neuro-vasculaire), la prise de médicaments de type glucocorticoïdes ou un antécédent de carcinome prostatique sont des signes indicatifs d'un hypogonadisme. D'un point de vue clinique, une perte des sourcils latéraux est un symptôme pathognomonique de l'hypogonadisme, qui se traduit également par une gynécomastie et une perte de pilosité secondaire et de masse musculaire. Une atrophie testiculaire marquée, c'est-à-dire un volume testiculaire inférieur à 3 ml, accompagnée ou non d'une morphologie eunuchoïde (distance entre les extrémités des doigts des deux mains >taille) laisse fortement présager un syndrome de Klinefelter. De plus, l'existence de signes cliniques reflétant une cirrhose hépatique indique très probablement un hypogonadisme associé. En ce qui concerne les paramètres de laboratoire, la détermination exacte des taux de LH et de testostérone est essentielle. Une diminution du taux de testostérone et une élévation de la LH témoignent d'une insuffisance testiculaire, typique du syndrome de Klinefelter. Cette aberration chromosomique (47, XXY) survient chez un homme sur 400 environ; selon sa présentation (atteinte de toutes les cellules ou présentation en mosaïque), la production de testostérone peut encore perdurer sur plusieurs décennies. Plus de 60% des hommes atteints ne sont pas diag-

Tableau 1

Causes de l'ostéoporose secondaire. En *italique*, les pathologies pour lesquelles un hypogonadisme entraîne (ou contribue à entraîner) l'ostéoporose sur le plan pathophysiologique.

<i>Hypogonadisme</i> (par ex. syndrome de Klinefelter, hypopituitarisme, carcinome prostatique, hémochromatose)
Hyperparathyroïdie primaire
<i>Hyperthyroïdie</i>
Syndromes de malabsorption tels que la maladie cœliaque, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, après intervention de bypass gastrique, anorexie mentale
<i>Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes</i>
<i>Cirrhose hépatique</i>
Myélome multiple
Mastocytose
Ostéogénèse imparfaite
Polyarthrite rhumatoïde
Diabète sucré de type 1
<i>Médicaments tels que les inhibiteurs de l'aromatase, les agonistes du GnRH, la cyclosporine A, les antiépileptiques, les glitazones, antidépresseurs, etc.</i>

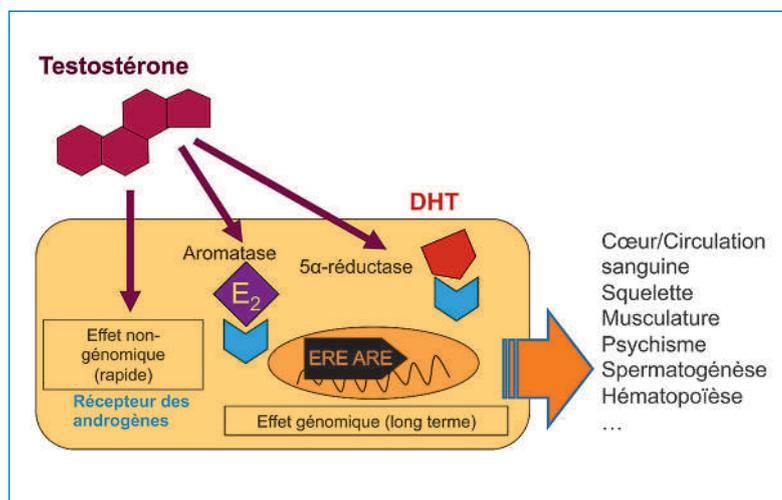


Figure 1

Effet de la testostérone sur les organes cibles: après l'aromatisation en œstradiol (E2) ou conversion en dihydrotestostérone (DHT), liaison au récepteur des androgènes et fixation à l'élément de réponse nucléaire, selon l'organe cible, à l'élément de réponse des récepteurs des œstrogènes (ERE) ou à l'élément de réponse des récepteurs des androgènes (ARE).

Tableau 2

Particularités de l'ostéoporose masculine comparativement à l'ostéoporose féminine.

