Disponible en ligne sur
www.smr.ma

Ostéoporose cortisonique.

The glucocorticoid-induced osteoporosis.

Nora Bendriss, Imane El bouchti
Service de Rhumatologie, CHU Mohammed VI, Marrakech - Maroc.

Rev Mar Rhum 2014; 30: 30-8

Résumé

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. Elle se caractérise par une perte osseuse précoce et qui prédomine sur le secteur trabéculaire. Son amplitude dépend de la dose et de la durée du traitement cortisonique. En effet il augmente de façon transitoire la résorption osseuse et diminue de façon prolongée la formation osseuse. Les autres complications liées à la corticothérapie telles que la myopathie cortisonique ou l'hypogonadisme et la pathologie sous-jacente pour laquelle la corticothérapie est prescrite, concourent à majorer le risque osseux. Les médicaments ayant fait la preuve de leur intérêt dans l'ostéoporose cortisonique sont les bisphosphonates et le tériparatide. Plusieurs recommandations internationales sont disponibles pour améliorer la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique qui reste encore insuffisante.

Mots clés : Ostéoporose; Corticoïdes; Fracture, biphosphonates.

Abstract

The glucocorticoid-induced osteoporosis is the most common form of secondary osteoporosis. It is characterized by a dominant early bone loss on the trabecular area. Its amplitude depends on the dose and duration of corticosteroid treatment. Corticosteroids have direct and indirect effects on bone cells. They transiently increase bone resorption and decrease bone formation extended way. Other complications of steroids such as steroid myopathy or hypogonadism and underlying condition for which corticosteroids are prescribed increase bone risk. Bisphosphonates and teriparatide have shown their efficacy in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. Recent international guidelines are available and should guide management of corticosteroid-induced osteoporosis that remains under-diagnosed and under-treated.

Key words : Osteoporosis, glucocorticoids, fracture, bisphosphonates.

Les corticoïdes (CC) sont largement utilisés dans le traitement de plusieurs pathologies auto-immunes, rhumatologiques, pneumologiques, gastro entérologiques, oncologiques ou dans les suites de transplantation d'organes. Cependant, avec l'utilisation prolongée de ces molécules, l'effet thérapeutique a été contrebalancé par de nombreux effets indésirables, parmi lesquels l'ostéoporose et l'augmentation du risque de fracture constituent un des problèmes les plus sérieux.

L'ostéoporose cortisonique (OC) est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. Des progrès récents ont été réalisés dans la compréhension de sa physiopathologie, et dans les possibilités thérapeutiques de prévention et traitement des complications osseuses des corticothérapies au long cours.

PRÉVALENCE DE L'OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE

Il n'existe toujours pas de données épidémiologiques marocaines. Toutefois, l'exposition aux CC dans la population générale est très large et la prévalence de leur usage est de l'ordre de 0,5 % jusqu'à 2,5 % chez les sujets de plus de 70 ans (1-4). Dans l'étude internationale observationnelle Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW), conduite en médecine générale dans dix pays, 4,6 % des 60 393 femmes ménopausées recevaient couramment des CC (5). Malgré cette prévalence considérable, la prise en charge thérapeutique est insuffisante : 4 à 14 % des patients, seulement, reçoivent un traitement préventif ou curatif de l'OC (6,7).

Correspondance à adresser à : Dr N. Bendriss
Email : ifninora@hotmail.com

L'OC se caractérise par une perte osseuse prédominant sur le secteur trabéculaire (vertèbres et côtes). Son amplitude dépend de la dose et de la durée du traitement cortisonique et donc de la dose cumulée (8-10). Elle est variable au sein d'une population et aucun critère densitométrique, biologique ou clinique ne permet de prédire pour un individu donné la survenue et la sévérité de la perte osseuse. Une méta-analyse portant sur 56 études transversales et dix études longitudinales a ainsi montré que la perte osseuse survient, dès le troisième mois de traitement avec un pic à 6 mois (–5 à –12 % par an), pour ensuite se ralentir (–2 à –3% par an) probablement favorisé par la décroissance de la dose de la corticothérapie (11). La diminution de la densité minérale osseuse (DMO) pourrait être en partie réversible à l'arrêt de la corticothérapie.

