

OSTEOPOROSE ET CORTICOTHERAPIE AU LONG COURS

M Maamar, M Aouni, M Adnaoui
Service de Médecine Interne
CHU Ibn Sina Rabat MAROC

INTRODUCTION

- ◆ 1950, corticoïdes chez une PR sévère
- ◆ 1ère cause d'ostéoporose secondaire
- ◆ Large prescription de corticoïdes

TABLE 3 Prevalence of ever use of oral glucocorticosteroids (%) in men and women²³

Age (years)	Men and women	Men	Women
30	3.0	1.8	3.5
40	3.3	2.1	3.9
50	3.7	2.6	4.3
60	4.1	3.0	4.7
70	4.6	3.5	5.1
80	5.2	4.2	5.6
90	5.8	4.9	6.2

Reproduced from Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton LJ III, et al. *J Bone Miner Res* 2004; **19**:893–9.

Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost–utility analysis

TABLE 2 Relative risk of fracture at the sites shown amongst patients taking glucocorticosteroids¹⁴

Outcome	GPRD		Meta-analysis	
	RR	95% CI	RR	95% CI
Any fracture	1.33	1.29 to 1.38	1.91	1.68 to 2.15
Hip fracture	1.61	1.47 to 1.76	2.01	1.74 to 2.29
Vertebral fracture	2.60	2.31 to 2.92	2.86	2.56 to 3.16
Forearm fracture	1.09	1.01 to 1.17	1.13	0.66 to 1.59

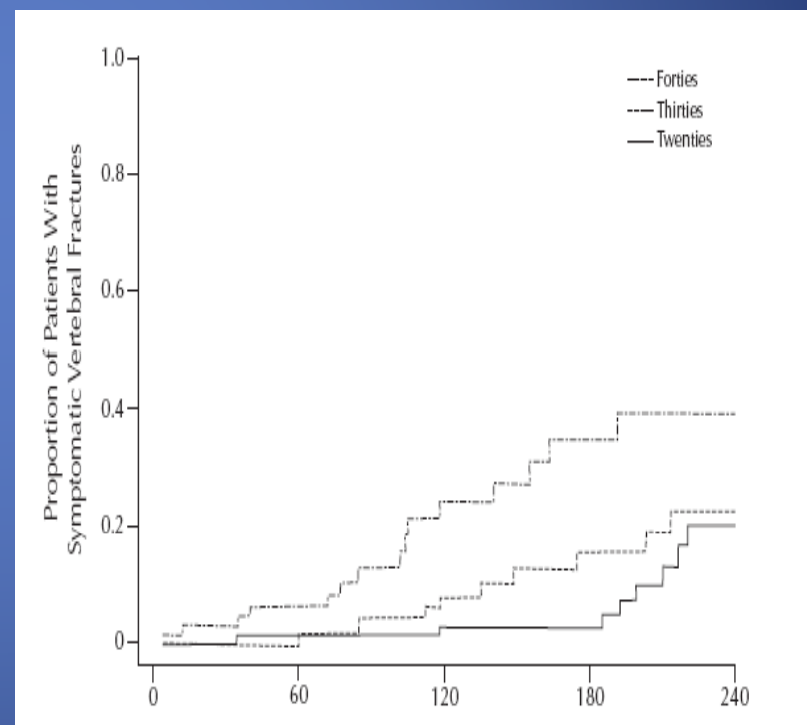
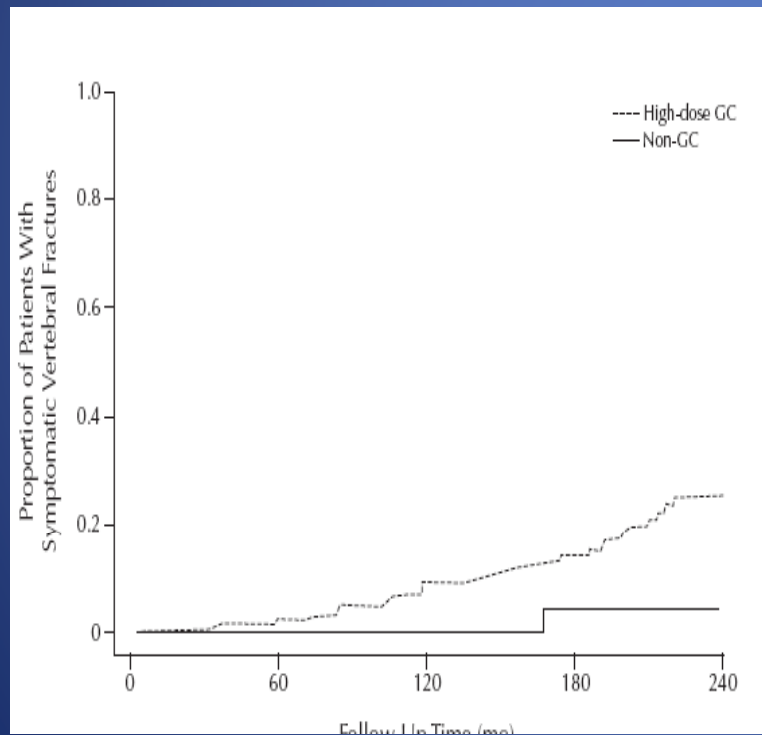
Reproduced from van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. *Osteoporos Int* 2002;13:777–87, Table 1, p. 778.

Incidence of Symptomatic Vertebral Fractures in Women of Childbearing Age Newly Treated With High-Dose Glucocorticoid

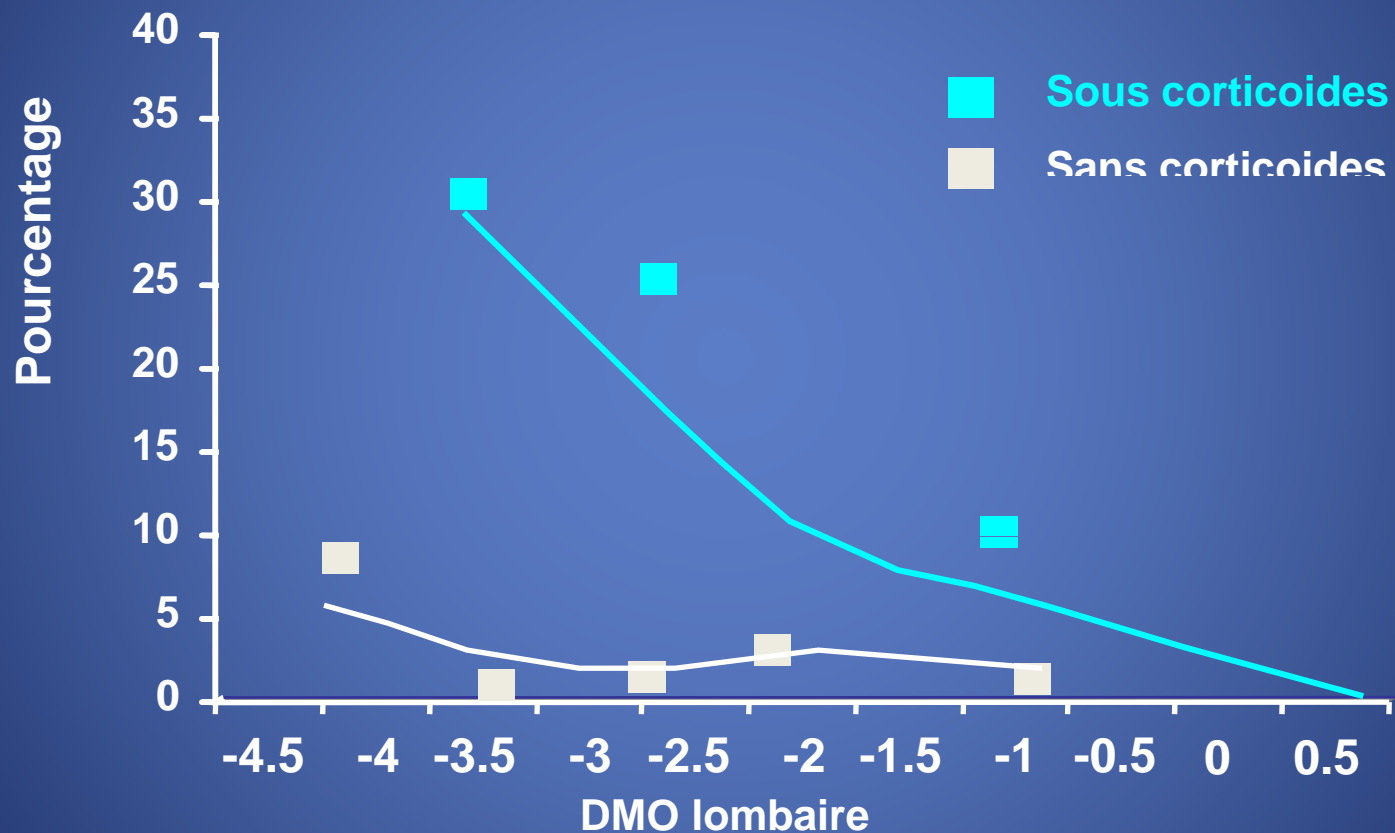
- 373 femmes non ménopausées âgées de 37 ± 2 ans
- G1 sous corticoïdes > 20mg/j (292 cas)
- G2 sans corticoïdes (81 cas)
- Suivi 10 ans

