

OSTEOPOROSE CORTISONIQUE

M Maamar, M Aouni

Service de Médecine Interne CHU Ibn Sina Rabat MAROC

L'ostéoporose et ses manifestations fracturaires est une des complications les plus redoutables de la corticothérapie à une dose au-delà de 5 mg/j en équivalent de prednisone durant une période dépassant 3 mois. Certains auteurs ont même démontré l'existence d'un risque fracturaire à de plus faible dose dès 2.5 mg/j en équivalent de prednisone durant trois mois ou plus.

Dans les pays développés l'ostéoporose cortisonique actuellement un problème de santé publique sachant que 0.5 à 0.9% de la population générale est sous corticoïdes au long cours tandis que seulement 4 à 14% d'entre elle est sous traitement préventif ou curatif de l'ostéoporose cortisonique. Il s'agit également de la plus fréquente des ostéoporoses secondaires toutes causes confondues. En effet, les glucocorticoïdes présentent au niveau du métabolisme osseux des effets directs en réduisant la synthèse et en induisant l'apoptose des ostéoblastes et indirects par hypogonadisme et inhibition de l'absorption du calcium au niveau intestinal avec comme conséquence une perte de la masse osseuse plus importante sur l'os trabéculaire que l'os corticale. Cela explique la fréquence des fractures vertébrales et costales au cours de l'ostéoporose cortisonique.

La perte osseuse engendrée a la particularité d'être précoce et rapide et évolue en 2 phases ;

- une première rapide qui apparaît dès les 3 premiers mois de traitement de l'ordre de 10 à 20% en 3 à 6 mois
- une 2^{ème} phase plus progressive de 2-3% par an.

Plusieurs études ont démontré le risque fracturaire des corticoïdes avec une augmentation du risque relatif de fracture non vertébrale de 1.33, de fracture de l'extrémité du fémur de 1.61 et de fracture vertébrale de 2.60. Inversement, ce risque diminue dès 3 mois après l'arrêt des corticoïdes et ce, même pour des durées extrêmement prolongées.

Au cours de l'ostéoporose cortisonique, il existe une réelle discordance entre les mesures densitométriques et le risque de fracture avec une incidence de fracture nettement plus élevée que ne le voudrait la densité osseuse par comparaison avec l'ostéoporose post-ménopausique. Ainsi les recommandations britanniques ont revu à la baisse la définition densitométrique de l'ostéoporose cortisonique avec un T-score rachidien ou fémoral inférieur à -1.5 Ecart-type. Cet examen est réalisé au début du traitement cortisonique (au-delà de 5 mg/j pour une durée de plus de 3 mois) puis tous les 6 voire 12 mois en l'absence de traitement par biphosphonates. En cas de densité minérale osseuse au-delà de -1.5 écart-type les biphosphonates sont recommandés en cas d'antécédents de fractures, chez la femme ménopausées et l'homme au-delà de 70 ans.

Sur le plan thérapeutique, d'importants progrès ont été réalisés ces dix dernières années. Ils permettent d'élaborer une prise en charge rationnelle et efficace des patients recevant une corticothérapie. D'ailleurs l'ACR (American College of Rheumatology) a en novembre 2010 réactualisé les recommandations de 2001 sur le traitement préventif et curatif de l'ostéoporose cortico-induite.

A coté des mesures non médicamenteuses comprenant l'arrêt du tabac et de l'alcool ainsi que l'exercice physique le choix du traitement médicamenteux doit se baser sur les recommandations actuelles qui placent au premier rang les biphosphonates associés à une supplémentation vitamino-calcique. Ainsi l'alendronate et le risedronate sont actuellement recommandés en traitement préventif et curatif de l'ostéoporose cortisonique (Tableaux n°1 et 2).

L'acide zolidronique en perfusion annuelle a démontré sa supériorité en termes de gain de la densité osseuse et de baisse de l'incidence fracturaire chez les sujets sous corticoïdes par rapport au risedronate en prise quotidienne. Il fait d'ailleurs partie des molécules recommandées par l'ACR en traitement préventif et curatif de l'ostéoporose cortisonique (Tableaux n°1 et 2).

La parathormone 1-34 ou teriparatide en injection quotidienne sous cutanée constitue une arme thérapeutique efficace du fait de son action anabolique puissante notamment au niveau trabéculaire. Plusieurs études ont démontré sa supériorité par rapport à l'alendronate et au placebo lui conférant son indication dans

les ostéoporoses cortico-induites sévères à très haut risque fracturaire (tableaux n°1 et 2).

Le traitement hormonal substitutif par oestrogènes est réservé en cas de contre-indications aux biphosphonates et en l'absence de contre-indication compte tenu du risque élevé d'accidents thrombotiques, de cancers du sein et de pathologies démentielles.

Le traitement substitutif par testostérone est indiqué en cas d'hypotestostéronémie confirmé en l'absence de cancer de prostate puisqu'il a démontré une augmentation significative de la DMO dans deux essais contrôles randomisés.