RISQUE FRACTURAIRE

1- Corticothérapie et risque de fracture

Selon les études, 20 à 50 % des patients sous CC au long court auront une ou plusieurs fractures ostéoporotiques. Dans la cohorte GPRD (General Practice Research Database), près de 250 000 utilisateurs de corticoïdes au long cours ont été comparés au même nombre de sujets contrôles appariés pour l'âge, le sexe et l'origine (7). Les patients traités ont une augmentation du risque relatif de fracture périphérique (RR = 1,33 ; 1,29-1,38), de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (RR = 1,61 : 1,47-1,76) et de fracture vertébrale (RR = 2,60 : 2,31-2,92). Le risque fracturaire est dose-dépendant : quand la dose dépasse 7,5 mg/j, le risque relatif de fracture vertébrale augmente à 5,2. Cependant il ne semble pas exister une dose minimale de sécurité. Les faibles doses orales de CC (inférieure à moins de 2,5 mg/j) ne sont pas inoffensives pour l'OC. Il a été observé dans cette étude une diminution rapide du risque de fracture dès le troisième mois après l'arrêt du traitement cortisonique.

2- Influence du mode de prise des CC

Les CC oraux augmentent le risque de fracture alors que les CC locaux, administrés par voie nasale, intra-articulaires, ou cutanée n'augmentent pas ou peu le risque de fracture (12). L'augmentation du risque de fracture chez les patients recevant des CC inhalés (aux doses habituelles) est plus souvent liée à la maladie sous-jacente et aux prises conjointes de corticoïdes oraux (13-14). L'hydrocortisone administrée chez les patients ayant une insuffisance surrénalienne à des doses comprises entre 20 et 40 mg par jour n'est pas associée à une augmentation significative de fracture. L'expérience clinique montre toutefois que cette substitution a un effet osseux : les marqueurs biologiques osseux sont bas chez ces patients, justifiant pour ces administrations très prolongées la recherche de la dose minimale utile (12). Dans une étude conduite chez 38 patients ayant une maladie inflammatoire, l'administration de perfusions de méthylprednisolone à la dose de 6,6 à 10 mg/kg tous les mois pendant six mois est associée à une perte osseuse significative entre 0 et six mois au rachis lombaire (–2,6 %), au col du fémur (–1,7 %) et au fémur total (–1,9 %) (15) Dans une autre étude incluant 62 patients ayant une PR, traités par méthotrexate et sulfazalazine, randomisés pour recevoir une perfusion de méthylprednisolone de 1000 mg un jour sur deux, trois fois tous les 2,5 mois en moyenne pendant un an ou la méthyprednisolone par voie orale à la dose de 16 mg par jour, les perfusions de méthyprednisolone ne sont pas associées à une diminution significative de la densité osseuse entre j0 et un an ; il existe une perte osseuse significative plus importante dans le groupe traité par méthylprednisolone par voie orale comparativement aux perfusions (16).

3- Influence de la maladie sous jacente

La pathologie ayant justifié la corticothérapie est également très souvent responsable d'une perte osseuse telle que la polyarthrite rhumatoïde (PR). En effet Van Staa a montré dans une étude (17) portant sur plus de 30 000 sujets souffrant de PR comparés à la population générale que le risque relatif de fracture (vertèbre, col fémoral) est comparable chez les sujets avec et sans corticoïdes. Les corticoïdes sont peu ou pas utilisés dans la spondylarthrite, cependant la prévalence de l'ostéoporose est élevée, et la perte osseuse s'observe chez les sujets ayant une CRP constamment élevée (18). Par ailleurs les états inflammatoires chroniques sont souvent associés à des états carentiels, qui peuvent aggraver la perte osseuse, à une immobilisation, une déficience en hormones sexuelles, ou encore à des carences vitaminiques D délétères.

4- Evaluation du risque fracturaire

La prédiction du risque de fracture est difficile. Il dépend de la dose et de la situation osseuse sous-jacente. De faibles doses peuvent être délétères. Les CC agissent sur l'os en diminuant la DMO mais il existe également des anomalies qualitatives moins bien connues et l'on peut trouver des fractures survenant pour des valeurs de DMO plus élevées qu'au cours de l'ostéoporose post-ménopausique (19). Il semble donc que dans l'OC, le seuil densitométrique de

définition de l'ostéoporose post-ménopausique soit trop bas et un seuil diagnostique de l'ostéoporose cortisonique correspondant à un T-score de _1,5 DS semble plus pertinent (20,21). La décision thérapeutique dans l'OC ne doit pas tenir compte seulement de l'évaluation de la densité osseuse, qui ne prédit que 50 % du risque de fracture, mais aussi de la recherche de facteurs de risque de fracture. Deux scores évaluant le risque fracturaire de la corticothérapie sont disponibles :

a) Score de Van Staa

Van Staa et al. ont établi un score d'évaluation prospective du risque absolu de fracture dans une large population de patients de plus de 40 ans exposés à des traitements cortisoniques oraux (22). Ce score comporte divers facteurs de risque indépendants, tels que le traitement cortisonique lui-même et son indication, l'âge, le sexe, les chutes, les antécédents de fracture, l'indice de masse corporelle, l'exposition au tabac, les comédications, une hospitalisation récente (Tableau1).

