UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Médecine

SCD UNIV. LIMOGES
D 035 017040 6

ANNEE 1999

THESE N° 122/1

OSTEOPOROSE ET CUSHING NON IATROGENE

UNIVERSITE de LIMOGES
Section
Médecine
Pharmacie
SCD

THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 4 Mai 1999

par

Jérôme ROUSSENQUE

né le 29 Avril 1969 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Pofesseur R. TREVES ..... PRESIDENT
Monsieur le Professeur J.-M. BONNETBLANC ..... JUGE
Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD ..... JUGE
Monsieur le Docteur P. PIVER ..... JUGE
Monsieur le Docteur C. KORENFELD ..... MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:
* C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

Ce travail est dédié…

A ma femme,

Avec tout mon amour qui pris naissance il y a plus de neuf ans et qui brûle toujours en moi.
Ta présence à mes côtés est des plus rassurantes et me réconforte chaque jour.
Trouves ici toute ma reconnaissance et puisse cette nouvelle étape nous mener le plus loin possible.

A ma « Ti Puce » Camille,

Qui depuis trois ans me permet de puiser toute l'énergie dont j'ai besoin pour exercer.

A mon « Petit Jean » le « Ti frère »,

Heureux et surprenant événement des plus récents qui ne peut venir que fortifier mon amour pour les enfants.

A mes parents,

L'un et l'autre, vous avez su me conduire avec enthousiasme jusqu'à ce jour. Soyez-en remerciés.
J'espère être aussi digne pour ma femme et mes enfants que vous l'avez été pour moi tout au long de ces années.
Soyez assurés de l'héritage des vraies valeurs que vous m'avez inculquées.

A ma sœur Caroline,

Sache qu'en tant qu'aîné je resterai ton confident et aussi proche qu'il le sera nécessaire.
Trouve ici le témoignage de ma plus grande tendresse.

A ma grand-mère « Grany »,

A ma grand-mère « Mamie-La »,

A mes défunts grands-parents,

A ma défunte arrière grand-mère « Mamie-Ci »,

A ma marraine,

A mon défunt parrain,

A toute ma famille,

A toute ma belle famille.

A notre Président de thèse

Monsieur R. TREVES

Professeur des Universités de Rhumatologie, Médecin des hôpitaux, Chef de Service.

Qui nous a confié le sujet de cette thèse,
Et qui nous fait l'honneur d'en accepter la présidence.
Vous avez su nous prodiguer vos conseils avec compétence, gentillesse et disponibilité.
Nous vous prions de bien vouloir trouver dans ce travail l'humble témoignage de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur J.M. BONNETBLANC

Professeur des Universités de Dermatologie, Médecin des hôpitaux, Chef de Service.

En remerciement de l'amitié et de la confiance que vous n'avez jamais cessée de nous témoigner.
Vous avez accepté de siéger dans ce jury et nous souhaitons vous remercier de l'honneur que vous nous faites.
Nous vous prions de trouver ici l'entier témoignage de notre reconnaissance et de notre amitié.

A Madame F. ARCHAMBEAUD,

Professeur des Universités de Médecine Interne, Médecin des hôpitaux.

Vous avez accepté de juger ce travail et nous vous en remercions.
Veuillez trouver ici l'expression de notre plus grand respect.

Monsieur le Docteur P. PIVER

Médecin des hôpitaux, Service de Gynécologie-Obstétrique.

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites de siéger dans ce jury.
Soyez assuré de notre très grande reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Christian KORENFELD
et Monsieur le Docteur Michel TOUZALIN,

J'espère être digne dans l'exercice de ma profession, du goût de la médecine et de l'amour des malades qui sont les vôtres et que vous essayez de me transmettre.
Merci de la confiance que vous m'avez témoignée en acceptant d'être à vos côtés.
Vous avez su me faire profiter de la qualité de vos connaissances avec beaucoup de disponibilité.
Trouvez ici l'expression de ma plus grande gratitude.

SOMMAIRE

CHAPITRE 1

« LE TISSU OSSEUX ET SON REMODELAGE »

I-DEFINITION

II-COMPOSITION

II-1-COMPOSITION ORGANIQUE

II-2-COMPOSITION MINERALE

III-LES CELLULES

III-1-L'OSTEOBLASTE

III-2-L'OSTEOCYTE

III-3-L'OSTEOCLASTE

IV-LA FORMATION DE L'OS

IV-1-LA MINERALISATION OSSEUSE

IV-2-LES PHASES DU REMODELAGE OSSEUX NORMAL

V-FACTEURS SYSTEMIQUES ET LOCAUX DU REMODELAGE OSSEUX

V-1-REGULATION DE LA RESORPTION OSSEUSE OSTEOCLASTIQUE

V-2-REGULATION DE LA FORMATION OSSEUSE

VI-MOYENS D'ETUDE DU TISSU OSSEUX

VI-1-HISTOMORPHOMETRIE PAR BIOPSIE OSSEUSE

VI-2-RADIOGRAPHIE CONVENTIONNELLE

VI-3-MESURE DE DENSITE ET MASSE OSSEUSE : OSTEODENSITOMETRIE

VI-4-LA RADIOGRAMMETRIE

VI-5-L'ABSORPTIOMETRIE MONOPHOTONIQUE

VI-6-L'ABSORPTIOMETRIE BIPHOTONIQUE

VI-7-LA TOMODENSITOMETRIE QUANTITATIVE (TDMQ)

VI-8-LA RADIOGRAPHIE NUMERISEE

VI-9-LES ULTRASONS

VI-10-AVENIR

VII-LES MARQUEURS BIOCHIMIQUES DU REMODELAGE

VII-1-LA FORMATION OSSEUSE

VII-2-LA RESORPTION OSSEUSE

CHAPITRE 2

« LE SYNDROME DE CUSHING »

I-RAPPELS

I-1-HISTORIQUE

I-2-SITUATION ANATOMIQUE ET RAPPORTS DES SURRENALES

I-3-STRUCTURE HISTOLOGIQUE

I-4-BIOCHIMIE DES HORMONES

II-MODE D'ACTION DES GLUCOCORTICOÏDES

II-1-SUR LES GLUCIDES

II-2-SUR LES LIPIDES

II-3-SUR LE METABOLISME AZOTE (PROTIDIQUE)

II-4-AUTRES EFFETS

III-DIAGNOSTIC POSITIF

III-1-CLINIQUE

III-2-EXPLORATIONS HORMONALES

IV-DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

IV-1-ELEMENTS STATIQUES

IV-2-ELEMENTS DYNAMIQUES

V-ETIOLOGIES

V-1-SYNDROME DE CUSHING ACTH DEPENDANT

V-2-SYNDROME DE CUSHING NON ACTH DEPENDANT

VI-FORMES CLINIQUES

VI-1-FORMES SYMTOMATIQUES

VI-2-FORMES SELON LE TERRAIN

VII-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

VII-1-SYDNROME DE CUSHING IATROGENE

VII-2-SYNDROME SURRENOGENITAL

VII-3-OBESITE

VII-4-SYNDROME DE NELSON

VII-5-HYPERCORTISOLISME SANS SYNDROME DE CUSHING

VIII-TRAITEMENT

VIII-1-MALADIE DE CUSHING

VIII-2-SECRETION ECTOPIQUE D'ACTH

VIII-3-ADENOME

VIII-4-CORTICOSURRENALOME

VIII-5-AUTRES ETIOLOGIES

CHAPITRE 3

« L'OSTEOPOROSE CORTISONIQUE »

I-RAPPELS

I-1-DEFINITION DE L'OSTEOPOROSE

I-2-ETIOPATHOGENIE DE L'OSTEOPOROSE COMMUNE

I-3-DIAGNOSTIC POSITIF

I-4-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

II-L'OSTEOPOROSE CORTISONIQUE

II-1-LES EFFETS ENDOCRINES

II-2-LES EFFETS PARACRINES

II-3-SUR LE PLAN HISTOLOGIQUE OSSEUX

II-4-LES SIGNES CLINIQUES

II-5-LES SIGNES BIOLOGIQUES

II-6-LES SIGNES RADIOLOGIQUES

III-TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE CORTISONIQUE

III-1-MODIFICATION DES HABITUDES DE VIE

III-2-MEDICAMENTS INHIBITEURS DE LA RESORPTION OSSEUSe

III-3-LES MEDICAMENTS A TROPISME OSSEUX BENEFIQUE

III-4-LE TRAITEMENT HORMONAL

III-5-LES AUTRES APPROCHES

CHAPITRE 4

« A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS »

CHAPITRE 5

« REVUE DE LA LITTERATURE »

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1

« LE TISSU OSSEUX ET SON REMODELAGE »

I-DEFINITION

Le tissu osseux et un tissu conjonctif d'origine mésenchymateuse comportant de l'eau, des composés organiques complexes et surtout des fibres de collagène secondairement minéralisées. Le poids de l'os est constitué pour ses deux tiers de minéraux répartis en 90 % de phosphate de calcium et 10 % de carbonate de calcium, l'élément essentiel étant le cristal d'hydroxyapatite.

L'os subit un remodelage permanent impliquant les cellules osseuses (ostéoblastes et ostéoclastes) qui participent aussi à l'homéostasie phosphocalcique.

II-COMPOSITION

II-1-COMPOSITION ORGANIQUE

Cette fraction est constituée à 90 % par du collagène de type I. Les 10 % restant regroupant les protéines non collagéniques très diverses. Ces protéines se divisent en deux populations : l'une exogène, synthétisées dans d'autres organes, circulent dans le sang et sont piégées dans la phase minérale en raison de leur affinité pour l'hydroxyapatite ; l'autre, synthétisées par les ostéoblastes et incorporées dans la structure tridimensionnelle de la matrice.

II-1-1-Protéines collagéniques

II-1-1-1-Structure

Le collagène (1) : essentiellement de type I et une faible quantité de type IV. Les molécules de collagène comportent trois chaînes *(Figure n°1)* (faites de séquence d'acide

aminés répétés sous la forme Gly X-Y avec X = PROLINE et Y = HYDROXYPROLINE ; dont les portions hélicoïdales sont associées en une super hélice senestre. Le collagène I est constitué de deux chaînes α1 (I) et une chaîne α2 (I) ([α1 (I) 2 α2 (I)]). Ces molécules s'organisent alors en fibres au sein de la matrice extracellulaire, formant des feuillets de fibres parallèles.

Le type V est représenté par α1 (V) α2 (V) α1 (XI).

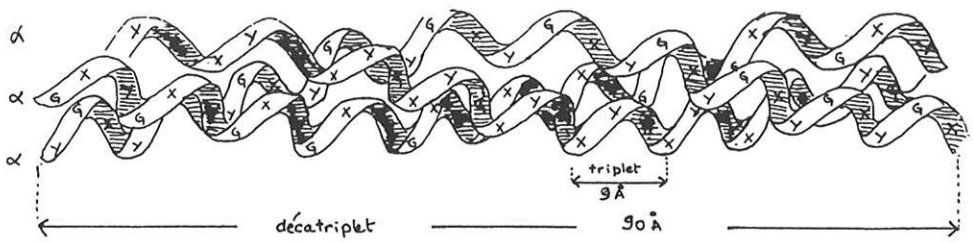


Figure n°1

II-1-1-2-Synthèse et sécrétion

Les chaînes sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique granuleux sous forme de précurseurs et subissent alors des modifications post-traductionnelles durant leur élongation, qui une fois terminée, laisse place à la formation de ponts di-sulfure entre ces chaînes lui conférant cette structure si particulière et nécessaire. Après un bref passage dans l'appareil de Golgi, les molécules s'assemblent spontanément.

II-1-2-Protéines non collagéniques (2)

II-1-2-1-Protéoglycanes. Ce sont des glycoprotéines auxquelles sont attachées une ou plusieurs chaînes de glycosaminoglycanes (GAG), polymères polysaccharidiques subissant une sulfatation. Cette structure mucopolysaccharidique leur permet de se lier aux protéines extracellulaires et à l'acide hyaluronique .

. Biglycan,

. Décorine : Ces deux molécules pourraient jouer un rôle dans la formation, la stabilisation et/ou la croissance des fibres, la différenciation cellulaire.

. CS-PG III

. Fibromoduline

. Héparame sulfate.

II-1-2-2-Protéines à séquence RGD

II-1-2-2-1-Sialoprotéines

- ostéopontine : elle se situe préférentiellement à la surface des trabécules, et joue un rôle dans la minéralisation de la matrice osseuse, du moins sur la vitesse, en contribuant à l'adhésion des ostéoclastes à la matière et régulant la résorption.

- sialoprotéine osseuse (BSP) : jouerait un rôle dans l'ancrage des cellules et dans les mécanismes locaux du remodelage ; pourrait être le déclencheur de la formation des cristaux d'hydroxyapatite à la surface des fibres de collagène.

- Thrombospondine : c'est un modulateur de l'adhésion et de la prolifération des cellules.

- Fibronectine

- Ténascine.

II-1-2-2-2-SPARC/Ostéonectine

Elle pourrait être impliquée dans les mouvements cellulaires notamment dans la notion de couplage entre formation et résorption.

II-1-2-2-3-Gla protéines

. Ostéocalcine ou BGP (Bone Gla protéine)

Cette protéine présente seulement dans la matrice extracellulaire de l'os et occasionnellement dans le tissu ostéoïde, est synthétisée par les ostéoblastes non transformés (mais aussi dans d'autres tissus capables de calcification comme l'odontoblaste).

La régulation de sa sécrétion est sous le contrôle de la vitamine D, par l'intermédiaire de l'augmentation de sa transcription génique. Elle nécessite la présence de la vitamine K, pour exercer ses effets sur l'os. De part sa forte affinité pour le calcium, elle lie ce dernier à l'hydroxyapatite. Elle pourrait donc intervenir sur le plan biologique dans le processus de calcification, le maintien du remodelage osseux normale. Une fraction de l'ostéocalcine circule dans le sang et peut donc être utilisée comme marqueur du niveau de l'activité ostéoblastique (3) avec un bon niveau de corrélation de l'intensité de la formation. Elle est ainsi considérée comme marqueur sensible du remodelage quand résorption et formation sont

couplées, et comme un marqueur spécifique de la formation en cas de découplage (i.e. ostéoporose cortisonique).

- Gla protéine matricielle (4)

Cette protéine n'est pas propre à l'os qui en contient cependant cinquante fois plus que le cartilage par exemple. Elle est exprimée avant la BGP et se lie à l'hydroxyapatite.

- Protéine S

Ce facteur de coagulation est présent dans la matrice ; en cas de déficit il entraîne une ostéopénie suggérant un rôle important dans le remodelage.

II-1-2-3-Facteurs de croissance

La matrice en contient un grand nombre soit parce que produits par les ostéoblastes soit piégés dans l'os à partir de la circulation :

- IGF I et II
- PDGF
- β2 microglobuline
- FGF
- TGF β1 et β2 : l'os en est le plus grand réservoir ; ces molécules ont un rôle crucial dans le contrôle local de la formation et de la résorption, directement ou indirectement.

II-1-2-4-Protéases

Principalement regroupées en deux classes : les métalloprotéinases matricielles (avec la MPP-1 ou procollagénase, MMP -2 et -3) d'un côté et les sérines protéases de l'autre. Pour les premières, ce sont des enzymes qui dégradent les protéines de la matrice extracellulaire, donc clivent les collagènes fibrillaires intacts (dont type I) entraînant une dénaturation de cette molécule. Pour les secondes, elles sont aussi douées d'activité protéolytique. Plusieurs études (5) ont fait état de leur possible implication dans la première étape de la résorption en « nettoyant » les lacunes de résorption devant toute nouvelle formation ou éliminer la couche ostéoïde, après départ des ostéoblastes, recouvrant le minéral, couche que les ostéoclastes ne peuvent détruire.

II-1-2-5-Protéines plasmatiques

Un étude a permis d'en isoler 160 dont les principales sont :

. l'albumine,
. l'α2HS glycoprotéine ↕ les plus abondantes
. les IgG
. la transferrine
. l'α1 glycoprotéine
. l'α1 antitrypsine
. l'hémoglobine
. l'Apo A1 lipoprotéine.

II-2-COMPOSITION MINERALE (6) (7)

Le cristal d'hydroxyapatite Ca_{10}^{++} $(PO_4^{---})_6$ $(OH^-)_2$ est le principal élément de l'os, mais on trouve aussi des phosphates calciques amorphes, du magnésium, du fluor, des carbonates ; ces minéraux étant liés avec les fibres de collagène, ils confèrent à l'os ses propriétés si particulières et sa résistance aux sollicitations mécaniques. Ces cristaux sont disposés de telle façon qu'ils forment la plus grande surface d'échanges possibles avec le réseau capillaire qui irrigue l'os, car ces échanges de calcium et de phosphate sont très rapides entre os et capillaires. Ce remodelage osseux nécessite 500 mg de calcium et 250 mg de phosphate par jour

II-2-1-Le Calcium

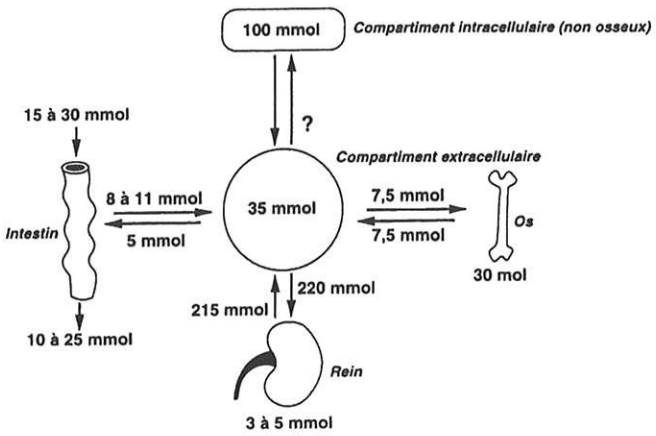
Le squelette contient 99 % du calcium total soit environ 800 g à 1200 g, alors que le secteur extracellulaire n'en comprend qu'1 g. Sa concentration plasmatique oscille entre 2,12 et 2,68 mmol/l (8) pour une moyenne de 2,4, diminue avec l'âge, et doit tenir compte de la protidémie dans l'interprétation de la valeur du Ca total sanguin *(Figure n°2)*.

On distingue le calcium ionisé (50 %) (maintenu dans d'étroites limites de 1,14 à 1,32 mmol/l), non lié donc diffusible et ultrafiltrable, qui représente la fraction biologiquement active ; le calcium lié aux protéines, donc non diffusibles 45 % ; le calcium complexé sous

formes de sels de phosphate, citrate et bicarbonate. Dans le secteur intracellulaire, le calcium est présent avant tout dans le réticulum endoplasmique et les mitochondries, le cytoplasme étant très pauvre voire insignifiant.

Il joue aussi un rôle essentiel de messager dans la transduction des messages biologiques entre hormones et cellules osseuses, le calcium échangeable du squelette contribuant au maintien de l'homéostasie du calcium extracellulaire.

II-2-1-1-Homéostasie dans l'organisme



L'homéostasie du calcium chez l'adulte jeune en bilan net nul est le résultat de l'entrée digestive nette par jour (absorption moins sécrétion) et de la sortie quotidienne qui est essentiellement urinaire. Cette sortie est par définition équivalente à l'entrée à l'état d'équilibre. Après son passage par le compartiment extracellulaire, le calcium peut soit entrer dans le secteur intracellulaire, soit être déposé dans l'os, soit être éliminé par voie rénale. Les entrées et les sorties quotidiennes qui ont lieu entre les compartiments extracellulaire et intracellulaire (secteurs osseux et non osseux pour ce dernier) sont également d'un ordre de grandeur semblable entre elles à l'état d'équilibre.

Figure n°2

L'alimentation quotidienne (environ 1 g/24 heures) chez l'adulte couvre suffisamment les besoins qui s'élèvent à 800 mg chez l'homme, 1 g chez l'enfant, 1200 mg chez la femme enceinte et 1500 à 2000 mg chez la femme allaitant. Le sujet âgé quant à lui consomme malheureusement des quantités le plus souvent insuffisantes (9).

II-2-1-1-1-Absorption intestinale

Elle s'effectue au niveau du grêle et principalement dans le duodénum et ne représente que 300 à 400 mg des 1 g d'apport quotidien *(Figure n°3)*. Il existe un flux paracellulaire qui correspond à un mouvement passif, suivant l'eau, le sodium et le glucose. Cette diffusion passive n'est possible que si la concentration du calcium dans la lumière digestive est supérieure à 2 mmol/l, et prédomine au-delà du duodénum. La plus grande partie de calcium absorbé l'est selon un mode actif, transcellulaire, vitamine D dépendant, qui faiblit fortement au moment de la sénescence.

Ce transport facilité dépend du gradient de concentration de la protéine transporteuse du calcium, la CaBP liée à la réponse à la vitamine D, et de la sortie du calcium au pôle basal de l'entérocyte sous le contrôle actif des Ca^{2+} ATPase et de l'échangeur Na^{+} - Ca^{2+}. Il faut cependant signaler que la sécrétion de la vitamine D diminue proportionnellement lorsque le calcium intra luminal augmente (9). Une partie est éliminée dans les fécès.

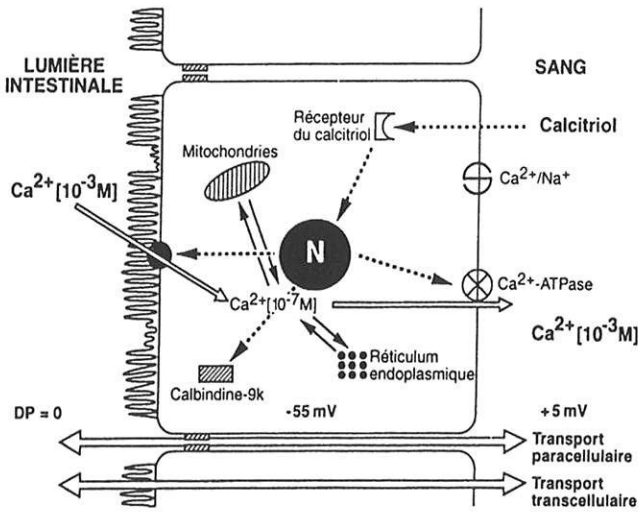


Schéma illustrant le transport transépithélial du calcium au niveau de l'intestin grêle. Le calcium entre dans l'entérocyte, à travers la membrane de bordure en brosse, le long d'un gradient électrochimique favorable. Il sort du côté basolatéral contre un gradient électrochimique, en utilisant la Ca^{2+}-ATPase (pompe consommant de l'ATP) en situation physiologique et l'échangeur Ca^{2+}/Na^{+} en cas d'élévation majeure du $[Ca^{2+}]$ cytoplasmique. Aussi bien l'entrée (influx) du calcium que sa sortie active (efflux par la pompe) sont sensibles au calcitriol. DP = différence de potentiel électrique.

Figure n°3

- Aliments riches en calcium (*Tableau n°1*)

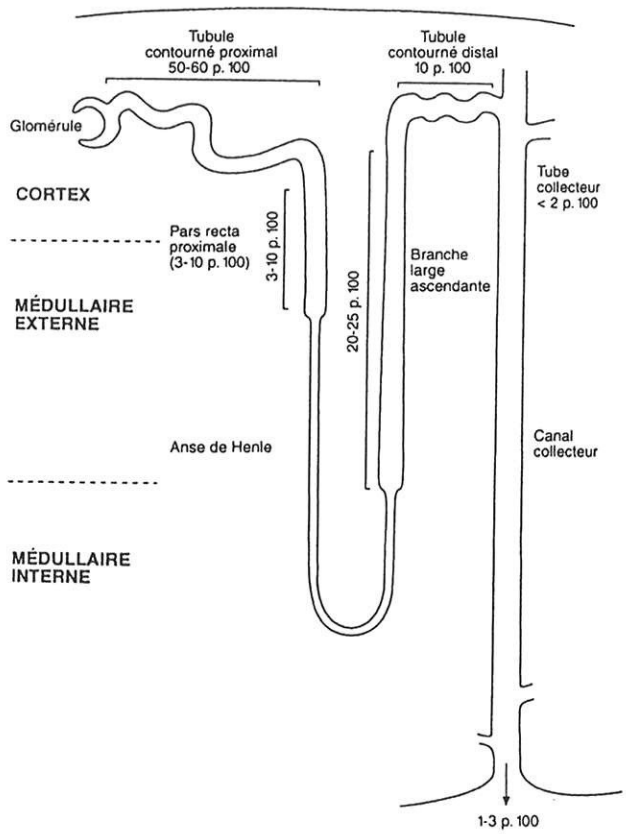
ALIMENTS RICHE EN CALCIUM (par teneur en Calcium décroissante)	
Fromages cuits : Gruyère, Hollande (près de 1g/100g	Lait de femmes (300 mg/l)
Autres fromages	Pain
Lait de vache	Choux
Blanc d'œuf	Eau de Vittel
Choux-fleurs	Tomates
Figues	Pommes
Carottes	Bananes
Noix	Beurre
Dattes	Viandes
Eau de Contrexéville	Poissons

Tableau n°1

II-2-1-1-2-Elimination urinaire *(Figure n°4)*

Alors que l'intestin et le squelette assurent l'homéostasie à moyen et long termes, les reins eux ont un rôle de régulation à court terme, maintenant le calcium ionisé dans une fourchette étroite ; disposant de deux moyens : ils diminuent ou augmentent la charge filtrée de calcium ; ils modulent la réabsorption du calcium (10). De plus, ils doivent lutter contre des variations de la calcémie liées à des débits d'ultrafiltration changeant qui lui sont imposés pour des raisons hémodynamiques ou autres. Le schéma suivant résume les échanges au niveau du tubule rénal.

Le calcium ultrafiltrable représentant presque 60 % du calcium sanguin total, la quantité journellement infiltrée au niveau du glomérule est de l'ordre de 8800 mg, le rein réabsorbant 97 à 99 % de cette quantité, n'éliminant donc que 2,5 à 6 mmol/24 heures (soit 100 à 240 mg). Un grand nombre de facteurs intervient dans cette régulation.



Sites de réabsorption du Ca dans les différents segments du tubule rénal. Les chiffres indiquent les pourcentages approximatifs du Ca réabsorbé après l'ultrafiltration glomérulaire. (D'après Puschett JB. Renal handling of calcium. *In* : SG Massry, RJ Glassock. Textbook of nephrology, Baltimore, Williams & Wilkins, 1989 : 293-299.)

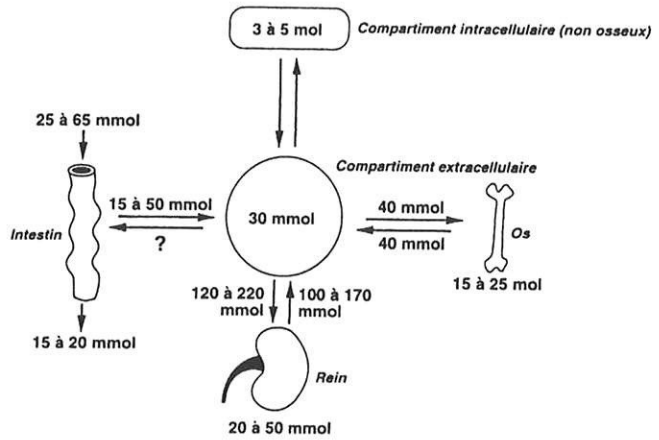
Figure n°4

II-2-2-Le Phosphore

Le pool de phosphore de l'organisme est de 800 g (de 600 à 1000 g) (80 % dans le squelette) *(Figure n° 4 bis)*.

Il existe dans le sang sous forme organique (liée) ou sans forme inorganique, c'est-à-dire minérale, ce dernier correspondant au phosphore dosé, dont les valeurs habituelles sont de 0,85 à 1,45 mmol/l (dosage à jeun en l'absence d'hémolyse).

L'alimentation (fromages cuits, jaune d'œuf, haricots, lentilles, riz,...) en apporte quotidiennement 1 g couvrant les besoins, les carences étant exceptionnelles.



L'homéostasie du phosphore chez l'adulte jeune en bilan net nul est le résultat de l'entrée digestive nette (absorption moins sécrétion) et de la sortie qui est essentiellement urinaire. Cette sortie est par définition équivalente à l'entrée à l'état d'équilibre. Après son passage par le compartiment extracellulaire, le phosphore peut soit entrer dans le secteur intracellulaire, soit être déposé dans l'os, soit être éliminé par voie rénale. Les entrées et les sorties qui ont lieu entre les compartiments extracellulaire et intracellulaire (secteurs osseux et non osseux pour ce dernier) sont également d'un ordre de grandeur semblable entre elles à l'état d'équilibre.

Figure n°4 bis

II-2-2-1-Absorption intestinale

Elle se fait tout au long du tube digestif, y compris le colon, la plus grande partie revenant au jéjunum, de façon passive plus que selon un mode actif *(Figure n°5).*

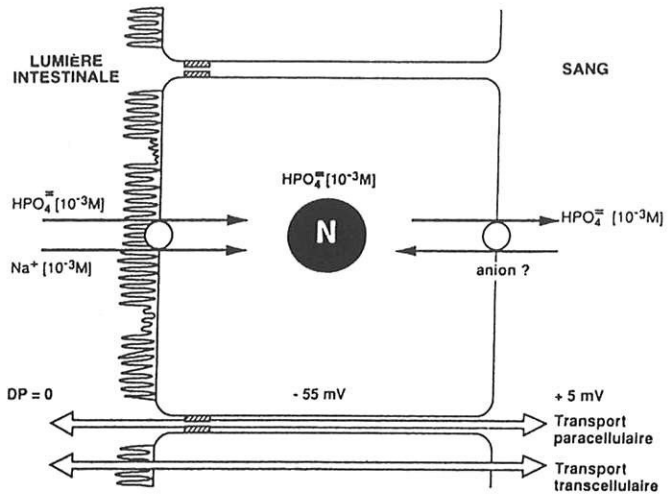


Schéma illustrant le transport transépithélial des phosphates au niveau de l'intestin grêle. Les phosphates entrent dans l'entérocyte (influx), à travers la membrane de bordure en brosse, par un système de cotransport Na^+/PO_4^{2-}, de stoechiométrie 2 :1 qui opère contre un gradient électrochimique. La sortie des phosphates de la cellule du côté basolatéral (efflux) se fait probablement d'une part par diffusion passive, et d'autre part par échange anionique. DP = différence de potentiel électrique.

Figure n°5

Facteurs augmentant l'absorption	Facteurs diminuant l'absorption
Vitamine D	Calcium +++
Quantités importantes de phosphore ingéré	Quantités faibles de phosphore ingérées
Laxatifs riches en phosphore	Capteurs osseux de phosphates
Hyperparathyroïdie primitive	antiacides
Acromégalie	âge avancé, ostéoporose
Certaines tubulopathies	éthylisme
	hypoparathyroïdie
	Carence en vitamine D
	(Diarrhée, maladies inflammatoires,
	atrophique muqueuse, insuffisance rénale).

Tableau n°2

II-2-2-2-Elimination urinaire

Alors que l'intestin se contente d'absorber le phosphore, les reins contrôlent l'homéostasie du phosphate extracellulaire. A l'état d'équilibre, la quantité de phosphore éliminée quotidiennement dans les urines est égale à celle absorbée dans la lumière digestive soit 5 à 20 % du phosphore ultrafiltré. La déperdition est de 1 % de la teneur osseuse totale par an en cas de vieillissement.