Incidence of Symptomatic Vertebral Fractures in Women of Childbearing Age Newly Treated With High-Dose Glucocorticoid

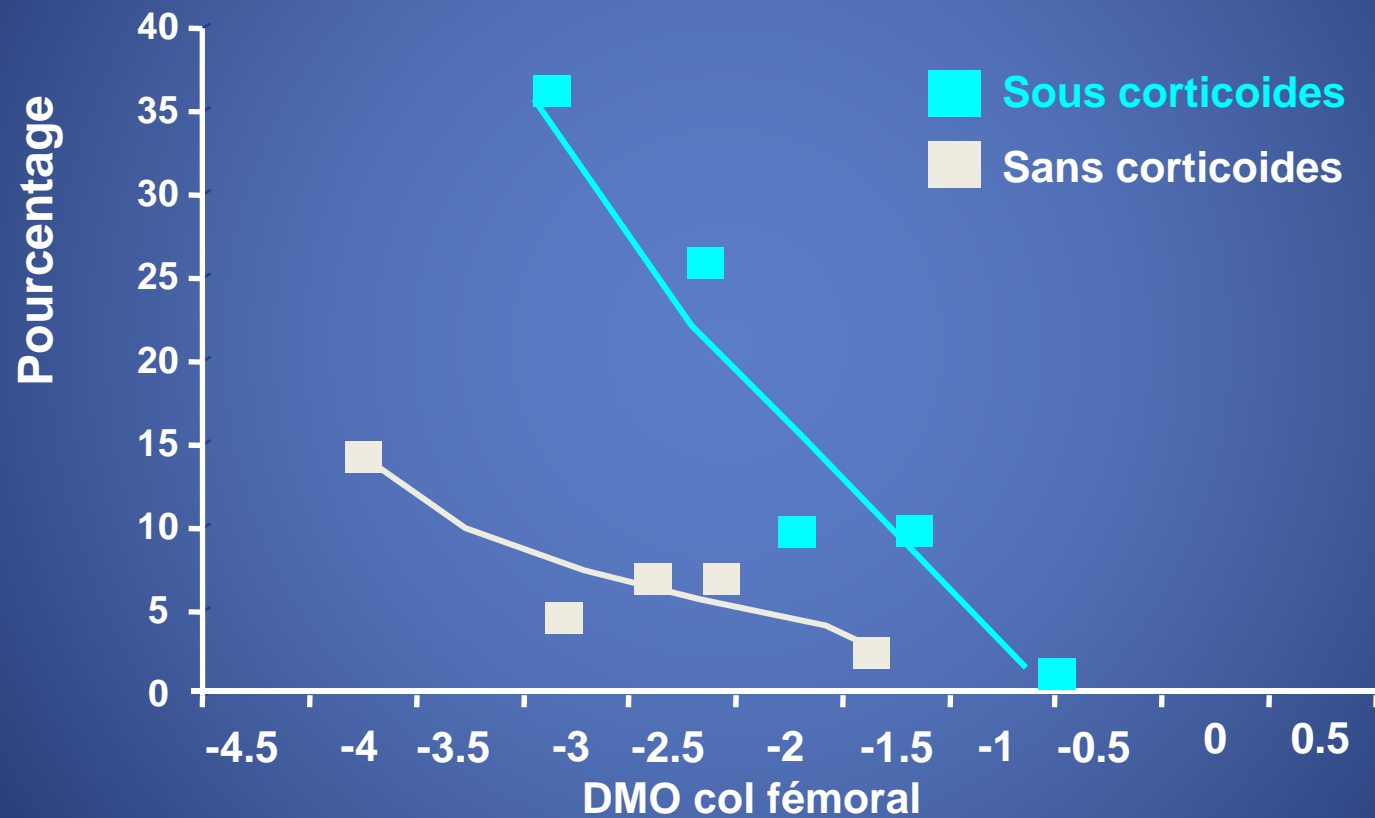
Fractures vertébrales symptomatiques



Fractures vertébrales chez femmes ménopausées avec et sans corticoïdes



Fractures de hanche chez femmes ménopausées avec et sans corticoïdes



Ostéoporose cortisonique et mortalité

TABLE 27 Deaths (rate/1000/year) in men and women in the general Swedish population and following hip fracture²⁸⁶

Age (years)	Deaths in men			Deaths in women		
	Population	Associated with hip fracture	Due to hip fracture	Population	Associated with hip fracture	Due to hip fracture
60	7.9	0.1	0.0	4.6	0.1	0.0
65	14.3	0.3	0.1	7.8	0.3	0.1
70	25.9	0.8	0.2	13.4	0.7	0.1
75	42.9	2.0	0.5	24.5	1.8	0.4
80	71.3	4.7	1.1	44.7	3.9	0.8
85	118.5	10.1	2.6	81.6	8.4	2.1
90	196.8	21.0	6.3	149.0	17.0	5.4

Reproduced from Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. *Bone* 2003;32:468–73, Table 3, p. 471.