Tableau 1 : Facteurs de risque de fracture pris en compte dans le score de van Staa et al.

- antécédents de fracture
- traitement cortisonique : dose actuelle, durée, administration par voie systémique (orale)
- indication du traitement cortisonique : pathologie sous-jacente et comédications
- âge et sexe (risque plus élevé chez les femmes)
- chutes
- indice de masse corporelle
- exposition au tabac
- hospitalisation récente

Autres facteurs à prendre en compte

- DMO basse au début
- hypogonadisme, insuffisance calcium-vitamine D
- immobilisation, mobilité réduite, amyotrophie
- d'une façon générale tous les autres facteurs associés à une DMO basse

À titre d'exemple, le risque de fracture à 5 ans est de 47 % pour une femme de 65 ans ayant une polyarthrite rhumatoïde, une stature frêle et des antécédents de fracture et de chutes, traitée par 15 mg/j de prednisone. Il s'agit d'un score de diagnostic de risque, mais non de décision thérapeutique.

b) Score du FRAX (Fracture Risk Assessment Tool)

Dans les dernières recommandations de l'ACR sur la prise en charge de l'OC (23), les auteurs préconisent l'usage du FRAX. C'est un outil proposé par l'Organisation mondiale de la santé pour la quantification du risque de fracture. Il a été publié début 2008, par John Kanis et un groupe d'épidémiologistes et il est accessible à tous et en ligne sur Internet. Les facteurs de risque retenus sont l'âge, l'indice de masse corporelle, l'antécédent personnel de fracture, l'antécédent parental de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, le tabagisme actif, les corticoïdes, la PR, les autres causes d'ostéoporose secondaire, la consommation excessive d'alcool et la DMO du col fémoral. Le résultat est une probabilité à dix ans de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et des fractures dites « majeures », regroupant celles de l'extrémité supérieure du fémur, de l'humérus, du poignet ainsi que les fractures vertébrales cliniques(24). Mais une des limites du FRAX® est l'usage d'un item binaire (oui/non) pour estimer l'exposition à la corticothérapie sans prise en compte de la dose et de la durée.

À côté du risque estimé par le FRAX, les experts de l'ACR identifient huit facteurs de risque majeurs pour l'ostéoporose cortisonique :

- Faible indice de masse corporelle ;
- Antécédents familiaux de fracture de hanche ;
- Tabagisme en cours ;
- Plus de trois verres d'alcool par jour ;
- Doses quotidiennes élevées de CC ;
- Doses cumulatives élevées de CC ;
- Bolus intraveineux de CC ;
- Densité osseuse diminuée significativement.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes de l'OC sont multiples. Les CC exercent des effets directs et indirects sur le tissu osseux. Initialement on trouve une augmentation de la résorption osseuse, puis, au long cours, une réduction de l'ostéoformation, qui est le mécanisme principal (figure1).

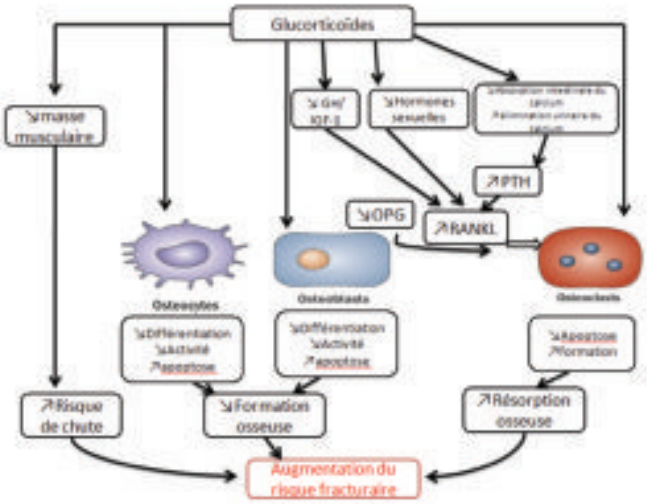

Figure 1 : Physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique.

1. Effets des CC sur la résorption osseuse

L'augmentation initiale de la résorption osseuse sous CC s'associe à une augmentation de l'expression de RANK-ligand (RANK-L) secondaire à une diminution de l'ostéoprotégérine (OPG) secrétée par les ostéoblastes (25). Les CC favorisent aussi l'hyper résorption par l'augmentation de l'expression du Colony Stimulating Factor (CSF-1) et de l'activité des récepteurs de cytokines ostéoclastiques de la famille gp130.