Un grand nombre de facteurs ou endocriniens ou métaboliques modulent son élimination urinaire, en voici les principaux :

Facteurs diminuant l'élimination rénale	**Facteurs augmentant l'élimination rénale**
Restriction en phosphates	PTH-PTH-rp
Alcalose	Calcitonines (doses pharmacologiques)
Thyroxine	Glucocorticoïdes
Insuline et IGF-I	(effet inhibiteur direct sur le tubule)
Corticoïdes (via PTU)	Acidose métabolique / respiratoire.
Vitamine D	

Tableau n°3

II-2-3-Régulation du métabolisme phosphocalcique

II-2-3-1-La PTH

C'est une hormone polypeptidique de 84 acides aminés, notée PTH (1-84) donc entière, sécrétée par les cellules principales des glandes parathyroïdes. La séquence stockée dans les granules sécrétoires de ces dernières N-terminale représente l'activité biologique et correspondant à la « PTH intacte » marquée PTH (1-34) qui est la forme circulante active.

La PTH intervient dans la régulation de la calcémie en tentant de s'opposer à sa baisse, en activant la mobilisation du calcium de l'os, en augmentant sa réabsorption rénale et son absorption digestive.

Les variations de sécrétion suivent de très près celles de la calcémie, tant sur le plan quantitatif que de la vitesse de réponse. Cependant, à long terme, les modifications du calcium sanguin ne portent pas seulement sur la sécrétion de la PTH, mais aussi sur la synthèse et la prolifération des cellules parathyroïdiennes.

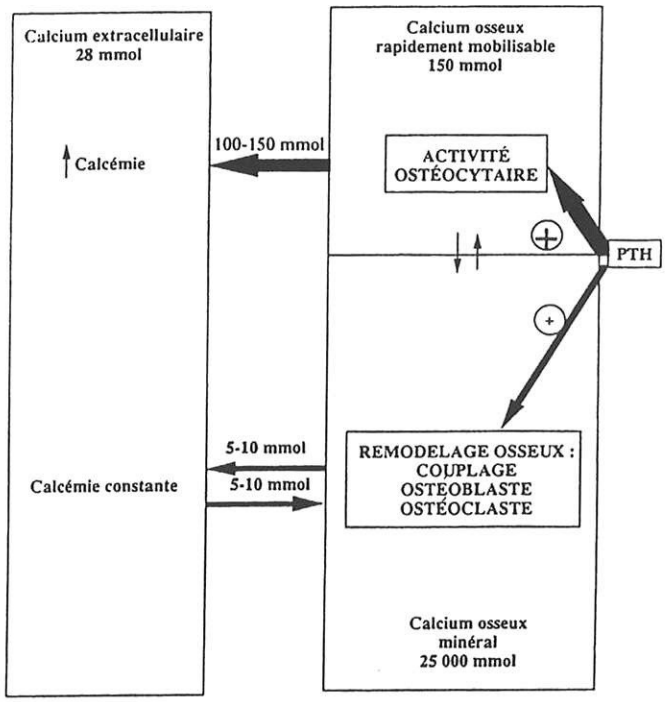
Les métabolites de la vitamine D ont un effet direct inhibiteur sur la synthèse de la sécrétion de PTH, selon un mode génomique direct puissant (11) indépendant des variations de calcémie.

D'autres facteurs peuvent déterminer la sécrétion de PTH, comme les β + en l'augmentant transitoirement, au contraire des α + ; la progestérone et la 17 β estradiol rehaussent la PTH ; la testostérone, l'estrone ou l'oestriol ne reproduisent pas cet effet ; une acidose métabolique augmente la PTH circulante.

II-2-3-1-1-Effets biologiques

a) Généralités *(Figure n°6)*

Toutes ces actions biologiques nécessitent la liaison de l'hormone à un récepteur membranaire qui permet le relais de l'action par des voies de transduction intracellulaire. Le schéma suivant résume les mécanismes induisant la réponse. L'AMPc semble très impliqué en agissant sur les phosphokinases dans l'os, en stimulant le gène de la collagènase provoquant ainsi la dégradation de la matrice et la libération du calcium(6) (9).



Effets de la PTH sur l'os. La PTH provoque : 1) une mobilisation du calcium rapidement échangeable, par l'intermédiaire des ostéocytes, créant un flux net de calcium vers le liquide extracellulaire, aboutissant à une élévation de la calcémie (action homéostasique) ; ce flux net persiste, en présence de PTH, tant que la calcémie n'a pas atteint la valeur pour laquelle le flux passif de calcium entrant dans l'os égale le flux actif sortant de l'os ; 2) une augmentation successive et coordonnée de l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes qui ne crée pas de flux net de calcium entre l'os et le liquide extracellulaire et ne modifie pas la calcémie (action de stimulation du remodelage osseux).

Figure n°6

b) Actions sur le rein

- Elle augmente la réabsorption du calcium et du magnésium,
- Elle inhibe la réabsorption du phosphate
- Elle augmente la synthèse rénale de vitamine D3 (par activation de la 1 α hydroxylase), cette dernière à son tour favorisant la réabsorption du calcium par l'intestin, et facilite une action permissive de la PTH sur les cellules mésenchymateuses osseuses, avec élévation du calcium du cytosol et transformation de la cellule ostéoclaste (12).
- Elle augmente la réabsorption des bicarbonates.

Ces effets provoquent une tendance à l'acidose des fluides extracellulaires ce qui réduit la capacité de liaison de l'albumine au calcium avec un calcium ionisé augmenté. La PTH est donc une hormone hypercalcémiante et hypophosphorémiante.

c) Actions sur l'os

- Elle favorise la prolifération des ostéoclastes par effet paracrine venant des ostéoblastes, l'action de résorption de ceux-ci et donc l'ostéolyse (9).

- Paradoxalement, elle a un effet anabolisant sur l'os et les ostéoblastes. Car seuls ces derniers possèdent des récepteurs spécifiques à la PTH (5).

- Elle augmente l'ostéolyse par la sécrétion de la collagènase.

- Elle inhibe la synthèse du collagène par les ostéocytes.

- Elle inhibe l'ostéogenèse en favorisant la dédifférenciation des ostéoblastes (12).

d) Action sur le tube digestif

Elle accroît l'absorption du calcium au niveau du duodénum.

II-2-3-2-PTH-rp

Elle partage la structure N-terminale avec la PTH, et tout comme elle, se fixe sur les mêmes récepteurs et présente les mêmes mécanismes d'action intracellulaire, entraîne une résorption osseuse, responsable d'une hypercalcémie, notamment dans les néoplasies. La concentration circulante de la PTH-rp est corrélée positivement à la production d'AMPc urinaire et à la calcémie avec des taux inversement proportionnels (13) (14).

II-2-3-2-1-Actions sur le rein

- Elle augmente la réabsorption rénale du calcium, comme la PTH (15) (16).

- Elle augmente la phosphaturie.

- Elle stimule l'activité de la 1 α hydroxylase.

II-2-3-2-2-Actions sur l'os

Certains fragments de la PTH-rp reproduisent les mêmes effets que la PTH sur l'os, avec détermination de la synthèse du collagène, accroissement de l'hydroxyproline osseuse (15).

II-2-3-3-La calcitonine (17)

Elle est sécrétée par les cellules C parafolliculaires de la thyroïde chez l'homme dont le principal stimulus est l'augmentation du calcium ionisé (l'hypocalcémie l'inhibant) mais aussi le K+, la vitamine D, les œstrogènes chez la femme ménopausée.

II-2-3-3-1-Actions sur le rein

- Elle inhibe la 1 α hydroxylase et augmente l'excrétion urinaire du calcium, des phosphates, du Na+ et K+, du Mg.

II-2-3-3-2-Actions directes sur l'os

- Elle inhibe le catabolisme osseux (18) par effet inhibiteur sur les ostéoclastes (nombre et activité).
- Elle augmenterait par effet direct/indirect l'activité des ostéoblastes (20).
- Effet hypocalcémiant et hypophosphatémiant.

II-2-3-3-3-Action sur le tube digestif

- Elle favorise l'entrée du calcium dans l'entérocyte (9).

II-2-3-4-La Vitamine D

La vitamine D existe sous deux formes : D 2, végétale ou ergocalciférol ; D 3, animale ou humaine ou cholécalciférol. Pour être active, elle doit subir une double hydroxylation hépatique et rénale pour donner le calcitriol dont la concentration est de l'ordre de 35 mg/l. Elle dérive des stérols, notamment du cholestérol. La source en est double :

- endogène, la plus importante par photosynthèse (81 %) notamment réduite chez le sujet âgé ou à peau très pigmentée ;
- exogène, alimentaire (20 %) : huile de foie de poissons (flétan, morue), foie d'animaux, thon, sardines, saumon, œuf, beurre, lait de vache, fromage...

1 UI = 0 ;025 mg de calciférol

1 mg Vit D3 = 40 000 UI

Les besoins quotidiens chez l'homme sont estimés entre 12,5 et 25 ug/jour ou 400 à 800 UI/jour de vitamine D.

La vitamine D et les métabolites sont transportés dans le sang par une α globuline, la DBP, qui présente cependant une faible affinité pour la vitamine D naturelle et le calcitriol. Cette DBP est augmenté par les estrogènes.

II-2-3-4-1-Régulation

- par la 25-OHase hépatique, rétrorégulée négativement par son produit le 25-(OH) vitamine D3 ;
- par la 1-OHase rénale, stimulée par la PTH, PTH-rp, l'hypophosphorémie, inhibée par l'hypercalcémie et l'hyperphosphorémie.

II-2-3-4-2-Effets biologiques de la vitamine D et ses métabolites

a) Généralités

Le calcitriol pénètre dans la cellule cible, se lie à un récepteur spécifique, ce couple ligand-récepteur est ensuite transloqué dans le noyau où il active ou réprime l'expression des gènes. Ces récepteurs appartiennent à la même famille que les récepteurs des stéroïdes sexuels, glucocorticoïdes et T3.

Ce même calcitriol a des effets membranaires rapides sur le transport du calcium par la cellule intestinale, l'ostéoblaste, les cellules parathyroïdiennes (21), modifiant la concentration en calcium du cytosol et par la même active la protéine kinase C.

b) Actions sur l'os

- Deux molécules sont principalement active sur l'os : la 24,25 $(OH)_2$ D et la 1α, 25 $(OH)_2$ D. Elles se comportent comme des facteurs de transcription, après s'être liées à des récepteurs nucléaires, sur les gènes notamment codant pour la CaBP ou Calbinding.

- A fortes doses, elle mobilise le calcium profond en stimulant l'ostéolyse et inhibe la synthèse de collagène (7) (12).

- Son effet osseux n'est pas d'augmenter la minéralisation mais au contraire de libérer le calcium de la matrice (par la 1,25) augmentant la concentration locale de calcium et indirectement de minéraliser (par la 24,25) la matrice nouvellement formée.

- Sur l'ostéoblaste en phase terminale de différenciation, elle accroît l'expression des gènes de l'ostéopontine, ostéocalcine, collagène I et PAL (phosphatases alcalines), augmente les facteurs locaux de remodelage comme le TGF-β, IGF-I et sa protéine transporteuse et les PGE2.

- Elle contrôle la résorption osseuse :

. en stimulant la différenciation des précurseurs monocytaires des ostéoclastes,

. en favorisant la fusion des ostéoclastes polynucléés,

. en rehaussant la production des molécules d'adhésion entre ostéoclastes,

. en variant la production du TGF-β, PGE2, IL qui agissent sur la résorption,

. en agissant sur les ostéoblastes qui eux-mêmes favorisent la différenciation des ostéoclastes, dépourvus de récepteurs pour la vitamine D.

- Elle inhibe indirectement la synthèse et la sécrétion de la PTH.

- Elle diminue la résorption osseuse en ralentissant la vitesse du remodelage.

Cet effet bénéfique sur la masse osseuse semble résulter plus d'une inhibition de la résorption que de la stimulation de la formation. Certains sites sont préférentiels, comme les vertèbres, le col fémoral et métaphyses proximales des os longs.

c) Actions sur l'intestin

- Elle augmente l'absorption du calcium, avec effet maximal à 60 heures, tout au long du tube digestif, particulièrement dans le grêle (par la 1,25 $(HO)_2$ D), mais aussi du phosphore (jéjunum, colon exclus), du Mg, Fer, Zinc. Son action est potentialisée par la PTH et amenuisée par le cortisol. Son absorption intraluminale est favorisée par la CaBP.

d) Actions sur le rein

La 1,25 $(OH)_2$ D joue sur l'absorption du K^+ et sur 1 % du Ca^{++} non réabsorbé, avec le concours de la PTH.

II-2-3-5-Autres facteurs (2) (7)

II-2-3-5-1-Les œstrogènes, progestatifs et androgènes

- Ils diminuent la perte osseuse, aussi bien par la stimulation de la formation que l'inhibition de la résorption, rendant le bilan calcique positif (22); ils entretiennent la structure et la minéralisation osseuse notamment par le biais de l'IGF-I.

- Les estrogènes agissent directement sur les ostéoblastes qui sont pourvus de récepteurs spécifiques et stimulent les récepteurs de la vitamine D par ces derniers. Ils augmentent l'absorption intestinale du calcium même chez la femme ménopausée (23), de même que la testostérone chez l'homme (7), une carence d'origine testiculaire provoquant une ostéoporose.

- En phase de ménopause, la calcémie varie peu, mais l'hypocalcémie peut s'expliquer par une diminution de la réabsorption du calcium liée à une carence en œstrogènes.

II-2-3-5-2-Les glucocorticoïdes

a) Effets sur le tube digestif

- A fortes doses, ils inhibent l'absorption du calcium et des phosphates, en partie indirectement par le biais du métabolisme de la vitamine D qu'ils induisent.

b) Effets sur le rein

- Via le tissu osseux, où ils entraînent une hypercalcémie donc une augmentation de la charge calcique filtrée, ils diminuent la réabsorption du calcium et des phosphates (24).

c) Effets sur l'os

- Ces effets seront détaillés spécifiquement dans un chapitre ultérieur.

II-2-3-5-3-Les hormones thyroïdiennes

a) Effets sur l'intestin

- Elles diminuent le transport intestinal du calcium et son absorption

b) Effets sur l'os

- A doses physiologiques, elles assurent le développement harmonieux du squelette au cours de l'adolescence, en synergie avec la GH et IGF-I ; l'hyperthyroïdie entraîne directement la résorption osseuse et une déminéralisation (25).

II-2-3-5-4-Les prostaglandines (PGE1 et PGE2)

- Elles stimulent la résorption ostéoclastique.

II-2-3-5-5-Autres hormones

- GH, IGF-I : la GH agit localement au niveau du squelette par le biais de l'IGF-I qui induit une élévation du calcitriol via le rein. Cette GH augmente la réabsorption tubulaire des phosphates et l'excrétion du calcium.

- Cytokines et facteurs de croissance : ces éléments sont susceptibles de moduler l'action des principales hormones calciotropes au niveau de l'intestin, du rein et de l'os.

Même si leur rôle respectif est maintenant bien caractérisé (formation ou résorption), nous les citerons simplement : IL-1, IL-6, TGF-β.

III-LES CELLULES

Le processus, continu, unique, du remodelage osseux implique l'intrication de deux entités à activité opposé : les ostéoblastes et les ostéoclastes (1) (2) (6).

III-1-L'OSTEOBLASTE (nom proposé par GEGENBAUR en 1864 et admis définitivement par GOODSIR et GOODSIR en 1945)

Il puise son origine dans le stroma médullaire *(Figure n°7)*. Ils dérivent de cellules mésenchymateuses, deviennent préostéoblastes, ostéoblastes différenciés, qui deviennent des ostéocytes ou des cellules bordantes autrement dit des ostéoblastes quiescents.

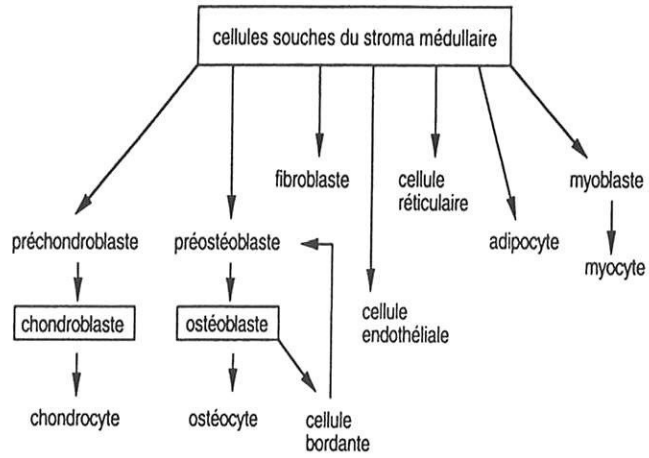
Sa fonction essentielle est de synthétiser, de déposer et d'organiser la matrice osseuse et de contribuer à sa minéralisation.

Bien entendu, il participe aussi au contrôle du remodelage osseux.

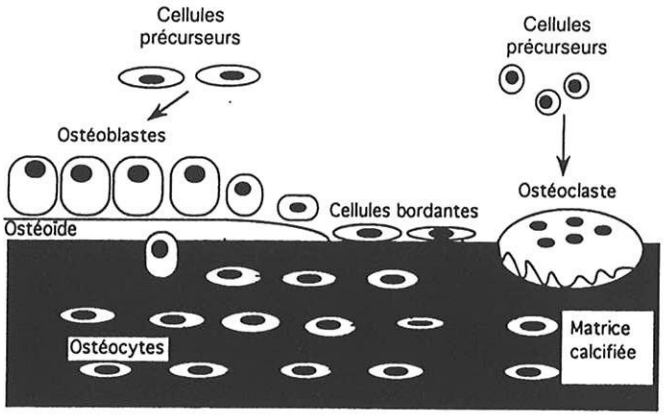
Il élabore le collagène de type I qui est excrété par exocytose.

Cette matrice collagénique sera secondairement minéralisée, donnant la résistance mécanique au tissu osseux.

Certains protéines non collagéniques sont synthétisées par les ostéoblastes : Gla-protéine matricielle, BGP (rappelons que l'ostéocalcine joue le rôle de chimiotacteur pour les ostéoblastes et les ostéoclastes), fibronectine, ... toutes intervenant dans la fixation de la partie minérale et la stabilité de l'assemblage. Il contrôle les différentes phases de ce remodelage soit directement soit indirectement, grâce à la présence de récepteurs à la PTH, vitamine D, corticoïdes, estrogènes en particulier.



Origine des cellules de la lignée ostéoblastique.



Différenciation des cellules osseuses : les ostéoblastes proviennent de la différenciation de cellules mésenchymateuses, issues du stroma médullaire, en cellules préostéoblastiques, puis en ostéoblastes différenciés. À la fin de la période de formation, les ostéoblastes deviennent des ostéocytes ou des ostéoblastes quiescents bordant la surface de l'os. L'ostéoclaste mature provient de la prolifération et de la fusion de cellules précurseurs issues de la lignée monocytaire/macrophagique.

Figure n°7

III-2-L'OSTEOCYTE (DEUTSCH et PURKINJE en 1834 puis LEUWENKOEK en 1964)

Il s'agit là d'un ostéoblaste transformé, qui est emmuré dans la matrice calcifiée (10 %). Leur activité de synthèse protidique est faible mais présente. Aucun signe de résorption n'a été mis en évidence à ce jour. Il est difficile de préciser son rôle, mais il semble intervenir dans la communication intercellulaire dans l'ostéon et mobilise le calcium et le phosphore de la profondeur du tissu osseux.

III-3-L'OSTEOCLASTE (ROBIN en 1849 puis KOLLIKER en 1873)

L'ostéoclaste est une volumineuse cellule multinucléée, d'origine hématopoïétique, qui a en charge la résorption osseuse.

Sa différenciation nécessite plusieurs étapes à la surface de l'os et fait intervenir les précurseurs mononucléés qui fusionnent ensuite, acquièrent les critères de phénotype ostéoclastique, s'attachent à l'os et exercent leur fonction de résorption. De nombreuses études ont confirmé le rôle des ostéoblastes (par leur sécrétion de facteurs solubles) et de la matrice (facteurs chimiotactiques comme les cristaux d'hydroxyapatite, le collagène I, l'ostéocalcine et le TGF-β) dans cette différenciation.

Ces cellules sont pourvues de récepteurs pour la calcitonine.

IV-LA FORMATION DE L'OS

IV-1-LA MINERALISATION OSSEUSE

Encore appelée calcification, elle représente le dépôt d'une substance minérale au sein d'une matrice organique extracellulaire.

Elle ne résulte pas simplement d'une coprécipitation de calcium et phosphore mais de l'interférence entre de nombreux facteurs biologiques et physico-chimiques où chacun assume un rôle majeur.

Ainsi, la substance minérale squelettique est une forme cristalline de phosphate de calcium, dont les concentrations en ions calcium et phosphore dans les fluides extracellulaire sont maintenues constantes par homéostasie.

La première étape de la calcification se déroule dans la matrice, à l'extérieur des cellules ; mais les quantités respectives de calcium et phosphore étant insuffisantes, le processus requiert une « initiation » ou nucléation cristalline primitive localement, prolongée secondairement par une propagation de la calcification, faisant de cette dernière un phénomène biphasique.

Le point de départ est représenté par les vésicules matricielles provenant des cellules squelettiques.

Seuls les ostéoblastes faisant face aux surfaces des dépôts minéraux sont capables de libérer ces vésicules. Pour certains auteurs, la nucléation pourrait se dérouler au sein des

bandes à trous des fibrilles de collagène I (25) (26) (27) ou serviraient de propagation aux dépôts minéraux (28).

Le premier cristal se forme le long de la membrane interne de la vésicule *(Figure n°8)*. C'est la phosphatase alcaline, qui est activée juste avant le début de la minéralisation vésiculaire, qui pourrait être l'événement déclenchant de la cascade conduisant à la calcification. L'activité phosphatasique augmente d'ailleurs au fur et à mesure que les vésicules se rapprochent du front ostéoïde.

Puis les vésicules éclatent, exposant les cristaux à une nucléation secondaire (accroissement) par les ions calcium et phosphore et assurent la promotion de la calcification du collagène *(Figure n°9)*.

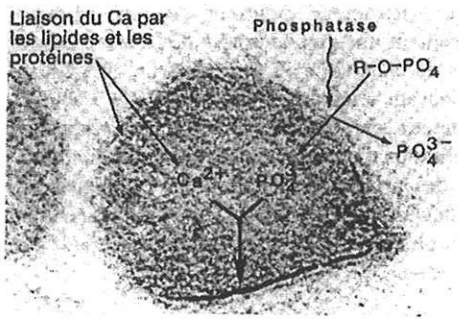
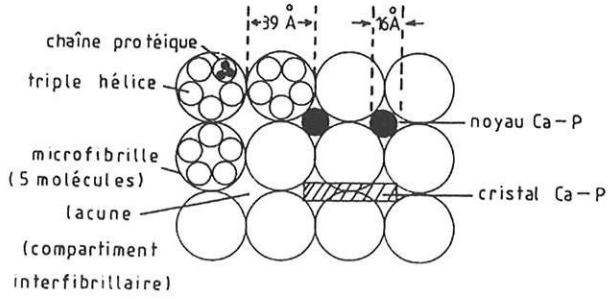


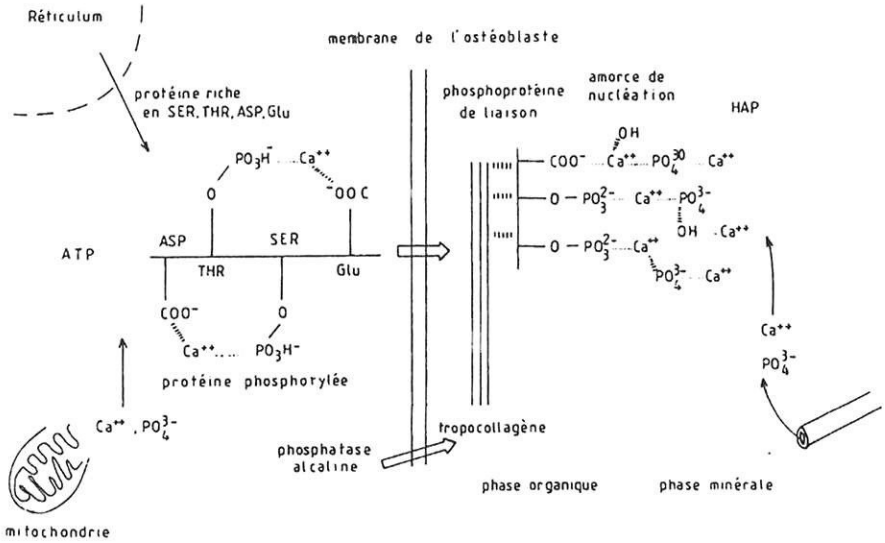
Figure n°8

Ce sont les cellules qui contrôlent entièrement toutes les phases de la calcification :

- soit directement sur le site, la vitesse et le type de minéralisation,
- soit indirectement par les morphogènes (BMP), les hormones (PTH, GH, 1,25 $(OH)_2$ D3), les cytokines (TGF-β) et les molécules matricielles, tout en régulant le milieu ionique pour assurer un apport continu de calcium et phosphore.



Section transversale schématique d'une fibrille de collagène en voie d'ossification.



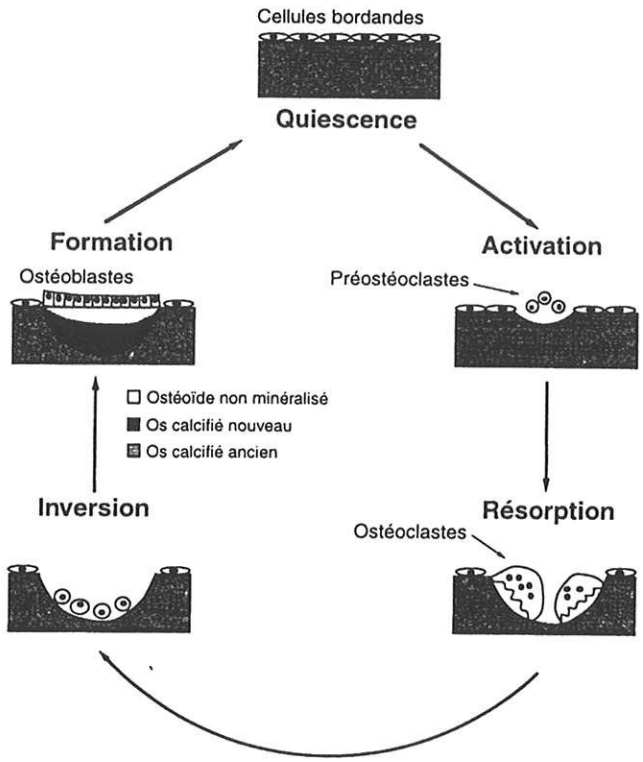
Processus de la minéralisation dans l'ostéoblaste

Figure n°9

IV-2-LES PHASES DU REMODELAGE OSSEUX NORMAL

L'os est formé d'unités fonctionnelles et structurales, appelées « BRU » ou Bone Remodeling Unit, nommés canaux de Havers dans l'os cortical, et d'« unités de remodelage trabéculaire » dans l'os spongieux. Ces unités subissent régulièrement différentes phases assurant le renouvellement de la matrice et une restitution ad integrum. Ce processus cyclique dure trois mois chez l'adulte et n'est pas synchrone dans le squelette.

Voici les quatre étapes de ce remodelage (2) :



IV-1-1-Activation

Le long de la surface osseuse inactive, recouverte de cellules bordantes, on observe l'arrivée des précurseurs mononucléés des ostéoclastes et de leur différenciation.

C'est un des deux moments clefs de la séquence du remodelage.

IV-1-2-Résorption

Les ostéoclastes s'attachent sur la matrice et créent un microcompartiment dans les replis de sa bordure plissée ; par le biais d'excrétions d'enzymes, (cathepsines, hydrolases lysosomiales, collagénase, phosphatases acides tartrate-résistantes), de protons (acidification) dans ce compartiment *(Figure n°10)*.

Ils dissolvent les cristaux d'hydroxyapatite en calcium et phosphore, dégradent aussi la phase organique mais à l'extérieur de la cellules (29). Ainsi, la lacune formée porte le nom de lacune de HOWSHIP.

Il faut noter qu'il existe des mécanismes autolimitants qui permettent l'arrêt de cette résorption, notamment de façon négative par le calcium extracellulaire, augmentant le calcium

intracellulaire (passage transmembranaire actif) et qui entraîne le détachement de l'ostéoclaste de la matrice.

Après avoir érodé cette lacune, les ostéoclastes quittent ce site et sont remplacés par des cellules mononucléées de type macrophagique qui seraient impliquées dans la partie finale de la résorption lacunaire (2).

L'autre moment clef apparaît ici et correspond au phénomène de couplage qui nécessite un « signal » pour que survienne le recrutement d'ostéoblastes qui combleront la lacune.

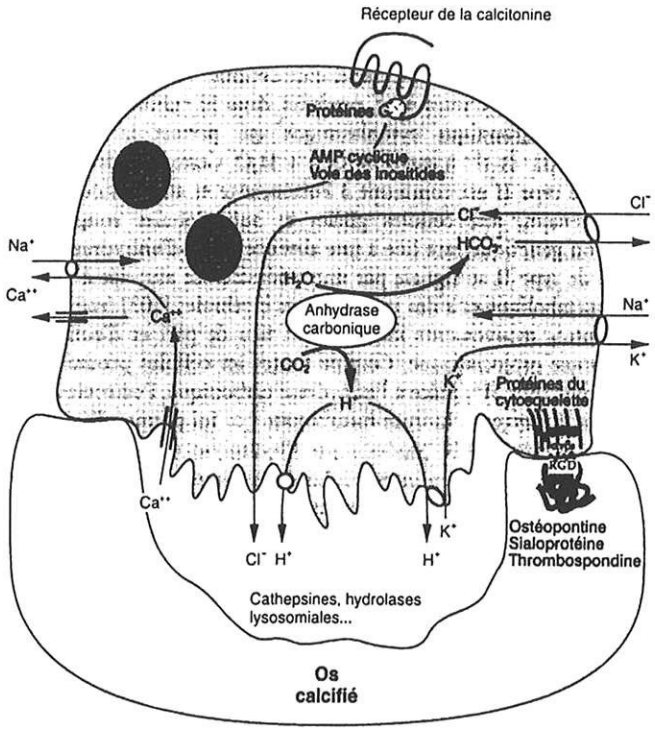


Figure n°10

IV-1-3-Inversion

Ici se forme la ligne cémentante, matrice très minéralisée témoignant de l'activité passée de résorption. C'est à partir de cette structure libérant des composants attractifs que pourrait se faire le couplage ; pour d'autres, il s'agirait de la libération d'un facteur ostéogénique par les cellules mononucléées.

Il est sûr qu'un grand nombre de facteurs interviennent localement dans l'initiation de la formation.

A noter, cette étape durant habituellement douze à treize jours, augmente avec l'âge (1).

IV-1-4-Formation

Elle est caractérisée par la survenue des ostéoblastes dans la lacune et la comblent par opposition d'une nouvelle matrice osseuse, non minéralisée d'abord, appelée ostéoïde, qui se calcifiera secondairement.

L'activité de la formation dépend plus du nombre d'ostéoblastes que de l'activité propre de chaque cellule. La vitesse d'opposition, autant dans l'os cortical que trabéculaire, est initialement rapide puis fléchit avec le temps.

Les cellules blastiques deviennent cellules bordantes (en surface de l'ostéoïde) ou ostéocytes (emmurés dans la matrice).

IV-1-5-Quiescence

Survient une cinquième phase, dite quiescente, inactive morphologiquement (80 % de la surface de l'os trabéculaire chez l'homme) et prête pour un nouveau cycle.

V-FACTEURS SYSTEMIQUES ET LOCAUX DU REMODELAGE OSSEUX

V-1-REGULATION DE LA RESORPTION OSSEUSE OSTEOCLASTIQUE

V-1-1-Facteurs systémique

V-1-1-1-La PTH : deux hypothèses sont présentes : ou bien une cytokine ostéoblastique induit l'activité de la PTH sur les ostéoclastes ou bien elle agit directement sur la différenciation ostéoclastique.