Actions
métaboliques



↑ PTH



Activation
osteoclastes

Résorption

↘ Œstrogène
↘ Testosterone
↘ Androgènes



Actions cellulaires
et tissulaires
directes

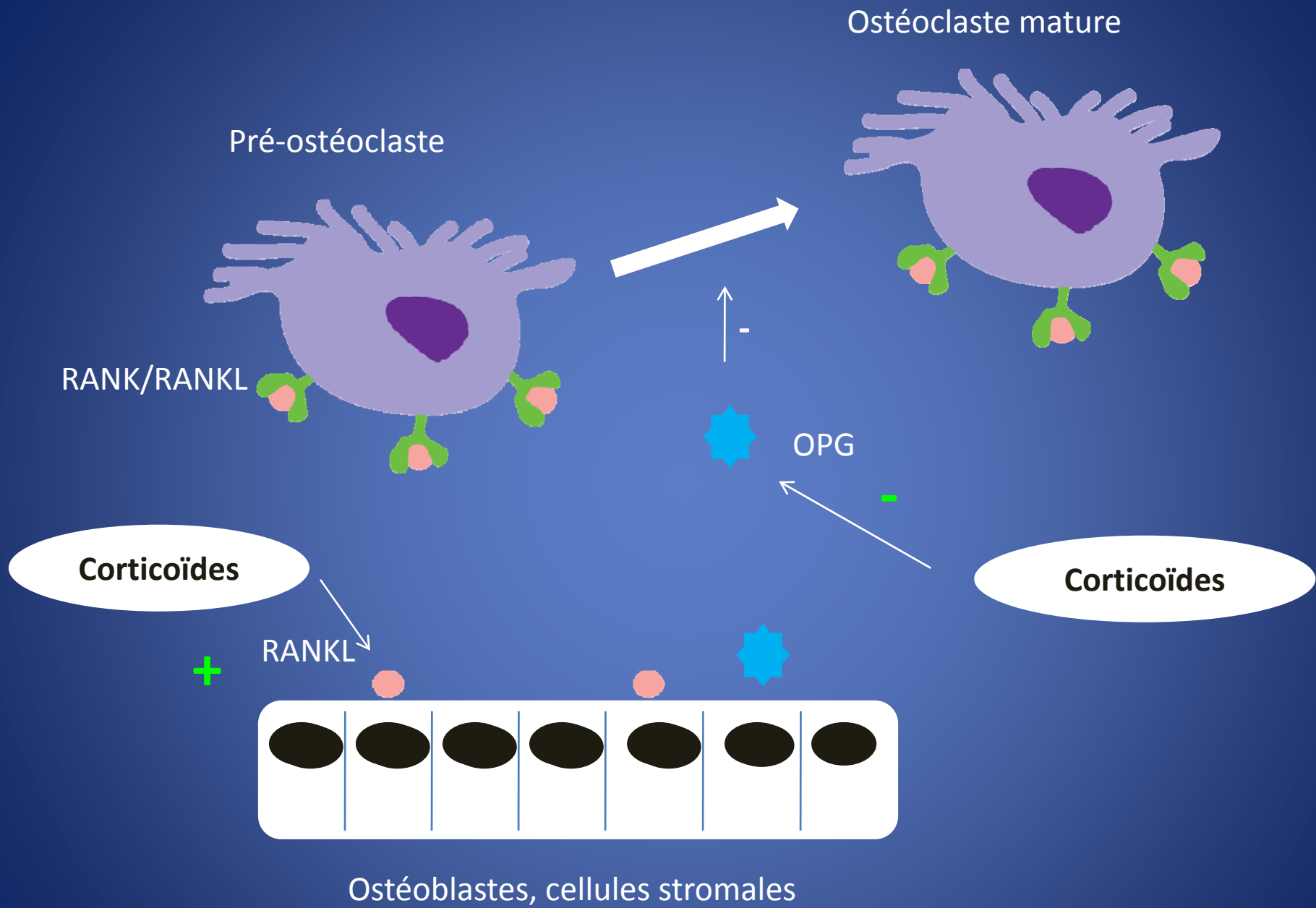


Ostéoblastes

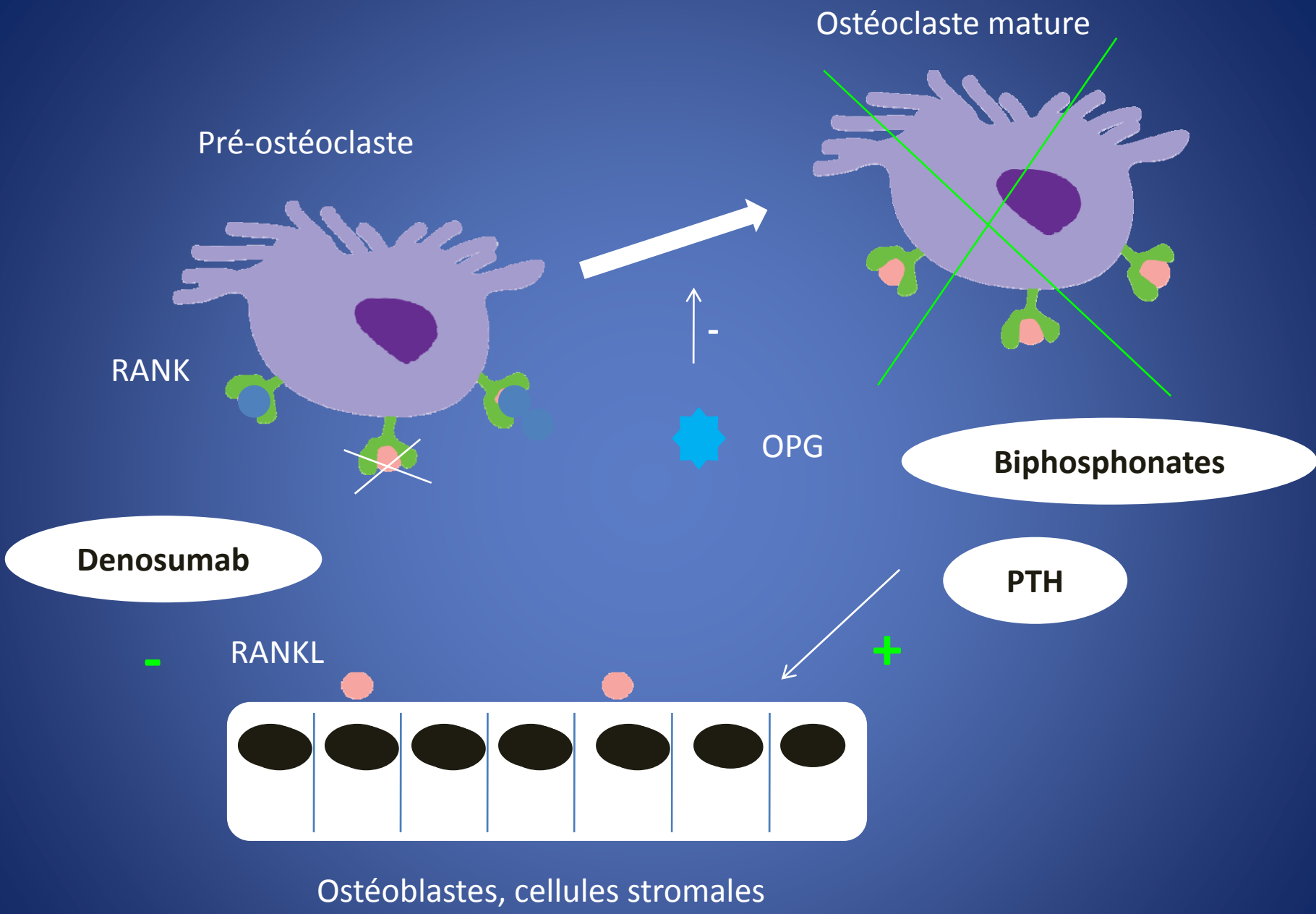


↘ Prolifération, différenciation
apoptose des ostéoblastes
et osteocytes

Baisse
formation



Boyle WJ, et al. *Nature*. 2003;423:337-342
 Hofbaer LC et al. *JAMA* 2004, 292:490-5



Ostéoporose cortisonique

- Durée et dose de corticoïdes?
- Diagnostic ?
- Traitement ?

Ostéoporose cortisonique

- Durée et dose de corticoïdes?
- Diagnostic ?
- Traitement ?

Ostéoporose cortisonique

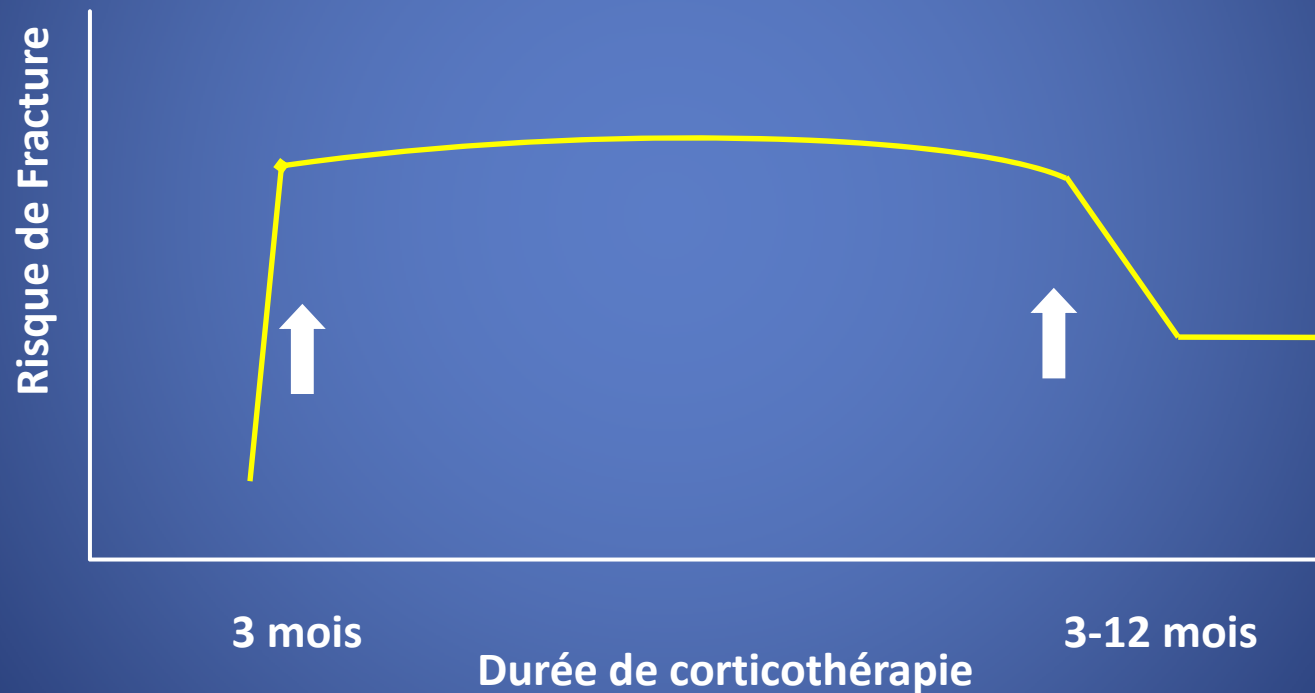
- Durée et dose de corticoïdes?
- Diagnostic ?
- Traitement ?

Ostéoporose cortisonique

- Durée et dose de corticoïdes?
- Diagnostic ?
- Traitement ?

Perte osseuse et corticoïdes

Prédomine sur l'os trabéculaire
Rapide les 3 premiers mois
5% la première année, 1 à 2% / an



Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost–utility analysis

JA Kanis,^{1*} M Stevenson,² EV McCloskey,³
S Davis² and M Lloyd-Jones²

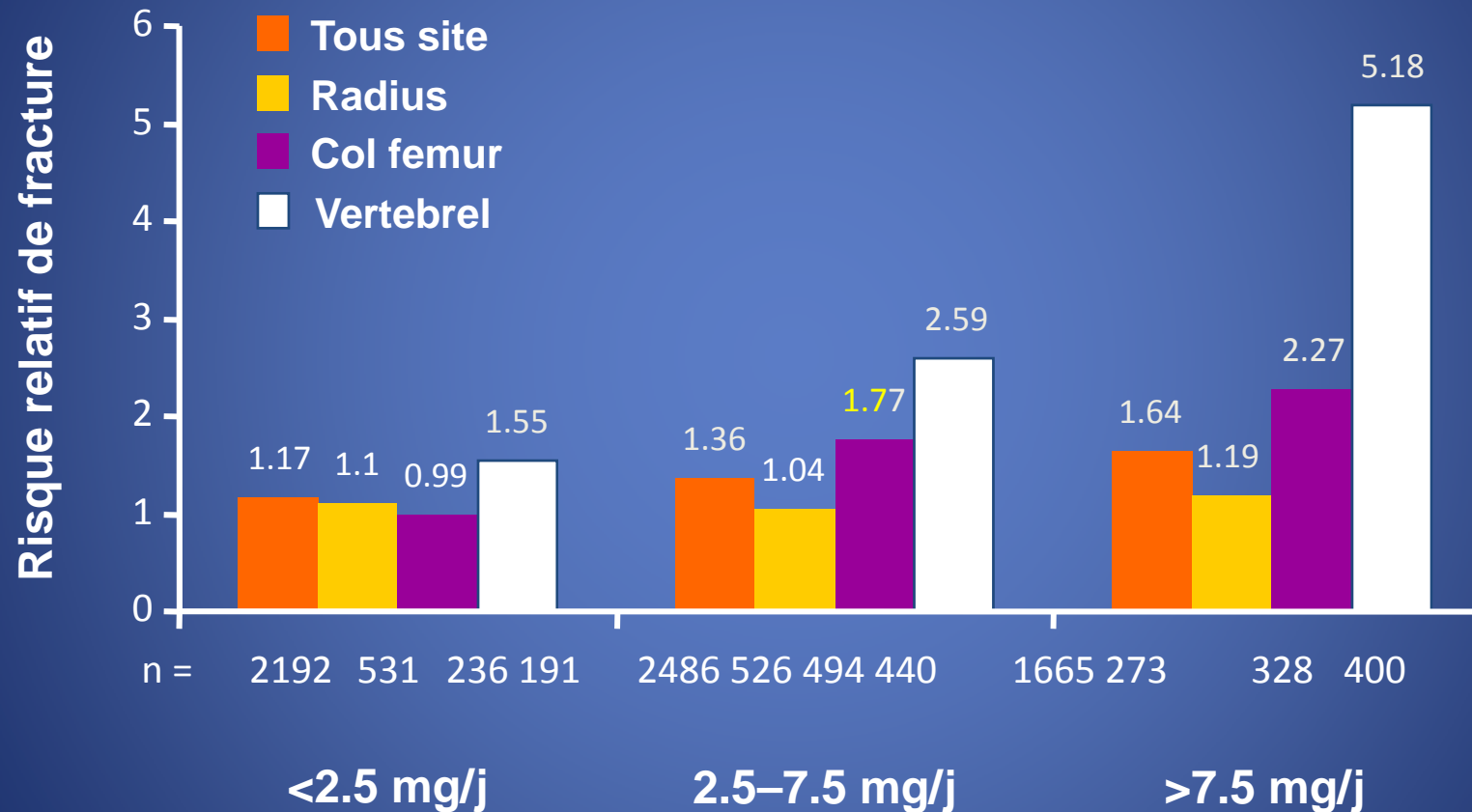
Risque fracturaire au bout de 1.3 ans en moyenne selon la dose de corticoïdes

TABLE 4 Relative risk of fracture (95% CI) in patients according to daily dose of glucocorticosteroids²⁰

	Daily dose of prednisolone or equivalent		
	Low (<2.5 mg)	Intermediate (2.5–7.5 mg)	High (>7.5 mg)
Any non-vertebral fracture	1.17 (1.10 to 1.25)	1.36 (1.28 to 1.43)	1.64 (1.54 to 1.76)
Forearm	1.10 (0.96 to 1.25)	1.04 (0.93 to 1.17)	1.19 (1.02 to 1.39)
Hip	0.99 (0.82 to 1.20)	1.77 (1.55 to 2.02)	2.27 (1.94 to 2.66)
Spine	1.55 (1.20 to 2.01)	2.59 (2.16 to 3.10)	5.18 (4.25 to 6.31)

Reproduced from van Scaal T, Laufkens HGM, Abernaim L, Zhang B, Cooper C. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000, Table 3, p. 996.

Risque fracturaire à dose faible de corticoïdes



Ostéoporose cortisonique

- Durée et dose de corticoïdes?
- Diagnostic ?
- Traitement ?

DMO et ostéoporose cortisonique

	Etidronate		Alendronate		Risedronate		Risedronate	
Population	T-score	IFV	T-score	IFV	T-score	IFV	T-score	IFV
Totale	-1.4	15.4	-1.1	5.9	-0.7	17.3	-1.7	15
Homme	-0.8	12	-1.1	2.1	-0.5	23.5	-1.7	23.8
Femmes ménopausées	-2.1	21.9	-1.5	13	-1.2	20.8	-1.9	12.5
Femmes non ménopausées	-0.3	0	-0.6	0	0	0	-0.7	12.5

Saag et al, Nejm 1999, 339:292-9

Adachi et al, Arthritis 2001, 44:202-11

Reid et al, J Bone Miner Res, 15:1006-13

Cohen et al, Arthritis Rhum 1999, 42: 2309-18

DMO et ostéoporose cortisonique

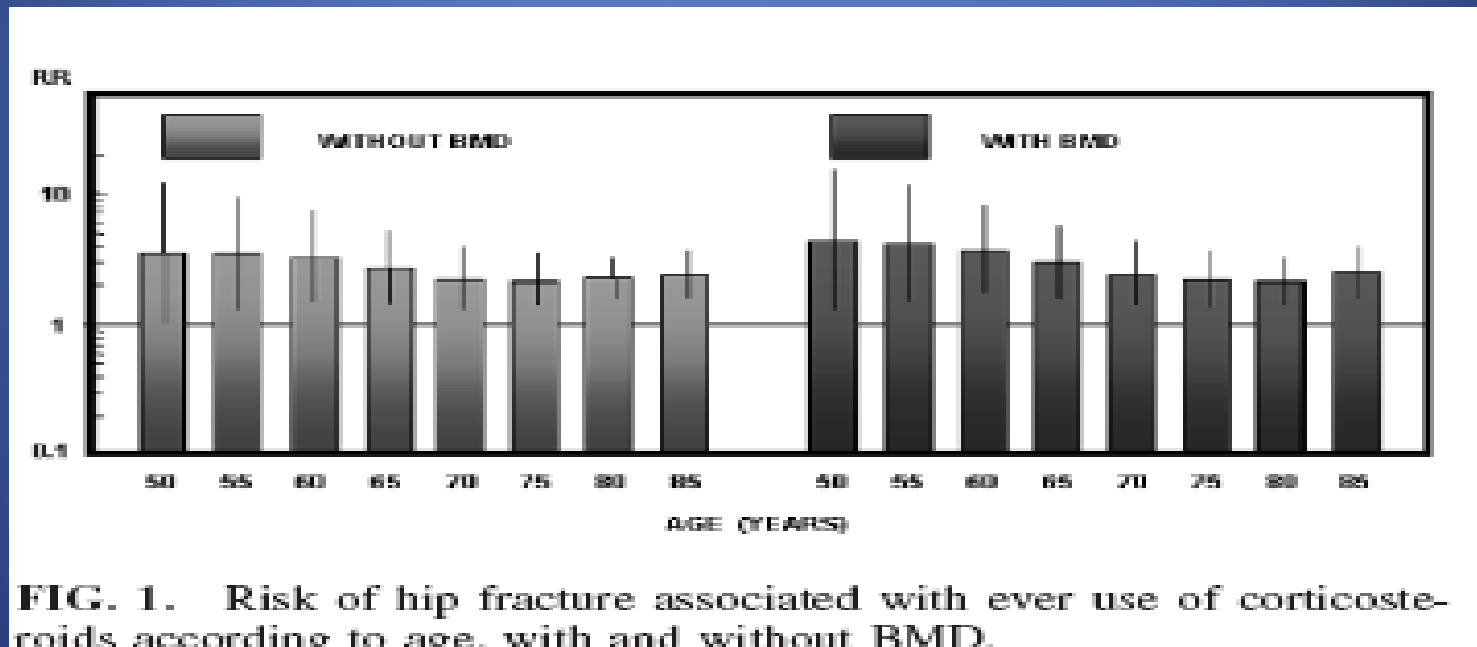
	Etidronate		Alendronate		Risedronate		Risedronate	
Population	T-score	IFV	T-score	IFV	T-score	IFV	T-score	IFV
Totale	-1.4	15.4	-1.1	5.9	-0.7	17.3	-1.7	15
Homme	-0.8	12	-1.1	2.1	-0.5	23.5	-1.7	23.8
Femmes ménopausées	-2.1	21.9	-1.5	13	-1.2	20.8	-1.9	12.5
Femmes non ménopausées	-0.3	0	-0.6	0	0	0	-0.7	12.5

Ostéoporose cortisonique DMO < -1.5 DS

A Meta-Analysis of Prior Corticosteroid Use and Fracture Risk

John A. Kanis,¹ Helena Johansson,² Anders Oden,² Olof Johnell,³ Chris de Laet,⁴ L. Joseph Melton III,⁵ Alan Tenenhouse,⁶ Jonathan Reeve,⁷ Alan J. Silman,⁸ Huibert AP Pols,⁹ John A. Eisman,¹⁰ Eugene V. McCloskey,¹ and Dan Mellstrom¹¹

7 cohortes, 45 700 patients



Apport peu pertinent de la DMO dans l'OPC

Apport de la radiographie rachidienne

- Douleurs rachidiennes
- Réduction taille > 2 cm
- Risque de fracture multiplié par 13
 - Sensibilité : 35.5%
 - Spécificité : 93.6%

Article original

La mesure par ultrasons est-elle utile chez les patients traités par corticoïdes ? Étude comparative avec la densité minérale osseuse mesurée par absorptiométrie biphotonique ☆

Is ultrasound of bone relevant for corticosteroid-treated patients?
A comparative study with bone densitometry measured by DEXA

- 34 cas âgés de 58 ± 14 ans
- 5 mg/j au moins depuis plus de 6 mois
- DMO corps entier, rachis et col fémur
- Mesure ultrasonore DEXA

Apport de la mesure DMO par ultra-sons

Comparaison des caractéristiques et des paramètres osseux densitométriques et ultrasonores des patientes traitées par corticoïdes et des témoins*

