



## **Recommandation de Bonne Pratique**

# **TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE L'OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE**

## **ARGUMENTAIRE**

## **GROUPE DE TRAVAIL**

Docteur Christian ROUX, Président, Rhumatologue, Paris  
Docteur Bertrand MOURA, Chargé de projet, Rhumatologue, Paris  
Docteur Guy ROSTOKER, Responsable de projet, Afssaps

Professeur Christian ALEXANDRE, Rhumatologue, Saint-Etienne  
Docteur Pierre ATLAN, Médecin généraliste, Paris  
Professeur Maurice AUDRAN, Rhumatologue, Angers  
Docteur Albert BENBASSAT, Rhumatologue, Issy les Moulineaux  
Professeur Gérard BREART, Epidémiologiste, Paris  
Docteur Sophie CHRISTIN-MAITRE, Endocrinologue, Paris  
Docteur Catherine DENIS, Afssaps  
Docteur Nathalie DUMARCET, Afssaps  
Professeur Isabelle DURAND-ZALESKI, Santé publique, Créteil  
Docteur Anne-Claude KOEGER, Rhumatologue, Paris  
Docteur Françoise LAROCHE, Afssaps  
Docteur Gérard LEROUX, Médecin généraliste, Epinay sous Sénart  
Docteur Véronique LISTRAT, Rhumatologue, Saint-Michel sur Orge  
Professeur Patrice LOPES, Gynécologue-obstétricien, Nantes  
Docteur Najoua MLIKA-CABANNE, Anaes  
Monsieur Bertrand MUSSETTA, Afssaps  
Professeur Philippe ORCEL, Rhumatologue, Paris  
Professeur Philippe RAVAUD, Santé publique, Paris  
Docteur Virginie RINGA, Inserm, Paris  
Professeur Jean-Christophe THALABARD, Endocrinologue, Paris

## **GROUPE DE LECTURE**

Docteur Claude BENHAMOU, Rhumatologue, Orléans  
Docteur Gérard BOUTET, Gynécologue, La Rochelle  
Docteur Jean-François CERLES, Rhumatologue, Villefranche de Rouergue  
Docteur Claude Augustin CLEMENT, Médecin généraliste, Servian  
Professeur Bernard COMBE, Rhumatologue, Montpellier  
Docteur Alain DARAGON, Rhumatologue, Bois Guillaume  
Professeur Pierre DELMAS, Rhumatologue, Lyon  
Docteur Jean-Louis DEMAUX, Médecin généraliste, Bordeaux  
Docteur Jean-Pierre DUPASQUIER, Médecin généraliste, Lyon  
Docteur Rose-Marie JAVIER, Rhumatologue, Strasbourg  
Docteur Pierre KLOTZ, Médecin généraliste, Altkirch  
Docteur Marie-Chantal LANDEAU, Gynécologue, Paris  
Docteur Jean-Louis LEMASSON, Médecin généraliste, Castillon la Bataille  
Professeur Christian MARCELLI, Rhumatologue, Caen  
Docteur Michel MARTIN, Médecin généraliste, Montgeron

Professeur Pierre-Jean MEUNIER, Rhumatologue, Lyon  
Docteur Bruno MEYRAND, Médecin généraliste, Saint-Galmier  
Docteur Emile OLAYA, Médecin généraliste, Annonay  
Docteur Henri PARTOUCHE, Médecin généraliste, Saint-Ouen  
Docteur Pierre RAZONGLES, Médecin généraliste, Toulouse  
Docteur Catherine REY-QUINIO, Afssaps  
Professeur Claude RIBOT, Endocrinologue, Toulouse  
Docteur René THIBON, Médecin généraliste, Nîmes  
Docteur Eric THOMAS, Rhumatologue, Montpellier

## **COMITE DE VALIDATION**

Professeur Gilles BOUVENOT, Président, Thérapeute, Marseille  
Professeur Jean-François BERGMANN, Vice-Président, Thérapeute, Paris

Professeur Michel AUBIER, Pneumologue, Paris  
Professeur Bernard BANNWARTH, Pharmacologue, Rhumatologue, Bordeaux  
Docteur Chantal BELORGEY BISMUT, Afssaps  
Docteur Bruno CAMELLI, Médecin généraliste, Paris  
Professeur Charles CAULIN, Président de la Commission d'AMM, Paris  
Docteur Catherine DENIS, Afssaps  
Docteur Nathalie DUMARCET, Afssaps  
Professeur Bernard DUPUIS, Président de la Commission de la Transparence, Lille  
Docteur Frédéric FLEURETTE, Afssaps  
Professeur Christian FUNK-BRENTANO, Pharmacologue clinicien, Cardiologue, Paris  
Professeur Claire LE JEUNNE, Thérapeute, Paris  
Professeur Michel PETIT, Psychiatre, Sotteville les Rouen  
Docteur Olivier REVEILLAUD, Médecin généraliste, Verrières le Buisson  
Professeur Christian RICHE, Président de la Commission de Pharmacovigilance, Brest  
Docteur Guy ROSTOKER, Afssaps  
Professeur Claude THERY, Cardiologue, Lille  
Docteur François TREMOLIERES, Infectiologue, Interniste, Mantes la Jolie  
Docteur Olivier WONG, Médecin généraliste, Paris

## METHODOLOGIE

Les recommandations de bonne pratique et références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, ou éventuellement dangereux de faire dans une situation clinique donnée.

