



# Prophylaxie de l'ostéoporose cortisonique : qui, quand et quoi ?



Rev Med Suisse 2010; 6: 307-13

**B. Aubry-Rozier**  
**O. Lamy**  
**J. Dudler**

Drs Bérengère Aubry-Rozier  
et Olivier Lamy  
Centre des maladies osseuses  
Dr Jean Dudler  
Service de rhumatologie, médecine  
physique et réhabilitation  
Département de l'appareil locomoteur  
Hôpital orthopédique  
Avenue Pierre-Decker 4  
CHUV, 1011 Lausanne  
berengere.aubry@chuv.ch  
olivier.lamy@chuv.ch  
jean.dudler@chuv.ch

## Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: who, when and what?

Glucocorticoid-induced osteoporosis is a known phenomenon with already an increased fracture risk at 2.5 mg of prednisone daily over 3 months. This risk appears to be independent of bone densitometry results, in contradiction with published guidelines. With the creation of our Department of Musculoskeletal Medicine, we wanted to edict clear recommendations for the prevention of steroid-induced osteoporosis. In addition to the standard general measures to prevent osteoporosis and calcium and vitamin D supplementation, we advocate the use of a specific treatment for osteoporosis in all cases when the duration of corticosteroid therapy is not strictly limited and shorter than 3 months. Bisphosphonates are the treatment of choice, while the analogue of parathyroid hormone remains an alternative in cases with a very high fracture risk.

L'ostéoporose cortico-induite est un phénomène connu avec un risque fracturaire accru dès 2,5 mg/j de prednisone pour plus de trois mois. Ce risque est indépendant de la densité minérale osseuse, ce qui remet en question certains guidelines, et nous avons souhaité donner des recommandations claires pour sa prophylaxie dans le cadre de la création du Département de l'appareil locomoteur au CHUV. Nous préconisons, en plus de l'introduction des mesures générales de prévention de l'ostéoporose et d'une supplémentation vitaminocalcique, le recours à un traitement spécifique de l'ostéoporose dès que la durée de la corticothérapie ne sera pas strictement limitée à trois mois. Les bisphosphonates sont le traitement de choix, l'analogue de l'hormone parathyroïdienne restant une alternative dans les situations à très haut risque fracturaire.

Si pour le rhumatologue, la prescription de corticoïdes systémiques est presque un geste banal, leur utilisation par d'autres spécialistes et surtout par le généraliste ou l'interniste-généraliste est plus répandue que généralement estimée. Les corticoïdes sont des médicaments efficaces qui représentent souvent, malgré leurs risques, une alternative tout à fait raisonnable à d'autres traitements non dénués de risques chez les patients âgés et polymorbides.

L'ostéoporose fracturaire cortico-induite est certainement un risque majeur et précoce d'une corticothérapie à peine prolongée. Sa fréquence est élevée et elle peut être responsable

d'une morbidité importante, voire d'une mortalité, avec une altération de la qualité de vie et des coûts économiques et sociaux loin d'être négligeables. Toutefois, il existe de nos jours des traitements prophylactiques adaptés et efficaces dont peuvent bénéficier les patients.

La difficulté, pour le praticien, réside dans l'utilisation judicieuse de ces moyens prophylactiques. Diverses sociétés savantes de rhumatologie ou d'ostéoporose ont établi des recommandations se basant sur les connaissances actuelles de la physiopathologie de l'ostéoporose cortico-induite et les résultats de plusieurs grandes études cliniques. Malheureusement, si ces recommandations sont particulièrement bien documentées, avec des bibliographies extensives, elles sont également vagues et très générales, et donc peu adaptées à l'utilisation quotidienne.

Dans ce contexte, et avec la création au CHUV d'un département de l'appareil locomoteur associant un centre des maladies osseuses et une policlinique de rhumatologie, la rédaction de recommandations claires et non équivoques sur les indications et les modalités d'une prophylaxie de l'ostéoporose cortico-induite nous est apparue comme une nécessité dans le cadre de l'intégration d'un tournoi d'internes en formation de généraliste ou d'interniste-généraliste, avec une volonté d'offrir une formation ciblée et adéquate aux futurs médecins de premier recours.

Après un rappel des bases physiopathologiques, des données sur le risque fracturaire et de l'apport de la densitométrie osseuse dans l'ostéoporose cortico-

induite, ainsi qu'un bref tour d'horizon des recommandations publiées et des traitements étudiés, reconnus et remboursés en Suisse pour prévenir cette complication, nous souhaitons mettre à disposition des recommandations simples pour la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite qui, nous espérons, pourront aussi aider le praticien dans sa pratique quotidienne chargée.

## PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTÉOPOROSE CORTICO-INDUITE (figure 1)

Les corticoïdes agissent sur l'os à plusieurs niveaux, tous délétères. Premièrement, ils diminuent la formation osseuse par une action directe sur les ostéoblastes en induisant leur apoptose. D'autre part, ils stimulent aussi la résorption osseuse par différents mécanismes. Les corticoïdes vont, par exemple, modifier le rapport entre l'ostéoprotégérine ostéoformatrice et le RANK-ligand (RANKL), puissant stimulateur de la formation et de l'activation de l'ostéoclaste, en faveur du RANKL. Ils stimulent également la résorption osseuse en diminuant la production gonadique de l'hormone lutéinisante (LH), de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), de testostérone et d'œstrogènes. Finalement, ils diminuent la force et l'endurance musculaires, atteinte musculaire qui pourra aussi diminuer la formation osseuse et favoriser la résorption. Pour terminer, les corticoïdes contribuent à l'ostéoporose en créant un déficit calcique par une diminution de l'absorption intestinale et une augmentation de l'excrétion rénale de ce dernier.<sup>1</sup>

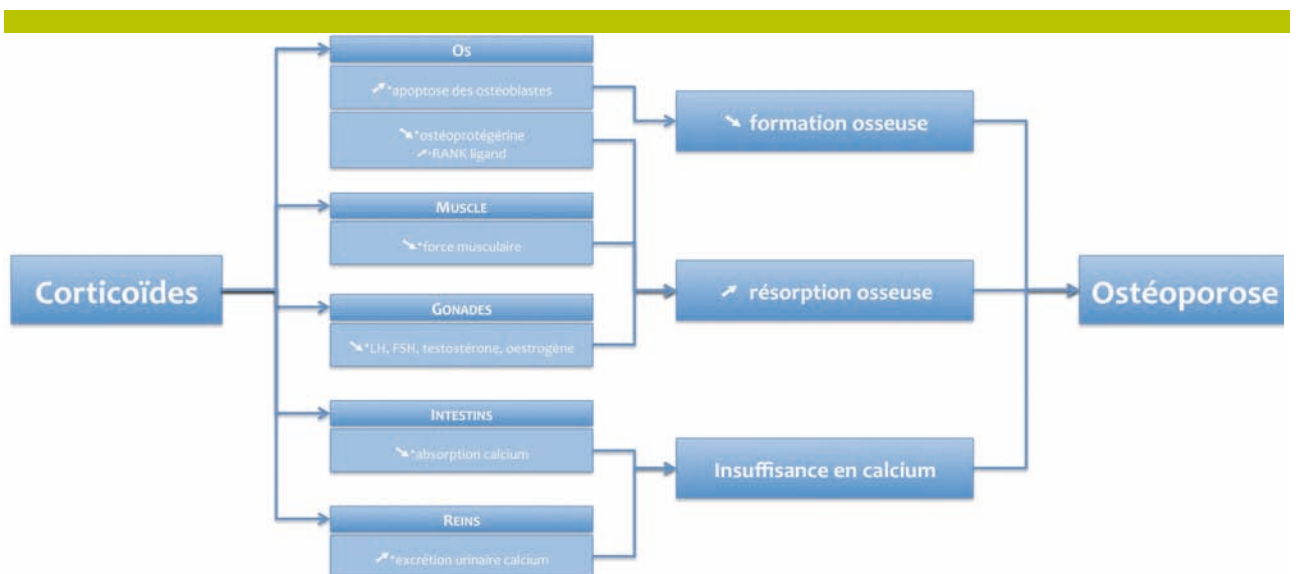
## DOSES ET RISQUES FRACTURAIRES

A partir de quelle dose de corticoïdes faut-il prescrire un traitement prophylactique? Tous les auteurs s'accordent à dire que le risque fracturaire associé à la prise de corticoïdes est dose dépendant. Si le risque est certain à partir de 5 mg/j d'équivalent prednisone pour une durée de plus de trois mois, il est moins définitif pour des doses

inférieures. Une grande étude épidémiologique de Van Staa et coll.<sup>2</sup> a démontré que le risque est déjà présent avec une dose aussi faible que 2,5 mg/j pour trois mois ou moins. Dans cette étude rétrospective à grande échelle, près de 250 000 sujets de plus de dix-huit ans recevant des corticoïdes oraux ont été appariés pour l'âge, le sexe et les antécédents médicaux, à des patients ne recevant pas de corticoïdes oraux et évalués quant à leur risque fracturaire. Les corticoïdes topiques étaient autorisés dans le groupe contrôle et 78% de cette population y ont eu recours durant les 1,3 an qu'a duré l'étude. Finalement, l'analyse a été ajustée pour les antécédents et les traitements, dont les bisphosphonates, et trois catégories de doses ont été choisies a priori, < 2,5 mg/j, entre 2,5 et 7,5 mg/j et > 7,5 mg/j de corticoïdes. A noter une répartition inégale, en défaveur du groupe traité par corticoïdes oraux, de 4,1%, respectivement 0,9% dans le groupe placebo, de rhumatismes inflammatoires. Le pourcentage de fracture non vertébrale dans l'année précédant l'étude n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes (1,6% vs 1,3%).