A signaler : elle n'augmente la résorption qu'à des concentrations 10 à 100 fois plus élevées que les concentrations physiologiques circulantes.

V-1-1-2-La PTH-rp : comme la PTH, elle stimule la résorption osseuse et agit sur le recrutement ostéoclastique.

V-1-1-3-Vitamine D : même si son rôle est d'accroître la minéralisation, la 1,25 $(OH)_2$ D3 est un puissant stimulant de la résorption, aux concentrations voisines des taux sanguins circulants, en augmentant la différenciation ostéoclastique (fusion et expression de critères du phénotype ostéoclastique).

V-1-1-4-La calcitonine : elle diminue la résorption par effet direct sur les ostéoclastes (qui possèdent un grand nombre de récepteurs), qui se détachent, qui se rétractent, deviennent immobiles, perdent la bordure plissée et facilite l'exocytose d'enzymes lysosomiales.

Mais ce phénomène est transitoire car il existe un échappement de cette activité par régression des récepteurs à la calcitonine si bien que la cellule doit attendre 24 heures pour être de nouveau sensible à cette hormone.

V-1-1-5-Les hormones thyroïdiennes : T_3 et T_4 augmentent la résorption.

V-1-1-6-L'acide rétinoïque (vitamine A) : il stimule la résorption.

V-1-1-7-Les œstrogènes : en leur absence, certaines cytokines produites par les ostéoblastes sur lesquels agissent les hormones sexuelles, peuvent être responsables d'un accroissement des ostéoclastes et donc d'une hyperrésorption qui suit la carence en oestrogènes donc elles ont globalement un effet inhibiteur de la phase résorptive.

V-1-2-Facteurs locaux

- IL-1 (α et β) : elles sont résorbantes par augmentation du recrutement des précurseurs ostéoblastiques et dépendantes des prostaglandines.

- IL-6 : cette cytokine peut être un facteur important de la perte osseuse, notamment en post-ménopause et dans d'autres ostéopathies (30).

- M-CSF : produit par les ostéoblastes, il augmente la résorption osseuse in vivo par son rôle indispensable dans la différenciation clastique.

- TNF- α et -β : tous les deux ont une action d'hyperrésorption (surtout l'unité α très augmentée chez la femme ménopausée).

- TGF - β : seul le TGF - β libéré de la matrice après résorption est biologiquement actif (produit par les ostéoblastes). Il diminue le recrutement ostéoclastique et renforce la formation osseuse.

- Interféron γ : son effet est globalement négatif tant sur la résorption que la formation.

- Prostaglandines : c'est en augmentant le recrutement des ostéoclastes par le biais des cytokines issues des ostéoblaste que notamment la PGE_2 induit une hyperrésorption.

V-2-REGULATION DE LA FORMATION OSSEUSE (32)

V-2-1-Régulation hormonale

V-2-1-1-PTH

Seuls les ostéoclastes possèdent des récepteurs à la PTH. A faible dose, elle est anabolisante. A fortes doses, elle augmente la natalité des BRU avec couplage conservé mais globalement elle diminue la synthèse du collagène et des PNC (protéines non collagéniques) avec comme résultante une réduction de l'apposition de la matrice organique.

Les glucocorticoïdes augmentent la sensibilité des ostéoblastes à la PTH par l'accroissement de ses récepteurs.

La PTH inhibe la production des récepteurs pour la vitamine D_3, le 17 β estradiol, la testostérone, inhibe la réponse ostéoblastique à la PTH tandis que le TGF-β l'augmente.

V-2-1-2-PTH-rp

Elle induit une hypercalcémie avec augmentation de la résorption plus grande que la formation.

V-2-1-3-Calcitonine

Elle pourrait être impliquée transitoirement dans la régulation initiale de la différenciation ostéoblastique, aux stades précoces de l'ostéogenèse.

V-2-1-4-Les hormones thyroïdiennes

Elles activent globalement le remodelage en exerçant leurs effets surtout sur la résorption.

V-2-1-5-GH

Les ostéoblastes, en réponse à la GH, synthétisent l'IGF-I agissant sur la prolifération cellulaire et la synthèse du collagène.

V-2-1-6-Les glucocorticoïdes

A faible dose, ils stimulent la prolifération cellulaire et la synthèse de collagène mais in vivo, à fortes doses, ils inhibent la formation osseuse en agissant sur les précurseurs et même s'ils augmentent temporairement le collagène, à long terme, on observe une diminution globale de cette protéine (31).

Ils modulent en règle générale les actions des hormones et des facteurs de croissance sur les ostéoblastes.

Ils potentialisent la PTH, augmentent les récepteurs à la vitamine D_3 et la synthèse d'ostéocalcine par les ostéoblastes, réduisent l'action du TGF-β (expliquant l'inhibition sur la réplication cellulaire).

V-2-1-7-La vitamine D

Elle réduit la synthèse de collagène au niveau transcriptionnel, augmente la production d'ostéocalcine, le nombre de récepteurs pour l'IGF-I et voit ses récepteurs réduits par la PTH et les glucocorticoïdes.

V-2-1-8-Les œstrogènes

Les ostéoblastes ont un nombre restreint de récepteurs de forte affinité pour ces hormones qui stimulent le collagène I, le TGF-β et IGF-I.

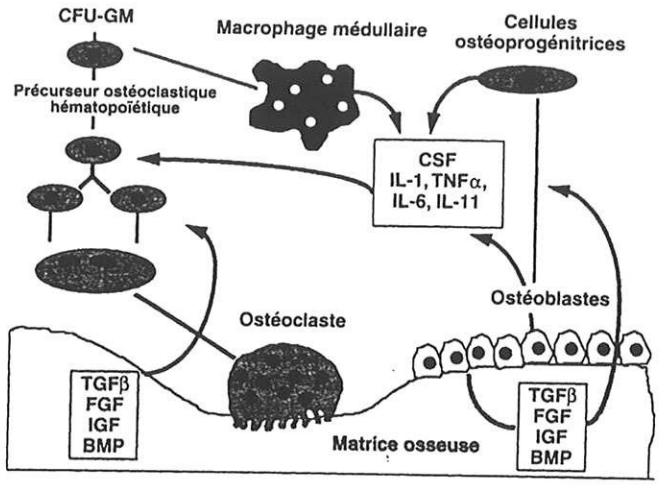
V-2-1-9-La testostérone

Elle a un effet anabolisant sur l'os (l'insuffisance gonadique chez l'homme conduisant à une ostéopénie trabéculaire).

V-2-2-Régulation locale *(Figure n°11)*

- PGE_2 : Les effets sont biphasiques : anabolisant à faible dose et inversé à forte dose.
- IL-I : elle inhibe la formation osseuse (directement via des récepteurs sur les ostéoblastes et indirectement par la PGE_2 et d'IGF-I)
- TNRF α et β : l'unité β, induite par l'IL-1, la formation osseuse.
- IL-6 : elle ne semble jouer aucun rôle dans la régulation blastique.
- Interféron γ : il pourrait réguler la fonction ostéoblastique et sa différenciation par ses effets inhibiteurs sur la production de la matrice extracellulaire.
- IGF I et II : leur activité est étroitement liée à leurs protéines de liaison. Ils sont actifs sur la prolifération et la différenciation ostéoblastique, car produits localement en abondance lors de la résorption, et suggèrent qu'ils jouent un rôle dans le couplage entre résorption et formation dans la régulation de dette dernière.
- TGF-β : anabolisant sur la formation, il augmente la synthèse du collagène, inhibe la dégradation de la matrice. Lui aussi semble être un acteur capital du couplage résorption-formation et de la régulation locale.

Ces dernières années ont permis de mettre en évidence que la régulation du remodelage osseux est plus qu'un processus très complexe faisant intervenir une multitude de facteurs cellulaires, hormonaux et matriciels, tant à l'échelon local que systématique.



Voies de différenciation des cellules osseusses et principaux facteurs régulateurs.

Figure n°11

VI-MOYENS D'ETUDE DU TISSU OSSEUX

VI-1-HISTOMORPHOMETRIE PAR BIOPSIE OSSEUSE

Elle permet l'analyse à la fois des données statistiques qualitatives et quantitatives de l'os calcifié et décalcifié et de paramètres dynamiques (technique de double marquage à la tétracycline) mesurant la vitesse de minéralisation (33).

Réalisée au niveau de la branche iliaque, cette topographie permet le recueil d'os cortical et spongieux dont l'appréciation du volume trabéculaire osseux est représentative de celui observé dans d'autres sites du squelette axial (corrélation significative entre les mesures de l'aile iliaque et de la troisième vertèbre lombaire).

Ces paramètres histomorphométriques ont fait l'objet d'une classification internationale, regroupés en primaires et secondaires, dont voici les principaux pour l'étude de l'ostéoporose :

- VTO : volume trabéculaire osseux correspondant au pourcentage d'os spongieux dans les travées osseuses ; on estime le seul fracturaire à 11 %.
- VOR : volume ostéoïde relatif.
- SOT : surface ostéoïde totale.
- SRA : surface de résorption ostéoclastique, définissant la surface occupée par les lacunes de HOWSHIP.
- FC : front de calcification.
- VM : vitesse de minéralisation.

VI-2-RADIOGRAPHIE CONVENTIONNELLE

Les clichées standards du rachis, du bassin et du col fémoral permettent de confirmer les présence de fissures, fractures, mais l'impression de déminéralisation étant subjective on ne l'observe que pour une diminution déjà importante de la masse osseuse, et ce même si des index ont été mis au point (SINGH, BARNETT, MEUNIER, NORDIN) ; ils servent aux études épidémiologiques.

VI-3-L'OSTEODENSITOMETRIE (41) (42)

Son principe est simple reposant sur l'atténuation d'un ou deux rayonnements par le corps humain, atténuation en rapport avec le degré de minéralisation du segment osseux considéré.

Dans les descriptions des différentes explorations osseuses qui vont être énumérées, il faut préciser qu'un certain nombre de mesures vont être exprimées en fonction de la richesse du tissu osseux. Pour cela on se sert :

- du contenu minéral osseux ou CMO (en g/cm) ;
- de la densité minérale osseuse ou DMO (en g/cm^2).

Par ailleurs, les mesures de DMO du sujet obtenues avec l'absorptiométrie sont exprimées par rapport aux valeurs normales sous deux formes :

- le **T-score** : c'est la différence entre la mesure et le maximum de la masse osseuse à l'âge adulte.
- le **Z-score** : c'est la différence entre la mesure et la norme au même âge.

VI-4-LA RADIOGRAMMETRIE

Elle évalue la masse corticale osseuse, donc périphérique, par son épaisseur. La technique est simple, avec une faible dose de radiation et porte sur les métacarpiens (en particulier le deuxième car le plus volumineux et le plus homogène).

VI-5-L'ABSORPTIOMETRIE MONOPHOTONIQUE

Développée depuis 1963 par CAMERON et SORENSEN, elle utilisait au départ une source γ (SPA) explorant le tiers distal et la région ultra distale du radius. Rapidement remplacée par les rayons X (SXA), les performances sont alors excellentes avec une exactitude supérieure à 90 % pour une reproductibilité de 1 à 2 %. Néanmoins, l'inconvénient principal est que la masse des os étudiés (radius, cubitus, calcanéum) est peu représentative du squelette profond (vertèbres et fémur), même si certaines études sur le poignet pourraient être une méthode intéressante pour le dépistage de l'ostéoporose pré-fracturaire (71) (117).

VI-6-L'ABSORPTIOMETRIE BIPHOTONIQUE

Là aussi, le remplacement en 1988 de la source isotopique γ (DPA) par un tube à rayon X (DEXA), a permis de faire de cette technique celle de référence dans l'ostéodensitométrie (reproductibilité de 1 % au rachis) (34) (35).

VI-7-LA TOMODENSITOMETRIE QUANTITATIVE (TDMQ)

Elle permet d'accéder à une « vraie densité minérale » (en mg/cm^3) du tissu spongieux vertébral. Qu'elle soit monoénergétique ou biénergétique, son utilisation est limitée car

l'irradiation est supérieure à l'absorptiométrie. Des appareils destinés aux mesures périphériques, donc de petite taille et avec une faible irradiation sont en cours d'étude.

VI-8-LA RADIOGRAPHIE NUMERISEE

La première méthode permet à la masse osseuse d'être estimée en comparant la densité optique d'une radiographie à celle d'une mire en aluminium. Malheureusement, cette technique est émaillée de nombreuses erreurs. La deuxième méthode allie absorptiométrie biphotonique et numérisation à haute résolution avec de biens meilleurs résultats.

VI-9-LES ULTRASONS

La mesure de l'altération et de la vitesse de propagation des ultrasons dans l'os (calcanéum) en corrélation avec la densité osseuse pourrait refléter les modifications de son architecture. Depuis 10 ans, les études ont montré qu'il s'agissait d'un moyen fiable d'évaluer le squelette. Leur utilisation en pratique, passe par l'établissement de références à partir desquelles on pourra établir des seuils diagnostiques. Leur place dans l'ostéodensitométrie est de plus en plus grande, faisant apparaître la nécessité d'explorer plusieurs sites pour estimer le risque fracturaire (36) (37).

VI-10-AVENIR

- La spectroscopie par RMN du phosphore.
- L'IRM à protons.

VII-LES MARQUEURS BIOCHIMIQUES DU REMODELAGE

Le remodelage osseux peut être quantifié dans son activité globale par la mesure de marqueurs biologiques de la formation et de la résorption osseuse. Cependant, chaque élément biochimique présentant une sensibilité et une spécificité propre au remodelage, ils permettent dorénavant une exploration fiable du métabolisme osseux modifié dans de nombreuses ostéopathies, notamment l'ostéoporose. Nous allons donc voir ici les marqueurs propres à la formation et la résorption osseuse (38).

VII-1-LA FORMATION OSSEUSE

VII-1-1-Ostéocalcine sérique (GLA protéine)

C'est une protéine non collagénique spécifique du tissu osseux, dont la présence dans le sang est un bon reflet de l'activité des ostéoblastes. Sa concentration est augmentée dans plusieurs maladies où le remodelage osseux par un accroissement du remodelage (hyperparathyroïdie primitive et secondaire) et diminuée en cas de traitement par corticoïdes.

Plusieurs études ont montré dans la plupart des cas que l'ostéocalcine est un marqueur sensible du remodelage quand résorption et formation sont couplées, et un marqueur spécifique de la formation en cas de « découplage » (39).

VII-1-2-Phosphatase alcaline totale et osseuse

La phosphatase alcaline totale est habituellement le marqueur le plus courant de la formation de l'os mais manque de spécificité et de sensibilité dans l'ostéoporose. Une augmentation modérée peut refléter une discrète rétention hépatique, un défaut de minéralisation chez le sujet âgé ou un remodelage excessif. Si bien que la fraction osseuse (dont le dosage est plus facile et plus précis maintenant) constitue un marqueur sensible de l'augmentation du remodelage, notamment dans l'ostéoporose.

VII-1-3-Peptide d'extension du collagène I

Les deux peptides d'extension (amino et carbo α - terminaux) issus du clivage du procollagène (l'autre partie étant le collagène I) auraient pu présenter un marqueur utile de la formation osseuse. Mas ils reflètent aussi la synthèse du collagène d'autres tissus, ainsi que de sa dégradation, manquant ainsi de sensibilité dans l'ostéoporose.

VII-2-LA RESORPTION OSSEUSE

VII-2-1-Pyridinoline, désoxypyridinoline et leurs peptides urinaires (39)

Ces molécules de pontage assurent et stabilisent les chaînes de collagène dans la matrice. Au cours de la résorption par les ostéoclastes, ces éléments sont libérés dans la circulation, ne subissent pas de métabolisme significatif et sont excrétées dans les urines sous forme libre et peptidique, se comportant comme un marqueur sensible voire spécifique de la résorption osseuse.

VII-2-2-Calcium et hydroxyproline urinaires

Le dosage de la calciurie le matin à jeun est le moyen le plus économique pour évaluer la résorption, mais manque de sensibilité dans l'ostéoporose.

Quand à l'hydroxyproline, elle provient de la dégradation du collagène et pourrait être le reflet de la résorption, mais elle en représente dans les urines que 10 % de la quantité totale de collagène dégradé, son excrétion étant alors faiblement corrélée à la résorption.

L'hydroxylysine représente un marqueur potentiel de la dégradation du collagène mais sa sensibilité dans l'ostéoporose nécessite une confirmation.

VII-2-3-Phosphatase acide tartrate résistante (TRAP) (43)

C'est une enzyme lysosomiale qui provient de l'ostéoclaste. Elle est accrue dans certaines maladies osseuses caractérisées par un accroissement du remodelage et dans l'ostéoporose vertébrale. Grâce aux progrès techniques d'isolement, la TRAP pourrait devenir un marqueur sensible de l'évaluation ostéoclastique dans l'ostéoporose.

Un groupe de travail de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé une classification diagnostique de l'ostéoporose en fonction de la diminution de la densité minérale basée sur le T-score *(Tableau n°4)* :

CLASSIFICATION DIAGNOSTIQUE DE L'OSTEOPOROSE BASEE SUR LA DENSITOMETRIE OSSEUSE (G.R.I.O. 1994)	
1 - Normal :	Densité osseuse inférieure de moins 1 écart type à celle de l'adulte jeune (T-score > - 1)
2 - Ostéopénie :	Densité osseuse comprise entre – 1 et – 2,5 écarts-types par rapport à l'adulte jeune (- 1 < T-score > - 2,5)
3 - Ostéoporose :	Densité osseuse inférieure à – 2,5 écarts-types par rapport à l'adulte jeune
4 – Ostéoporose avérée :	Densité osseuse inférieure à – 2,5 écarts types par rapport à l'adulte jeune en présence d'une ou plusieurs fractures par fragilité

Tableau n°4

Un rapport du GRIO a permis de poser les indications de l'absorption biphotonique à rayon X (Tableau n°5).

INDICATIONS DE L'ABSORPTIOMETRIE BIPHOTONIQUE A RAYONS X : RAPPORT DU COMITE SCIENTIFIQUE DU G.R.I.O. (1994)
1 – Déformation vertébrale isolée et/ou ostéopénie radiologique
2 – Identification des femmes exposées au risque d'ostéoporose (notamment à la ménopause en vue d'un traitement préventif)
3 – Hypogonadismes (en dehors de la ménopause)
4 – Corticothérapie et hypercorticisme endogène
5 – Hyperparathyroïdie primitive asymptomatique
6 – Hyperthyroïdie et traitement par hormones thyroïdiennes à doses supérieures de la thyréostimuline hypophysaire (TSH)
7 – Appréciation de la réponse osseuse au traitement par le fluor

Tableau n°5

CHAPITRE 2

« LE SYNDROME DE CUSHING »

I-RAPPELS

I-1-HISTORIQUE

Les surrénales ont été décrites pour la première fois chez l'homme par EUSTACHIUS en 1563. En 1805, CUVIER montre que chaque glande est formée de deux régions, une interne, une externe, correspondant de nos jours à la médullaire et au cortex. En 1849, Thomas ADDISON fait part des premiers aspects cliniques associés à une détérioration de ces glandes, qui portera son nom dans l'insuffisance surrénalienne. Ce n'est qu'en 1932 que Harvey CUSHING décrit le cas de Minnie G. développant une obésité, hypertrichose, aménorrhée et des caractères sexuels secondaires excessifs et qui donnera son nom à l'hypersécrétion endogène de glucocorticoïdes, après qu'une étude ait rattaché l'adénome basophile de l'hypophyse à l'hypertrophie de la corticale (44).

I-2-SITUATION ANATOMIQUE ET RAPPORTS DES SURRENALES

Ce sont des glandes endocrines paires, situées sur le pôle supérieur des reins *(Figure n°12 et n°13),* chacune pesant environ 5 grammes (45).

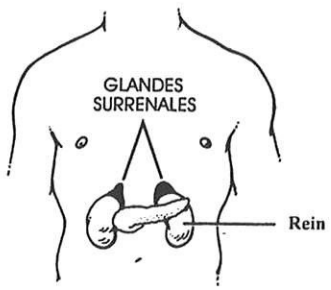


Figure n°12

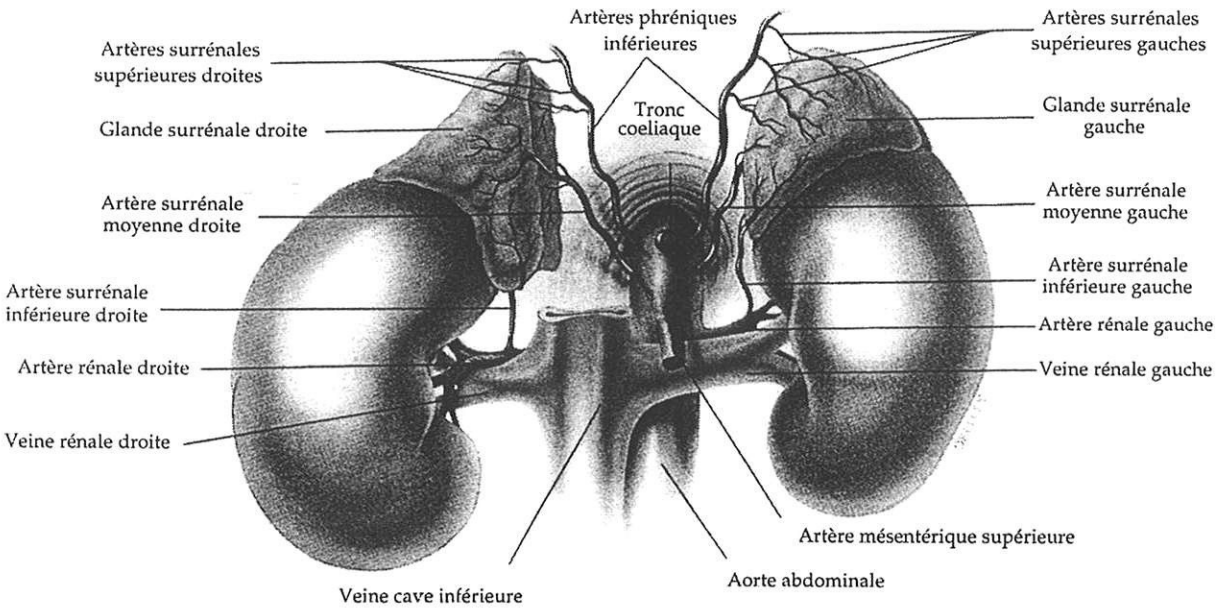


Figure n°13

I-3-STRUCTURE HISTOLOGIQUE

La partie corticale qui nous intéresse ici se divise en trois zones de la profondeur vers la périphérie (45) *(Figure n°14)* :

- zone réticulée : elle sécrète d'infimes quantités d'hormones, des stéroïdes sexuels ou gonadocorticoïdes (surtout les androgènes) ;

- zone fasciculée : zone intermédiaire, la plus grande, produisant des glucocorticoïdes (cortisone et corticostérone) ;

- zone glomérulée : périphérique, elle donne les minéralocorticoïdes (aldostérone) et agit sur l'homéostasie minérale.

En cas d'hypercorticisme, toutes ces zones sont atteintes avec hyperactivité de production et de fonctionnement.

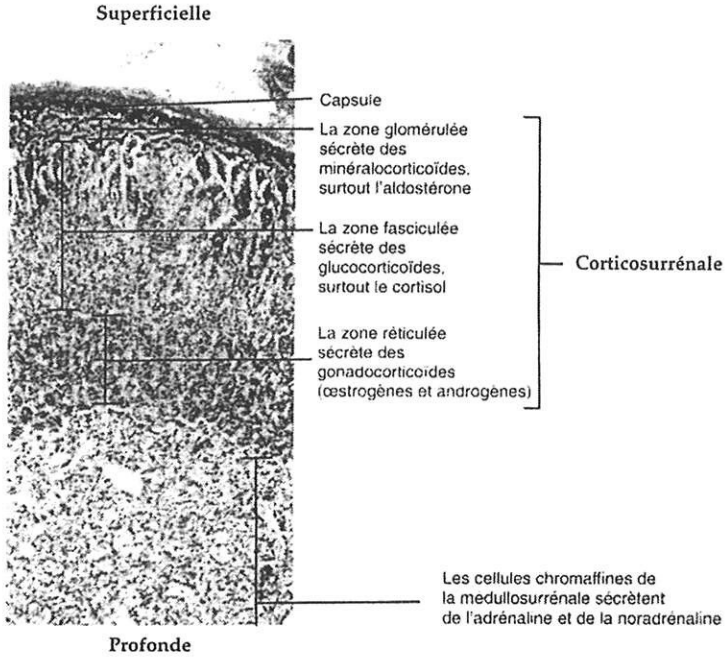


Figure n°14

I-4-BIOCHIMIE DES HORMONES

I-4-1-Biosynthèse

Ces hormones stéroïdes dérivent du cholestérol (7) (HECHTER et coll. 1953) en partie d'origine exogène (apporté par l'absorption intestinale ou la synthèse hépatique), la partie endogène étant faible. Les étapes de synthèse se déroulent alors dans le réticulum endoplasmique et les mitochondries des cellules (12) (*Tableau n°6) (Figure n°15).*

I-4-2-Transport

La majeure partie de ces molécules est transportée dans le plasma sanguin sous forme liée à des protéines (que ce soit par liaison non spécifique avec l'albumine ou par liaison spécifique avec une α glycoprotéine, la CBG ou Corticostéroid Binding ou Transcortine) liant ainsi 90 à 93 % du cortisol total.

I-4-3-Catabolisme

Leur dégradation est très rapide. Leur élimination rénale réclame une inactivation et une transformation hépatique. Ces catabolites retrouvés dans les urines traduisent assez fidèlement l'activité corticosurrénalienne :

- 17 OH stéroïdes : forme principale d'excrétion du cortisol ;

- 17 cétostéroïdes : l'andostérone et l'étiocholanolone représentent la forme principale d'élimination des androgènes surrénaliens chez la femme et chez l'homme ainsi que des testicules. Le DHA (exclusivement d'origine surrénalienne) est éliminé sous forme libre (SDHA).

Seul 1 % de la production quotidienne de cortisol se retrouve dans les urines des 24 heures, faisant de la cortisolurie libre urinaire (CLU) un excellent index de la fonction glucocorticoïdes en cas de dysfonctionnement par excès.

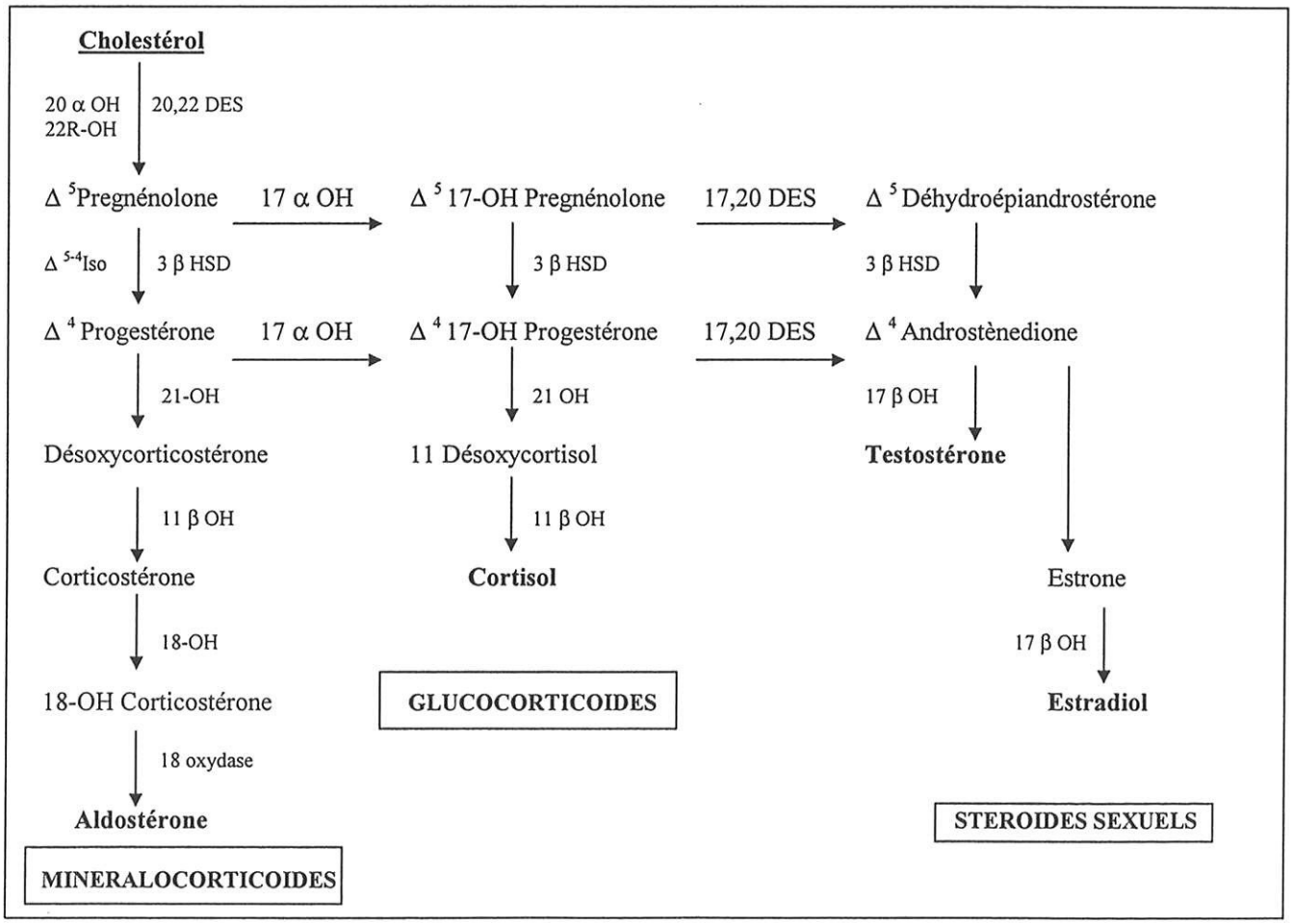


Tableau n°6 : Etapes de la synthèse des stéroïdes surrénaliens.