Les recommandations de bonne pratique et références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence.

Le groupe de travail de l'AFSSAPS a regroupé des experts de compétence (rhumatologie, endocrinologie, gynécologie, santé publique, épidémiologie clinique, médecine générale), de mode d'exercice (hospitalo-universitaires, hospitaliers ou libéraux) et d'origine géographique divers. Le groupe de travail comprenait un président qui a dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres, un chargé de projet qui, conjointement avec le président, a analysé la littérature et rédigé le document, et des représentants de l'Afssaps.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation des banques de données *Medline*, *Pascal*, *Healthstar*, *Cochrane* et *Cabhealth*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise de 1996 à 2002.

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposées par l'ANAES (ANAES : les recommandations pour la pratique clinique – base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations – 2000).

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*).

Lors de données de la littérature insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été basées sur un accord professionnel fort pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la validité scientifique des propositions, la qualité méthodologique du contenu ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte. Leurs remarques ont été transmises à l'ensemble du groupe de travail qui a pu modifier son texte et a validé le document final.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps le 4 septembre 2001 et a été transmis pour avis à la Commission de la transparence.

**Tableau 1 : Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES (Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations : janvier 2000)**

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<p><u>Niveau 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li> <li>- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li> <li>- Analyse de décision fondée sur des études bien menées</li> </ul>	<p style="text-align: center;">A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p><u>Niveau 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li> <li>- Etudes comparatives non randomisées bien menées</li> <li>- Etudes de cohorte</li> </ul>	<p style="text-align: center;">B</p> <p>Présomption scientifique</p>
<p><u>Niveau 3</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes cas-témoin</li> </ul> <p><u>Niveau 4</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes comparatives comportant des biais importants</li> <li>- Etudes rétrospectives</li> <li>- Séries de cas</li> <li>- Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)</li> </ul>	<p style="text-align: center;">C</p> <p>Faible niveau de preuve scientifique</p>

En l'absence de preuves scientifiques tirées de la littérature, les recommandations ont été fondées sur un accord professionnel fort.

**PLAN**

**A - RAPPEL ÉPIDÉMIOLOGIQUE**

**B - CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES**

**C - PHYSIOPATHOLOGIE**

**D - TRAITEMENTS DE L'OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE**

- a) Mécanismes d'action des biphosphonates dans l'ostéoporose cortisonique*
- b) Etidronate*
- c) Alendronate*
- d) Risédronate*
- e) En résumé*

**E - RECOMMANDATIONS**

- 1) Mesures générales*
- 2) Traitement*
  - a) femmes ménopausées*
  - b) femmes non ménopausées et hommes*
- 3) Suivi thérapeutique*

## A - RAPPEL EPIDÉMIOLOGIQUE

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des complications des traitements cortisoniques au long cours. C'est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires (1, 2). La prévalence d'utilisation de la corticothérapie au long cours est de 0,5 % dans la population générale, et de 1,7 % chez les femmes de plus de 55 ans. Selon une étude épidémiologique, 14 % seulement des patients corticothérapés au long cours reçoivent un traitement préventif ou curatif de l'ostéoporose cortisonique (3).

Le risque de fracture ostéoporotique au cours de l'ostéoporose cortisonique a été rapporté dans une étude cas/contrôles portant sur 244 235 sujets corticothérapés, âgés en moyenne de 57 ans ; 58 % d'entre eux étaient des femmes et l'indication la plus fréquente de la corticothérapie était les maladies respiratoires (40 %). Cette étude (4) confirme l'augmentation du risque de fracture (5-8), y compris pour des doses faibles (9) (tableau 1). Elle montre par ailleurs une augmentation rapide du risque de fracture dès les 6 premiers mois après le début des corticoïdes, et la diminution rapide de ce risque dès le 3ème mois après l'arrêt du traitement (voir chapitre physiopathologie).