	Groupe corticothérapie (n = 34)	Groupe témoin (n = 42)	p**
Âge (ans)	58,1 ± 14,2	60,5 ± 5,8	NS
Poids (kg)	63,3 ± 12,3	66,6 ± 8,8	NS
Hauteur (cm)	157,0 ± 5,9	157,1 ± 5,8	NS
Non ménopausées (n)	5	5	NS
Indice de masse corporelle (kg/cm ²)	25,7 ± 4,9	26,9 ± 3,4	NS
Mesures densitométriques			
DMO corps entier (g/cm ²)	0,977 ± 0,09	1,048 ± 0,09	0,002
DMO lombaire (g/cm ²)	0,965 ± 0,13	1,051 ± 0,16	0,025
DMO col fémoral (g/cm ²)	0,764 ± 0,16	0,854 ± 0,13	0,005
Mesures par ultrasons			
BUA (dB/Mhz)	94,3 ± 13,7	104,2 ± 14,9	0,002
SOS (m/s)	1504 ± 29	1526 ± 28	0,002
Index de résistance (%)	64,0 ± 15,7	77,2 ± 15,6	0,001

Coefficients de corrélation entre les mesures densitométriques (Dexa) et ultrasonores calculés sur l'ensemble de la population de l'étude (patientes traitées par corticoïdes et témoins sains)

DEXA/ultrasons	Index de résistance	BUA	SOS
DMO corps entier	0,73*	0,61*	0,69*
DMO lombaire	0,53*	0,52*	0,43*
DMO col fémoral	0,69*	0,58*	0,65*

* Coefficient de corrélation de Spearman (p < 0,01).

DMO = densité minérale osseuse ; BUA = atténuation des ultrasons ; SOS = vitesse du faisceau ultrasonore.

Comparaison des paramètres osseux densitométriques et ultrasonores chez les patientes traitées par corticoïdes avec ou sans antécédent de fracture*

	Avec fracture (n = 11)	Sans fracture (n = 23)	p**
Mesures densitométriques			
DMO corps entier (g/cm ²)	0,939 ± 0,14	0,996 ± 0,06	NS
DMO lombaire (g/cm ²)	0,914 ± 0,19	0,980 ± 0,11	NS
DMO col fémoral (g/cm ²)	0,730 ± 0,21	0,779 ± 0,13	NS
Mesures par ultrasons			
BUA (dB/Mhz)	85,36 ± 11,46	97,48 ± 11,73	0,02
SOS (m/s)	1496,82 ± 26,12	1507,10 ± 30,48	NS
Index de résistance (%)	56,18 ± 12,36	66,90 ± 15,19	NS

* Valeurs exprimées en moyenne ± déviation standard

Vertebral Fracture Assessment

2007: International Society for Clinical Densitometry

Si patient est à risque de fracture vertébrale avec DMO normale




Corticothérapie

Frax score

Prédiction sur 10 ans du risque individuel de fractures ostéoporotiques dites majeures et de fracture de hanche

Faible risque < 10%
10% < Risque modéré < 20%
Risque élevé > 20%

Frax score

Country : **US(Caucasian)** Name / ID : [About the risk factors](#) 

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: Date of birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes


8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD
T-score

BMI 21.9 

The ten year probability of fracture (%)

with BMD

Major osteoporotic	15
Hip fracture	2.2

Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids

J. A. Kanis · H. Johansson · A. Oden · E. V. McCloskey

Ajustement du risque de fracture selon la dose de corticoïdes

Dose < 2.5 mg/j **baisse du risque de fracture majeure de 20%**
Entre 2.5 et 7.5 mg/j **pas d'ajustement**
Dose < 7.5 mg/j, **risque majoré de 15%**

Ostéoporose cortisonique

- Durée et dose de corticoïdes?
- Diagnostic ?
- Traitement ?

Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Review)



15 essais randomisés

3 groupes Calcium et vitamine D

Calcium

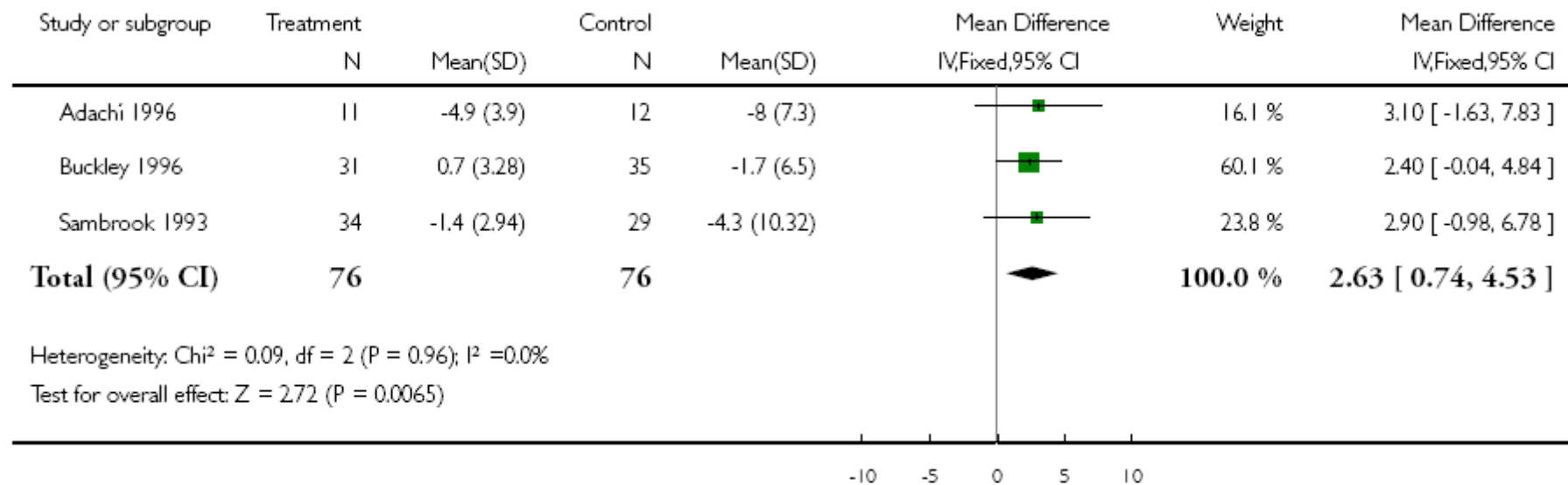
Placebo

2784 patients

Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Review)



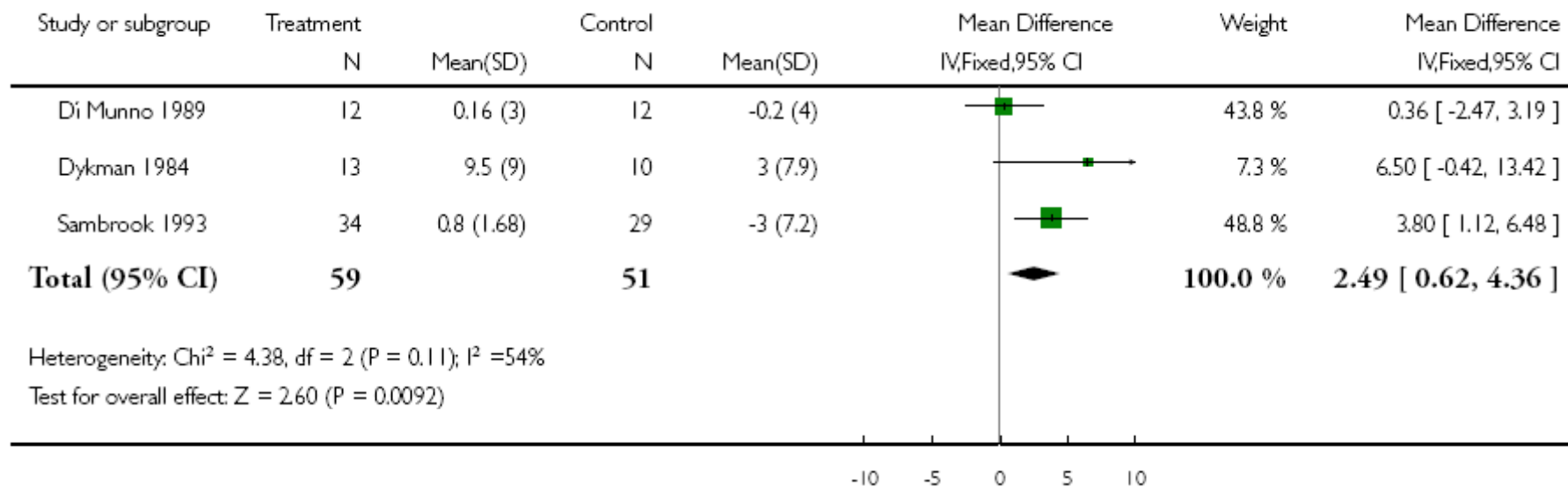
DMO lombaire à 1 an



Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Review)