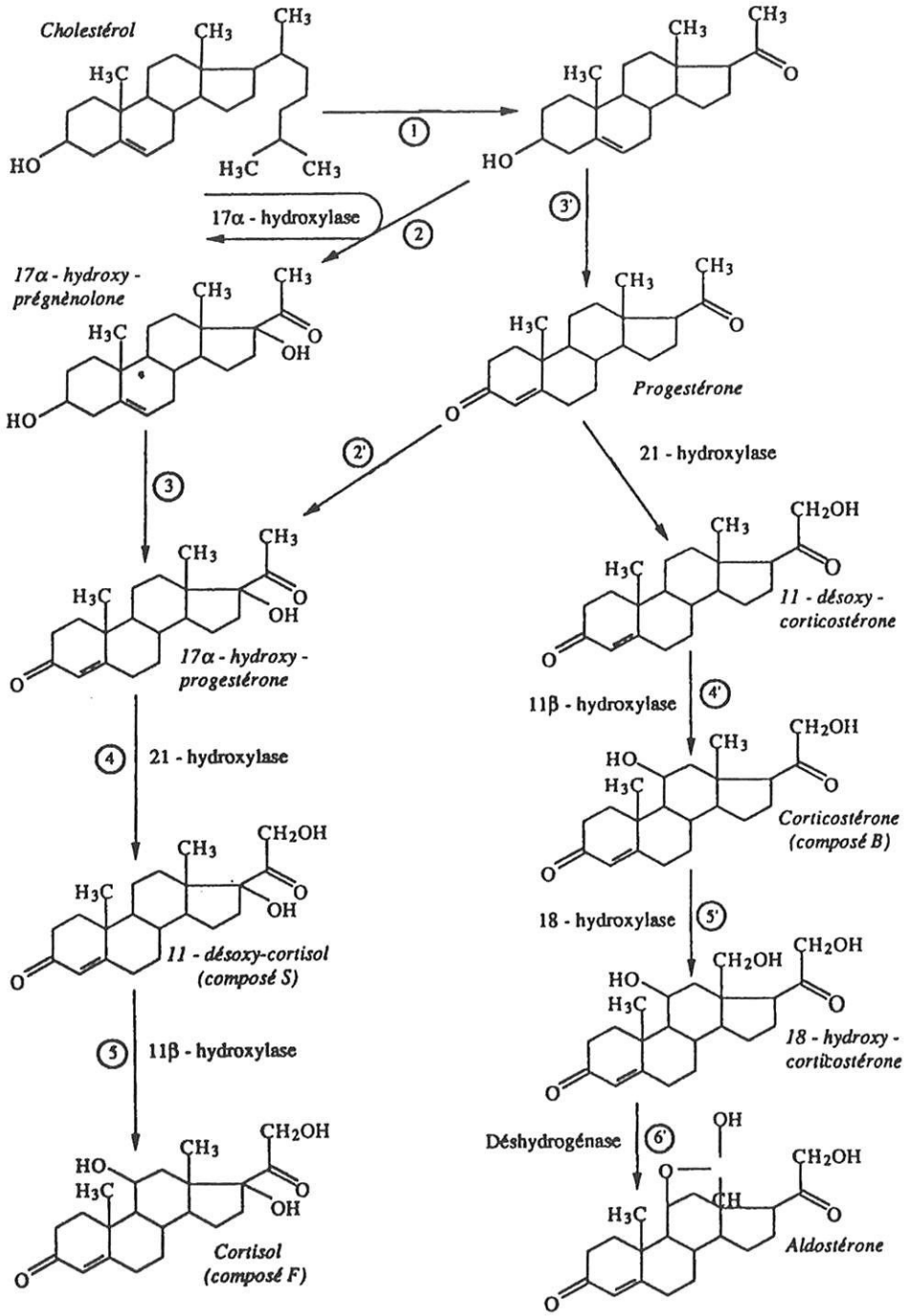


Figure n°15 : Structures des différents produits de synthèse du cortex surrénalien

I-4-4-Régulation de la sécrétion stéroïdienne (46)

I-4-4-1-Axe hypothalamo-hypophysaire.

Le contrôle central de la fonction corticotrope des cellules endocriniennes de l'antéhypophyse est sous la dépendance du CRF (Corticotropin Releasing Factor ou Corticotropine, d'origine hypothalamique (SAFFRAN et SCHALLY 1955 , GUILLEMEIN et ROSENBERG 1955). D'autres molécules interviennent à ce niveau : la vasopressine et l'ocytocyne par effet stimulateur sur l'hypophyse, de même que les catécholamines.

I-4-4-2-Axe hypophyso-surrénalien.

L'ACTH, principal facteur sécrétagogue des surrénales, est issu d'un précurseur commun à d'autres molécules peptidiques appelé POMC (proopiomelanocortine) (MAINS et EPPER fin 70) produites par les cellules de l'antéhypophyse. Le clivage de cette POMC donne principalement deux peptides :

* ACTH (clivé ensuite en α MSH et CLIP) : son taux varie selon un rythme circadien parallèle à celui du cortisol. Sa demi-vie est courte de 20 à 30 minutes. Il stimule essentiellement les cellules du cortex qui produisent les glucocorticoïdes ainsi que les androgènes (zone glomérulée exclue).

* β LPH (clivé par la suite en α LPH, β MSH , un peptide mineur la β endorphine et une met-enképhaline). La β LPH à doses pharmacologiques exerce une action lipolytique sur les adipocytes. la MSH (Melanocyte Stimulating Hormone) et sa sous-unité α a une faible activité corticotrope, quant à la γ_3 MSH, elle stimule l'aldostérone, la corticostérone et potentialise l'effet stéroïdogène de l'ACTH. Cette MSH provoque l'hyperpigmentation cutanée, comme l'ACTH, mais semblerait être moins puissant qu'elle.

I-4-4-3-Rétrocontrôle ou feed-back cortico-hypophysaire ou hypothalamique.

La rétroaction négative des glucocorticoïdes s'exerce tant au niveau de l'hypophyse antérieur que de l'hypothalamus et diverses formations extrahypothalamiques, en diminuant la sécrétion d'ACTH. Ce rétrocontrôle n'existe pas pour les androgènes dont un taux élevé n'inhibera pas la production d'ACTH. Cette dernière exerce elle-même un rétrocontrôle court sur sa propre synthèse. Le stress (maladie, chirurgie, etc ...) est aussi un facteur stimulateur du CRF *(Figure n°16).*

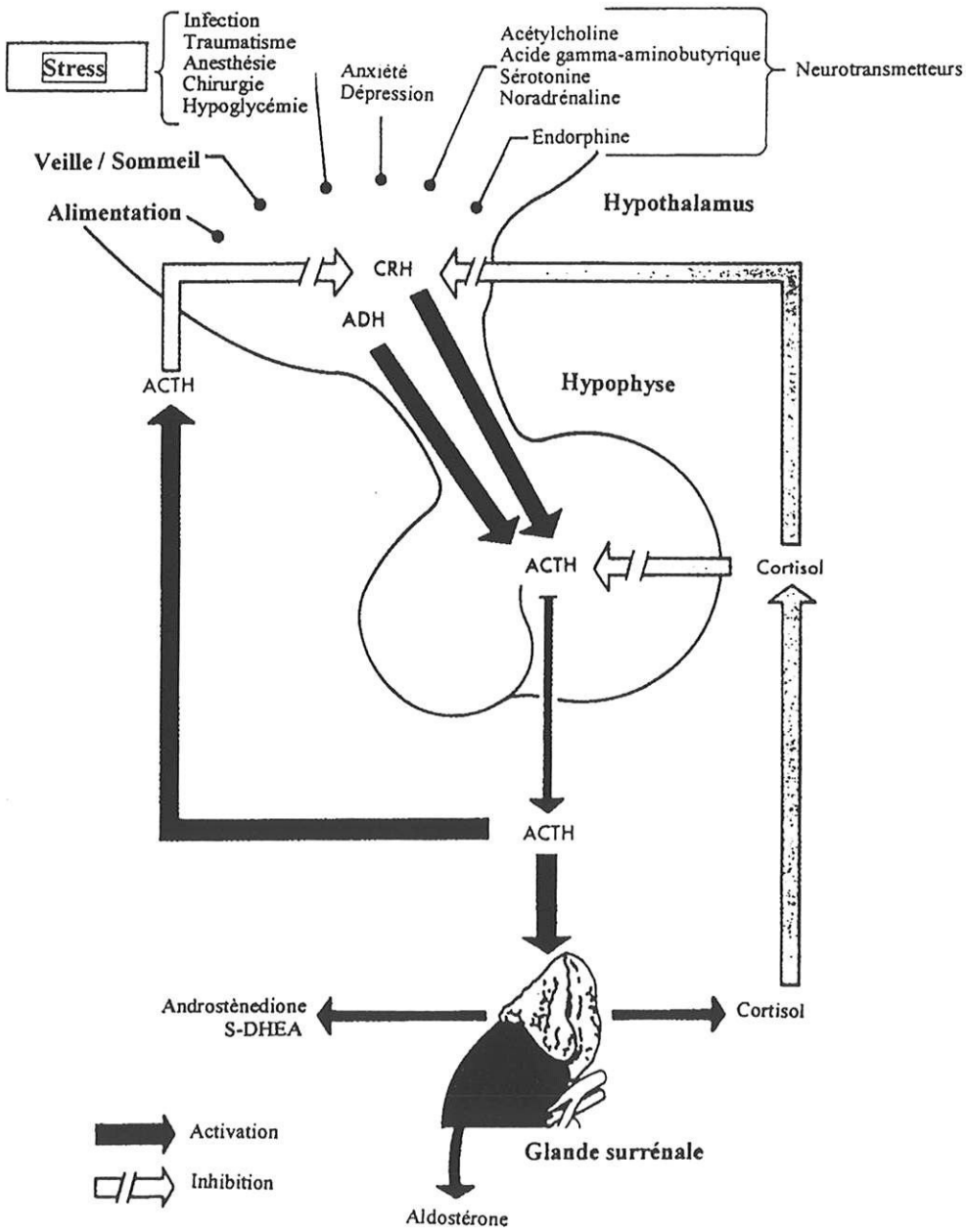


Figure n°16

II-MODE D'ACTION DES GLUCOCORTICOÏDES

II-1-SUR LES GLUCIDES

Ils luttent contre l'hypoglycémie en favorisant la néoglycogènèse (46) :

. dans les muscles, ils libèrent les acides aminés au prix d'une diminution de la masse protéique, c'est la protéolyse au détriment de la protéosynthèse (12) ;
. dans le foie, ils ne suffisent pas seuls à la stimuler mais sont nécessaires pour qu'elle fonctionne (activation de transcription des gênes) ;
. ils ralentissent le transport facilité du glucose dans le muscle et le tissu adipeux (s'opposent donc à l'insuline).

Ils renforcent les effets du glucagon sur la dégradation des acides aminés et conforte le diabète sucré.

II-2-SUR LES LIPIDES

L'obésité s'explique par le mécanisme suivant : l'hypercorticisme entraîne une hyperglycémie qui entraîne un hyperinsulinisme qui est responsable de l'accroissement de la lipogénèse et de la masse lipidique.

II-3-SUR LE METABOLISME AZOTE (PROTIDIQUE)

Dès 1940, LONG et al. ont montré que la cortisone induisait une perte azotée. Des études plus récentes ont défini leur mode d'action intracellulaire sur des récepteurs spécifiques cytosoliques et nucléaires. L'activation du complexe hormone-récepteur entraîne une translocation nucléaire, puis se fixe sur une séquence particulière du gène cible de l'ADN et active la transcription (46).

De façon générale, les glucocorticoïdes induisent une balance azotée négative avec perte de poids. Toutefois, comme nous allons le voir, ils peuvent être ou anabolisants ou catabolisants selon leur concentration et le tissu cible.

En périphérie, muscles striés, tissus cutanés, tissus lymphoïdes et tissus osseux, ils diminuent la synthèse et augmentent la dégradation des lipides et protéines (le catabolisme protidique résultant de l'activation d'enzymes protéolytiques).

A l'échelon cellulaire, ils diminuent le transport membranaire des acides aminés et leur accumulation cytoplasmique (47).

Et même si les acides aminés glucoformateurs libérés dans le foie participent à la néoglucogenèse, donc à un léger gain protéique hépatique local, le catabolisme prédomine favorisant l'uréogénèse avec déficit final.

II-4-AUTRES EFFETS

- Ils possèdent une faible action minéralocorticoïde typique aux conditions physiologiques (agissant sur les échanges Na^+/K^+).

- Ils ont un rôle sur le développement : si un excès de corticoïdes inhibe la croissance de certains organes en diminuant le nombre de division cellulaire par inhibition des facteurs de croissance, d'autres comme le foie, les intestins, le pancréas, l'estomac et la rétine voient leur différenciation accélérée après apport de corticoïdes (fœtus et nouveau-né). Leur maturation est concomitante de l'activité des corticosurrénales et dans le foie on observe une synthèse accrue de l'ARN d'enzymes hépatiques, illustrant le rôle de ces hormones dans la mise en place du métabolisme des acides aminés et de l'uréogénèse. En revanche, ils contrôlent aussi la disparition de protéine comme l'αFP.

- Les corticostéroïdes exogènes stimulent la ciliogénèse chez les patients asthmatiques.

- Le cortisol stimule l'érythropoïèse par l'intermédiaire de l'érythropoïétine.

- Sur les dérivés mésodermiques (cellules sanguines et tissu conjonctif) :

  * éosinophilie ;

  * lymphopénie donc immunosuppresseurs mais favorisent l'infection ;

  * collagénodépresseurs d'où leur activité anti-inflammatoire ;

  * inhibition sur la quasi totalité des médiateurs de l'inflammation.

- Ils entraînent une hyperparathyroïdie secondaire.

- Ils favorisent la résistance au stress par accroissement d'ATP combattant le jeûne, la peur, les températures extrêmes, la haute altitude, les hémorragies, les infections, rendant les vaisseaux sanguins plus sensibles aux vasoconstricteurs (47).

- Ils diminuent les mastocytes donc font chuter l'histamine.

III-DIAGNOSTIC POSITIF

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations secondaires à un excès chronique de glucocorticoïdes qui peut s'associer selon les étiologies à une hypersécrétion d'androgènes et/ou d'œstrogènes et/ou de minéralocorticoïdes.

Cependant il faut distinguer les causes :

* **Endogènes** avec :

- les **syndromes par hypersécrétion d'ACTH** correspondant à la maladie de Cushing (origine haute hypophysaire), et les tumeurs ectopiques sécrétrices d'ACTH ou exceptionnellement de CRF, souvent d'origine paranéoplasiques ;

- les **syndromes de Cushing non dépendant de l'ACTH**, d'origine surrénalienne, avant tout les tumeurs, uni- ou bilatérales, bénignes (adénome) ou malignes (corticosurrénalome), hyperplasie macronodulaire des surrénales et plus rarement une dysplasie micronodulaire bilatérale ou syndrome de MEADOR.

* **Exogènes** constituant la principale cause du **syndrome de Cushing iatrogène** : traitement prolongé par les corticoïdes.

III-1-CLINIQUE

L'attention doit être attirée par l'association progressive des signes à des dates successives, les photographies à différents stades identifiant le changement de morphologie.

* Une surcharge adipeuse à distribution faciotronculaire plus qu'une véritable obésité mais avec un surpoids manifeste avec accumulation de graisses (48) :

- hypertrophie des boules de Bichat donnant un faciès lunaire,
- empattement du cou avec comblement des creux sus-claviculaires,
- buffalo-neck : boule graisseuse postéro-cervico thoracique,
- abdomen en besace,

- plus rarement, lipomes médiastinaux voire rétroorbitaires avec exophtalmie.

* Erythrose faciale sur la moitié inférieure du visage, à distinguer d'une simple couperose.

* Gynécomastie (50) (52) en cas de tumeur sécrétant un excès d'œstrogènes et déséquilibrant le rapport œstrogènes / androgènes.

* Des signes d'hypercatabolisme protidique : (48)

- atrophie cutanée avec peau amincie, fragile, à cicatrisation difficiles, ecchymoses aux moindres traumatismes,
- vergétures pourpres, larges, horizontales prédominant aux racines des membres et sur les flancs,
- ostéoporose généralisée, précoce par réduction de la matrice osseuse, source de douleurs, tassements vertébraux (20 %), réduction de la taille, fractures pathologiques (côtes, col, bassin) avec hypercalcémie sans hypercalciurie (15 % de coliques néphrétiques),
- oedèmes des membres inférieurs.

* Hypertension artérielle, modérée ; crampes musculaires (si hypokaliémie marquée) dues à l'effet minéralo et glucocorticoïdes du cortisol non activé et DOC (désoxycorticostérone) (48) (49).

* Accidents thrombotiques artériels et veineux (48) (51).

* Réduction des défenses immunitaires avec surinfections, mycoses cutanées et unguéales, infections urinaires.

* Intolérance au glucose (50) ou diabète vrai (48).

* Des signes liés à l'effet androgénique : (51)

- acné, séborrhée, accentuation de la pilosité faciale chez la femme,

- témoignent d'une cause maligne en cas d'hirsutisme voire virilisme vrai, l'hypertrophie clitoridienne, la voix grave, le dégagement des golfes temporaux ;
- inhibition de la fonction gonadotrope avec :
  . chez la femme : oligoaménorrhée, baisse de la libido, hyperprolactinémie
  . chez l'homme : impuissance et baisse de la libido.

* Troubles psychiques dans plus de 50 % des cas : anxiété, irritation, labilité émotionnelle, dépression vraies, bouffées délirantes, insomnie due à une cortisolémie nocturne élevée (48).

* Un syndrome polyurodypsique (parfois) (48).

* Une hyperpigmentation cutanéomuqueuse (élévation d'ACTH et molécules apparentées mélanostimulantes).

* Syndrome tumoral (50) avec céphalées, troubles du champ visuel, insuffisance anté-hypophysaire.

III-2-EXPLORATIONS HORMONALES

III-2-1-Tests quantitatifs

III-2-1-1-Cortisol plasmatique

Il suit un rythme nycthéméral (élevée à 8 heures et au plus bas 1 heure après le coucher), la cortisolémie de 8 heures étant plus élevée dans les syndromes de Cushing, brisant ce rythme avec un augmentation permanente (y compris le soir > 50 µg/ml) (54) (48).

III-2-1-2-CLU

C'est l'indicateur le plus sensible en cas d'hypercorticisme endogène (N = 5-27 ,g/ml U le matin.

III-2-1-3-17 OH stéroïdes

Simples à doser mais moins spécifiques, ils sont progressivement délaissés car de multiples facteurs interfèrent avec leur sécrétion et leur taux (obésité, hyperthyroïdie, médicaments,...).

III-2-1-4-Cortisol salivaire

Son intérêt réside dans les cas difficiles de diagnostic, de meilleure surveillance à long terme (traitement) (53).

III-2-2-Tests dynamiques : ils sont basés sur le rétrocontrôle négatif des corticoïdes donc affirment l'origine surrénalienne (54) (48).

III-2-2-1-Freination faible (test long) : c'est le test de référence.

2 mg de Dexaméthasone par jour deux jour de suite (0,5 mg/6 heures) doit normalement inhiber la sécrétion d'ACTH et supprime celle du cortisol (sang et urines). Dans l'hypercorticisme, les 17 OH stéroïdes urinaires restent élevés de même que la cortisolémie et CLU.

III-2-2-2-Freination rapide (ou test court) :

1 mg de Dexaméthasone est administré à minuit avec dosage du cortisol à 8 heures le lendemain matin. Chez le sujet normal le taux est inférieur à 10 voire 5 µg/ml, dans le syndrome de Cushing le taux demeure supérieur à 20 µg/ml. Malgré des faux positifs, il autorise une bonne sensibilité pour ce diagnostic périphérique.

IV-DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Pour cela, nous disposons des signes cliniques et d'un ensemble d'exploration (ci-dessus) tant hormonales que radiologiques voire anatomopathologiques qui permettent de préciser les origines du dysfonctionnement endocrinien.

Nous citerons ici les autres éléments hormonaux utiles et nous verrons les particularités propres à chaque étiologies dans un autre chapitre.

IV-1-ELEMENTS STATIQUES

IV-1-1-ACTH

Son dosage distingue les syndromes ACTH dépendants des non dépendants. En cas d'origine surrénalienne, son taux est indétectable. Dans la maladie de Cushing, l'ACTH sanguin reste le plus souvent normal le matin mais est très élevé le soir. En cas de sécrétion ectopique, le niveau est bien plus élevé que dans la maladie avec cependant une zone de chevauchement.

IV-1-2-Autres anomalies décelables

. TSH basse avec euthyroïdie clinique ;

. chez l'homme, la testostérone chute avec insuffisance gonadotrope et LH basse. Ces anomalies sont réversibles avec le retour en eucortisolisme;

. chez la femme, le déficit gonadotrope en LH et FSH est réversible après traitement. Les androgènes sont des éléments étiologiques : élevés en cas de corticosurrénalomes et effondrés en cas d'adénome bénin;

. hyperprolactinémie modérée.

IV-2-ELEMENTS DYNAMIQUES (48)

IV-2-1-Test à la Métopirone

C'est un test de stimulation endogène indirect par levée du rétrocontrôle négatif cortisolique au plan hypophysaire et apprécié sur les 17 OH stéroïdes urinaires résultant d'une augmentation de la stéroïdogénèse.

Dans la maladie de Cushing, la réponse est explosive (> 200 %).

Une absence de réponse élimine formellement une origine haute et peut signifier une sécrétion ectopique d'ACTH.

Une baisse des composés urinaires témoigne d'un syndrome de Cushing.

IV-2-2-Test de freination forte

Son but est de rechercher la dépendance hypophysaire de l'hypercortisolisme. Dans la maladie, la sécrétion d'ACTH n'est pas autonomisée c'est-à-dire reste freinable par de fortes doses de corticoïdes, alors que dans les causes ectopiques ou surrénaliennes, l'ACTH est déjà inhibée donc plus du tout influençable.

Une réponse positive témoigne donc d'une origine haute de l'ACTH, tandis que les patients avec un syndrome ne répondent pas au test, de même en cas d'ACTH ectopique.

IV-2-3-Test appréciant la réserve hypophysaire en ACTH

Les deux molécules utilisées dans ces tests distinguent l'origine hypophysaire de l'ACTH d'une localisation ectopique et d'une cause surrénalienne au syndrome de Cushing.

Il s'agit du LVP (lysine vasopressine) et du CRH (Corticotropin Releasing Hormone) agissant sur les cellules corticotropes hypophysaires. Un test combiné permettra d'éliminer tous les faux négatifs en cas de maladie de Cushing.

IV-2-4-Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs associée au CRH (59)

Il recherche un gradient sinus-périphérie et signe l'origine hypophysaire de l'ACTH. Il est utilisé en cas de doute de la source d'ACTH mais son indication nécessite prudence car la technique et le geste ne sont pas dénués de risque.

V-ETIOLOGIES

La pathologie est trois à quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Le carcinome pulmonaire est le plus fréquemment rencontré dans les sécrétions ectopiques d'ACTH. La répartition fait état de 68 % de maladie, 25 % de syndrome et 7 % de foyers ectopique d'ACTH (48) (55) (57).

V-1-SYNDROME DE CUSHING ACTH DEPENDANT

V-1-1-Maladie de Cushing (56)

Elle peut avoir une origine hypothalamique ou hypophysaire (hypersécrétion chronique du CRH ou adénome corticotrope) mais se définit comme une surproduction d'ACTH par l'antéhypophyse responsable d'une hyperplasie surrénalienne avec excès de production de cortisol, de DOC et d'androgènes (65).

Elle survient le plus souvent chez la femme entre 30 et 50 ans avec un délai de diagnostic entre deux et six ans.

Les signes cliniques précédemment cités sont présents en grande majorité.

L'ACTH, les précurseurs du cortisol et le cortisol plasmatique sont augmentés.

L'imagerie nous renseigne sur :

- l'hypophyse :

. radiographie de la selle turcique : ostéoporose crânienne,

. TDM : visualise l'adénome (dans 50 % des cas) comme une lésion arrondie hypodense en contraste, ou déviation de la tige pituitaire,

. IRM : toujours en contraste, bien supérieure au TDM, avec les mêmes images (58).

- les surrénales : le but est d'éliminer un processus tumoral. Ici, leur volume est normal ou augmenté avec perte de la concavité et des bords. L'hyperplasie est bilatérale mais on peut voir des macronodules. La scintigraphie au iodocholestérol aide au diagnostic avec une fixation des deux côtés, asymétrique, alors que dans l'adénome elle est exclusivement unilatérale et ipsilatérale à la tumeur.

V-1-2-Sécrétion ectopique d'ACTH

Le premier cas a été décrit par BROWN en 1928, confirmé par LIDDLE en 1960. Elle représente environ 10 % des causes du syndrome, les principales tumeurs responsables étant de siège broncho-pulmonaire (à petites cellules et carcinoïde bronchique), thymiques (60), pancréatiques et le phéochromocytome (51).

La mélanodermie (ACTH très élevée) côtoie l'HTA, l'œdème, la myopathie et l'hyperglycémie.

Il existe une altération de l'état général dû à un hypercorticisme important associé à une agressivité de la tumeur.

L'augmentation de la production du cortisol suit celle de l'ACTH qui est ici autonome, donc non freinable par la Déxaméthasone.

L'étiologie du syndrome de Cushing est ici difficilement identifiable car le foyer primitif recherché est très diversifié. Cependant, l'imagerie utilise tous les recours pour documenter le site de production (radiographies standards, TDM, IRM, échographie) et aboutit dans 98 % des cas au diagnostic de localisation (51).

V-1-3-Tumeurs sécrétant le CRH

L'hypercortisolisme est modéré. Le plus souvent la source est un carcinome : prostate, poumon, colon, cancer médullaire de la thyroïde, bronche. Les surrénales sont hyperplasiques, homogènes (48).

Le CRH et l'ACTH peuvent être sécrétés par la même population cellulaire ou des populations différentes.

V-2-SYNDROME DE CUSHING NON ACTH DEPENDANT

V-2-1-Tumeurs unilatérales de la corticosurrénale (48) (61) (62)

Elles représentent 20 % des étiologies avec prédominance féminine. On distingue des formes bénignes, adénomes et des formes malignes, corticosurrénalomes.

* adénome : l'hypercorticisme est pur, d'installation progressive. L'hirsutisme est peu présent ; on rencontre souvent un lanugo mais jamais de virilisme ni de mélanodermie.

* corticosurrénalome : s'y associent des signes d'hyperandrogénie ; en cas de développement avancé, la tumeur est palpable avec masse abdominolombaire, douleurs irradiantes (50) (51).

Les taux d'ACTH sont très souvent indétectables, sans réponse aux tests de freination ou de stimulation. Chez les patients porteurs d'adénome, le SDHA et les 17 cétostéroïdes urinaires sont normaux ou augmentés proportionnellement au cortisol et les 17 OH stéroïdes, la testostérone étant basse dans les deux sexes. En cas de malignité, les précurseurs et le SDHA sont très élevés. Les trois lignées du cortex sont atteintes ; ces tumeurs ne répondent pas à l'administration exogène d'ACTH à l'inverse des adénomes.

Le TDM et l'IRM ont détrôné les autres méthodes d'investigations (avec ou sans produit de contraste iodé) :

- adénome : masse ronde homogène bien limitée, inférieure à 3 cm ; la surrénale contro-latérale restante est atrophiée ;

- corticosurrénalome : volumineuse masse (supérieure à 6 cm), hétérogène, avec plages de calcification. L'IRM est de choix en pré-opératoire (bilan d'extension locale et d'opérabilité) (62).

V-2-2-Atteinte bilatérale

V-2-2-1-Hyperplasie macronodulaire bilatérale

Ce type de syndrome de Cushing avec ACTH basse est décrit dans la littérature. Les mécanismes d'action sont variables selon les auteurs (50), mais récemment des études se sont orientées vers des facteurs capables de stimuler les glandes secondairement à une sensibilité aberrante de ces dernières au GIP circulant, en phase post-prandiale, l'affinité des récepteurs thyroïdiens à ce peptide étant augmentée (52).

V-2-2-2-Dysplasie micronodulaire bilatérale : syndrome de MEADOR (63)

Cette pathologie survient chez le sujet jeune, avant 30 ans, voire 15 ans et même chez l'enfant. Elle peut s'inscrire dans le cadre d'une forme familiale à transmission autosomique dominante avec atteinte multiviscérale, regroupée sous le nom de syndrome de CARNEY.

L'hypercortisolisme est modéré et autonome, parfois intermittent.

Le diagnostic est porté sur l'étude anatomopathologique après surrénalectomie, avec alors réversibilité partielle des anomalies osseuses.

V-2-2-3-Syndrome de Mc CUNE-ALBRIGHT

Il rassemble une dysplasie fibreuse osseuse, des tâches cutanées café ou lait et une atteinte endocrine variable, notamment puberté précoce et hypercorticisme avec hyperplasie bilatérale des surrénales (48).

VI-FORMES CLINIQUES

VI-1-FORMES SYMTOMATIQUES

Les tableaux rencontrés sont parfois incomplets, avec prédominance d'un ou plusieurs signes, d'une période intermittente, pouvant faire errer le diagnostic. Quoi qu'il en soit, l'évolution se fait généralement vers une aggravation progressive si aucun traitement n'est entrepris.

VI-2-FORMES SELON LE TERRAIN

VI-2-1-Femme enceinte

La fertilité est rarement préservée en cas de syndrome de Cushing encore non diagnostiqué. Mais le problème essentiel se pose au cours de la grossesse lors du développement d'un corticosurrénalome ou syndrome paranéoplasique, fait heureusement peu fréquent, où les signes d'hypercortisolisme peuvent se confondre avec ceux de la grossesse ou d'une toxémie. Le diagnostic positif se base sur le CLU et le cortisol salivaire. L'étiologie la plus rencontrée est périphérique avec les tumeurs surrénaliennes et le corticosurrénalome en particulier.

Malheureusement, la grossesse est émaillée de complications (HTA) avec mise en jeu du pronostic fœtal (fausses couches spontanées, mort in utero, prématurité, ambiguïté sexuelle, insuffisance hypothalamo-hypophysaire corticosurrénalienne du nouveau-né).

VI-2-2-Enfant (64)

Le syndrome de Cushing iatrogénique est l'étiologie la plus fréquente. Mais on distingue aussi des tumeurs surrénaliennes (70 % des causes endogènes) d'évolution rapide (surtout les corticosurrénalomes), la maladie de Cushing (avec surcharge pondérale et croissance ralentie), le syndrome de MEADOR et les sécrétions ectopiques d'ACTH, les tératomes producteurs de cortisol.

VI-2-3-Autres

Dans les tumeurs hypophysaires multicentriques de l'ACTH par exemple, il a été rapporté des manifestations du syndrome de Cushing : c'est le cas de la néoplasie endocrinienne multiple I ou de Wermer (52).

VII-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

VII-1-SYDNROME DE CUSHING IATROGENE

VII-1-1-Apport exogène de glucocorticoïdes

On assiste alors à un tableau d'hypercortisolisme pur sans signe androgénique ni minéralocorticoïde. L'axe hypothalamo-surrénalien est mis au repos. L'ACTH est indétectable avec cortisolémie le matin et CLU bas et une absence de réponse aux différents tests.

VII-1-2-Apport exogène de synachtène retard

Utilisé pour ses propriétés antioedémateuses et anti-inflammatoires, il peut être à l'origine d'un syndrome de Cushing avec élévation du cortisol, des androgènes et inhibition d'ACTH.

VII-2-SYNDROME SURRENOGENITAL

L'hyperplasie congénitale surrénalienne correspondant à un déficit enzymatique intervenant dans la synthèse du cortisol. Il existe un excès d'androgènes sous l'action de l'ACTH, secondaire à l'hypocortisolisme. Il peut s'associer au syndrome de Cushing (66).

VII-3-OBESITE

Coupable ici d'hypercorticisme d'entraînement, où l'obésité par elle-même induit une accélération du métabolisme du cortisol. Mais ici, la surcharge adipeuse est généralement diffuse, sans catabolisme protidique ni amyotrophie et le cortisol plasmatique salivaire et le CLU sont normaux comme la freination.

VII-4-SYNDROME DE NELSON

Il est la conséquence, après surrénalectomie bilatérale chez des patients développant un syndrome de Cushing, d'une tumeur hypophysaire produisant de l'ACTH, en l'absence d'inhibition des corticoïdes sur la structure hypophysaire (48) (51).

VII-5-HYPERCORTISOLISME SANS SYNDROME DE CUSHING

Dans certaines situations physiologiques ou pathologiques, on peut observer des signes cliniques ou biochimiques d'hypercorticisme. Ils sont dus à une hypersécrétion d'ACTH hypophysaire. Cet état souvent modéré est transitoire et régresse, disparaissant avec celle de la cause.

VII-5-1-Grossesse : les œstrogènes élèvent la CBG avec parallèlement augmentation du cortisol plasmatique sans hypercortisolisme (puisque la fraction libre est inchangée et seule active). C'est au troisième trimestre que s'installe cet état (la freination nécessite de plus fortes doses de Déxaméthasone, peut-être dû à un accroissement de CRF (placentaire), d'ACTH (suite au CRF ?), ou à la progestérone de part ses effets antiglucocorticoïdes (résistance à ces derniers avec cortsolémie accrue).

VII-5-2-Dépression : ici le cycle de 24 heures du cortisol est perdu ; il s'agit plutôt de signes biologiques que cliniques ; l'amélioration est visible après traitement par antidépresseurs.