***TABLEAU 1 : RISQUE RELATIF DE FRACTURE AU COURS DES CORTICOTHERAPIES (durée moyenne de suivi individuel : 1,3 ans) EN FONCTION DE LA DOSE (EN ÉQUIVALENT PREDNISONNE/JOUR) (d'après référence 4)***

	≤ 2,5mg/j N = 50 649		2,5 - 7,5mg/j N = 104 833		≥ 7,5mg/j N = 87 949	
	N	RR	N	RR	N	RR
Périphérique	2 192	1,17(1,10-1,25)	2 486	1,36(1,28-1,43)	1 665	1,64(1,54-1,76)
Avant-bras	531	1,10(0,96-1,25)	526	1,04(0,93-1,17)	273	1,19(1,02-1,39)
Hanche	236	0,99(0,82-1,20)	494	1,77(1,55-2,02)	328	2,27(1,94-2,66)
Vertèbre	191	1,55(1,20-2,01)	440	2,59(2,16-3,10)	400	5,18(4,25-6,31)

Résultats exprimés en risque relatif (RR) avec son intervalle de confiance à 95 % (IC).

## B - CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Les fractures de l'ostéoporose cortisonique surviennent au moins en partie en raison d'une perte osseuse induite par la corticothérapie (10-13).

Cette perte osseuse :

- survient essentiellement au cours de la première année de traitement : la diminution de la densité minérale osseuse est de l'ordre de 2 à 3 % en un an mais peut être supérieure chez certains sujets,
- est du même ordre de grandeur au rachis et à l'extrémité supérieure du fémur,
- est difficile à prévoir à l'échelon individuel : aucun critère densitométrique, biologique, ni clinique, ne permet de prédire pour un individu donné la survenue et l'amplitude de la perte osseuse,
- dépend de la dose et de la durée du traitement,
- est au moins en partie réversible comme le montrent certaines observations de maladie de Cushing guérie, et l'évolution spontanée de la densité osseuse chez des patients guéris de leur maladie inflammatoire, désormais sans traitement.

Par comparaison avec l'ostéoporose post-ménopausique, l'incidence des fractures est plus élevée que ne le voudrait la valeur de la densité minérale osseuse au cours de l'ostéoporose cortisonique. Dans le tableau 2 sont indiqués les T scores initiaux des groupes placebo de différents essais thérapeutiques ; dans ces études, les radiographies du rachis ont été faites de manière systématique. L'incidence fracturaire vertébrale est élevée pour un T score apparemment peu diminué. Ceci laisse penser que d'autres facteurs, non quantitatifs, interviennent dans la fragilité osseuse au cours de la corticothérapie (voir chapitre physiopathologie), ce qui distingue cette ostéoporose de l'ostéoporose post-ménopausique.

***TABLEAU 2 : INDICENCE FRACTURAIRE DES GROUPES PLACEBO DES ÉTUDES ETIDRONATE (28), ALENDRONATE (30), RISEDRONATE (31, 32)***

<b>Population</b>	<b>T score (28)</b>	<b>Incidence (28)</b>	<b>T score (30)</b>	<b>Incidence (30)</b>	<b>T score (31)</b>	<b>Incidence (31)</b>	<b>T score (32)</b>	<b>Incidence (32)</b>
Total	- 1,4	15,4	- 1,1	5,9	- 0,7	17,3	- 1,7	15
Hommes	- 0,8	12	- 1,1	2,1	- 0,5	23,5	- 1,7	23,8
Femmes non ménopausées	- 0,3	0	- 0,6	0	0	0	- 0,7	0
Femmes ménopausées	- 2,1	21,9	- 1,5	13,0	- 1,2	20,8	- 1,9	12,5



## **C - PHYSIOPATHOLOGIE**

L'effet essentiel de la corticothérapie sur l'os est une réduction de l'activité ostéoblastique. Elle est associée à une diminution précoce importante et dose-dépendante du taux sérique d'ostéocalcine. La diminution de l'ostéoformation résulte d'une action directe des corticoïdes sur les ostéoblastes, avec diminution de la prolifération des précurseurs et diminution des fonctions de synthèse. Il existe également une réduction de l'activité d'ostéoformation indirecte par inhibition de la production d'hormones sexuelles, des gonadotrophines hypophysaires et par diminution de synthèse et d'activité des facteurs de croissance ostéoblastique (1, 14, 15).

L'effet des corticoïdes sur la résorption osseuse est moins bien documenté. Il a longtemps été signalé une hyperparathyroïdie, secondaire à la diminution de l'absorption intestinale du calcium, et une augmentation de l'excrétion urinaire calcique. En réalité, les taux sériques de la parathormone intacte comme ceux des métabolites de la vitamine D sont le plus souvent normaux avec les techniques actuelles de dosage et les marqueurs de la résorption sont rarement trouvés augmentés.

La promotion de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes par les corticoïdes a été décrite, de même que la prolongation de la survie des ostéoclastes (15bis). Ce dernier mécanisme pourrait être une explication à l'augmentation rapide du risque fracturaire lors de la mise en route d'une corticothérapie (16).