Les résultats et conclusions des auteurs sont intéressants et méritent que l'on s'y attarde. Le risque fracturaire sous corticoïdes est significativement élevé, tous sites confondus, dès 2,5 mg/j et même pour des doses < 2,5 mg/j pour les fractures vertébrales. On note également un effet visible du dosage, déjà pour des doses aussi faibles. Ce risque fracturaire s'établit rapidement en trois mois après l'introduction des corticoïdes, perdure durant toute la durée du traitement, mais diminue rapidement à l'arrêt des corticoïdes.<sup>2</sup> Ce risque est indépendant de la pathologie de base, du sexe et de l'âge du patient.<sup>3</sup> Les résultats principaux sont résumés dans le **tableau 1**.

En conclusion, et contrairement à la croyance largement répandue, il n'y a pas de dose sûre de corticostéroïdes. S'il existe sans aucun doute une corrélation claire entre le risque, la dose de corticoïdes et la durée d'administration, il n'y a pas de dosage dépourvu d'effets délétères au niveau de l'os et les faibles doses entre 5 et 7,5 mg/j ne peu-



**Figure 1. Mécanismes physiopathologiques de l'ostéoporose cortico-induite**  
 LH: hormone lutéinisante; FSH: hormone folliculo-stimulante.



**Tableau 1. Risque relatif de fracture sous corticothérapie**

(Selon Van Staa<sup>2</sup>).

RR = risque relatif du groupe traité par rapport au groupe témoin. IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

	Groupe corticoïdes %	Groupe contrôle %	RR ajusté	IC 95%
Fractures non vertébrales	2	1,3	1,33	1,29-1,38
Fracture de l'avant-bras	0,4	0,3	1,06	1,01-1,17
Fracture de la hanche	0,3	0,2	1,61	1,47-1,76
Fractures vertébrales	0,3	0,1	2,6	2,31-2,92
Selon la dose	< 2,5 mg/j	2,5-7,5 mg/j	> 7,5 mg/j	
Fractures non vertébrales	RR: 1,17 (1,10-1,25)	RR: 1,36 (1,28-1,43)	RR: 1,64 (1,54-1,76)	
Fracture de l'avant-bras	RR: 1,10 (0,96-1,25)	RR: 1,04 (0,93-1,17)	RR: 1,19 (1,02-1,39)	
Fracture de la hanche	RR: 0,99 (0,82-1,20)	RR: 1,77 (1,55-2,02)	RR: 2,27 (1,94-2,66)	
Fractures vertébrales	RR: 1,55 (1,20-2,01)	RR: 2,59 (2,16-3,10)	RR: 5,18 (4,25-6,31)	

vent pas être considérées comme anodines dès que la prescription dépasse trois mois. Il paraît donc peu raisonnable de définir une valeur seuil en deçà de laquelle on pourrait s'abstenir de prescrire une prophylaxie et c'est plutôt la durée du traitement qui devra servir de base à la décision de prescrire ou non une prophylaxie.

#### VALEUR PRÉDICTIVE DE LA DENSITOMÉTRIE OSSEUSE

Si un patient ou une patiente déjà ostéoporotique avant l'introduction d'une corticothérapie par voie systémique mérite sans aucun doute un traitement, les données de la littérature ne permettent pas vraiment de recommander cet examen pour décider ou non de l'introduction d'une prophylaxie. Dans une revue de la littérature comportant sept cohortes sous corticoïdes regroupant 42 542 patients, Kanis et coll.<sup>4</sup> ont démontré que le risque fracturaire augmente significativement pour une dose de prednisone quotidienne  $\geq 7,5$  mg/j, aussi bien chez les hommes que chez

les femmes dans cette population où la plus jeune était âgée de 50 ans, et qu'il est largement indépendant de la densité minérale osseuse (DMO) (tableau 2). Van Staa et coll.<sup>2</sup> avaient déjà abouti aux mêmes conclusions avec un risque fracturaire sous corticoïdes non expliqué par la seule variation de la DMO, tout en sachant que nous ne disposons de données fiables seulement pour les femmes postménopausiques.