L'hyperparathyroïdie secondaire classiquement incriminée dans l'augmentation de la résorption osseuse est actuellement remise en cause. Les CC entrainent une diminution de l'absorption intestinale du calcium et une augmentation de l'excrétion urinaire calcique responsable d'une hypocalcémie et favorisant ainsi l'hyperparathyroïdie secondaire. Toutefois, les taux sériques des métabolites de la vitamine D et de la parathormone (PTH) demeurent normaux chez les patients traités par CC.

Par ailleurs, l'augmentation de la résorption osseuse chez les malades atteints d'hyperparathyroïdie primitive est caractérisée par une augmentation du remodelage osseux, alors que ce dernier est plutôt diminué dans l'ostéoporose cortisonique.

L'OC prédomine sur le secteur trabéculaire mais sur l'os cortical dans l'hyperparathyroïdie primaire. Toutes ces données remettent largement en cause une implication forte de la PTH dans la pathogénie de l'ostéoporose cortisonique. L'augmentation de la résorption osseuse peut être également favorisée par l'inflammation elle-même, en particulier dans les maladies auto-immunes (26,27). Les cytokines pro inflammatoires stimulent l'ostéoclastogenèse, un effet amplifié par le TNF alpha qui lui-même favorise l'expression de RANK-L. Ainsi, l'inflammation est un facteur de risque important de la perte osseuse, souvent confondu avec la prise de corticoïdes, qu'il importe de différencier. Les traitements récents par anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde ont montré un effet positif sur l'ostéoporose (28).

2. Effets des CC sur la formation osseuse

Le facteur principal de l'OC est dû à une inhibition de la formation osseuse. Cette inhibition est liée à une dysfonction des ostéoblastes et de leur différentiation sous l'effet des CC.

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de la réduction de la formation osseuse :

- Les CC dérivent la différenciation des ostéoblastes vers la lignée adipocytaire (29);

- Les CC ont une action pro-apoptotique sur les ostéoblastes et ostéocytes (29).

Les ostéocytes, « cellules nerveuses » osseuses, lésés n'assurent plus la fonction de stimulation de la formation osseuse ;

- Les CC agissent sur un récepteur, le récepteur low density lipoprotein receptor related protein-5 (LRP5) qui va inhiber le signal Wnt et augmenter l'expression de Dkk-1 (30), mécanismes régulateurs de la formation osseuse (figure 2) ;

- Les CC inhibent également la différenciation des ostéoblastes en réduisant l'activité de la bone morphogenic protein-2 (BMP-2), qui joue un rôle dans l'ostéoformation et inhibe la synthèse de collagène de type 1, composant protéique majeur de l'os (30). Ceci aboutit à une réduction de la matrice extracellulaire osseuse disponible pour la minéralisation.

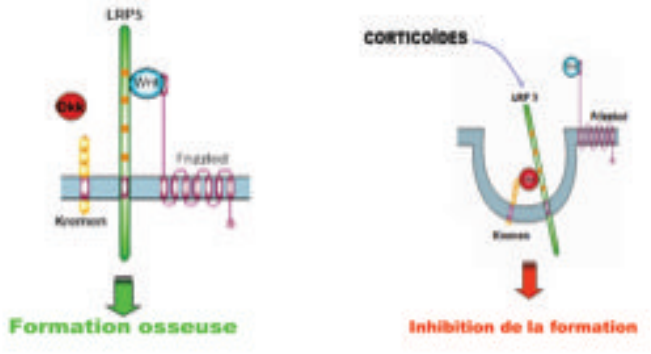

Figure 2 : Inhibition de l'ostéoformation sous CC

3- Effets extra-osseux des CC

Les CC ont une action sur l'insulin-like growth factor 1 (IGF-1) : ils réduisent la production osseuse d'IGF-1 et ont un effet négatif sur l'axe Growth hormone GH/ IGF-1. Les CC induisent une dysfonction de l'hormone de croissance, même lors d'administration par voie inhalée. Cette action sur l'IGF-1 est à la base de l'utilisation thérapeutique d'IGF-1 ou de GH recombinante humaine dans les atteintes osseuses et musculaires induites par les corticoïdes. Enfin, la myopathie cortisonique peut avoir des conséquences importantes sur le squelette : elle participe au risque de chute et de fracture. Sa détection fait partie intégrante de l'optimisation de la prise en charge des complications osseuses de la corticothérapie prolongée.

