



Faut-il (vraiment) mettre en route un traitement préventif de l'ostéoporose pour toutes les patientes ménopausées recevant une corticothérapie ?

F Robin, A Lescoat, P Jego, P Guggenbuhl

► To cite this version:

F Robin, A Lescoat, P Jego, P Guggenbuhl. Faut-il (vraiment) mettre en route un traitement préventif de l'ostéoporose pour toutes les patientes ménopausées recevant une corticothérapie ?. La Revue de Médecine Interne, 2021, 42 (9), pp.597-599. 10.1016/j.revmed.2021.07.005 . hal-03334140

HAL Id: hal-03334140

<https://hal.science/hal-03334140>

Submitted on 16 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Éditorial Revue de Médecine Interne :

Faut-il (vraiment) traiter par bisphosphonates toutes les patientes ménopausées recevant une corticothérapie ?

Is it (really) necessary to treat all postmenopausal women receiving corticosteroid therapy with bisphosphonates?

F. Robin^{1,2*}, A. Lescoat^{3,4}, P. Jegou^{3,4}, P. Guggenbuhl^{1,2}

1. Department of Rheumatology, CHU Rennes, France

2. INSERM, Univ Rennes, INRA, CHU Rennes, Institut NUMECAN (Nutrition Metabolisms and Cancer), F-35033 Rennes, France.

3. Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, CHU Rennes, University of Rennes 1, Rennes, France.

4. University of Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000, Rennes, France.

***Auteur correspondant :**

François Robin,
16 Boulevard de Bulgarie, 35200 Rennes, France
francois.robin@chu-rennes.fr
0299284321

Mots Clés : Ostéoporose ; Corticothérapie ; Bisphosphonates ; Ménopause

Éditorial Revue de Médecine Interne :

Faut-il (vraiment) mettre en route un traitement préventif de l'ostéoporose pour toutes les patientes ménopausées recevant une corticothérapie ?

Is it (really) necessary to treat all postmenopausal women receiving corticosteroid therapy with bone preventive therapy?

Depuis la première description de leur utilisation en 1949 (1) dans la polyarthrite rhumatoïde, les glucocorticoïdes (GC) ont été et restent fréquemment utilisées, notamment dans le cadre des maladies auto-immunes et inflammatoires. Leur efficacité dans ces indications n'a pas tardé à généraliser leur utilisation en première ligne (2), ainsi que dans un grand nombre d'autres indications, leur prescription pouvant ainsi intéresser jusqu'à une personne sur cinq dans certaines études (3), avec une augmentation régulière depuis la fin des années 90 (4).

Pour autant, après une courte période de lune de miel et de « wonder drug » (1,5), la prescription de GC a vite été grevée d'effets secondaires non négligeables, à court, moyen et long terme (6), ce qui a entraîné une modification de leur utilisation, tendant vers une dose et une durée les plus faibles possibles (7). Parmi les effets délétères, l'ostéoporose tient une place centrale. L'ostéoporose cortico-induite (OCI) représente en effet la cause la plus fréquente d'ostéoporose secondaire et la cause d'ostéoporose la plus répandue avant l'âge de 50 ans (8).

Les mécanismes de cette toxicité osseuse des GC, quoiqu'incomplètement élucidés, ont été précisés au fil des années. Il existe principalement une toxicité directe sur les cellules osseuses, les GC stimulant l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes, diminuant la formation osseuse, tout en augmentant, tout du moins initialement, l'activité des ostéoclastes, et donc la résorption osseuse. Ces mécanismes conjoints aboutissent à une perte osseuse (9). Leur toxicité est aussi indirecte par la diminution de l'absorption intestinale du calcium, l'augmentation de l'excrétion urinaire du calcium, le développement d'un hypogonadisme et l'augmentation du risque de chute par atteinte musculaire notamment (myopathie cortisonique) (10).

Le sur-risque de fracture induit par la corticothérapie apparaît tôt après l'instauration du traitement par GC, majoritairement dans les 3 premiers mois, justifiant une prise en charge précoce. Elle ne s'accompagne pas systématiquement, contrairement à l'ostéoporose post-ménopausique, d'une diminution de la densité minérale osseuse (DMO), mais plutôt d'altérations de la microarchitecture osseuse (11). Le risque fracturaire existe même pour de faibles doses et il se majore avec l'augmentation des doses de corticoïdes. Il devient plus significatif à partir de 7,5 mg d'équivalent prednisone par jour. Le risque de fracture chez les patients traités par GC est ainsi multiplié par deux par rapport à la

population générale, avec une prévalence de fracture de 30 à 50% chez les patients traités au long cours (8).