Densité osseuse maximale	Se développe 5 à 8 ans plus longtemps
Perte de densité osseuse	Lente mais continue à partir de 60 ans (parallèlement à la chute du taux de testostérone)
Hormones sexuelles	Œstrogènes: effet principal (après aromatisation à partir de la testostérone) Androgènes: épaisseur corticale
Ostéo-densitométrie (DXA)	Peu standardisée, peu fiable en ce qui concerne le risque de fracture
Survenue de fractures	>70 ans
Traitement	Peu d'études spécifiquement masculines
Mortalité	Jusqu'à trois fois plus élevée que chez la femme

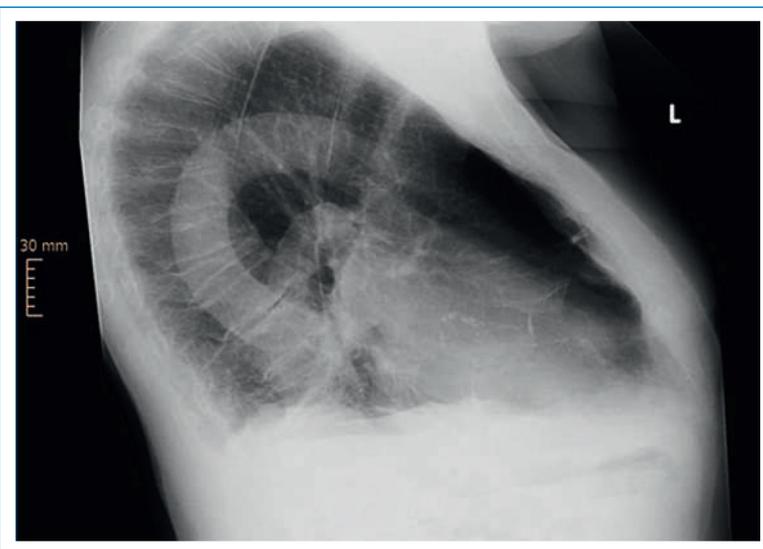


Figure 2
Multiples vertèbres cunéiformes sur la radiographie thoracique d'un homme de 78 ans atteint du syndrome de Klinefelter.

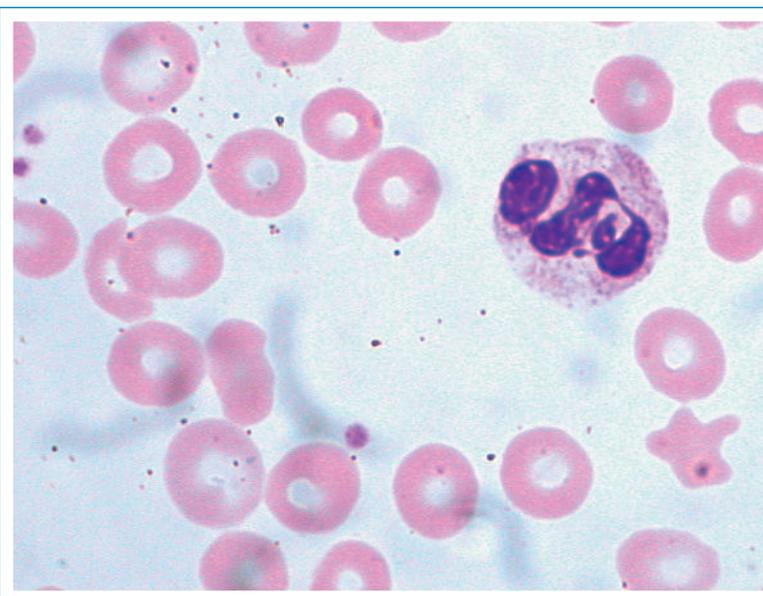


Figure 3
Drumstick typique (chromosome X inactivé) dans l'hémogramme d'un patient atteint du syndrome de Klinefelter (XXY) et d'une ostéoporose sévère.

nostiqués; ils développeront, pour la plupart, une ostéoporose sévère. Une bonne occasion de penser à ce diagnostic sont les fractures du corps vertébral fortuitement découvertes sur une radiographie thoracique, étant donné qu'elles existent chez près de 5% des hommes hospitalisés (fig. 2 ) , ainsi que la présence de ce que l'on appelle des «drumsticks» (= chromosome X inactivé) dans l'hémogramme (fig. 3 ) .