PRÉVENTION ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

1. Mesures préventives

La corticothérapie doit être utilisée à bon escient, à la

plus petite dose possible et sur une durée la plus courte possible. En cas de corticodépendance, des traitements d'epargne cortisonique doivent être envisagés. La prise un jour sur deux réduit la freination surrénalienne, mais ne limite pas les effets osseux. Les injections intra-articulaires de CC entraînent une diminution transitoire du taux d'ostéocalcine sans diminution significative des marqueurs de résorption (31) et sont donc peu délétères dans une utilisation normale. Les facteurs de risque d'ostéoporose associés doivent être pris en considération : sevrage du tabac et d'une consommation excessive d'alcool, activité physique quotidienne, alimentation équilibrée (Tableau 2).

Tableau 2 : Recommandations générales sur les règles générales hygiéno-diététiques, l'évaluation et le suivi de l'ostéoporose cortico-induite chez les sujets débutant une corticothérapie pour une durée d'au moins trois mois (Adapté des recommandations de l'ACR 2010 [32].)

- Utiliser des doses de glucocorticoïdes les plus faibles pour des durées courtes
- privilégier les voies locales d'administration
- Lutte contre l'immobilisation, l'amyotrophie et l'inactivité physique en privilégiant les activités physiques en charge
- Arrêt du tabagisme
- Éviter la consommation d'alcool excessive (> 2 unités/jour)
- Apports en calcium suffisant et supplémentation en vitamine D si nécessaire Faire une mesure de la densité osseuse initiale
- Dosage de 25-OH-vitamine D
- Évaluation du risque de chutes
- Recherche de fractures de faible traumatisme
- Faire une évaluation morphologique du rachis (radiographies ou Vertebral Fracture (VFA) chez les sujets recevant une corticothérapie ≥5 mg/j pendant plus de 3 mois
- Mesure annuelle de la taille

2. Supplémentation vitamino calcique

L'administration de calcium et de vitamine D est largement effectuée lors de la prescription de CC, pourtant son bénéfice n'est pas établi. En effet, l'observation des groupes placebo des grands essais thérapeutiques, qui reçoivent des substitutions à doses physiologiques de calcium et vitamine D, montre que la perte osseuse n'est pas prévenue lors de l'introduction des corticoïdes et que la densité osseuse n'augmente pas lors des corticothérapies au long cours. Il est logique de compenser les carences alimentaires en calcium, et d'assurer une concentration sérique optimale de 25-hydroxyvitamine D ; dans la population générale, ce seuil optimal est de l'ordre de 30 ng/mL (75 nmol/L), mais cette valeur optimale n'a pas été établie dans l'ostéoporose cortisonique.

Des données contradictoires existent également avec le calcitriol, une étude menée par Dykman et al (33) ne trouve pas d'effet sur la densité osseuse ou sur la prévention des fractures, alors qu'une autre étude réalisée par Sambrook et al (34) chez 103 patients traités par calcium (1 g/jour) puis répartis en 3 groupes (calcitriol : 0.5 à 1 µg/jour + calcitonine nasale : 400 unités/jour ; calcitriol seul ; double placebo), la perte osseuse à 2 ans est significativement moindre au rachis lombaire dans les 2 groupes sous calcitriol (avec calcitonine : – 0.2% ; sans calcitonine : – 0.3% ; placebo : – 4.3 % ; p = 0.0035).

3. Les biphosphonates

Les bisphosphonates représentent le traitement de choix de l'OC. Ces traitements n'ont pas d'effet sur la formation osseuse, mais il est possible qu'une part de leur bénéfice résulte de leur effet de prévention de l'apoptose des ostéocytes induite par les corticoïdes.

Jusqu'en 2008, le traitement de l'ostéoporose cortisonique reposait sur les trois bisphosphonates oraux : le risédronate, l'alendronate et l'étidronate. Depuis 2009, l'acide zolédronique, en perfusion intraveineuse annuelle de 5 mg, a l'AMM dans cette indication et semble particulièrement adapté (35). En revanche, l'efficacité très modeste de l'étidronate et l'arrivée des nouveaux bisphosphonates ont permis d'abandonner définitivement cette molécule.

Il est important de souligner qu'il n'existe pas de preuve de réduction du risque de fracture par l'administration de bisphosphonate chez les patients recevant au long cours des corticoïdes, en raison d'un nombre insuffisant de sujets inclus dans les études.

3.1 Alendronate

L'effet de l'alendronate à la posologie de 5 et 10mg/j a été évalué dans une étude contrôlée versus placebo portant sur 208 hommes et femmes sous CC à une dose de 7,5mg d'équivalent prednisolone (36). À deux ans, la DMO lombaire a augmenté de 2,8±0,6% et de 3,9±0,7 % respectivement dans les groupes recevant 5 et 10mg/j d'alendronate (dans le groupe placebo, la perte osseuse était de 0,8±0,6 %). La DMO au col fémoral est restée stable dans les groupes alendronate et a baissé de 2,9±0,9 % dans le groupe placebo. Le nombre de fractures vertébrales définies par la morphométrie était

très faible : à deux ans, 0,7 % des patients avaient une fracture vertébrale dans le groupe alendronate versus 6,8 % dans le groupe placebo (p = 0,026). Aucune nouvelle fracture vertébrale n'est survenue dans le groupe alendronate la deuxième année contre trois dans le groupe placebo.