## **D - TRAITEMENTS DE L'OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE**

Dans cet argumentaire ne sont pris en compte que les médicaments ayant une AMM dans l'ostéoporose cortisonique. Ces traitements et l'intitulé de leur AMM figurent dans l'annexe 1. Il s'agit de trois biphosphonates.

Il est rappelé que l'apport de calcium, de vitamine D à doses physiologiques, et l'hormonothérapie substitutive chez les sujets hypogonadiques (hommes hypogonadiques et femmes ménopausées) ont une justification physiopathologique. Il n'existe toutefois pas de preuve du bénéfice de ces molécules dans la prévention de l'ostéoporose lors de la mise en route d'une corticothérapie. Dans les études des traitements de l'ostéoporose cortisonique, les groupes placebo reçoivent des doses physiologiques de calcium et de vitamine D, et on y observe l'absence de perte osseuse au rachis. Il

n'y a pas de preuve d'effet densitométrique fémoral. Il n'y a pas de preuve de l'effet anti-fracturaire de ces traitements dans l'ostéoporose cortisonique.

*a) Mécanismes d'action des biphosphonates dans l'ostéoporose cortisonique :*

Au contraire de l'ostéoporose post-ménopausique, l'ostéoporose cortisonique est caractérisée par une diminution du nombre et de l'activité des ostéoblastes, l'augmentation de la résorption osseuse étant plus discutée (15 bis). Lors des études histomorphométriques, des résultats contradictoires ont été rapportés quant aux paramètres de résorption. Il faut souligner que les maladies inflammatoires peuvent être responsables par elles-mêmes d'une augmentation de la résorption osseuse, ce qui pourrait expliquer en partie la discordance des résultats. Dans une étude comparant les résultats histomorphométriques obtenus chez 22 femmes de  $65 \pm 6$  ans recevant des corticoïdes à des contrôles appariés, il apparaît que l'ostéoporose cortisonique associe une diminution de l'ostéoformation et une plus forte résorption que l'ostéoporose post-ménopausique, avec perte de connectivité osseuse (16 bis). Dans une étude histomorphométrique récente réalisée sur un effectif important de sujets recevant des corticoïdes à fortes doses, l'alendronate n'a pas eu d'effet sur les paramètres histologiques de résorption (nombre d'ostéoclastes, surface d'érosion) alors qu'il a diminué les marqueurs biochimiques de la résorption osseuse, indiquant un éventuel effet de l'aminobiphosphonate sur la fonction des ostéoclastes plutôt que sur leur nombre. Il existe en parallèle une réduction de la fréquence d'activation, d'amplitude comparable à celle rapportée au cours de l'ostéoporose post-ménopausique (17).

Par ailleurs il a été récemment rapporté un effet de prévention de l'apoptose des ostéocytes par les biphosphonates. Cet effet peut participer à l'effet précoce des biphosphonates rapporté dans les études cliniques (18).

*b) Etidronate :*

Plusieurs études prospectives ont été conduites avec l'étidronate, en traitement intermittent, 400 mg/jour pendant 14 jours, suivi d'une supplémentation calcique pendant 76 jours, ce cycle de 3 mois étant répété pendant un à deux ans. Ce mode d'administration est comparable à celui suivi dans l'ostéoporose post-ménopausique. Des études ouvertes et des études contrôlées contre placebo ont montré que l'étidronate est capable d'augmenter la densité osseuse au rachis (5 à 7 %) et à

l'extrémité supérieure du fémur (2,5 à 6,8 %) chez des sujets atteints d'une ostéoporose cortisonique (19-26).

Récemment 2 études prospectives contrôlées randomisées contre placebo ont été conduites pendant 1 an (27-29). Les patients débutaient une corticothérapie à fortes doses pour différentes maladies inflammatoires incluant la pseudopolyarthrite rhizomélique, la polyarthrite rhumatoïde, des vascularites... Les corticoïdes étaient commencés en même temps que le traitement à l'étude, ou depuis moins de 3 mois, à une dose toujours supérieure à 7,5mg/jour. Dans l'étude européenne (27), il a été observé une différence statistiquement significative au rachis entre l'etidronate et le placebo : + 0,3 %, et - 2,8 % respectivement. Au col fémoral la perte osseuse a été diminuée de moitié, mais la différence n'est pas statistiquement significative. Dans l'étude canadienne (28) le même résultat a été observé au rachis (+ 0,6 versus - 3,2 %) et une différence statistiquement significative a été observée au grand trochanter (+ 1,5 % versus - 2,7 %). Les variations dans la région du col fémoral n'étaient pas différentes entre les groupes. Ces deux études ayant été conduites selon le même protocole, leurs données ont été « poolées » afin d'augmenter la taille de la population étudiée et d'étudier a posteriori des sous-groupes (29). Ainsi, on montre que le bénéfice du traitement est au rachis lombaire de respectivement 2,9, 3,3 et 4,4 % pour les hommes, les femmes non ménopausées et les femmes ménopausées. En revanche, à l'extrémité supérieure du fémur l'effet thérapeutique n'est significatif que pour les femmes ménopausées. Dans ce regroupement d'études, 7 patients sous etidronate ont présenté 8 fractures vertébrales et 14 patients sous placebo ont eu 34 fractures vertébrales. Il n'y a pas eu de différence entre les groupes placebo et etidronate pour la tolérance.