Lorsque la baisse de la testostérone est associée à un taux de LH normal ou réduit, il s'agit d'une pathologie hypophysaire, plus particulièrement lorsque les autres axes hypophysaires sont également touchés, dans le cas d'un panhypopituitarisme associé à un macroadénome (fig. 4 ) ou à un prolactinome par exemple. Une hyperprolactinémie (même liée à un traitement par neuroleptiques), un traitement par hautes doses de glucocorticoïdes ou une hémochromatose suppriment l'axe gonadotrope dans son ensemble, aussi bien au niveau hypothalamique-hypophysaire qu'au niveau testiculaire. L'hémochromatose est à suspecter lorsque l'hypogonadisme est associé à une augmentation des taux de transaminases hépatiques, à un diabète et à des signes typiques dans la radiographie de la main (fig. 5 ) . L'hémochromatose est également peu diagnostiquée et peut être à l'origine de nombreuses pathologies endocriniennes (fig. 6 ) . Chez tous les hommes présentant un hypogonadisme hypogonadotrope, une hémochromatose doit être recherchée à travers la détermination de la saturation de la ferritine et de la transferrine ou une mise en évidence de la mutation du gène HFE. Selon le type de traitement d'un carcinome prostatique, l'axe gonadotrope est interrompu au niveau testiculaire (par orchidectomie ou radiothérapie) ou hypophysaire par la mise en place d'un traitement par analogues de la GnRH.

Traitement de l'hypogonadisme chez l'homme atteint d'ostéoporose

Les principes thérapeutiques établis pour les femmes atteintes d'ostéoporose sont transposés à l'homme, les

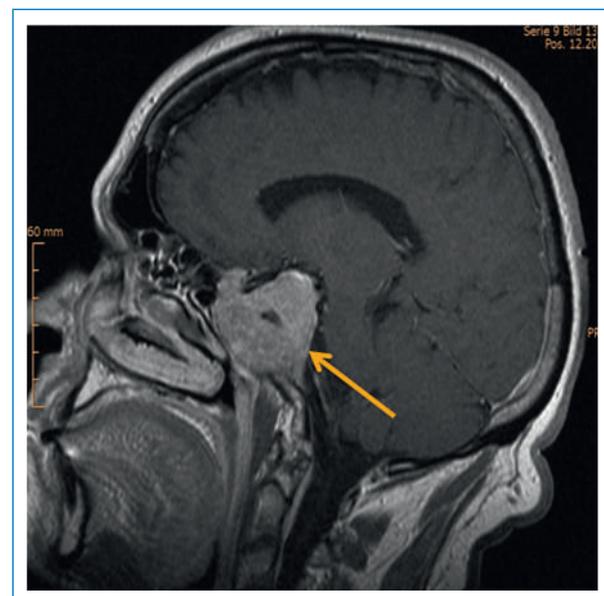


Figure 4
Grand macroadénome hypophysaire, cause d'un panhypopituitarisme chez un homme de 64 ans.

résultats d'études sur le sujet étant toutefois bien moins nombreux. Des apports adéquats en calcium, de l'ordre de 1000 mg par jour au minimum, et un taux de vitamine D ≥ 75 nmol/l sont également recommandés chez l'homme. Le traitement anti-résorptif privilégié est celui par bisphosphonates; en Suisse, les traitements autorisés pour l'ostéoporose masculine sont l'alendronat (Fosamax[®]) et le risedronat (Actonel[®]) pour les traitements oraux et le zoledronat (Aclasta[®]) pour le traitement parentéral; le traitement autorisé après un traitement d'ablation hormonale pour un carcinome prostatique est le denosumab (Prolia[®]). En cas d'ostéoporose sévère au stade des fractures, un traitement anabolique par teripa-

ratid (Forsteo[®]) peut être mis en place, même chez les hommes hypogonadiques.