VII-5-3-Résistance primitive au cortisol sans signe d'insuffisance surrénale (52).

VII-5-4-Alcoolisme : quelques cas de pseudo-Cushing ont été observés (48) avec anomalies hormonales et/ou cliniques. Le sevrage permet d'en faire le diagnostic différentiel.

VII-5-5-Stress : tout état de stress s'accompagne d'un hypercortisolisme sans signe clinique (chirurgie, maladie aiguë, maladie chronique, brûlure, diabète déséquilibré) avec dissociation du rythme sécrétoire d'ACTH (48) (52).

VII-5-7-Anorexie mentale : le Cushing fait partie des désordres endocriniens observés dans l'anorexie ; les stéroïdes urinaires sont élevés ; la freination faible est sans réponse ; la prise de poids rétablit alors les valeurs normales (50).

VIII-TRAITEMENT

Nous ne ferons que citer ici les moyens dont nous disposons actuellement pour traiter le syndrome de Cushing et les indications respectives des étiologies les plus courantes.

VIII-1-MALADIE DE CUSHING

VIII-1-1-La chirurgie hypophysaire

L'adénomectomie sélective (l'adénome étant retrouvé dans plus de 80 % des cas) de première intention par voie transsphénoïdale est de nos jours le traitement de choix, avec retour à l'intégrité de l'axe concerné. Une préparation médicale par l'OP'DDD ou le Kétoconazole est souvent utilisée en cas de maladie sévère ou évoluée facilitant l'intervention. Cette dernière est encadrée par une couverture de glucocorticoïdes (parfois pendant des années après) pour éviter toute décompensation aiguë de l'insuffisance corticotrope inévitable après cette chirurgie (48) (51).

VIII-1-2-L'irradiation hypophysaire

Associée ou non à un traitement médical à visée haute, il est parfois nécessaire d'attendre un délai de plusieurs mois à plusieurs années avec de bons résultats chez l'homme, la guérison étant inférieure à la chirurgie. Compte tenu de la survenue d'une insuffisance antéhypophysaire et de complications, la radiothérapie conventionnelle est alors de choix pour les macroadénomes ou en cas d'atteinte des sinus caverneux. On dispose aussi de l'irradiation à haute énergie, de l'implantation de radioisotopes intrasellaires et de la radiothérapie multifaisceaux à rayons gamma (48) (51).

VIII-1-3- La surrénalectomie bilatérale

Son indication reste réservée aux échecs des thérapeutiques médicales, récidives hypophysaires et contre-indication à la chirurgie haute. La déprivation brutale en cortisol induit une élévation du taux d'ACTH avec mélanodermie marquée et selle turcique déformée : c'est le syndrome de Nelson (20 à 35 %). Elle nécessite une supplémentation en gluco et minéralocorticoïde (67).

VIII-1-4-Le traitement médical (48) (51) (52)

VIII-1-4-1-à visée haute

Il vise à réduire la sécrétion d'ACTH et est proposé dans certains cas de macroadénomes inopérables. La cproheptadine, le valproate de sodium (agit sur le CRP), la bromocriptine et la somatostatine sont prescrits.

VIII-1-4-2-à visée basse

VIII-1-4-2-1-L'OP'DDD : c'est un dérivé du DDT (insecticide) bloqueur enzymatique de la synthèse du cortisol avec activité cytolytique et antitumorale corticosurrénalienne (respectant l'ovaire et le testicule). Seul, il réduit le volume et la symptomatologie de 80 % des patients. Sa meilleure indication semble être le contrôle de l'hypercorticisme avant radiothérapie ou chirurgie hypophysaire ou surrénalienne.

VIII-1-4-2-2-La Métopirone : agissant comme inhibiteur de la synthèse du cortisol et à long terme augmentant l'ACTH, la molécule est conseillée en cas de radiothérapie hypophysaire pouvant limiter la montée d'ACTH.

VIII-1-4-2-3-L'Aminoglutéthimide : il bloque la stéroïdogénèse ; d'action rapide son efficacité est inconstante avec phénomène d'échappement.

VIII-1-4-2-4-Le Kétoconazole : antifongique, il bloque la production de stéroïdes surrénaliens et testiculaires ; selon les prescripteurs, il est préféré à l'OP'DDD.

VIII-1-4-2-5-L'étomidate (anesthésique) et le RU 486 (antagoniste périphérique) ont été utilisés.

VIII-2-SECRETION ECTOPIQUE D'ACTH

Lorsque c'est possible, il faut réaliser l'ablation chirurgicale de la source d'ACTH. Malheureusement, la tumeur est souvent non curable techniquement de part ses caractéristiques (sauf pour le carcinoïde bronchique). En cas de traitement étiologique impossible, on réalise une surrénalectomie chimique ou chirurgicale.

VIII-3-ADENOME

Le traitement est chirurgical et sélectif (surrénalectomie unilatérale) avec couverture substitutive. La guérison est de 100 %.

VIII-4-CORTICOSURRENALOME

Après une préparation médicale, il est logique de faire une surrénalectomie la plus large. Malheureusement, l'existence de micrométastases fait que la récidive est précoce justifiant la mise en route du seul traitement antimitotique qu'est l'OP'DDD à doses

maximales tolérées. Radiothérapie et chimiothérapie conventionnelles ne sont pas efficaces ici.

VIII-5-AUTRES ETIOLOGIES

* Hyperplasie macronodulaire et syndrome de MEADOR : le traitement est la surrénalectomie bilatérale avec substitution médicale à vie.

* Tumeurs à CRF : le traitement est identique aux sources ectopiques d'ACTH.

CHAPITRE 3

« L'OSTEOPOROSE CORTISONIQUE »

L'ostéoporose cortisonique est la première cause des ostéoporoses secondaires et la troisième cause d'ostéoporose après celle du type I et II (regroupées sous le nom de commune). Elle même comprend une origine iatrogène, au cours d'un traitement prolongé par corticothérapie, et une origine que l'on peut qualifier de « primitive » lors de la maladie de Cushing où il existe une sécrétion exagérée de glucocorticoïdes endogènes par les glandes surrénales.

Nous allons revenir dans un premier temps sur les généralités de l'ostéoporose avant d'aborder les mécanismes spécifiques conduisant à l'ostéoporose cortisonique différant de sa forme commune.

I-RAPPELS

I-1-DEFINITION DE L'OSTEOPOROSE

Il s'agit là d'une affection diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture osseuse ayant pour conséquence une augmentation de la fragilité osseuse et du risque de fracture (68).

Les prémices de cette définition remontent dans les années 30-40 ou ALBRIGHT définit l'os comme étant insuffisamment calcifié, les études histomorphométriques réalisées par MEUNIER et BORDIER dans les années 60-70 affinent les caractéristiques par une réduction du tissu osseux par rapport au volume total de l'os (69).

Dès 1983, RIGGS et al. ont proposé de diviser les ostéoporoses primitives, c'est-à-dire, physiologiques, en deux types :

- **Type I ou trabéculaire** : il correspond à l'ostéoporose post-ménopausique (6 femmes pour 1 homme), touchant l'os trabéculaire, survient entre 50 et 70 ans. Il se manifeste surtout par des tassements vertébraux et des fractures de l'avant-bras (POUTEAU-COLLES).

- **Type II ou cortical** : il atteint les corticales osseuses et correspond à l'ostéoporose sénile, survient après 75 ans dans les deux sexes, n'est pas hormono-dépendant. L'atteinte typique est la fracture du col du fémur. La perte osseuse touche aussi l'os trabéculaire de cette ostéoporose une conséquence du vieillissement.

Jusqu'à ces dernières années, le diagnostic de l'ostéoporose était porté devant la survenue d'un tassement vertébral, d'une fracture du col fémoral (71). Afin d'éviter tout accident, tout du moins d'en apprécier le risque de survenue, les mesures de la densité osseuse (ou densitométrie) ont permis d'établir sous l'égide de l'OMS une définition densitométrique ou « opérationnelle » de l'ostéoporose comme suit : une baisse de la masse osseuse comprise entre 1 et 2,5 écarts type par rapport à la valeur moyenne de celle des sujets jeunes (T-score) définit une masse encore appelée ostéopénie ; une baisse supérieure à 2,5 définit l'ostéoporose présumée ; la survenue de fracture correspond à l'ostéoporose avérée (70).

I-2-ETIOPATHOGENIE DE L'OSTEOPOROSE COMMUNE

I-2-1-Evolution de la masse osseuse au cours de la vie *(Figure n°17)*

Il existe une grande disparité des résultats obtenus quant à l'âge de début de l'ostéopénie physiologique et au pourcentage de perte osseuse, selon les sites étudiés et les méthodes de mesure. On peut cependant retenir trois éléments pouvant l'expliquer :

- l'importance des sollicitations mécaniques inégales selon les pièces osseuses ;
- la survenue d'altérations arthrosiques qui elles accroissent le capital osseux ;
- la calcinose artérielle (notamment aortique).

Un certain nombre de faits ont été établis :

- La masse osseuse moyenne des hommes (72) est constamment supérieure à celle des femmes ; celle des sujets de race noire est supérieure à celle des sujets de race blanche, sexe pour sexe, et à celle des sujets de race jaune.

- La perte d'os cortical débute entre 40 et 45 ans chez la femme et 10 ans plus tard chez l'homme (de 0,3 à 0,5 % par an) ; la perte d'os trabéculaire est effective dès la fin de la croissance osseuse (1,2 % par an) (73).

- Chez la femme, l'os se raréfie après la ménopause avec une phase d'accélération de la perte sur 8-10 ans de l'ordre de 10 % ; on observe aussi une véritable disparition de l'architecture de l'os trabéculaire, supprimant ainsi la possibilité de reconstruction (disparition des travées préexistantes) (76).

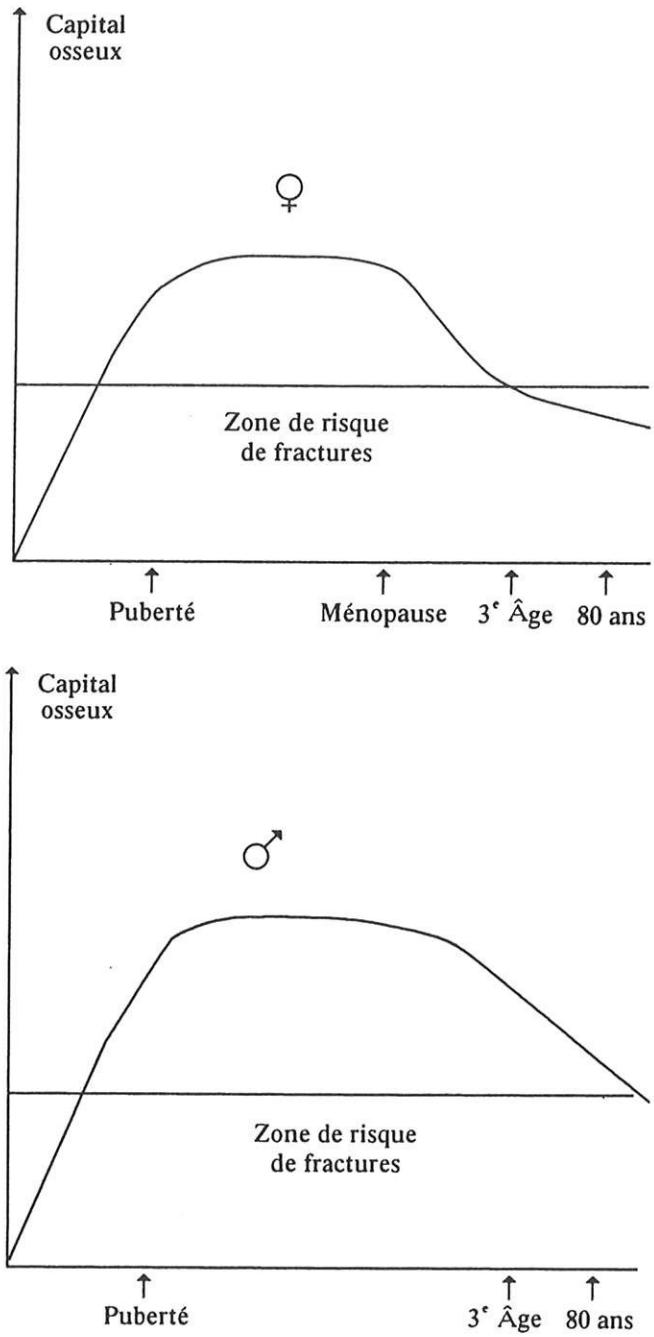


Figure n°17

I-2-2-Modifications du métabolisme phosphocalcique avec l'âge

La perte calcique est pratiquement constante chez le sujet âgé, due à un déficit de l'alimentation et de l'absorption digestive du calcium, ainsi qu'une détérioration de la fonction rénale, une carence en albuminémie (le calcium ionisé restant stable).

On constate aussi une élévation de la PTU circulante (dès la sixième décennie), une diminution de la 1,25 $(OH)_2$ D (par déficit enzymatique rénale) responsable de la faible quantité de Ca absorbé.

I-2-3- Le pic osseux

Le pic de masse osseuse noté à la fin de la période de croissance osseuse conditionne ce qui se passera 20 à 50 ans plus tard. Il est donc essentiel de conserver ou encore mieux d'augmenter son capital osseux dès les trente premières années afin de ne pas descendre sous le seuil fatal fracturaire spontané des os.

I-2-4-Facteurs génétiques

Outres ceux observés dans le cas de l'évolution de la masse osseuse vu précédemment, l'existence d'une ostéoporose chez la mère ou une sœur, constitue un facteur de risque. Récemment, des études ont mis en évidence chez les australiens une relation entre masse osseuse et génotype du récepteur de la vitamine D.

Le morphotype : les sujets minces sont plus exposés que les sujets de forte corpulence.

I-2-5-Facteurs mécaniques

La sédentarité aggrave la perte osseuse, tout comme l'absence d'activité physique. A l'inverse, l'exercice soutenu mais non exagéré est bénéfique pour le capital osseux. Toutefois, on a pu observer chez les marathoniennes et chez les sportives de très haut niveau une ostéoporose importante liée à une aménorrhée secondaire à des troubles endocriniens dus à l'exercice lui-même.

Le rôle des chutes est extrêmement présent après 70 ans dans le déterminisme des fractures : lumière, tapis, troubles articulaires, médicaments (antihypertenseurs, antidiabétiques, digitaline), baisse de la vision, épilepsie, escaliers, sont à considérer.

I-2-6-Autres facteurs toxiques

Le tabagisme (annulant l'effet bénéfique des œstrogènes, limitant l'activité physique), l'alcoolisme, le café ont probablement un rôle néfaste ; de même que le déficit en vitamine K (intervenant dans le métabolisme de l'ostéocalcine fixant les cristaux d'hydroxyapatite) contribue à la perte osseuse.

I-2-7-Carence œstrogénique après ménopause

Le déficit hormonal est responsable d'un hyperremodelage avec accentuation de la résorption, aboutissant à la perforation des travées osseuses (74) (75).

I-2-8-Les modifications de la microarchitecture

La perte osseuse résulte d'un bilan négatif des différentes phases du remodelage osseux, qui par l'intermédiaire des BRU (Bone Remodeling Unit) assure le renouvellement du tissu osseux.

Or, comme nous le verrons, toute accélération du remodelage se traduit par une augmentation du recrutement, c'est-à-dire de la « natalité » de ces BRU avec déficit osseux final.

Dans l'ostéoporose commune, le perte osseuse est due :

- soit à un amincissement des travées, sans diminution de leur nombre (lié à l'âge) ;

- soit à la perforation et la disparition des travées les plus minces avec diminution de leur nombre et augmentation des distances intertrabéculaires (liée à la ménopause) ;
- soit, le plus souvent, à l'association des deux, l'amincissement facilitant leur perforation par le ostéoclastes.

La perte osseuse liée à l'âge résulte d'un déséquilibre du couplage entre les phases de résorption et formation avec en fin de cycle une quantité d'os formé inférieure à celle

résorbée. Elle s'accompagne d'une diminution de la période de formation donc de la durée d'activité des ostéoblastes différenciées. La vitesse d'élaboration d'os quotidien reste inchangée (vitesse d'apposition ostéoblastique normale). Ces ostéoblastes ne sont plus capables de synthétiser la matrice osseuse en quantité suffisante pour combler les lacunes. Cependant, la matrice est normalement minéralisée.

A ce stade d'amincissement des travées, la perte osseuse est théoriquement réversible. Elle devient irréversible lorsque ces travées sont perforées (avec résistance mécanique amoindrie) non pas du fait de l'accentuation de la résorption osseuse mais simplement parce que les ostéoclastes passent au travers de ces travées (78).

Comme nous l'avons décrit dans la ménopause, la carence œstrogénique accélère la natalité des BRU, stimule la résorption due soit à la présence d'ostéoclastes plus actifs soit à un plus grand nombre au niveau de chaque site d'activité.

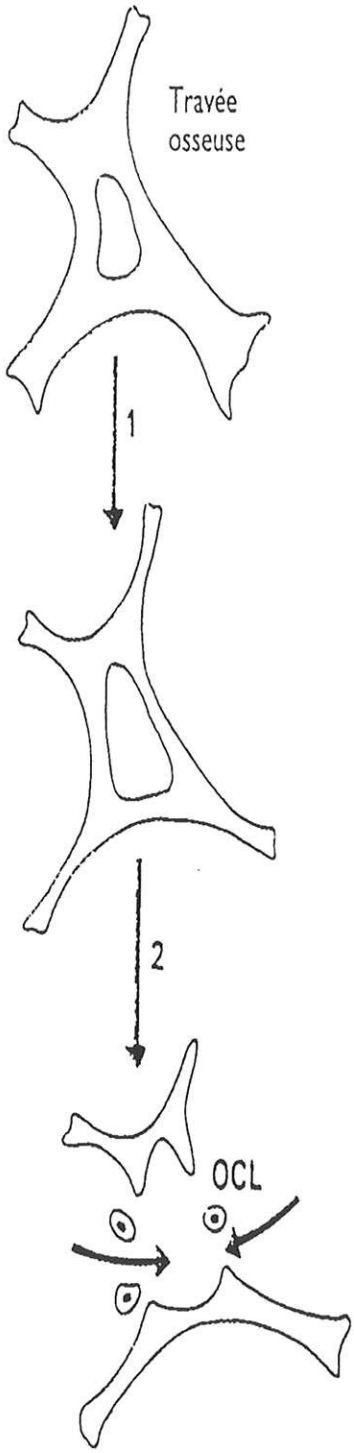


Figure n°18

(OCL : ostéoclastes)

I-3-DIAGNOSTIC POSITIF

Le plus souvent, le diagnostic est posé devant l'apparition de brusques douleurs rachidiennes accompagnant un tassement vertébral.

D'autres fractures peuvent survenir pour un traumatisme modéré voire absent au niveau du col fémoral, du poignet ou de l'extrémité supérieure de l'humérus. Ce sont les trois premières fractures auxquelles sont exposés les sujets ostéoporotiques (77), sans oublier les fractures des côtes, des orteils, du sacrum, les fissures osseuses et les fractures de fatigue (difficiles à déceler radiologiquement au début). A cet instant, elle est bien évidemment confirmée sur la radiologie.

La découverte peut être fortuite lors d'un bilan radiologique, s'inscrire dans le cadre d'un suivi d'une pathologie mais on doit toujours s'attacher à mettre en évidence les facteurs de risque comme les antécédents héréditaires, l'âge de la ménopause (naturelle ou provoquée), la notion de corticothérapie prolongée, l'abus d'alcool, le tabagisme, l'immobilisation.

I-3-1-Signes cliniques

Ce sont des rachialgies dorsales et/ou lombaires aiguës (après sensation de craquement) avec impotence fonctionnelle (79), irradiations locales possibles, intense, obligeant le patient à rester allongé, à la faveur du port de charges, mais s'atténuent progressivement sur 3 à 4 semaines pour disparaître en 6 à 8 semaines ; chroniques, mal systématisées, d'allure mécanique, banales et calmées par le repos, entre les phases aiguës.

Sauf dans d'exceptionnels cas, les tassements vertébraux ne s'accompagnent jamais de compression médullaire ou rarement de radiculalgies. S'y associent des douleurs à la pression des épineuses et des contractures musculaires segmentaires (51).

* Cyphose : associée à un trouble de la statique, elle est dorsale (T_4-T_7) à grand rayon avec saillie antérieure et cou déjeté en avant, tassement du tronc avec impactation des côtes dans le bassin.

* Réduction de la taille en hauteur : conséquence des tassements, elle peut atteindre 1,8 mm par an (moyen de suivi de l'évolution) (52).

I-3-2-Signes radiologiques

Les radiographies standards (dorsolombaires, face et profil) montrent des vertèbres *(Figure n°19)* biconcaves, en coin antérieur ou fracturées (fracture d'un plateau ou en galette), avec hypertransparence des corps (raréfaction trabéculaire du tissu spongieux), stries verticales par disparition des piliers horizontaux (79), corticale amincie mais visible de haut en bas comme un « liseré de deuil ».

Les os ont une corticale amincie aussi.

Les tassements se caractérisent surtout par un respect du mur postérieur et de l'arc postérieur, prenant alors différentes formes géométriques, 5 vertèbres réduites après quatre ans, siégeant principalement entre T11 et L2.

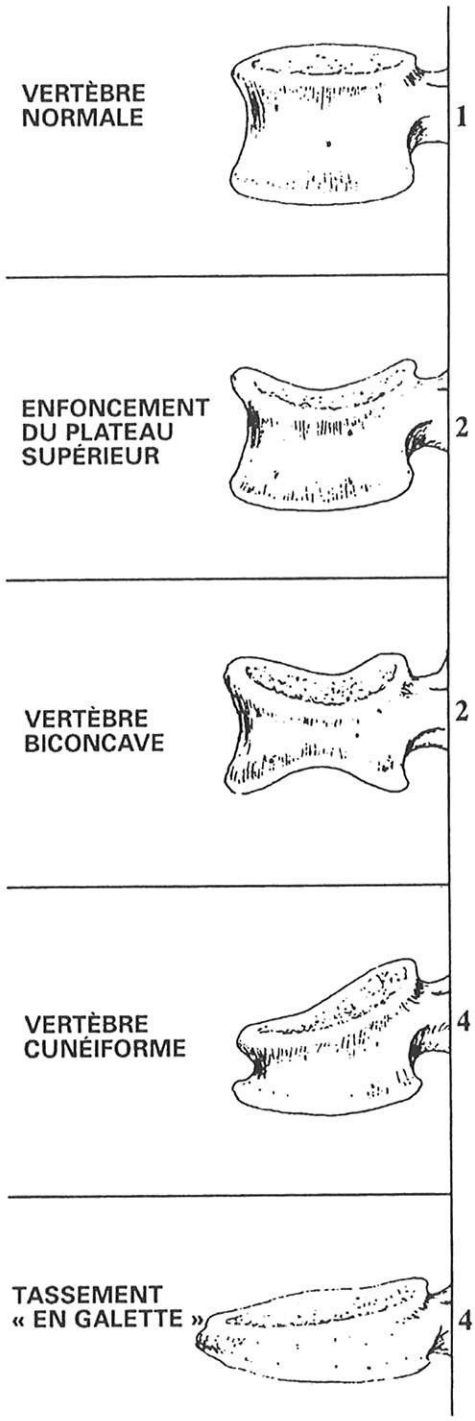


Figure n°19 : Schémas d'après MEUNIER PJ.

Le rachis cervical en est strictement exclus.

La protusion des disques intervertébraux dans les corps vertébraux détermine des nodules de SCHMORL (80).

I-3-3-La densitométrie osseuse lombaire

Elle contribue à quantifier le degré de minéralisation et à préciser le siège des vertèbres les plus atteintes. Comme nous l'avons indiqué plus haut, les indications de sa réalisation sont maintenant bien définies.

I-3-4-Signes biologiques

- Le bilan ne montre aucune anomalie biologique et surtout il n'y a ici jamais de syndrome inflammatoire(79).
- La calcémie, la calciurie, la phosphorémie, les phosphatases alcalines, la numération, l'électrophorèse des protéines sérique et urinaires ainsi que la vitesse de sédimentation sont normales.
- La PTH et vitamine D sont plus ou moins normales.
- En cas de tassements récents ou fractures de côtes, on peut observer une élévation de la vitesse de sédimentation, des PAL, de l'hydroxyprolinurie et calciurie (79) (2).
- L'hypercalciurie peut se voir en cas d'ostéoporose idiopathique du sujet jeune, hyperthyroïdie ou hyperparathyroïdie et immobilisation (82).

I-4-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I-4-1-Reconnaître ce qui n'est pas une ostéoporose (79) (51) (52)

I-4-1-1-L'ostéomalacie : c'est un trouble de la minéralisation osseuse, avec modification du bilan phosphocalique et correspond à une carence en vitamine D.

I-4-1-2-L'hyperparathyroïdie : la PTH circulante est élevée et inappropriée à celui de la calcémie.

I-4-1-3-Ostéopathies raréfiantes malignes : un tassement peut survenir sur une métastase, le plus souvent lytique. La biopsie osseuse, l'anatomopathologie et la recherche d'une tumeur primitive confirment le diagnostic. Il peut s'agir d'un myélome prenant l'aspect d'une ostéose décalcifiante.

I-4-2-L'ostéoporose idiopathique juvénile et du sujet jeune

La première touche l'adolescent, en période prépubertaire (entre 7 et 14 ans) ; elle est axiale et périphérique et reprend les signes habituels de l'ostéoporose primitive (79). La maladie guérit spontanément en 2 à 4 ans, avec séquelles plus ou moins graves. L'étiopathogénie est mystérieuse mais semblerait s'orienter vers un déficit de l'absorption du Ca et une hyperparathyroïdisme : peu de chose évalue la deuxième : elle concerne surtout le sexe masculin où le facteur traumatique joue un rôle plus important. Il ressort chez l'homme l'influence probable de certains déficits hormonaux androgéniques et œstrogéniques. Il faut rechercher un alcoolo-tabagisme.

I-4-3-Causes secondaires

Très nombreuses à ce jour, nous nous contenterons de les citer en dehors de l'ostéoporose cortisonique (83) :

- polyarthrite rhumatoïde,
- syndrome de TURNER et KLINEFELTER,
- grossesse,
- hyperthyroïdie,
- scorbut,
- hypogonadisme (85),
- diabète,
- hypercalciurie idiopathique,
- anorexie mentale,
- immobilisation,
- origines toxiques ou médicamenteuses (84) : alcool, tabac, anticonvulsivants, héparine, hormones thyroïdiennes, analogues de la LH-RH.
- Causes rares : mastocytose, ostéogénèse imparfaite, ostéodystrophie rénale, transplantation, hémocromatose, entérocolopathie inflammatoire, hépatopathie chronique, acromégalie, bronchite chronique et artérite des membres inférieurs, maladie d'EHLER-DANLOS, de MARFAN et homocystinurie, syndrome de MENKES.

II-L'OSTEOPOROSE CORTISONIQUE

L'ostéoporose cortico-induite est reconnue depuis 1932, lorsque Cushing décrit pour la première fois une « décalcification » du squelette comme principale caractéristique de l'hyperplasie surrénalienne secondaire à un adénome hypophysaire sécrétant l'ACTH en excès (86).

En raison du peu de cas de syndrome de Cushing observé, la perte osseuse liée au glucocorticoïdes était peu étudiée jusqu'à ce que l'utilisation des corticoïdes à doses thérapeutiques, dans les années 50, amènent à observer une fréquence accrue de fractures ostéoporotiques. Dès 1961, Frost a pu décrire les modifications histomorphométriques sur biopsies osseuses chez des patients traités par corticoïdes, alors que Curtis remarqua l'augmentation (87) du nombre de tassements vertébraux lors d'une prise prolongée de cortisone.

Les rapides progrès techniques, tant à l'échelon biologique que cellulaire, ont amené de nombreux chercheurs et équipes multidisciplinaires à se pencher sur les mécanismes par lesquels les corticoïdes, exogènes ou endogènes menaçaient le capital osseux et exerçaient ses effets délétères (89).

Ceci ne fut pas chose simple. En effet, au tout début l'idée avait germé que seule la PTH (découverte en 1960) était l'hormone régulant le calcium en agissant directement sur l'os, mais la découverte de nombreux facteurs sanguins et hormonaux locaux (comme la calcitonine et la vitamine D3) ont modifié, depuis les années 70, l'approche du métabolisme osseux et de sa régulation.

Si bien que les études qui se succédaient montraient pour les corticoïdes tantôt des effets inhibiteurs, tantôt des effets stimulants, et lieu-dépendant (in vivo, in vitro) et même récemment pour une meilleure représentativité des actions au niveau de la cellule humaine, animaux-dépendants (souris, rat et calvaria) (90) (94) (95).

Dans le premier chapitre nous avons détaillé l'ensemble des facteurs agissant sur le remodelage osseux normal qu'ils soient dans la circulation générale ou considérés comme facteurs locaux. Tous ces facteurs interviennent à leur niveau avec leurs propres spécificités

dans les mécanismes de l'ostéoporose cortico-induite (99) (100) que nous nous efforcerons de regrouper et de détailler dans la physiopathologie.

Quoi qu'il en soit, ces mécanismes sont identiques dans l'ostéoporose cortisonique « iatrogène » (corticothérapie) et endogène (maladie ou syndrome de Cushing) ; classiquement, 7,5 mg d'équivalents prednisone (correspondant à la sécrétion physiologique du cortisol dans le corps humain) administrés dès le début d'un traitement, de façon quotidienne et prolongée sur six mois, influencent le risque ostéoporotique (92) (93).

D'ailleurs, aucune dose limite n'a été mise en évidence en raison de la susceptibilité de chacun. Une déminéralisation lombaire a même été trouvée chez des patients traités au stade initial de la maladie rhumatologique (Polyarthrite) pour des doses de 1 à 5 mg d'équivalents prednisone. Toutes les voies d'administration sont incriminées, y compris le schéma thérapeutique de 1 jour sur 2.

A côté de la régulation paracrine du couplage entre ostéoblastes et ostéoclastes au sein de BRU, liant formation et résorption, il existe une régulation endocrine qui s'exerce sur cet équilibre.

Nous allons ainsi séparer les effets endocrines des effets paracrines des corticoïdes.

II-1-LES EFFETS ENDOCRINES

Pendant longtemps, la description d'une accélération de la résorption par ostéoclaste a fait son chemin. Or, de nombreux travaux ont permis de dégager un profil biologique où prédomine un profil de dépression de la formation osseuse :

* Diminution de l'ostéocalcine et des autres marqueurs biochimiques de l'ostéoformation (96).

* Diminution de l'absorption digestive active du calcium en rapport avec une diminution de la synthèse de la protéine transporteuse du Ca (la Ca BP) (90).

* Excrétion urinaire accrue du calcium (97).

* Hyperparathyroïdie secondaire, impliquée dans la relative et faible activation des ostéoclastes, dû à (98) :

. hypocalcémie et hypercalciurie,

. stimulation directe des cellules parathyroïdienne par les corticoïdes,

. potentialisation de la réponse des cellules osseuses à la PTH.

* Inhibition sévère de la sécrétion ACTH-dépendante des androgènes surrénalienns.

* Hypogonadisme par effet antigonadotrope des corticoïdes et à l'induction de la synthèse de la sex-binding globulin qui réduit la biodisponibilité des stéroïdes sexuels, avec réduction de la testostérone et des œstrogènes.

II-2-LES EFFETS PARACRINES

* Inhibition de l'ostéoblastogénèse, avec inhibition du recrutement des précurseurs ostéoblastiques et de leur maturation. Les glucocorticoïdes agissent sur des agents anti-anabolisants (101) (104).

Les récentes (102) (118) études s'orientent vers l'apoptose (mort cellulaire programmée) des ostéoblastes et ostéocytes augmentée par les glucocorticoïdes.