3.2 Résidronate

Le risédronate (5 mg par jour) a été étudié chez 224 hommes et femmes débutant une corticothérapie (37) et 290 sujets ayant une ostéoporose cortisonique (38). Les différences de densité osseuse entre le groupe traité et le groupe placebo ont été significatives à tous les sites. Une réduction du risque de fracture vertébrale a été suggérée par les résultats d'une analyse « poolée » de deux études (39).

3.3 Acide zolédronique

L'efficacité de l'acide zolédronique 5 mg, en perfusion intraveineuse annuelle a été comparée à celle du risédronate 5 mg par jour pendant un an pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique dans un essai randomisé conduit chez 833 patients (40). Le groupe « traitement » était constitué de patients recevant une corticothérapie depuis plus de trois mois et le groupe « prévention » constitué de patients traités depuis moins de trois mois. Dans le groupe acide zolédronique, la DMO au rachis lombaire a augmenté dans le groupe traitement et prévention de 4,06 % et 2,60 % respectivement versus 2,71 et 0,64 % dans le groupe risédronate. Trop peu de fractures sont survenues durant l'étude pour conclure de façon claire sur l'activité antifracturaire.

4. Tériparatide

Le tériparatide (parathormone PTH 1-34) est un polypeptide formé des 34 acides aminés qui constituent la partie biologiquement active de la PTH. Son administration intermittente permet une augmentation de la masse et de la résistance osseuse, en favorisant la formation osseuse aux dépens de la résorption. Dans une étude randomisée contrôlée (41), le teriparatide et l'alendronate ont été comparés chez 428 femmes et hommes (80 % de femmes, âgés entre 22 et 89 ans). Dans cette étude, la densité osseuse a augmenté de manière plus importante dans le groupe tériparatide à tous les sites mesurés par rapport à l'alendronate. L'incidence des fractures vertébrales a été plus faible dans le groupe tériparatide (0,6 %) que dans le groupe alendronate (6,1 %, p = 0,04).

5. Autres traitements

D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés dans l'ostéoporose cortisonique, même si les données sont plus limitées. Le ranélate de strontium (42), le dénosumab (43) sont des traitements testés chez des patients ostéoporotiques recevant des corticoïdes, avec une efficacité démontrée, mais ces traitements n'ont pas fait développer des programmes de recherche clinique dans cette situation. Enfin, chez la femme ménopausée, les estrogènes peuvent être utilisés en l'absence de contre-indications et chez l'homme avec hypogonadisme secondaire aux corticoïdes, un traitement par testostérone peut être proposé, également en l'absence de contre-indications (44).

6. Stratégie thérapeutique

Pour guider la prise en charge de l'OC, plusieurs recommandations sont disponibles : des recommandations françaises, non réactualisées depuis 2003 (Afssaps 2003), des recommandations européennes élaborées par l'EULAR en 2007, celles de l'ACR réactualisées en 2010 et les recommandations britanniques (Royal Collège of Physicians), qui permettent d'avoir une approche validée et adaptée à de nombreuses situations.

a) Recommandation de l'Affsaps 2003

L'Affsaps a édité des recommandations de bonne pratique en 2003 pour l'utilisation d'une corticothérapie prolongée. L'indication d'un traitement par bisphosphonate doit être discutée de principe. Elle est modulée en fonction du sexe, du statut ménopausique chez les femmes, de la valeur densitométrique et de la posologie du traitement cortisonique (45) (tableau 3).

b) EULAR 2007

Les recommandations EULAR 2007 proposent de réaliser une densitométrie osseuse chez les patientes préménopausées et les hommes de moins de 70 ans, avec des facteurs de risque d'ostéoporose, et pour une dose supérieure à 7,5 mg/j, sans préciser la durée minimale de traitement.

b) Recommandation ACR 2010 :

Les recommandations ACR 2010 proposent de réaliser une densitométrie osseuse systématiquement pour une durée de corticothérapie supérieure à trois mois, quels que soient les facteurs de risque et la dose de corticoïdes. Le risque faible de fracture à dix ans est défini par une valeur inférieure à 10 %, le risque moyen par une valeur comprise entre 10 et 20 % et le risque élevé par une valeur supérieure à 20 % (22) (Tableau 4).