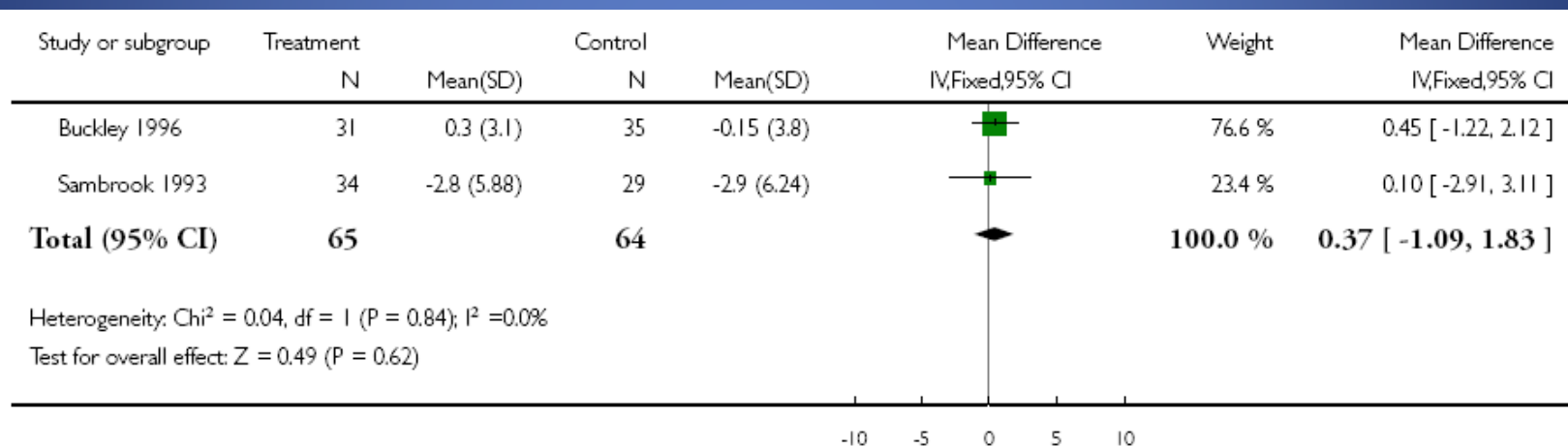
DMO extrémité inférieure radius à 1 an



Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Review)



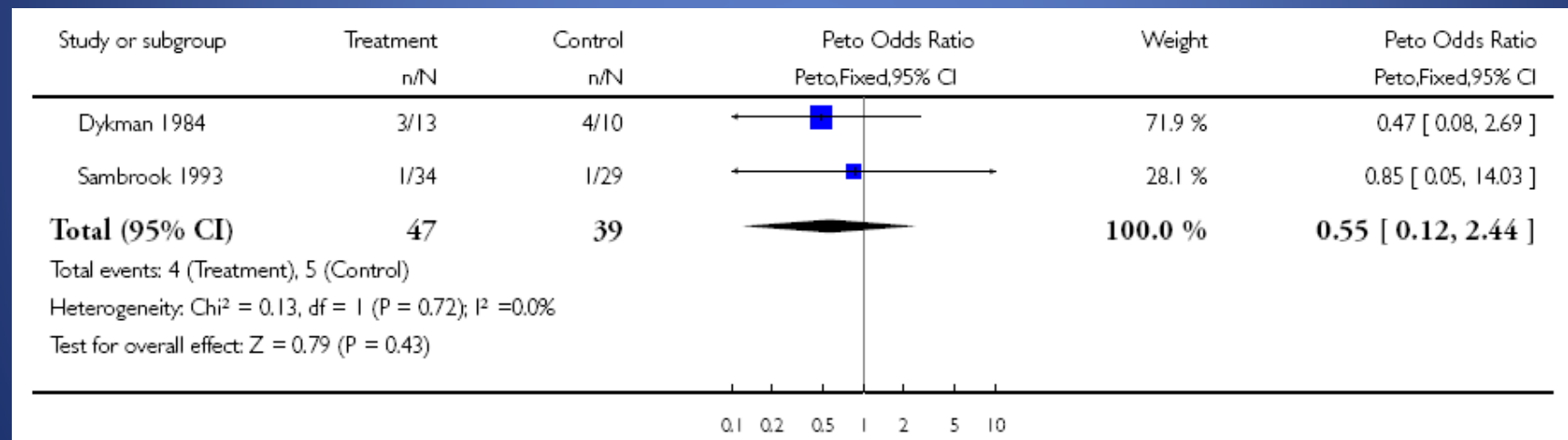
DMO col fémur à 1 an



Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Review)



Incidence de nouvelles fractures non traumatiques



Biphosphonates et ostéoporose cortisonique

Agent	Vertebral fracture		Non-vertebral fracture	
	RR	95% CI	RR	95% CI
Biphosphonates				
Alendronate	0.60	0.19 to 1.94 ^b	1.00	– ^b
Clodronate	–		0.33	0.01 to 7.58 ^d
Etidronate	0.57	0.27 to 1.21	0.26	0.03 to 2.14
Ibandronate	1.00	0.07 to 15.38 ^d	1.00	0.07 to 15.38 ^d
Pamidronate	3.38	0.39 to 29.29 ^d	0.56	0.17 to 1.89 ^d
Risedronate	0.33	0.14 to 0.80	1.97	0.15 to 2.47

Biphosphonates et ostéoporose cortisonique

Col fémoral

Agent	Study	Sample size		Weight (%)	RR	95% CI
		Treatment	Control			
Etidronate	Geusens, 1998 ¹³⁹	18	19	21.6	0.26	0.03 to 2.14
	Roux, 1998 ¹³⁵	59	58	22.3	0.49	0.09 to 2.58
	Subtotal ^a	77	77	43.9	0.38	0.10 to 1.38
Risedronate ^b	Cohen, 1989 ¹⁵³	76	77	22.0	0.76	0.18 to 3.28
	Reid, 2000 ¹⁵⁴	99	94	34.1	1.27	0.46 to 3.51
	Subtotal ^a	175	171	56.1	1.07	0.47 to 2.45
	Total ^a	252	248	100.0	0.77	0.39 to 1.51

^a Fixed-effects model.

^b Risedronate 5 mg daily; $I^2 = 0\%$.

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE

Recommandations de bonne pratique
2006

- Alendronate
- Risedronate
- Etidronate

Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

Kenneth G. Saag, M.D., Elizabeth Shane, M.D., Steven Boonen, M.D., Ph.D.,
Fernando Marín, M.D., David W. Donley, Ph.D., Kathleen A. Taylor, Ph.D.,
Gail P. Dalsky, Ph.D., and Robert Marcus, M.D.

Etude multicentrique randomisée double aveugle
428 sujets sous > 5 mg corticoïdes plus de 3 mois

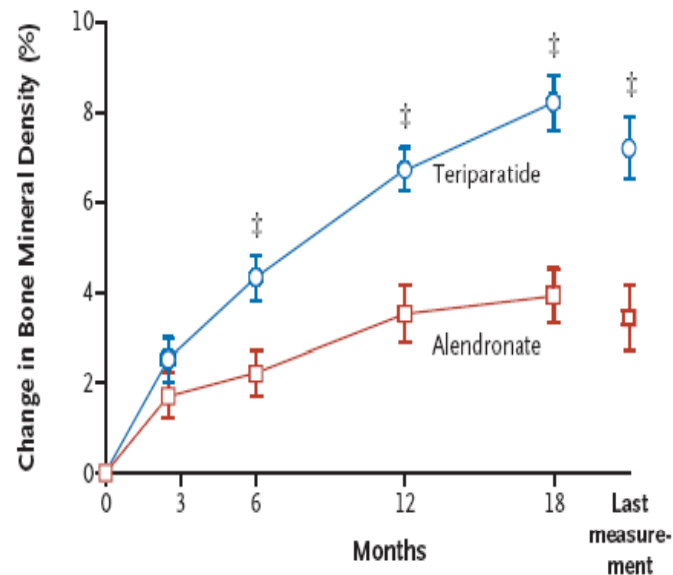
- G1 : 214 sous PTH 20 mg/j
- G2: 214 sous Alendronate 10 mg/j

Objectif laire : DMO lombaire à 6 mois

Objectifs Ilaires :

- DMO col fémur M18
- Marqueurs remodelage M18
- Nouvelles fractures vertébrales et non vertébrales