En effet, la mort de ces éléments a pu être quantifiée de 28 à 40 %, avec une prévalence pour les ostéocytes.

Leur contribution dans la perte osseuse peut s'expliquer comme suit : le réseau d'ostéocytes (bloqués dans leurs logettes) participe à la détection des micro destructions locales et à la transmission des signaux conduisant à la séparation lors du remodelage (103). Cette déconnectivité due à l'apoptose compromet ce mécanisme faisant de l'accumulation des destructions locales une fragilité osseuse par insuffisance de matière. Il faut noter que ce phénomène d'apoptose est cumulatif et irréversible.

Ces recherches ont même mis en évidence une diminution de la natalité des précurseurs ostéoclastiques, s'accordant avec les articles publiés récemment qui confirment que l'activation résorptive semble plus résulter de l'hyperparathyroidisme secondaire.

La conséquence logique à long terme est une diminution de l'activité globale des ostéoclastes, ajoutée de surcroît à un effet direct des corticoïdes sur ces cellules, avec réduction des capacités de synthèse protéique.

* La synthèse de nombreux éléments protidiques de la matrice osseuse est médiée par l'action directe/indirecte des corticoïdes sur la transcription et la stabilité de leur propre ARN messager.

Il s'agit du collagène de type I, de l'ostéocalcine (déjà vue) (105) mais aussi des facteurs régulateurs locaux comme l'IGF-I et II et les protéines transporteuses dont ils dépendent (IGF-Binding protein -3, -4 et -5) qui voient leur taux diminuer. L'IGF-5 se fixe au cristal d'hydroxyapatite et constitue une réserve de l'IGF-I (106) (109) (112).

* Diminution de la synthèse d'IL-6 alors que les récepteurs pour l'IL-6 des cellules osseuses augmentent ; réduction de l'IL-2 et de l'IL-6 (106).

* Ils augmentent l'expression du récepteur à la PTH à la surface des ostéoblastes et induisent un état d'hyperparathyroïdie fonctionnelle (106) (110).

* Ils réduisent l'activité du TGF-β, des PGE-2 (111) et modifient l'architecture des fibres d'actine du cytosquelette (106) (107).

* Ils augmentent la production de la collagénase, de la métalloprotéinase MMP-1 et de l'activateur du plasminogène (104).

* De plus, ils participent à l'apparition d'une myopathie avec amyotrophie et réduction de la force musculaire, qui retentit sur l'os par une baisse de la trophicité (108) (117).

II-3-SUR LE PLAN HISTOLOGIQUE OSSEUX

Voici ce que l'on peut observer (114) (115) (116) :

* Baisse du nombre d'ostéoblastes et de leurs précurseurs.

* Baisse de la production quotidienne de la matrice protéique.

* Accroissement de la natalité des BRU.

* Diminution du volume trabéculaire osseux (vertèbres).

* Amincissement des travées lié à la réduction de la vitesse d'apposition ostéoblastique et de l'épaisseur des unités structurales élémentaires du fait d'un raccourcissement de la période d'activité des ostéoblastes, sans perforation ou amputation complète des travées, comme dans l'ostéoporose post-ménopausique (ce qui n'est pas sans intérêt pour le traitement), sans baisse du nombre de travées permettant une relative conservation de la connectivité du réseau trabéculaire (119).

* Diminution d'os nouvellement formé correspondant à la réduction du « mean wall thickness » (120) (121).

* Les travées sont encochées et les bordures plissées, caractéristiques du syndrome de Cushing.

* Hausse des surfaces ostéoïdes.

* Amincissement des corticales.

* Vitesse de calcification normale.

Fait important que nous verrons plus en profondeur ultérieurement, ces observations à l'échelle de la microarchitecture, correctement conservée, pourraient expliquer la réversibilité partielle de l'ostéoporose à l'arrêt de la corticothérapie, contrairement à l'ostéoporose commune, laissant augurer de meilleurs résultats d'actions d'agents ostéoformateurs pour la reconstruction osseuse. Cela dit, une corticothérapie prolongée avec perforation des lamelles ou une femme ménopausée sans substitution hormonale, peut provoquer des lésions irréversibles. Le sujet jeune peut lui récupérer une masse et une résistance mécanique sensiblement normale à la fin du traitement.

II-4-LES SIGNES CLINIQUES

Les manifestations fonctionnelles de l'ostéoporose cortisonique diffèrent peu de celles de l'ostéoporose commune, certaines différences cependant nous orientant plutôt vers cette origine « secondaire ».

Ce sont là aussi la répétitivité des tassements vertébraux à quelques semaines d'intervalle qui révèlent la maladie (116) (51) (52).

Bien sûr, il faut toujours garder à l'esprit les autres sites fracturaires possibles que sont les côtes, les branches pubiennes et les os longs.

Les tassements sont alors symptomatiques, les douleurs (rachialgies) peu intenses (104) (116), vraisemblablement en raison de l'action antalgique des glucocorticoïdes. Ce sont les radiographies qui en font le diagnostic avec parfois une cyphose très marquée voire invalidante (119).

II-5-LES SIGNES BIOLOGIQUES

Le métabolisme phosphocalcique est très peu perturbé, les taux circulants étant dans la limite de la normale. Les marqueurs biochimiques de la formation osseuse sont diminués (notamment l'ostéocalcine) dans des proportions modérées mais visibles.

On peut observer une tendance à l'hypocalcémie, l'hypercalciurie, l'hyperhydroxy-prolinurie (marqueur de la résorption), une augmentation des PAL et de la PTH, et ce de façon inconstante (85) (104) (116).

II-6-LES SIGNES RADIOLOGIQUES

Ils sont plus spécifiques dans l'interprétation des clichés (81) (85) (115) :

* Hypertransparence des corps vertébraux avec aspect finement grillagé de la trame puis déshabitation radiologique (par opposition à l'aspect peigné de l'ostéoporose commune).

* Fractures par insuffisance osseuse.

* Cals osseux anormaux et volumineux, hyperdenses après fractures des côtes, avec consolidation dans des délais normaux.

* Hypertransparence du crâne avec plages pseudoostéolytiques conséquence de l'hyperparathyroïdisme secondaire (aspect spécifique du syndrome de Cushing) (116) (124).

* Hypertransparence des phalanges distales (l'ostéopénie n'ayant pas encore gagnée les phalanges proximales).

* Nécroses osseuses (décrite dans la littérature).

* Epaississement nettement visible de la corticale des plateaux supérieurs des corps vertébraux (très pathognomonique) (116) (51).

Au total, cette dualité d'actions directes et indirectes sur les deux populations cellulaires osseuses aboutit au découplage de la résorption et de la formation au niveau des BRU dont le taux de natalité, même s'il est accru, laissent après chaque cycle de remodelage un solde négatif se traduisant à l'échelon tissulaire par une perte de la masse osseuse.

III-TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE CORTISONIQUE

Depuis la découverte en 1932 par Cushing de la maladie qui portera son nom et de l'avènement des corticoïdes quelques années plus tard, les recherches et publications médicales se sont avant tout concentrées sur l'ostéoporose cortico-induites, c'est-à-dire iatrogène, le peu de patients atteints d'un syndrome de Cushing étant insuffisant pour la mise en place d'un schéma spécifique thérapeutique.

L'apport de nouvelles molécules sur le marché a fait progresser ce domaine puisque l'ensemble des résultats de ces études médicamenteuses (dans les hypercorticismes iatrogènes) a apporté des informations intéressantes demandant à être extrapolées avec prudence à l'hypercorticisme primitif. Or, depuis peu, une classe toute particulière que sont les biphosphonates, a retenu une grande attention, car possédant un profil adéquat à la prévention primaire et secondaire et/ou curatif de l'ostéoporose cortisonique quelle qu'elle soit.

C'est pourquoi, de nos jours, les mesures thérapeutiques utilisées au cours de l'ostéoporose primitive sont empruntées pour l'ostéoporose secondaire.

Cependant, le traitement principal du syndrome de Cushing reste, comme nous l'avons déjà vu, celui de l'étiologie lorsque cette dernière est individualisable (hypophysectomie partielle ou totale, surrénalectomie uni- ou bilatérale, exérèse d'une tumeur sécrétant l'ACTH), permettant une régression de la symptomatologie clinique, y compris de

l'ostéoporose (arrêt de la production androgène des glucocorticoïdes et de leurs effets délétères osseux).

Nous nous attacherons dans ce chapitre à énoncer et décrire l'intérêt des thérapeutiques complémentaires, pouvant être initiales en l'absence d'étiologie retrouvée du syndrome de Cushing, pour réduire la perte osseuse occasionnée voir accroître le capital osseux.

III-1-MODIFICATION DES HABITUDES DE VIE

L'arrêt d'une intoxication alcoolique chronique, du tabagisme doivent être proposés.

Il faut conseiller un régime peu sodé (2 à 3 grammes par jour), lutter contre la sédentarité en entretenant une activité physique régulière (30 minutes à 1 heure par jour) (compatible avec l'état général) (116) (136).

III-2-MEDICAMENTS INHIBITEURS DE LA RESORPTION OSSEUSE

Tout médicament susceptible d'agir négativement au niveau de la moelle, sur les cellules souches, est capable d'entraîner secondairement une dépression de l'activité ostéoclastique à l'origine de la résorption osseuse.

Nous verrons deux médicaments ayant un effet direct sur l'ostéoclaste mature : les calcitonines et les biphosphonates.

II-2-1-La Calcitonine

Découverte par COPP en 1962, son rôle est essentiellement tourné vers le métabolisme phosphocalcique, faisant d'elle une hormone hypocalcémiante par inhibition de la résorption osseuse (136) :

- soit directement sur les ostéoblastes (arrêt de leur différenciation et de leur mobilité) ralentissant la déminéralisation,
- soit indirectement sur les ostéoblastes suite à l'effet anti-ostéoclastique, avec augmentation de la synthèse de la matrice extracellulaire (125).

Administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée (126) (car détruite dans le tractus digestif), les injections sont séquentielles à raison de 100 UI, 5 jours de suite tous les

21 jours pour une durée de un à deux ans, alternant avec 1,5 g de phosphore quotidien. Cette séquence n'a jamais réellement démontré son utilité pour réduire les fractures. La forme nasale, non commercialisée en France, a montré toutefois un intérêt pour un traitement quotidien.

SAMBROOK et al.(127) et ADACHI et al.(128) ont montré que la calcitonine additionnée au calcium et à la vitamine D augmentait la BMD trabéculaire vertébrale. D'autres études sont en désaccord avec cette réflexion, l'utilisation de la calcitonine restant controversée.

II-2-2-Les Biphosphonates

Ce sont des analogues de pyrophosphatases (125) (136) capables de fixer l'hydroxyapatite. Parmi les trois molécules commercialisées en France (Etidronate, Pamidronate et Clodronate) pour pallier aux état d'hyperactivité ostéoclastique, l'Etidronate (habituellement recommandée dans l'ostéoporose post-ménopausique) a prouvé l'augmentation significative de la BRD lombaire après un an, sans changement de la BMD fémorale (129) (130) (132).

Quant aux produits de nouvelles générations, parmi lesquels l'Alendronate, le Tiludroante et le Résidronate, le premier a suscité et obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans la prévention primaire de l'ostéoporose cortico-induite avec quelques essais dans le syndrome de Cushing avec l'efficacité escomptée.

Tous possèdent une activité anti-résorption variable d'un composé à l'autre, dont les mécanismes cellulaires et paracrines ne sont pas tous élucidés. En raison de leur capacité à bloquer l'agrégation des cristaux d'hydroxyapatite et à ralentir la dissolution de ces mêmes cristaux, ils ne sont administrés que sur une période de un à deux ans (131).

II-2-3-Le nitrate de galium

C'est un nouveau composé appelé à renforcer peut-être dans le futur l'arsenal thérapeutique dans les ostéoclastoses (125).

Les travaux et les études sont en cours.

III-3-LES MEDICAMENTS A TROPISME OSSEUX BENEFIQUE

III-3-1-Calcium et Vitamine D

Cette association prévient la perte osseuse sans l'annuler tant au niveau vertébral que fémoral, recommandant d'utiliser 1000 à 1500 mg/jour de Ca élément et 800 à 1200 UI de vitamine D. Certains dérivés vitaminiques ont la même efficacité, seul le calcitriol ayant été mal toléré avec hypercalciurie et hypercalcémie (127). Cependant, il peut être utilisé chez l'adulte jeune ou en cas de contre-indication aux biphosphonates(136).

En rétablissant la sécrétion de l'ostéocalcine réduite par les glucocorticoïdes (122), la vitamine D freine l'hyperparathyroïdisme (133) en améliorant l'absorption digestive du calcium.

III-3-2-Le Fluor

C'est le seul agent thérapeutique (134) (136) connu pour induire, du fait de son action mitogène sur les ostéoblastes, une augmentation significative de la masse osseuse, effet retrouvé dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique fracturaire, indication où il est préconisé.

Existant sous deux formes, le monofluorophosphate-carbonate de calcium ou le fluorure de sodium, accroissent le volume trabéculaire osseux de façon nette ainsi que les bordures ostéoïdes mais sans effet positif sur la corticale des os périphériques. L'utilisation prolongée (> 4 ans) à des doses de 50 mg/jour et plus ont un effet contradictoire puisque le fluor, malgré l'élévation de la formation osseuse consumant et déprimant les stocks de calcium, induit une hausse de l'hormone parathyroïdienne circulante, associée à une chute de densité minérale des os périphériques.

Par ailleurs, la survenue d'arthralgies, de fissures osseuses (habituelles dès le sixième mois), de résistance chez 30 à 40 % des ostéoporotiques, font de ce médicament un moyen thérapeutique utile à ce type d'ostéoporose et nécessite du fait de son rapport bénéfice/risque, certaines précautions d'emploi :

- prescrire 20 à 26 mg de fluor élément,
- toujours associer une supplémentation calcique d'au moins 1 g, à distance du fluor (2 heures),

- diminuer les doses si les phosphatases alcalines augmentent de plus de 50 %,
- traiter sur 2 à 3 années,
- respecter les contre-indications que sont l'insuffisance rénale et l'ostéomalacie (137) (138) (139),

Le fluor à libération prolongée (commercialisé aux Etats-Unis) augmentant la BRD lombaire de 18 % trouve ici tout son intérêt.

III-4-LE TRAITEMENT HORMONAL

* Chez l'homme hypogonadique : baisse du taux de testostérone, un traitement par androgène peut être proposé, avec prudence et surveillance après l'âge de quarante ans en raison du risque carcinologique prostatique (136) (140) (141).

* Chez la femme : tous les spécialistes s'accordent sur le fait que le traitement hormonal est un traitement de première intention devant être débuté chez toute femme ménopausée afin de ne pas surajouter aux effets des glucocorticoïdes les conséquences osseuses de la carence œstrogénique (136).

En l'absence de contre-indications, les études ont montré une augmentation de la BRO lombaire toute en étant administré avec du calcium (142) (143).

Pour les femmes en âge de procréer, la contraception œstroprogestatives a un effet bénéfique sur la densité osseuse, mais aucune étude n'a été faite dans ce sens en cas d'ostéoporose cortico-induite ou de syndrome de Cushing. Quoi qu'il en soit, il faut avoir une attitude pratique visant à conseiller fortement ce traitement.

III-5-LES AUTRES APPROCHES

III-5-1-La PTH

Elle peut augmenter le volume trabéculaire et la densité vertébrale en stimulant la formation osseuse quand elle est administrée à faible dose et de façon intermittente(144).

Dans sa forme 1,34 PTH, avec élévation des PAL, de l'ostéocalcine et du fragment du procollagène I. Toutefois, cela demande confirmation notamment en étudiant la fragilité osseuse des ostéoporotiques.

III-5-2-L'hormone de croissance et les zéolithes

Son efficacité est loin d'être démontrée dans l'ostéoporose ; les facteurs de croissance (IGF-I, TGFB mais présentant de nombreuses actions extra-osseuses), les zéolithes (stimulant in vitro la prolifération et la différenciation des cellules ostéoblastiques humaines) (145) sont en cours d'évaluation.

CHAPITRE 4

« A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS »

La possibilité nous a été donnée de développer ce travail à partir de 4 patientes ayant chacune leurs spécificités tant sur la symptomatologie clinique de départ que sur la démarche du diagnostic médical ou chirurgical retenu et sur l'évolution de la maladie.

Nous avons donc dans ce chapitre résumé pour chaque cas rencontré les principales caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques depuis la première consultation qui a motivé un complément de recherche auprès du service de Rhumatologie du C.H.R.U. DUPUYTREN de Limoges et a abouti à la conclusion d'un syndrome de Cushing endogène faisant ressortir une ostéoporose marquée comme facteur commun.

OBSERVATION N°1

Mme Denise P., née le 7 Octobre 1917.

☛ **Antécédents** : Cardiopathie ischémique
Arythmie complète par fibrillation auriculaire (sous Cordarone® depuis 1996)
Cataracte bilatérale
Glaucome chronique de l'œil gauche (opéré)
Obstruction des canaux lacrymaux
Phlébite droite en 1993 avec doute sur embolie pulmonaire
Gastrite atrophique (diagnostic sur fibroscopie en 1993)

☛ **Historique de la maladie conduisant au diagnostic final.**

✓ **En Mai 1996 :**

Hospitalisation pour décompensation cardio-vasculaire sur surinfection de bronchite chronique avec régression rapide.

Au retour à domicile : des lombalgies aiguës bilatérales apparaissent avec irradiation vers les jambes. Devant la persistance de ces douleurs et la résistance aux AINS et antalgiques classiques, Mme P. est hospitalisée dans le service de rhumatologie.

✓ **Du 31.5.96 au 22.7.96 :**

Les lombalgies sont basses, mécaniques, augmentées à la mobilisation, irradiant de façon intermittente vers les 2 membres inférieurs. Lasègue gauche à 60°. Pas d'autre anomalie clinique.

Examens complémentaires :

➢ Radio pulmonaire normale

➢ Clichés du rachis dorsolombaire : tassements vertébraux de D11, D12, L2(plateau inférieur), L3(plateau supérieur), et L4(plateau inférieur).

➢ Scintigraphie osseuse corps entier : hyperfixation de L2 et L3.

➢ IRM dorsolombaire : tassements vertébraux évolutifs lombaires sans signe compressif.

➢ Echographie cervicale thyroïdienne : image ovalaire hypoéchogène du 1/3 inférieur postérieur du lobe gauche de type hyperparathyroïenne ?

➢ Echographie rénale : banal kyste rein droit.

➢ Scintigraphie parathyroïdienne : image compatible avec une parathyroïde pathologique.

➢ TDM surrénalienne : kyste rénal droit ; syndrome tumoral du pôle supérieur du rein gauche de 3cm x 3 cm.

➢ BOM (biopsie ostéomédullaire) et myélogramme : aucune anomalie.

Examens biologiques :

➢ NFS, bilan hépatique, VS, CRP, phosphore et calcium normaux ; PAL = 114 U/l (N 30 à 110).

➢ Thyroïde : T4 = 20pg/ml (N 8.5 à 18.7)
1-25 (OH)2 D3 = 83 pg/ml (N 16 à43)
PTH = 433 pg/ml (N 10 à 55)

➢ Corticosurrénales : cortisolémie = 14 et 19 Ug/100ml à 8 h
15 ug/100ml à 20 h
CLU = 72 et117 ug/24 h (N 20 à 90)
17 OH stéroïdes = 7,5 mg/l
Test à la Déxaméthasone négatif.

La fin de l'hospitalisation est marquée par un état comateux avec découverte d'une hypercalcémie à 2.86 mmol/l, et mise sous Arédia®.

➢ Conclusions : OTEOPOROSE HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE ADENOME SURRENALIEN GAUCHE (NEM I ?)

✓ Du 22.7.96 au 13.8.96 :

Le syndrome de Cushing est affirmé d'après l'asthénie, la répartition graisseuse facio-tronculaire, m'amyotrophie de membres inférieurs et un buffalo neck, une fragilité capillaire, varicosités des pommettes et une légère augmentation de la pilosité du visage.

Examens biologiques :

➢ ACTH = 13 pg/ml (N < 55) donc basse
➢ Test de stimulation au CRF négatif
➢ Test à la Déxaméthasone ® fort négatif
➢ Bilan phosphocalcique normal
➢ VMA et HVA normaux
➢ SDHA = 110 ng/ml (N 1000 à 3300)
➢ Testostérone libre = 0,45 pg/ml (N 0.6 à 2)
➢ Testostérone = 95 pg/ml (N 100 à 1000)

Examens complémentaires :

La recherche d'une néoplasie est négative de même qu'un phéochromocytome.
La scintigraphie au Norcholestérol marqué à l'iode 131 montre un adénome corticosurrénalien gauche.
La recherche d'un adénome hypophysaire retrouve un champ visuel normal, sans céphalée, avec FSH et LH anormalement effondrées (0.56 mUI/ml et < 0.1 mUI/ml) et enfin une IRM hypophysaire négative.
La consultation chirurgicale conclut à un bilan d'opérabilité négatif en raison d'une contre-indication anesthésique du fait de l'état cardio-respiratoire précaire.

La conduite à tenir prône l'administration de Nizoral® (traitement anti-cortisolique) et la surveillance hebdomadaire du cortisol, du CLU et du calcium.

✓ Du 21.8.96 au 2.9.96 :

Hospitalisation pour contrôle biologique de la fonction surrénalienne : aucune anomalie et aucun signe d'insuffisance surrénalienne, observée souvent avec l'OP'DDD.

➢ Conclusion définitive :

HYPERCORTICISME ACTH INDEPENDAN
SUR ADENOME CORTICOSURRENALIEN GAUCHE.

✓ Consultation du 17.10.96 :

L'état clinique est stable avec les douleurs bien calmées par les antalgiques classiques, les clichés lombaires retrouvant toujours ces tassements de L1 à L5, la surveillance biologique devenant mensuelle.

OBSERVATION N°2

Mme Jeanine D., née le 5 Mai 1923.

☛ **Antécédents** : Hystérectomie sur néoplasie endométriale (carcinome in situ opéré en 1994)
Coliques néphrétiques
Thrombose veineuse profonde du membre inférieur droit
Hypertension artérielle traitée
Ulcères veineux de la jambe gauche (dont un > 6mois)
Appendicectomie

☛ **Historique de la maladie conduisant au diagnostic final.**

✓ **Du 1er.7.96 au 23.7.96 :**

Hospitalisation pour 2 chutes consécutives d'origine mécanique avec sensation de dérobement du genou gauche, douleurs de la hanche gauche et impotence fonctionnelle.

La clinique objective des dorsolombalgies sans irradiation mais une limitation de la mobilisation des hanches sans déficit sensitivo-moteur.

Examens biologiques :

➢ Hyperleucocytose à 15000 GB, CRP = 39 (normalisée le 2.7.96), bilan phosphocalcique, EPS, ACE, CA 15-3, CA 12-5, CA 19-9, ponction lombaire normaux.
➢ T4 = 17 pg/ml (N 8.5 à 18.7)
➢ TSH U.S. = 0,19 uU/ml (N 0.2 à 4)
➢ Vitamine D = 10 pg/ml (N 16 à 43)
➢ Cortisolémie = 19 et 28 ug/100ml à 8 h
3 ug/100ml à 20 h
➢ CLU = 131 ug/24 h (N 20 à 90)
➢ Test à la Déxaméthasone à freination limite

➢ **Conclusions :** **TASSEMENTS VERTEBRAUX**
HYPERCORTISOLISME

✓ **Du 23.7.96 au 30.8.96 :**

La symptomatologie clinique révèle un faciès lunaire, une atrophie cutanée, une tendance aux hématomes, une amyotrophie des membres inférieurs, une érythrose faciale, un abdomen volumineux et un examen neurologique normal.

Examens complémentaires :

➢ Nouvelle TDM centrée sur les surrénales : hypertrophie bilatérale.
➢ IRM de la selle turcique : micro adénome hypophysaire de 7 mm ∅

Examens biologiques :

➢ ACTH = 32 pg/ml (N < 55)
➢ Test au CRF : la cortisolémie passe de 22 à 32 et l'ACTH de 46 à 87
➢ Test à la Déxaméthasone : cortisolémie de 8 h à 22, de 10 h à12, de 12 h à 6,2, de 18 h à 3,1 et de 0 h à 24.

Une consultation neurochirurgicale confirme l'opérabilité avec cependant préparation au Nizoral® en pré-opératoire.
L'examen ophtalmologiste à la recherche d'un syndrome tumoral pouvant retentir sur les voies optiques, met en évidence une discrète anosmie, une cataracte bilatérale et un fond d'œil normal à avec papilles à bords nets.

Les algies rachidiennes et inguinales gauches rebelles nécessitent la mise en place d'un traitement par dérivé morphinique.

➢ Conclusion définitive : MALADIE DE CUSHING.

✓ Du 30.8.96 au 5.9.96 :

Exérèse de l'adénome hypophysaire corticotrope le 2.9.96, pas nettement individualisé et respect d'une partie du parenchyme périphérique. L'anatomo-pathologie précise un gangliocytome hypophysaire (très rare) et hyperplasie à cellules corticotropes. Dans les suites opératoires, le diabète insipide apparu régresse rapidement. Les signes d'hypocorticisme associés à une asthénie tenace persistent. Minirin® et hydrocortisone sont prescrits.

✓ Du 5.9.96 au 4.10.96 :

Septicémie à E.Coli (point d'appel urinaire) sur phase d'instauration d'insuffisance surrénalienne nécessitant de fortes doses d'hydrocortisone.

Examens complémentaires :

➢ TDM cérébrale avec injection de produit de contraste : comblement liquidien partiel sphénoïdal avec remaniements osseux d'origine post traumatique, sans processus expansif visible.

Examens biologiques :

➢ T4 = 19 pg/ml (N 8.5 à 18.7)
➢ TSH U.S. : 0,25 uU/ml
➢ Test au Synacthène® négatif

✓ Du 21.10.96 au 7.11.96 :

Hospitalisation pour œdèmes des membres inférieurs et hématome de la cuisse droite descendant dont l'exploration par un echodoppler veineux retrouve une thrombose surale et gauche : relais Fragmine® et reprise du Préviscan®. Arrêt de l'hydrocortisone devant une épreuve de stimulation au Synacthène® positive le 14.11.96.

✓ Consultation du 26.11.96 :

Une pollakiurie est présente sans dysurie. Un diurétique est institué avec contrôle ionique.

✓ Du 17.2.97 au 18.2.97 :

Contrôle post-opératoire à 6 mois : 58 kg soit – 10 kg depuis l'intervention. Les signes cliniques s'améliorent avec désinfiltration du visage, disparition du faciès lunaire et de l'obésité facio-tronculaire. Absence de diabète insipide.

Examens complémentaires :

➢ TDM surrénalienne : disparition de l'hyperplasie adénomateuse.
➢ IRM hypophysaire : pas de récidive locale.

Examens biologiques :

- ➢ Ionogramme et osmolarité normaux
- ➢ Thyroïde : T4 = 9,9 pg/ml (N 8.5 à 18.7) TSH U.S. = 1.4 uU/ml
- ➢ Cortisol émie = 11 ug/100ml à 8 h et 5,3 ug/100ml à 20 h
- ➢ ACTH = 40 pg/ml à 8 h et 30 pg/ml à 18 h
- ➢ FSH et LH augmentées. Prolactine = 3,7 ug/ml donc normale

Malgré une hypercalciurie modérée lors du bilan phosphocalcique, un traitement séquentiel par biphosphonates et calcium est prescrit.

✓ Consultation du 16.9.97 :

Clinique satisfaisante malgré un légère érythrose du visage ; soif correcte ; aucune céphalée ; diminution des lombalgies.

Un traitement par Fosamax® est débuté pour une durée n'excédant pas 2 ans.

OBSERVATION N°3

Mme Colette D., née le 17 Mars 1934.

☛ **Antécédents :**

Hernie crurale droite (1984)
Ablation polype utérin (1984)
Hystérectomie plus ovariectomie pour endométriose (1986)
Ménopause à l'âge de 52 ans
Hypertension artérielle traitée depuis 1986
Aucun antécédent familial endocrinien
Sensibilité gastrique aux AINS sans notion d'ulcère ni gastrite
Hypothyroïdie substituée
Ostéoporose découverte en 1988 sur des clichés standards, traitement médical débuté tassement de D8 en 1991, fractures de contraintes en 1989 et 1994 des 2 tibias et 9ème côte gauche.

☛ **Historique de la maladie conduisant au diagnostic final.**

✓ **Consultation du 5.7.94 :**

Est évoquée une poly-endocrinopathie (NEM) de type WERNER ou SIPPLE. Une tumeur du pôle supérieur du rein droit est découvert à l'échographie.

✓ **Du 29.7.94 au 8.8.94 :**

Le complément d'explorations aboutit à la conclusion d'un syndrome Cushingoïde probablement en rapport avec la prise récente des corticoïdes par voie injectable.

La tumeur évoquée précédemment correspond à un incidentalome à priori non secrétant et sans argument en faveur d'un phéochromocytome, ni de NEM. Un traitement par fluor et calcium est débuté pour une durée n'excédant pas 2 ans.

✓ **Du 26.7.94 au 29.7.94 :**

Une lettre très détaillée du médecin traitant reprenant l'ensemble de la symptomatologie douloureuse décrite depuis plusieurs mois notamment au niveau des membres inférieurs, avec irradiation diffuse, ayant nécessité près de 11 infiltrations de corticoïdes, permet de conduire à une affection endocrinienne de type syndrome de Cushing : buffalo neck; atrophie cutanée et peau fragile, myopathie de la ceinture inférieure, ecchymoses faciales sur faciès lunaire, vergetures sont bien distincts à la clinique. Pour le reste, il existe un mauvais état veineux des jambes, un abdomen volumineux avec constipation ancienne et quelques céphalées postérieures.

Examens biologiques :

- T4 = 10 pg/ml (N 8.5 à 18.7)
- TSH U.S. = 0,15 uU/ml (N 0.2 à 4)
- Cortisolémie = 16 ug/100ml à 8 h
  13 ug/100ml à 20 h
  perte du cycle nycthéméral du cortisol
- CLU = 150 ug/24 h (N 20 à 90)
- Test à la Déxaméthasone limite négatif
- Composé S (désoxycortisol) normal

➢ Testostérone totale = < 21 pg/ml (N 100 à 1000)
➢ Testostérone libre = 0,15 pg/ml (N 0.6 à 2.7)
➢ ACTH = 2,4 pg/ml (N
➢ 17 OH et 17 céto-stéroides urinaires normaux
➢ FSH = 75 mUI/ml et LH = 37 uUI/ml et 17β oestradiol < 20 pg/ml
➢ SDHA = 166 ng/ml (N 1000 à 3000)
➢ Dérivés méthoxylés (VMA et HVA) urinaires, sérotonine, ACE, SCC, NSE, 5 HIA, gastrinémie, insulinémie, thyrocalcitonine normaux ; catécholamines plasmatiques, adrénaline, noradrénaline à la limite de la normale supérieure. CA 19-9 à 65 U/ml (N < 33).

Examens complémentaires :

➢ Nouvelle échographie abdominopelvienne : pas de masse anormale décelable.

➢ Conclusions : HYPERCORTISOLISME NON FREINABLE IMAGE SURRENALE DROITE

✓ Du 20.9.994 au 25.9.94 :

Le bilan biologique confirme la démarche diagnostique.

Examens biologiques :

➢ Créatinine, ionogramme, bilan hépatique et CA 19-9 normaux.
➢ Cortisolémie : absence de cycle nycthéméral
➢ CLU : 270 ug/24 h
➢ 17 OH et 17 céto-stéroides normaux
➢ Test au LVP : négatif donc élimine une étiologie haute.
➢ Test à la Déxaméthasone forte négatif.