*L'etidronate se prescrit à la dose de 400 mg/jour (Didronel®) 14 jours par trimestre. Le comprimé doit être pris à distance des repas, en principe à 10 heures du matin. La cure est suivie, pendant 2 mois et demi, de l'administration de calcium et éventuellement de vitamine D, à doses adaptées.*

*Les contre-indications sont l'insuffisance rénale sévère, la grossesse et l'allaitement.*

*c) Alendronate :*

L'alendronate a montré un bénéfice densitométrique chez des patients recevant des corticoïdes, et chez les patients souffrant de maladie de Cushing.

Une étude prospective a été conduite par Saag et coll chez des patients prenant 10 mg de prednisone par jour (dose médiane) (30). Dans cette étude d'une durée d'un an, 477 hommes et femmes ont été

randomisés pour recevoir soit le placebo, soit l'alendronate 5 mg/j, soit l'alendronate 10 mg/j. Tous les patients ont reçu 800 à 1000 mg de calcium et 250 à 500 unités internationales de vitamine D. Les maladies dont ils souffraient étaient en particulier : des polyarthrites rhumatoïdes (30 %) et des pseudopolyarthrites rhizoméliques (20 %). La densité osseuse a augmenté de manière statistiquement significative au rachis (2,1 et 2,9 % dans les groupes alendronate 5 et 10 mg), au grand trochanter (1,1 et 2,7 %), au col fémoral (1,2 et 1 %), et sur l'ensemble du squelette (0,4 et 0,7 %). La variation de la densité osseuse au rachis dans le groupe placebo était fonction de la durée de la corticothérapie : - 1 % chez les 34 % des patients traités depuis moins de 4 mois, - 0,6 % chez ceux traités depuis 4 à 12 mois, et + 0,2 % chez les patients traités depuis plus d'un an. En revanche ni la durée de la corticothérapie ni la maladie sous-jacente n'ont modifié la réponse à l'alendronate. Les fractures vertébrales ont été peu fréquentes : 2,3 % des patients dans les deux groupes alendronate (poolés) versus 3,7 % dans le groupe placebo. Une tendance à la réduction du nombre de fractures a été observée dans le groupe des femmes ménopausées. Le traitement a été généralement bien toléré, malgré une augmentation de fréquence des douleurs abdominales dans le groupe alendronate 10 mg par rapport aux autres groupes.

L'effet d'un traitement de 2 ans a été récemment rapporté (31). Il a été évalué dans une étude en double aveugle d'extension de l'étude précédente (30), portant sur 37,1 % de la population initiale. Les patients prenaient plus de 7,5 mg/j d'équivalent prednisone. Le bénéfice densitométrique s'est maintenu au cours de la deuxième année.

*L'alendronate se prescrit à la dose de 5 mg/j (Fosamax® 5 mg). Le comprimé doit être pris chaque jour au lever, à jeun, 30 minutes avant le premier repas, avec un grand verre d'eau peu minéralisée, en position debout ou assise.*

*Les contre-indications sont les maladies de l'œsophage retardant le transit oesophagien, l'impossibilité de se mettre en position verticale ou de se tenir assis pendant au moins 30 minutes, l'insuffisance rénale sévère, l'hypocalcémie, la grossesse et l'allaitement.*

*d) Risédronate :*

Le risédronate a été étudié chez 224 hommes et femmes commençant une corticothérapie au long cours, randomisés en 3 groupes : placebo, risédronate 2,5 mg/j, risédronate 5 mg/j (32). Après un an le groupe placebo a perdu 2,8 % de densité au rachis, alors que les groupes traités par risédronate n'ont pas eu de perte osseuse. Les différences de densité osseuse après un an de traitement entre le groupe risédronate 5 mg et le groupe placebo ont été respectivement de 3,8, 4,1, 4,6 %, au rachis, au col fémoral et au grand trochanter.