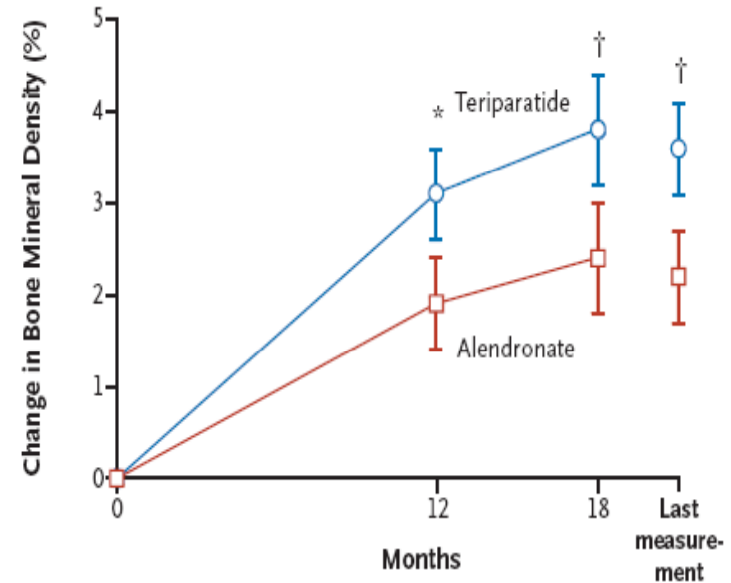
A Lumbar Spine



No. at Risk

Alendronate	195	184	173	159	148	195
Teriparatide	198	183	178	170	156	198

B Total Hip



No. at Risk

Alendronate	176	157	144	176
Teriparatide	185	167	156	185

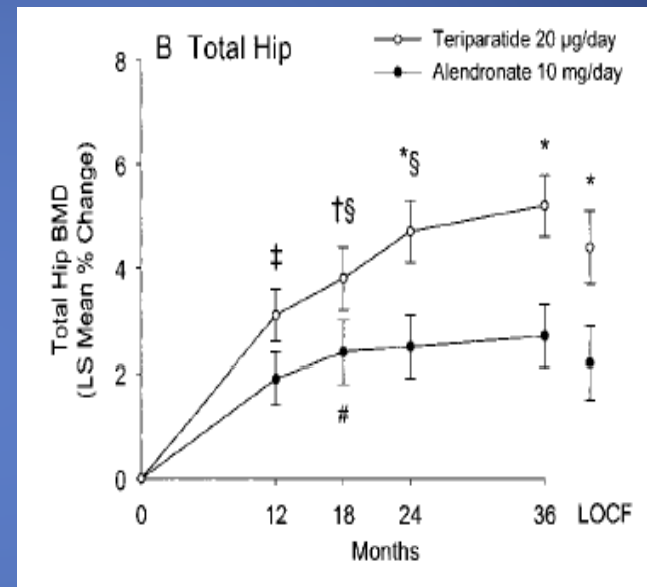
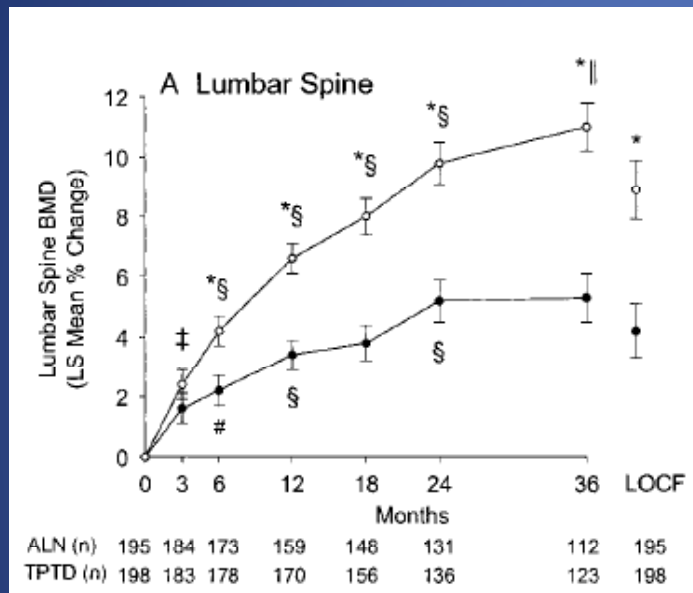
Augmentation de la DMO dès M6 de $7,2 \pm 0,7\%$ vs $3,4 \pm 0,7\%$ $p < 0,001$
 Moins de nouvelles fractures vertébrales $0,6\%$ vs $6,1\%$, $p = 0,004$
 Incidence similaire des fractures non vertébrales dans les deux groupes
 ($5,6\%$ vs $3,7\%$, $p = 0,36$)

Effects of Teriparatide Versus Alendronate for Treating Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

Etude multicentrique randomisée double aveugle
428 sujets sous > 5 mg corticoïdes plus de 3 mois

Objectifs

- DMO lombaire à 18 mois
- DMO lombaire et tête fémorale 3 ans
- Marqueurs turn over 3 ans
- Fractures vertébrales et non vertébrales à 3 ans



Augmentation de la DMO groupe téraparatide $p < 0.005$

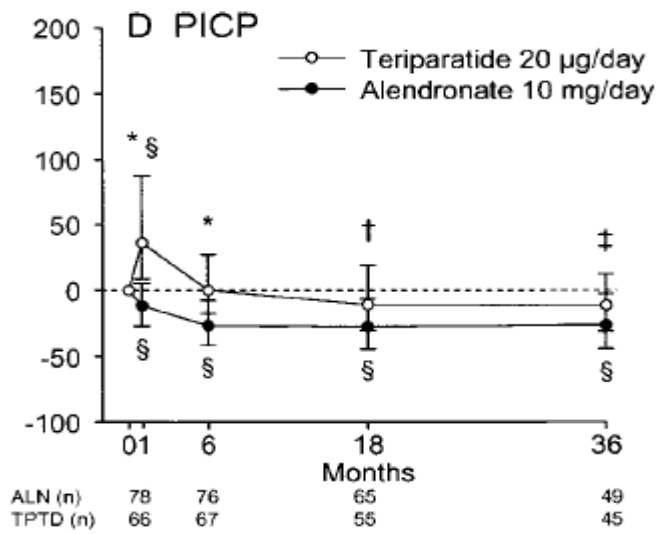
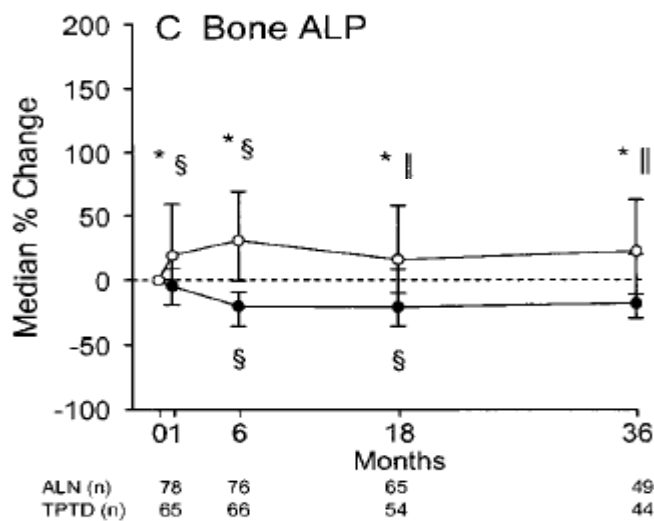
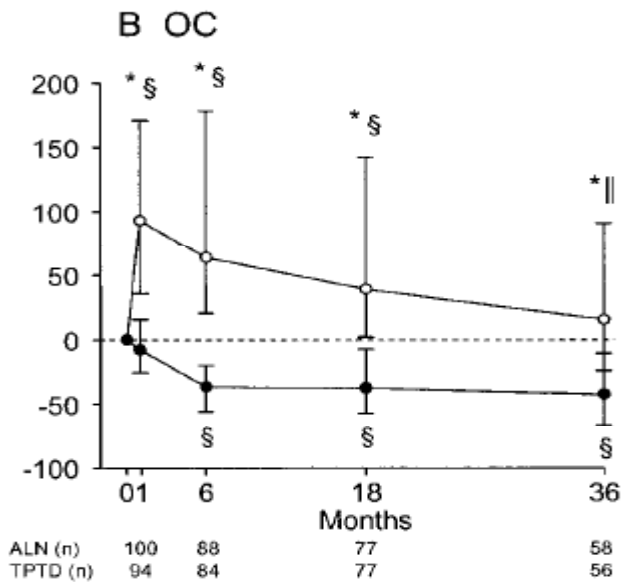
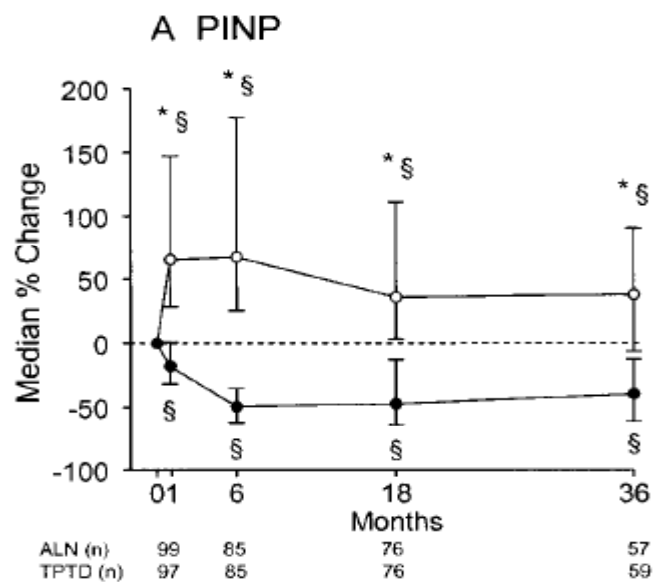


Table 2. Incident vertebral and nonvertebral fractures in subjects with glucocorticoid-induced osteoporosis*

Fracture type	Subjects taking alendronate (n = 214)	Subjects taking teriparatide (n = 214)	<i>P</i>
≥1 radiographic vertebral†	13 (7.7)	3 (1.7)	0.007
≥1 clinical vertebral‡	4 (2.4)	0	0.037
≥1 nonvertebral	15 (7.0)	16 (7.5)	0.843
≥1 nonvertebral fragility	5 (2.3)	9 (4.2)	0.256

Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial

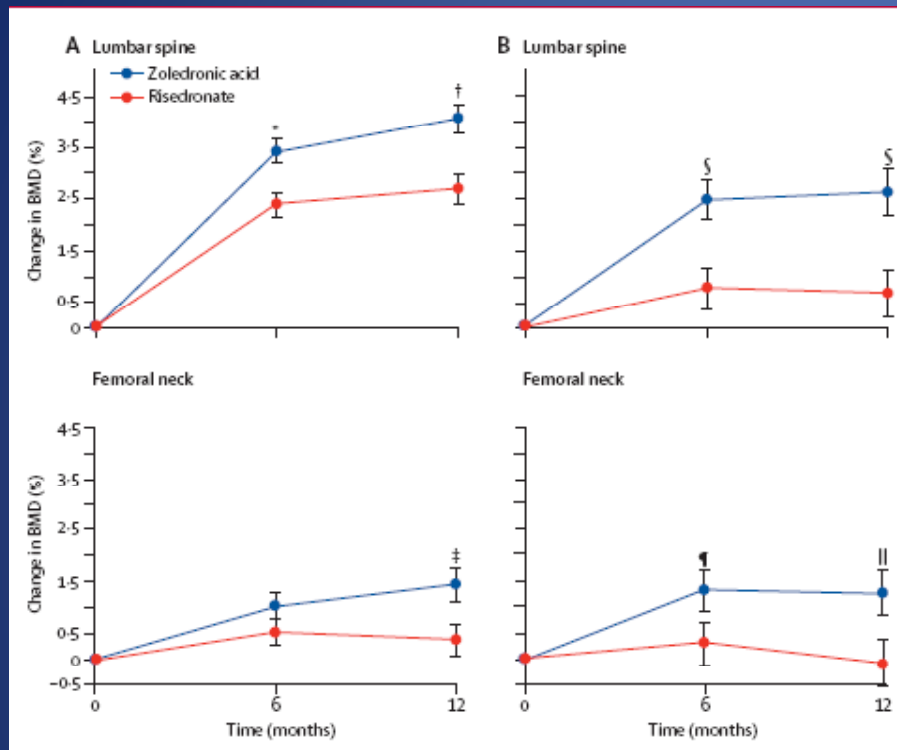
Prévention si corticoïdes < 3 mois
Curatif si corticoïdes > 3 mois

833 cas

5 mg ac zoledronique IV J1
Placebo oral /j

100cc sérum salé J1
Risedronate 5 mg oral /j

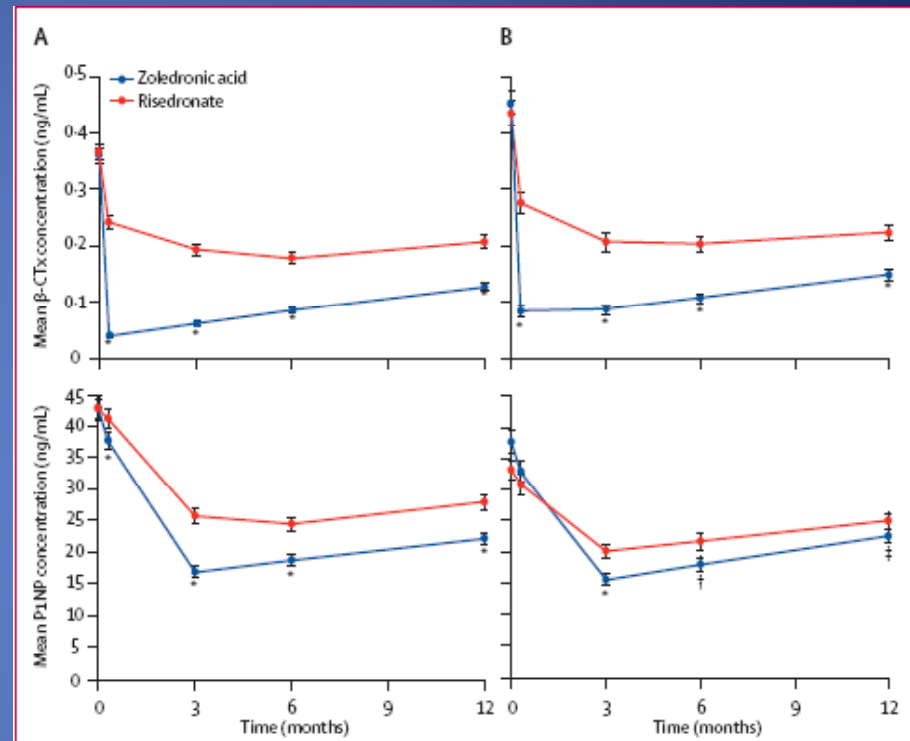
Suivi densitométrique



Traitement

Prévention

Suivi β CT-x, P1NP



Traitement

Prévention

Baisse de l'incidence de fracture dans les 2 groupes $p > 0.05$

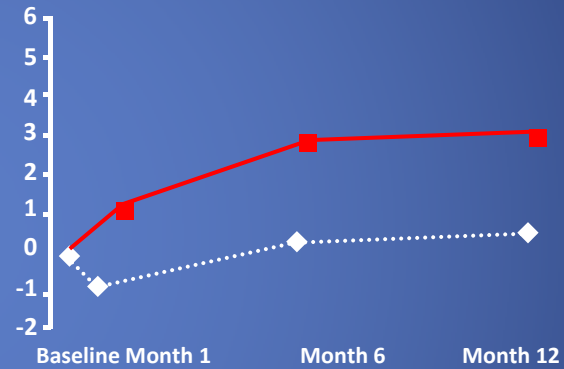
DMO sous Denosumab chez PR sous corticoïdes

109 PR sous > 5 mg/j

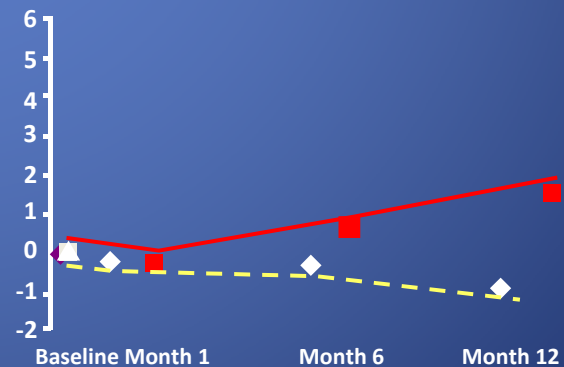
37 placebo
35 denosumab 60 mg/M6
36 denosumab 180 mg/6 M

DMO lombaire

▲ — Denosumab
■ - - Placebo



DMO col femur



American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

JENNIFER M. GROSSMAN,¹ REBECCA GORDON,² VEENA K. RANGANATH,¹ CHAD DEAL,³
LIRON CAPLAN,⁴ WEILING CHEN,¹ JEFFREY R. CURTIS,⁵ DANIEL E. FURST,¹ MAUREEN McMAHON,¹
NIVEDITA M. PATKAR,⁵ ELIZABETH VOLKMANN,¹ AND KENNETH G. SAAG⁵

Recommandations générales	Grade
Activité physique	C
Arrêt tabac	C
Alcool < 2 verres/j	C
Evaluation risque chutes	C
Apport nutritionnel Ca et vitD	C
Réalisation DMO	C
Dosage vitamine D	C
Taille de référence	C
Facteur de risque de fr fragilité	C
Rx rachis pour fr vertébrale	C
Apport Ca 1200-1500 mg/j	A
Vitamine D orale	A

Homme > 50 ans et femmes ménopausées

Stratification du risque

Autres facteurs de risque

FRAX score

Faible risque

Si CS < 7.5 mg/j > 3 mois
RAS

Si CS ≥ 7.5 mg/j > 3 mois
Alendronate, risedronate ou
acide zoledronique

Risque modéré

Si CS < 7.5 mg/j > 3 mois
Alendronate ou risedronate

Si CS ≥ 7.5 mg/j > 3 mois
Alendronate, risedronate ou
acide zoledronique

Risque élevé

Si CS < 5 mg/j < 1 mois
Alendronate, risedronate ou
acide zoledronique

Si CS ≥ 5 mg/j < 3 mois
Ou toute dose > 1 mois
Alendronate, risedronate,
acide zoledronique ou
teriparatide

Homme < 50 ans et femmes non ménopausées

Si fracture de fragilité

Hommes ou femmes
sans désir de grossesse

Corticoides 1 à 3 mois

CS \geq 5 mg/j
Alendronate,
risedronate
CS \geq 7.5 mg/j
ac zoledronique

Corticoides > 3 mois

Alendronate,
risedronate, ac
zoledronique ou
teriparatide

Femmes désir de grossesse

Corticoides > 3 mois

CS \geq 7.5 mg/j
Alendronate,
risedronate
Ou teriparatide

CS < 7.5 mg/j
?

Surveillance des patients sous corticoïdes

Table 3. Recommended monitoring for patients receiving prevalent glucocorticoid therapy for a duration of ≥ 3 months

Recommendation	Level of evidence
Consider serial bone mineral density testing	C
Consider annual serum 25-hydroxyvitamin D measurement	C
Annual height measurement	C
Assessment of incident fragility fracture	C
Assessment of osteoporosis medication compliance	C

Conclusion

- Risque élevé bien démontré
- Toujours mésestimé
- Nécessité d'une prise de conscience
- Nouvelles recommandations