Chez l'homme hypogonadique atteint d'ostéoporose, un traitement hormonal de substitution de la testostérone est également indiqué, sous réserve de contre-indications. Ce traitement permet d'une part une redensification osseuse de près de 2% par an et d'autre part une augmentation de la masse musculaire (et une réduction des tissus adipeux) de 2,5 kg environ. Par ailleurs, l'adynamie et les épisodes dépressifs sont significativement réduits. Le traitement préférentiel est l'undecanoate de testostérone (Nebido[®]) 1000 mg qui, administré par injection intramusculaire profonde toutes les 12 semaines, permet de maintenir un taux de testostérone stable. Les effets secondaires sont une injection douloureuse (relativement fréquent), l'hyperhydrose, la tension mammaire, l'acné et la dyspnée (rares). Parmi les alternatives, l'enantate de testostérone (Testoviron[®]) 250 mg en i.m. toutes les trois semaines ou le gel de testostérone (Testogel[®]) 50 mg à appliquer quotidiennement et nécessitant une garantie de paiement de l'assurance santé. Il existe également d'autres méthodes d'application de testostérone non disponibles en Suisse telles que l'administration buccale sur la gencive ou des pastilles de testostérone placées dans le tissu adipeux abdominal au moyen d'un trocart. Etant donné qu'un traitement hormonal de substitution de la testostérone peut révéler un carcinome prostatique, il est recommandé de réaliser annuellement une palpation de la prostate et un dosage du PSA ainsi qu'un contrôle de l'hémoglobine. Bien entendu, un diagnostic de carcinome prostatique et un syndrome d'apnée du sommeil non traité sont des contre-indications au traitement hormonal de substitution.

Correspondance:

PD Dr Christoph Henzen
Chefarzt Medizin II
Endokrinologie/Diabetologie
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
[christoph.henzen\[at\]luks.ch](mailto:christoph.henzen[at]luks.ch)

Références

- 1 Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in Men. *Endocr Rev.* 2008;29(4):441-64.
- 2 Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in Men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(2):399-419.
- 3 Hasseri R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int J.* 2003;14(1):61-8.
- 4 Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):724-31.
- 5 Stewart PM. Aging and Fountain-of-Youth Hormones. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1724-6.
- 6 Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res.* 2008;23(2):205-14.
- 7 Rochira V. Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho)physiology. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(2):175-85.
- 8 Blüch D et al. Mortality Risk Associated With Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. *JAMA.* 2009;301(5):513.



Figure 5
Altérations typiques du squelette de la main («hooks and beaks») chez un homme de 54 ans atteint d'hémochromatose (avec mutation homozygote C282Y du gène HFE) et hypogonadisme hypogonadotrope.

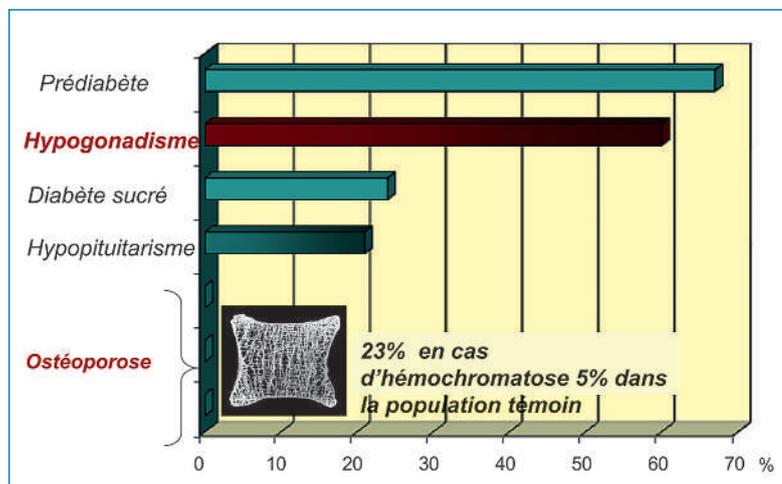


Figure 6
Pathologies endocriniennes associées à l'hémochromatose: chiffres en pourcentages chez les patients avec un diagnostic d'hémochromatose.