Une deuxième étude a été conduite chez 290 sujets ayant une ostéoporose cortisonique, recevant des corticoïdes depuis plus de 6 mois (33). Tous recevaient 1 g/j de calcium et 400 UI/j de vitamine D, et avaient été randomisés entre risédronate et placebo. Dans le groupe risédronate 5 mg la densité osseuse a augmenté après un an de 2,9, 1,8 et 2,4 % au rachis lombaire, au col fémoral, et au grand trochanter.

Une étude a été récemment conduite chez 120 femmes souffrant de polyarthrite rhumatoïde et recevant des corticoïdes au long cours (34). Au terme des 2 ans, la dose de 2,5 mg/j de risédronate s'est avérée capable de prévenir la perte osseuse au rachis et au grand trochanter, contrastant avec une perte osseuse observée dans le groupe placebo.

*Le risédronate se prescrit à la dose de 5 mg/j (Actonel® 5 mg). Le comprimé doit être pris chaque jour soit le matin à jeun, 30 minutes avant le premier repas, soit à tout autre moment de la journée, à au moins 2 heures de distance de toute prise d'aliments ou de boissons, et au moins 30 minutes avant le coucher, avec un grand verre d'eau peu minéralisée, en position debout ou assise.*

*Les contre-indications sont l'insuffisance rénale sévère, la grossesse, l'allaitement et l'hypocalcémie.*

*e) En résumé :*

En 1999 Homick et coll ont présenté une méta-analyse basée sur 15 essais thérapeutiques de biphosphonates (35) (incluant d'autres molécules et d'autres études que celles décrites ici, mais pas le risédronate). Leur conclusion est que les biphosphonates sont efficaces à la fois dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique au rachis lombaire. En moyenne l'effet thérapeutique sur la densité rachidienne (c'est-à-dire la différence observée entre les groupes de patients traités et les groupes de patients contrôles) est estimé à 4 % (IC 95 % : 2,5-5,5). Au col fémoral la modification de la densité minérale osseuse est de 2,1 % (IC 95 % : 0,2-4) (non

significative). En 2002, la revue de 45 études a conclu à la supériorité de l'association bisphosphonates et vitamine D sur les autres traitements (36).

Une réduction de 24 % de la fréquence des fractures vertébrales est observée, qui n'atteint pas le seuil statistique. L'incidence fracturaire en 1 an est nulle chez les femmes non ménopausées (tableau 2). En revanche des analyses a posteriori indiquent un effet anti-fracturaire possible chez les femmes ménopausées. Il n'existe pas de preuve d'efficacité sur l'incidence des fractures périphériques.

## E - RECOMMANDATIONS

La stratégie individuelle suivante est proposée pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique. L'efficacité de cette stratégie n'a pas été étudiée sur l'incidence des fractures ; il s'agit d'un accord professionnel.

### 1) Les différents médicaments

#### *a) L'apport de calcium*

L'apport de calcium et de vitamine D à doses physiologiques, l'hormonothérapie substitutive chez les sujets hypogonadiques (notamment hommes hypogonadiques et femmes ménopausées) présentent une justification physiopathologique. Il n'existe toutefois pas de preuve du bénéfice de ces spécialités pharmaceutiques dans la prévention de l'ostéoporose lors de l'instauration d'une corticothérapie et l'on ne dispose pas de preuve d'effet densitométrique fémoral ni de l'effet anti-fracturaire de ces traitements dans l'ostéoporose cortisonique.

#### *b) Les bisphosphonates*

Trois bisphosphonates (alendronate 5 mg, étidronate 400 mg, risédronate 5 mg) sont utilisés dans l'ostéoporose cortisonique. Ils sont efficaces à la fois dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique au rachis lombaire. De plus, au col fémoral, un effet densitométrique significatif a été observé avec l'alendronate et le risédronate.

Les contre-indications des bisphosphonates sont l'insuffisance rénale sévère, les maladies de l'œsophage, la grossesse et l'allaitement, l'hypocalcémie.

- L'étidronate se prescrit à la dose de 400 mg/jour (Didrone<sup>®</sup>) 14 jours par trimestre. Le comprimé doit être pris à distance des repas, en principe à 10 heures du matin. La cure est suivie, pendant 2 mois et demi, de l'administration de calcium et éventuellement de vitamine D, à doses adaptées.
  
- L'alendronate se prescrit à la dose de 5 mg/j (Fosamax<sup>®</sup> 5 mg). Le comprimé doit être pris chaque jour au lever, à jeun, 30 minutes avant le premier repas, avec un grand verre d'eau peu minéralisée en position debout ou assise.
  
- Le risédronate se prescrit à la dose de 5 mg/j (Actonel<sup>®</sup> 5 mg). Le comprimé doit être pris chaque jour soit le matin à jeun, 30 minutes avant la premier repas, soit à tout autre moment de la journée, à au moins 2 heures de distance de toute prise d'aliments ou de boissons, et au moins 30 minutes avant le coucher, avec un grand verre d'eau peu minéralisée, en position debout ou assise.