Pourtant, malgré ce risque bien identifié et l'existence de thérapeutiques anti-ostéoporotiques efficaces (limitant la résorption osseuse ou stimulant la formation osseuse), peu de patients bénéficient d'une prise en charge optimale, avec seulement environ un tiers des patients traités par bisphosphonates, dans le cadre des rhumatismes inflammatoires (12). La Société Française de Rhumatologie et le GRIO (groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses) ont formulé des recommandations pour améliorer la prise en charge osseuse des patients sous corticothérapie, avec évaluation de tout patient amené à recevoir une corticothérapie prolongée (13). Ces recommandations identifient un groupe particulièrement à risque, incluant les femmes ménopausées. Dans ce groupe de patients, il est recommandé d'instaurer un traitement anti-ostéoporotique en cas de corticothérapie prévue pour une durée de 3 mois ou plus, dans les cas suivants : dose d'équivalent prednisone $\geq 7,5\text{mg/j}$ et/ou âge ≥ 70 ans et/ou antécédent de fracture ostéoporotique et/ou T-Score (lombaire ou fémoral) $\leq -2,5$ DS. En l'absence de ces critères, l'indication est moins systématique et il est conseillé de calculer la valeur du FRAX®, algorithme développé par l'OMS permettant d'évaluer le risque fracturaire individuel à 10 ans. On peut ajuster spécifiquement le FRAX à la dose de corticoïdes selon qu'elle soit inférieure à $2,5\text{ mg/j}$ ou supérieure à $7,5\text{ mg/j}$ d'équivalent prednisone (14). Pour les femmes en pré-ménopause et pour les hommes jeunes (<50 ans), il existe peu de données concernant la mise en place de traitement anti-ostéoporotique dans le cadre de corticothérapie prolongée et essentiellement des avis d'expert. Pour autant, en cas de nécessité, il conviendra d'évaluer la situation au cas par cas et d'orienter ces patients en consultation spécialisée(13).

La prise en charge de l'ostéoporose induite par les GC est souvent réduite (quand elle est mise en place) à la prescription d'un traitement anti-ostéoporotique. Il est important de noter que chez tous les patients, sans distinction du sexe, de l'âge ou de la dose de GC utilisée, il faut optimiser les apports en vitamine D et en calcium. Sur un plan plus général, il faut aussi conseiller la pratique d'une activité physique régulière, qui, en plus de son effet bénéfique sur le tissu osseux et le risque de chute (15), limitera les effets métaboliques et cardio-vasculaires de la corticothérapie au long cours (16). Comme évoqué précédemment, les apports de vitamine D doivent être optimisés avec pour but l'obtention d'une concentration sérique supérieure ou égale 30 ng/ml de vitamine D. Cet objectif découle d'études plus anciennes, avec un intérêt thérapeutique pour le maintien d'une efficacité optimale des traitements par bisphosphonates (17), en limitant le risque d'hyperparathyroïdie secondaire et l'augmentation du renouvellement osseux observé chez les patients ayant un taux de vitamine D $< 30\text{ng/ml}$ (18). En fonction du dosage initial de la 25OH Vitamine D, on fera une dose de charge avec par exemple, une ampoule de 50000 UI toutes les semaines

pendant 4 à 8 semaines (respectivement pour un dosage de vitamine D <30 ng/ml ou <20 ng/ml) (19). Enfin, l'apport journalier de calcium, doit être compris entre 1g et 1,2g, en privilégiant l'apport alimentaire (20) de produits laitiers quand c'est possible (et eau minérale, en réservant les suppléments médicamenteux en cas d'apports restant insuffisants). Il est recommandé de calculer les apports calciques alimentaires de chaque patient en utilisant le questionnaire de Fardellone (<http://www.grio.org/espace-gp/calcul-apport-calcique-quotidien.php>).