Tableau 3 : Indication d'un traitement par biphosphonates selon les recommandations de l'Affsaps 2003

Femmes ménopausées

Considérées à risque élevé de perte osseuse et de fractures

• risque accru si fracture(s) prévalente(s) : bisphosphonate

• si pas de fracture et dose ≥7,5 mg/j d'équivalent prednisone : mesure DMO et bisphosphonate si T-score < -1,5 DS

• si pas de fracture et faible dose : mesure et surveillance DMO

• si T-score > -1,5 : mesures générales (incluant la recommandation d'un traitement hormonal substitutif) et nouveau contrôle densitométrique 6 mois à 1 an plus tard (délai choisi en fonction de la valeur densitométrique initiale et de la dose de corticoïdes)

Femmes non ménopausées et hommes

Considérés à risque faible (femmes non ménopausées) ou intermédiaire (hommes) de perte osseuse et de fractures

• mesure DMO

• si T-score initial ≤-1,5 : bisphosphonate recommandé

• si T-score initial > -1,5 : - pas de bisphosphonate d'emblée, application des recommandations générales,

- surveillance DMO à 1 an,
- si perte osseuse : bisphosphonate recommandé

Tableau 4 : Les recommandations de prise en charge pharmacologique de l'ACR 2010 (23) préconisent différents traitements selon trois niveau de risque, estimés par le score FRAX et huit facteurs de risque identifiés

Faible risque fracturaire :

_ si corticothérapie inférieure à 7,5 mg/j : pas de traitement ;

_ si corticothérapie supérieure à 7,5 mg/j : alendronate, risédronate ou zolédronate.

Risque fracturaire moyen :

_ si corticothérapie inférieure à 7,5 mg/j : alendronate ou risédronate ;

_ si corticothérapie supérieure à 7,5 mg/j : alendronate, risédronate ou zolédronate.

Risque fracturaire important :

_ si corticothérapie inférieure à 5 mg/j pour moins d'un mois : alendronate, risédronate, zolédronate ;

_ si corticothérapie supérieure à 5 mg/j pour moins d'un mois, ou n'importe quelle dose de corticoïdes pour plus d'un mois : alendronate, risédronate, zolédronate ou tériparatide.

Pour tous les niveaux de risque, on appliquera les règles de vie et de diététique précisés au tableau. Les anti-ostéoporotiques sont pris en charge chez les femmes ayant un haut risque de fracture ; autrement dit :

_ lorsqu'elles ont déjà eu une fracture de fragilité (risque de récidive) ;

_ avant la première fracture, lorsqu'il existe des signes de fragilité osseuse (densité minérale en dessous d'un certain seuil), associés à d'autres facteurs de risque (âge > 60 ans, ménopause avant 40 ans, IMC < 19 kg/m2, antécédent de traitement corticoïde prolongé, antécédent familial de fracture du col du fémur chez un parent du premier degré).

c) Recommandations de l'international osteoprosis foundation (IOF) et European calcified tissue society (ECT) 2012.

Dans les recommandations IOF/ECTS 2012, l'utilisation du FRAX® n'est proposé qu'en l'absence d'antécédent de fracture, chez les sujets de moins de 70 ans et pour une dose quotidienne de CC inférieure à 7,5 mg (46)

7. Durée du traitement et suivi des patients

Selon les recommandations de l'Affssaps :

• L'expérience clinique de l'usage des biphosphonates dans l'ostéoporose cortisonique est de 2 ans. La poursuite du traitement au-delà de cette période doit être réévaluée au cas par cas (Accord professionnel).

• En l'absence de traitement par biphosphonate, la poursuite de la corticothérapie peut justifier la pratique d'une densitométrie un an après le début du traitement par corticoïdes par voie générale quelle que soit la dose.

CONCLUSION

L'ostéoporose cortisonique reste sous-diagnostiquée et sa prise en charge insuffisante, tant en préventif qu'en curatif. Les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes en jeu et la mise à disposition de nouveaux traitements efficaces, devraient permettre d'améliorer sa prise en charge.

DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. BMJ 1996;313:344–6.

2. Soucy E, Bellamy N, Adachi JD, Pope JE, Flynn J, Sutton E, et al. A Canadian survey on the management of corticosteroid induced osteoporosis by rheumatologists. J Rheumatol 2000;27:1506–12.

3. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. Rheumatology (Oxford) 2011;50:1982–90.

4. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Description des prescriptions de corticothérapies orales en population générale. Rev Med Interne 2011;32:594–9.

5. Díez-Pérez A, Hooven FH, Adachi JD, Adami S, Anderson FA, Boonen S, et al.Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Bone 2011;49:493–8.

6. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. BMJ. 1996; 313: 344-6.

7. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. QJM. 2000; 93: 105-11.

8. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroidinduced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002;13: 777–87.

9. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. Ann Intern Med 1993;119:963–8.

10. McKenzie R, Reynolds JC, O'Fallon A, Dale J, Deloria M, Blackwelder W, et al. Decreased bone mineral density during low dose glucocorticoid administration in a randomized, placebo controlled trial. J Rheumatol 2000;27: 2222–6.

11. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. Bone 2006;39:253–9.

12. K Briot, C Roux. Ostéoporose cortico-induite. La Revue de médecine interne 34 (2013) 315–323

13. Vestergaard P, Renjmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. Chest 2007;132:1599–607.

14. Vries F, Pouwels S, Lammers JW, Leufkens HG, Bracke M, Cooper C, et al. Use of inhaled and oral glucocorticoids, severity of inflammatory disease and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. J Intern Med 2007;261:170–7..

15. Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB, Emery P. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. Ann Rheum Dis 2004;63:940–4.

16. Frediani B, Falsetti P, Bisogno S, Baldi F, Acciai C, Filippou G, et al. Effects of high dose methylprednisolone pulse therapy on bone mass and biochemical markers of bone metabolism in patients with active rheumatoid arthritis: a 12-month randomized prospective controlled study. J Rheumatol 2004;31:1083–7.

17. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:3104–12

18. Maillefert JF, Aho LS, El Maghraoui A, Dougados M, Roux C. Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study. Osteoporos Int 2001;12:605–9.

19. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. Thorax 1991;46:803-6.

20. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ. Alendronate for the prevention and treatment of gluococorticoid- induced osteoporosis. N Engl J Med 1998;339:292-9.

21. Cohen S, Levy RM, Keller M, Bolling E. Risedronate therapy prevents corticosteroid- induced bone loss; a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled, parralel-group study. Arthritis Rheum 1999;42:2309-18

22. Van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. QJM 2005;98:191–8.

23. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res 2010;62:1515-26.

24. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgstrom F, Strom O, Mc Closkey E. FRAX and its applications to clinical practice. Bone 2009;44:734-43.

25. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinology 1999;140:4382-9.

26. Schett G, David JP. The multiple faces of autoimmune-mediated bone loss. Nat Rev Endocrinol 2010;6:698-706.

27. Hardy R, Cooper MS. Bone loss in inflammatory disorders. J Endocrinol 2009;201:309-20.

28. Chopin F, Garnero P, le Henanff A, Debiais F, Daragon A, Roux C et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67(3):353-7.

29. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int 2007;18:1319-28.

30. Hayashi K, Yamaguchi T, Yano S, Kanazawa I, Yamauchi M, Yamamoto M et al. BMP/Wnt antagonists are upregulated by dexamethasonein osteoblasts and reversed by alendronateand PTH: potential therapeutic targets for glucocorticoid-induced osteoporosis. Biochem Biophys Res Commun 2009;379:261-6.

31. Emkey RD, Lindasy R, Lyssy J, Weisberg JS, Dempster DW, Shen V. The systemic efect of intraarticular administration of corticosteroid on markers of bone formation and bone resorption in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996;39:277-82.

32. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. Osteoporos Int 2011;22: 809–16.

33. Dykman TR, Haralson KM. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in subjets with rheumatic diseases. Arthritis Rheum1984 ; 27 : 1336-43.

34. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparaison of calcium, calcitriol and calcitonin. N Engl Med 1993 ; 328 : 1747-52.

35. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY et al. HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoidinduced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. Lancet 2009;373: 1253-63.

36. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. Arthritis Rheum 2001;44:202–11.

37. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 1999;42:2309–18.

38. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroidinduced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res 2000;15:1006–13.

39. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. Calcif Tissue Int 2000;67:277–85.

40. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 2009;373:1253–63.

41. Saag KG, Zanchetta JR,Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis. Thirty-six-months results of a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Rheum2009 ; 60 : 3346-55.

42. Ringe J,Dorst A, Farahmand P. Treatment of glucocorticoid-induced-osteoporosiswith strontium ranelate :a 2-year observational, ontrolled study versus risedronate. Osteoporosis Int 2009 ; 20 : S72.

43. Hofbauer LC et al. Arthritis Rheum. 2009

44. Dore RK. How to prevent glucocorticoidinduced osteoporosis. Cleve Clin J Med 2010;77:529-36

45. Afssaps. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique. Recommandations de Bonne Pratique 2003. http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/rbp/ indrbp.htm

46. Leib ES, Saag KG, Adachi JD, Geusens PP, Binkley N, McCloskey EV, et al. Official Positions for FRAX® clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX® of the 10 year risk of fracture from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. J Clin Densitom 2011;14:212–9.