## 2) Stratégie thérapeutique de prévention et de traitement de l'ostéoporose cortisonique

L'intérêt de la densitométrie osseuse est moindre au cours de l'ostéoporose cortisonique que lors de l'ostéoporose post-ménopausique. En effet, au cours de l'ostéoporose cortisonique, l'incidence fracturaire vertébrale est élevée pour un densité osseuse apparemment peu diminuée. Ceci laisse penser que d'autres facteurs, non quantitatifs, interviennent dans la fragilité osseuse observée au cours de la corticothérapie, ce qui distingue cette ostéoporose de l'ostéoporose post-ménopausique.

LA PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE DOIT ETRE SYSTEMATIQUEMENT ENVISAGEE LORS DE L'INSTAURATION D'UNE CORTICOTHERAPIE POUR PLUS DE TROIS MOIS, QUELLE QUE SOIT LA DOSE (ACCORD PROFESSIONNEL).
---

### 1) *Mesures générales :*

Elles sont systématiques :

- utiliser la corticothérapie à la dose la plus faible possible, pendant la durée la plus courte possible, et favoriser les voies d'administration locales (infiltration, inhalation),
- rechercher et traiter les autres facteurs de risque d'ostéoporose :
  - hypogonadisme : traitement hormonal substitutif dans les deux sexes (en dehors d'éventuelles contre-indications en particulier liées à la maladie sous-jacente),
  - autres endocrinopathies : hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie...
  - autres traitements ostéopénisants,
  - immobilisation ou manque d'activité physique.
- rechercher et traiter une carence en calcium ou en vitamine D. Le dosage de la calcémie et de la phosphorémie sont systématiques. Les carences calciques peuvent être traitées par l'ajustement de l'alimentation, ou par compléments médicamenteux. L'apport calcique quotidien doit être de 1500 mg. L'apport en vitamine D doit être de 800 UI/j.
- rechercher et traiter de manière optimale le risque de chute.

## 2) Traitement :

Il est recommandé d'envisager un traitement en cas de dose  $\geq 7,5$  mg/j d'équivalent prednisone prévue pour plus de 3 mois ou en cours depuis plus de 3 mois.

### a) Femmes ménopausées :

Les femmes ménopausées doivent être considérées à risque élevé d'ostéoporose cortisonique, en cas d'antécédent de fracture par fragilité osseuse.

Un traitement par biphosphonate sera mis en route. Le choix entre l'alendronate, l'étidronate, ou le risédronate repose essentiellement sur la tolérance et les contre-indications relatives.

En l'absence de fracture, une densitométrie peut guider l'indication. Le seuil de décision thérapeutique doit être un T score rachidien ou fémoral (zone totale)  $< - 1,5$ . Le T score est la différence entre la densité osseuse du sujet et celle de l'adulte jeune. Il s'exprime en écart-type.

Ce seuil a été choisi à partir des données du tableau ci-dessous :



**Comparaison des valeurs initiales de T score et de l'incidence des tassements vertébraux (TVi %) après un an de suivi dans les groupes placebo des études étidronate (1) alendronate (2) et risédronate (3, 4)**

Etude	1		2		3		4	
	T score	TVi	T score	TVi	T score	TVi	T score	TVi
<b>Population</b>								
Femmes ménopausées	- 2,1	21,9	- 1,5	13,0	- 1,2	20,8	- 1,9	12,5
Femmes non ménopausées	- 0,3	0	- 0,6	0	0	0	- 0,7	0
Hommes	- 0,8	12	- 1,1	2,1	- 0,5	23,5	- 1,7	23,8
TOTAL	- 1,4	15,4	- 1,1	5,9	- 0,7	17,3	- 1,7	15

**b) Femmes non ménopausées et hommes :**

Il est recommandé de pratiquer une densitométrie du rachis et de l'extrémité supérieure du fémur. Le choix du seuil  $T < - 1,5$  à l'un au moins de ces sites repose sur les données du tableau ci-dessus.

- Si  $T \leq - 1,5$  à l'un au moins de ces sites : un traitement par biphosphonate sera mis en route (Accord professionnel). Il existe un bénéfice densitométrique rachidien et fémoral pour l'alendronate et le risédronate, seulement un bénéfice rachidien pour l'étidronate. En l'absence d'expérience de l'usage des biphosphonates chez les femmes enceintes, une contraception efficace doit être suivie pendant ce traitement par les femmes non ménopausées. L'insuffisance rénale sévère est une contre-indication au traitement par biphosphonate.
- Si  $T > - 1,5$  : seules les mesures générales sont indiquées. La poursuite de la corticothérapie, en particulier en cas d'augmentation ou d'une fluctuation importante des doses, peut justifier de répéter la densimétrie un an plus tard (Accord professionnel).