Comme nous le verrons dans les diverses recommandations publiées, d'importantes divergences persistent sur l'utilité et l'utilisation de la DMO. Si l'on tient compte des résultats disponibles, on initiera d'emblée, et sans tenir compte de la valeur de la DMO, un traitement ostéoprotecteur chez toute patiente postménopausique devant bénéficier d'une corticothérapie pour une durée de plus de trois mois. Chez les femmes préménopausiques, il n'existe pas de données fiables sur la DMO et le risque fracturaire sous corticoïdes. La prudence sera de mise avec les bisphosphonates chez une femme en âge de procréer mais, comme pour l'homme, aucune étude ne permet de recom-

**Tableau 2. Risque relatif de toute fracture avec son IC à 95% dans l'utilisation des corticoïdes ajusté pour l'âge et la densité minérale osseuse (DMO)**

(Selon Kanis<sup>4</sup>).

RR: risque relatif; \* utilisateurs vs non utilisateurs; \*\* utilisateurs vs population à risque; IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

Age (ans)	Toute fracture		Fracture ostéoporotique		Fracture de hanche	
	RR *	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
50	1,98	1,35-2,92	2,63	1,68-4,13	4,42	1,26-15,49
55	1,83	1,35-2,47	2,32	1,63-3,30	4,15	1,50-11,49
60	1,67	1,33-2,09	2,00	1,52-2,62	3,71	1,67-8,23
65	1,56	1,29-1,88	1,81	1,43-2,27	2,98	1,55-5,74
70	1,55	1,30-1,86	1,76	1,42-2,19	2,44	1,37-4,36
75	1,64	1,37-1,97	1,70	1,36-2,11	2,22	1,35-3,63
80	1,62	1,31-2,00	1,59	1,26-2,02	2,13	1,39-3,27
85	1,66	1,26-2,17	1,71	1,29-2,28	2,48	1,58-3,89
Tout âge	1,57	1,37-1,80	1,66	1,42-1,92	2,25	1,60-3,15
Tout âge**	1,53		1,61		2,13	



mander une valeur seuil de DMO pour laquelle un traitement prophylactique n'est pas nécessaire.

### RECOMMANDATIONS EXISTANTES

Les recommandations existantes pour la prophylaxie de l'ostéoporose cortico-induite sont nombreuses et diverses. La plus récente a été faite par l'EULAR en juillet 2007.<sup>5</sup> Si ce travail résulte d'une revue extensive de la littérature à partir de plusieurs moteurs de recherche, les propositions sont le fruit d'un consensus de plusieurs experts par la méthode Delphi.

Le **tableau 3** résume les principales recommandations publiées ces dernières années. Si on analyse de plus près ces recommandations, on note bien sûr de nombreux points de convergence, mais aussi de divergence. Toutes recommandent la mise en place de mesures générales de prévention telles que l'arrêt du tabac, l'arrêt de la consommation d'alcool et la pratique régulière d'exercices physiques, en plus de la supplémentation vitaminocalcique, si un patient prend plus de 5 mg de prednisone par jour (pour la Dutch Society et l'EULAR, le seuil est fixé à 7,5 mg/j) et ce pour une durée supérieure à trois mois. Par contre, un traitement préventif de l'ostéoporose cortico-induite doit être

discuté selon les facteurs de risque retenus qui sont: diminution de la DMO, sexe féminin, âge avancé, postménopause, et un indice de masse corporelle bas.

Selon les groupes d'experts, la densitométrie est demandée sous certaines conditions, notamment si le traitement doit excéder six mois (ACR 2001), si les patients sont âgés de plus de 65 ans et n'ont pas d'antécédent fracturaire ostéoporotique (pour le Royal College of Physicians 2003), si les patientes sont préménopausées ou chez les hommes de moins de 70 ans (pour la Dutch Society of Rheumatology 2002 et l'EULAR). Enfin, les bisphosphonates seront initiés selon le T-score, qui varie entre -1 et -2,5.