Parmi les traitements anti-ostéoporotiques ayant l'AMM dans cette indication, les bisphosphonates (risédronate per os et acide zolédronique intraveineux (13)) restent les traitements de première intention. Leur utilisation a d'abord été validée en transposant l'efficacité de ces traitements dans l'ostéoporose post ménopausique à la condition du traitement par GC, ce qui a été ensuite validée par des études spécifiquement menées dans le cadre de la corticothérapie prolongée (13). Une surveillance accrue est nécessaire concernant le risque d'ostéonécrose de mâchoire chez ces patients présentant déjà un facteur de risque (GC au long cours)(8). Le traitement par téraparatide, qui serait le plus logique puisqu'il stimule la formation osseuse, n'est remboursé en France qu'en cas d'antécédent d'au moins deux fractures vertébrales. Enfin, le denosumab, anti RANKL, peut lui aussi être utilisé dans cette indication (en deuxième intention). La durée de la première séquence thérapeutique chez les femmes ménopausées traitées par GC ne diffère pas de celle utilisée dans l'ostéoporose post-ménopausique : de l'ordre de trois ans pour l'acide zolédronique et cinq ans pour les bisphosphonates per os, 18 mois pour le téraparatide et trois ans pour le denosumab. Pour ces deux derniers traitements, ils sont nécessairement suivis par un traitement anti-résorbeur (type bisphosphonates) pour maintenir le gain osseux, car il ne possède pas d'effet rémanent dans l'os. A la fin de cette première séquence thérapeutique, le traitement doit être systématiquement réévalué pour juger si on peut l'interrompre ou non, à l'aune de la décroissance ou de l'arrêt des corticoïdes et en fonction des autres facteurs de risque d'ostéoporose (13,15). Les différents critères permettant l'arrêt du traitement sont : l'absence de fracture en cours de traitement **et** une diminution de la dose de GC < 7,5 mg/jour, permettant une stabilité de la maladie inflammatoire sous-jacente **et** une stabilité de la DMO (pas de diminution significative de la DMO $\geq 0,03$ g/cm²) **et** l'absence de nouveaux facteurs de risque(13). En cas de maintien du traitement, ou d'échec de la thérapeutique initiale instaurée, le traitement doit rendre nécessaire l'avis d'un spécialiste en pathologie osseuse(13).

En conclusion, une grande partie des femmes ménopausées traitées par GC devrait bénéficier de la prescription d'un traitement anti-ostéoporotique. En l'absence des critères évoqués précédemment, les patients ne sont pas nécessairement à traiter par un traitement

anti-ostéoporotique, les autres mesures devant, néanmoins, être mises en place. Chez ces patients non traités d'emblée, il est proposé une réévaluation de la DMO et des facteurs de risque d'ostéoporose (dont la corticothérapie), un an après la mise en place du traitement par GC. Le traitement sera alors, à la lumière de ce contrôle de la DMO, à instaurer en cas de diminution significative de la DMO $\geq 0,03 \text{ g/cm}^2$ par rapport aux valeurs initiales (13).

En plus de la bonne application de ces recommandations, un autre objectif important reste celui de l'observance des traitements anti-ostéoporotiques, souvent médiocre, durant l'ensemble de la durée nécessaire (maintien à un an des traitements par bisphosphonates per os de 17,9 à 78% (21)), donnée qui n'a pas été nettement améliorée par le passage à la voie intraveineuse (22). Il apparaît prépondérant de mettre en place un suivi et une réévaluation régulière de l'observance et de la tolérance du traitement instauré, mais aussi d'impliquer de façon plus importante le patient dans son traitement, en lui expliquant son intérêt et ses potentiels effets secondaires.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Références

1. Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949;24(8):181-97.
2. Petta I, Peene I, Elewaut D, Vereecke L, De Bosscher K. Risks and benefits of corticosteroids in arthritic diseases in the clinic. *Biochem Pharmacol.* 2019;165:112-25.
3. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 2017;j1415.
4. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Description des prescriptions de corticothérapies orales en population générale. *Rev Médecine Interne.* 2011;32(10):594-9.
5. Hillier SG. Diamonds are forever: the cortisone legacy. *J Endocrinol.* 2007;195(1):1-6.
6. van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases - positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(Suppl 2):S2.
7. Buttgerit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):239-46.
8. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000014-e000014.
9. Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(3):595-611.
10. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319-28.
11. 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(11):3224-9.
12. Wibaux C, Baudens G, Cortet B, Philippe P, Flipo RM. Évaluation de la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite chez les patientes du réseau RIC-Nord-Pas-de-Calais. *Rev Rhum.* 2007;74(10-11):1035.
13. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. Actualisation 2014 des

recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. *Rev Rhum.* 2014;81(5):385-94.

14. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):809-16.

15. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum.* oct 2018;85(5):428-40.

16. Fardet L, Fève B. Systemic Glucocorticoid Therapy: a Review of its Metabolic and Cardiovascular Adverse Events. *Drugs.* 2014;74(15):1731-45.

17. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int.* oct 2012;23(10):2479-87.

18. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* juill 2012;51(1):54-8.

19. Souberbielle J-C, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P, et al. Vitamin D Supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. *Joint Bone Spine.* 2020;87(1):25-9.

20. Khan B, Nowson CA, Daly RM, English DR, Hodge AM, Giles GG, et al. Higher Dietary Calcium Intakes Are Associated With Reduced Risks of Fractures, Cardiovascular Events, and Mortality: A Prospective Cohort Study of Older Men and Women: Dietary Calcium, Fractures, Cardiovascular events and Mortality. *J Bone Miner Res.* 2015;30(10):1758-66.

21. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1023-31.

22. Curtis JR, Yun H, Matthews R, Saag KG, Delzell E. Adherence with intravenous zoledronate and intravenous ibandronate in the United States Medicare population. *Arthritis Care Res.* 2012;64(7):1054-60.