*3) Suivi thérapeutique :*

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 corticothérapie peut justifier la pratique d'une densitométrie un 1 après le début du traitement par corticoïdes par voie générale quelle que soit la dose en cours.

## REFERENCES

1. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:629-50.
2. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ III. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994;15:551-5.
3. 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. *Br Med J* 1996;313:344-6.
4. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
5. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983;309:265-8.
6. Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Am Rheum Dis* 1995;54:801-6.
7. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Stoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis : a comparative study. *Thorax* 1991;46:803-6.
8. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995;54:49-52.
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. Laan RF, Buijs WC, van Erning LJ, Lemmens JA, Corstens FH, Ruijs SH et al. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 1993;52:5-9.
11. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S et al. Bone loss in response to long - term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990;8:39-51.
12. Reid IR, Evans MC, Wattie DJ, Ames R, Cundy TF. Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporosis Int* 1992;2:103-5.
13. Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term and lumbar spine in glucocorticoid therapy. *Arch Inter Med* 1990;150:2545-8.
14. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14:1061-1066.
15. Chappard D, Legrand E, Basle MF, Fromont P, Racineux JL, Rebel A, Audran M. Altered trabecular architecture induced by corticosteroids : a bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 1996 ;11: 676-685.

- 15 bis. Weinstein RS, Chen J, Powers CC et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast by glucocorticoids. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 1041-1048.
16. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998;102:274-82.
- 16 bis. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone architecture and remodeling in glucocorticoid-induced and post menopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001 ; 16 : 97-103.
17. Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, Portero N, Daifotis A, Yates AJ et al. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis : a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res* 2000;15:754-762.
18. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999;104:1363-74.
19. Adachi JD, Cranney A, Goldsmith C et al. Intermittent cyclic therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 1994;21:1922-1926.
20. Mulder H, Struys A. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of steroid-induced bone loss. *Br J Rheumatol* 1994;33:348-50.
21. Struys A, Snelder AA, Mulder H. Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med* 1995;99:235-42.
22. Diamond T, Mc Guigan L, Barbagallo S, Bryant C. Cyclical etidronate plus ergocalciferol prevents glucocorticoid-induced bone loss in postmenopausal women. *Am J Med* 1995;99:235-242.
23. Wolfhagen FH, Van Buuren HR, Den Ouden JW et al. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. *J Hepatol* 1997;26:325-330.
24. Pitt P, Li F, Todd P, Webber D, Pack S, Moniz C. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long term oral corticosteroid treatment. *Thorax* 1998;53:351-356.
25. Geusens P, Dequeker J, Vanhoof J et al. Cyclical etidronate increases bone density in the spine and hip of postmenopausal women receiving long term corticosteroid treatment. A double blind, randomised placebo controlled study. *Ann Rheum dis* 1998;57:724-727.
26. Jenkins EA, Walker-Bone KE, Wood A, Mc Crae FC, Cooper C, Cawley MID. The prevention of corticosteroid-induced bone loss with intermittent cyclical etidronate. *Scand J Rheumatol* 1999;28:152-156.
27. Roux C, Oriente P, Laan R, Hughes RA, Ittner J, Goemaere S et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1128-33.
28. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-387.

29. Adachi JA, Roux C, Geusens P, Pitt PI, Cooper C, Momiz C et al. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid-induced bone loss. *J Rheumatol* 2000, in press.
30. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-299.
31. Adachi JA, Saag KG, Delmas PD, Libermann UA, Emkey DE, Seeman E et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 202-211.
32. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* ; 1999;42:2309-2318.
33. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Ensebio RA, Devogelaer JP. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women : a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-1013.
34. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NFA, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, Nagant de Deuxchaisnes D, Russel RGG. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporosis Int* 2000;11:331-337.
35. Homik JE, Cranney A, Shea B et al, Tugwell P, Wells G, Adachi JD et al. A metaanalysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid induced osteoporosis. *J Rheumatol* 1999;26:1148-1157.
36. Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis : a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002 ; 17 : 1512-1526.

**ANNEXE 1**

**SPECIALITES PHARMACEUTIQUES PROPOSEES DANS L'OSTEOPOROSE CORTISONIQUE**

SPECIALITES	INDICATIONS AMM	INDICATIONS REMBOURSABLES
ACTONEL® 5mg, comprimé (risédronate)	Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie (supérieure à 3 mois), par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.	Idem AMM
DIDRONEL® 400mg, comprimé (étidronate)	Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent-prednisone.	Idem AMM
FOSAMAX® 5mg, comprimé (alendronate)	Prévention de la perte osseuse chez les patients nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent-prednisone.	Non remboursable