### TRAITEMENTS RECONNUS EFFICACES DANS L'OSTÉOPOROSE CORTICO-INDUITE

Si on se base sur la physiopathologie de l'ostéoporose cortico-induite, les stimulateurs de l'activité ostéoblastique seraient les molécules de choix pour prévenir l'ostéoporose cortico-induite (ranélate de strontium ou analogue de la PTH).<sup>6</sup> Il n'y a, à ce jour, aucune étude avec le ranélate de strontium. Saag et coll.<sup>7</sup> ont évalué les effets du tériparatide versus l'alendronate dans le traitement de l'ostéoporose cortico-induite chez des patients à haut risque

**Tableau 3. Recommandations cliniques**

	EULAR 2007	American College of Rheumatology, 2001	Royal College of Physicians UK, 2003	Department of Veterans Affairs Medical Centers, 2003	Association suisse contre l'ostéoporose 2003	Dutch Society of Rheumatology 2002
<b>A. Patients débutant des corticoïdes pour une durée &gt;3 mois</b>	> 7,5 mg/j	> 5 mg/j	Non spécifié	5-7,5 mg/j	> 5 mg/j	7,5 mg/j
Mesures générales (arrêt tabac, diminution alcool, exercices physiques)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Introduction calcium + vitamine D	Oui	Oui	Oui <sup>a</sup>	Oui	Eventuellement	Non spécifié
Evaluation de la DXA avant de démarrer un BP	Oui <sup>b</sup>	Oui <sup>c</sup>	Oui <sup>d</sup>	Oui	Oui	Oui <sup>b</sup>
T-score limite pour commencer BP	Non spécifié	Non spécifié	< -1,5	Non spécifié	< -1,5 <sup>e</sup>	< -2,5 <sup>f</sup>
<b>B. Patients déjà sous GC</b>		5 mg/j	Oui	Non spécifié		Non spécifié
Mesures générales (arrêt tabac, diminution alcool, exercices physiques)		Oui	Oui	Oui		Non spécifié
Introduction calcium + vitamine D		Oui	Oui	Oui		Non spécifié
Evaluation de la DXA avant de démarrer un BP		Oui	Oui	Oui		Non spécifié
T-score limite pour commencer BP		< -1	< -1,5	Non spécifié		Non spécifié

<sup>a</sup>Si alimentation pauvre en calcium et insuffisance en vitamine D; <sup>b</sup>Si dosage quotidien de prednisone entre 7,5 and 15 mg et femme préménopausée, homme <70 ans; <sup>c</sup>Traitement glucocorticoïdes (GC) à long terme (>6 mois ou plus); <sup>d</sup>Si patients >65 ans et sans antécédent de fracture ostéoporotique; <sup>e</sup>Pas de valeur-seuil limite si autres facteurs de risque additionnels; <sup>f</sup>Sauf chez femme postménopausée et homme >70 ans.

DXA: Densitométrie osseuse; BP: Bisphosphonates.



fracturaire. Cette étude randomisée, en double aveugle, regroupait 428 femmes et hommes de 22 à 89 ans sous corticoïdes depuis plus de trois mois à une dose de plus de 5 mg/j. Les patients avaient soit un T-score < -2, soit un T-score < -1 mais avec un antécédent de fracture au cours d'un traitement par corticoïdes. Un peu plus de la moitié des patients dans les deux groupes étaient des femmes ménopausées, et la randomisation était de 1 pour 1 avec 214 patients dans chaque groupe. Les résultats à trois ans, portant à la fois sur la DMO et sur le risque fracturaire, confirment ceux retrouvés à dix-huit mois et démontrent une augmentation significativement plus élevée de la DMO de 11% sous PTH vs 5,3% sous alendronate. De même, les nouvelles fractures vertébrales étaient moins fréquentes dans le groupe PTH (1,7%) vs alendronate (7,7%). Ces résultats incitent les auteurs à proposer l'utilisation de téraparotide dans les populations à risque fracturaire élevé. Toutefois, si ces résultats sont encourageants, le téraparotide n'est pas enregistré en Suisse pour cette indication.

Les bisphosphonates restent donc aujourd'hui les molécules de premier choix pour prévenir l'ostéoporose cortico-induite, à travers leur activité sur les ostéoclastes, et les seuls enregistrés pour cette indication.

Des divers bisphosphonates disponibles, on retiendra que le pamidronate a été étudié<sup>8</sup> dans cette indication à la dose de 90 mg IV tous les trois mois, mais seulement pour son action sur la DMO et les marqueurs du remodelage osseux. De même, il existe des données positives pour l'alendronate hebdomadaire,<sup>9</sup> sans données sur le risque fracturaire, ou le risédronate quotidien.<sup>10</sup> Seul ce dernier a démontré, mais il s'agissait d'un critère de jugement secondaire, une diminution du risque fracturaire vertébral de 70%.

Il n'y a pas encore de nos jours d'études démontrant une diminution du risque fracturaire dans cette indication avec les nouveaux bisphosphonates (ibandronate ou zolédronate). Toutefois, Roux et coll.<sup>11</sup> ont déjà rapporté les résultats d'une perfusion unique d'acide zolédronique (5 mg) sur la DMO. Dans une population de 833 hommes et femmes traités par plus de 7,5 mg/j de prednisone depuis plus de trois mois, l'augmentation de la DMO a été significativement plus élevée dans le groupe zolédronate que dans le groupe contrôle traité par risédronate quotidien.