La calcitonine ne constitue pas le traitement préventif ou curatif de première ligne dans l'ostéoporose cortisonique car elle n'a pas démontré de bénéfice par rapport au placebo en termes de gain osseux et de réduction de l'incidence fracturaire.

Le ralénate de strontium utilisé au cours de l'ostéoporose post-ménopausique n'a jusqu'à ce jour pas fait l'objet d'études en traitement préventif ou curatif de l'ostéoporose cortisonique

D'autres molécules innovantes telles que les inhibiteurs du RANK ligand appelé Denosumab administré tous les 6 mois actuellement en phase 2 apparaît comme un agent prometteur dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique. Elle a démontré une nette baisse de l'incidence des fractures indépendamment de la DMO de base et des marqueurs de remodelage osseux chez des sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde sous corticothérapie au long cours qu'ils soient ou pas sous biphosphonates

Les dernières recommandations de l'American College of Rheumatology datant de 2010 stratifient les sujets sous corticoïdes quelle que soit la dose, selon l'âge et le risque de fracture (faible, modéré ou sévère) [Tableau n°1 et 2]. Pour cela, ils recommandent la réalisation d'une densitométrie osseuse et la recherche de facteur de risque tels les antécédents personnels de fracture du col fémoral, la dose journalière et cumulée de corticoïdes, l'utilisation des corticoïdes par voie veineuse, le tabac et la consommation d'alcool. A cela, l'application du FRAX score qui jusque là n'était pas utilisé en cas d'ostéoporose cortisonique car il ne prenait pas en compte ni la dose ni la durée de la corticothérapie est recommandée afin de prédire

dans les 10 années à venir le risque de fractures dites majeures. Le traitement recommandé selon le risque et l'âge des patients est représenté dans les tableaux n°1 et 2.

La durée de traitement n'a pas été évaluée dans les essais thérapeutiques. L'expérience clinique de l'utilisation des biphosphonates dans l'ostéoporose cortisonique ne dépasse pas 2 ans. Mais selon l'ensemble des auteurs, la persistance d'un facteur de risque élevé de fracture qu'est le traitement au long cours par corticoïdes et sa diminution rapide à leur arrêt suggère que le traitement par biphosphonates doit être poursuivi tant que la corticothérapie est maintenue.

Tableau n°1 Patientes ménopausées ou patients de plus de 50 ans débutant ou recevant une corticothérapie

Risque faible	Risque modéré	Risque sévère
Si corticoïdes < 7.5 mg/j pas de traitement	Si corticoïdes < 7.5 mg/j alendronate, risedronate	Si corticoïdes < 5 mg/j pour moins de 1 mois alendronate, risedronate ou acide zoledronique
Si corticoïdes ≥ 7.5 mg/j alendronate, risedronate ou acide zoledronique	Si corticoïdes ≥ 7.5 mg/j alendronate, risedronate ou acide zoledronique	Si corticoïdes ≥ 5 mg/j pour moins de 1 mois ou quelque soit la dose et > 1mois alendronate, risedronate, acide zoledronique ou teriparatide

Tableau n°2 Patientes non ménopausées ou patients de moins de 50 ans débutant ou recevant une corticothérapie avec un T score <-1.5 Ecart-type ou un antécédent de fracture fragile

Corticoïdes entre 1 et 3 mois	Corticoïdes au-delà de 3 mois
-Si prednisone \geq 5mg/j alendronate, risedronate	alendronate, risedronate, acide zoledronique ou teriparatide
- Si prednisone \geq 7.5 mg/j acide zoledronique	

References:

- 1- Eastell R, Chen P, Saag KG, Burshell AL, Wong M, Warner MR, Krege JH. Bone formation markers in patients with glucocorticoids-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 2010; 46: 929-34.
- 2- Compston J, Barlow D, Brown P et al. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Guidelines for prevention and treatment. London: Royal College of Physicians; 2002, <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs>
- 3- Deal C. Potential new drug targets for osteoporosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5: 20-7.
- 4- Dore RK. How to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis ? *Cleve Clinic J Med* 2010; 77; 529-36.
- 5- Dore RK, Cohen SB, Lane NE, Palmer W, Shergy W, Zhou L, Wang H, Tsuji W, Newmark R: Denosumab RA Study Group. Effects of Denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or biphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 872-5.
- 6- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, Furst DE, DcMahon M, Patkar NM, Volkman E, Saag KG. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010, 62: 1515-26.
- 7- Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, Choy EH, Cutolo M, Da Silva JA, Esselens G, Guillevin L, Hafstrom I, Kirwan JR, Rovensky J, Russell A, Saag KG, Svensson B, Westhovens R, Zeidler H, Bijlsma JW. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1560-7
- 8- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:993-1000
- 9- Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3224-9.
- 10- Reid DM, Devogelaer JP, Saag K et al. HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced

osteoporosis; a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1253-63.