➢ Conclusions : HYPERCORTICISME SUR ADENOME SURRENALIEN DROIT = SYNDROME DE CUSHING

✓ Du 13.12.94 au 20.12.94 :

Surrénalectomie droite par cœlioscopie le 14.12.94, avec adénomatose corticosurrénalienne sans signe de malignité. Substitution par hydrocortisone.

✓ Du 20.12.94 au 5.1.95 :

Dorsalgies mécaniques et douleurs inguinales droites persistantes dû à l'apparition d'un nouveau tassement en D6 sans signe neurologique périphérique cédant sous calcitonine.

Diminution progressive des signes d'hypercortisolisme, présence de nausées, vomissements post-opératoires accompagnées de perturbations du bilan hépatique : PAL = 175, G GT = 145, TGO = 50, TGP = 71 et sérologie Hépatite A positive probablement ancienne (IgG et IgM élevées).

Traitement de sortie comprenant : Vitamine D, Calcium et antalgiques de palier I.

Examens complémentaires :

➢ Radiographies du bassin de face et rachis lombaire normales.
➢ Radiographie de hanche droite : fracture de contrainte du col droit.

✓ Du 2.1.95 au 27.1.95 :

Tentative de sevrage en hydrocortisone pour apprécier la fonction surrénalienne résiduelle. Sevrage mal supporté avec hypotension et asthénie marquée : les résultats sont en faveur d'une insuffisance surrénalienne donc l'adénome a entraîné une extinction de la glande controlatérale. Il faut donc substituer par l'hydrocortisone.

✓ Consultation du 27.3.95 :

Bilan phosphocalcique normal.
Décision d'un traitement par les biphosphonates (14 jours) avec Calcium et Vitamine D (76 jours).

✓ Densité osseuse d'Avril 1995 : DLO (densité lombaire) –2,8 DS et DCF (col fémoral) –2 DS

✓ Consultation du 25.9.95 :

Amélioration de la force musculaire

✓ Consultation du 26.3.96 :

Les doses d'hydrocortisone sont augmentées à 30 mg / jour, le soir.
Clinique : lassitude surtout matinale avec manque d'entrain, syndrome dépressif sous jacent, réduction des dorsalgies et amélioration de la force musculaire.
Toujours en insuffisance surrénalienne qui probablement restera permanente car il existe une inertie controlatérale définitive.

✓ Consultation du 7.5.96 :

Hydrocortisone à 40 mg / jour. Ostéoporose stable. Lombostat et antalgiques selon.

✓ Consultation du 8.10.96 :

La cortisolémie de 8 h reste basse, la glande controlatérale n'a toujours pas repris sa sécrétion.
Hydrocortisone réduite à 30 mg / jour.
Quelques dorsalgies éparses non invalidantes.

✓ Consultation du 12.5.97 :

Quelques accès de douleurs lombaires le matin associées à des douleurs poplitées, sans anomalie à la marche, lourdeur et fatigabilité en fin de journée, aucun signe neurologique objectif de canal lombaire étroit.
Arrêt des biphosphonates et relais par le FOSAMAX 1comprimé le matin et avec interdiction de se lever pendant 30 minutes ; calcium et vitamine D à poursuivre.

✓ Consultation du 29.5.97:

Asthénie variable le matin notamment des membres inférieurs. Perte de 5 kg depuis 1995. Tension artérielle correcte sans hypotension orthostatique et sans mélanodermie.

✓ Consultation du 19.5.98 :

Les chiffres de la densité osseuse restent bas. Examen à renouveler au plus tard dans 2 ans.
Fatigue des jambes, réelles lombalgies toujours sans déficit moteur.
Poursuite du traitement.
Perte de 1 cm en 3 ans.
Cortisolémie de 8 h toujours basse avec peu d'espoir de recouvrer une fonction sécrétoire de la glande controlatérale. Hydrocortisone à 25 mg / jour.

OBSERVATION N°4

Mme Jeanine B., née le 22 Août 1929.

☛ Antécédents :

Coliques hépatiques
Gonarthrose bilatérale
Insuffisance veineuse
Ménopause à l'âge de 50 ans
HTA traitée depuis 7 ans
Fracture spontanée de la branche ilioischiopubienne droite
Appendicectomie en 1963
Intervention sur sphincter vésical en 1983 et 1984

☛ Historique de la maladie conduisant au diagnostic final.

✓ Du 9.5.96 au 22.5.96 :

Bilan étiologique devant : prise de poids rapide (+5 kg), faciès lunaire, masse adipeuse abdominale marquée, fracture spontanée de la branche iliopubienne droite, ecchymoses spontanées des membres inférieurs et supérieurs, baisse de l'acuité visuelle, peau fine, absence de vergetures, paresthésies diffuses.

Examens complémentaires :

➢ Clichés du crâne : décalcification de la paroi postéroinférieur de la selle turcique (compatible avec une selle turcique sénile sans éliminer pour autant une pathologie locale)

➢ Radio pulmonaire : ostéose raréfiante, cyphose accentuée dorsale, tassements vertébraux de type porotique

➢ Echographie surrénalienne : aucune anomalie

➢ TDM surrénalienne : hypertrophie bilatérale plus marquée à gauche des deux glandes avec un nodule hypodense moyen et postérieur du rein droit

➢ Angiographie ophtalmique et fond d'œil : rétinopathie diabétique diffuse bilatérale de type Cushing, hémorragie rétinienne avec œdème maculaire

Examens biologiques :

➢ Cortisolémie = 36 Ug/100ml à 8 h avec cycle rompu
➢ CLU = 231 ug/24 h donc très élevé
➢ Test de freination forte : correcte avec à J2, cortisolémie à 4,1 à 8h
à J3, cortisolémie à 4 à 8h
à J3, CLU à 6,5
➢ Pas d'élément en faveur d'un état pré ou diabétique
➢ ACTH = 36pg/ml (N 0 à 55) sans freinage par l'hypercortisolisme
➢ SDHA = 1701 ng/ml (N 1000 à 3000)
➢ 17 OH Progestérone = 182 (N 90 à 350)
➢ Δ4 Androstènedione normal
➢ NFS, coagulation et CRP normales
➢ Ionogramme sanguin avec hypokaliémie modérée, créatinine normale

➢ Conclusions : SYNDROME DE CUSHING TYPIQUE ACTH DEPENDANT

(mais nécessité d'éliminer une origine paranéoplasique du Cushing)

✓ Les 10 et 11.6.96 :

L'IRM complémentaire retrouve un adénome hypophysaire intrasellaire.

Examens biologiques :

➢ Test au CRF : sur la cortisolémie = 28 ug/100 ml et pic à 55
sur l'ACTH = 67 pg/ml et pic à 325

Une intervention est décidée avec début de traitement par Calcium et Vitamine D associés d'emblée à une supplémentation en hydrocortisone à raison de 30 mg/j.

✓ Du 25.6.96 au 1.7.96:

Le geste chirurgical sur l'hypophyse est entrepris avec des suites opératoires simples sans diabète insipide et sans hypotension orthostatique.
Le traitement est poursuivi sans modification mais avec un contrôle accru de la tension artérielle.

✓ Du 13.8.96 au 17.8.96:

Un contrôle postopératoire à distance est effectué par une IRM hypophysaire qui montre des séquelles d'intervention avec comblement du sinus sphénoïdal et matériel prédominant à droite ; loge sellaire concave en haut ; tige pituitaire médiane ; chiasma optique très à distance du parenchyme hypophysaire.

Examens biologiques :

➢ NFS, CRP, bilan hépatique, ionogramme sanguin, bilan lipidique, bilan phosphocalcique normaux
➢ Cortisolémie = 16 ug/100 ml à 8 h
➢ Test au Synacthène® 36 h après le sevrage en hydrocortisone : cortisolémie à 36 ug/100 ml à 30 minutes et 47 ug/100 ml à 60 minutes
➢ CLU = 179 ug/24 h
➢ ACTH = 48 pg/ml donc normale
➢ PRL = 2,6 ng/ml (N 1 à 20)

L'évolution est marquée par des œdèmes des membres inférieurs nécessitant l'arrêt des inhibiteurs calciques et relais par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, instabilité des jambes le soir avec mise en route de médication antiparkinsonnienne et réduction de l'hydrocortisone à 20 mg/j.

✓ Du 16.9.96 au 20.9.96:

Sur le plan clinique, il persiste une asthénie avec douleurs du rachis dorsolombaire invalidantes et tension artérielle élevée à 16/9.

Examens biologiques :

➢ Cortisolémie = 6,3 ug/100 ml à 8 h
9,1 ug/100 ml à 20 h

Examens complémentaires :

➢ Fond d'œil : pression oculaire dans les limites de la normale avec régression des hémorragies pétéchiales rétiniennes, papilles à bords nets et léger décollement postérieur du vitré.
➢ Densitométrie : L2-L4 0,87 g/cm² soit – 2,59 DS
Col fémur gauche 0,74 soit – 1,97 DS

Le fluor est alors instauré en prenant les précautions d'usage avec arrêt du calcium, vitamine D ; la dose de cortisone reste inchangée.

CHAPITRE 5

« REVUE DE LA LITTERATURE »

Le choix de l'agencement de ce chapitre s'est orienté d'emblée vers une revue chronologique dans le temps de l'ostéoporose au sein du syndrome de Cushing. Mais cela ne fut pas chose facile :

* car si nous nous en tenons strictement à ces deux termes, le début des études faisant état d'une relation de cause à effets, remonte bien entendu à l'année 1932 (où Harvey CUSHING donna son nom à la pathologie endocrinienne d'hypersécrétion de glucocorticoïdes secondaire à un excès d'ACTH en provenance d'un adénome basophile de l'hypophyse) et relatait trop peu de cas pour établir des certitudes mais les recherches, comme toute nouvelle pathologie, ont vite suscité un intérêt auprès des praticiens dès lors que les corticoïdes de synthèse sont apparus quelques années plus tard entraînant un nombre important d'effets secondaires similaires à ceux décrits pour les glucocorticoïdes endogènes, avec notamment des fractures et tassements osseux de siège varié avec à l'époque le diagnostic d'ostéoporose fait sur les clichés roentgenniens.

* d'autre part, la restriction de la littérature incluant ostéoporose et à la fois la maladie et/ou le syndrome de Cushing a fait que cette recherche a abouti à un moins grand nombre d'articles que nous pouvions l'espérer mais les banques de données étant internationales, nous avons eu la possibilité de nous approvisionner en littérature pour confronter les observations.

La première trace remonte à 1960 où IANNACCONE (160) décrit un type particulier d'ostéoporose lié à la maladie de Cushing, ostéoporose qui était diagnostiquée habituellement

après celui de la pathologie endocrinienne et où elle ne faisait pas figure de signe clinique principal. L'avènement dans les années 70 de techniques plus prononcées à l'échelon cellulaire, ont permis à BRESSOT et MEUNIER (161) d'aborder les mécanismes de « décalcification » de l'os en faisant la distinction entre compartiment trabéculaire et haversien et entre formation et résorption. Déjà à cette époque, nous pouvions laisser entrevoir une réversibilité partielle, demandant à être confirmer par d'autres études (168) mais un des soucis principal portait sur le fait que seuls des jeunes sujets de moins de 35 ans voire 30 ans entraient dans les cas rapportés. Mais la certitude diagnostique provenait non pas du cortisol mais bien du cortisol libre urinaire qui pour chaque cas suspecté était une valeur de référence. Et déjà les premières contradictions apparaissaient puisque IANNACCONE (146) ne retrouvait pas un caractère réversible. Autre fait établi, les recommandations consistaient à évoquer un état d'hypercortisolisme devant toute ostéoporose inexpliquée d'autant plus que la perte osseuse était plus sévère par rapport à l'âge et au sexe.

C'est devant l'apparition de cas isolé dans les années 80 (147), à peine 12 cas au total alors recensés, que l'évolution au long cours a pu être suivie et étudiée avec plus de rigueur, ainsi que son pronostic, l'absorptiométrie révélant une plus grande fiabilité dans l'estimation de la perte osseuse. Corrélé à l'histomorphométrie, elle a permis de voir évoluer favorablement un garçon de 15 ans qui récupéra une taille correcte (+ 10 cm depuis l'opération) avec des marqueurs biologiques eux aussi modifiés (ostéocalcine par exemple).

POCOCK (148) affina l'épidémiologie de cette ostéoporose en constatant qu'elle devenait une complication majeur tant dans le syndrome de Cushing que dans l'utilisation prolongée de corticoïdes. Lui aussi insista sur la faculté de recouvrer pratiquement la totalité de ce déficit ostéopénique après un traitement curatif du Cushing toujours chez deux sujets jeunes, la formation osseuse prenant le pas sur la résorption. Les prémices du dosage de l'hydroxyprolinurie ont alors entrevu un turnover plus important reflétant une augmentation de l'activité au niveau cellulaire. Seulement voilà, les personnes d'un certain âge ayant une activité réduite n'ont pas les mêmes capacités de récupération.

En 1998, THEVENON (163) relate une cause exceptionnelle d'ostéoporose sévère juvénile appelée syndrome de MEADOR mais réversible après traitement. Cette notion s'affirme dans la fin des années 80 grâce à un suivi sur plus de 50 mois, l'étude montrant un

accroissement de la densité osseuse au niveau rachidien plus grande chez l'homme que chez la femme mais cette fois-ci des sujets étaient âgés de 55 et 56 ans et n'avaient reçu aucun autre traitement adjuvant.

Début 90, l'ostéoporose est particulièrement prononcée sur le rachis axial, les chercheurs s'accordant sur une perte voisine de 20 % de la densité, la considère comme fréquent (50 à 98 %) pas comme un signe révélateur. Les particularités de cette ostéopathie raréfiante sont biologiques et surtout histologiques. La réversibilité est alors d'autant plus marque que le sujet est jeune (158) devant faire pratiquer systématiquement un cycle du cortisol et le CLU devant une ostéoporose chez un jeune.

NAVARRANNE (151) précisent que les mécanismes physiopathologiques en cause ne sont pas tous élucidés d'autant que la découverte de facteurs locaux et systémiques apparaissent comme régulateurs du remodelage osseux et confirment une correction spontanée possible de l'ostéoporose, mais cette constatation reste cependant univoque.

En 1992, LICATA (152) fait paraître le cas d'une jeune athlète qui devant des fractures de fatigue pose le diagnostic d'une ostéoporose cortico-induite, le siège étant atypique puisque pelvien. Toujours cette même année, MANNING (153) développe les raisons de cette réversibilité : il existe une conservation de la microarchitecture malgré un amincissement des travées et ce sans destruction des réseaux de connectivité (154), par opposition à l'ostéoporose commune de type I et II touchant particulièrement les femmes dès leur ménopause. Il semblerait que le processus de formation soit déprimé par les glucocorticoïdes. Par ailleurs certains préconisent l'adjonction de médications telles le calcium ou la vitamine D afin d'accélérer la récupération.

Les symposium et colloques internationaux débouchent sur une classification de l'ostéoporose en fonction de son atteinte et de son risque fracturaire (GRIO) permettant à chaque médecin de suivre l'évolution de ses patients.

Un suivi étonnant sur plus de 32 ans (155) nous révèle qu'une étude a été entreprise chez une femme de 38 ans et traitée par un anabolisant qui révèlera une évolution favorable de l'ostéoporose.

Un article paru en 1996 par DOBNIG (156) renforce la notion de cet excellent recouvrement mais cette fois-ci l'étiologie est une tumeur carcinoïde, la patiente ayant renforcé son capital osseux après l'exérèse avec une augmentation de 4 DS de sa densité au niveau lombaire.

Plus proche de nous, l'absorptiométrie et les éléments biologiques renforcent le fait qu'il n'existe aucune relation entre l'intensité de l'hypercorticisme ou son ancienneté et la diminution de la masse osseuse au moment du diagnostic (157). Cette étude indique que si dans la majorité des cas la restauration est complète, l'atteinte osseuse peut persister malgré la guérison de l'hypercortisolisme notamment en cas de ménopause associée. Si bien que de ces constatations découle une stratégie dans la prise en charge thérapeutique quel que soit l'âge du patient avec mise en route de calcium, ou vitamine D, ou fluor, ou calcitonines et plus récemment les biphosphonates, avec traitement hormonal substitutif chez la femme ménopausée.

L'intérêt de la classe des biphosphonates a été bien démontré dans deux ou trois études, en particulier celle de SOMMA (159) qui prône leur utilisation dans la progression de la réversibilité de l'ostéoporose (sans ajouter des effets secondaires indésirables) et surtout du maintien d'un niveau suffisant de la densité osseuse afin de réduire de façon significative le risque de survenue de complications comme les fractures et leurs cortèges de contraintes.

CONCLUSION

L'ostéoporose, élément clinique d'expression variée tant au niveau de son intensité, de son évolution au fil des années que de son siège dans le corps humain, est fréquemment rencontrée en médecine générale. Si sa physiopathologie est maintenant bien connue et détaillée dans la littérature, elle n'en est pas moins un mécanisme très complexe faisant intervenir de nombreux facteurs locaux et systémiques, les études les plus récentes venant renforcer les hypothèses d'implication d'autres facteurs déjà connus mais dont les mécanismes d'actions étaient jusque là insoupçonnés.

Aussi dans le syndrome de Cushing (que son origine soit haute hypothalamique, ectopique ou périphérique surrénalienne), l'excès de production de corticoïdes endogènes naturels entraîne une rupture de l'équilibre c'est-à-dire un « découplage » entre les processus de formation et de résorption osseuse qui normalement maintenaient une quantité d'os corporel stable dans le temps et dans l'espace. Ici ce phénomène aboutit à une fragilité osseuse par amincissement des travées (os trabéculaire, par opposition à l'ostéoporose commune non cortisonique de physiopathologie différente) et ce quelle que soient les sites avec un accroissement du risque fracturaire.

Mais l'intérêt de cette ostéoporose réside dans sa réversibilité partielle voire totale sur plusieurs années (confirmée par les moyens d'études du tissu osseux dont nous disposons actuellement et qui servent de référence, en l'occurrence l'ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique) après la guérison de ce syndrome soit par un traitement chirurgical le plus souvent mais aussi médical lorsque ce dernier est récusé. La possibilité actuelle de médications telles le fluor, les calcitonines ou encore plus récemment les biphosphonates, associées aux espoirs fondés sur de nouvelles approches moléculaires (produits de synthèse) dans le domaine de la formation osseuse, doit d'emblée entrer dans le schéma thérapeutique de cette ostéoporose pour le médecin généraliste dans le souci d'apporter le maximum de confort à ses patients.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1 – TEOT L., VIDAL J., DOSSA J.
Le tissu osseux
Collection : Biologie de l'appareil locomoteur, Diffusion VIGOT ; 1989 , 205 p.

2 - KUNTZ D.
Maladies osseuses métaboliques de l'adulte
Flammarion – Médecines-Sciences ; 1996 , 486 p.

3 - DELMAS PD.
Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease
Endocrinol Metab Clin North Am, 1990, 19 : 1-18.

4 - FRASER JD., PRICE PA.
Induction of Gla protein synthesis during prolonged 1,25 dihydroxyvitamin D3 treatment of osteosarcoma cells
Calcif Tissue Int, 1990, 46 : 270-279.

5 - VAES G.
Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. A review of recent developments on the formation, activation, and mode of action of osteoclasts
Clin Orthop, 1988, 231 : 239-271.

6 - BOREL JP, RANDOUX A.
Biochimie dynamique
Maloine Decarié ; 1987 , 799 p.

7 - HENNEN G.
Biochimie humaine
Edition De Boeck Université ; 1996, 784 p.

8 - SCHLIENGER G.
Explorations fonctionnelles en endocrinologie et métabolisme
Expansion Scientifique Française, 2ème édition revue et corrigée Février 1993.

9 - GUENARD HERVE
Physiologie humaine
Edition Pradel, 2ème édition ; 1996, 570 p.

10 - BRONNER F.
Renal calcium transport : mechanisms and regulation – an overview
Am J Physiol, 1989, 257 : 575-580.

11 - DELMEZ JA., TINDIRA C., GROOMS P. et al.
Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25 dihydroxyvitamin D. A role for increased sensitivity to calcium
J Clin Invest ; 1989, 83 : 1349-1355.

12 - IDELMAN SIMON
Endocrinologie : fondements physiologiques
Edition Presses Universitaires de Grenoble ; 1990, 318 p.

13 - BURTIS WJ., BRADY TG., ORLOFF JJ. et al.
Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer
N Engl J Med ; 1990, 322 : 1106-1112.

14 - CANTLEY LK., RUSSELL J., LETTIERI D., SHERWOOD LM.
1,25 dihydroxyvitamin D3 suppresses parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture
Endocrinology ; 1985, 117 : 2114-2119.

15 - PARSONS JA.
Parathyroid physiology and the skeleton
In : GH Bourne (Ed.), Biochemistry and physiology of bone. Vol. IV
New York, Academic Press ; 1976 : 159-225.

16 - YATES AJP., GUTTIEREZ GE., SMOLENS P. et al.
Effects of a synthetic peptide of a parathyroid hormone-related protein on calcium homeostasis, renal tubular calcium reabsorption, and bone metabolism in vivo and in vitro in rodents
J Clin Invest ; 1988, 81 : 932-938.

17 - COPP DH., CAMERON EC., CHENEY BA. et al.
Evidence for calcitonin. A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium
Endocrinology ; 1962, 70 : 638-649.

18 - STEVENSON JC., HILLYARD CJ., ABEYASEKERA G. et al.
Calcitonin and the calcium-regulating hormones in postmenopausal women : effect of oestrogens
Lancet ; 1981, i : 693-695.

19 - STEVENSON JC., HILLYARD CJ., MACINTYRE I. et al.
A physiological role for calcitonin : protection of the maternal skeleton
Lancet ; 1979, ii : 769-770.

20 - LAURIAN L., OBERMAN Z., GRAF E. et al.
Calcitonin induced increase in ACTH, β endorphin and cortisol secretion
Horm Metab Res ; 1986, 18 : 268-271.

21 - WALTERS MR.
Newly identified actions of the vitamin D endocrine system
Endocr Rev ; 1992, 13 : 719-764.

22 - GOULDING A., GOLD E.
Estrogens and progestagens conserve bone in rats deficient in calcitonin and parthyroid hormone
Am J Physiol ; 1989, 257 : E903-E908.

23 - CANNIGGIA A., GENNARI C., BORELLO G., BECININI M.
Intestinal absorption of calcium-47 after treatment with oral oestrogen-gestagens in senile osteoporosis
Br Med J ; 1970, 179 : 211-217.

24 - LUKERT BP., RAISZ LG.
Glucocorticoid-induced osteoporosis : pathogenesis and management
Ann Intern Med ; 1990, 70 : 519-527.

25 - CHRISTOFFERSEN J., LANDIS WJ.
A contribution with review to the description of mineralization of bone and other calcified tissues in vivo
Anat Rec ; 1991, 13 : 1-10.

26 - GLIMCHER MJ.
Mechanism of calcification : role of collagen fibrils and collagen-phosphoprotein complexes in vitro and in vivo
Anat Rec ; 1989, 224 : 139-153.

27 - GLIMCHER MJ.
Recent studies of the mineral phase in bone and its possible linkage to the organic matrix by protein-bound phosphate bonds
Philos Trans R Soc Lond (Biol) ; 1984, 304 : 479-508.

28 - ANDERSON HC.
Normal biological mineralization. Role of cells, membranes, matrix vesicles, and phosphatases. In : RP Rubin, GB Weiss, JW Putney Jr.
Calcium in biological systems, New York, Plenum Press ; 1985 : 599-606.

29 - BURGER EH., VAN DE RMEER JWM., VAN DE GEVEL JS. Et al.
In vitro formation of osteoclasts from long-term cultures of bone marrow mononuclear phagocytes
J Exp Med ; 1982, 156 : 1604-1614.

30 - ROODMAN GD.
Interleukin-6 : an osteotropic factor ?
J Bone Miner Res ; 1992, 7 : 475-478.

31 - CANALIS E.
Effect of cortisol on periostal and monperiostal collagen and DNA synthesis in cultured rat calvariae
Calcif Tissue Int ; 1984, 36 : 158-166.

32 - CANALIS E.
The hormonal and local regulation of bone formation
Endocr Rev ; 1983, 4 : 62-77.

33 - MEUNIER PJ., CHAVASSIEUX P.
L'histomorphométrie : moyen d'évaluation de la masse osseuse
Rev Rhum ; 1985, 52 (12) : 669-679.

34 - G.RI.O.
Intérêt et indications cliniques des mesures de masse osseuse par absorptiométrie biphotonique
J Radiol ; 1994, 75, n° 8 et 9 : 441-455.

35 - POUILLES JM.
Apports de l'ostéodensitométrie à la définition et au diagnostic des ostéoporoses
Rev Prat ; 1995, 45 : 1096-1101.

36 - ROUX C., LAUGIER P.
Evaluation de l'ostéoporose par ultrasosns
Presse Med ; 1998, 27 : 1652-1657.

37 - FERY-LEMONNIER E., ROUX C., HAZEBROUCQ V.
Intérêt des techniques des mesures de la masse osseuse : méthodes et apport des ultrasons
J Radiol ; 1993, 74, n°5 : 305-310.

38 - DELMAS P.
Utilité clinique des marqueurs biochimiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose
Rev Prat ; 1995, 45 : 11021105.

39 - HASSAGER C., FABBRI-MABELLI G., CHRISTIANSEN C.
The effect of the menopause and hormone replacement therapy on serum carboxyterminal propetide of type I collagen
Osteoporosis Int. ; 1993, 3 : 50-52.

40 - VEBELHART D., VEBELHART B., BONJOUR JP.
Méthodes d'exploration du métabolisme phosphocalcique et du remodelage osseux
EMC Appareil Locomoteur ; 14-002-C-10, 1997, 6p.

41 - DURIEUX P.
Evaluation de l'ostéodensitométrie : rapport de l'Agence Nationale pour le Développement de l'évaluation Médicale
J Radiol ; 1992, 73, n°5 : 303-308.

42 - ROUX CH.
Densitométrie osseuse et ostéoporose
J Radiol ; 1998, 79 : 821-823.

43 - PIEDRA C., TORRES R., RAPADO A. et al.
Serum tartrate resistant acid phosphatase and bone mineral content in postmenopausal osteoporosis
Calcif Tissue Int ; 1989, 45 : 58-60.

44 - CUSHING H.
The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations
Bull Johns Hopkins Hosp ; 1932, 50 : 137-195.

45 - TORTORA, GRABOWSKI
Principe d'anatomie et de physiologie
Edition De Boeck Université ; 2ème édition française, 1994, 1204 p.

46 - DUPOUY JP.
Hormones et grandes fonctions
Ellipses ; Tome I, 352 p., Tome II, 512 p.

47 - BAILLET J., NORTIER E.
Précis de physiologie humaine
Editions Ellipses ; Tome II, 1992, 622 p.

48 - MOSNIER-PUDAR H, GUILHAUME B., BILLAUD L., THOMOPOULOS L., BERTAGNAC X. et LUTON JP.
Syndrome de Cushing
Editions Techniques ; Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Endocrinologie-Nutrition, 10-015-B-10, 1994, 18p.

49 - HURST JW.
Médecine clinique pour le médecinpraticien
Masson ; 1987, 1620 p.

50 - BENNETT, PLUM, GILL
Traité de médecine interne
Cecil ; 1ère édition française, 1997, 2339 p.

51 - GODEAU P., HERSON S., PIETTE JC.
Traité de médecine
Flammarion Médecine-Sciences ; 3ème édition, 1996, 2968 p.

52 - ISSELBACHER, BRAUNWALD, WILSON
Médecine interne
Harrison ; Edition française de la 13ème édition américaine, 1997, Tome I, 1212 p., Tome II, 995 p.

53 - BARROU Z. ,THOMOPOULOS P., LUTON JP.
Une méthode intéressante d'exploration de la corticosurrénale
Presse Med ; 1997, 26 : 329-331.

54 - SCHLIENGER G.
Explorations fonctionnelles en endocrinologie et métabolisme
Expansion Scientifique Française, 2ème édition revue et corrigée Février 1993 : 17-29.

55 - TSIGOS C., PAPANICOLAU DA., CHROUSOS GP.
Advances in the diagnosis and treatment of Cushing's syndrome
Baill Clin Endoc Metab ; April 1995, 9, 2 : 315-336.

56 - LACROIX A.
La maladie de Cushing : un défi de taille
Presse Med ; 1997, 26 : 4-6.

57 - NATHAN S., MD
Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease
Endoc Metab N Am ; Sept 1994, 23, 3 : 539-545.

58 - BARROU Z., ABECASSIS JP., GUILHAUME B. et al.
Imagerie par résonance magnétique dans la maladie de Cushing : prédiction des résultats opératoires
Presse Med ; 1997, 26 : 7-11.

59 - FINDING JW., MD, DOPPMAN JL., MD
Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome
Endoc Metab N Am ; Sept 1994, 23, 3 : 511-535.

60 - TABARIN A., CATARGI B., LAURENT F., GRESELLE JF.
Syndrome de Cushing paranéoplasique
Presse Med ; 1993, 22 : 1908-1915.

61 - ZANIEWSKI M., MD, LESLIE R., MD
Cushing's syndrome associated with functional black adenoma of the adrenal cortex
South Med J ; Oct 1980, 73, 10 : 1410-1412.

62 - DOPPMAN JL. ? MD, TRAVIS WD., MD, NIEMAN L., MD, MILLER DL.
Cushing syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease : findings at CT and MR imaging
Radiology ; 1989, 172 : 415-420.

63 - THEVENON A., FLIPO RM., DEPREZ X., BEYLS-NOEL I., DEWAILLY D.
Le syndrome de Cushing par adénomatose micronodulaire primaire des corticosurrénales
Rev Rhum ; 1988, 55, 8 : 607-609.

64 - RAUX-DEMAY MC., GIRARD F.
Syndromes de Cushing de l'enfant
Ann Pediatr (Paris) ; 1993, 40, 7 : 453-462.

65 - TABARIN A., MAGIMEL S., LAURENT F., NAVARRANNE A., GUERIN J., ROGER P.
Aspects biologiques et évolutifs de l'hyperplasie surrénalienne macronodulaire au cours de la maladie de Cushing
Ann Endoc ; 1992, 53 : 59-66.

66 - MARCUS A. KRUPP, MD, MILTON J. CHATTON, MD
Pathologie médicale : diagnostic et traitement
Piccin ; Edition française du Dr Yves MORIN, 1988, 1265 p.

67 - CHAPUIS Y., INABNET B., ABBOUD B., CHASTANET S., PITRE J., DOUSSET B., LUTON JP.
Bilateral video-endoscopic adrenalectomy in Cushing's disease Experience in 24 patients
Ann Chir ; 1998, 52, 4 : 350-356.

68 - CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE
Diagnosis prophylaxis and treatment of osteoporosis
Am J Med ; 1993, 94 : 646-650.

69 - MEUNIER PJ., COURPRON P., EDOUARD C., BERNARD J.
Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone
Clin Endoc Metab ; 1973, 2 : 239-256.

70 - KANIS JA. , MEUNIER P., ALEXEERA L. et al.
Assesment of fracture risk and its role in screening for post-menopausal osteoporosis
Geneva, World Health Organization 1993.

71 - ALEXANDRE C.
L'ostéoporose... en questions
Rev Rhum [Ed. Fr.] ; 1993, 60 , 6 : 407-411.

72 - TREVES R., LOUER V., BONNET C.
L'ostéoporose masculine
Presse Med ; 1998, 27 : 1647-1651.

73 - RENIER JC., AUDRAN M.
L'évolution de la masse osseuse au cours de la vie
Rev Rhum ; 1990, 57, 5 : 409-414.

74 - POUILLES JM., TREMOLLIERES F., RIBOT C.
Effet de la ménopause sur la masse osseuse vertébrale (étude longitudinale)
Presse Med ; 1994, 23 : 1069-1073.