Finalement, la prescription d'un produit est non seulement liée à son efficacité et sa sécurité, mais également à son enregistrement auprès des autorités sanitaires et son remboursement. En Suisse, l'indication «prévention de l'ostéoporose cortico-induite» a disparu de la liste des spécialités (LS) et, dorénavant, tous les bisphosphonates, à l'exception du Fosamax 70 mg hebdomadaire ou des génériques correspondants, ont la limitation «ostéoporose documentée». Pratiquement, cela veut dire que seul le Fosamax 70 mg hebdomadaire ou un générique correspondant peut être prescrit pour la prévention de l'ostéoporose cortisonique. En effet, il s'agit du seul bisphosphonate sans limitation dans la liste des spécialités. L'utilisation de tout autre produit: bisphosphonate oral, bisphosphonate intraveineux, ou analogue de la PTH, est liée à une demande préalable au médecin-conseil. D'un point de vue pratique, il faut aussi noter que le Fosavance hebdomadaire

est soumis à la même limitation que les autres bisphosphonates, et ne peut donc être prescrit dans cette indication sans demande de garantie préalable. Le zolédronate (Aclasta) vient d'obtenir une extension d'indication comprenant la prévention de l'ostéoporose cortico-induite, toutefois cette indication ne figure pas à l'heure actuelle dans les limitations de la LS.

## RISQUES LIÉS À LA PRESCRIPTION D'UNE PROPHYLAXIE DE L'OSTÉOPOROSE CORTICO-INDUITE

De nos jours, seuls les bisphosphonates sont reconnus et utilisés dans cette indication. Les risques liés à la prévention de l'ostéoporose cortico-induite sont ceux des bisphosphonates. Leur profil de sécurité est excellent et seulement deux complications potentielles peuvent nous retenir de les prescrire sans réflexion préalable, l'ostéonécrose de la mâchoire et le risque sur les grossesses.

Il n'existe pas actuellement de recommandations concernant l'ostéonécrose de la mâchoire. On ne peut pas à l'heure actuelle proposer un dépistage systématique avec contrôle de l'état buccodentaire avant un traitement de bisphosphonates prescrit pour une ostéoporose. A ce jour, en dehors du domaine oncologique, les patients à risque ne sont pas individualisés, mais la corticothérapie semble être un risque supplémentaire d'ostéonécrose. Qu'en est-il chez ceux qui cumulent rhumatisme inflammatoire, traitements immunomodulateurs, corticothérapie et bisphosphonates? Dans un pays où les soins dentaires sont peu, ou simplement pas pris en charge par les assurances, nous avons besoin de davantage d'informations avant de proposer cette évaluation systématique de l'état buccodentaire, toutefois il semble raisonnable de déconseiller des soins dentaires majeurs en cours de traitement par bisphosphonates.

La deuxième précaution à prendre concerne la femme en âge de procréer. Actuellement, les recommandations concernant les bisphosphonates préconisent une fenêtre thérapeutique de six à douze mois avant une grossesse. En effet, la longue demi-vie de ces molécules fait craindre une mauvaise minéralisation du squelette de l'enfant. Les expériences sur le rat ont démontré que les bisphosphonates traversent le placenta, et seraient responsables d'un faible poids du fœtus et de complications squelettiques. Néanmoins, les cas rapportés chez l'être humain dans la littérature récente ne semblent pas aller dans ce sens. En effet, chez 24 femmes enceintes ayant reçu de l'alendronate juste avant leur grossesse, Ornoy et coll.<sup>12</sup> ne retrouvent aucune anomalie chez les enfants. Par contre, ils notent un retard de croissance significatif par rapport à une population contrôle, et un taux plus élevé de 20% d'avortements spontanés, sans observation de malformation. Concernant les effets osseux à plus long terme, Chan et coll.<sup>13</sup> rapportent, chez quatre enfants nés de mamans traitées pendant plusieurs années par pamidronate, des densitométries osseuses, radiographies du squelette et remodelage osseux normaux jusqu'à quatre ans de vie. La crainte d'une altération de la croissance osseuse au troisième trimestre de grossesse par relargage des molécules de bis-





phosphonates à partir du squelette de la mère, n'est donc pas vérifiée. Néanmoins, dans ces deux rapports, toutes les mères avaient arrêté leur traitement de bisphosphonate avant le deuxième trimestre de la grossesse, et il reste recommandé de prescrire une contraception chez toutes les patientes en âge de procréer sous bisphosphonate, et ce idéalement jusqu'à six à douze mois après la fin du traitement.

## RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE

(figure 2)

Les recommandations pour la pratique déjà publiées préconisent généralement un traitement prophylactique si l'on sait qu'un patient va bénéficier d'une corticothérapie prolongée. S'il existe toujours des cas où clairement l'on s'engage dans une corticothérapie prolongée à haute dose, il est aussi fréquent d'introduire des corticoïdes en espérant que ceux-ci pourront être interrompus assez rapidement. Malheureusement, l'expérience nous a démontré que nombreux sont les sujets traités qui finissent par bénéficier d'une corticothérapie plus prolongée que souhaitée, sans prescription d'une prophylaxie, l'échéance étant continuellement repoussée dans l'espoir d'un arrêt prochain des corticoïdes.

A la lumière des données publiées, il nous semble important de renverser le fardeau de la preuve. Il est certain que le médecin doit éviter de nuire à son patient, mais l'abstention et l'omission thérapeutique peuvent être aussi délétères qu'un effet secondaire. La morbidité associée à une ostéoporose fracturaire est dramatique. Le profil de sécurité des bisphosphonates est, somme toute, excellent, et il nous paraît préférable de recommander l'utilisation

systématique d'une prophylaxie, en l'absence de contre-indication, chez tout patient dont on ne sait pas avec certitude si le traitement sera limité dans le temps.

Nous préconisons donc une prévention de l'ostéoporose cortico-induite, dès l'introduction des corticoïdes, si ceux-ci sont prévus pour une dose supérieure ou égale à l'équivalent de 5 mg/j de prednisone et pour une durée de plus de trois mois, ou dès qu'il existe une incertitude sur la durée de traitement.

Cette prévention passe dans tous les cas par une supplémentation vitaminocalcique d'un gramme de calcium et de 800 UI de vitamine D par jour, ainsi que par la maîtrise des facteurs de risque associés modifiables (arrêt du tabagisme, réduction de la consommation éthylique, pratique régulière d'une activité physique). En ce qui concerne la prescription des bisphosphonates, la situation est simple pour les hommes de plus de 50 ans et les femmes postménopausées, avec leur introduction d'emblée dans tous les cas. On peut discuter de l'intérêt de réaliser une densitométrie osseuse de base et/ou du dosage des marqueurs du remodelage osseux ( $\beta$ -crosslaps) pour le suivi de la compliance et de l'efficacité des bisphosphonates chez ces patients. Ces examens ne doivent toutefois pas influencer la décision d'introduire ou non un traitement spécifique de l'ostéoporose par bisphosphonate.

Le seul cas de figure où la prescription d'un bisphosphonate n'est pas systématique concerne la femme non ménopausée, ou plutôt en âge de procréer. Le risque, même minime pour le futur enfant, nécessite de rechercher activement des facteurs de risque additionnels de l'ostéoporose motivant cette prescription, sous couverture d'une contraception. Notre algorithme de traitement tient compte des facteurs de risque anamnestique d'ostéoporose, du T-

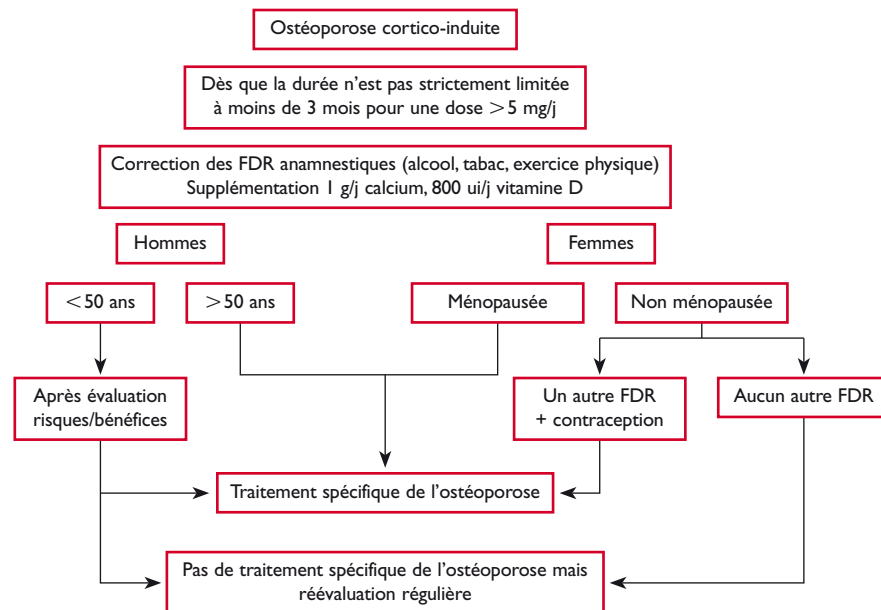


Figure 2. Algorithme décisionnel utilisé dans le Département de l'appareil locomoteur