75 - POUILLES JM., TREMOLLIERES F., RIBOT C.
Perte osseuse vertébrale à la péri-ménopause
Presse Med ; 1996, 25 : 277-280.

76 - ORCEL P.
Facteurs de risque et prévention de l'ostéoporose postménopausique
Rev Prat ; 1995, 45 : 1107-1112.

77 - BAUOIN C.
Epidémiologie présente et future des ostéoporoses
Rev Prat ; 1995, 45 : 1089-1094.

78 - CHAVASSIEUX P., MEUNIER PJ.
Mécanismes de la perte osseuse dans les ostéoporoses
Rev Prat ; 1995, 45 : 1083-1088.

79 - Ostéoporoses
Editions Techniques ; Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Appareil Locomoteur (1), 14-027-G-10, IV 1998, 8p.

80 - BENNETT, PLUM
Traité de médecine interne
Cecil ; 1ère édition française, 1997, Ostéoporose : 1380-1381.

81 - GRAMPP S., STEINER E., IMHOF H.
Radiological diagnosisi of osteoporosis
Eur Radiol ; 1997, 7 (suppl. 2) : S11-S19.

82 - ROUX C.
Diagnostic et traitement d'un tassement vertébral ostéoporotique
Rev Prat ; 1995, 45 : 115-118.

83 - IAIN T. BOYLE
Secondary osteoporosis
Baill Clin Rheum ; Oct 1993, 7, 3 : 515-535.

84 - AUDRAN M.
Otéopathies déminéralisantes iatrogènes
Presse Med ; 1994, 23, 6 : 271-273.

85 - MARCELLI C.
Les ostéoporoses secondaires
Rev Prat ; 1995, 45 : 1125-1131.

86 - PIZZUTI P., MANET MP., DRYLL A., LIOTE F.
Le syndrome de Cushing : une cause d'ostéoporose secondaire à ne pas méconnaître
Presse Med ; 1998, 27, 12 : 572.

87 - FROST HM.
Presence of microscopic cracks in vivo in bone
Henry Ford Hospital Med J ; 1960, 8 : 325.

88 - CURTISS PH., CLARK WS., HERNDON CH.
Vertebral fractures resulting from prolonged cortisone and corticotrophin therapy
JAMA ; 1954, 156 : 467-469.

89 - GALLACHER JC., AARON J., HORSMAN A., WILKINSON R. AND NORDIN B.E.C.
Corticosteroid osteoporosis
Clin Endoc Metab ; 1973, 2, 2 : 355-369.

90 - LUKERT BP., RAISZ LG.
Glucocorticoid-induced osteoporosis : pathogenesis and management
Ann Int Med ; 1990, 112 : 352-364.

91 - MITCHELL DR., LYLES KW.
Glucocorticoid-induced osteoporosis : mechanisms for bone loss ; evaluation of strategies for prevention
J Geront ; 1990, 45, 45 : M153-M158.

92 - VERHOEVEN AC., BOERS M.
Limited bone loss due to corticosteroids ; a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other disease
J Rheumatol ; 1997, 24 : 1495-1503.

93 - MICHEL BA., BLOCK DA., WOLFE F., FRIES JF
Fractures in rheumatoid arthritis : an evaluation of associated risk factors
J Rheumatol ; 1993, 20 : 1666-1669.

94 - DELANY AM., DONG Y., CANALIS E.
Mechanisms of glucocorticoid action in bone cells
J Cell Biochem ; 1994, 56 : 295-302.

95 - REID IR.
Editorial : glucocorticoid effects on bone
J Clin Endocrinol Metab ; 1998, 83, 6 : 1860-1862.

96 - CAPORALI R., GENTILE SS., CAPROTTI M., MONTECUCCO C.
Serum osteocalcin (bone Gla protein) and steroid osteoporosis in rheumatoid arthritis
J Rheumatol ; 1991, 18 : 148-149.

97 - PRUMMEL MF., WIERSINGA WM., LIPS P., SANDERS GTB., SAUERWEIN HP.
The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids
J Clin Endocrinol Metab ; 1991, 72 : 382-386.

98 - MORRIS HA., NEED AG., O'LOUGHLIN PD.
Malabsorption of calcium in corticosteroid-induced osteoporosis
Calcif Tissue Int ; 1990, 46 : 305-308.

99 - ADACHI JD., BENSEN WG., HODSMAN AB.
Corticosteroid-induced osteoporosis
Semin Arthritis Rheum ; 1993, 22, 6 : 375-384.

100 - SAMBROOK PN.
Corticosteroid induced osteoporosis
J Rheumatol Supll ; 1996, 45 : 19-22.

101 - WEINSTEIN RS., JILKA RL., PERFITT AM., MANOLAGAS SC.
Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone
J Clin Invest ; 1998, 102 : 274-282.

102 - JILKA RL., WEINSTEIN RS., BELLIDO T., PERFITT AM., MANOLAGAS SC.
Osteoblast programmed cell death (apoptosis) : modulation by growth factors and cytokines
J Bone Miner res ; 1998, 13 : 793-802.

103 - AARDEN EM., BURGER EH., NIJWEIDE PJ.
Function of osteocytes in bone
J Cell Biochem ; 1994, 55 : 287-299.

104 - WERYHA G., KLEIN M., GUILLEMIN F., LECLERE J.
L'ostéoporose cortisonique de l'adulte
Presse Med ; 1998, 27 : 1641-1646.

105 - LUKERT BP., KREAM BE.
Clinical and basic aspects of glucocorticoid action on bone. In : BILEZEKIAN JP., RAISZ LG., RODAN GA., ads Principles of bone
Biology ; San Diego : Academic Press, 1996 : 533-548.

106 - ADLER AA., MD, ROSEN CJ., MD
Glucocorticoids and osteoporosis
Endoc Metab Clin North Am ; Sept 1994, 23, 3 : 641-652.

107 - HUGUES-FULFORD M., APPEL R., KUMEGAWA M., SCMIDT J.
Effect of dexamethasone on proliferating osteoblasts : inhibition of prostaglandin E2 synthesis, DNA synthesis, and alterations in actin cytoskeleton
Exp Cell Res ; 1992, 203 : 150-156.

108 - REBUFFE-SCRIVE M., KROTKIEWSKI M., ELFVERSON J., BJORNTORP P.
Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome
J Clin Endocrinol Metab ; 1988, 67 : 1122-1128.

109 - CANALIS E.
Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity and deoxyribonucleic acid content in culture rat calvariae
Endocrinol ; 1983, 112, 3 : 931-940.

110 - RAISZ L.
Hormonal regulation of bone growth and remodeling
Cell and Molecular biology of vertebrae hard tissues ; Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 136), 1988 : 226-238.

111 - SCUTT A., BERTRAM P., BRAUTIGAM M.
The role of glucocorticoids and prostaglandin E2 in the recruitment of bone marrow mesenchymal cells to the osteoblastic lineage : positive and negative effects.
Cacif Tissue Int ; 1996, 59 : 154-162.

112 - RUSSELL RGG.
Cellular regulatory mechanisms that may underlie the effects of glucocorticoids on bone
Br J Rheumatol ; 1993, 32 (suppl 2) : 6-10.

113 - KASPERK C., SCNEIDER U., SOMMER U., NIETHARD F., ZIEGLER R.
Differential effects of glucocorticoids on human osteoblastic cell metabolism in vitro
Calcif Tissue Int ; 1995, 57 : 120-126.

114 - MEUNIER PJ., DEMPSTER DW., EDOUARD C., CHAPUY MC., ARLOT M.
Bone histomorphometry in corticosteroid-induced osteoporosis and Cushing's syndrome
Adv Exp Med Biol ; 1984, 171 : 191-200.

115 - AARON JE., JOHNSON DR., PAXTON S., KANIS JA.
Secondary osteoporosis and the micronantomy of trabecular bone
Clin Rheum, 1989, 8 (suppl 2) :84-88.

116 - HARDOUIN P.
Ostéopathies cortisoniques
Editions Techniques ; Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), appareil-Locomoteur, 14-025-B-10, 5 1990, 4p.

117 - MEUNIER PJ.
L'ostéoporose cortisonique
Rev Rhum ; 1994, 61, 11 : 797-800.

118 - DEMPSTER DW., MOONGA BS., STEIN LS., HORBERT WR., ANTAKLY T.
Glucocorticoids inhibit bone resorption by isolated rat osteoclasts by enhancing apoptosis
J Endocrinol ; 1997, 154 : 397-406.

119 - FREEHILL AK., LENKE LG.
Severe kyphosis secondary to glucocorticoid-induced osteoporosis in a young adult with Cushing's disease. A case report and literature review.
Spine ; 1999, 24 , 2 : 189-193.

120 - DEMPSTER DW., ARLOT MA., MEUNIER PJ.
Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone pachets in corticosteroid-induced osteoporosis
Calcif Tissue Int ; 1983, 35 : 410-417.

121 - AARON JK., FRANCIS RM., PEACOCK M., MAKINS NB.
Contrasting microanatomy of idiopathic and corticosteroid-induced osteoporosis
Chir Orthop Rel res ; 1989, 243 : 294-305.

122 - AUDRAN M., BASLE MF.
Ostéoporose cortisonique : de la physiopathologie au traitement
Rev Med Interne ; 1991, 12 : 458-464.

123 - GOSWAMI R., SHAH P., AMMINI AC., BERRY M.
Healing of osteoporotic vertebral compression fractures following cure of Cushing's syndrome
Australian Radiology ; 1995, 39 : 195-197.

124 - ROSS EJ., LINCH DC.
Cushing's syndrome – killing disease : discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis
Lancet ; 1982, 2 : 646-649.

125 - BARDIN T., KUNTZ D.
Thérapeutique rhumatologique : médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse
Flammarion – Médecine-Sciences ; 1995 : 113-119.

126 - PAPAPOULOS SE., LANDMAN JO., BIJVOET OLM. Et al.
The use of biphosphonates in the treatment of osteoporosis
Bone ; 1992, 13 : S41-S49.

127 - SAMBROOK P., BIRMINGHAM J., KELLY P., KEMPLER S., NGUYEN T., POCOCK N.
Prevention of corticosteroid osteoporosis – a comparaison of calcium, calcitriol, and calcitonin
N Engl J Med ; 1993, 328 : 1747-1752.

128 - ADACHI JD., BENSEN WG., BELL MJ., BIANCHI FA.
Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis
Br J Rheumatol ; 1997, 36 : 255-259.

129 - ADACHI JD., GRANNEY A., GOLDSMITH CH., BENSEN WG. et al.
Intermittent cyclic therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss
Can J Rheumatol ; 1994, 21 : 1922-1926.

130 - ROUX C., ORIENTE P., LAAN R. ET AL.
Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss
J Of Clin Endocrinol Metab ; 1998, 89 : 1128-1133.

131 - ADACHI JD. Et al.
Intermittent Etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis
New Engl J Of Med ; 1997, 33, 7 : 382-387.

132 - STEVENSON JC.
Management of corticosteroid-induced osteoporosis
The Lancet ; 1998, 352 : 1327-1328.

133 – TOMITA A.
Glucocorticoid-induced osteoporosis – mechanisms and preventions
Nippon Rinsho ; 1998, 56, 6 : 1574-1578.

134 - BARDIN T., KUNTZ D.
Thérapeutique rhumatologique : médicaments stimulant la formation osseuse
Flammarion – Médecine-Sciences ; 1995 : 113-119.

135 - HACHULLA E., CORTET B.
Prévenir et traiter l'ostéoporose cortico-induite
Rev Med Interne ; 1998, 19 : 492-500.

136 - EASTELL R., REID DM., COMPSTON J., COOPER C. et al.
A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis : an update
J Of Int Med ; 1998, 244 : 271-292.

137 - LEMS WF., JACOBS NG., BIJLSMA JW et al.
Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis
Osteoporosis Int ; 1997, 7 : 575-582.

138 - GREENWALD M., BRANDLI D., SPECTOR S., SILVERMAN S., GOLDE G.
Corticosteroid-induced osteoporosis : effects of a treatment with slow release sodium fluoride
Osteoporosis Int ; 1992, 2 : 303-304.

139 - CONROZIER T., MEUNIER PJ.
Traitement de l'ostéoporose cortisonique par le fluorure de sodium : effets cliniques et données histomorphométriques
Ann Endocrinol Metab ; 1993, 85, 46 : 369-370.

140 - REID IR., WATTIE DJ., EVANS MC., STAPLETON JP.
Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men
Arch Intern Med ;1996, 156 : 1173-1177.

141 - ANDERSON FH., FRANCIS RM., FAULKNER K.
Androgen supplementation in eugodanal men with osteoporosis – effects of six months treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors
Bone ; 1996, 18 : 171-177.

142 - LUKERT BP., JOHNSON BE., ROBINSON RG.
Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss
J Bone Miner Res ; 1992, 7 : 1063-1069.

143 - SAMBROOK P., BIRMINGHAM J., CHAMPION D. et al.
Post menopausal bone loss in rheumatoid arthritis : effect of estrogens and androgens
J Rheumatol ; 1992, 19 : 357-361.

144 - BARDIN T., KUNTZ D.
Thérapeutique rhumatologique
Flammarion – Médecine-Sciences ; 1995, 797 p.

145 - KEETING PE., GURSLER MJ., WIEGAND KE. et al.
Zeolithe A increases proliferation, differentiation, and transformation growth factor β production in normal adult

146 - KLEEREKOPER M., SUDHAKER D. RAO, FRAMA B.
Occult Cushing's syndrome presenting with osteoporosis
Henry Ford Hosp Med J ; 1980, 28, n° 2 and 3 : 132-137.

147 - PETERSEN P., JACOBSEN S.E.H.
Cushing's disease presenting severe osteoporosis
Acta Endocrinologica ; 1986, 111 : 168-171.

148 - POCOK N., EISMAN J., DUNSTAN C.
Recovery from steroid-induced osteoporosis
Annals of Internals Medicine ; 1987, 107 : 319-323.

149 - LUFKIN E., WAHNER H., BERGSTRALH E.
Reversibility of steroid-induced osteoporosis
Am J Med ; 1988, 85 : 887-888.

150 - BROCHOT P., ESCHARD J.P., PATERNOTTE L.
Tassements vertébraux révélateurs d'un syndrome de Cushing
Rev Rhum ; 1991, 58, 11 : 799-801.

151 - NAVARRANNE A., TABARIN A., LAFAGE M.H., ROGER P.
Ostéoporose isolée dans un cas de maladie de Cushing : évolution après traitement
Ann Endocrin ; 1991, 52 : 113-118.

152 - LICATA A.
Stress fractures in young athletic women : case reports of unsuspected cortisol-induced osteoporosis
Medecine and Science in Sports and Exercice ; 1992, 24, 9 : 955-957.

153 - MANNING P., EVANS M., REID I.R.
Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome
Clinical Endocrinology ; 1992, 36 : 229-234.

154 - HERMUS A.R., HUYSMANSD.A., SMALS A.G.
Remarkable improvement of osteopenia after cure of Cushing's syndrome
Horm Metab Res ; 1994, 26 : 209-210.

155 - RENIER J.C., QUERE I., TONON J., AUDRAN M.
Le devenir de l'ostéoporose du syndrome de Cushing
Rev Rhum ; 1994, 61, 7-8 : 513-520.

156 - DOBNIG H., STEPAN V., LEB G., WOLF M.
Recovery from severe osteoporosis following cure from ectopic ACTH syndrome caused by an appendix carcinoid
J Intern Med ; 1996, 239 : 365-369.

157 - CATARGI B., TABARIN A., BASSE-CATHALINAT B.
Evolution du contenu minéral osseux après guérison du syndrome de Cushing
Ann Endocrin ; 1996, 57 : 203-208.

158 - LEONG G.M., MERCADO-ASIS L.B., REYNOLDS J.C.
The effect of Cushing's disease on bone mineral density, body composition, growth, and puberty : a report of an identical adolescent twin pair
J Clin Endocrinol Metab ; 1996, 81, 5 : 1905-1911.

159 - DI SOMMA C., COLAO A., PIVONELLO R.
Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's syndrome
Clin Endoc ; 1998, 48 : 655-662.

160 - IANNACCONE A ;, GABRILOVE J.L., BRAHMS S.A.
Osteoporosis in Cushing's syndrome
Ann Intern Med ; 1960, 52 : 570-587.

161 - BRESSOT C., MEUNIER P.J., CHAPUY M.C., LEJUNE E.
Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis
Metab Bone Dis Rel Res ; 1979, 1 : 303-311.

162 - SKEELS R.F.
The reversibility of osteoporosis in Cushing's disease : case report
J Clin Endocrinol Metab ; 1958, 18 : 61-64.

163 - THEVENON A ;, FLIPO R.M., DEPREZ X., BEYLS-NOEL I.
Le syndrome de Cushing par adénomatose micronodulaire primaire des corticosurrénales : une cause exceptionnelle d'ostéoporose sévère infantile ou juvénile réversible
Rev Rhum ; 1988, 55 : 607-609.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE p.1

CHAPITRE 1

« LE TISSU OSSEUX ET SON REMODELAGE »

I-DEFINITION p.9

II-COMPOSITION p.9

II-1-COMPOSITION ORGANIQUE p.9

II-1-1-Protéines collagèniques p.9
II-1-1-1-Structure p.9
II-1-1-2-Synthèse et sécrétion p.10
II-1-2-Protéines non collagéniques p.10
II-1-2-1-Protéoglycanes p.10
II-1-2-2-Protéines à séquence RGD p.10
II-1-2-2-1-Sialoprotéines p.10
II-1-2-2-2-SPARC/Ostéonectine p.11
II-1-2-2-3-Gla protéines p.11
II-1-2-3-Facteurs de croissance p.12
II-1-2-4-Protéases p.12
II-1-2-5-Protéines plasmatiques p.12

II-2-COMPOSITION MINERALE p.13

II-2-1-Le Calcium p.13
II-2-1-1-Homéostasie dans l'organisme p.14
II-2-1-1-1-Absorption intestinale p.14
II-2-1-1-2-Elimination urinaire p.16

II-2-2-Le Phosphore p.17
II-2-2-1-Absorption intestinale p.19
II-2-2-2-Elimination urinaire p.20

II-2-3-Régulation du métabolisme phosphocalcique p.20

II-2-3-1-La PTH p.20

II-2-3-1-1-Effets biologiques p.21

a) Généralités p.21

b) Actions sur le rein p.22

c) Actions sur l'os p.23

d) Actions sur le tube digestif p.23

II-2-3-2-PTH-rp p.23

II-2-3-2-1-Actions sur le rein p.23

II-2-3-2-2-Actions sur l'os p.23

II-2-3-3-La calcitonine p.24

II-2-3-3-1-Actions sur le rein p.24

II-2-3-3-2-Actions directes sur l'os p.24

II-2-3-3-3-Actions sur le tube digestif p.24

II-2-3-4-La Vitamine D p.24

II-2-3-4-1-Régulation p.25

II-2-3-4-2-Effets biologiques de la vitamine D p.25

a) Généralités p.25

b) Actions sur l'os p.26

c) Actions sur l'intestin p.26

d) Actions sur le rein p.27

II-2-3-5-Autres facteurs p.27

II-2-3-5-1-Les œstrogènes, progestatifs et androgènes p.27

II-2-3-5-2-Les glucocorticoïdes p.27

a) Effets sur le tube digestif p.27

b) Effets sur le rein p.28

c) Effets sur l'os p.28

II-2-3-5-3-Les hormones thyroïdiennes p.28
a) Effets sur l'intestin p.28
b) Effets sur l'os p.28

II-2-3-5-4-Les prostaglandines (PGE1 et PGE2) p.28

II-2-3-5-5-Autres hormones p.28

III-LES CELLULES p.29

III-1-L'OSTEOBLASTE p.29

III-2-L'OSTEOCYTE p.30

III-3-L'OSTEOCLASTE p.31

IV-LA FORMATION DE L'OS p.31

IV-1-LA MINERALISATION OSSEUSE p.31

IV-2-LES PHASES DU REMODELAGE OSSEUX NORMAL p.33
IV-1-1-Activation p.34
IV-1-2-Résorption p.34
IV-1-3-Inversion p.35
IV-1-4-Formation p.36
IV-1-5-Quiescence p.36

V-FACTEURS SYSTEMIQUES ET LOCAUX DU REMODELAGE OSSEUX p.36

V-1-REGULATION DE LA RESORPTION OSSEUSE OSTEOCLASTIQUE p.36

V-1-1-Facteurs systémique p.36
V-1-1-1-La PTH p.36
V-1-1-2-La PTH-rp p.37
V-1-1-3-Vitamine D p.37
V-1-1-4-La calcitonine p.37
V-1-1-5-Les hormones thyroïdiennes p.37

V-1-1-6-L'acide rétinoïque (vitamine A) p.37
V-1-1-7-Les oestrogènes p.37

V-1-2-Facteurs locaux p.37

V-2-REGULATION DE LA FORMATION OSSEUSE p.38

V-2-1-Régulation hormonale p.38

V-2-1-1-PTH p.38
V-2-1-2-PTH-rp p.39
V-2-1-3-Calcitonine p.39
V-2-1-4-Les hormones thyroïdiennes p.39
V-2-1-5-GH p.39
V-2-1-6-Les glucocorticoïdes p.39
V-2-1-7-La vitamine D p.40
V-2-1-8-Les œstrogènes p.40
V-2-1-9-La testostérone p.40

V-2-2-Régulation locale p.40

VI-MOYENS D'ETUDE DU TISSU OSSEUX p.41

VI-1-HISTOMORPHOMETRIE PAR BIOPSIE OSSEUSE p.41
VI-2-RADIOGRAPHIE CONVENTIONNELLE p.42
VI-3-L'OSTEODENSITOMETRIE p.42
VI-4-LA RADIOGRAMMETRIE p.43
VI-5-L'ABSORPTIOMETRIE MONOPHOTONIQUE p.43
VI-6-L'ABSORPTIOMETRIE BIPHOTONIQUE p.43
VI-7-LA TOMODENSITOMETRIE QUANTITATIVE (TDMQ) p.43
VI-8-LA RADIOGRAPHIE NUMERISEE p.44
VI-9-LES ULTRASONS p.44
VI-10-AVENIR p.44

VII-LES MARQUEURS BIOCHIMIQUES DU REMODELAGE p.44

VII-1-LA FORMATION OSSEUSE p.45

VII-1-1-Ostéocalcine sérique (GLA protéine) p.45
VII-1-2-Phosphatase alcaline totale et osseuse p.45
VII-1-3-Peptide d'extension du collagène I p.45

VII-2-LA RESORPTION OSSEUSE p.45

VII-2-1-Pyridinoline, désoxypyridinoline et leurs peptides urinaires p.45
VII-2-2-Calcium et hydroxyproline urinaires p.46
VII-2-3-Phosphatase acide tartrate résistante (TRAP) p.46

CHAPITRE 2

« LE SYNDROME DE CUSHING »

I-RAPPELS p.48

I-1-HISTORIQUE p.48

I-2-SITUATION ANATOMIQUE ET RAPPORTS DES SURRENALES p.48

I-3-STRUCTURE HISTOLOGIQUE p.49

I-4-BIOCHIMIE DES HORMONES p.50

I-4-1-Biosynthèse p.50
I-4-2-Transport p.50
I-4-3-Catabolisme p.51
I-4-4-Régulation de la sécrétion stéroïdienne p.53
I-4-4-1-Axe hypothalamo-hypophysaire. p.53
I-4-4-2-Axe hypophyso-surrénalien. p.53
I-4-4-3-Rétrocontrôle ou feed-back cortico-hypophysaire ou hypothalamique. p.53

II-MODE D'ACTION DES GLUCOCORTICOÏDES p.55

II-1-SUR LES GLUCIDES p.55

II-2-SUR LES LIPIDES p.55

II-3-SUR LE METABOLISME AZOTE (PROTIDIQUE) p.55

II-4-AUTRES EFFETS p.56

III-DIAGNOSTIC POSITIF p.57

III-1-CLINIQUE p.57

III-2-EXPLORATIONS HORMONALES p.58

III-2-1-Tests quantitatifs p.58

II-2-1-1-Cortisol plasmatique p.58
II-2-1-2-CLU p.60
II-2-1-3-17 OH stéroïdes p.60
II-2-1-4-Cortisol salivaire p.60

III-2-2-Tests dynamiques p.60

III-2-2-1-Freination faible (test long) p.60
III-2-2-2-Freination rapide (ou test court) p.60

IV-DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE p.61

IV-1-ELEMENTS STATIQUES p.61

IV-1-1-ACTH p.61
IV-1-2-Autres anomalies décelables p.61

IV-2-ELEMENTS DYNAMIQUES p.62

IV-2-1-Test à la Métopirone p.62
IV-2-2-Test de freination forte p.62
IV-2-3-Test appréciant la réserve hypophysaire en ACTH p.62
IV-2-4-Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs associée au CRH p.63

V-ETIOLOGIES p.63

V-1-SYNDROME DE CUSHING ACTH DEPENDANT p.63

V-1-1-Maladie de Cushing p.63
V-1-2-Sécrétion ectopique d'ACTH p.64
V-1-3-Tumeurs sécrétant le CRH p.64

V-2-SYNDROME DE CUSHING NON ACTH DEPENDANT p.65

V-2-1-Tumeurs unilatérales de la corticosurrénale p.65
V-2-2-Atteinte bilatérale p.66

V-2-2-1-Hyperplasie macronodulaire bilatérale p.66
V-2-2-2-Dysplasie micronodulaire bilatérale : syndrome de Méador p.66
V-2-2-3-Syndrome de Mc Cune-Albright p.66

VI-FORMES CLINIQUES p.67

VI-1-FORMES SYMTOMATIQUES p.67

VI-2-FORMES SELON LE TERRAIN p.67

VI-2-1-Femme enceinte p.67
VI-2-2-Enfant p.67
VI-2-3-Autres p.68

VII-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL p.68

VII-1-SYDNROME DE CUSHING IATROGENE p.68
VII-1-1-Apport exogène de glucocorticoïdes p.68
VII-1-2-Apport exogène de synachtène retard p.68

VII-2-SYNDROME SURRENOGENITAL p.68

VII-3-OBESITE p.69

VII-4-SYNDROME DE NELSON p.69

VII-5-HYPERCORTISOLISME SANS SYNDROME DE CUSHING p.69

VII-5-1-Grossesse p.69
VII-5-2-Dépression p.69
VII-5-3-Résistance primitive au cortisol sans insuffisance surrénale p.69
VII-5-4-Alcoolisme p.70
VII-5-5-Stress p.70
VII-5-7-Anorexie mentale p.70

VIII-TRAITEMENT p.70

VIII-1-MALADIE DE CUSHING p.70

VIII-1-1-La chirurgie hypophysaire p.70
VIII-1-2-L'irradiation hypophysaire p.71
VIII-1-3- La surrénalectomie bilatérale p.71
VIII-1-4-Le traitement médical p.71
VIII-1-4-1-à visée haute p.71
VIII-1-4-2-à visée basse p.71
VIII-1-4-2-1-L'OP'DDD p.71
VIII-1-4-2-2-La métopirone p.72
VIII-1-4-2-3-L'aminoglutéthimide p.72
VIII-1-4-2-4-Le kétoconazole p.72
VIII-1-4-2-5-L'étomidate et le RU 486 p.72

VIII-2-SECRETION ECTOPIQUE D'ACTH p.72

VIII-3-ADENOME p.72

VIII-4-CORTICOSURRENALOME p.72

VIII-5-AUTRES ETIOLOGIES p.73

CHAPITRE 3

« L'OSTEOPOROSE CORTISONIQUE »

I-RAPPELS p.74

I-1-DEFINITION DE L'OSTEOPOROSE p.74

I-2-ETIOPATHOGENIE DE L'OSTEOPOROSE COMMUNE p.75

I-2-1-Evolution de la masse osseuse au cours de la vie p.75
I-2-2-Modifications du métabolisme phosphocalcique avec l'âge p.77
I-2-3-Le pic osseux p.78
I-2-4-Facteurs génétiques p.78
I-2-5-Facteurs mécaniques p.78
I-2-6-Autres facteurs toxiques p.79
I-2-7-Carence œstrogénique après ménopause p.79
I-2-8-Les modifications de la microarchitecture p.79

I-3-DIAGNOSTIC POSITIF p.82

I-3-1-Signes cliniques p.82
I-3-2-Signes radiologiques p.83
I-3-3-La densitométrie osseuse lombaire p.85
I-3-4-Signes biologiques p.85

I-4-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL p.86

I-4-1-Reconnaître ce qui n'est pas une ostéoporose p.85
I-4-1-1-L'ostéomalacie p.85
I-4-1-2-L'hyperparathyroïdie p.85
I-4-1-3-Ostéopathies raréfiantes malignes p.85

I-4-2-L'ostéoporose idiopathique juvénile et du sujet jeune p.86

I-4-3-Causes secondaires p.86

II-L'OSTEOPOROSE CORTISONIQUE p.87

II-1-LES EFFETS ENDOCRINES p.88

II-2-LES EFFETS PARACRINES p.89

II-3-SUR LE PLAN HISTOLOGIQUE OSSEUX p.91

II-4-LES SIGNES CLINIQUES p.92

II-5-LES SIGNES BIOLOGIQUES p.92

II-6-LES SIGNES RADIOLOGIQUES p.92

III-TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE CORTISONIQUE p.93

III-1-MODIFICATION DES HABITUDES DE VIE p.94

III-2-MEDICAMENTS INHIBITEURS DE LA RESORPTION OSSEUSE p.94

II-2-1-La calcitonine p.94

II-2-2-Les biphosphonates p.95

II-2-3-Le nitrate de galium p.95

III-3-LES MEDICAMENTS A TROPISME OSSEUX BENEFIQUE p.96

III-3-1-Calcium et vitamine D p.96

III-3-2-Le fluor p.96

III-4-LE TRAITEMENT HORMONAL p.97

III-5-LES AUTRES APPROCHES p.97

III-5-1-La PTH p.97

III-5-2-L'hormone de croissance p.98

CHAPITRE 4

« A PROPOS DE 4 OBSERVATIONS »

Observation n°1 p.100
Observation n°2 p.103
Observation n°3 p.106
Observation n°4 p.110

CHAPITRE 5

« REVUE DE LA LITTERATURE »

REVUE DE LA LITTERATURE FRANCAISE ET INTERNATIONALE p.112

CONCLUSION p.116

BIBLIOGRAPHIE p.118

TABLE DES MATIERES p.135

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 22

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

ROUSSENQUE (Jérôme). — Ostéoporose et Cushing non iatrogène. — 163 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1999).

RESUME :

L'ostéoporose se rencontre très fréquemment dans le syndrome de Cushing, peut en être révélatrice mais se joint toujours aux autres manifestations endocriniennes habituellement décrites dans cette maladie.

La physiopathologie particulière de cette ostéoporose « cortisonique » endogène lui permet d'être réversible partiellement après guérison du syndrome, voire totalement dans certains cas après plusieurs années chez l'enfant comme chez l'adulte.

Cependant, afin d'en accélérer la récupération, il n'est pas inutile d'y adjoindre des médications à tropisme osseux stimulant la formation, recouvrant ainsi un capital osseux satisfaisant diminuant le risque de survenue de fractures, notamment chez la femme ménopausée où la carence en œstrogène ne joue plus son rôle de protection et peut aggraver une ostéoporose déjà existante.

MOTS CLES :

— Ostéoporose.
— Réversibilité.
— Cushing.
— Endogène.
— Traitement adjuvant.

JURY :

Président	:	Monsieur le Professeur TREVES.
Juges	:	Monsieur le Professeur J.-M. BONNETBLANC.
		Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD.
		Monsieur le Docteur P. PIVER.
Membre Invité	:	Monsieur le Docteur C. KORENFELD.