Algorithme décisionnel pour la prescription d'une prévention de l'ostéoporose cortisonique. (facteurs de risque ostéoporotique (FDR): fracture de fragilité antérieure, marqueurs du remodelage osseux élevés, alcool > 3 ui/jour, ostéoporose fracturaire familiale, polyarthrite rhumatoïde, tabac actuel, malabsorption, hypogonadisme, hyperparathyroïdie. Seuil DXA (densitométrie osseuse) < -1).



score densitométrique et du niveau du remodelage osseux. A notre avis, seule la femme sans aucun de ces facteurs de risque additionnels peut être traitée par supplémentation vitaminocalcique simple.

Il pourrait sembler excessif de traiter d'emblée les hommes de moins de 50 ans, sans aucun facteur de risque anamnestique. Toutefois, dans le cas présent et contrairement à la femme, les données disponibles ne permettent pas de se baser sur la densitométrie ou sur les marqueurs du remodelage osseux. Finalement, seul le risque de l'ostéonécrose de la mâchoire pourrait nous retenir. Dans un tel cas, une discussion des risques et bénéfices du traitement de bisphosphonates avec le patient est nécessaire, en tenant compte de la maladie de base, de la dose de corticoïdes et de l'état buccodentaire.

### Quand arrêter la prophylaxie?

Pour tout traitement de corticoïdes  $\leq 4$  ans, le traitement ostéotrope ne sera interrompu que dans l'année qui suit l'arrêt de la prednisone, et non pas simultanément à l'arrêt des corticoïdes comme souvent pratiqué. De façon pragmatique, nous proposons de poursuivre le traitement au minimum six mois, idéalement douze mois. Par contre, si la durée de la corticothérapie excède quatre ans, la réflexion est la même que dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique où les bisphosphonates sont interrompus après 4-5 ans. Le traitement spécifique de l'ostéoporose est alors régulièrement réévalué, en fonction de la clinique, des marqueurs du remodelage osseux et de la DMO.

Finalement, est-ce que l'utilisation du fracture risk assessment tool (FRASK) nous permet d'affiner notre pres-

cription prophylactique? Probablement non. Cet outil, qui permet de calculer un risque fracturaire chez les femmes et hommes entre 40 et 90 ans, ne permet pas, à notre avis, d'évaluer de manière fiable les modifications du seuil fracturaire liées à la prise de corticoïdes. ■

### Implications pratiques

- > Les corticoïdes induisent l'apoptose des ostéoblastes, stimulent la formation et l'activation des ostéoclastes et diminuent l'absorption de calcium
- > La densité minérale osseuse chute rapidement après l'introduction d'une corticothérapie systémique
- > Le risque fracturaire augmente déjà après trois mois de traitement de corticoïdes (prednisone  $\geq 2,5$  mg/j), perdure tout au long du traitement, mais diminue progressivement dans l'année qui suit l'arrêt des corticoïdes
- > Chez la femme postménopausique, le risque fracturaire induit par les corticoïdes est indépendant de la densité minérale osseuse
- > Les bisphosphonates sont efficaces dans la prévention de l'ostéoporose cortico-induite et sont les seuls traitements enregistrés pour cette indication
- > Les analogues de l'hormone parathyroïdienne sont probablement plus efficaces que les bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. Ils ne sont pas remboursés dans cette indication, mais peuvent être réservés aux ostéoporoses sévères associées à une corticothérapie au long court

### Bibliographie

- 1 Pennisi P, Trombetti A, Rizzoli R. Glucocorticoid-induced osteoporosis and its treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2006;443:39-47.
- 2 \*\* Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15:993-1000.
- 3 van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
- 4 \* Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893-9.
- 5 Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560-7.
- 6 Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
- 7 Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
- 8 Boutsens Y, Jamart J, Esselinckx W, Stoffel M, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: A randomized trial. *Calcif Tissue Int* 1997;61:266-71.
- 9 Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1997;61:382-5.
- 10 Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: A randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study*. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
- 11 Roux C, Reid D, Devogelaer J. Effect of zoledronic acid (single 5-mg infusion) on lumbar spine bone mineral density versus oral risedronate (5 mg/day) over 1 year in subgroups of patients receiving glucocorticoid therapy. *J Bone Miner Res* 2008;23(Suppl.):M363-S464.
- 12 Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod Toxicol* 2006;22:578-9.
- 13 Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: A report of four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2017-20.

\* à lire  
\*\* à lire absolument